

APPUNTI

I seguenti appunti sono stati presi durante le lezioni del docente indicato in prima pagina o nell'area riservata all'intestazione. Sono sicuramente uno strumento, se letti prima della lezione, per meglio seguire la spiegazione del docente e riuscire quindi a produrre degli appunti personali sicuramente più efficaci per se stessi. Come altrove specificato, non sostituiscono assolutamente i libri consigliati, fonti di maggior approfondimento e quindi di maggior professionalità.

Le figure e i grafici citati all'interno del testo sono stati rimossi per problemi di CopyRight, ma sono facilmente rintracciabili sul web.

Sono ben accette correzioni e integrazioni da parte di colleghi e docenti.

A cura di:

Antonio Gualtieri

(Dicembre 2011)

FISIOLOGIA

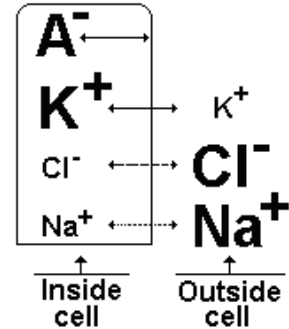
Prof. Marco Alessandro Minetto

Testo consigliato: AAVV – *Fisiologia dell'uomo* – edizioni Ermes 2002

Elettrofisiologia nervosa e cardiaca.

Potenziale di membrana a riposo. Meccanismo da cui dipende la vita di una cellula.

La membrana plasmatica è una membrana selettiva che assicura il mantenimento di differente composizione tra il citoplasma e il liquido extracellulare. La membrana è composta da lipidi e proteine. Le proteine servono alla regolazione della permeabilità della membrana, quindi a dare soluzione di continuità alla membrana che altrimenti sarebbe impermeabile; questa permeabilità permette a ciò che sta fuori di entrare nella cellula: questo processo (il glucosio entra nelle cellule) è ciò che ci permette di vivere. Il poro della proteina può essere aperto o chiuso e quindi le diverse sostanze presenti all'esterno possono entrare o meno.



Il potenziale di membrana a riposo è la differenza di potenziale tra i due versanti della membrana in una cellula a riposo (si parla di cellule eccitabili → tessuto muscolare e nervoso). In condizione di riposo funzionale esiste una differenza di potenziale tra dentro e fuori, cioè le cariche elettriche che stanno fuori sono diverse da quelle dentro, per cui l'interno è elettropositivo (poche cariche positive e molte negative) e l'esterno elettronegativo (poche cariche negative e molte positive).

All'interno ci sono anioni fissi, anioni perché cariche negative e fissi perché non si muovono. All'esterno invece ci sono molti cationi, ioni con carica +, in particolare ioni Sodio (Na⁺). Il potenziale all'interno è di -70mV, quindi 70mV in meno rispetto all'esterno. Da cosa dipende la differenza di potenziale? Ineguaglianza nella concentrazione di certe sostanze all'interno e all'esterno della cellula. Le proteine quindi consentono di mantenere certi gradienti di concentrazione.

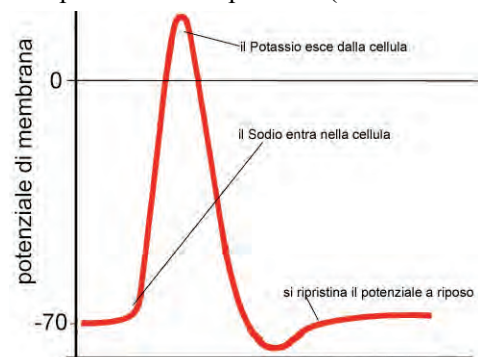
Potenziale di azione. Meccanismo da cui dipende l'attivazione di una cellula; è la variazione rapida del potenziale rispetto al valore di riposo.

Quando la cellula si debba attivare, ciò che sottende all'attivazione è questo potenziale di azione, quindi velocemente, transitoriamente e reversibilmente il potenziale diventa elettropositivo all'esterno (+30mV), grazie all'ingresso nella cellula di ioni di Sodio (Na⁺).

A riposo nella cellula ci sono tanti anioni (A⁻) e Potassio (K⁺), mentre all'esterno ci sono Sodio (Na⁺) e Cloro (Cl⁻). Basta che entrino un po' di ioni Na⁺ per far sentire alla cellula la loro positività: in questo caso le proteine canale di membrana a controllo di potenziale si aprono e quindi consentono un ingresso massiccio di Na⁺ (analogia col cavallo di Troia).

La sequenza degli eventi è pressappoco la seguente: entrano poche cariche positive (non succede nulla) → il potenziale passa da -80 a -70mV. Quando si passa a -60mV (soglia), le proteine canale a controllo di potenziale rilevano la variazione di potenziale e si aprono → massiccia entrata di Na⁺. Raggiunta la soglia, la cellula si depolarizza, questo perché prima la cellula è polarizzata (dentro è - e fuori +) e poi depolarizzata (dentro + e fuori +). Il passo successivo è la ripolarizzazione, quindi deve tornare nello stato di riposo, facendo fuoriuscire cariche positive, che sono rappresentate dagli ioni K⁺, naturalmente presenti nella cellula.

Quando si raggiunga il potenziale soglia si aprono subito le proteine selettive per il Na⁺ (presente all'esterno), e subito dopo, un po' più lentamente, le proteine selettive per il K⁺ (all'interno) (sono altre, non le stesse), che quindi permette con la sua



fuoriuscita la ripolarizzazione della cellula. Alla fine della ripolarizzazione ci si ritrova con Na^+ dentro e K^+ fuori, ma si deve tornare allo stato di partenza. Ciò avviene grazie ad una proteina, la pompa sodio-potassio, che scambia 3Na^+ (che si trova dentro) con 2K^+ (fuori), quindi il bilancio finale è negativo, perché dentro ci sono gli anioni fissi (cariche negative che non si muovono dalla cellula) e in più il risultato della pompa sodio-potassio è più cariche positive uscite di quante ne siano entrate.

Il muscolo cardiaco è simile a quello scheletrico, solo che non è striato. Sono presenti delle cellule che costituiscono il tessuto specifico di conduzione e sono concentrate nel nodo del seno (o nodo seno-atriale), il quale costituisce il fisiologico pacemaker del cuore, dove viene generato l'eccitamento miocardico. Bisogna capire perché nel nodo del seno si generi spontaneamente questo stimolo. Le cellule del tessuto specifico di conduzione (= del nodo seno-atriale) non hanno un potenziale di membrana a riposo stabile, ma tendono spontaneamente al raggiungimento del potenziale soglia. Questo è possibile perché le proteine che regolano l'entrata del Na^+ non sono perfettamente chiuse (semipermeabilità della membrana), ma permettono l'ingresso graduale di Na^+ (uno ione dopo l'altro al ms), raggiungendo così la soglia necessaria ad attivare il potenziale di azione. Prima l'impulso fa contrarre gli atri, poi arriva al nodo atrioventricolare e quindi contrae i ventricoli.

Altro nodo è il nodo atrioventricolare da cui l'eccitamento miocardico si propaga. Il nodo atrioventricolare, tra atrio e ventricolo, è collegato al nodo seno-atriale tramite 3 fasci internodali, strutture che conducono l'impulso fra due strutture, in questo caso i due nodi. Nel nodo atrioventricolare l'impulso si ferma. (vedi più avanti per il "perché si ferma").

Chi è che dice alle prime cariche positive di entrare nella cellula? L'interazione tra cellule: nel sistema neuro muscolare, quando un motoneurone deve comunicare alla cellula muscolare che deve attivarsi, il motoneurone rilascia il neurotrasmettitore acetilcolina (ACh) → si lega ai recettori (canale a controllo di ligando) per l'acetilcolina, proteine che si aprono (modifica conformazionale) e in questo modo fanno entrare la critica quantità di ioni Sodio per raggiungere la soglia, permettendo alle proteine canale a controllo di potenziale di far entrare la massiccia quantità di ioni Sodio.

Conduzione assonale. Assone = fibra nervosa = nevrassa = cilindrassa. Sul soma di un neurone arrivano molteplici informazioni da più neuroni, ed in più i corpi nervosi sono influenzati da stimoli umorali, sotto forma di sostanze chimiche.

Il potenziale di azione si genera nel soma del neurone (nel SNC) e viene condotto tramite l'assone fino all'organo target (SNP). Sulla membrana dell'assone ci sono proteine canale a controllo di potenziale per porzioni contigue di assone: entrano cariche positive nel soma del neurone che migrano nell'assone, quindi si attivano le prime proteine e poi a catena le altre. Questo meccanismo si basa su un gradiente di concentrazione e su un gradiente elettrico. Quando il potenziale di azione raggiunge i bottoni sinaptici, si libera l'acetilcolina immagazzinata (prodotta dal soma e trasportata fino ai bottoni sinaptici con proteine dedicate).

La **velocità di conduzione** dello stimolo va da 50 a 120 m/sec: la velocità dipende dal calibro dell'assone, perché con molta superficie si hanno più proteine e quindi possono entrare più ioni Sodio. Altro elemento che influisce sulla velocità di conduzione è la presenza o meno (neuroni amielinici) della guaina mielinica, fibra isolante intorno all'assone: questa rappresenta una soluzione di continuità, formando blocchi di mielina che si interrompono costituendo i nodi di Ranvier. Dove c'è il rivestimento mielinico (soluzione di continuità per la conduzione), non possono avvenire flussi ionici, possibili solo nei nodi → conduzione saltatoria. In biologia ed in neurofisiologia, si definisce conduzione saltatoria la propagazione di un potenziale d'azione lungo le porzioni mielinate degli assoni. Il termine "saltatoria" si riferisce al fatto che, proprio in virtù della presenza della mielina, che funge da isolante, l'onda di depolarizzazione non procede in modo continuo lungo la membrana cellulare dell'assone stesso ma è costretta a "saltare" fra le porzioni prive di mielina (i cosiddetti nodi di Ranvier). Questo tipo di conduzione ha il vantaggio di aumentare la velocità alla quale l'impulso nervoso viene trasmesso: nelle fibre nervose mielinate,

infatti, tale velocità varia da pochi millimetri fino ad oltre 100 m/s, laddove nelle fibre amieliniche le velocità si attestano intorno a poche frazioni di metri al secondo.

Tra i bottoni sinaptici dell'assone e la cellula muscolare o neuronale che sia c'è uno spazio sinaptico, uno spazio di connessione. L'acetilcolina deve migrare nello spazio sinaptico.

Le sinapsi possono essere chimiche (sostanze rilasciate da un neurone per comunicare con la cellula successiva → acetilcolina, noradrenalina, dopamina) o elettriche.

La **sinapsi elettrica** si trova a livello del miocardio (nodo seno atriale, in prossimità dello sbocco della vena cava nell'atrio destro). Le cellule del miocardio sono continue (il citoplasma dell'una si continua in quella dell'altra grazie a proteine canale → ponti) e contigue (sono vicine) e grazie a ciò si propaga la depolarizzazione della prima cellula → sinapsi elettrica. Le cellule del miocardio, in quanto collegate da proteine canale, si possono quindi dire in continuità citoplasmatica e contiguità cellulare. Il potenziale di azione si propaga quindi come si propagano le onde circolari prodotte da un sasso lanciato nell'acqua.

Il potenziale d'azione è un segnale elettrico → tutto o nulla, una cellula o si attiva o non si attiva.

La trasmissione dello stato di attivazione di un neurone avviene mediante un codice di frequenza. Ponendo che per sollevare 1kg e 10kg serve lo stesso numero di fibre muscolari (non è così), ciò che cambia è la frequenza di attivazione, che in questo caso potrebbe essere rispettivamente di 7 volte/sec e 20 volte/sec. Questo perché non esiste modulazione d'ampiezza. Bassa frequenza di attivazione → poca intensità, elevata frequenza di attivazione → elevata attività.



By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri



Riflesso miotattico.

Cosa succede quando percuoto il tendine rotuleo (riflesso patellare)? Se percuoto il tendine, questo si accorcia (i capi si avvicinano) e quindi il muscolo si distende, ma perché allora si contrae? La distensione del muscolo attiva i fusi neuromuscolari: ci sono fibre (fuso), avvolte da terminazioni nervose della fibra 1a (un neurone sensitivo), le quali attivano, a livello del midollo spinale e tramite connessione monosinaptica, il motoneurone- α che a sua volta fa contrarre il muscolo → **riflesso miotattico**. Il muscolo non rimane contratto perché il fuso non rimane contratto (un solo colpo di martelletto) e per l'esistenza del **riflesso miotattico inverso**, generato dall'organo tendineo del Golgi, che comunica col motoneurone tramite la fibra 1b. Questa fibra comunica, a livello del midollo, con un piccolo interneurone inibitore che si esaurisce a livello del midollo; questo interneurone inibisce il motoneurone- α e quindi la contrazione muscolare cessa.

Recettori.

Approccio anatomico o topografico → scompongo il fenomeno e ne analizzo le singole parti.

Esterocettori → ricevono informazioni provenienti dall'ambiente esterno (es. nocicettori sul palmo della mano). Si dividono in:

1. Chemocettori → stimoli di natura chimica.
2. Meccanocettori → stimoli di natura meccanica (pacca sulla spalla).
3. Termocettori → sensibilità a stimoli termici (mano su stufa).
4. Nocicettori → mecano-chemo-termocettori modificati, sensibili a stimoli dolorosi (es. mano su fiamma).

Interocettori (o interorecettori) → ricevono informazioni provenienti dall'ambiente interno. Si dividono in:

1. Chemocettori → ad esempio sensibili all'acidosi causata nel muscolo da una contrazione isometrica prolungata (accumulo di AL).
2. Recettori viscerali → sensibili alla distensione della muscolatura liscia. Quando la muscolatura si distende troppo, i recettori viscerali se ne accorgono e informano il SNC.
3. Propriocettori → sensibili alla posizione ed al movimento di un arto; es. fusi neuromuscolari (recettore di distensione per il muscolo), organo muscolo tendineo del Golgi (recettore di distensione del tendine, localizzato nel punto di passaggio tra muscolo e tendine).

Si può **allenare la sensibilità propriocettiva**? Le tavolette propriocettive producono stimoli per la sensibilità propriocettiva: con le tavolette stimoliamo muscoli e tendini a tornare rispettivamente ipertrofici e rigidi dopo un periodo di immobilizzazione. Il tendine diventa lasso molto più velocemente di quanto un muscolo diventi ipotrofico → lo sportivo è caratterizzato da tendini rigidi. In seguito a stimoli "allenanti" si va a creare un adattamento e quindi si ha quel complesso processo chiamato allenamento.

Il fuso neuromuscolare è un insieme di piccole cellule muscolari inserite nel contesto del muscolo; hanno la caratteristica di essere avvolte da terminazioni di neuroni sensitivi del tipo 1a. Quando il muscolo si allunga, le cellule del fuso si distendono e parte un impulso dalle fibre 1a, impulso che attiva a livello midollare il motoneurone- α , il che significa accorciamento del muscolo → arco riflesso.

Il motoneurone- γ innerva le cellule del fuso ed è attivato da un ramo collaterale del motoneurone- α : ciò accade per far contrarre il fuso insieme alle cellule extrafusali (le cellule muscolari), in quanto se non si accorciasse non sarebbe in grado di rilevare una successiva distensione.

Classificazione degli assoni.

I neuroni motori sono neuroni efferenti se portano informazioni dal centro midollare alla periferia. I neuroni motori sono neuroni afferenti se invece portano informazioni dalla periferia al centro midollare.

Le fibre nervose si possono dividere in 3 grandi categorie A, B, C.

- Le fibre A hanno rivestimento mielinico a livello dei nervi periferici (si trovano nel sistema motorio somatico).
- Le fibre B, mieliniche, sono a livello del sistema motorio autonomo (o viscerale), diverso dal sistema motorio somatico (quello che controlla i muscoli, composto da fibre A).
- Le fibre C sono invece amieliniche.

Le fibre più veloci conducono l'impulso a 120m/s, le più lente a 0,5m/s.

Le fibre A si dividono a loro volta in A- α (120m/s), A- β (100m/s), A- δ (60-80m/s).

Le fibre si possono poi dividere in I, II e III:

- con il numero I distinguiamo le mieliniche a livello periferico di tipo A- α afferenti.
- Con il numero II ci riferiamo a fibre mieliniche A- β afferenti.
- Con il numero III ci riferiamo a fibre A- δ afferenti.

Con le lettere A, B e C classifichiamo le fibre in base a dove si trovano; con le lettere α , β e δ ci riferiamo alla velocità di conduzione dell'impulso; con i numeri I, II e III ci riferiamo a fibre A- α , A- β , A- δ afferenti. Se si dice soltanto A- α , ci si riferisce ad una fibra efferente.

Le fibre I si dividono in fibre 1a → dai fusi neuromuscolari e in fibre 1b → dai recettori tendinei sensoriali.

Eccezione fanno le fibre γ , motoneuroni amielinici efferenti (per i fusi neuromuscolari), quindi fibre lente, in modo tale da non far accadere che il fuso si distenda prima del muscolo: infatti se ad accorciarsi è prima il muscolo e poi il fuso, la stessa sequenza degli eventi deve avvenire in allungamento, quindi di nuovo prima il muscolo e poi il fuso.



Sistema nervoso centrale (SNC).

Il SNC è composto da encefalo + midollo spinale: se vogliamo indicare solo l'encefalo parliamo di SN sovra assiale o sovra spinale.

A qualunque livello si sezioni il **midollo spinale** si trova la sostanza bianca perifericamente e la sostanza grigia centralmente a forma di H. La sostanza grigia è l'aggregazione di più corpi nervosi, mentre la sostanza bianca è costituita dagli assoni. A seconda del livello di sezione cambia la conformazione della sostanza grigia. Infatti a livello cervicale (innervazione arti superiori) e lombosacrale - coccigea (innervazione arti inferiori) la sostanza grigia è maggiore rispetto al livello toracico (pochi muscoli da innervare).

I **neuroni sensitivi** di primo ordine mettono in collegamento la periferia col midollo. Il neurone sensitivo di secondo ordine prende l'informazione a livello midollare e la porta a livello più craniale nel SN sovra midollare (es. tronco encefalico). Il neurone sensitivo di terzo ordine porta l'informazione fino alla corteccia cerebrale. Il neurone sensitivo di primo ordine ha una conformazione particolare: corpo cellulare in mezzo (a livello del ganglio della radice dorsale del nervo spinale), un prolungamento assonale periferico (da cui arriva l'informazione) e un prolungamento assonale centrale che entra nella sostanza grigia del midollo (nel corno posteriore). Il corno anteriore del midollo (corni anteriori + sostanza intermedia + corni posteriori = midollo spinale) è fatto da corpi cellulari di motoneuroni α e γ . Il corno posteriore è costituito dai corpi cellulari dei neuroni sensitivi di secondo ordine (prendono l'informazione che arriva al midollo e la mandano verso l'alto). Il nervo spinale è composto da un tronco comune (costituito da fibre sia efferenti che afferenti).

L'**encefalo** è costituito da tronco encefalico, cervelletto e cervello. Il tronco encefalico è costituito da bulbo, ponte e mesencefalo, con dorsalmente il cervelletto. Sopra al mesencefalo c'è il prosencefalo, costituito da diencefalo e telencefalo.

A livello del tronco encefalico si distingue nuovamente una sostanza grigia ed una bianca, ma i corpi cellulari dei neuroni sono aggregati in nuclei sparsi nel tronco encefalico e non più in una unica zona come quella ad H del midollo. Questi nuclei sono nuclei di nervi cranici. Gli interneuroni costituiscono anche loro dei nuclei esclusivi per loro. La sostanza bianca è anche qui costituita da fibre che salgono e scendono.

Sopra al tronco encefalico c'è il **diencefalo**, costituito da talamo (sopra) e ipotalamo (sotto). Sotto l'ipotalamo c'è l'ipofisi (o ghiandola pituitaria): l'**ipofisi** si distingue in ipofisi anteriore (antero-ipofisi o adenoipofisi o ipofisi ghiandolare) costituita da tessuto ghiandolare e ipofisi posteriore (post-ipofisi o neuroipofisi o ipofisi nervosa) costituita da tessuto nervoso. La neuroipofisi è fatta dall'aggregazione di assoni di neuroni il cui corpo cellulare sta nell'ipotalamo. Ci sono sostanze (es. ADH → ormone antidiuretico → agisce a livello del rene) prodotte nell'ipotalamo e rilasciate dalla neuroipofisi che poi vanno ad agire in altri organi.

Sopra al diencefalo c'è il **telencefalo**, diviso in due emisferi: ciascun emisfero ha un lobo frontale, occipitale e fra i due uno temporale in basso e uno parietale in alto. Distinguiamo diversi lobi perché costituiti da cellule diverse, quindi con funzioni diverse. Lobectomia frontale → intervento che rimuoveva i lobi frontali (cfr. l'intervento fatto a Jack Nicholson in "Qualcuno volò sul nido del cuculo"): gli inventori di questa tecnica vinsero il premio Nobel. La rimozione dei lobi frontali comportava cambiamenti comportamentali; i lobi anteriori sono ciò che ci distinguono dagli animali, sono i centri delle funzioni superiori.

Se i neuroni dell'ipotalamo non funzionano, non si produce o non si rilascia l'ormone ADH e quindi si ha una perdita eccessiva di liquidi → fino a 15 litri di urina al giorno (diabete insipido). Durante l'esercizio fisico la secrezione dell'**ADH** è molto elevata perché non bisogna perdere liquidi utilizzati per altre funzioni.

Brodmann classificò il telencefalo in una cinquantina di regioni in base ad un criterio anatomico, ovvero distinse le regioni in base a differenti popolazioni cellulari che quindi avevano funzioni diverse. [I neuroni dei lobi sono infatti organizzati in diversi strati di cellule: lo strato 1, il più esterno, ha dendriti apicali, ovvero concentrati in un polo; strato 2 → tanti interneuroni inibitori;

strato 3 → neuroni con corpo cellulare a piramide (cellule piramidali)]. L'evoluzione della classificazione di Brodmann fu una **rappresentazione funzionale**.

Parte anteriore dei lobi parietali → aree motorie = corteccia motoria (un ictus del lobo destro causa impaccio motorio dell'emi-faccia o emi-soma sinistro); parte posteriore dei lobi parietali → aree sensitive = corteccia sensitiva (dialoga con la corteccia motoria, per questo sono vicine); lobi frontali → funzioni superiori; lobo temporale, in alto → aree uditive; lobo occipitale → aree visive.

Spiegazione della diapositiva: "*Principi di funzionamento del SNC*". A destra c'è una sezione della corteccia motoria e a sinistra una sezione della corteccia sensitiva: è una **rappresentazione somatotopica**. In basso a destra è rappresentata una faccia, quindi significa che le cellule in quella posizione attivano i muscoli mimici della faccia; più in alto ci sono mano, avambraccio, braccio, tronco, coscia, gamba e piede. La rappresentazione somatotopica della mano è maggiore di quella della coscia: ciò significa che il movimento della mano è controllato da molte più cellule cerebrali di quante ce ne siano per la coscia. Il motivo per cui la mano ha più neuroni a livello della corteccia sta nel fatto che la mano ha bisogno di un maggior controllo motorio, dovuto alla maggior possibilità di movimento. Se si seziona il lobo parietale a livello della corteccia sensitiva (parte sinistra dell'immagine) si vedono le varie aree di neuroni sensitivi a cui arrivano informazioni: anche qui ci sono parti che hanno più neuroni perché necessitano di una sensibilità maggiore (es. mani). Anche la sensibilità è incrociata. La figura riportata è un'altra rappresentazione somatotopica, simile a quella spiegata.

Controllo motorio.

Abbiamo neuroni motori che regolano il funzionamento della muscolatura periferica.

Il **sistema piramidale** è l'insieme di neuroni piramidali (→ il corpo cellulare ha forma di una piramide): il neurone piramidale (→ efferente; o motoneurone di primo ordine o neurone cortico-spinale o neurone centrale, diverso da quelli periferici che partono ad esempio dal midollo e arrivano al piede) ha il corpo cellulare a livello della corteccia motoria e l'assone che scende dal telencefalo, al diencefalo e infine al tronco encefalico (mesencefalo, ponte, bulbo → piramidi bulbari); a livello delle piramidi bulbari l'assone passa da destra e sinistra o viceversa (= decussazione); il percorso prosegue nella sostanza bianca del midollo spinale e poi la fibra va a contrarre rapporto monosinaptico con un motoneurone di secondo ordine a livello del corno anteriore del midollo, nella sostanza grigia. L'impulso in queste fibre viaggia a circa 100m/s. Patologia tipica del sistema piramidale è l'ictus, che causa impaccio motorio contro-laterale.

Sistema extra-piramidale. Insieme di neuroni che dalla corteccia motoria arrivano al motoneurone di secondo ordine (o midollare o spinale) tramite una successione di neuroni: quindi non c'è un solo assone che dalla corteccia telencefalica arriva al corno anteriore del midollo nella sostanza grigia, ma l'impulso deve attraversare più sinapsi e non passa nel bulbo. Queste stazioni intermedie si prestano alla ricezione di altri impulsi oltre al solo comando motorio: quindi se riusciamo a modificare il nostro controllo motorio tramite sensazioni uditive, olfattive, visive ecc. lo dobbiamo al sistema extra-piramidale. Il fatto che l'impulso debba fare più strada serve a dar tempo alle sensazioni esterocettive di intervenire.

Il crampo è una contrazione dovuta a potenziali nervosi, ovvero è causato da un comando motorio di forte contrazione: ciò che non si sa è da dove origini questo comando → potrebbe nascere sia a livello midollare, sia essere causato da un "cortocircuito" durante il percorso dal midollo al muscolo interessato. La contrattura invece non è dovuta a un comando motorio.

Sistemi efferenti corticali. Sistema piramidale ed extra-piramidale sono complementari: in particolare il sistema piramidale serve ad iniziare il gesto, mentre quello extra-piramidale continua il gesto, contribuendo a stabilizzare i movimenti, impedendo che diventino ritmici → esempio di patologia del sistema extra piramidale è il morbo di Parkinson: bradicinesia e tremore a riposo. Il tremore è esempio di movimento ritmico. La terapia del morbo di Parkinson prevede la somministrazione di dopamina, un neurotrasmettitore che agisce tra i neuroni che compongono il

sistema extra-piramidale: in caso di morbo, la dopamina non viene più prodotta e quindi viene somministrata, con effetto di diminuire i sintomi della malattia.

Entrambi i sistemi devono funzionare bene per un controllo motorio efficiente.

Cervelletto. Le lesioni cerebellari possono essere dovute ad ischemia (necrosi cellulare) o a tumore (metastasi cellulare). Le conseguenze di una lesione cerebellare (e da qui si vede la sua importanza nel controllo motorio) sono calo di forza (quindi il cervelletto è fondamentale per il controllo motorio), asinergia (mancanza di coordinazione), dismetria (prova indice-naso → il dito si ferma prima o va a finire altrove), ritardo inizio/fine di movimento (al comando di camminare il paziente non parte e al comando di arresto non si ferma).

Funzionalmente (classificazione funzionale) il cervelletto distingue un lobo anteriore, uno posteriore e un lobo flocculo-nodulare (visibile solo da sotto). I tre lobi hanno conformazione diversa e quindi funzioni diverse. Altra classificazione è quella anatomica, che divide il cervelletto in 2 emisferi, divisi dal verme, ognuno dei quali emisferi si divide in zona intermedia e zona laterale. Verme e zona intermedia costituiscono lo spino-cerebello, ovvero quella parte che ha connessioni col midollo spinale. La zona laterale costituisce il cerebro-cerebello, parte che ha connessioni con la corteccia telencefalica. Esiste poi una parte non ben identificata (i cui neuroni si dicono a localizzazione diffusa, agglomerati dunque in più punti) che si chiama vestibolo-cerebello, il quale ha connessioni sia afferenti che efferenti con l'apparato vestibolare (orecchio interno).

Il controllo del tono muscolare (e quindi della postura) si realizza attraverso la contrazione tonica (= continua, diversa da fasica = non continua) riflessa dei muscoli antigravitari in risposta a informazioni (esempio del soleo che è sempre contratto per tenerci in piedi e del gastrocnemio che invece si contrae fascicamente solo quando camminiamo). La muscolatura antigravitaria è quella che ci tiene in piedi, che ci impedisce di cadere in avanti. Ciò che serve a questo controllo sono informazioni propriocettive, vestibolari e visive. La corteccia cerebellare è un centro di aggregazione delle informazioni prima citate, grazie alle quali avviene la contrazione tonica riflessa che ci permette di mantenere una postura eretta.

Trasmissione delle informazioni sensitive dalla periferia alla corteccia telencefalica. Le afferenze sono quelle nocicettive, termocettive, meccano recettive (tatto) e propriocettive. Tutto ciò che è grigio nel midollo è aggregato di corpi cellulari di neuroni, tutto ciò che è bianco è fibra. In particolare il corno anteriore della sostanza grigia contiene corpi cellulari di motoneuroni- α (controllano fibre extrafusali → muscoli) e γ (controllano i fusi neuromuscolari); nel corno posteriore della sostanza grigia ci sono invece corpi cellulari di neuroni sensitivi di secondo ordine (il corpo dei neuroni sensitivi di primo ordine sta invece a livello del ganglio della radice dorsale del nervo spinale). A livello del midollo, il neurone di 1° grado o contrae rapporto monosinaptico col motoneurone- α (nel corno anteriore) → Fibra 1A, oppure contrae rapporto monosinaptico con un interneurone (tra i due corni) → Fibra 1B, oppure contrae rapporto monosinaptico con un neurone sensitivo di secondo ordine che ribalta le informazioni verso l'alto. Le sensibilità meccano recettive e propriocettive hanno un percorso comune più dorsale rispetto alle sensazioni termocettive e dolorifiche che hanno un percorso comune anterolaterale.

Il neurone sensitivo di primo ordine può quindi contrarre rapporto monosinaptico con un neurone di secondo ordine, che avrà la fibra che sale verso il tronco encefalico posteriormente (sensibilità propriocettiva e meccano recettiva) o anteriormente (sensibilità termocettiva e nocicettiva).

I neuroni sensitivi di secondo ordine che passano attraverso il **pilastro posteriore** (→ informazioni propriocettive e meccanocettive) vanno dal midollo al bulbo, dove c'è un neurone sensitivo di terzo ordine che va dal bulbo al talamo (talamo + ipotalamo = diencefalo) → partenza bulbare, proiezione talamica; parte dei neuroni sensitivi di terzo ordine hanno proiezione cerebellare, quindi portano informazioni allo spino-cerebello; l'insieme delle fibre dei neuroni di terzo ordine dal bulbo al talamo costituisce il lemnisco mediale. Dal talamo alla corteccia telencefalica c'è un neurone sensitivo di quarto ordine. Il neurone sensitivo di quarto ordine ha quindi origine talamica e proiezione telencefalica diretta alla porzione posteriore del lobo parietale (→ corteccia sensitiva).

I neuroni sensitivi di secondo ordine che passano attraverso il **pilastro anteriore** (sostanza bianca antero-laterale) del midollo (→ informazioni termo e nocicettive) non arrivano al bulbo. Si distinguono infatti neuroni sensitivi di secondo ordine spino-mesencefalici, con origine midollare e proiezione mesencefalica, neuroni spino-ipotalamici (nell'ipotalamo ci sono nuclei molto importanti per la regolazione della funzionalità ormonale e delle funzioni viscerali) e neuroni spino-talamici. Dal talamo c'è un neurone sensitivo di terzo ordine con origine talamica e proiezione telencefalica (arriva nella porzione posteriore del lobo parietale). Possiamo concludere che le informazioni nocicettive e termocettive vengono condotte in più parti del SNC per poter decidere il da farsi (Fight or Flight = lotta o volo) utilizzando tutte le informazioni a disposizione.



By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri



Sistema nervoso autonomo (SNA).

SNA = SN viscerale = SN vegetativo. Controlla il miocardio, la muscolatura liscia dei visceri e dei vasi, le ghiandole esocrine ed endocrine. Il sistema motore somatico è costituito da motoneuroni- α (corpo nel corno anteriore e lunga fibra verso la periferia), mentre il sistema motore viscerale è costituito da 2 neuroni: il primo a livello della sostanza grigia, nella zona intermedia, e il secondo nel ganglio (vedi più avanti di quale ganglio si parla).

Le fibre del primo neurone sono **fibre colinergiche**, le quali rilasciano il neurotrasmettitore acetilcolina. Le fibre del secondo neurone possono invece essere colinergiche (neurone parasimpatico) o **adrenergiche** (rilasciano noradrenalina → neurone del sistema orto-simpatico).

Il SNA ha due componenti diverse: la componente simpatica ha prevalente funzione eccitatoria, mentre quella parasimpatica ha funzione inibitoria: l'attivazione di un organo è il risultato del bilanciamento tra questi due sistemi.

La stimolazione del simpatico comporta attivazione simpatoadrenergica. Le conseguenze sono: dilatazione della pupilla, riduzione della salivazione, aumento della FC, aumento della forza di contrazione del cuore, bronco dilatazione, riduzione della peristalsi. L'attivazione del parasimpatico causa l'opposto.

Sistema simpatico (= ortosimpatico). Il corpo cellulare del neurone 1 della suddivisione simpatica del SNA sta nella zona intermedia della sostanza grigia del midollo tra T1 e L3. La proiezione colinergica arriva nei gangli in cui si trovano i corpi cellulari del secondo neurone, gangli che possono essere paravertebrali o prevertebrali. Da questi gangli parte il secondo neurone che con la sua fibra noradrenergica arriva all'organo periferico bersaglio, per esempio alla muscolatura liscia della parete bronchiale, e lì rilascia NA (noradrenalina) dilatando i bronchi (altro esempio di organo bersaglio è il miocardio).

<p>Simpatico → ECCITA = Acceleratore Parasimpatico → INIBISCE = Freno</p>

La presenza in corpo di adrenalina è dovuta alla presenza della **ghiandola surrenale**. Questa è costituita da una parte corticale (esterna) e una midollare. Un ormone prodotto a livello della corticale del surrene è il cortisolo, indispensabile per la sopravvivenza, di cui il cortisone è un derivato sintetico. A livello della midollare del surrene si produce invece adrenalina e in minor misura anche NA. L'adrenalina è un derivato della NA. La midollare del surrene rilascia adrenalina quando stimolata dal neurone 1 colinergico (è un'eccezione, non si passa attraverso il neurone 2), che va ad innervare una cellula nervosa modificata della midollare surrenalica che a sua volta rilascia adrenalina. La cellula modificata della midollare surrenalica sostituisce il secondo neurone, entrambe cellule adrenergiche (una rilascia NA – il neurone – e l'altra A).

Nel **sistema parasimpatico** entrambi i neuroni sono colinergici. Il corpo cellulare del neurone 1 parte o dal tronco encefalico o nella porzione di midollo compresa tra S2 e S4. Il corpo cellulare del neurone 2 sta molto vicino o addirittura nello spessore della parete degli organi bersaglio. Ciò significa che l'assone del neurone 2 è assai breve, diversamente dalla fibra del neurone 2 del sistema simpatico. Tutte le caratteristiche sopraelencate possono essere indicate come differenze anatomiche fra sistema simpatico e parasimpatico. L'esercizio fisico di endurance comporta durante l'esercizio un ipertono simpatico → FC elevata, e a riposo un ipertono parasimpatico → FC bassa, circa 50bpm. Se il cuore di un atleta di endurance batte a 55bpm e quello di una persona normale a 75bpm, vuol dire che c'è una differenza di 20bpm. Essendo le ore a riposo circa 20 al giorno, l'atleta risparmia $20\text{bpm} \times 60\text{min} \times 20\text{h} = 24.000$ battiti risparmiati al giorno. Questo calcolo serve a dimostrare che il parasimpatico (= freno) è utile quanto lo è il simpatico.

Riassunto. Tonaca interna di contenimento + muscolatura liscia (intermedia) + tonaca esterna che serve a dare forma e proteggere: questa è una struttura comune al sistema bronchiale, esofago-gastroenterico e vascolare.

Il cerotto trans dermico utilizzato come trattamento dell'angina pectoris (dolore al torace provocato dall'insufficiente ossigenazione del muscolo cardiaco a causa di una transitoria diminuzione del flusso sanguigno (ischemia) attraverso le arterie coronariche), che si mette sul petto alle 8 e si toglie



alle 20, contiene acido nitrico, sostanza naturalmente prodotta a livello dell'endotelio da cui poi migra a livello del muscolo cardiaco: tale sostanza permette una vasodilatazione.

La tonaca muscolare liscia è sensibile alle stimolazioni del SNA. Quando si inizia un esercizio fisico, il sistema simpatico comporta una vasocostrizione a livello degli organi non utili al momento (ad esempio l'intestino) e vasodilatazione a livello muscolare, in quanto il muscolo ha bisogno di molto sangue per essere ossigenato.



By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri



Il muscolo.

Esistono diversi livelli a cui si può guardare il muscolo e sono i seguenti.

- Livello 1: guardare dentro alla cellula muscolare e capire come è fatta, per capire come funziona.
- Livello 2: guardare il muscolo e capire come funziona il rapporto tra cellule e motoneurone → unità motoria (= motoneurone- α + tutte le fibrocellule muscolari da questo innervate).
- Livello 3: guardare il tendine, quindi l'unità muscolo tendinea.

Il bodybuilding farmacologico arriva a riempire l'organismo ad esempio di Ca_2 : è come se invece di accelerare tranquillamente in auto si mettessero 3 elefanti a schiacciare l'acceleratore → si parte velocissimi, ma la macchina si rompe. Inoltre aumentando smisuratamente il diametro trasverso delle cellule muscolari, il sistema di vascolarizzazione diventa insufficiente. Ancora, il tendine non cresce più di tanto e non può reggere un muscolo troppo grande.

Livello 1: la cellula muscolare.

La cellula muscolare scheletrica si dice striata perché al microscopio presenta delle bande scure (actina + miosina) alternate a delle bande chiare (solo actina o miosina).

Il **rivestimento connettivale** del muscolo si chiama epimisio. 100-150 fibre muscolari costituiscono un fascicolo muscolare e il suo rivestimento si chiama perimisio; infine la singola fibra è rivestita dall'endomisio. Il tessuto connettivale permette al sistema vascolo nervoso di raggiungere la singola fibra. Il peritenonio è il tessuto connettivale che riveste il tendine.

Con il bodybuilding farmacologico le fibre muscolari aumentano il loro diametro trasverso, ma il tessuto connettivo non aumenta, quindi il sistema neuro vascolare diventa insufficiente.

Quando si parla di muscolo scheletrico, fibra = cellula, in quanto abbreviazione di fibrocellula.

Guardando una cellula muscolare si distinguono delle macchie più scure, i nuclei → cellula muscolare = cellula plurinucleata. Le bande scure A sono alternate a bande chiare I: all'interno della banda chiara I c'è una sottile linea, la linea Z. L'unità funzionale della cellula muscolare è il sarcomero, materiale compreso tra due successive linee Z. La contrazione del muscolo in toto è il risultato della contrazione in serie dei sarcomeri uno a fianco all'altro.

Le cellule muscolari sono costituite da **proteine**, sequenze di amminoacidi. Leucina, isoleucina e valina sono 20 degli amminoacidi fondamentali: in particolare sono amminoacidi a catena ramificata, diffusi nel modo delle palestre, anche se prima dell'esercizio fisico non servono a niente, in quanto il muscolo funziona a glucosio. I sarcomeri sono composti da 3 diversi tipi di proteine:

1. Proteine contrattili → actina e miosina.
2. Proteine regolatorie → troponina e tropomiosina.
3. Proteine strutturali → (distrofina). Le proteine strutturali hanno la stessa funzione dei tendini di ferro in una architettura, quindi danno la struttura al sarcomero: la struttura è fondamentale per permettere ad actina e miosina di essere messe in posizione tale da poter scorrere le une sulle altre; la linea Z non è altro che un insieme di proteine strutturali.

L'insieme di actina va a formare un **filamento sottile** di actina, il quale si inserisce sulla linea Z (insieme di proteine strutturali). L'altro estremo proietta verso il centro del sarcomero, senza però arrivarci. Il centro del sarcomero è rappresentato dalla linea M, insieme di proteine strutturali e anche regolatorie (in minor quantità).

Il **filamento spesso** che parte dal centro (linea M) è costituito da miosina: a differenza del filamento sottile (sequenza di molecole di actina) il filamento spesso è il risultato dell'aggregazione di molecole di miosina. Una molecola di miosina è costituita da due code attorcigliate con all'estremità due teste. Tali molecole si aggregano con le code che partono dalla linea M e teste verso la linea Z: si tratta quindi di 2 gruppi con origine nella linea M, uno però con le teste a destra e uno con le teste a sinistra. La banda scura che si alterna a quella chiara si presenta più scura per il semplice motivo che è il punto in cui c'è un maggior numero di proteine (actina si sovrappone a miosina). La banda scura mostra a sua volta delle sfumature: dove ci sono sia miosina che actina è proprio scura, mentre nei pressi della linea M, dove c'è solo miosina (a muscolo a riposo) → zona

H del sarcomero – c'è una zona più chiara che scompare quando il muscolo si contrae in seguito all'avvicinamento di due linee Z.

Filamenti spessi e sottili hanno ordine esagonale e nella zona in cui si incrociano, da una sezione trasversale, si osserverà un filamento spesso circondato da 6 filamenti sottili, con ordine esagonale.

Si distinguono **muscoli rossi e bianchi**: il muscolo può apparire più rosso perché ricco di mioglobina. Il sangue porta ossigeno con l'emoglobina e al livello del muscolo viene rilasciato affinché si leghi alla mioglobina, quindi più ossigeno = più sangue = rosso. Il muscolo bianco invece è più bianco perché contiene glicogeno, forma di aggregazione del glucosio (il glicogeno epatico serve a regolare la glicemia). Il glucosio circolante serve a mantenere la glicemia alta (il cervello va a glucosio), mentre il glicogeno a livello muscolare serve per gli sforzi fisici. Se però si saturano le riserve di glicogeno a livello epatico e muscolare, quello in eccesso muta in trigliceridi.

La classificazione dei muscoli in base al "colore" è una classificazione funzionale.

Le fibre rosse, per quanto riguarda il metabolismo, sono ossidative (funzionano con l'ossigeno), mentre quelle bianche sono glicolitiche. Esiste una categoria intermedia di fibre rosse che sono però rapide e glicolitiche. Per classificare quindi esattamente i muscoli, bisogna guardare la percentuale di miosina delle fibre: si possono distinguere 3 tipi di miosina con piccole differenze funzionali fra di loro. Tale differenza sta nella forma delle teste, diversità dovuta alla differenza di composizione amminoacidica. Le **tre molecole di miosina** sono I, II_A e II_X.

Le fibre con miosina I sono quelle rosse lente ossidative, la miosina II_A forma le fibre rosse rapide glicolitiche e la miosina II_X forma le fibre bianche rapide glicolitiche.

Ogni fibra muscolare esprime in genere (esistono anche fibre miste) una isoforma miosinica specifica, ovvero una fibra ha solo un tipo di miosina.

I muscoli in realtà hanno percentuali diverse di fibre I e fibre II: ad esempio i muscoli posturali come il soleo hanno il 90% di fibre I = rosse, quindi lente e ossidative.

La plasticità muscolare permette che la miosina si modifichi: da I a II_A, da II_A a II_X e da II_A a I e II_X. Ciò che oggi non è ancora provato è che da I si possa passare a II_X e viceversa, quindi un maratoneta non può diventare un centometrista.

Quando un muscolo si contrae varia la posizione reciproca dei filamenti spessi e di quelli sottili. La testa miosinica interagisce fisicamente con l'actina avvicinando i filamenti sottili alla linea M. Perché actina e miosina interagiscano è necessario che la cellula venga eccitata: accoppiamento (= coupling), eccitamento, contrazione. Un motoneurone eccita più fibre (= cellule muscolari): il motoneurone si divide poi in più ramificazioni assonali terminali e va a contrarre rapporto sinaptico con le singole fibre tramite bottoni sinaptici (= giunzioni neuromuscolari). L'acetilcolina contenuta nella membrana presinaptica viene rilasciata nello spazio sinaptico e si va a legare ai recettori a controllo di ligando della membrana postsinaptica: tale legame permette l'apertura di canali nei quali entrerà Sodio → si genera il potenziale d'azione il quale si propaga agli altri sarcomeri a partire dai sarcomeri (solitamente al centro del muscolo) direttamente innervati. In altre parole la fibra muscolare è più o meno innervata a metà della sua lunghezza e da qui il potenziale d'azione si propaga verso i tendini: questa propagazione riesce ad entrare nella cellula grazie ai tubuli T (= trasverso), invaginazioni o introflessioni di membrana plasmatica, quindi fosfolipidi + proteine a controllo di potenziale. I tubuli T si continuano nel reticolo sarcoplasmatico, deposito intracellulare di ioni Calcio. La depolarizzazione della membrana del tubulo comporta la depolarizzazione della membrana del reticolo (in contiguità anatomica e continuità elettrica) e una conseguente decompartmentazione (= uscita dal reticolo) di ioni Calcio che vanno nel citoplasma, quindi dove ci sono i filamenti di actina e miosina. Il reticolo sarcoplasmatico riveste come una rete le fibre muscolari, attraversate trasversalmente dai tubuli T.

Sul filamento di actina globulare si trovano le proteine regolatorie **tropomiosina e troponina**.

La tropomiosina ha struttura filamentosa, e si dispone sulle molecole di actina. La troponina (proteina composta da tre sub unità) si lega anch'essa all'actina. Quando il Calcio viene rilasciato dal reticolo sarcoplasmatico ed entra a contatto con miosina ed actina nel citoplasma, questo si lega alla troponina, la quale subisce una modifica conformazionale e interagisce con la tropomiosina che

si sposta e lascia scoperti i siti di legame dell'actina per la miosina nei quali si andrà ad agganciare la testa della miosina.

L'ATP va a legarsi alla testa miosinica. L'entrata di ATP serve a staccare i filamenti e la scissione di ATP serve a riportare la testa di miosina in posizione di riposo. Quando l'ATP non viene più sintetizzato non si può tornare in posizione di partenza → rigor mortis: rigidità transitoria post mortem.

Energetica del tessuto muscolare.

Via della fosfocreatina, via della glicolisi anaerobica e via aerobica sono 3 vie attraverso le quali viene sintetizzato l'ATP.

- La via della fosfocreatina (PC): la PC, quando si scinde, si divide in Creatina e Pi (fosfato). Il Fosfato si lega poi con l'ADP proveniente dalle teste di miosina, ADP che viene quindi arricchito con una molecola di Fosfato (fosforilazione) formando ATP. Assumere creatina che deve essere fosforilata non serve a nulla, perché tutta la creatina che ci serve la assumiamo con la normale alimentazione: più di tanta creatina nel muscolo non ci sta.
- La via della glicolisi anaerobica: parte dal glucosio, il quale si trova sottoforma di glicogeno accumulato nelle zone intracellulari (→ riserva intracellulare di glicogeno) oppure è presente allo stato puro nel flusso ematico. Quando il glucosio viene degradato (degradazione del glucosio) si formano due molecole di acido piruvico e una piccola quantità di ATP: dalla conversione dell'acido piruvico in acido lattico si ha un'altra piccola quantità di ATP. Le quantità di ATP sintetizzate sono piccole, ma si producono in un tempo molto breve, subito dopo l'esaurimento della PC. Tutto ciò accade in assenza di O₂.
- La via della glicolisi aerobica: sintesi mitocondriale di ATP che intervenga in presenza di O₂ a partire dall'acido piruvico. Il piruvato entra nel mitocondrio e attraverso il ciclo di Krebs si produce ATP e H₂O: queste sono reazioni a catena e a circolo e avvengono solo in presenza di O₂. Si produce molto ATP, ma il tempo di produzione è lento.

Se durante la contrazione muscolare viene contratto un **debito di O₂**, a riposo questo debito va colmato. Indifferentemente dal tipo di contrazione, all'inizio viene scissa un po' di fosfocreatina e accumulato un po' di AL che servono a far partire la contrazione: al termine della contrazione i mitocondri continuano a produrre ATP, il quale, non servendo più a staccare le teste di miosina dall'actina, viene scisso in ADP + P e il fosfato va a colmare il debito di ossigeno andando a rilegarsi con la creatina rimasta senza P. Debito di ossigeno = accumulo di creatina in seguito alla scissione di PC. Quindi il debito non è di ossigeno, ma di fosfato.

Le **contrazioni muscolari** possono essere.

1. Statica o isometrica: contrazione a lunghezza costante. All'inizio della contrazione si utilizzano un certo numero di fibre, le quali quando "si stancano" vengono sostituite da altre. Quindi ci sono altre teste di miosina che continuano a "scorrere" sull'actina: la contrazione isometrica è infatti del muscolo in toto, ma a livello del sarcomero c'è un continuo accorciamento di sarcomeri che poi si rilassano, contemporaneamente all'accorciamento di altri sarcomeri.
2. Dinamica: isocinetica (a velocità costante → forza massima durante tutto lo sforzo) e isotonica.

Sinapsi neuromuscolare: motoneurone- α (corno anteriore della sostanza grigia del midollo) → branche assonali → fibrocellule muscolari, una per branchia assonale. Le fibre muscolari sono interdipendenti, ovvero si alternano cellule innervate da motoneuroni diversi (un motoneurone innerva con le sue branche assonali più fibrocellule): l'attivazione e disattivazione sequenziale di unità motorie diverse permette la contrazione isometrica, una contrazione costante e con risultati assenti a livello macroscopico.

Quando si parla di prestazione muscolare si intende potenza, prodotto di forza e velocità, i cui determinanti vanno ricercati ai livelli cellulare, di unità motoria e di unità muscolo-tendinea. I **determinanti cellulari della forza** sono il tipo di miosina (I, II_A, II_X), il diametro della fibra muscolare (più una fibra è ipertrofica, maggiore è il numero di proteine contrattili = più sarcomeri), la lunghezza del sarcomero (maggiori sono i ponti actina-miosina, maggiore sarà l'azione di accorciamento) e la quantità di Calcio che si lega alla troponina. La caffaina aumenta la decompartmentazione del Ca₂ dal reticolo sarcoplasmatico, Calcio che si lega alla troponina. I determinanti cellulari della velocità sono ancora i tipi di miosina: la miosina II_X è la più veloce.

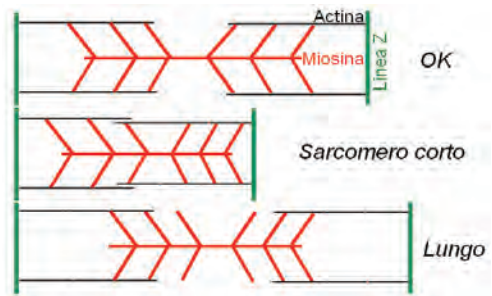


Fig. Come la lunghezza del sarcomero influisce sulla capacità di contrazione.

Livello 2: l'unità motoria (U.M.)

L'unità motoria è costituita da un motoneurone- α + le fibre muscolari da esso innervate (ciascuna innervata da una delle branche assonali del motoneurone). L'innervazione avviene tramite giunzioni neuromuscolari (= placca motrice), quelle che nell'immagine al microscopio elettronico si presentano come palle.

Le **unità motorie** vanno classificate in base al tempo di contrazione, alla forza massima sviluppata ed alla resistenza. Distinguiamo: S → Slow, FR → Fast Resistant e FF → Fast Fatigable. Ciò che distingue le unità motorie sono il calibro del motoneurone, il numero e il tipo di fibre.

	S	FR	FF
<i>Motoneurone</i>	Piccolo	Intermedio	Grande (conduzione veloce)
<i>Numero fibre</i>	Piccolo (controllo fine)	Intermedio	Grande (controllo "binario" del movimento)
<i>Tipo fibre</i>	I	II _A	II _X

Le unità motore slow come ad esempio quelle dell'occhio hanno un neurone che innerva (tramite le branche assonali) poche fibrocellule, in modo da avere così una maggiore possibilità di movimento → controllo motorio fine. Al contrario muscoli come il vasto laterale hanno un neurone che innerva molte fibrocellule, in quanto le cellule di tale muscolo necessitano solo di un "controllo binario" attive-rilassate dovuto al fatto che la gamba o è estesa o flessa, senza vie di mezzo.

Le unità motorie si distinguono quindi come riportato nella tabella sopra e non in I o II, in quanto I e II è una classificazione per le fibre, non per le unità motorie.

Controllo della forza muscolare. Principio della dimensione di Henneman (1965): quando inizio una contrazione, le unità motorie che recluto per prime sono le unità motorie piccole = slow; man mano che la forza debba aumentare, vado a reclutare anche le unità motorie grandi = fast. Il reclutamento avviene in senso opposto: prima derecluto le fast e poi le slow.

Quando si va a sollevare un peso di 100, con un potenziale delle fibre muscolari di 70, quando si arriva a 70 ho reclutato tutte le fibre dei muscoli sinergici. Si può comunque arrivare a 100 grazie alla frequenza di scarica (= frequenza di attivazione = frequenza di sparo = FS): se infatti fino a 70 la frequenza di impulsi del motoneurone è di 10 impulsi al secondo, in caso di contrazione massimale la frequenza degli impulsi sarà di 20, 30 impulsi al secondo. Quindi quando tutte le unità motorie sono reclutate ciò che permette di esprimere una forza maggiore è l'aumento della frequenza degli impulsi nervosi.

Ogni muscolo adotta una strategia di attivazione delle UM dove la soglia di fine REC (= reclutamento → % di MVC = muscular voluntary contraction) è specifica. Ad esempio il bicipite da 0-80% della MVC → REC (= aumenta il numero di fibre reclutate) e da 81-100% MVC → FS (= aumenta la frequenza di scarica). Il muscolo interosseo della mano invece 0-40% MVC → REC, 41-100% MVC → FS.

Livello 3: unità muscolo tendinea.

Si distinguono due tipi di muscoli: fusiforme e pennato. Il muscolo fusiforme (es. il bicipite) ha fibre parallele all'asse di generazione della forza; il muscolo pennato (es. vasto mediale) ha invece fibre orientate con un certo angolo rispetto all'asse di generazione della forza. Il movimento che fa un muscolo prescinde dall'orientamento delle fibre perché l'asse di generazione della forza è uno ed uno solo: quanto più un muscolo è pennato (maggior angolo di pennazione), tanto più potrà essere ipertrofico e quindi maggiore sarà la forza che potrà esprimere in quanto in un muscolo pennato c'è più spazio, spazio dovuto all'inclinazione delle fibre.

Componente elastica del muscolo. L'elasticità del muscolo è dovuta ad elementi che sono in serie all'elemento contrattile (tendine, ponti acto-miosina e titina) e in parallelo all'elemento contrattile (es. connettivo fasciale → epimiso e perimiso).

Il tendine è molto rigido, ma quando seppur minimamente allungato restituisce una notevole forza elastica. La titina è una proteina come le altre costituita da più amminoacidi che si inserisce da una parte sulle proteine strutturali della linea Z e dall'altra sulla linea M: in parte del suo decorso si adagia sul filamento spesso di miosina e ciò che immagazzina in fase di distensione lo restituisce in fase di contrazione. Questi elementi spiegano perché facendo delle pliometrie si salta di più, in quanto si immagazzina energia elastica restituita in fase di contrazione.

Posta 100 l'altezza di uno squat jump, si potrà raggiungere il 105% con CMJ (= salto con contro movimento, quindi prima faccio un piegamento e poi salto) e il 115% con un drop jump (= pliometria, salto dall'alto verso il basso, ad esempio saltando da un tavolo, e poi balzo).

In conclusione le determinanti della contrazione e quindi della forza muscolare sono:

1. il tipo di miosina (I, II_A, II_X), quindi il tipo di fibra → le fibre con miosina I sono quelle rosse lente ossidative, la miosina II_A forma le fibre rosse rapide glicolitiche e la miosina II_X forma le fibre bianche rapide glicolitiche.
2. il diametro trasverso della fibra muscolare;
3. la lunghezza del sarcomero;
4. la quantità di Calcio che si lega alla troponina;
5. il tipo di unità motoria (S, FR, FF);
6. la frequenza di scarica (FS);
7. il tipo di muscolo (fusiforme e pennato).



Il cuore.

Le due vene cave superiore e inferiore refluoano rispettivamente il sangue proveniente dalla parte superiore ed inferiore del corpo. Dalle vene cave il sangue va nell'atrio destro, ventricolo destro, arteria polmonare. Nei polmoni il sangue viene arterializzato e poi tramite le 4 vene polmonari arriva all'atrio sinistro, ventricolo sinistro e poi arteria, aorta ascendente, arco dell'aorta e aorta discendente.

Le valvole cardiache. Tra l'atrio destro e il ventricolo destro si interpone la valvola tricuspide (tre lembi), mentre tra atrio sinistro e ventricolo sinistro si interpone la valvole bicuspid, chiamata anche mitrale perché simile alla mitra di un vescovo. Entrambe le valvole hanno una concavità rivolta verso il basso in quanto il sangue passa dall'alto verso il basso e la valvola si spalanca.

Tra ventricolo destro e arteria polmonare c'è la valvola semilunare polmonare e tra ventricolo sinistro e aorta la valvola semilunare aortica, entrambe con concavità verso l'alto.

La parete muscolare del ventricolo si collega ai lembi valvolari tramite muscoli papillari (parte muscolare del ventricolo che protrude all'interno del cuore) e poi corde tendinee. Le corde tendinee si inseriscono lungo l'apertura della valvola, per il fatto che quando il ventricolo si contrae per mandare il sangue in arteria il sangue non deve essere rigurgitato in atrio, quindi le valvole devono essere saldamente chiuse e quindi tirate dalle corde tendinee. Le corde tendinee sono solo per le valvole atrioventricolari, non per le semilunari.

Arterie coronarie. Veicolano alla muscolatura del cuore sangue ricco in ossigeno. Sono due e nascono alla base dell'aorta ascendente, subito dopo la valvola semilunare aortica. Sono quindi vasi che vascolarizzano il muscolo cardiaco. Parallelamente al circolo arterioso del cuore c'è un circolo venoso che raccoglie il sangue venoso nel seno venoso coronarico il quale sbocca nell'atrio destro come tutto il sangue venoso.

Sistema di conduzione (vedi lezione *01-Elettrofisiologia nervosa e cardiaca*). Il percorso dell'impulso cardiaco è: nodo del seno (o seno atrioventricolare), fasci internodali, nodo atrioventricolare, fascio di His, branca destra e sinistra del tessuto specifico di conduzione. Le due branche del sistema specifico di conduzione decorrono lungo le pareti del setto interventricolare, le due pareti (una destra ed una sinistra) muscolari che separano le due cavità ventricolari.

Tracciato ECG: la prima onda è P, seguita da un'onda negativa Q, una positiva R e una negativa S (→ complesso QRS) e infine da un'onda positiva T.

L'intervallo R-R è l'inverso della FC, in quanto ci indica quanto tempo intercorre tra un battito e l'altro: guardando l'ECG, graficamente è l'onda compresa tra due picchi R.

Proprietà dei tessuti funzionali del cuore.

1. Automatismo o cronotropismo: nessuno dice al cuore quando contrarsi. È la proprietà di generare spontaneamente impulsi capaci di attivare il miocardio ed indurne la contrazione. Tale proprietà risiede nelle cellule del tessuto specifico di conduzione.
2. Eccitabilità o batmotropismo: proprietà di rispondere a stimoli che siano applicati dall'esterno. Questa proprietà può essere modificata mediante la somministrazione di farmaci. Un aumento dell'eccitabilità (effetto batmotropo positivo) si ottiene somministrando digitale, una diminuzione (effetto batmotropo negativo) somministrando sali di potassio.
3. Conduttività o dromotropismo: capacità di trasmettere impulsi in ogni parte conducendoli come potenziali d'azione propagati. Mentre gli atri si depolarizzano l'impulso simultaneamente scende verso i ventricoli.
4. Contrattilità o inotropismo: conseguenza della conduttività. È la proprietà delle fibre eccitate di accorciarsi e sviluppare tensione o, in caso di impedimento meccanico, di sviluppare solo tensione (solito esempio della contrazione isometrica, nella quale il muscolo non varia la sua lunghezza, ma la tensione viene mantenuta costante).

Ciclo cardiaco. È il complesso di eventi meccanici del cuore considerati da un punto di vista ventricolare: bisogna immaginare di essere un globulo rosso e vedere cosa accade a livello meccanico nel muscolo cardiaco.

- La gittata sistolica è il volume di sangue che ad ogni contrazione viene espulso dal ventricolo.
- La gittata cardiaca o volume minuto è il sangue espulso dal ventricolo in 1 minuto: $GC = GS \times FC$.
- Il residuo sistolico è il volume di sangue che rimane in ventricolo alla fine della sistole: quindi non tutto il sangue in ventricolo viene espulso.

Sistole = contrazione = svuotamento del ventricolo; diastole = rilassamento = riempimento del ventricolo. Protodiastole = fase prima della diastole durante la quale si registra l'onda dicota.

Sistole. La sistole isovolumetrica è la fase in cui le valvole atrioventricolare e semilunare sono entrambe chiuse, quindi il ventricolo non cambia di volume. Il ventricolo è partito da una fase di massima estensione e si contrae cercando di comprimere il sangue al suo interno. Quando la pressione intraventricolare supera quella aortica, il sangue defluisce, facendo così partire la fase di efflusso, la quale si divide in una fase di accelerazione e una di decelerazione. La decelerazione è dovuta alla saturazione della capacità dell'aorta, la quale inizialmente si distende per accogliere il sangue e poi spinge il sangue in periferia. L'onda dicota è un incremento transitorio della sola pressione arteriosa, la quale poi decresce. Tale incremento è dovuto alla chiusura della valvola semilunare aortica. La chiusura della valvola è dovuto al tentativo di reflusso del sangue presente in aorta. Dopo la chiusura della semilunare, inizia la diastole.

Diastole. La prima fase si chiama rilassamento isovolumetrico, in cui entrambe le valvole semilunare e atrioventricolare sono chiuse. Questo rilassamento ha la funzione di ridurre la pressione del ventricolo. Segue una fase di riempimento rapido e poi lento, dovuto solo alla differenza di pressione, alta nell'atrio e minore nel ventricolo. Il circolo si conclude con la sistole atriale, quindi l'atrio si contrae e sprema il sangue rimasto (il residuo sistolico dell'atrio è molto limitato).

Nell'ECG l'evento elettrico (eccitamento) precede sempre quello meccanico (contrazione).

Toni cardiaci. Il primo tono si genera per la chiusura della valvola mitrale e il secondo per la chiusura della semilunare aortica. Il rumore è causato dalla messa in vibrazione delle pareti cardiache, vibrazioni dovute alla chiusura delle valvole. L'ECG è la registrazione di superficie dell'eccitamento. ECG e tracciato acustico sono due fenomeni sovrapponibili ma con cause diverse. Il soffio può essere sistolico → valvola non si apre bene e il sangue uscendo con maggior pressione fa rumore. Soffio diastolico → la valvola atrioventricolare non si chiude e c'è un po' di reflusso che causa rumore. Spesso il soffio è fisiologico durante la crescita.

In un **ECG** si mettono più elettrodi per osservare il fenomeno da più punti di vista: solitamente infatti l'ECG è a 12 rilevazioni, ovvero 12 fotografie di 12 diverse prospettive dello stesso fenomeno. L'ECG si definisce come la *registrazione di superficie dei fenomeni elettrici, dei potenziali d'azione da cui dipende l'eccitamento cardiaco*. Onda P → registrazione di superficie che riflette la depolarizzazione atriale. La depolarizzazione è dovuta ad un fronte di depolarizzazione (flussi ionici tra cellule) che ha origine nel nodo del seno. Segue una fase isoelettrica, durante la quale l'impulso elettrico viene bloccato nel nodo atrioventricolare: tale pausa permette lo svuotamento degli atri ed il contemporaneo riempimento dei ventricoli, i quali altrimenti si contrarrebbero contemporaneamente. Segue a questo punto l'onda QRS → riflettono lo svolgimento della depolarizzazione del ventricolo: prime si depolarizza il setto interventricolare (Q), poi le pareti libere ventricolari (R) e poi le basi ventricolari (S).

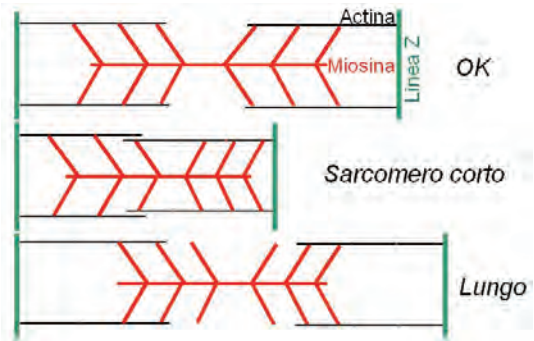
L'onda QRS è rilevata da elettrodi che stanno alla sinistra della parete toracica. La parete libera del ventricolo sinistro è più spessa, ipertrofica, perché deve spingere il sangue nel circolo sistemico, ad alta pressione. Il volume delle due cavità invece è lo stesso. La branca sinistra del tessuto specifico di conduzione eccita la parte sinistra della parete del setto interventricolare, in quanto a sinistra c'è la cavità ventricolare. La branca destra eccita la parte destra, porzione di setto interventricolare più piccola però. L'elettrodo che sta alla sinistra del cuore, quindi, essendoci cariche che si allontanano nettamente da sinistra verso destra (branca sinistra), registra una diminuzione di cariche. L'onda R è

registrata dallo stesso elettrodo posto sulla parete esterna del ventricolo sinistro, che registra in questo caso un avvicinamento di cariche, quindi onda positiva. L'onda S riflette una depolarizzazione della base dei ventricoli, rilevata sempre dallo stesso elettrodo che vede un allontanamento degli impulsi.

Alla depolarizzazione segue la ripolarizzazione: onda T → registrazione di superficie dell'avvenuta ripolarizzazione dei ventricoli. L'onda di ripolarizzazione degli atri (più piccoli) invece sta nel complesso QRS, solo che essendo minima viene coperta dalla depolarizzazione del ventricolo.

Legge del cuore di Frank-Starling: se in assenza di ogni interferenza nervosa o umorale (= chimica), si fa aumentare la lunghezza delle fibre miocardiche prima della contrazione, aumenta anche l'energia sviluppata dalla contrazione fino a che, superata una certa lunghezza delle fibre, l'energia di contrazione comincia a diminuire. Valgono qui le stesse cose che si sono dette per i muscoli, ovvero sulla contrazione muscolare influiscono: tipo miosina, diametro fibra, lunghezza sarcomero, quantità calcio che si lega alla troponina. In particolare qui è coinvolta la lunghezza del sarcomero, in quanto se ogni testa miosinica ha un punto di aggancio sull'actina, la contrazione sarà più forte. Se però il sarcomero sarà troppo lungo, alcune teste miosiniche non avranno più aggancio sull'actina, in quanto non vi potranno arrivare. Se invece il sarcomero è troppo corto, le teste di miosina avranno più agganci sul filamento destro che su quello sinistro, filamenti che si sovrappongono.

Come si aumenta la lunghezza del sarcomero? Aumentando il volume del sangue nel cuore, come quando si attua la posizione anti-shock con gambe a 45° → aumenta il ritorno venoso al cuore destro.



Secondo **Allen e Blinks (1978)**, in seguito ad aumento della sua lunghezza la fibra miocardica vedrebbe aumentare l'affinità della troponina per gli ioni Ca^{2+} , ovvero la quantità di ioni calcio che si fissa alla troponina, ovvero la forza della contrazione.

Energetica cardiaca. $ATP + H_2O = ADP + P_i + \text{Energia}$. Il miocardio si contrae sfruttando l'energia che si libera dalla scissione dell'ATP, la cui ricostituzione si realizza quasi esclusivamente attraverso la fosforilazione ossidativa (= risintesi di ATP attraverso la via ossidativa → ciclo di Krebs). La glicolisi anaerobica può essere usata solo per tempi molto brevi. L'80% del consumo di O_2 serve per la gittata cardiaca (= FC + gittata sistolica), il 19% per il metabolismo basale e lo 0,05% per l'attività elettrica, attività che consuma praticamente niente perché avviene in componenti molto piccoli come il nodo del seno e il nodo atrioventricolare.

I **vasi sanguigni** sono rivestiti solitamente da un endotelio, una parte intermedia di solito muscolare e da un rivestimento esterno di materiale fibroelastico. Se si considerano le arterie centrali come l'aorta, queste avranno una componente principale elastica che permette la dilatazione quando arriva il grosso flusso di sangue. Le arterie muscolari e le arteriole invece hanno una parete più sottile per poter effettuare scambi di ossigeno.

Pressione. Quando si saggia la pulsazione cardiaca a livello radiale, carotideo, popliteo ecc. in realtà si saggia una variazione di pressione. Tale variazione di pressione è dovuta allo spostamento di sangue in zone periferiche ad opera del nuovo sangue emesso con la sistole del ventricolo sinistro. La FC è il risultato di tale variazione di pressione. Tutti i polsi pulsano contemporaneamente e il tracciato della pressione è grosso modo lo stesso, anche se variano i valori assoluti (es. l'onda dicrota è sempre meno percepibile andando verso la periferia).

Metodo di Riva-Rocci di misurazione della pressione arteriosa sistolica e diastolica. Si gonfia lo sfigmomanometro attorno al braccio, fino al livello in cui si occluda l'arteria brachiale. Quando si genera l'occlusione, a livello radiale con due dita o a livello dell'arteria brachiale all'altezza della piega del gomito con uno stetoscopio (= fonendoscopio), non si realizza più spostamento di sangue e quindi non si rileva alcun battito. Si abbassa poi la pressione del manicotto, fino ad arrivare alla

pressione a cui si auscultano dei battiti, dovuti alla sistole ventricolare → pressione sistolica. Si riduce poi ancor di più la pressione, permettendo all'arteria di allargarsi sempre più, apprezzando livelli di pressione sempre minori, fino a quando l'arteria sarà completamente pervia: la pressione in aorta è ridotta durante la diastole, quando il ventricolo si sta riempiendo, quindi quando il livello di pressione dello sfigmomanometro diventa trascurabile si ha la pressione diastolica. Il sangue fa rumore per passare nell'arteria quando ci sia una costrizione del vaso: nel momento in cui questa costrizione venga meno (sgonfiato sfigmomanometro) il rumore scompare.

Le **arteriole** sono vasi di resistenza, attraverso le quali si riduce assai la pressione. Quando l'arteriola è contratta il sangue non passa (→ alta resistenza), quando è rilassata (→ bassa resistenza), passa. Durante l'attività fisica ci sono distretti a cui non deve arrivare sangue (cervello, apparato digerente, ecc.): le arteriole di questi distretti quindi si contraggono, aumentando la resistenza → basso afflusso di sangue.

Le arteriole hanno un duplice scopo: regolazione delle resistenze periferiche totali (vedi sopra) e regolazione dell'afflusso di sangue in ciascun tessuto. Questa regolazione avviene grazie al controllo del SNA, che controlla la muscolatura liscia delle pareti delle arteriole. Nel caso del controllo delle dilatazioni di questi vasi periferici interviene però solo il simpatico (niente funzione complementare del parasimpatico come succedeva per i muscoli): incremento della quantità di NA che venga rilasciata a livello della parete dell'arteriola = vasocostrizione; decremento della stessa quantità = vasodilatazione. Bisogna pensare al simpatico come l'acceleratore della macchina, ma non c'è qui il freno rappresentato dal parasimpatico, c'è solo una decelerazione, il piede viene alzato dall'acceleratore.

Le pareti delle arteriole possono essere dilatate anche da fattori locali, quali l'adrenalina circolante nel sangue. Altre sostanze vaso dilatanti sono gli ormoni femminili. Le donne vivono di più perché hanno in circolo estrogeni che vaso dilatano: essendo i vasi più dilatati, il cuore deve sviluppare una forza minore per espellere il sangue (pressione sistolica minore) e quindi si affatica di meno. Allo stesso tempo però questa vasodilatazione si rivela svantaggiosa, in quanto la settimana dopo il ciclo mestruale, in seguito ad una aumentata produzione di progesterone avvenuta durante il ciclo mestruale, aumenta l'afflusso di sangue anche all'encefalo, fatto che provoca cefalea (questo meccanismo non è ancora pienamente conosciuto). Altra sostanza che provoca vasodilatazione è l'alcool.

Capillari: vasi di scambio con un lato arterioso → filtrazione e un lato venoso → riassorbimento. Il lato arterioso sta in prossimità dell'arteriola, mentre quello venoso in prossimità della venula: il sangue passa così da arteria a vena.

Altro sistema importante legato a quello arterioso e venoso è quello **linfatico**. Il carcinoma mammario genera cellule metastatiche, le quali si muovono attraverso la circolazione sanguigna (arrivando nei vari organi) e quella linfatica. In caso di mastectomia si vanno anche a rimuovere i linfonodi ascellari e spesso ciò causa un gonfiamento dell'arto superiore corrispondente alla mammella asportata.

I linfonodi sono agglomerati di cellule del nostro sistema immunitario che hanno la finalità di proteggerci da microorganismi dannosi con cui dovessimo entrare a contatto. Detto con altre parole sono aggregati di tessuto immunitario e rappresentano una barriera per ciò che penetra attraverso la cute e cerca di immettersi nel circolo sanguigno.

I condotti vascolari linfatici integrano il riassorbimento del versante venulare del capillare. Le proteine circolanti nel sangue non escono dal circolo sanguigno: ciò che esce sono CO₂ e liquidi. Quando i liquidi escono, nel versante arteriolare rimangono pochi liquidi e tante proteine → soluzione molto concentrata. La pressione oncotica generata da queste proteine permette il passaggio al versante venulare.

Sangue.

Il sangue è un tessuto composto da una frazione corpuscolata (leucociti, eritrociti, piastrine) + liquido (= matrice extracellulare = plasma). Leucociti e piastrine sono cellule, mentre l'eritrocita è una cellula senza nucleo, quindi incapace di sintesi proteica e di riprodursi. Quando al plasma si toglia la proteina fibrina (v. dopo cosa sia), si ha il siero (= plasma defibrinato).

Il plasma è costituito da acqua, proteine, soluti organici (ad esempio glucosio, ormoni, colesterolo → sostanze non proteiche) ed elettroliti (sodio, calcio, ecc.).

Funzioni del sangue: trasporto di sostanze, termoregolazione, difesa dagli agenti patogeni ed emostasi corporea.

Le **proteine** circolanti regolano la pressione oncotica e sono responsabili dell'emostasi (integrità del vaso e fluidità del sangue), dell'immunità umorale, del trasporto di sostanze (tutti gli ormoni, elettroliti e farmaci circolano in quanto legati a proteine) e della riserva pronta di materiale proteico (materiale utilizzato in condizioni particolari: i bambini africani hanno la pancia perché non mangiano proteine; ciò comporta il consumo delle proteine circolanti e quindi la mancanza di pressione oncotica → riassorbimento incompleto → ascite da fame: raccolta di liquidi all'interno della cavità peritoneale, causata da un'aumentata pressione all'interno della vena porta).

Quadro proteico elettroforetico: prendere una minima quantità di sangue, eliminare la parte corpuscolata e usare la parte liquida per dividere le proteine circolanti in funzione della carica elettrica. Il 50-60% è rappresentato da una sola proteina (albumina); il 10-20% da immunoglobuline (= γ -globuline = anticorpi) che a loro volta si dividono in più gruppi (IgA, IgG, ...).

La ferritina lega il ferro alla riserva epatica di ferro: se non c'è il ferro a livello epatico non c'è neanche qualche proteina a livello del sangue (che sfugge dal fegato) → il ferro è molto importante in maratoneti e ciclisti, nei quali spesso si fanno esami per controllare emoglobina ed ematocrito.

Se si centrifuga il sangue si ottiene una separazione che vede la parte corpuscolata (pesante) sul fondo → 45%, globuli bianchi → 1% e plasma → 55%. 4 milioni di globuli rossi per mm^3 , 150.000 piastrine e 7.000 globuli bianchi. **Ematocrito**: percentuale del volume di sangue occupato dalla frazione corpuscolata (45%). Avere l'ematocrito alto (si ottiene con l'EPO, prodotto naturalmente dal rene che stimola la produzione midollare dei globuli rossi) comporta alta viscosità del sangue: se nel pre-gara l'ematocrito è al 70%, durante l'esercizio fisico, durante il quale si perdono liquidi, sale, e più sale più vuol dire che il sangue diventa meno fluido → trombo.

Se prima del prelievo anti-doping si assume via endovenosa una grande quantità di liquidi, si risistemano le percentuali delle componenti sanguigne.

I globuli rossi presentano una duplice concavità, che permette loro di passare in tutti i distretti periferici dell'albero vascolare. All'interno del globulo rosso c'è una proteina: l'**emoglobina**, divisa in 4 sub-unità. A ciascuna catena di globina è legato il gruppo eme, dove si vanno a legare reversibilmente due unità di ossigeno, poi ceduto in periferia. Il ferro è l'atomo che permette all'ossigeno di legarsi al gruppo eme.

Trasporto di gas respiratori. L'ossigeno circola per la maggior parte legato reversibilmente all'emoglobina e in minima parte disciolto nel plasma (importante per i sub → devono fare la decompressione). Dell'aria che respiriamo, l'ossigeno costituisce il 20%, l'azoto il 79% e altro tra cui la CO_2 l'1%. La decompressione è indispensabile perché con l'aumento della pressione, aumenta l'entità di scioglimento di azoto nel sangue, il quale però tornando su (diminuisce pressione) ritorna gas e può creare bolle di gas → embolia.

La CO_2 ha invece tre metodi di trasporto: minima quantità (7%) disciolta nel plasma e legata a proteine circolanti; una quantità maggiore (27%) si lega reversibilmente all'emoglobina; la maggior parte (66%), a contatto con l'acqua, forma ioni bicarbonato: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$ (acido carbonico) dissocia in $\rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ (bicarbonato). A livello dei polmoni la stessa reazione che avviene a livello tissutale avviene in senso opposto → espiriamo CO_2 e vapore acqueo (H_2O).

Emostasi. La fibrina può imbrigliare più globuli rossi, andando a causare un trombo. L'emostasi è un insieme di processi finalizzato al mantenimento dell'integrità vascolare e della fluidità ematica. Attori del processo emostatico sono le pareti vascolari, le piastrine e i fattori della coagulazione.



(proteine circolanti sintetizzate a livello del fegato → chi ha disfunzione epatica ha tendenza ad avere emorragie).

1. In seguito alla lesione di un distretto vascolare, il primo fatto che avviene è la vasocostrizione, mediata dal SNA, a monte rispetto al sito della lesione → fase vascolare.
2. Segue la fase piastrinica → intervengono le piastrine, che si accumulano in corrispondenza della lesione → formazione del trombo bianco: si compone di tre momenti. Adesione piastrinica (in posizione), aggregazione piastrinica (disposizione in maniera efficiente per realizzare una toppa) e degranolazione (svuotamento nel circolo del contenuto dei granuli citoplasmatici → richiama le proteine della coagulazione). Le piastrine sono richiamate da fattori tissutali rilasciati dai tessuti lesi attorno al vaso.
3. Terzo punto è la fase coagulativa: insieme di processi attraverso cui si arriva alla realizzazione del reticolo che impacchetta gli agglomerati piastrinici. Se avessimo solo un trombo bianco, le piastrine non sarebbero fisse e quindi verrebbero spostate dal flusso ematico che continuerebbe a fuoriuscire. Serve qualche cosa (la fibrina) che formi un reticolato attorno a piastrine e globuli rossi → trombo rosso. La forma inattivata della fibrina è il fibrinogeno, prodotto dal fegato e poi dismesso nella circolazione. Questa attivazione è catalizzata dall'attivazione di diversi fattori della coagulazione: il primo fattore ad attivarsi è il fattore 12. Quando il fibrinogeno entra in contatto con la parte esterna del vaso, questo diventa fattore 12.
4. Quarto punto è la fase fibrinolitica: rimozione del trombo (anche fase trombo litica) per ripristinare la totalità del flusso ematico.

Formula leucocitaria (accompagna sempre l'ematocrito): granulociti neutrofili (55%), linfociti (35%), monociti (6-8%), granulociti eosinofili (2-3%), granulociti basofili (0,5%). Abbiamo 5 tipi di globuli bianchi perché ci dobbiamo difendere da diverse tipologie di aggressione (batteri, parassiti, funghi, virus, tossine).

I granulociti neutrofili si chiamano così perché all'interno hanno granuli. Servono ad uccidere e fagocitare batteri: se quindi i granulociti neutrofili aumentano, vuol dire che c'è un'infezione batterica (si può consigliare una terapia antibiotica, non necessaria invece in caso di infezione virale), come ad esempio l'infezione delle vie urinarie femminili (= cistite) causata da batteri provenienti dall'intestino come l'*escherichia coli* (= del colon). Quando un granulocita neutrofilo ingloba una colonia batterica, si degranula lasciando uscire sostanze tossiche che uccidono i batteri e causano la formazione di sostanza purulenta.

I granulociti basofili ed eosinofili si interessano dei parassiti (es. tenia). Hanno due diversi meccanismi d'azione, ma sono sinergici.

I linfociti possono essere divisi in linfociti B e T. Fintanto che sono in circolo sono linfociti B (= precursore della plasmacellula), poi nei tessuti diventano plasmacellule che costituiranno anticorpi. I linfociti T sinergizzano con tutte le altre cellule del sistema immunitario, in particolar modo con i linfociti B.

I monociti sono tali sino a che rimangano in circolo: quando penetrano nei tessuti diventano macrofagi, con metodo d'intervento molto simile a quello dei granulociti neutrofili (fagocitosi). Una delle loro funzioni è l'eliminazione di eritrociti vecchi.



Apparato respiratorio.

A livello del sistema tracheo-bronco-polmonare ci sono tutte le popolazioni cellulari del sistema immunitario.

Le alte vie respiratorie. Cavità nasali, rinofaringe, orofaringe, laringofaringe e laringe. La laringe è composta da diverse cartilagini: la più bassa è la cricoide, su cui poggiano le cartilagini aritenoidi (corde vocali), poi la cartilagine tiroide ed infine l'epiglottide. Questa si abbassa per evitare che il materiale alimentare entri nella via respiratoria. Nel caso in cui occorra ventilare di emergenza, bisogna mettere 2 dita sulla tiroide e spingerla indietro, in modo da chiudere l'esofago: se infatti l'aria arriva nello stomaco, questo si gonfia e il paziente vomita, e se lo si sta rianimando c'è il rischio che il materiale alimentare prenda la via respiratoria, con rischio di polmonite. Altra operazione che si potrebbe fare è la crico-tiroidectomia: taglio tra la cricoide e la tiroide per permettere di respirare.

Nei polmoni. Caudalmente segue la trachea, da cui originano i bronchi principali o primari (destro e sinistro), i bronchi lobari o secondari (3dx + 2sx), i bronchi segmentari e poi i bronchioli. I bronchioli si dividono in bronchioli terminali e bronchioli respiratori. Dai bronchioli respiratori parte il dotto alveolare che conduce all'alveolo: lo scambio gassoso avviene a partire dai bronchioli respiratori ed è quindi qui che avviene l'arterializzazione. Attorno agli alveoli si realizza un complicato distretto arteriolare e venulare, indispensabile per il processo di arterializzazione, il quale avviene per gradiente di pressione.

Parallelamente alla via aerea c'è la **piccola circolazione**: arterie polmonari (sangue povero d'ossigeno), vene polmonari (sangue arterializzato) e sistema arterioso bronchiale che nasce dall'aorta.

L'**allenamento ad alta quota** aumenta l'ematocrito: la pressione in montagna è minore, quindi a livello alveolare il passaggio di ossigeno dal compartimento alveolare (alta pressione) al versante arteriolare (bassa pressione) sarà più difficile: la risposta dell'organismo è la secrezione di eritropoietina (fegato) e quindi maggior produzione di globuli rossi e quindi maggior ossigenazione.

Pleura. Pneumociti di 1° tipo: strutture che determinano la struttura dell'alveolo, che delimitano la sua parete. Pneumociti di 2° tipo: producono il surfactante, sorta di velo liquido che ricopre internamente la parete degli alveoli. Tale rivestimento impedisce il collasso e garantisce una costante pervietà dell'alveolo. La membrana alveolo capillare è composta da surfactante alveolare, epitelio alveolare (pneumocita di 1° tipo), membrana basale, interstizio, membrana basale e endotelio (rivestimento più interno del capillare): l'ossigeno in entrata e la CO₂ in uscita devono attraversare questa membrana. Il fumo di sigaretta altera profondamente questa membrana, che non si ricostituisce, e compromette profondamente gli scambi gassosi.

Pleura polmonare o viscerale: rivestimento connettivale esterno del polmone; pleura parietale: rivestimento interno della parete toracica. Tra le due pleure c'è lo spazio pleurico, ripieno di liquido che permette lo scorrimento reciproco delle due pleure. In caso di ferite penetranti, entra aria nello spazio pleurico (pneumotorace), fatto che determina il ritrarsi del polmone: si risolve inserendo un tubo che drena via aria. Altra possibilità è l'emo-pneumotorace → presenza nello spazio pleurico anche di sangue.

Volume corrente: quantità di aria che ad ogni atto respiratorio, in condizioni di riposo, entra nell'apparato respiratorio con l'inspirazione e ne esce con l'espiazione.

Volume di riserva inspiratoria: massima quantità di aria che può essere inspirata con un'inspirazione forzata dopo un'inspirazione normale.

Volume di riserva espiratoria: massima quantità di aria che può essere espirata con un'espiazione forzata dopo un'espiazione normale.

Volume residuo: quantità di aria che rimane nei polmoni dopo un'espiazione forzata. Docimasia idrostatica: prova per vedere se un bambino sia nato morto o vivo → si mette un polmone in acqua e se c'è ossigeno questo galleggerà.

- Massima capacità inspiratoria: volume corrente + volume di riserva inspiratoria.
- Massima capacità espiratoria: volume corrente + volume di riserva espiratoria.
- Capacità vitale: volume corrente + volume di riserva inspiratoria + volume di riserva espiratoria.
- Capacità residua funzionale: volume residuo + volume di riserva espiratoria.
- Capacità polmonare totale: capacità vitale + volume residuo.

Spirometria: test per valutare volumi e capacità polmonari. Si valuta la capacità vitale, facendo inspirare velocemente la maggior quantità di aria possibile e facendo espirare velocemente. La velocità di inspirazione ed espirazione è richiesta perché durante l'espirazione si vuole calcolare il VEMS (volume espiratorio massimo nel primo secondo o FEV-1): si vede quanta aria si è in grado di espirare nel primo secondo. Dal rapporto percentuale tra VEMS e CV si ricava l'indice di Tiffenau, solitamente 80%, che significa che se sono sano l'80% della CV la espiro nel primo secondo di un'espirazione forzata.

Inspirazione ed espirazione sono rese possibili grazie a **muscoli** inspiratori (diaframma + m. intercostali esterni + m. accessori → scaleni e sternocleidomastoideo) e muscoli espiratori (addominali e m. intercostali interni). I muscoli inspiratori accessori e tutti gli espiratori intervengono solo in caso di respirazione forzata.

Rapporto ventilazione-perfusione. Spostandosi dalla zona apicale a quella basale del polmone, l'entità della variazione della ventilazione è minore rispetto alle variazioni di perfusione, quindi in alto è maggiore la ventilazione e in basso la perfusione: ciò per fattori gravitazionali (sangue pesante e aria leggera). Ventilazione → quantità di aria che raggiunge gli alveoli in 1 minuto. Perfusione → flusso ematico al minuto attraverso il circolo polmonare (corrisponde alla gittata cardiaca). Il valore di questo rapporto è di 0,8 in situazione di riposo, ma si avvicina maggiormente a 1 in caso di attività fisica.



Apparato digerente.

L'apparato gastro-intestinale è costituito da un tubo muscolare rivestito all'interno da una tonaca mucosa, costituita a sua volta da cellule differenti a seconda del distretto (esofago, stomaco, intestino). La tonaca media è costituita da muscolatura liscia, in modo da poter permettere le peristalsi. La tonaca esterna (avventizia) è invece costituita da connettivo, tessuto di contenimento e sostegno. L'apparato digerente è composto da: bocca, esofago, stomaco, intestino tenue e crasso + ghiandole salivari, fegato e pancreas (ghiandole di supporto).

La **bocca** ha funzione di disaggregazione di alimenti solidi, formazione del bolo alimentare, deglutizione. È responsabile della trasformazione del cibo in materiale assorbibile dall'organismo, processo che si realizza in 5 fasi principali: ingestione, frammentazione, digestione assorbimento, eliminazione.

Le **ghiandole salivari** si dividono in maggiori e minori. Le maggiori sono la parotide (la più grossa), le sottomandibolari e le sottolinguali. Ovviamente servono per produrre la saliva, liquido composto da diversi enzimi digestivi (tra cui la ptialina, proteina della categoria delle amilasi → proteine digestive che servono a digerire gli amidi, zuccheri complessi, che quindi cominciano ad essere digeriti nella cavità orale), acqua e Sali.

L'**esofago** ha un tratto cervicale, uno toracico e uno addominale ed è un canale muscolare che mette in comunicazione la bocca con lo stomaco. La sua funzione è solo quella di portare il bolo alimentare allo stomaco e quando si è a digiuno è quindi un canale sottile. La muscolatura liscia fa in modo che l'esofago abbia le peristalsi per permettere la propulsione del bolo alimentare.

Lo **stomaco** si divide in 4 regioni: cardias, fondo, corpo e antro pilorico. Queste regioni hanno tonache mucose leggermente diverse:

1. Cardias: ghiandole che producono prevalentemente muco, liquido che funge da rivestimento della parete gastrica.
2. Fondo e corpo: oltre a muco protettivo si producono succhi gastrici (HCl) e pepsina.
3. Antro pilorico: oltre a muco (prodotto dalle ghiandole) produce anche ormoni (prodotto dalle cellule endocrine), tra cui la gastrina.

Il succo gastrico è un liquido che contiene acido cloridrico HCl (pH 0,9-1,5) e un enzima digestivo → pepsina: si occupa della digestione delle proteine che vengono scisse nei singoli aminoacidi. Le cellule che producono la pepsina si chiamano cellule principali; quelle dei succhi gastrici → cellule parietali, quelle del muco → cellule mucose, quelle degli ormoni → cellule endocrine.

Il muco protegge la mucosa gastrica dal contenuto acido dello stomaco.

L'acido cloridrico prodotto dalle cellule parietali sono stimolate dalla gastrina (ormone) e dal SNA. L'azione principale dell'HCl è quella di attivare il pepsinogeno facendolo diventare pepsina. Altra funzione è quella di impedire la proliferazione batterica, impossibile in un ambiente con pH così acido.

Digestione di glucidi, proteine e grassi:

1. Glucidi → amilasi: scindono gli zuccheri complessi (amidi) in molecole semplici di glucosio o fruttosio che vengono così assimilate. Esistono 3 livelli di amilasi: ptialina (amilasi salivare), amilasi pancreatica e amilasi enterica.
L'amilasi pancreatica è prodotta dalle cellule pancreatiche (riversata nel succo pancreatico) e serve a completare il processo di digestione degli amidi.
Le amilasi enteriche sono prodotte dalle cellule dell'intestino tenue (v. dopo).
2. Proteine → peptidasi: la digestione delle proteine inizia nello stomaco. Anche qui ci sono 3 livelli: pepsina gastrica, peptidasi pancreatica e peptidasi enterica.

La cellula enterica dell'intestino tenue contiene sia amilasi che peptidasi: questa cellula si sfalda e riversa nel lume intestinale il suo contenuto, partecipando in questo modo alla digestione rispettivamente di amidi e proteine. [Il farmaco chemioterapico viene captato da tutte le cellule con un elevato turn-over, quindi sia da quelle tumorali che da quelle intestinali (→ disturbi gastroenterici come vomito e diarrea), del sangue e dei capelli.]

3. Lipidi → lipasi pancreatica, proteina prodotta dal pancreas che attraverso il liquido pancreatico arriva nel duodeno, in cui avviene la digestione dei lipidi (trigliceridi divisi in glicerolo + acidi grassi). Il duodeno è subito dopo il piloro e il primo tratto intestinale si chiama C-duodenale. Nel primo tratto della C c'è la papilla di Vater, orifizio di sbocco del dotto coledoco (a volte dotto pancreatico maggiore e dotto coledoco possono unirsi costituendo un'unica via di sbocco).

Pancreas. Composto da testa (a contatto con la C-duodenale), corpo e coda. È strettamente in rapporto con la C duodenale ed è in maggior parte ghiandola esocrina, riversando il secreto (amilasi, peptidasi e lipasi) nel duodeno attraverso il dotto pancreatico, in stretto rapporto col dotto coledoco [calcoli al dotto biliare o coledoco possono andare a comprimere e quindi ad ostruire il dotto pancreatico, causando un ristagno di enzimi → pancreatite (spesso mortale)]. Parte del pancreas è anche ghiandola endocrina, in quanto ci sono aggregati di cellule che prendono il nome di isole di Langerhans a livello delle quali si producono insulina e glucagone.

Intestino. Dopo il duodeno (in cui avviene il completamento dei processi digestivi ed iniziano i processi di riassorbimento) c'è il digiuno e poi l'ileo (nei quali avviene il completamento dei processi di riassorbimento delle sostanze nutritive “solide”) → tre parti costituenti l'**intestino tenue**. Tra ileo e cieco c'è la valvola ileo-cecale. Dal cieco parte l'appendice vermiforme, aggregazione di tessuto linfoide.

Seguono il cieco con l'appendice vermiforme, colon ascendente, flessura epatica, colon trasverso, flessura splenica, colon discendente, colon sigmoideo (dal cieco al colon sigmoideo si parla di **intestino crasso**), **intestino retto** (ampolla rettale + canale anale). In questa porzione si completa il riassorbimento di acqua ed elettroliti (le sostanze nutritive sono già state riassorbite nel tenue) e in caso di una patologia virale (es. gastroenterite) si ha il mancato riassorbimento dei liquidi e quindi diarrea.

Fegato. Ghiandola esocrina che produce la bile, la quale viene riversata nel duodeno attraverso la via biliare: dotto epatico destro + sinistro che confluiscono nel dotto epatico comune. Questo continua nel dotto cistico che porta alla cistifellea o colecisti, posto in cui la bile si immagazzina e si concentra gradualmente. Quando la bile serve (in rapporto all'assunzione alimentare) la colecisti viene spremuta dietro l'azione di ormoni secreti dal tratto gastroenterico: la bile ripercorre il dotto cistico e attraverso il dotto coledoco viene rilasciata nel duodeno. Si può vivere senza colecisti, la quale può essere rimossa per cancro o calcoli.

Funzioni del fegato:

1. Secrezione della bile.
2. Immagazzinamento di glicogeno, dalla cui demolizione si ottiene glucosio per la regolazione della glicemia circolante. Immagazzinamento e riserva di lipidi, proteine e altre sostanze.
3. Funzione metabolica: glicogeno sintesi, glicogeno lisi, gluconeogenesi → neoformazione di glucosio a partire da substrati del catabolismo muscolare o adiposo, ovvero formazione di glucosio a partire da sostanze che nulla centrano col glucosio.
4. Funzione sintetica: sintesi di colesterolo, trigliceridi e proteine come quelle presenti nel flusso ematico.
5. Disintossicazione: in entrata al fegato abbiamo prevalentemente sangue venoso che arriva attraverso la vena porta e una parte di sangue arterioso trasportato dall'arteria epatica. La maggior parte della vascolarizzazione epatica è quindi una vascolarizzazione portale, quindi venosa. C'è quindi sangue in entrata e bile in uscita. Il sangue che scorre nella vena porta è sangue refluo dell'apparato gastroenterico, quindi quel sangue che ha vascolarizzato stomaco e intestino: ecco perché il fegato ha funzione di disintossicazione, proprio perché tutto ciò che viene drenato ed assorbito a livello gastroenterico finisce, in modo diretto o indiretto, a livello epatico.

Gli **epatociti** sono organizzati in colonne che descrivono i lobuli epatici. La periferia del lobulo è delimitata da tessuto connettivo. Gli spazi tra i vertici dei lobuli si chiamano spazi portali, mentre al centro del lobulo c'è il centro lobulare. Gli spazi portali sono spazi all'interno dei quali ci sono vasi

che sono ramificazioni terminali dell'arteria epatica e della vena porta. In questo modo il sangue viene portato alla periferia dei lobuli; da qui viene convogliato dagli epatociti (che filtrano) verso la vena centro lobulare: tutte le vene centro lobulari confluiscono nella vena epatica (origina dalla parte più craniale del fegato) che a sua volta sbocca nella vena cava inferiore.

Gli epatociti sono anche deputati a produrre la bile, che ha percorso inverso rispetto a quello del sangue, quindi alle ramificazioni terminali dei vasi sanguigni corrispondono quelle iniziali della bile. La direzione di deflusso della bile è opposta rispetto al flusso ematico.

La **bile** è un secreto acquoso che contiene acqua, acidi e Sali biliari, colesterolo, proteine, elettroliti, possono esserci farmaci, e in generale tutto ciò che deve essere eliminato. Acidi e Sali biliari (idrofilo), servono principalmente a trasportare il colesterolo (idrofobo), a facilitare l'assorbimento dei grassi introdotti con la dieta (la lipasi divide nel duodeno i trigliceridi in glicerolo e acidi grassi, acidi grassi che vengono incorporati in micelle) e ad ottimizzare l'azione della lipasi pancreatica in ambiente pH 6,5.

Un altro dei componenti della bile è la bilirubina, sostanza che va eliminata perché inutile. Il globulo rosso che debba essere demolito dopo 120 giorni viene smontato a livello della milza, in cui alfa e beta globina vengono riciclate, così come gli aminoacidi ed il ferro: unico scarto è l'anello di proto porfirina (l'impalcatura del gruppo eme → protoporfirina + Ferro), che veicolata dall'albumina circolante raggiunge il fegato partendo dalla milza. Una volta smontato, l'anello di proto porfirina prende il nome di bilirubina, che insieme all'albumina costituisce la bilirubina indiretta (valore frequente nelle analisi del sangue). Una volta al fegato il complesso si separa: l'albumina viene riusata, mentre la bilirubina entra nell'epatocita, diventa idrofila e in questo modo può essere secreta nella bile, nella quale prende il nome di bilirubina diretta. Questa viene eliminata nell'intestino, in cui viene nuovamente modificata chimicamente dalla flora batterica diventando copro (= sterco) bilinogeno, pigmento che dà il colore alle feci. Chi ha una ostruzione della via biliare ha feci acoliche, ovvero chiare. Contemporaneamente a causa dell'ostruzione la bile viene riversata nella vena centro lobulare, e quindi anche la bilirubina diretta, che dà un colorito giallo alla pelle e causa forte prurito → ittero. Esiste anche l'ittero neonatale: il sistema immunitario materno può transitoriamente aggredire il sangue del neonato durante il travaglio. Avendo il neonato un fegato non ancora perfettamente funzionante non riesce ad eliminare tutta la bilirubina accumulata dalla massiccia distruzione di globuli rossi, quindi assumerebbe una colorazione gialla: l'ittero neonatale diventa pericoloso se la bilirubina si accumula nel SNC ancora debole, quindi per evitare complicazioni si espone il neonato ad UV che "sciogliono" la bilirubina in eccesso.



Apparato endocrino.

Le ghiandole endocrine si dicono tali in quanto l'ormone da loro secreto viene rilasciato nel sangue dei vasi che irrorano la ghiandola stessa. La funzione dell'ormone è quella di "segnalare", dal greco ορμω.

Le ghiandole maggiori sono l'adenoipofisi, la tiroide e le paratiroidi, le due surrenali, il pancreas endocrino e le gonadi maschili e femminili.

Adenoipofisi o ipofisi ghiandolare o anteroipofisi. Le principali popolazioni cellulari dell'adenoipofisi e gli ormoni da esse prodotte sono:

1. Cellule somatotrope → GH, va ad agire a livello del fegato → GHRH
2. Cellule mammotrope → prolattina, agisce sulla ghiandola mammaria.
3. Cellule corticotrope → ACTH (adrenocorticotropo), agisce sulla corticale del surrene → CRH
4. Cellule gonadotrope → FSH-LH (follicolo stimolante e luteinizzante) → gonadotropine: ormoni che vanno ad agire a livello delle gonadi maschili e femminili → GnRH.
5. Tireotrope → TSH (tireostimolante), stimola la ghiandola tiroide → TRH.

Da questo elenco si capisce che pancreas e paratiroidi sono le uniche ghiandole che non sono controllate dall'ipofisi anteriore e quindi in ultima analisi dall'ipotalamo.

Posteroipofisi = neuroipofisi → composta da assoni di neuroni il cui corpo sta nell'ipotalamo. Qui viene rilasciato l'ormone antidiuretico ADH prodotto nell'ipotalamo.

L'adenoipofisi è controllata da gruppi di neuroni dell'ipotalamo (di cui solo una piccola parte è occupata dai corpi degli assoni che vanno nella neuroipofisi) che rilasciano ormoni per il controllo dell'ipofisi ghiandolare: questi ormoni sono l'ormone di rilascio del GH → GHRH (la somatostatina è il fattore inibitore); l'ormone di rilascio delle corticotropine → CRH; l'ormone di rilascio delle gonadotropine → GnRH; l'ormone di rilascio delle tireotropine → TRH. Per la prolattina non si conosce ancora il fattore ipotalamico da cui dipende la stimolazione ipofisaria al suo rilascio, anche se conosciamo il fattore inibitorio.

Questi ormoni si muovono attraverso il **sistema portale ipotalamo-ipofisario** → sistema venoso che porta sangue dall'ipotalamo all'ipofisi. La capillarizzazione venosa a livello dell'adenoipofisi che nasce dalla vena portale ipotalamo-ipofisaria (che origina a sua volta dalla capillarizzazione ipotalamica) ha la funzione di distribuire gli ormoni nell'adenoipofisi. Parallelamente l'adenoipofisi ha una sua circolazione arteriosa.

Pancreas endocrino. Ghiandola non controllata dal sistema ipotalamo-ipofisario, quindi non dipendente dal sistema di controllo centrale.

La componente endocrina è rappresentata dalle isole di Langerhans, maggiormente concentrate a livello della coda del pancreas, cioè la parte più esterna, quella verso sinistra. Queste isole sono composte da due popolazioni cellulari: le cellule α (20% del contenuto cellulare di un'isola) nella zona più periferica delle singole isole e le cellule β (70%) con disposizione centrale. α cellule → producono glucagone; β cellule → insulina. Il rilascio di questi due prodotti è sotto il controllo dei livelli di glicemia. L'insulina abbassa, mentre il glucagone incrementa il livello di glicemia. Glicemia bassa → stimolo alla produzione di glucagone; glicemia alta → stimolo alla produzione di insulina.

Quando si assume insulina per vie esogene a fini anabolizzanti, si genera uno stimolo ipoglicemizzante → con livelli bassissimi di glicemia non si può nutrire il SNC e seguono convulsioni, coma, morte. Unico modo per risolvere sono glucagone in muscolo oppure somministrazione di una miscela altamente zuccherata per via venosa.

Muscoli, tessuto adiposo e fegato sono i bersagli periferici dell'**insulina**. Questa internalizza il glucosio circolante nella cellula bersaglio (muscoli e tessuto adiposo), oppure serve affinché il fegato possa utilizzare il glucosio (azione permissiva e non captativa) che capta autonomamente.

Gluconeogenesi: situazione che si realizza nella cellula epatica che prevede la risintesi di glucosio a partire da substrati del catabolismo muscolare e adiposo: lattato, aminoacidi e glicerolo. Il glucosio

appena prodotto o va in circolo o si accumula negli epatociti, costituendo la riserva di glicogeno epatico, che il fegato dismette in circolo per la regolazione della glicemia circolante e in minima parte utilizza per il proprio tornaconto personale. La riserva di glicogeno muscolare serve invece al solo muscolo.

L'insulina fa entrare glucosio circolante nelle cellule muscolari, ma una parte viene utilizzata e un'altra va a costituire riserve di glicogeno muscolare.

- A livello del fegato stimola glicogeno sintesi e inibisce glicogeno-lisi e gluconeogenesi.
- A livello dell'adipe stimola la lipogenesi e inibisce la lipolisi.

Il diabete è l'iperglicemia ed è causato da un'antagonizzazione del lavoro dell'insulina oppure una mancata produzione della stessa a livello pancreatico.

A contrastare l'azione dell'insulina ci sono **ormoni controregolatori** o contro insulari: glucagone, catecolamine, GH e cortisolo. Questi si distinguono per rapidità e sito d'azione:

- GH e cortisolo aumentano la glicemia in 2 ore;
- glucagone e catecolamine la aumentano in pochi minuti.

Il glucagone ha effetti solo sul fegato; GH e cortisolo su fegato, tessuto adiposo e muscoli; le catecolamine su fegato, tessuto adiposo, muscoli e pancreas. Questi ormoni alzano la glicemia perché antagonizzano perifericamente l'azione dell'insulina, quindi non le permettono di mettere nella cellula glucosio circolante. Catecolamine e cortisolo fanno catabolismo muscolare, mentre il GH ha funzione anabolica: gli ormoni contro insulari si distinguono quindi anche per l'azione metabolica.

Cortisolo. Ormone fisiologicamente prodotto dalla corticale della ghiandola surrenalica. Questa è composta dall'esterno verso l'interno dalla zona glomerulosa, fascicolata e reticolare (G-F-R). La glomerulosa ha cellule organizzate in glomeruli, la fascicolata ha cellule organizzate in fascicoli e la reticolare in reticoli. Il cortisolo viene prodotto dalla zona intermedia → fascicolata.

La zona glomerulosa produce invece l'aldosterone e la reticolare produce l'ormone **DHEA** (dehydro-epi-androsterone), la cui funzione nell'uomo è praticamente nulla (chi lo assume è un pirla!), mentre nella donna serve a controllare i caratteri mascholini, in quanto il DHEA è un ormone androgeno (come il testosterone) minore. La forma circolante del DHEA è il DHEAS, in cui la S indica un'aggiunta di un componente fosforico. Il precursore degli ormoni prodotti a livello della corticale è il colesterolo, per questo sono detti ormoni steroidei.

L'ipotalamo produce CRH e stimola l'ipofisi a produrre ACTH, che stimola a sua volta (dopo essere andato in circolo) la corticale del surrene a produrre cortisolo e DHEA, ma non aldosterone.

Quando il **cortisolo** venga prodotto va in circolo e tramite un feedback negativo inibisce la produzione di CRH e di ACTH. La maggior parte del cortisolo viene prodotto tra le 24.00 e le 7.00 del mattino ed è quello che viene prodotto per vincere lo stress del risveglio. Con una (ne basta una!) compressa di cortisone si spegne la fabbrica di cortisolo: in una terapia di 1 settimana, la raccomandazione è quella di non sospendere la terapia bruscamente, ma di seguire dopo la terapia un dosaggio a scalare, in modo da ridare ad ipotalamo ed ipofisi l'abilità di produrre CRH ed ACTH.

Il cortisolo ha azione ubiquitaria con recettori in ogni tessuto. [Per tutte le azioni sull'organismo vedi slide.] In sintesi si può dire che il cortisolo aumenta i giri del motore (quindi si "bruciano grassi"), ma deprime la performance dei pneumatici (muscoli).

Sindrome di Cushing: può derivare o dall'assunzione (prolungata o esagerata) di cortisone esogeno o per un tumore all'ipofisi che causa una produzione eccessiva di ACTH. Se si accumula troppo cortisolo per troppo tempo si sviluppa un diabete, ipertensione, ipotrofia muscolare, osteoporosi e fratture vertebrali, alterazioni di cute e sottocute. Questa patologia è emblema dell'importanza del cortisolo, che si dimostra quindi fondamentale per la vita.

GH. Responsabile di un accrescimento scheletrico e muscolare. Viene prodotto dall'ipofisi che riceve il GHRH dall'ipotalamo. Va poi ad agire nel fegato dove stimola la produzione di IGF



(Insuline like Growth Factor): si distinguono **IGF1** e IGF2 (non si sa a cosa serva). L'IGF1 è il mediatore delle azioni periferiche del GH, ovvero le azioni su muscoli, ossa e tessuto adiposo.

Un eccesso di GH prodotto in età infantile o adolescenziale causa gigantismo, a cui dietro spesso sta un tumore dell'ipofisi. Se il tumore si sviluppa dopo l'età della crescita si ha l'acromegalia, che causa una crescita sproporzionata in larghezza (in lunghezza le ossa non possono più crescere) delle estremità; altre conseguenze dell'acromegalia sono diabete, accrescimento degli organi interni, aumento del connettivo del polmone (fibrosi polmonare), aumento del tessuto intestinale (polipi, precursori del tumore).

Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Il **testicolo** ha strutture tubulari, i tubuli seminiferi, composti da cellule che producono gli spermatozoi, i quali si raccolgono all'interno del lume dei tubuli. Le cellule interstiziali (o di Leydig) sono quelle che invece producono il testosterone, che ha anche una azione locale per mantenere il trofismo dei tubuli seminiferi [e per favorire lo sviluppo e la maturazione degli spermatozoi]. Tutti i tubuli confluiscono nella rete testis, che continua nei dotti efferenti, nell'epididimo (struttura a forma di cavalluccio marino) e infine nel dotto deferente.

L'FSH è l'ormone che dice al testicolo di produrre spermatozoi. L'LH è invece l'ormone che dice alle cellule di Leydig di produrre testosterone.

L'**ovaio** femminile. Il ciclo mestruale (ogni 28 giorni) inizia con lo sfaldamento della parete dell'utero (endometrio), che causa un sanguinamento con aggiunta di cellule endometriali.

All'interno dell'ovaio (nel periodo tra menarca e menopausa) ci sono follicoli che maturano ogni 28 giorni. Il follicolo è la struttura all'interno della quale alloggia una cellula uovo: è una sorta di guscio nella quale è contenuto tutto ciò che servirà alla cellula per svilupparsi.

In corrispondenza del 14° giorno (± 1 o 2 giorni) a partire dall'inizio del ciclo mestruale si ha l'ovulazione, dopo la quale la cellula uovo viene espulsa (da questo momento può avvenire la fecondazione) e il follicolo diventa corpo luteo. Questo produce in grande quantità progesterone (l'altro ormone femminile è l'estrogeno) dietro la stimolazione del luteinizzante: questo progesterone serve a far vascolarizzare l'endometrio, che deve essere accogliente per ospitare la cellula fecondata. Nel caso in cui invece fecondazione non ci sia, il corpo luteo si sfalda. L'estrogeno viene prodotto abbondantemente durante la prima fase del ciclo e permette la maturazione del follicolo.

Il picco mensile di LH è ciò che condiziona l'ovulazione.

Contraccettivo estro progestinico: le pillole assunte per i primi 21 giorni sono fondamentali per la contraccezione, mentre le successive 7 (giorni in cui si verifica la mestruazione) sono nulle, servono solo per non perdere il ritmo.

Sindrome premenstruale: gli estrogeni hanno un effetto molto importante sul SNC, le cui cellule hanno recettori a loro dedicati → questo legame causa cambiamenti umorali e modifiche comportamentali (irrequietezza).

Per arrivare all'estradiolo (l'estrogeno per eccellenza), si parte dal colesterolo, passando per il testosterone.

Tiroide. TRH → TSH → ormoni tiroidei: questo il percorso dall'ipotalamo alla tiroide passando per l'adenipofisi. La tiroide è formata da cellule follicolari (recinto che produce ormoni) con al centro una cellula colloide: insieme formano la cellula follicolare della tiroide. La cellula colloide è il magazzino degli ormoni tiroidei prodotti dalle cellule follicolari. Un componente importante degli ormoni tiroidei è lo iodio, senza il quale non possono essere prodotti. Lo iodio viene aggiunto nel sale perché tutti lo consumano: aggiungendo iodio nel sale si è azzerata la carenza di iodio nell'uomo. Il gozzo non è altro che l'ipertrofia della tiroide, causata da una carenza di ormone tiroideo che quindi non manda feedback negativo all'ipotalamo, il quale a sua volta continua a produrre TRH → TSH, quindi aumentano le cellule della tiroide e la loro grandezza. L'ormone tiroideo aumenta il metabolismo, la FC e quindi fa dimagrire, ma come ogni ormone va a toccare il SNC, quindi assumerlo per vie esogene a scopi dimagranti è sbagliatissimo (molte cure dimagranti ne propinano l'assunzione, spesso senza dichiararlo).

Gli ormoni tiroidei hanno effetti sull'attività mitocondriale (aumento consumo di ossigeno), sul SNC (euforia), sulla crescita scheletrica e sull'apparato cardiovascolare (eccitanti → azioni inotropica, cronotropa, dromotropa positive).

Se l'apporto iodico per una donna gravida non è sufficiente, possono derivare patologie a carico del SNC del feto → cretinismo: persone piccole di statura, con faccia strana e un po' stordite.

Paratiroidi. Sono quattro ghiandole, due superiori e due inferiori, che stanno attaccate alla tiroide. Non sono però regolate dal TSH. Producono paratormone, a prescindere dagli ormoni ipofisari, in funzione dei livelli di calcemia: calcio basso → produzione paratormone; calcio alto → stop produzione. I bersagli del paratormone sono osso, rene e intestino:

1. Osso → stimola osteoclasti e quindi lo demolisce e mette a disposizione calcio cristallizzato.
2. Rene → riassorbe calcio dalla preurina, quindi aumenta riassorbimento. Osso e rene sono bersagli diretti.
3. A livello intestinale il paratormone stimola la produzione della forma attivata della vitamina D3 (calcitriolo), che quando attivata permette la sintesi di una proteina che media l'assorbimento di calcio a livello dell'enterocita → cellula dell'intestino (la proteina in questione funge quindi da traslocatore, prendendo il Ca^{2+} e facendolo entrare nell'enterocita).

A livello della cute c'è un precursore della vitamina D [deidrocolesterolo] che in caso di esposizione ad UV (anche solo 10 minuti quando il sole non si vede) viene attivato (coleciferolo) e spostato a livello del fegato dove viene idrossilato una prima volta. Da qui va al rene dove subisce una seconda idrossilazione mediata dal paratormone (rilasciato dalle paratiroidi quando la calcemia si abbassa). Dopo questa idrossilazione il coleciferolo diventa calcitriolo (= ormone D), diretto responsabile della sintesi nella mucosa del duodeno e del digiuno di una proteina che lega il calcio [*Calcium Binding Protein CaBP*], che permette quindi l'assorbimento intestinale e renale di Ca^{2+} , necessari per la produzione di nuovo osso. (p. 436)

- Calcitonina → ipocalcemizzante.
- Paratormone e calcitriolo → ipercalcemizzanti.



Il rene

Nell'ilo del rene entrano un'arteria renale e una vena renale: oltre a questi vasi esce l'uretere, condotto che veicola l'urina dal rene alla vescica. Tutte le parti del rene producono urina, convogliata nei calici renali prima e nella pelvi renale poi, per passare infine all'uretere, vescica e uretra.

La differenza di lunghezza delle uretre maschili e femminili incide sulle infezioni delle vie urinarie: la cistite è un processo infiammatorio che si espande fino alla vescica, causata da batteri come l'*escherichia coli*, proveniente dal colon: patologia più frequente nelle donne (uretra breve), curabile con terapia antibiotica.

L'unità funzionale del rene è il nefrone (nefrologia), costituito da corpuscolo + tubuli. Il corpuscolo è circondato dalla capsula di Bowman, che contiene la preurina. Il corpuscolo si continua nel tubulo contorto prossimale, ansa di Henle, tubulo contorto distale e dotto collettore (collettore perché raccoglie la preurina prodotta in diversi nefroni).

In ogni corpuscolo entra una arteriola renale che forma una rete capillare, dalla quale esce plasma che deve essere filtrato, quindi il glomerulo è composto da questi ammassi di capillari. Dal glomerulo escono altre arteriole, contenenti tutto ciò che riassorbiamo.

Gli elettroliti come il sodio vengono riassorbiti a livello del tubulo contorto prossimale: questo perché elettroliti come il sodio non viaggiano mai da soli e quindi si portano dietro l'acqua che deve per necessità essere riassorbita → **riassorbimento idrico obbligatorio**: il 75% del riassorbimento avviene a livello del tubulo contorto prossimale. Il 15% di acqua viene riassorbita a livello del tubulo contorto distale e del dotto collettore → **riassorbimento idrico facoltativo**: avviene quando abbiamo bisogno di acqua (sport). Tale riassorbimento è regolato dall'**ADH** (= ormone antidiuretico o vasopressina, prodotto nell'ipotalamo e rilasciato nella adenoipofisi) e dall'**Aldosterone** (anch'esso favorisce il riassorbimento).

In caso di mancata produzione di ADH si sviluppa un diabete insipido: non viene concentrata l'urina in seguito al mancato riassorbimento idrico facoltativo → fino a 20 l/die. Nelle prime fasi del diabete mellito, si ha una grossa perdita di acqua dovuta alla grande presenza di glucosio nel sangue filtrato → zucchero filtrato che però si porta dietro l'acqua = tanta urina con elevati livelli glicemici (glicosuria). Il diabete insipido mima l'azione del diabete mellito, ecco perché il nome di diabete.

Un altro ormone prodotto dal rene è l'**eritropoietina**, che va ad agire a livello del midollo osseo e quindi sulla produzione di globuli rossi. L'assunzione esogena di EPO influisce quindi anche sulla normale produzione a livello renale.

