

Regolazione locale del flusso

- L'entità della perfusione in un determinato organo dipende dalla resistenza al flusso.
- La resistenza al flusso dipende dall'organizzazione anatomica dei vasi nell'organo e dall'entità del **tono vasale** a riposo.
- Per **tono vasale** si intende lo stato di contrazione della muscolatura della parete dei vasi, che ne determina il calibro.

Il **tono vasale** a riposo ha due componenti:

- Il **tono neurogeno**, determinato da impulsi vasocostrittori delle fibre nervose simpatiche-adrenergiche che innervano i vasi sanguigni.
- Il **tono basale**, determinato da influenze locali sulla muscolatura della parete vasale.

Il **tono neurogeno** rinforza il **tono basale** e il suo contributo è diverso da organo a organo:

- Organi con esigenze di perfusione elevate, ma poco variabili, (cervello, reni) hanno scarso **tono neurogeno**
- Organi con esigenze di perfusione molto variabili (muscolatura scheletrica, tratto gastrointestinale, fegato, cute) hanno un elevato **tono neurogeno**

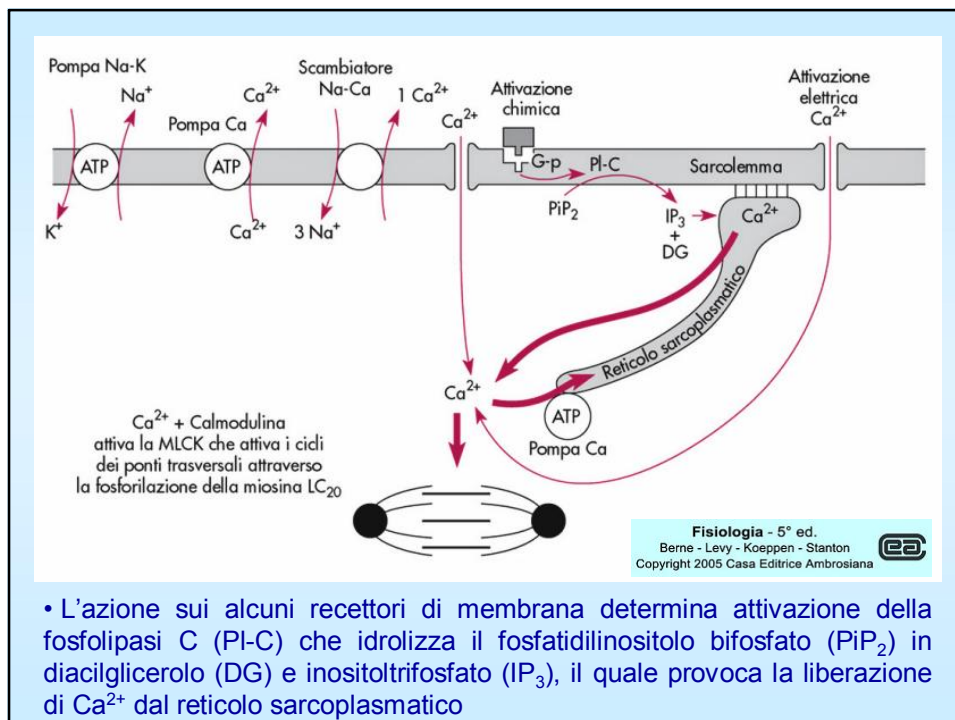
L'entità del **tono vasale a riposo** determina l'ampiezza dell'incremento del flusso.

- Maggiore è il **tono vasale**, maggiore è la possibilità di incrementare il flusso.
- I massimi incrementi possibili, nei vari distretti, sono molto variabili, le variazioni di perfusione maggiori si verificano nei territori che presentano esigenze funzionali molto variabili.

Lo stato di contrazione del muscolo liscio dipende dalla concentrazione mioplasmatica del Ca^{2+} il cui aumento è associato all'apertura di:

- Canali voltaggio dipendenti per il Ca^{2+} (**accoppiamento elettro-meccanico**)
- Canali regolati da recettori (**accoppiamento farmaco-meccanico**), che promuovono la liberazione di Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico.

Gli stimoli farmacologici includono metaboliti locali e sostanze vasoattive che possono determinare sia contrazione che rilascio della muscolatura liscia dei vasi.

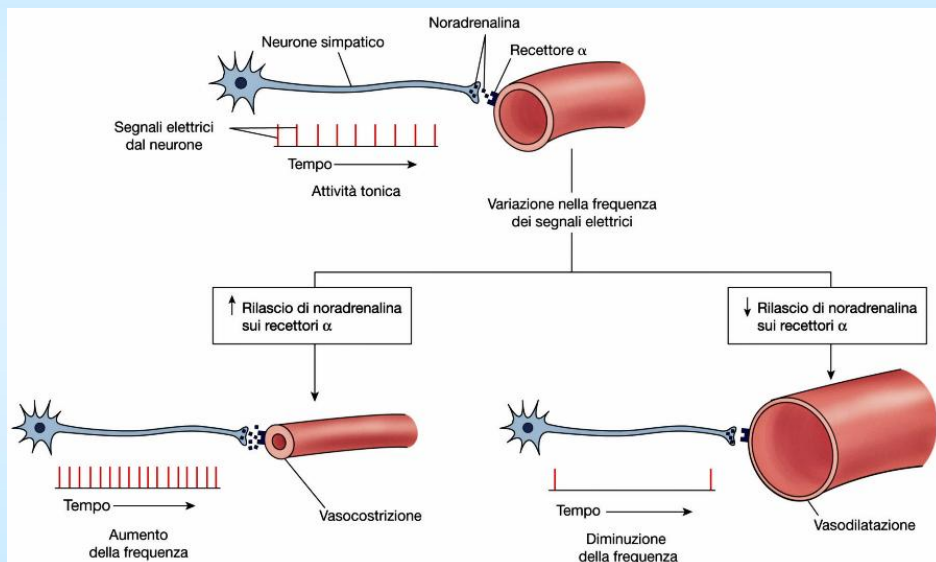


- L'azione sui alcuni recettori di membrana determina attivazione della fosfolipasi C (PI-C) che idrolizza il fosfatidilinositolo bifosfato (PiP₂) in diacilglicerolo (DG) e inositoltrifosfato (IP₃), il quale provoca la liberazione di Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico

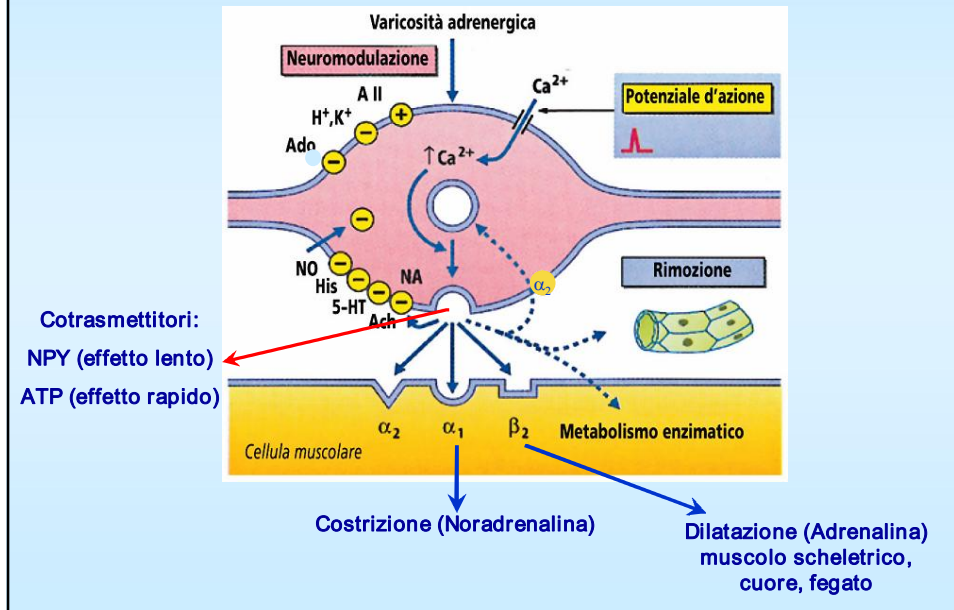
Regolazione del flusso locale dipende da:

- ❖ Sistema nervoso simpatico e sistema adrenergico
- ❖ Risposta miogena (Bayliss): alla base dell'autoregolazione (dovuta a contrazione della muscolatura vasale indotta dallo stiramento)
- ❖ Metaboliti locali la cui concentrazione varia quando aumenta l'attività metabolica ($\uparrow \text{CO}_2$, $\uparrow \text{H}^+$, \uparrow Osmolarità, $\downarrow \text{O}_2$ (non per il polmonare), \uparrow Adenosina, $\uparrow \text{K}^+$)
- ❖ Sostanze vasoattive (autacoidi)
- ❖ NO ed endoteline

Controllo nervoso sullo stato di costrizione dei vasi



La quantità di NA liberata dalle vescicole viene modulata da sostanze e da influenze chimiche locali



- Sistema **simpatico adrenergico** determina:

Vasocostrizione delle piccole arterie terminali e delle arteriole e quindi aumento delle resistenze al flusso e riduzione della perfusione d'organo

Venocostrizione a livello venoso e quindi riduzione del deposito venoso

Il sistema simpatico adrenergico non ha effetto sul flusso coronarico, cerebrale e polmonare.

Nel rene e nell'intestino gli effetti sono transitori (vascular escape)

- Sistema **simpatico colinergico** (Acetilcolina):

Attivato solo in condizioni di allarme, determina **vasodilatazione** nel distretto muscolare scheletrico, per ragioni protettive contro eccessivi rialzi pressori

- Sistema vasodilatatore **parasimpatico colinergico**:

Determina **vasodilatazione** negli organi genitali, pia del cervello e vasi coronarici, mediata dalla formazione di NO e nelle ghiandole salivari e ghiandole intestinali mediata dalla callicreina.

Sostanze vasoattive (blu dilatazione , rosso costrizione)

- Istamina (nelle infiammazioni e risposte allergiche)
- **Serotonina**, causa dilatazione agendo sull'endotelio, **costrizione agendo sul muscolo liscio (nelle arterie della pia è implicata negli spasmi vasali nell'emicrania)**
- **Angiotensina II**
- Bradichinina
- Derivati dell'acido arachidonico (Eicosanoidi): Prostaglandine I₂ (prostaciclina) E₁, E₂ e D₂ **Prostaglandine F_{2α} e Trombossano A₂**, (azione avversata dall'aspirina), Leucotrieni (LTC₄ e LTD₄) (mediatori della risposta infiammatoria)
- Fattore di aggregazione piastrinico (PAF)
- Peptide natriuretico atriale (ANP)
- **ADH** (nei vasi coronarici e cerebrali determina vasodilatazione mediata da NO)

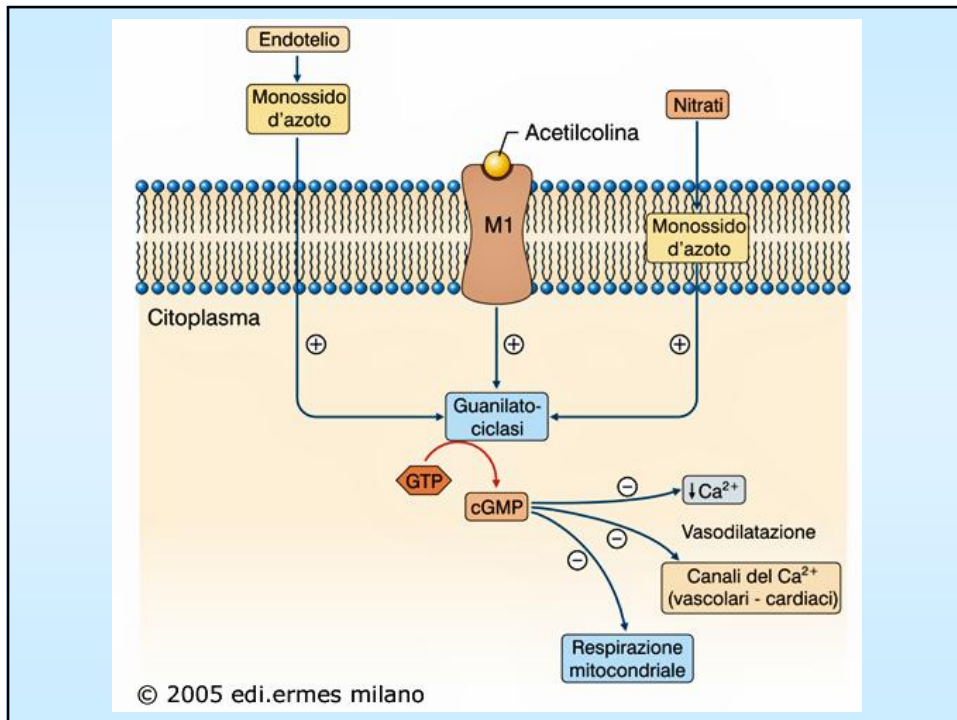
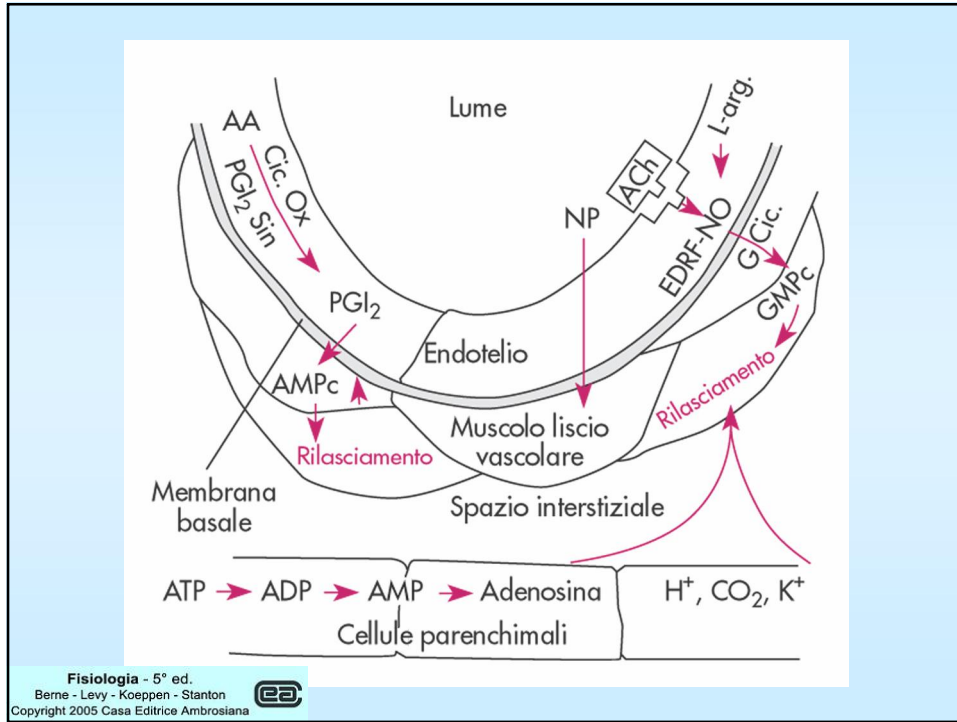
Fattori autacoidi endoteliali

✓ **NO** (sintetizzato nell'endotelio da L-arginina per azione dell'enzima NO-sintasi, la cui attività è regolata dalla concentrazione del Ca²⁺ intracellulare).

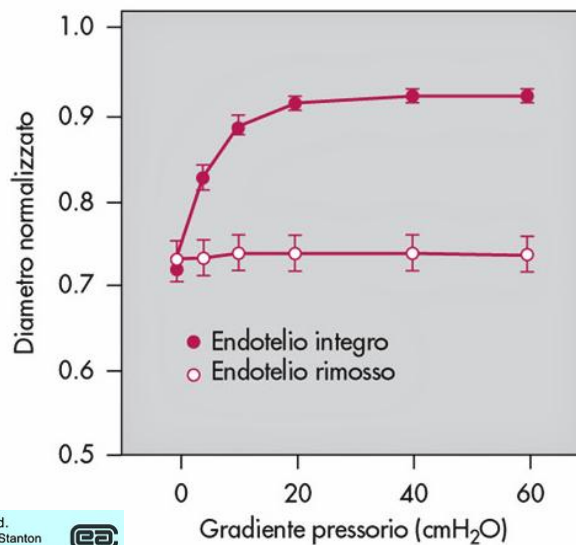
L'effetto rilasciante dell'**NO** sulla muscolatura vasale è mediato dall'attivazione della guanilatociclastasi con formazione di cGMP e riduzione del Ca²⁺ intracellulare.

La liberazione di **NO** è continua in condizioni basali ed è rinforzata da:

- fattori meccanici (tensione di taglio sulla parete, cicli di stiramento e rilasciamento della parete, deformazione meccanica del vaso)
- riduzione O₂
- mediatori chimici che aumentano la concentrazione di Ca²⁺ intracellulare.
- ✓ **EDHF** (fattore iperpolarizzante di origine endoteliale) causa vasodilatazione nei vasi coronarici
- ✓ **Endoteline** (azione vasocostrittrice)



- L'aumento di flusso ematico nelle arteriole stimola la liberazione di NO, che potenzia l'effetto della dilatazione metabolica.
- NO attenua le vasocostrizioni miogene o neurogene. L'entità della autoregolazione in un organo viene quindi notevolmente modulata dalla liberazione di NO.
- La ridotta formazione di NO nelle lesioni o patologie dell'endotelio (ipercolesterolemia, arteriosclerosi) porta ad eccessive contrazioni locali (spasmi vasali).



Fisiologia - 5^a ed.
 Berne - Levy - Koepfen - Stanton
 Copyright 2005 Casa Editrice Ambrosiana

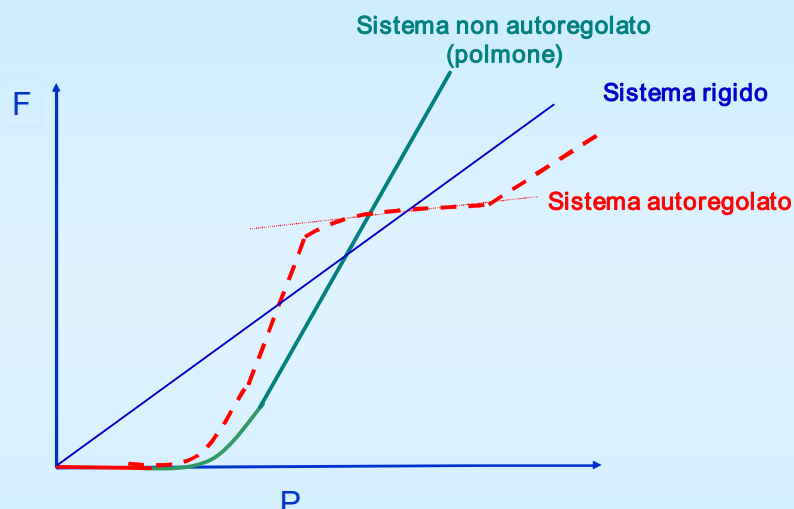


La vasodilatazione flusso dipendente è abolita dalla rimozione dell'endotelio arteriolare

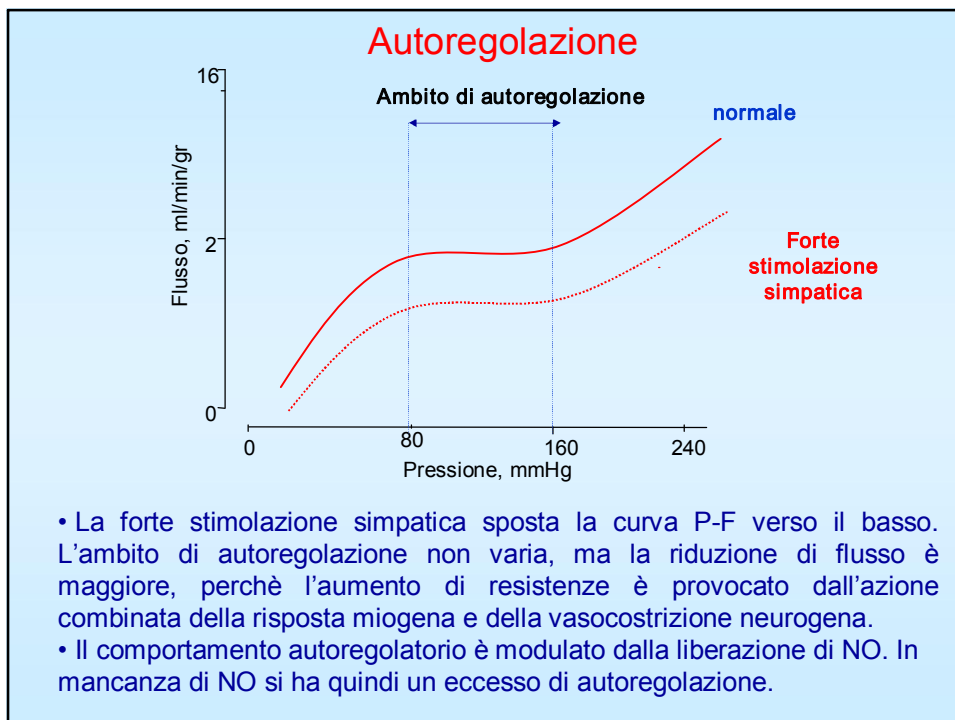
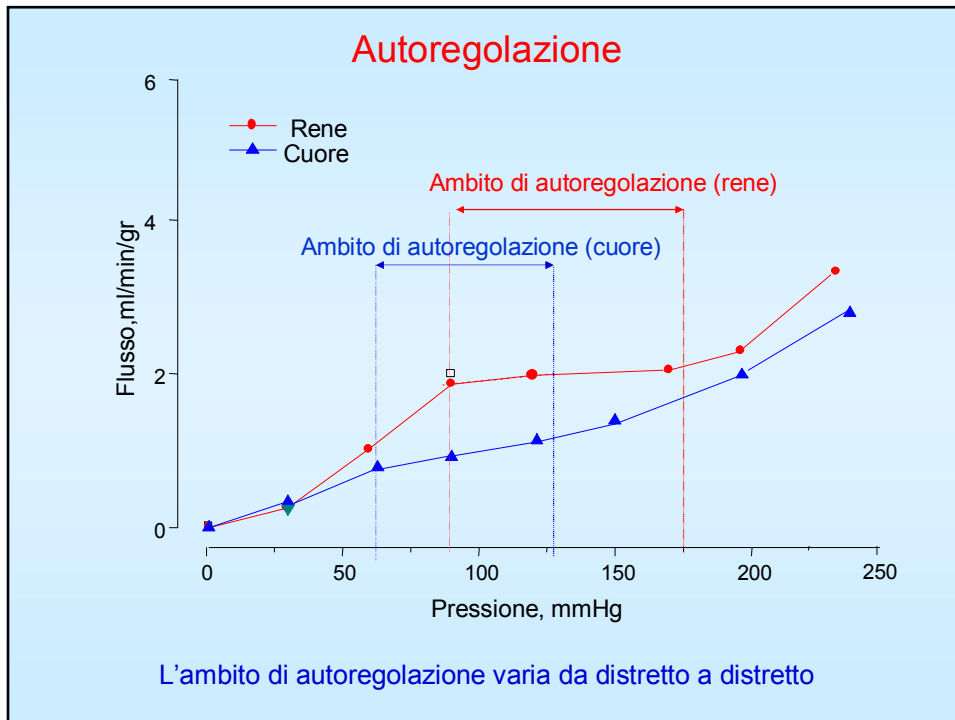
Autoregolazione

- Meccanismo presente in tutti i distretti circolatori, tranne il polmone, finalizzato a mantenere costante il flusso d'organo quando ci siano aumento della P_{tm} .
- I limiti dell'intervallo di autoregolazione e l'entità della costanza di flusso variano da organo a organo.
- Il meccanismo di base dell'autoregolazione è la **risposta miogena**, contrazione della muscolatura vasale provocata da aumenti della P_{tm} , che è indipendente dall'innervazione autonoma.

Relazione pressione-flusso in vasi con e senza autoregolazione



Nell'**autoregolazione**, il vaso si comporta in maniera passiva fino ad un certo valore di pressione, oltre il quale reagisce, costringendosi. L'aumentata resistenza mantiene il flusso costante in un certo intervallo di pressioni (**ambito di autoregolazione**)

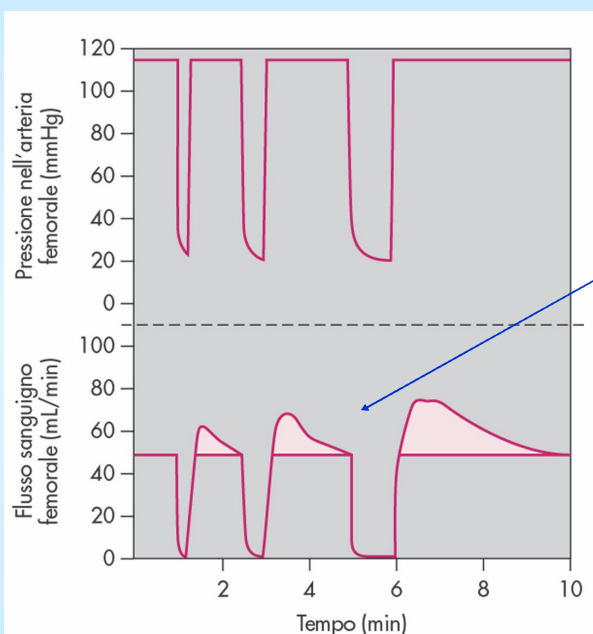


- **Iperemia funzionale:** Incremento di flusso conseguente ad aumentato del metabolismo tissutale.

Prevalenza dei fattori locali e metabolici sull'autoregolazione miogena e nervosa (inibizione di liberazione di noradrenalina). La costrizione neurogena viene compensata dalla liberazione di NO

- **Iperemia reattiva:** Incremento di flusso conseguente ad interruzione temporanea della perfusione.

Mediata da accumulo di metaboliti, riduzione di O_2 , liberazione di NO, perdita del tono miogeno per arresto della perfusione



Iperemia reattiva nell'arto posteriore di cane dopo periodi di occlusione dell'arteria femorale di 15, 30 e 60 secondi