

1

# CONSIDERAZIONI GENERALI

---

**Giovanni Pratesi (Coordinatore)**

**Sara Di Gregorio**

**Valerio Gazzola**

**Jessica Lanza**

**Bianca Pane**

**Fabio Pisa**

**Giovanni Spinella**

**Elvira Visciglia**

## 1. FISILOGIA DEL SISTEMA CARDIOCIRCOLATORIO

### INTRODUZIONE

Il sistema cardiocircolatorio si occupa del trasporto del sangue e, attraverso il sangue, dei gas respiratori (ossigeno e anidride carbonica), di tutte le sostanze per le cellule dell'organismo, dei loro prodotti di degradazione, degli ormoni e messaggeri chimici, nonché della distribuzione del calore. È un sistema chiuso il cui modello a moto circolare venne proposto per la prima volta da William Harvey nel 1623. Gli elementi fondamentali sono tre: il contenuto (sangue), la pompa (cuore) e l'insieme dei vasi che formano il circuito (arterie, capillari e vene).<sup>1</sup>

### IL SANGUE

Il sangue è composto da cellule (per la maggior parte globuli rossi) in un mezzo acquoso contenente proteine ed elettroliti (plasma). Si comporta come un liquido non-newtoniano, in quanto la sua viscosità diminuisce con l'aumentare della velocità e con la riduzione del diametro dei vasi. La viscosità è dovuta alla componente plasmatica, soprattutto in relazione alla presenza di proteine, e alla componente cellulare. Il rapporto volumetrico fra parte cellulare e parte liquida si definisce ematocrito. Questo parametro cambia da individuo a individuo, e nello stesso soggetto può alterarsi in diversi punti del sistema circolatorio. Si attribuisce al sangue un valore normale di viscosità di 0,03-0,04 Poise. Il comportamento non-newtoniano è dovuto alla disposizione delle cellule nel torrente circolatorio: queste tendono ad allinearsi prevalentemente lungo l'asse centrale dei vasi, ma sono possibili anche moti trasversali. A livello dei capillari, dove il lume può essere più piccolo del diametro delle cellule, la dinamica del flusso è ancora ampiamente controversa. Il volume del plasma è regolato dai meccanismi che controllano il volume totale e la composizione del liquido extracellulare (del quale il volume plasmatico è una funzione lineare) con saturazione. Anche il volume delle componenti cellulari è regolato, prevalentemente in funzione dell'effettivo trasporto dell'ossigeno.

### IL CUORE

Il cuore è composto da due pompe in serie formate ciascuna da atrio e ventricolo e munite di valvole unidirezionali. Le valvole impediscono il reflusso del sangue dai

ventricoli agli atri e dalle grosse arterie (polmonare e aorta) ai ventricoli, mentre la giunzione fra grosse vene e atri non è protetta da valvole.

Le cavità cardiache sono avvolte da pareti muscolari costituite da fibrocellule striate di forma allungata. Ogni fibrocellula è dotata di un solo nucleo avvolta da una membrana cellulare continua, contiene un sistema di microtubuli ben organizzato (reticolo sarcoplasmatico) e proteine "contrattili" filamentose disposte ordinatamente lungo l'asse maggiore della cellula. Queste formano i sarcomeri, vale a dire le unità contrattili che conferiscono al tessuto il caratteristico aspetto striato. Particolari strutture a bassa resistenza elettrica (le giunzioni strette e i dischi intercalari) consentono il passaggio dello stato di attività da una cellula all'altra.

L'anatomia microscopica del miocardio rivela che ci sono cellule più piccole (cellule nodali) che hanno forma stellare e sono dotate di scarsa striatura, e che si trovano riunite in due punti particolari nell'atrio destro: il nodo senoatriale (SA) e il nodo antrioventricolare (AV). Un altro tipo è la cellula di Purkinje, più grossa e anch'essa poco striata, che forma una specie di fascio che riunisce il nodo AV al setto interventricolare (fascio di His) e, dividendosi in una branca destra e una branca sinistra, si riflette presso l'apice del cuore e percorre le pareti esterne dei ventricoli, dall'apice verso la base. Le cellule di Purkinje sono localizzate presso la superficie endocardica delle pareti miocardiche. Esistono infine degli elementi di transizione, che uniscono le cellule del miocardio di lavoro alle cellule specializzate.

Il muscolo cardiaco funziona automaticamente attraverso la produzione ciclica spontanea dello stato di eccitamento nelle cellule nodali, e in particolare in quelle del nodo SA (almeno in condizioni normali).

### Autoeccitazione

Il passaggio dallo stato di riposo a quello di eccitamento è determinato da variazioni della permeabilità di membrana le quali, a loro volta, possono essere causate da alterazioni del potenziale. Nelle cellule del miocardio di lavoro il potenziale è stabile, ma nelle cellule nodali la permeabilità di membrana si altera spontaneamente determinando una lenta riduzione dell'elettronegatività (prepotenziale). Quest'ultima, a sua volta, accelera le variazioni di permeabilità, finché la cellula riesce ad attivarsi. Queste alterazioni spontanee dello stato elettrico delle cellule nodali possono essere trasmesse alle cellule vicine, attraverso le giunzioni strette e i dischi intercalari, propagando così lo stato di eccitamento.

## Conduzione

La propagazione dello stato di eccitamento (conduzione) è dovuta alla diffusione di piccole correnti elettriche dalle cellule eccitate a quelle ancora a riposo (correnti elettrotoniche). Tuttavia, l'insorgere del potenziale d'azione nelle cellule invase dalle correnti elettrotoniche è legato alle variazioni di permeabilità ionica in esse indotte. Pertanto, la conduzione avviene con una velocità limitata e variabile: è particolarmente lenta nelle cellule nodali, e particolarmente veloce nelle cellule di Purkinje che, nel loro insieme, costituiscono il tessuto di conduzione del cuore. Lo stato di eccitamento è obbligatoriamente veicolato dal nodo AV e dal fascio di His, almeno in condizioni normali.

## Periodo refrattario

La cellula miocardica, una volta eccitata, non è ulteriormente eccitabile per buona parte del potenziale d'azione, e questo intervallo di tempo prende il nome di periodo refrattario. Tale condizione è essenziale per il funzionamento della pompa, poiché impedisce che l'eccitamento "rientri" dalle zone che vengono eccitate per ultime a quelle dalle quali erano partiti i primi potenziali d'azione. Per lo stesso motivo, il nodo SA, il pacemaker naturale, prevale sulle altre zone autoeccitabili in quanto quest'area si attiva con una frequenza superiore rispetto alle altre, annullando così la loro attività spontanea che, inevitabilmente, coinciderebbe con i periodi refrattari.

## Potenziale d'azione

Il potenziale d'azione delle cellule miocardiche dura circa 250 ms, di gran lunga superiore alla durata di analoghi fenomeni in altri tessuti eccitabili come, ad esempio, le fibre nervose o il muscolo scheletrico. Tale lunga durata è dovuta essenzialmente a un rallentamento della fase di ripolarizzazione, per cui il potenziale rimane su valori leggermente positivi (*plateau*) dopo una rapidissima depolarizzazione e una fase di rapida ma parziale ripolarizzazione. Il *plateau* è sostenuto da un transitorio aumento della permeabilità della membrana agli ioni calcio; di conseguenza, in questa fase ha luogo una corrente di calcio verso l'interno della cellula.

## Accoppiamento elettromeccanico

Alla corrente di calcio è legato il fenomeno dell'accoppiamento elettromeccanico, cioè la risposta contrattile all'eccitamento della cellula. Il potenziale d'azione, attraverso gli elementi del reticolo sarcoplasmatico (tubuli T), si propaga quasi istantaneamente all'interno della cellula dove la corrente transmembrana di calcio provoca la liberazione di altro calcio da depositi intracellulari

(cisterne longitudinali) nel liquido intracellulare (sarcoplasma), in diretto contatto con le proteine contrattili. Queste, in presenza di calcio, si uniscono a formare complessi macromolecolari attraverso ponti laterali che si ripiegano verso il centro di ciascun sarcomero, determinandone l'accorciamento. Se l'attività metabolica della cellula è normale, i ponti vengono immediatamente distrutti ma continuano a riformarsi finché permane disponibilità di calcio, e cioè per tutta la durata del *plateau* del potenziale d'azione. Quando questo si esaurisce, le molecole contrattili si separano e ha luogo il rilasciamento. Emerge chiaramente come la funzione del cuore debba essere ciclica: le cellule del miocardio di lavoro si ripolarizzano dopo la fine del *plateau* e conservano un potenziale stabile finché non vengono raggiunte da nuove correnti elettrotoniche di intensità sufficiente a provocare un'altra depolarizzazione. Queste correnti hanno origine dal potenziale d'azione che insorge nelle cellule nodali in seguito alla loro lenta depolarizzazione spontanea.

## Contrattilità cardiaca

Il potenziale d'azione delle cellule miocardiche è di per sé un fenomeno non graduabile, in quanto presenta una soglia di depolarizzazione, al di sotto della quale non si manifesta e al di sopra della quale si presenta sempre uguale (fenomeno tutto o nulla). Anche la conseguente contrazione dovrebbe svilupparsi sempre con le stesse caratteristiche. La forza sviluppata dalla contrazione dipende dal numero di ponti laterali che si possono formare per ogni sarcomero in funzione della disponibilità di calcio intracellulare. La forza sviluppata da ogni ponte dipende dai rapporti reciproci fra le molecole contrattili, per cui essa aumenta, entro certi limiti, con l'aumentare della lunghezza dei sarcomeri prima di ogni contrazione. Infine, la velocità di accorciamento delle molecole contrattili è regolata dai processi enzimatici che provocano la rottura dei ponti laterali. Fra i fattori sopraelencati, un ruolo particolare deve essere assegnato alla lunghezza dei sarcomeri, poiché nel cuore funzionante essa dipende dal volume di sangue che riempie le cavità cardiache prima di ogni contrazione; questo rapporto funzionale fa del cuore una pompa a volume autoregolata rendendolo in grado di pompare, entro i limiti fisiologici, esattamente la quantità di sangue che riceve (legge del cuore o meccanismo di Frank-Starling).

## Regolazione nervosa efferente

Il cuore è sottoposto al controllo delle due branche del sistema nervoso autonomo, simpatico e parasimpatico, che esercitano su di esso un'influenza tonica modulata dai riflessi cardiovascolari. Le due branche nervose autonome

hanno azioni simili ma contrapposte: i principali effetti si esplicano sulla frequenza (effetto cronotropo), sulla forza di contrazione (inotropo), sulla velocità di conduzione (dromotropo) e sull'eccitabilità (batmotropo). Il simpatico è eccitatore, mentre il parasimpatico è inibitore, ma le loro azioni si combinano in modo complesso, sia per la diversa distribuzione delle fibre efferenti sul cuore e per il diverso andamento temporale delle risposte, sia infine per l'esistenza di un'azione reciproca fra le terminazioni nervose stesse. Il meccanismo d'azione della stimolazione efferente dei nervi cardiaci va ricercato nelle alterazioni delle proprietà elettriche delle cellule miocardiche.

## Il ciclo cardiaco

Il ciclo cardiaco si divide in due periodi, sistole e diastole, ciascuno dei quali può essere scomposto in diverse fasi:

- I sistole isovolumetrica;
- II eiezione rapida;
- III eiezione lenta;
- IV protodiastole;
- V diastole isovolumetrica;
- VI riempimento rapido;
- VII riempimento lento;
- VIII sistole atriale.

### Sistole isovolumetrica

Prima dell'inizio della sistole la pressione ventricolare (ventricolo destro e ventricolo sinistro) è molto bassa e il volume è al suo massimo valore. Quando il ventricolo si contrae, la pressione sale rapidamente, ma il volume non varia: si ha la chiusura della valvola atrioventricolare (primo tono), mentre la valvola aortica e quella polmonare non si sono ancora aperte. A questa fase si dà il nome di sistole isovolumetrica.

### Fase di eiezione

Quando la pressione ventricolare raggiunge e supera quella aortica o polmonare, la valvola aortica e quella polmonare si aprono e ha inizio l'espulsione del sangue. Il volume ventricolare si riduce dapprima rapidamente (eiezione rapida) e poi lentamente (eiezione lenta), come attestato dalla curva di velocità del sangue che ha una forma asimmetrica con una derivata positiva più ampia della derivata negativa. La pressione ventricolare sale ancora, mantenendo un gradiente positivo rispetto alla pressione aortica o polmonare finché non si riduce l'accelerazione del sangue. A questo punto la pressione comincia a diminuire, e il gradiente ventricolo-aorta/arteria polmonare si inverte, ma la valvola rimane ancora aperta per effetto dell'energia accumulata durante la prima parte della sistole. A questa fase si dà il nome di protodiastole.

### Diastole isovolumetrica

La pressione cade nel ventricolo destro e sinistro perché la sistole è terminata, e nell'aorta e nell'arteria polmonare perché il sangue procede nel letto circolatorio; quando la velocità di tale caduta è superiore nel ventricolo, si ha la chiusura della valvola aortica (secondo tono) e della valvola polmonare, seguita da una fase di diastole isovolumetrica durante la quale la pressione ventricolare cade rapidamente. Tuttavia, non vi è variazione di volume perché la valvola atrioventricolare non si è ancora aperta.

### Riempimento rapido

Se si prende in considerazione la curva della pressione atriale, vi si riconoscono tre onde: la prima (onda P) è dovuta alla contrazione atriale che precede quella ventricolare; la seconda (onda C) è bifasica ed è dovuta alla protrusione dei lembi valvolari nell'atrio, nella prima parte della sistole isovolumetrica, e allo spostamento verso il basso dell'anello di congiunzione atrioventricolare, in seguito; la terza onda (onda V) è dovuta all'accumularsi del sangue nell'atrio, durante tutta la sistole ventricolare. Pertanto, la diastole isovolumetrica si interrompe a una pressione relativamente alta, a causa dell'onda V atriale che fa aprire la valvola atrioventricolare durante la caduta di pressione nel ventricolo. La pressione ventricolare, però, raggiunge il basso valore della diastole e, quindi, all'apertura della valvola il gradiente di pressione atrioventricolare è notevole. Ne consegue un rapido riempimento del ventricolo approssimativamente nel primo terzo della diastole (terzo tono).

### Riempimento lento e sistole atriale

Quando l'atrio ha svuotato nel ventricolo il sangue accumulato, continua un riempimento ventricolare assai più lento, regolato direttamente dal ritorno venoso. Questa fase si conclude con la contrazione dell'atrio, la quale provoca un aumento di pressione nella camera che però è solo parzialmente efficace data la mancanza di valvole dal lato venoso. L'importanza emodinamica della sistole atriale è controversa: non v'è dubbio, tuttavia, che essa contribuisca al riempimento dei ventricoli e possa rappresentare un fattore di regolazione fine della lunghezza delle fibre miocardiche e, quindi, indirettamente della forza di contrazione. È altresì probabile che l'onda P – provocando un piccolo aumento di pressione anche nel ventricolo, subito seguito da una caduta della pressione atriale – metta in movimento i lembi della valvola atrioventricolare, facilitandone la chiusura completa all'inizio della sistole ventricolare. La fase di riempimento ventricolare rapido rende possibile, entro certi limiti, l'accorciamento della diastole senza che sia com-

promessa la successiva gettata sistolica. Pertanto, a parità di altri fattori, la gittata cardiaca è legata alla frequenza da una relazione parabolica. Durante la diastole, la pressione ventricolare aumenta molto poco in funzione del volume di riempimento: tale funzione è esponenziale perché la *compliance* ventricolare va diminuendo con l'estensione delle fibre miocardiche; tuttavia, per variazioni limitate del volume, può essere considerata una funzione lineare.

## I VASI

Il sistema circolatorio è costituito dalla piccola e dalla grande circolazione (rispettivamente, il circolo polmonare e il circolo sistemico), in serie tra di loro. In base alla distribuzione, al calibro e alla struttura, i vasi vengono suddivisi in: arterie, arteriole, capillari, venule e vene. I tessuti che costituiscono, in proporzioni diverse, le pareti vasali sono: endotelio, fibre collagene, fibre elastiche, e fibre muscolari lisce.

### Endotelio

La parete interna dei vasi è costituita da un rivestimento continuo di cellule piatte che formano un pavimento liscio atto a prevenire la coagulazione del sangue e assicurarne il flusso. Le cellule endoteliali svolgono funzioni biochimiche di estrema importanza.

### Fibre collagene

L'endotelio è sorretto da elementi connettivi (membrana basale). Nel caso più semplice, rappresentato dai capillari, la membrana basale è rappresentata da un unico strato di fibre collagene; queste, però, si trovano anche nei vasi a parete maggiormente strutturata, con la funzione di limitarne l'estensibilità.

### Fibre elastiche

Fra gli elementi del connettivo sono comprese fibre elastiche la cui presenza determina le caratteristiche dinamiche delle pareti dei vasi.

### Fibre muscolari lisce

Disposte a circonferenza o a spirale sono dotate di autoeccitabilità (aumenta in risposta allo stiramento), plasticità (*stress relaxation*), sensibilità a messaggi umorali veicolati dal sangue o dal liquido extracellulare e, almeno parzialmente, innervate dal sistema simpatico. A seconda della direzione delle fibre muscolari, l'effetto prevalente della loro contrazione si esplica sulla capacità, oppure sulla resistenza dei vasi.

## Arterie

L'aorta è l'arteria maggiore, esce dal ventricolo sinistro e si estende fino alla biforcazione iliaca. Nel suo decorso emette numerose collaterali e si riduce progressivamente di diametro. Queste caratteristiche (diramazioni e riduzione di calibro) si riscontrano anche nei rami dell'aorta e si ritrovano, invertite, nel compartimento venoso. Le pareti arteriose contengono tutti gli elementi del connettivo ma in proporzioni variabili: prevalgono le fibre elastiche nelle arterie di maggior calibro mentre, passando nei rami più piccoli, aumenta il numero delle fibre muscolari. Le variazioni di composizione delle pareti sono continue fino all'estremità distale delle arterie, dando origine alle arteriole. La funzione principale delle arterie è affidata alla loro componente elastica che consente l'accumulo di sangue e di energia potenziale, durante la sistole, e la restituzione durante la diastole.

### Arteriole

Fra arterie e capillari sono interposti arterie di calibro minore con importante tunica muscolare la cui contrazione regola il calibro, provocandone anche profonde modificazioni. Le arteriole vengono considerate i principali elementi resistivi e, infatti, attraverso esse ha luogo la maggior caduta di pressione dell'intero sistema.

### Capillari

I capillari sono vasi di scambio, in quanto la composizione molto semplice permette il passaggio di gas, acqua, sostanze e alcune cellule. Gli scambi avvengono per diffusione e per gradienti pressori, e sono regolati dalla selettiva permeabilità capillare determinata principalmente dalle dimensioni dei pori che attraversano la membrana basale. Esistono capillari fenestrati la cui permeabilità, anche all'acqua, è particolarmente elevata. Funzionano come membrane semipermeabili nei confronti delle proteine creando gradienti osmotici (pressione colloidale-osmotica).

### Vene e venule

Seguono ai capillari e sono dotate di una discreta tunica muscolare che, regolandone il calibro, contribuisce ad aggiustare la caduta di pressione attraverso i capillari (e quindi la pressione di filtrazione capillare).

Le vene vere e proprie sono tubi sottili e poco elastici: la loro parete è costituita prevalentemente di fibre collagene con una scarsa componente muscolare. L'attività della muscolatura liscia provoca essenzialmente variazioni di *compliance*, facendo delle vene un importante serbatoio dinamico di sangue.

Le vene degli arti inferiori sono dotate di valvole che contrastano l'effetto della gravità sul ritorno venoso.

## ⚡ CENNI DI EMODINAMICA

### Flusso arterioso

Ad ogni sistole, il cuore espelle nel sistema vascolare una quantità di sangue. Con frazione di eiezione (FE) ci si riferisce solitamente al rapporto tra sangue espulso dal ventricolo sinistro durante la sistole e volume telediastolico. La misurazione della FE permette di valutare l'efficacia della funzione di pompa del cuore e rappresenta un buon indicatore della contrattilità miocardica. Il *range* di normalità è >50% (40% secondo molte società cardiologiche). A causa della resistenza del circuito e dell'elasticità dei vasi, una parte dell'energia cinetica impressa dalla contrazione ventricolare al sangue si trasforma in energia potenziale (pressione arteriosa) nella misura in cui una frazione della gittata sistolica viene accolta dalla dilatazione dell'aorta. Si genera un'onda pressoria (onda sfigmica) che raggiunge il valore massimo della pressione ventricolare ma che, alla chiusura della valvola aortica, non segue più la caduta pressoria del ventricolo, bensì scende esponenzialmente dopo una piccola e brusca oscillazione dovuta alla chiusura della valvola aortica. Pertanto, la pressione nell'aorta e in tutto il sistema arterioso rimane relativamente alta durante la diastole. Si possono quindi indicare per la pressione arteriosa un valore sistolico, un valore telediastolico e un valore medio, rispettivamente pari a 120, 80 e 95 mmHg, come valori di normalità. L'onda sfigmica si propaga lungo le arterie con una velocità più elevata di quella del sangue, ed è responsabile del polso, evidente alla palpazione di qualunque arteria periferica. Il cuore espelle 5-6 litri di sangue al minuto (gittata cardiaca) suddivisi in 70-80 battiti/minuto. In generale, la gittata è proporzionale alla superficie corporea ed è direttamente correlata al consumo di ossigeno, mentre la frequenza è inversamente proporzionale alla massa corporea.

### Ritorno venoso

Trattandosi di circuito chiuso, la quantità di sangue pompata dal cuore deve essere uguale a quella che vi arriva. La gittata cardiaca dipende dalla forza di pompa e dal ritorno venoso, quando il cuore non sia insufficiente. A sua volta, il ritorno venoso è una funzione della pressione di riempimento del sistema (pressione circolatoria media) che dipende dal volume di sangue e dalla capacità complessiva. Nella regolazione della capacità, l'attività della muscolatura liscia del compartimento venoso gioca un ruolo prevalente.

### Rapporto tra pressione e flusso

La legge di Poiseuille stabilisce che il flusso è proporzionale alla differenza di pressione fra i due capi del tubo, divisa per la resistenza. La resistenza dipende dalla geo-

metria del tubo e dalla viscosità del liquido che vi circola; in particolare, è inversamente proporzionale alla quarta potenza del raggio del tubo. Per caratterizzare l'emodinamica è assai diffusa l'applicazione della legge suddetta: conoscendo la pressione aortica media e la gittata cardiaca, si possono calcolare le resistenze periferiche totali con una divisione (spesso è usata un'unità di misura empirica: URP = mmHg/ml/min). Un aumento di resistenza sarà interpretato come vasocostrizione, e una riduzione come vasodilatazione. Tuttavia, considerare l'emodinamica solo in termini di resistenza è riduttivo e porta a conclusioni parziali, se non errate. Le ragioni di questa affermazione sono le seguenti:

- il flusso è pulsatile;
- i tubi sono elastici, ramificati e rastrellati;
- il sangue non è un fluido newtoniano;
- l'ematocrito e la temperatura variano nel circuito;
- fra arterie e vene è compreso un compartimento filtrante;
- il flusso può non essere laminare.

### Autoregolazione

Poiché i vasi sono elastici, il rapporto pressione-flusso (resistenza) non può essere costante in quanto la pressione all'interno del tubo lo fa dilatare, come indica la legge di Laplace. Il flusso, pertanto, dovrebbe aumentare proporzionalmente di più per ogni aumento di pressione, fino al limite di rottura della parete. Questo non è però il comportamento della maggior parte dei distretti circolatori funzionanti in condizioni normali, nei quali il flusso rimane quasi costante di fronte a variazioni anche ampie della pressione.

### Microcircolazione

Un modello affidabile è disponibile soltanto per quei tessuti a distribuzione bidimensionale nei quali è possibile una capillaroscopia. Si è proposta una struttura a moduli, in cui da ogni arteriola parte un capillare preferenziale direttamente abboccato all'estremità venulare. Quest'ansa capillare racchiude un'area rifornita da rami che si staccano dal capillare preferenziale e sono ampiamente anastomizzati fra loro (capillari nutritizi). Ogni ramo è controllato da una cellula mioepiteliale (sfintere precapillare) che contrandosi ne occlude il lume; inoltre, l'attività contrattile di queste cellule è fasica (pulsazioni), ed è regolata da fattori locali. In alcuni casi esistono anche cortocircuiti (*shunts*) arterovenosi, controllati dal sistema simpatico, che possono escludere completamente i capillari dalla circolazione.

### Filtrazione capillare

Il sangue giunge ai capillari preferenziali con una pressione regolata dal tono arteriolare; subisce, quindi, un'ulteriore

perdita di pressione nel decorso del capillare, che viene regolata dalla resistenza venulare. All'ingresso del capillare, la pressione ha un valore di circa 35 mmHg che tende a spingere acqua negli spazi interstiziali. Entrano in gioco altre tre forze: la pressione idrostatica dell'interstizio, e le pressioni colloidale-osmotiche del plasma e dell'interstizio. In particolare, i valori assoluti delle pressioni colloidale-osmotiche sono influenzati dalla nuvola cationica che circonda le molecole proteiche, aumentandone l'attività osmotica in maniera difficilmente prevedibile (effetto Donnan). A prescindere dai valori effettivi delle pressioni in gioco, all'ingresso dei capillari la forza netta spinge l'acqua verso l'interstizio, mentre all'altro capo prevalgono le forze per il riassorbimento. Di norma, la filtrazione è leggermente prevalente sul riassorbimento, e il liquido in più

che non torna nei capillari va a formare la linfa. La quantità di liquido che effettivamente attraversa le pareti di un capillare nell'unità di tempo dipende anche dalla sua permeabilità. L'equilibrio fra filtrazione e riassorbimento si altera quando cambia la pressione idrostatica, riducendo o aumentando rapidamente il volume del plasma circolante. Pertanto, anche i capillari partecipano alla regolazione generale dell'emodinamica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Berne RM, Levy MN. Fisiologia cardiovascolare. New York, NY: Mc Graw Hill; 1994.

## 2. EMBRIOLOGIA DEL SISTEMA CARDIOCIRCOLATORIO

Durante i primi 15-21 giorni di sviluppo, l'approvvigionamento di nutrimenti all'embrione avviene in modo assai rudimentale, garantito dal sacco vitellino grazie allo scambio per diffusione di ossigeno e sostanze nutritive provenienti dalla circolazione materna. La rapida crescita dell'embrione e l'aumento esponenziale delle cellule in esso presenti a partire dalla fine della terza settimana di gestazione, tuttavia, rendono necessario lo sviluppo di un apparato più complesso che permetta un appropriato apporto nutritivo e la rimozione dei prodotti di scarto: ciò si ottiene mediante la formazione di un sistema condotti (i vasi sanguigni) attraverso cui viene distribuito il sangue, messo in circolo dalla pompa cardiaca.

### VASCULOGENESI

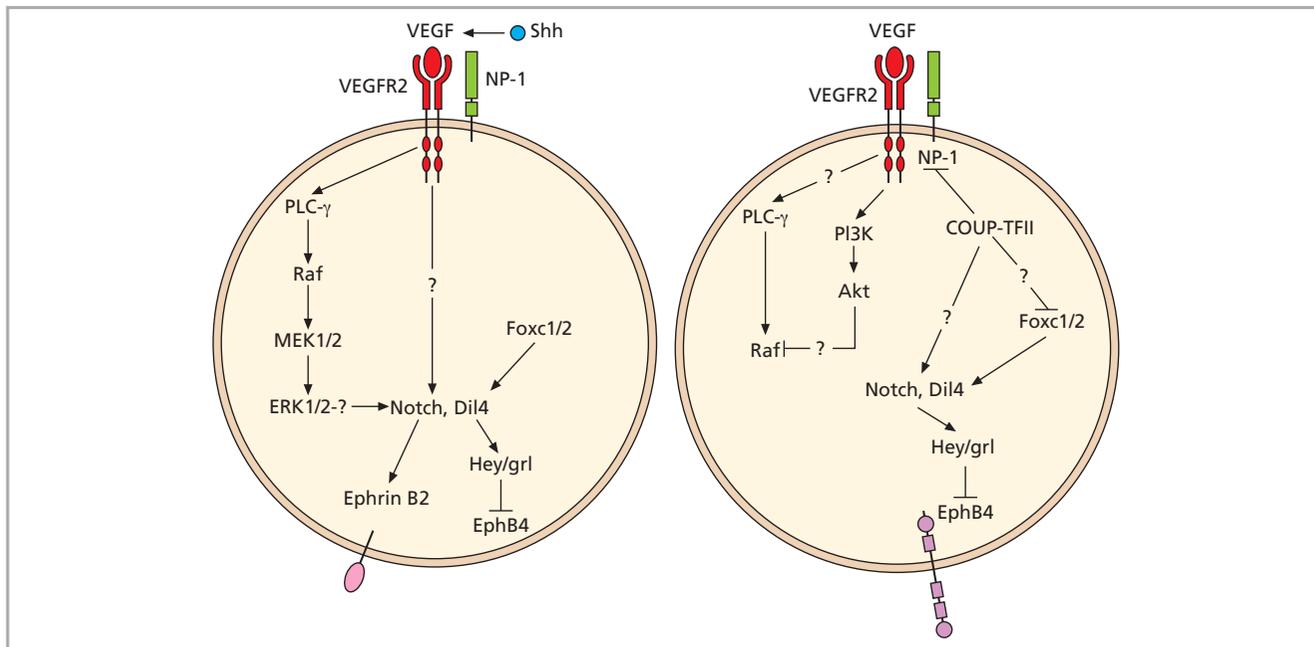
Gli attori principali del processo di vasculogenesi, ossia la formazione *de novo* delle strutture vascolari, sono gli angioblasti. Questi ultimi derivano dal tessuto mesodermico extraembrionale e, negli stadi precoci, danno luogo alla formazione delle isole sanguigne (o isolotti di Wolff) da cui, a loro volta, derivano i primi elementi morfologici del sangue e gli endoteli dei vasi. Lo sviluppo e la differenziazione degli angioblasti avvengono attraverso complessi processi che coinvolgono molecole segnale, recettori e fattori di trascrizione che sono in grado di indurre la differenziazione in cellule endoteliali, e promuovere o inibire la vasculogenesi. L'interazione con questi *pattern* molecolari e con l'ambiente circostante, in particolare con la matrice extracellulare e la membrana basale, permette oltre alla differenziazione, anche la mi-

grazione delle cellule lungo gli abbozzi vascolari.

Una delle caratteristiche fondamentali di alcune di queste molecole, come l'angiopoietina 1 o il fattore di crescita vascolare endoteliale (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), è la capacità di determinare la specificità endoteliale inducendo, per esempio, una parete vasale a giunzioni serrate (come nel caso della barriera emato-encefalica per ciò che concerne la prima), oppure la formazione di un endotelio ampiamente fenestrato (come accade durante lo sviluppo della vascolarizzazione del glomerulo renale e delle ghiandole endocrine per il secondo).<sup>1-3</sup>

Durante i processi di angiogenesi inizia la distinzione dei vasi, la cui parete assume caratteristiche peculiari, fino a diventare condotti venosi e arteriosi. Le cause della diversità, in termini di morfologia e fisiologia, vanno ricercate nei meccanismi di differenziazione degli angioblasti. L'interazione fra VEGF e il complesso recettoriale costituito dal recettore 2 per il VEGF (VEGFR2) e dalla neuropilina-1 (NP-1) determina l'attivazione di una complessa cascata di segnali che porta all'espressione in superficie del marcatore Eph B2 e al differenziamento in cellule arteriose. Quando il VEGF interagisce semplicemente con il recettore VEGFR2, si avvia una cascata di segnali che porta all'inibizione della NP-1 attraverso un promotore di trascrizione (COUP-TFII) e, infine, all'espressione del marcatore di superficie EphB4 (**Figura 1.2.1**).<sup>2,3</sup>

Il processo di vasculogenesi comincia nel sacco vitellino prima, e nell'allantoide poi, a partire dagli emangioblasti delle isole sanguigne (o isolotti di Wolff) presenti nel mesoderma splancnico a partire dal 18° giorno. I vasi sanguigni che si sviluppano nella parete del sacco vitellino e dell'allanto-corion confluiscono a formare una fitta rete



**Figura 1.2.1** Vie di segnalazione molecolare che determinano il differenziamento degli angioblasti. COUP-TFII: chicken ovalbumin upstream promotor transcription factor II; ERK: extracellular signal regulated kinase; MEK: mitogen-activated protein kinase; NP-1: neuropilin-1; Pi3K: phosphaatidyl-3'-kinase; PLC: phospholipase C; Shh: sonic hedgehog.

vascolare che andrà poi a penetrare nell'embrione attraverso l'arteria e la vena ombelicale. Successivamente, a livello embrionale, da due gruppi di cellule angioblastiche del mesoderma splanchnico, posti in posizione paramediana dorsale, andranno a formarsi due vasi paralleli, vale a dire le aorte dorsali collegate alla loro estremità cefalica con la placca cardiogenica. Anch'essa si sviluppa contemporaneamente da cellule angioblastiche del mesoderma splanchnico sotto lo stimolo del gruppo dei fattori di crescita dei fibroblasti, nella porzione cefalica dell'embrione, davanti al disco proto-cordale (Figura 1.2.2).<sup>4,5</sup>

La canalizzazione della placca cardiogenica avviene a partire dalla 22<sup>a</sup> giornata con la formazione di un primitivo tubo endocardico dotato di appendici laterali simmetriche, sinistra e destra, che andranno poi a confluire in un unico tubo cardiaco. Questo è avvolto da uno spesso strato di mesoderma splanchnico, il mantello, da cui si differenzierà il miocardio e l'epicardio, ossia le prime strutture dotate di capacità contrattile. Dal 24° giorno, il cuore entra in comunicazione con la rete vascolare, iniziando la sua attività di pompa. Sempre dalla placca cardiogenica originano i primi condotti di grosso calibro: le aorte primitive, destra e sinistra, dalle quali origina l'albero arterioso fetale che si sviluppa parallelamente al tubo cardiaco.<sup>4</sup> La formazione di anastomosi tra i vasi intra- ed extraembrionali completa il sistema circolatorio.

Parallelamente allo sviluppo dei vasi, inizia la produzione del sangue che avviene nelle isole ematiche del

sacco vitellino, quindi in sede extraembrionale, a partire dagli emangioblasti centrali degli isolotti di Wolff che si differenziano in cellule staminali emopoietiche (Figura 1.2.3).

## ANGIOGENESI

### Angiogenesi arteriosa

Le aorte dorsali, i primi vasi intraembrionali, si fondono con i tubi endocardici. Tra la porzione craniale delle aorte dorsali e l'estremità dilatata del tronco arterioso, detta sacco aortico, si formano sei coppie di rami laterali noti come arterie degli archi aortici o arcate (Figura 1.2.4) che si sviluppano in modo differenziato e sequenziale. Le arterie sinistra e destra del terzo arco aortico formano le carotidi comuni, e contribuiscono, insieme alle porzioni craniali dell'aorta dorsale, alla formazione delle carotidi interne. Le carotidi esterne si formano come espansione delle arterie del terzo arco aortico. L'arteria del quarto arco aortico di sinistra forma parte dell'arco dell'aorta, quella di destra forma il segmento prossimale dell'arteria succlavia destra. Il sesto paio di arterie dell'arco aortico fornisce rami ai polmoni in sviluppo.

Le aorte dorsali, nel tratto caudale al cuore, si fondono durante la quarta settimana in un'unica aorta dorsale che lungo il suo percorso forma arterie intersegmentali dorsali, arterie laterali pari e arterie ventrali impari che si distribuiscono ai diversi organi.