



Organizzazione funzionale del corpo umano e controllo dell'“ambiente interno”

La fisiologia è la scienza che si propone di spiegare i meccanismi fisici e chimici responsabili dell'origine, dello sviluppo e del progredire della vita. Ciascuna forma di vita, dal virus più semplice al più grande degli alberi o al complesso organismo umano, possiede specifiche caratteristiche funzionali. Il vasto ambito della fisiologia può quindi essere suddiviso in *fisiologia dei virus*, *fisiologia dei batteri*, *fisiologia cellulare*, *fisiologia vegetale*, *fisiologia degli invertebrati*, *fisiologia dei vertebrati*, *fisiologia dei mammiferi*, *fisiologia umana*, a loro volta ulteriormente suddivisibili in molte altre branche.

Fisiologia umana. La *fisiologia umana* studia le particolari caratteristiche e gli specifici meccanismi che fanno del corpo umano un organismo vivente. La nostra stessa sopravvivenza è il risultato di complessi sistemi di controllo. La fame ci spinge a procurarci il cibo, e la paura a farci cercare un rifugio, così come la sensazione di freddo ci porta a cercare di riscaldarci. Altre pulsioni garantiscono la conservazione della specie inducendo l'uomo all'accoppiamento e alla riproduzione. Il fatto di provare sensazioni ed emozioni e di essere individui consapevoli fa parte di questi automatismi connessi con la vita. Queste particolari capacità ci permettono di sopravvivere in condizioni assai variabili, che altrimenti sarebbero incompatibili con la vita.

La fisiologia umana mette in connessione le scienze di base con la medicina, integrando le molteplici funzioni di cellule, tessuti e organi nelle funzioni dell'essere umano vivente. Tale integrazione richiede la comunicazione e il coordinamento di un'ampia gamma di sistemi di controllo che operano a ogni livello, dai geni che programmano la sintesi delle molecole ai complessi sistemi nervosi e ormonali che coordinano le funzioni delle cellule, dei tessuti e degli organi in tutto il corpo. Quindi, le funzioni coordinate del corpo umano sono molto più della semplice somma delle loro parti, e la vita in salute, così come in condizioni patologiche, dipende da queste operazioni nel complesso. Sebbene il focus principale di questo libro sia la fisiologia umana in condizioni normali, tratteremo, in parte, anche *la fisiopatologia*, cioè lo studio delle alterazioni dei processi fisiologici e le basi della clinica medica.

LE CELLULE SONO LE UNITÀ VIVENTI DELL'ORGANISMO

L'unità vivente fondamentale nell'organismo umano è la cellula. Gli organi sono costituiti da numerose cellule differenti, tenute insieme da strutture intercellulari di sostegno.

Ogni tipo di cellula è specializzato per svolgere una o poche funzioni specifiche. Per esempio, i globuli rossi, che nel corpo umano sono approssimativamente 25 trilioni, hanno il compito di trasportare ossigeno dai polmoni ai tessuti. Benché i globuli rossi rappresentino il tipo di cellule di gran lunga più numeroso del corpo umano, vi sono anche trilioni di altri tipi di cellule che svolgono funzioni differenti da quelle degli eritrociti. L'intero organismo, quindi, contiene circa 35-40 trilioni di cellule.

Le innumerevoli cellule dell'organismo umano, sebbene spesso differiscano molto tra loro, condividono alcune caratteristiche fondamentali. Per esempio, l'ossigeno si combina con carboidrati, grassi e proteine per produrre l'energia necessaria al funzionamento di tutte le cellule. Inoltre, i meccanismi chimici generali che servono a trasformare i nutrienti in energia sono fondamentalmente gli stessi in tutte le cellule e, d'altra parte, tutte le cellule liberano i prodotti delle loro reazioni chimiche nei liquidi circostanti.

Quasi tutte le cellule hanno anche la capacità di riprodursi e quando, per una qualsiasi causa, vengono distrutte cellule di un determinato tipo, le restanti cellule di quel tipo spesso proliferano, fino alla riparazione del danno.

I microrganismi che vivono nel corpo sono più numerosi delle cellule umane.

Oltre alle cellule umane, nel corpo vivono trilioni di microbi presenti sulla pelle, nella bocca, nell'intestino e nel naso. Il tratto gastrointestinale, per esempio, contiene normalmente una popolazione complessa e dinamica di 400-1000 specie di microrganismi che superano in numero le cellule umane. Le comunità di microrganismi che abitano il corpo, spesso chiamati *microbiota*, possono causare malattie, ma il più delle volte vivono in armonia con i loro ospiti umani e forniscono funzioni vitali essenziali per la sopravvivenza degli stessi. Sebbene l'importanza del microbiota intestinale nella digestione degli alimenti sia ampiamente riconosciuta, per tali microbi inizia a essere apprezzata una serie di altri ruoli nella nutrizione, nell'immunità e in altre funzioni che rappresentano aree di intensa ricerca biomedica.

LIQUIDO EXTRACELLULARE. IL “MEZZO INTERNO”

Nell'uomo adulto, circa il 50-70% del corpo è costituito da liquidi, formati, principalmente, da una soluzione acquosa di ioni e altre sostanze. Sebbene la maggior parte di questo

liquido si trovi all'interno delle cellule dove costituisce il *liquido intracellulare*, circa 1/3 si trova nell'ambiente esterno alle cellule ed è chiamato *liquido extracellulare*. Quest'ultimo è in continuo movimento nel nostro organismo, rapidamente trasportato nel sangue circolante e continuamente scambiato tra sangue e liquido interstiziale, mediante un processo di diffusione, attraverso le pareti dei capillari sanguigni.

Nel liquido extracellulare sono contenuti ioni e nutrienti necessari alle cellule per il mantenimento della vita. Quindi, tutte le cellule vivono praticamente nel medesimo ambiente, il liquido extracellulare. Per questo motivo, il liquido extracellulare viene anche chiamato *mezzo interno* dell'organismo, o *milieu intérieur*, definizione introdotta dal grande fisiologo francese del XIX secolo Claude Bernard (1813-1878).

Le cellule sono capaci di vivere e provvedere allo svolgimento delle loro specifiche funzioni sino a quando adeguate concentrazioni di ossigeno, glucosio, vari ioni, aminoacidi, lipidi e altre sostanze sono disponibili nel mezzo interno.

Differenze tra liquido extracellulare e intracellulare. Il liquido extracellulare contiene grandi quantità di *ioni sodio, cloro e bicarbonato*, oltre a sostanze nutrienti per le cellule, quali *ossigeno, glucosio, acidi grassi e aminoacidi*. Contiene anche anidride carbonica, che deve essere trasportata dalle cellule ai polmoni per essere eliminata, e altri prodotti del catabolismo cellulare, che devono essere trasportati ai reni per l'escrezione.

Il liquido intracellulare contiene grandi quantità di ioni potassio, *magnesio e fosfato*, mentre il liquido extracellulare contiene alte concentrazioni di ioni sodio e cloro. Questa differente composizione tra liquido intra- ed extracellulare è mantenuta da particolari meccanismi di membrana deputati al trasporto degli ioni. Questi meccanismi per il trasporto di ioni attraverso le membrane cellulari sono trattati nel Capitolo 4.

OMEOSTASI. IL MANTENIMENTO DI UN AMBIENTE INTERNO PRESSOCHÉ COSTANTE

Nel 1929, il fisiologo americano Walter Cannon (1871-1945) coniò il termine *omeostasi* per descrivere il *mantenimento di condizioni pressoché costanti nell'ambiente interno*. Praticamente, tutti gli organi e i tessuti del corpo svolgono funzioni che contribuiscono al mantenimento di condizioni relativamente costanti. Per esempio, i polmoni forniscono ossigeno al liquido extracellulare per rimpiazzare quello utilizzato dalle cellule, i reni mantengono costanti le concentrazioni ioniche e l'apparato digerente fornisce le sostanze nutritive, eliminando al contempo i prodotti di scarto dal corpo.

Le concentrazioni dei vari ioni, nutrienti, prodotti di scarto e altri costituenti dell'organismo sono normalmente mantenute all'interno di un intervallo di valori, piuttosto che a un valore fisso. Per alcuni costituenti dell'organismo, questo intervallo è estremamente ristretto. Per esempio, le variazioni nella concentrazione ematica degli ioni idrogeno sono di norma inferiori a 5 nanomoli per litro (0,000000005 moli per litro). Anche la concentrazione ematica del sodio è strettamente regolata, variando normalmente di sole poche millimoli per litro anche in presenza di ampie variazioni nell'assunzione di

questo elemento; tuttavia, tali variazioni nella concentrazione del sodio sono almeno 1 milione di volte maggiori rispetto a quelle osservate per gli ioni idrogeno.

Esistono efficaci sistemi di controllo deputati al mantenimento delle concentrazioni di sodio e di ioni idrogeno, nonché della maggior parte degli altri ioni, nutrienti e sostanze presenti nell'organismo, a livelli tali da consentire alle cellule, ai tessuti e agli organi di svolgere le loro normali funzioni, nonostante le ampie variazioni dell'ambiente esterno e le minacce rappresentate da lesioni e malattie.

Un'ampia parte di questo testo sarà dedicata al modo con il quale ciascun organo o tessuto contribuisce all'omeostasi. Il normale funzionamento dell'organismo richiede l'azione integrata di cellule, tessuti, organi e di molteplici sistemi di controllo nervoso, ormonale e locale che, insieme, contribuiscono all'omeostasi e al mantenimento di un buono stato di salute.

Meccanismi di compensazione omeostatica nelle malattie. La malattia viene spesso considerata come uno stato di turbamento dell'omeostasi. Tuttavia, anche in presenza di malattia, i meccanismi omeostatici continuano a operare per mantenere le funzioni vitali mediante molteplici processi compensatori. In alcuni casi, questi processi possono essere responsabili, di per sé, di importanti deviazioni rispetto alla norma delle funzioni dell'organismo, rendendo difficile distinguere la causa primaria della malattia dalle risposte compensatorie. Per esempio, le malattie associate a un'alterata capacità dei reni di eliminare il sale e l'acqua possono condurre a un aumento della pressione sanguigna, che inizialmente contribuisce a ripristinare la normale escrezione renale e assicurare il mantenimento dell'equilibrio tra assunzione ed escrezione renale. Sebbene questo equilibrio sia necessario per il mantenimento della vita, nel lungo termine la presenza di una pressione sanguigna elevata può essere responsabile di danni a vari organi, tra cui il rene stesso, con conseguente ulteriore aumento della pressione e aggravamento del danno renale. Pertanto, i meccanismi omeostatici di compenso che intervengono in risposta a una lesione, a una malattia o a situazioni ambientali avverse per l'organismo possono costituire un "compromesso" necessario per il mantenimento delle funzioni vitali, ma potenzialmente in grado, nel lungo termine, di contribuire a generare ulteriori alterazioni nel funzionamento dell'organismo. La fisiopatologia tenta di spiegare in che modo vengano alterati i vari processi fisiologici in presenza di lesioni o di malattie.

Il presente capitolo descrive i diversi sistemi funzionali del corpo umano e i loro contributi all'omeostasi; sarà quindi discussa brevemente la teoria dei sistemi di controllo che permettono ai vari sistemi funzionali di cooperare tra loro.

TRASPORTO DEL LIQUIDO EXTRACELLULARE E SISTEMA DI SCAMBIO. APPARATO CIRCOLATORIO

Il liquido extracellulare è trasportato attraverso l'organismo in due stadi successivi. Il primo comprende la circolazione del sangue nei vasi sanguigni e il secondo il movimento del liquido tra i capillari sanguigni e gli *spazi intercellulari*, presenti tra le cellule dei tessuti.

La **Figura 1-1** illustra l'organizzazione generale della circolazione sanguigna. Tutto il sangue scorre attraverso l'intero apparato circolatorio in media 1 volta al minuto in condizioni di riposo, e fino a 6 volte al minuto durante un'attività fisica intensa.

Quando il sangue scorre nei capillari sanguigni, si verifica un continuo scambio di liquido extracellulare tra la componente plasmatica del sangue e il liquido interstiziale presente negli spazi intercellulari. Il processo è illustrato nella **Figura 1-2**. Le pareti dei capillari sono permeabili alla maggior parte delle molecole presenti nel plasma, fatta eccezione per le proteine plasmatiche, le cui dimensioni sono troppo grandi per attraversare le pareti dei capillari. Per tale ragione, elevate quantità di liquido insieme alle sostanze disciolte in esso *diffondono* nelle due direzioni tra sangue e spazi tissutali, come indicato dalle frecce.

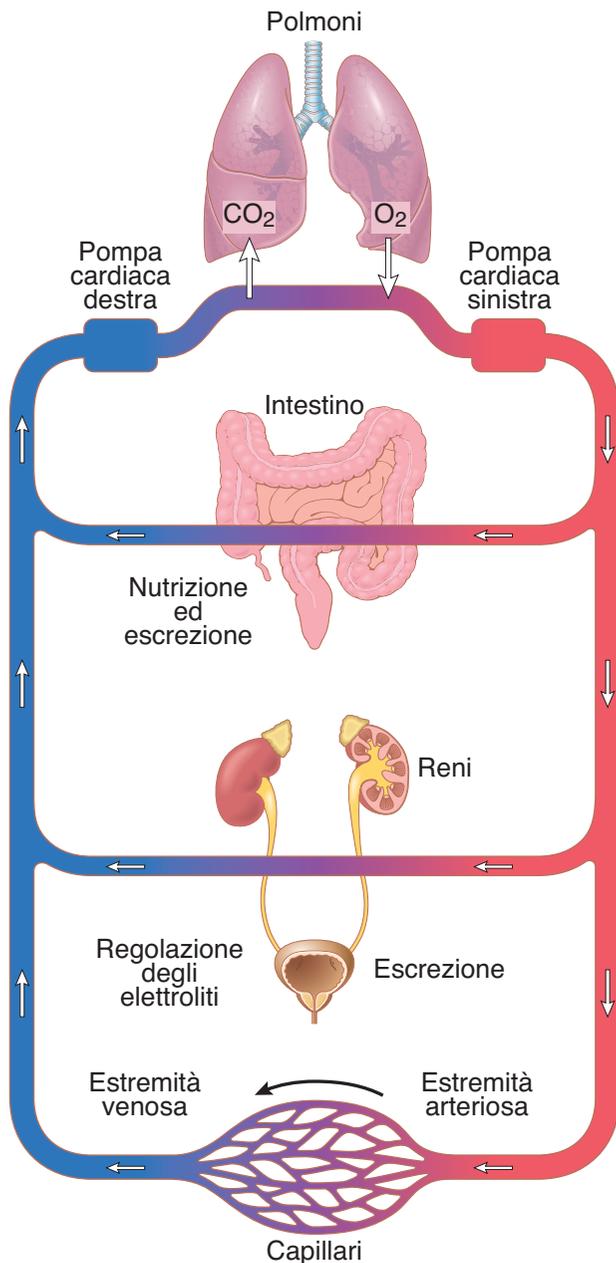


Figura 1-1 Organizzazione generale dell'apparato circolatorio.

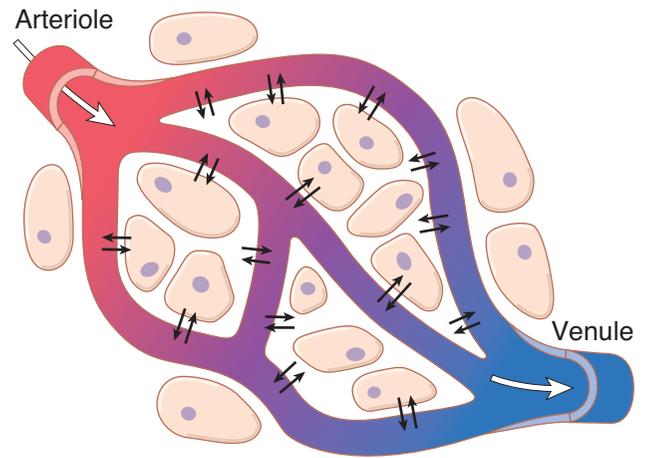


Figura 1-2 Diffusione del liquido e dei soluti attraverso la parete dei capillari sanguigni e negli spazi interstiziali.

Questo processo di diffusione è dovuto all'attività cinetica delle molecole sia nel plasma sia nel liquido interstiziale. Il liquido extracellulare e le molecole in esso disciolte sono continuamente in movimento e procedono in tutte le direzioni nel plasma e negli spazi intercellulari, così come attraverso i pori dei capillari. Poche cellule si trovano a più di 50 µm di distanza da un capillare e ciò garantisce che la diffusione di quasi tutte le sostanze dal capillare alle cellule avvenga in pochi secondi. In tal modo, in ogni parte del corpo, il liquido extracellulare, sia quello plasmatico sia quello degli spazi interstiziali, viene continuamente rimescolato, mantenendo conseguentemente un'omogeneità di composizione in tutto il corpo.

ORIGINE DEI NUTRIENTI PRESENTI NEL LIQUIDO EXTRACELLULARE

Apparato respiratorio. Nella **Figura 1-1** si può osservare che ogni volta che il sangue circola attraverso il corpo scorre anche attraverso i polmoni. Nel circolo polmonare il sangue assume ossigeno dall'aria contenuta negli alveoli, arricchendosi conseguentemente dell'*ossigeno* necessario per le cellule. La barriera tra l'alveolo e il lume dei capillari polmonari, detta *membrana alveolo-capillare*, ha uno spessore di appena 0,4-2 µm e l'ossigeno diffonde rapidamente nel sangue attraverso questa barriera, mediante movimenti molecolari.

Apparato digerente. Una parte considerevole del sangue pompato dal cuore scorre anche nelle pareti del tratto gastrointestinale. Qui avviene l'assorbimento di diversi nutrienti disciolti, come *carboidrati*, *acidi grassi* e *aminoacidi*, che passano dal cibo ingerito al liquido extracellulare.

Fegato e altri organi che svolgono principalmente funzioni metaboliche. Non tutte le sostanze assorbite dal tratto gastrointestinale possono essere utilizzate dalle cellule nella stessa forma in cui vengono assorbite. Il fegato modifica la composizione chimica di molte di queste sostanze rendendole utilizzabili e altri tessuti – tessuto adiposo, mucosa gastrointestinale, reni e ghiandole endocrine – contribuiscono a modificare le sostanze assorbite o a immagazzinarle fino al

momento in cui risultino necessarie. Il fegato provvede all'eliminazione di prodotti di scarto generati nell'organismo e di sostanze tossiche che vengono ingerite.

Apparato muscolo-scheletrico. In che modo l'apparato muscolo-scheletrico contribuisce all'omeostasi? La risposta è ovvia e semplice: se non fosse per questo apparato, il corpo non potrebbe muoversi al fine di procurarsi il cibo. L'apparato muscolo-scheletrico provvede anche alla motilità necessaria per proteggerci da situazioni ambientali avverse; senza tale possibilità l'intero organismo, e con esso tutti i meccanismi omeostatici, potrebbe subire dei danni.

ELIMINAZIONE DEI PRODOTTI TERMINALI DEL METABOLISMO

Eliminazione dell'anidride carbonica da parte dei polmoni. Nello stesso momento in cui il sangue capta l'ossigeno dall'aria contenuta negli alveoli polmonari, l'*anidride carbonica* viene trasferita dal sangue all'interno degli alveoli; il movimento dell'aria durante gli atti respiratori consente il trasferimento all'atmosfera dell'anidride carbonica, che è il più abbondante prodotto del metabolismo.

Funzione renale. Il passaggio del sangue attraverso i reni permette la rimozione dal plasma della maggior parte delle altre sostanze diverse dall'anidride carbonica che non sono necessarie alle cellule. Tali sostanze comprendono differenti prodotti terminali del metabolismo cellulare, quali l'urea e l'acido urico; includono, inoltre, le quantità in eccesso di ioni e acqua assorbiti attraverso l'alimentazione, che potrebbero accumularsi nel liquido extracellulare.

I reni svolgono la loro funzione dapprima filtrando grandi quantità di plasma nei tubuli, attraverso i capillari glomerulari e poi riassorbendo all'interno del sangue le sostanze necessarie all'organismo, come glucosio, aminoacidi, appropriate quantità di acqua e molti ioni. La maggior parte delle sostanze non necessarie all'organismo, e specialmente i prodotti terminali del metabolismo quali l'urea e la creatinina, sono scarsamente riassorbiti e, quindi, escreti nelle urine attraverso i tubuli renali.

Apparato digerente. Il materiale non digerito che entra nel tratto gastrointestinale e alcuni prodotti di scarto del metabolismo vengono eliminati attraverso le feci.

Fegato. Tra le proprie funzioni, il fegato svolge un'azione di detossificazione o di eliminazione nei confronti di molti farmaci o sostanze chimiche che vengano ingeriti. Il fegato secreta molti di questi prodotti di scarto nella bile, affinché vengano eliminati attraverso le feci.

REGOLAZIONE DELLE FUNZIONI DELL'ORGANISMO

Sistema nervoso. Il sistema nervoso è formato da tre parti principali: i *sistemi sensoriali afferenti*, il *sistema nervoso centrale* (con *funzioni integrative*), e i *sistemi motori efferenti*. I recettori sensoriali rilevano lo stato dell'organismo e dell'am-

biente che lo circonda. Per esempio, recettori presenti a livello della cute ci avvertono ogni volta che un oggetto viene a contatto con la cute, in qualunque punto questo avvenga. L'occhio costituisce l'organo sensoriale deputato a fornirci la visione dell'ambiente circostante; anche l'orecchio è un organo sensoriale. Il sistema nervoso centrale è composto dal cervello e dal midollo spinale. Il cervello svolge varie funzioni, quali, per esempio, immagazzinare informazioni, provvedere all'attività ideatoria e generare reazioni in risposta agli stimoli percepiti dall'organismo. Appropriati segnali vengono, quindi, trasmessi attraverso i sistemi motori efferenti per permetterci di compiere i movimenti desiderati.

Una parte importante del sistema nervoso è definita *sistema nervoso autonomo*. Esso opera a livello subconscio e controlla molte funzioni degli organi interni, tra cui l'attività contrattile del cuore, i movimenti del tratto gastrointestinale e le secrezioni ghiandolari.

Sistemi ormonali. Nel corpo ci sono *ghiandole endocrine* e organi e tessuti che secernono sostanze chimiche, dette *ormoni*. Gli ormoni vengono trasportati nel liquido extracellulare in tutte le parti del corpo e partecipano alla regolazione delle funzioni cellulari. Per esempio, gli *ormoni tiroidei* accelerano la maggior parte delle reazioni chimiche, in tutte le cellule, concorrendo a determinare il ritmo dell'attività corporea. L'*insulina* controlla il metabolismo del glucosio; gli *ormoni corticosurrenali* controllano gli ioni sodio e potassio e il metabolismo proteico; l'*ormone paratiroideo* controlla i livelli di calcio e fosforo nel tessuto osseo. Pertanto, gli ormoni rappresentano un sistema di regolazione complementare al sistema nervoso. Quest'ultimo regola molte attività muscolari e secretorie del corpo, mentre gli ormoni regolano molte funzioni metaboliche. In condizioni normali, il sistema nervoso e quello endocrino lavorano insieme in maniera coordinata al fine di controllare praticamente tutti gli apparati e i sistemi dell'organismo.

PROTEZIONE DELL'ORGANISMO

Sistema immunitario. Il sistema immunitario è formato dai globuli bianchi, dalle cellule tissutali derivate dai globuli bianchi, da timo, linfonodi e vasi linfatici che proteggono l'organismo da agenti patogeni, quali batteri, virus, parassiti e funghi. Il sistema immunitario fornisce al corpo un meccanismo per svolgere le seguenti funzioni: (1) distinguere le cellule proprie da cellule e sostanze estranee e (2) distruggere tali agenti per *fagocitosi* o mediante la produzione di *linfociti sensibilizzati* o proteine specializzate (per esempio *anticorpi*) che li eliminano o neutralizzano.

Apparato tegumentario. La cute e i suoi numerosi annessi (tra cui peli, unghie, ghiandole e altre strutture) rivestono e proteggono i tessuti e gli organi più profondi e, in generale, definiscono il limite tra l'ambiente interno dell'organismo e l'esterno. L'apparato tegumentario è importante anche ai fini della regolazione della temperatura e dell'escrezione di prodotti di scarto; inoltre, fornisce un'interfaccia sensoriale tra l'organismo e l'ambiente esterno. La cute, in genere, rappresenta il 12-15% del peso corporeo.

RIPRODUZIONE

Talvolta non si considera la riproduzione tra le funzioni omeostatiche. Tuttavia, essa contribuisce al mantenimento dell'omeostasi, garantendo, attraverso la nascita di nuovi individui, la conservazione della specie. Si potrebbe obiettare che in questo modo si attribuisce un significato troppo ampio al termine omeostasi, ma ciò può servire a illustrare il concetto che, fondamentalmente, tutte le strutture del corpo sono, in ultima analisi, organizzate in maniera da contribuire a garantire la continuità della vita.

SISTEMI DI CONTROLLO DELL'ORGANISMO

Il corpo umano dispone di migliaia di sistemi di controllo. Alcuni dei più complessi sono quelli deputati al controllo genetico, che operano in tutte le cellule per regolare le funzioni intra- ed extracellulari. Questo argomento è trattato nel Capitolo 3.

Molti altri sistemi di controllo agiscono all'interno degli organi per regolare le funzioni di loro singole parti, mentre altri operano per controllare le interrelazioni tra gli organi. Per esempio, l'apparato respiratorio, operando in associazione con il sistema nervoso, regola la concentrazione di anidride carbonica nel liquido extracellulare. Il fegato e il pancreas regolano la concentrazione del glucosio nel liquido extracellulare, mentre i reni regolano le concentrazioni di idrogeno, potassio, sodio, fosfato e altri ioni nel liquido extracellulare.

ESEMPI DI MECCANISMI DI CONTROLLO

Regolazione delle concentrazioni di ossigeno e di anidride carbonica nel liquido extracellulare. Poiché l'ossigeno è una delle principali sostanze necessarie per le reazioni chimiche cellulari, l'organismo possiede uno speciale meccanismo di controllo che gli permette di mantenere una concentrazione di ossigeno nel liquido extracellulare pressoché costante. Questo meccanismo dipende principalmente dalle caratteristiche chimiche dell'emoglobina, contenuta nei globuli rossi del sangue. L'emoglobina si combina con l'ossigeno nel momento del passaggio del sangue attraverso i capillari alveolari. Successivamente, quando il sangue passa attraverso i capillari tissutali, l'emoglobina, a causa della sua forte affinità chimica per l'ossigeno, non libera tale gas a livello di quei tessuti, che ne contengono già quantità elevate. Se, tuttavia, in un tessuto la concentrazione di ossigeno è troppo bassa, ne viene liberata dal sangue una quantità sufficiente a ristabilirne un'adeguata concentrazione tissutale. Pertanto, la regolazione della concentrazione di ossigeno nei tessuti è assicurata principalmente dalle caratteristiche chimiche dell'emoglobina. Questa regolazione viene definita *funzione di tampone dell'ossigeno da parte dell'emoglobina*.

La concentrazione dell'anidride carbonica nel liquido extracellulare è regolata in modo del tutto diverso. L'anidride carbonica è uno dei principali prodotti terminali dei processi ossidativi cellulari. Se tutta l'anidride carbonica formata nelle cellule continuasse ad accumularsi nei liquidi tissutali, tutte

le reazioni cellulari destinate a produrre energia si arresterebbero. Fortunatamente, una concentrazione ematica di anidride carbonica più elevata del normale eccita i centri respiratori, facendo sì che l'organismo aumenti frequenza e profondità degli atti respiratori. Questi atti respiratori rapidi e profondi consentono di aumentare l'espiazione di anidride carbonica e, quindi, di rimuoverne l'eccesso dal sangue e dal liquido extracellulare. Questo processo continua finché la concentrazione nel sangue di anidride carbonica non ritorna ai valori normali.

Regolazione della pressione arteriosa del sangue.

Vari sistemi contribuiscono alla regolazione della pressione arteriosa. Uno di questi, il sistema dei barocettori, è un esempio semplice ed efficace di meccanismo di controllo in grado di agire rapidamente (Figura 1-3). A livello della biforcazione delle arterie carotidi comuni, così come nell'arco dell'aorta, sono presenti recettori di pressione, i barocettori stimolati dallo stiramento della parete arteriosa. Quando la pressione arteriosa diventa troppo elevata, i barocettori inviano scariche di impulsi al bulbo del tronco dell'encefalo. A questo livello, gli impulsi inibiscono il centro vasomotore, che, a sua volta, riduce il numero di impulsi trasmessi, attraverso il sistema nervoso ortosimpatico (o simpatico, termine di cui ci serviremo d'ora in avanti), al cuore e ai vasi sanguigni. La diminuzione dell'attività simpatica provoca, da un lato, una riduzione dell'attività di pompa del cuore e, dall'altro, la dilatazione dei vasi sanguigni, che fa aumentare il flusso di sangue al loro interno; entrambi questi fattori contribuiscono a ridurre la pressione arteriosa, riportandola a valori normali.

Al contrario, una riduzione della pressione arteriosa al di sotto dei valori di normalità determina il rilasciamento dei recettori da stiramento delle pareti vasali e, conseguentemente, il centro vasomotore aumenta la sua attività, provocando vasocostrizione e aumento dell'attività di pompa del cuore, riportando la pressione arteriosa ai valori normali.

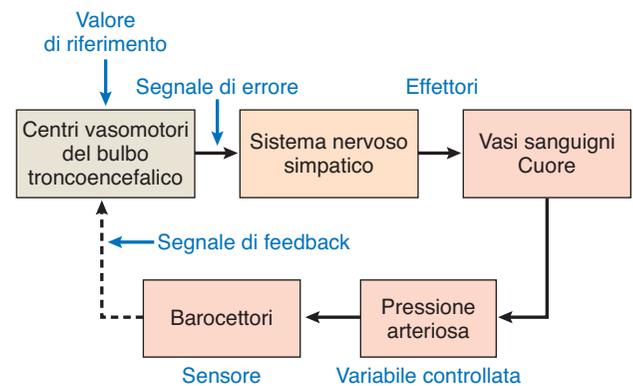


Figura 1-3 Controllo a feedback negativo della pressione arteriosa mediato dai barocettori arteriosi. I segnali provenienti dai sensori (barocettori) sono trasmessi al bulbo del tronco encefalico, dove tali segnali vengono confrontati con un valore di riferimento. Un aumento della pressione arteriosa al di sopra dei valori normali determina un maggiore invio di impulsi nervosi dai barocettori al bulbo del tronco encefalico, dove i segnali afferenti vengono confrontati con il valore di riferimento, generando un segnale di errore che conduce a una riduzione dell'attività del sistema nervoso simpatico. La ridotta attività del sistema simpatico determina la dilatazione dei vasi sanguigni e una riduzione di attività della pompa cardiaca, con conseguente ritorno della pressione arteriosa ai valori normali.

Valori normali e caratteristiche fisiche di importanti componenti del liquido extracellulare

Nella **Tabella 1-1** sono riportati alcuni dei componenti importanti e delle principali caratteristiche fisiche del liquido extracellulare, con i valori normali, gli intervalli di normalità e i limiti massimi di variabilità che, per brevi periodi di tempo, risultano compatibili con la vita. È da sottolineare la ristrettezza delle variazioni fisiologiche di ciascuno di essi. Spesso, variazioni più ampie rappresentano la conseguenza di una condizione patologica, di una lesione o di situazioni ambientali avverse.

Ancora più importanti sono i limiti oltre i quali le deviazioni dalla normalità possono causare la morte. Per esempio, un incremento della temperatura corporea di soli 7 °C al di sopra del valore normale può portare a un circolo vizioso, con aumento del metabolismo cellulare che può determinare la morte cellulare. Anche l'equilibrio acido-base dell'organismo deve essere mantenuto entro limiti ristretti, attorno a un valore normale del pH pari a 7,4 poiché si hanno conseguenze letali in caso di oscillazioni di $\pm 0,5$ unità rispetto a tale valore. Un altro fattore importante da controllare è la concentrazione dello ione potassio, poiché una sua riduzione a meno di un terzo del valore normale può determinare paralisi muscolare, come conseguenza dell'incapacità da parte delle fibre nervose di trasportare gli impulsi. Al contrario, un aumento della concentrazione degli ioni potassio di 2 o più volte rispetto al valore normale deprime in maniera severa l'attività del muscolo cardiaco. Inoltre, quando la concentrazione dello ione calcio si riduce a circa la metà del valore normale, c'è il rischio che insorgano contrazioni tetaniche della muscolatura scheletrica, a causa della generazione spontanea di impulsi a livello dei nervi periferici. D'altra parte, nel caso in cui la concentrazione di glucosio scenda al di sotto della metà dei valori normali, si può andare incontro a un grave stato di agitazione mentale e talvolta anche a convulsioni.

Da tutti questi esempi si possono evincere l'importanza e la necessità dell'elevato numero di sistemi di controllo, che assicurano il normale funzionamento dell'organismo, e risultano evidenti le gravi conseguenze, che possono giungere sino all'esito letale, determinate dall'inefficienza di ciascuno di essi.

CARATTERISTICHE DEI SISTEMI DI CONTROLLO

Gli esempi che sono stati forniti riguardano soltanto alcuni tra le molte migliaia di meccanismi di controllo omeostatico di cui dispone l'organismo e che hanno determinate caratteristiche in comune, come vedremo nei paragrafi che seguono.

Meccanismi a "feedback negativo" della maggior parte dei sistemi di controllo

La maggior parte dei sistemi di controllo dell'organismo agisce mediante un meccanismo a *feedback negativo*, che si può meglio spiegare riconsiderando alcuni dei già menzionati sistemi di controllo omeostatico. Nell'ambito della regolazione della concentrazione di anidride carbonica, un alto valore di tale gas nel liquido extracellulare determina un aumento della ventilazione polmonare. Ciò provoca una riduzione della concentrazione di CO₂ nel liquido extracellulare, perché una maggiore quantità di gas viene eliminata attraverso i polmoni. In altre parole, l'aumento della concentrazione di anidride carbonica avvia quei processi che portano alla riduzione della sua concentrazione verso i valori normali, generando una risposta *negativa* rispetto allo stimolo iniziale. Al contrario, la presenza di una concentrazione di anidride carbonica troppo bassa induce un aumento della concentrazione del gas, sempre mediato da un meccanismo a feedback. Anche in questo caso la risposta risulta negativa rispetto allo stimolo iniziale.

Nei meccanismi di regolazione della pressione arteriosa, una pressione elevata attiva una serie di reazioni che ne determinano l'abbassamento, mentre una pressione bassa provoca una serie di reazioni che ne provocano l'innalzamento. In entrambi i casi gli effetti sono negativi rispetto allo stimolo iniziale.

Pertanto, in generale, quando una determinata variabile aumenta o si riduce in maniera eccessiva, un apposito sistema di controllo avvia un meccanismo a *feedback negativo*, consistente in una serie di modificazioni che riportano quella variabile verso un determinato valore medio, mantenendo così l'omeostasi.

Tabella 1-1 Costituenti fondamentali e caratteristiche fisiche del liquido extracellulare

Costituente	Valore normale	Intervallo di normalità	Limiti non letali per breve tempo	Unità di misura
Ossigeno (venoso)	40	25–40	10–1000	mmHg
Anidride carbonica (venosa)	45	41–51	5–80	mmHg
Ioni sodio	142	135–145	115–175	mmol/L
Ioni potassio	4,2	3,5–5,3	1,5–9,0	mmol/L
Ioni calcio	1,2	1,0–1,4	0,5–2,0	mmol/L
Ioni cloro	106	98–108	70–130	mmol/L
Ioni bicarbonato	24	22–29	8–45	mmol/L
Glucosio	90	70–115	20–1500	mg/dL
Temperatura corporea	37,0	37,0	18,3–43,3	°C
Equilibrio acido-base	7,4	7,3–7,5	6,9–8,0	pH

Guadagno di un sistema di controllo. Il grado di efficienza con il quale un sistema di controllo mantiene condizioni costanti è determinato dal *guadagno* del feedback negativo. Per esempio, supponiamo che un grande volume di sangue venga trasfuso in un soggetto il cui sistema barocettivo di controllo della pressione non sia funzionante e che la pressione arteriosa media aumenti da un valore di base di 100 mmHg fino a 175 mmHg. Supponiamo poi che lo stesso volume di sangue venga trasfuso nello stesso soggetto quando il sistema barocettivo sia funzionante e che, in questo caso, la pressione aumenti solo di 25 mmHg. Pertanto, il sistema di controllo a feedback ha determinato una “correzione” di -50 mmHg, cioè da 175 mmHg a 125 mmHg. Tuttavia, rimane ancora un aumento di pressione di +25 mmHg, definito “errore”, che sta a indicare che il sistema di controllo non è efficace al 100% nel prevenire una variazione. Il guadagno del sistema viene, quindi, calcolato utilizzando la seguente formula:

$$\text{Guadagno} = \frac{\text{Correzione}}{\text{Errore}}$$

Pertanto, nell'esempio del sistema barocettivo, la correzione è di -50 mmHg e l'errore ancora persistente è di +25 mmHg. Il guadagno del sistema barocettivo per il controllo della pressione arteriosa nel soggetto in questione è quindi uguale a -50 diviso +25, cioè -2. In altre parole, un fattore esterno, che tenda ad aumentare o a diminuire la pressione arteriosa, produrrà su questa un effetto pari solo a un terzo di quanto si verificherebbe se questo sistema di controllo non fosse operante.

Il guadagno ottenuto con altri sistemi di controllo fisiologici è molto maggiore di quello del sistema barocettivo. Per esempio, il guadagno del sistema che controlla la temperatura corporea, quando un soggetto viene esposto a un ambiente moderatamente freddo, è circa -33. Si tratta, dunque, di un sistema di controllo molto più efficiente di quanto non sia quello barocettivo sulla pressione arteriosa.

Un feedback positivo può generare talvolta un circolo vizioso letale

Perché la maggior parte dei sistemi di controllo opera attraverso meccanismi a feedback negativo, piuttosto che a feedback positivo? Se si considera la natura del feedback positivo, risulta evidente che questo meccanismo conduce a una situazione di instabilità, piuttosto che di stabilità, e, talvolta, a conseguenze letali.

La **Figura 1-4** illustra un esempio in cui da un feedback positivo possono derivare esiti letali. Il cuore di un soggetto normale pompa, a riposo, circa 5 L/min di sangue. Se si perdono rapidamente 2 L di sangue, il volume ematico si riduce a un livello non più sufficiente a permettere al cuore di mantenere un'efficace attività di pompa. Conseguentemente, la pressione arteriosa si riduce e il flusso di sangue che raggiunge il muscolo cardiaco attraverso i vasi coronarici diminuisce. Questa situazione provoca un indebolimento dell'attività cardiaca, un'ulteriore riduzione del volume di sangue pompato dal cuore, con conseguente ulteriore diminuzione del flusso coronarico e un indebolimento ancora maggiore dell'attività cardiaca. Questo circolo vizioso si

ripete più volte, sino a causare la morte del soggetto. In questo esempio di feedback, a ogni ciclo corrisponde un ulteriore indebolimento della funzione cardiaca. In altre parole, lo stimolo iniziale produce l'effetto di amplificare lo stimolo stesso: questo è ciò che si definisce un *feedback positivo*.

Il feedback positivo è meglio conosciuto come “circolo vizioso”, ma un feedback positivo di grado lieve può essere superato da meccanismi di controllo a feedback negativo, che possono quindi impedire lo sviluppo di tale circolo vizioso. Per esempio, se la persona colpita da emorragia, nel caso sopra descritto, perdesse soltanto 1 L di sangue invece che 2, i normali meccanismi a feedback negativo per il controllo della gittata cardiaca e della pressione arteriosa sarebbero in grado di controbilanciare il feedback positivo e l'individuo potrebbe quindi tornare a una situazione di normalità, come mostrato dalla curva blu tratteggiata nella **Figura 1-4**.

Un feedback positivo può talvolta risultare utile. In alcuni casi l'organismo utilizza meccanismi a feedback positivo a proprio vantaggio. La coagulazione del sangue ne è un esempio. Quando un vaso sanguigno si rompe e inizia a formarsi un coagulo, all'interno del coagulo vengono attivati molteplici enzimi, denominati *fattori della coagulazione*. Alcuni di questi enzimi agiscono su altri enzimi, ancora inattivi, del sangue che si trova nelle immediate vicinanze, attivandoli e accrescendo in tal modo il coagulo. Questo processo continua sino a che la breccia della parete del vaso non è stata chiusa e cessa, di conseguenza, l'emorragia. Talvolta, purtroppo, questo meccanismo può sfuggire al controllo e portare alla formazione di coaguli non desiderati. In realtà, questo fenomeno è quello che dà il via, nella maggior parte dei casi, all'infarto miocardico acuto, che può essere provocato da un coagulo che inizia a formarsi su una placca aterosclerotica in un'arteria coronarica e successivamente può, aumentando di volume, portare all'occlusione dell'arteria stessa.

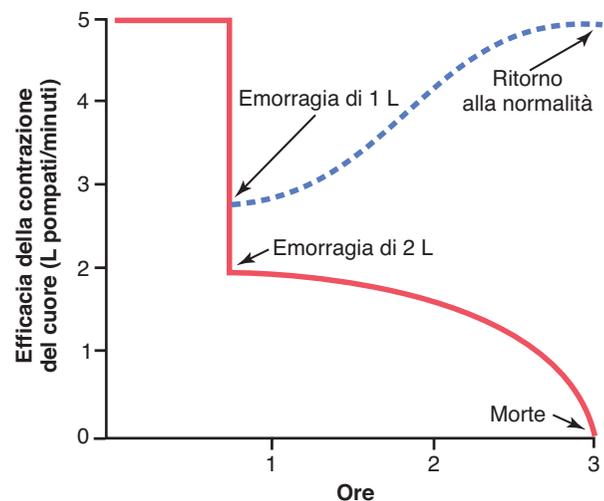


Figura 1-4 Recupero della funzione di pompa del cuore, determinato da un *feedback negativo* dopo un'emorragia, con perdita di 1 L di sangue. In caso di perdita di 2 L di sangue la morte è causata da un meccanismo a *feedback positivo*.

Il parto è un'altra condizione nella quale un feedback positivo è utile. Quando le contrazioni uterine diventano sufficientemente forti da consentire di spingere la testa del feto attraverso la cervice uterina, lo stiramento delle pareti di quest'ultima dà origine a segnali che, attraverso la muscolatura uterina, raggiungono il corpo dell'utero, suscitando contrazioni ancora più energiche. Queste provocano un ulteriore stiramento della cervice che, a sua volta, fa insorgere contrazioni ancora più potenti. Quando questo processo diventa sufficientemente intenso, il neonato viene alla luce. Se, invece, il processo non è abbastanza energico, di solito le contrazioni si esauriscono e possono passare anche alcuni giorni prima che ricompaiano.

Un altro importante utilizzo di un feedback positivo si ha nella generazione di segnali nervosi. La stimolazione della membrana di una fibra nervosa provoca l'ingresso di una piccola quantità di ioni sodio nella cellula nervosa attraverso i canali del sodio presenti sulla membrana cellulare. Gli ioni sodio che entrano nella fibra nervosa determinano una modificazione del potenziale di membrana, che a sua volta provoca l'apertura di altri canali per il sodio e l'ingresso di altri ioni sodio, con una maggiore variazione del potenziale, che induce l'apertura di un numero ancora maggiore di canali e così via. Pertanto, l'ingresso di una piccola quantità di ioni sodio determina, in modo impetuoso, un successivo notevole ingresso di ioni sodio nella fibra nervosa, che genera un potenziale d'azione. Questo potenziale d'azione, a sua volta, determina nella fibra nervosa flussi di corrente lungo la superficie sia esterna sia interna, e genera ulteriori potenziali d'azione. Questo processo si ripete più volte, fino a che il segnale nervoso non sia stato condotto fino alle terminazioni della fibra nervosa.

Nei casi in cui risulti utile un feedback positivo, questo processo è parte di un più ampio sistema di feedback negativo. Per esempio, nel caso della coagulazione del sangue, il processo di coagulazione a feedback positivo si inquadra nel sistema globale a feedback negativo, per il mantenimento del normale volume ematico. Anche il feedback positivo che dà origine ai segnali nervosi è alla base del funzionamento delle migliaia di sistemi di controllo nervoso a feedback negativo.

Sistemi di controllo più complessi. Feedforward e controllo adattativo

Nella Parte IX, riguardante il sistema nervoso, si vedrà che esso comprende numerosissimi sistemi di controllo interconnessi. Alcuni di questi sono semplici sistemi a feedback, analoghi a quelli che sono già stati descritti, ma molti non lo sono. Per esempio, alcuni dei movimenti del corpo sono così rapidi che non vi è il tempo sufficiente per permettere a segnali nervosi di arrivare dai segmenti corporei periferici in movimento fino al cervello e da qui raggiungere nuovamente la periferia, per controllare i movimenti stessi. Il cervello si serve, perciò, di un meccanismo di *controllo a feedforward* o *anticipatorio*, per generare le contrazioni muscolari necessarie. In occasione di questi movimenti, segnali nervosi sensitivi provenienti dalle parti in movimento comunicano al cervello se il movimento è stato eseguito in maniera appropriata, rispetto a quanto programmato dal cervello. Nel caso in cui ciò non sia avvenuto, quando lo stesso movimento verrà

nuovamente richiesto, il cervello correggerà con un meccanismo a *feedforward* i segnali da inviare ai muscoli interessati. Se ancora dovranno essere apportate correzioni, il processo si ripeterà per i movimenti successivi. Questo meccanismo viene chiamato *controllo adattativo*. Il controllo adattativo è, in un certo senso, un feedback negativo ritardato.

Si può quindi constatare quanto siano complessi alcuni dei sistemi di controllo a feedback dell'organismo. Da tutti questi sistemi dipende la vita dell'individuo. Per questo motivo, un'ampia parte di questo testo è dedicata alla loro trattazione.

VARIABILITÀ FISIOLOGICA

Sebbene alcune variabili fisiologiche, quali le concentrazioni plasmatiche di potassio, calcio e ioni idrogeno, siano strettamente regolate, altre, come il peso corporeo e l'adiposità, mostrano ampie variazioni tra i vari individui e persino nello stesso individuo in diverse fasi della vita. La pressione sanguigna, la funzione di pompa del cuore, il ritmo metabolico, l'attività del sistema nervoso, gli ormoni e altre variabili fisiologiche mutano nel corso della giornata mentre ci muoviamo e praticiamo le normali attività quotidiane. Pertanto, parliamo di valori "normali" con la consapevolezza che molti dei sistemi di controllo del corpo reagiscono costantemente alle alterazioni, e che può esistere una variabilità tra i diversi individui, in funzione del peso e dell'altezza del corpo, della dieta, dell'età, del sesso, dell'ambiente, della genetica e di altri fattori.

Per semplicità, la discussione sulle funzioni fisiologiche si concentra spesso sul soggetto maschio "medio" di 70 kg, giovane e snello. Tuttavia, oggi, il maschio americano non pesa più in media 70 kg ma oltre 88 kg, mentre la femmina americana media pesa oltre 76 kg, più dell'uomo medio degli anni '60. Negli ultimi 40-50 anni il peso corporeo è aumentato notevolmente anche nella maggior parte degli altri paesi industrializzati.

A eccezione delle funzioni riproduttive e ormonali, molte altre funzioni fisiologiche e valori normali sono spesso discussi in termini di fisiologia maschile. Tuttavia, esistono chiaramente delle differenze nella fisiologia maschile e femminile al di là delle ovvie diversità che riguardano la riproduzione. Tali differenze possono avere conseguenze importanti per la comprensione della fisiologia normale e per il trattamento delle malattie.

Età e differenze etniche o razziali nella fisiologia influenzano notevolmente anche la composizione del corpo, i sistemi di controllo fisiologico e la fisiopatologia delle malattie. Per esempio, in un giovane maschio magro l'acqua totale nel corpo corrisponde a circa il 60% del peso corporeo. Man mano che una persona cresce e invecchia, questa percentuale diminuisce gradualmente, in parte perché l'invecchiamento è generalmente associato alla diminuzione della massa muscolare scheletrica e all'aumento della massa grassa.

L'invecchiamento può inoltre causare un declino nella funzione e nell'efficacia di alcuni organi e dei sistemi di controllo fisiologico. Queste fonti di variabilità fisiologica – differenze di sesso, età, etnia e razza – sono considerazioni complesse ma importanti quando si parla di fisiologia normale e di fisiopatologia delle malattie.

RIEPILOGO: CONTROLLO AUTOMATICO DELLE FUNZIONI DELL'ORGANISMO

L'obiettivo principale di questo capitolo è stato quello di mettere in risalto, in primo luogo, la complessa organizzazione dell'organismo e, in secondo luogo, i meccanismi attraverso i quali le diverse parti del corpo operano armonicamente. Riassumendo, il corpo in sostanza è un *aggregato di circa 35-40 trilioni di cellule* organizzate in differenti strutture funzionali, alcune delle quali sono dette *organi*. Ciascuna struttura funzionale provvede, per la parte che le compete, al mantenimento delle condizioni omeostatiche del liquido extracellulare, definito *mezzo interno*. Fino a quando le condizioni dell'ambiente interno sono mantenute normali, le cellule del corpo continuano a vivere e a funzionare adeguatamente. Così, ogni cellula trae vantaggio dall'omeostasi e, a sua volta, porta il proprio contributo al suo mantenimento. Questa interazione reciproca è in grado di garantire una continua regolazione automatica delle funzioni dell'organismo, fino a quando uno o più sistemi funzionali non perdono la capacità di partecipare a tale regolazione. Quando ciò accade, ne soffrono tutte le cellule del corpo e si hanno conseguenze più o meno gravi, in rapporto alla gravità della disfunzione.

Bibliografia

- Adolph EF: Physiological adaptations: hypertrophies and superfunctions. *Am Sci* 60:608, 1972.
- Bentsen MA, Mirzadeh Z, Schwartz MW: Revisiting how the brain senses glucose and why. *Cell Metab* 29:11, 2019.
- Bernard C: Lectures on the Phenomena of Life Common to Animals and Plants. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1974.
- Cannon WB: Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev* 9:399, 1929.
- Chien S: Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292:H1209, 2007.
- DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R633, 2005.
- Dickinson MH, Farley CT, Full RJ, et al: How animals move: an integrative view. *Science* 288:100, 2000.
- Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P: Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev* 93:107, 2013.
- Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.
- Herman MA, Kahn BB: Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. *J Clin Invest* 116:1767, 2006.
- Kabashima K, Honda T, Ginhoux F, Egawa G: The immunological anatomy of the skin. *Nat Rev Immunol* 19:19, 2019.
- Khrantsova EA, Davis LK, Stranger BE: The role of sex in the genomics of human complex traits. *Nat Rev Genet* 20: 173, 2019.
- Kim KS, Seeley RJ, Sandoval DA: Signalling from the periphery to the brain that regulates energy homeostasis. *Nat Rev Neurosci* 19:185, 2018.
- Nishida AH, Ochman H: A great-ape view of the gut microbiome. *Nat Rev Genet* 20:185, 2019.
- Orgel LE: The origin of life on the earth. *Sci Am* 271:76, 1994.
- Reardon C, Murray K, Lomax AE: Neuroimmune communication in health and disease. *Physiol Rev* 98:2287-2316, 2018.
- Sender R, Fuchs S, Milo R: Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 14(8):e1002533, 2016.
- Smith HW: From Fish to Philosopher. New York: Doubleday, 1961.

