

## Regolazione locale del flusso

- Il flusso in un 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:

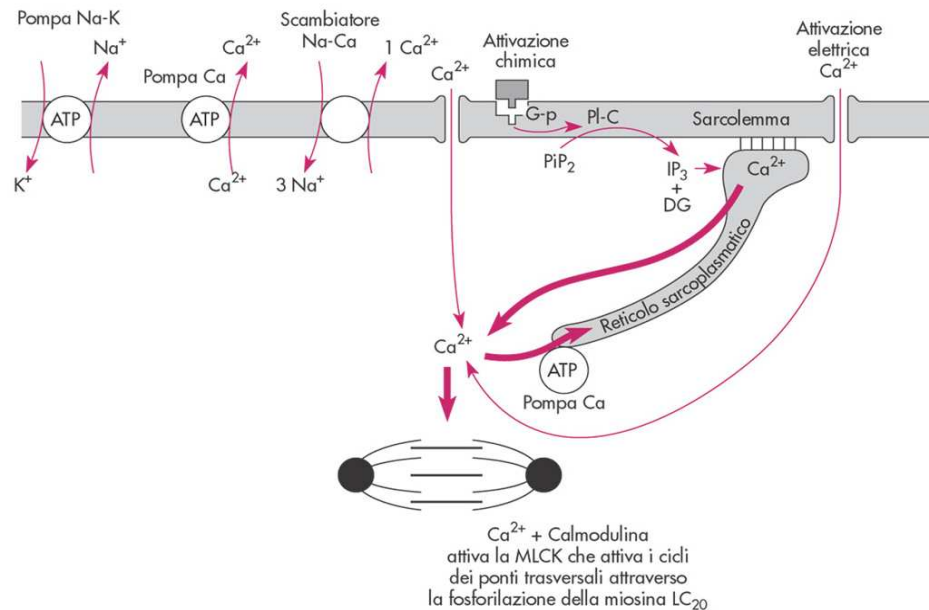
- **tono basale**, determinato da influenze locali sulla muscolatura della parete vasale.
- **tono neurogeno**, determinato dall'innervazione simpatico-adrenergica vasocostrittrice. Rinforza il **tono basale**, diversamente da organo a organo [organi con esigenze di flusso elevate, ma poco variabili, (cervello, reni) scarso **tono neurogeno**, organi con esigenze di flusso molto variabili (muscolatura scheletrica, tratto gastrointestinale, fegato, cute) elevato **tono neurogeno**.

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

- Maggiore **tono vasale**, maggiore possibilità di incrementare il flusso. I massimi incrementi possibili, nei vari distretti, sono molto variabili, (maggiori variazioni di flusso nei territori con esigenze funzionali molto variabili).

Lo stato di contrazione del muscolo liscio dipende dalla concentrazione mioplasmatica di  $\text{Ca}^{2+}$  che aumenta in seguito all'apertura di:

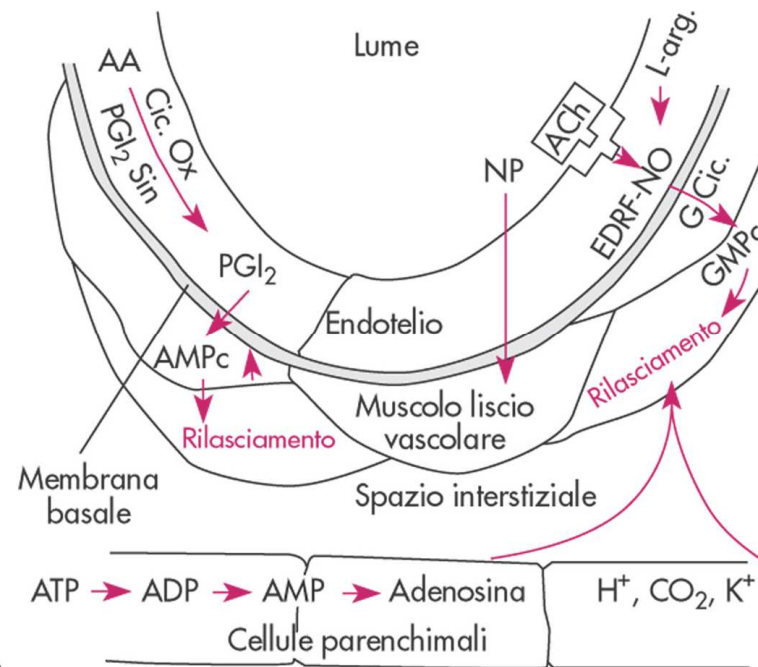
- Canali  $\text{Ca}^{2+}$ -voltage dipendenti (**accoppiamento elettromeccanico**)
- Canali ligando-dipendenti (**accoppiamento farmaco-meccanico**), che promuovono la liberazione di  $\text{Ca}^{2+}$  dal reticolo sarcoplasmatico. Gli stimoli farmacologici includono metaboliti locali e sostanze vasoattive, che possono determinare contrazione o rilasciamento della muscolatura liscia dei vasi.



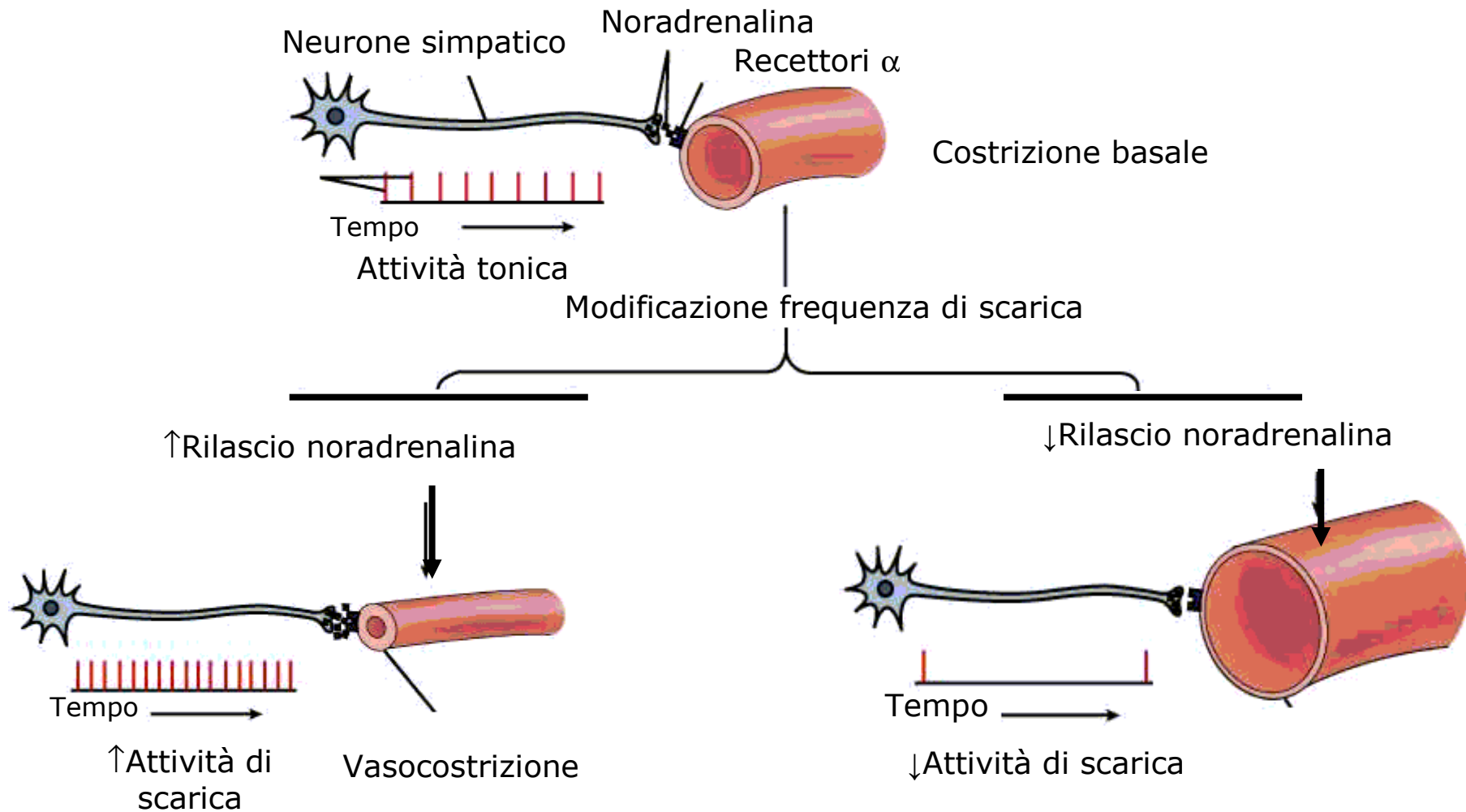
L'azione sui alcuni recettori di membrana → attivazione fosfolipasi C (PI-C) → idrolisi del fosfatidil-inositolo bifosfato (PIP<sub>2</sub>) → diacilglicerolo (DG) + inositotrifosfato (IP<sub>3</sub>) → liberazione Ca<sup>2+</sup> dal reticolo sarcoplasmatico.

## Regolazione del flusso locale dipende da:

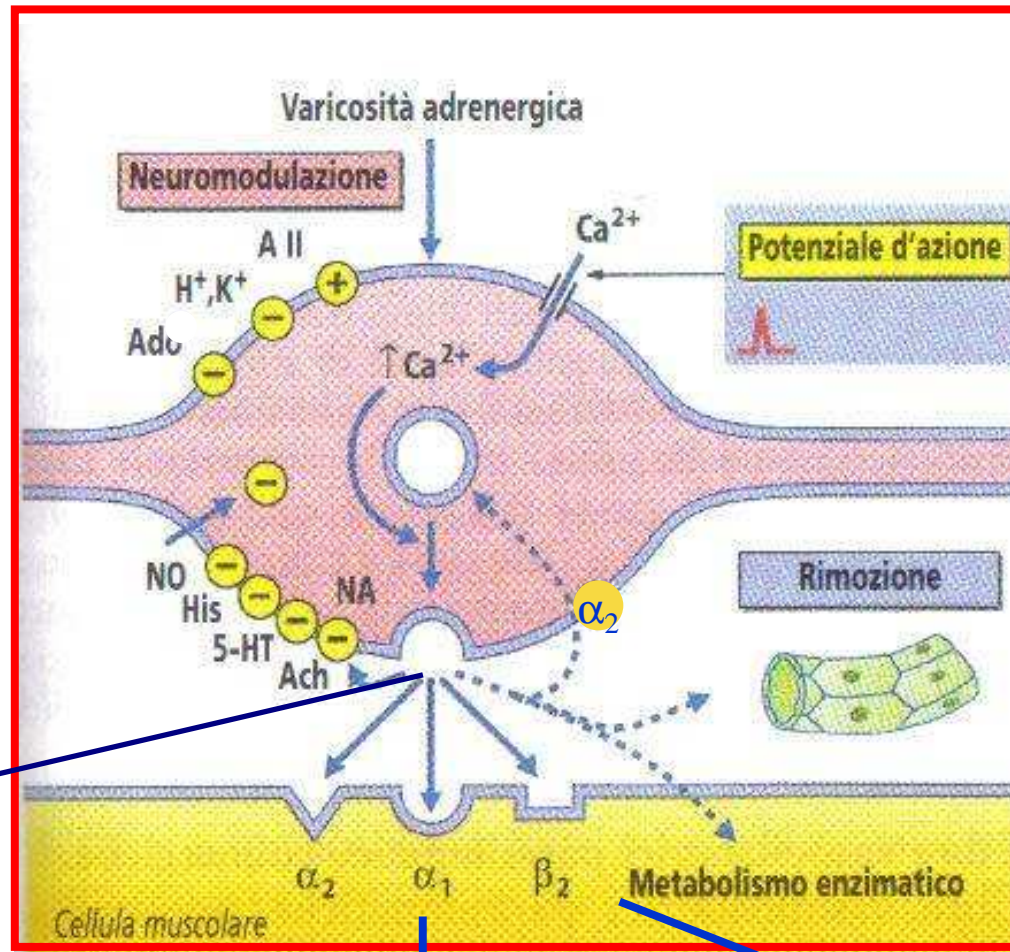
- Sistema nervoso simpatico + adrenalina circolante
- Risposta miogena (Bayliss): contrazione muscolatura vasale indotta da stiramento (alla base dell'autoregolazione)
- Metaboliti locali, la cui concentrazione varia all'aumentare dell'attività metabolica:  $\uparrow\text{CO}_2$ ,  $\uparrow\text{H}^+$ ,  $\uparrow\text{Osmolarità}$ ,  $\downarrow\text{O}_2$  (**non per il polmonare**),  $\uparrow\text{Adenosina}$ ,  $\uparrow\text{K}^+$
- 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



**Cotrasmettitori:**

**NPY (effetto lento)**

**ATP (effetto rapido)**

**Costrizione (Noradrenalina)**

**Dilatazione (Adrenalina)  
muscolo scheletrico  
cuore  
fegato**

- **Sistema simpatico adrenergico determina:**

Vasocostrizione piccole arterie terminali e arteriole → ↑R → ↓F  
Venocostrizione → ↓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 muscolo scheletrico, per ragioni protettive contro eccessivi rialzi pressori.

- **Sistema vasodilatatore parasimpatico colinergico:**

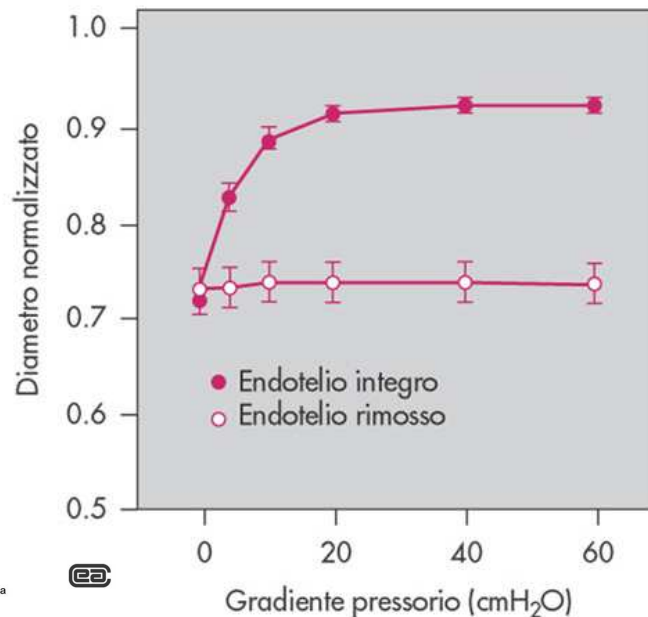
Determina vasodilatazione negli organi genitali, pia del cervello e vasi coronarici, mediata dalla formazione di NO, e nelle ghiandole salivari e ghiandole intestinali mediata dalla callicreina.

## Sostanze vasoattive (blu dilatazione , rosso costrizione)

- Istamina (infiammazioni e risposte allergiche)
- Serotonina → dilatazione per azione su endotelio, costrizione per azione su muscolo liscio (arterie della pia è implicata negli spasmi vasali nell'emicrania)
- Angiotensina II
- Bradichinina
- Derivati dell'acido arachidonico (Eicosanoidi): Prostaglandine I<sub>2</sub> (prostaciclina) E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> e D<sub>2</sub>, Prostaglandine F<sub>2α</sub> e Trombossano A<sub>2</sub>, (azione contrastata da aspirina), Leucotrieni (LTC<sub>4</sub> e LTD<sub>4</sub>) (mediatori risposta infiammatoria)
- Adenosina
- Fattore di aggregazione piastrinico (PAF)
- Peptide natriuretico atriale (ANP)
- ADH (vasi coronarici e cerebrali → vasodilatazione mediata da NO)

## Fattori autacoidi endoteliali

✓ **NO** (sintesi endoteliale da L-arginina per azione enzima NO-sintasi, la cui attività è  $\text{Ca}^{2+}$  dipendente). L'effetto rilasciante dell'**NO** sulla muscolatura vasale è mediato da attivazione guanilato ciclasasi  $\rightarrow$  cGMP  $\rightarrow$   $\downarrow$   $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare.



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

Fisiologia - 5<sup>a</sup> ed.  
Berne - Levy - Koeppen - Stanton  
Copyright 2005 Casa Editrice Ambrosiana

La liberazione

sali ed è rinforzata da:

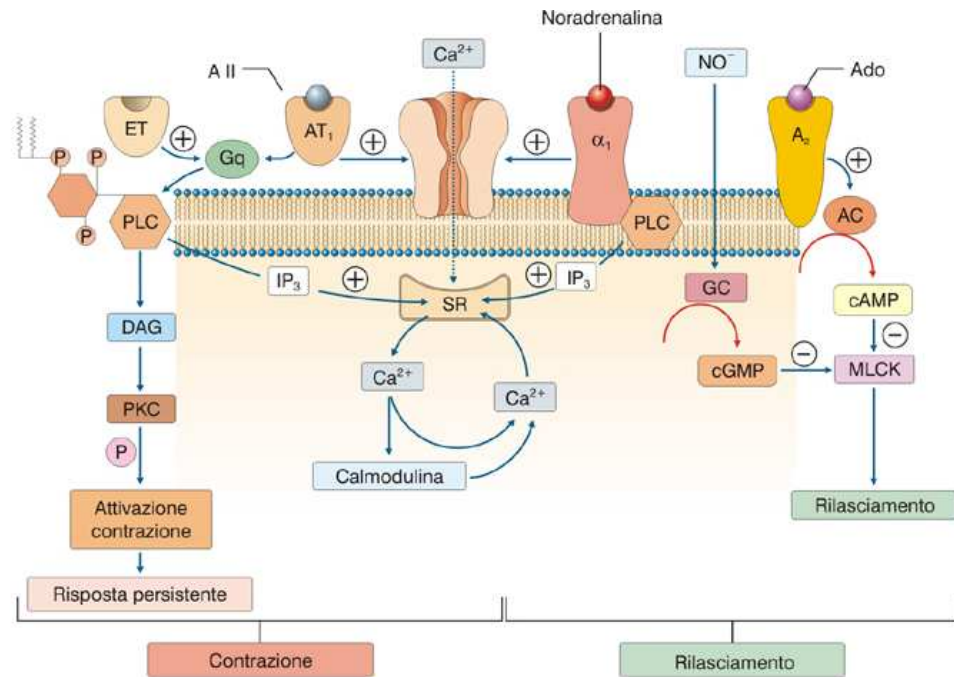
- fattori meccanici (tensione di taglio sulla parete, cicli stiramento-rilasciamento della parete, deformazione meccanica del vaso)
- $\downarrow$   $\text{O}_2$
- mediatori chimici (Acetilcolina)

✓ **EDHF** (fattore iperpolarizzante di origine endoteliale)  $\rightarrow$  vasodilatazione vasi coronarici

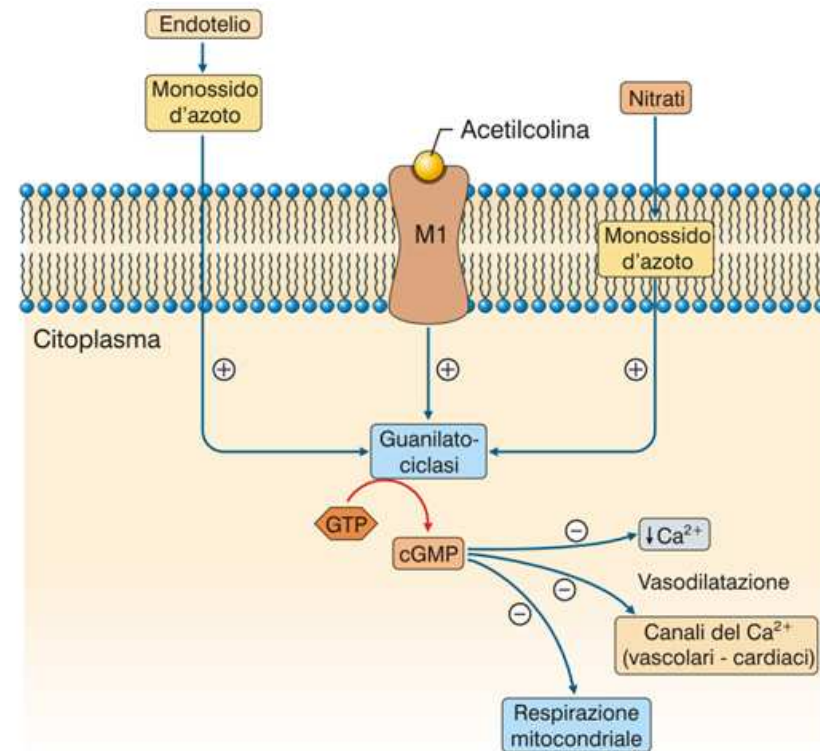
✓ **Endoteline** (azione vasocostrittrice)



Principali costrittori e dilatatori attivi sulle cellule muscolari lisce vasali: **ET**, endotelina; **A II**, angiotensina; **NO**, monossido di azoto; **Ado**, Adenosina; **MLCK**, kinasi della catena leggera della miosina



© 2005 edi.ermes milano



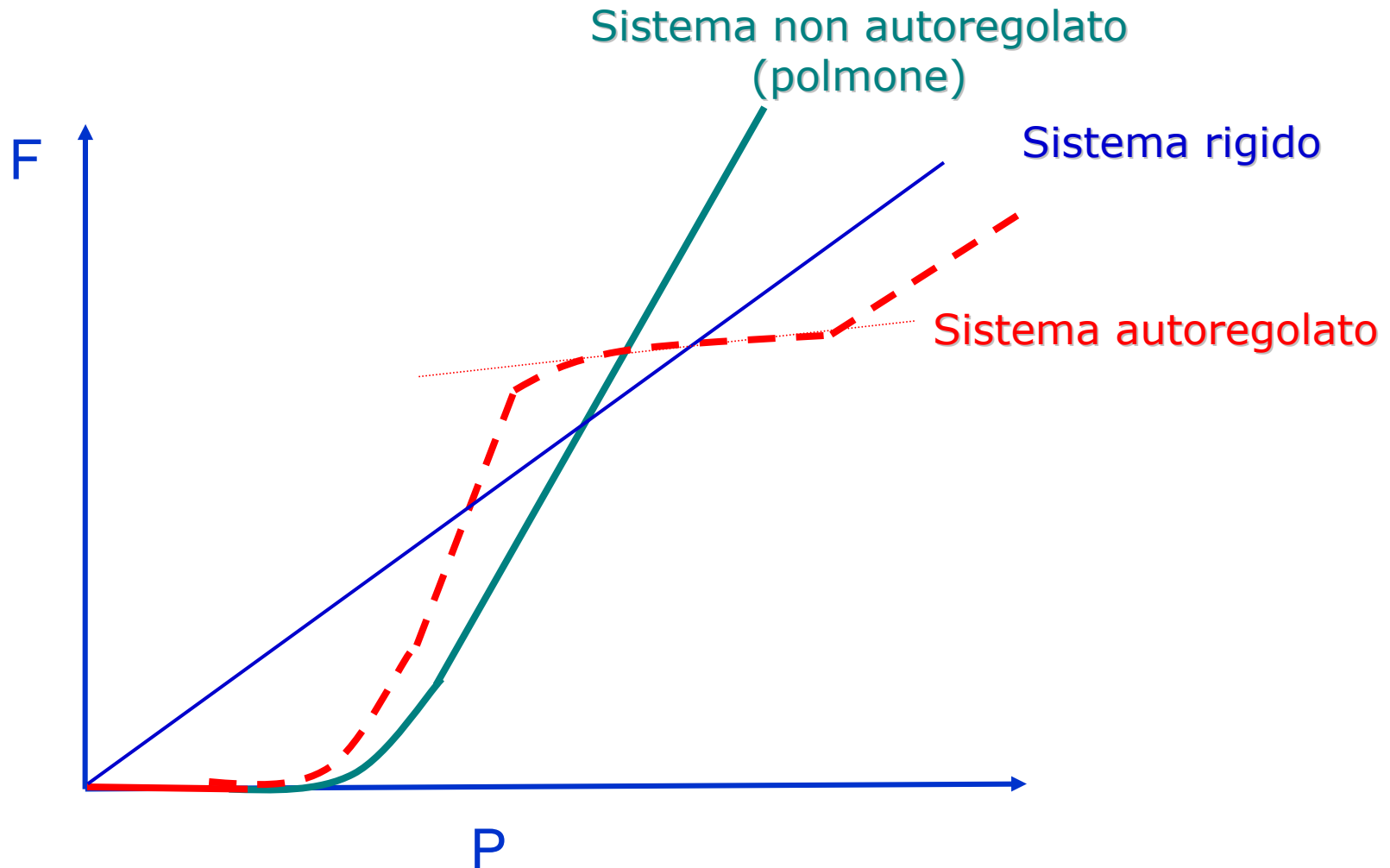
© 2005 edi.ermes milano

- ↑Flusso arteriole → liberazione **NO**, che potenzia l'effetto della dilatazione metabolica.
- **NO** attenua le vasocostrizioni miogene o neurogene. Modula l'entità dell'autoregolazione.
- La ridotta formazione di **NO** nelle lesioni o patologie endoteliali (ipercolesterolemia, arteriosclerosi) determina eccessive contrazioni locali (spasmi vasali).

## Autoregolazione

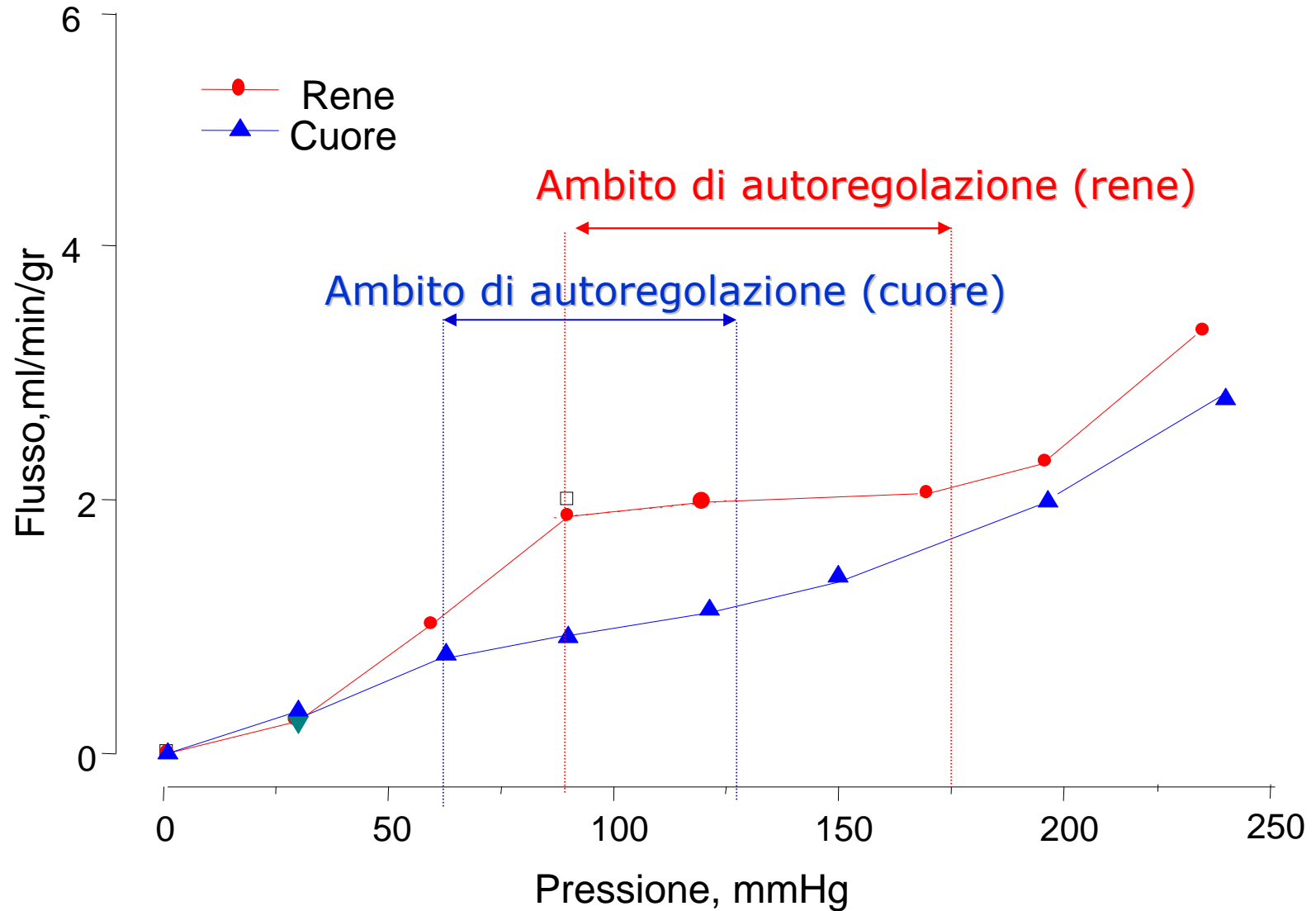
- Meccanismo presente in tutti i distretti circolatori (escluso il polmone), finalizzato a mantenere costante il flusso d'organo in seguito a variazioni della  $P_{tm}$ .
- I limiti dell'intervallo di autoregolazione e l'entità della costanza di flusso, variano da organo a organo.
- Alla base dell'autoregolazione c'è la **risposta miogena**, contrazione della muscolatura vasale provocata da aumenti della  $P_{tm}$ , che è indipendente dall'innervazione autonoma.

## Relazione flusso-pressione in vasi con e senza autoregolazione



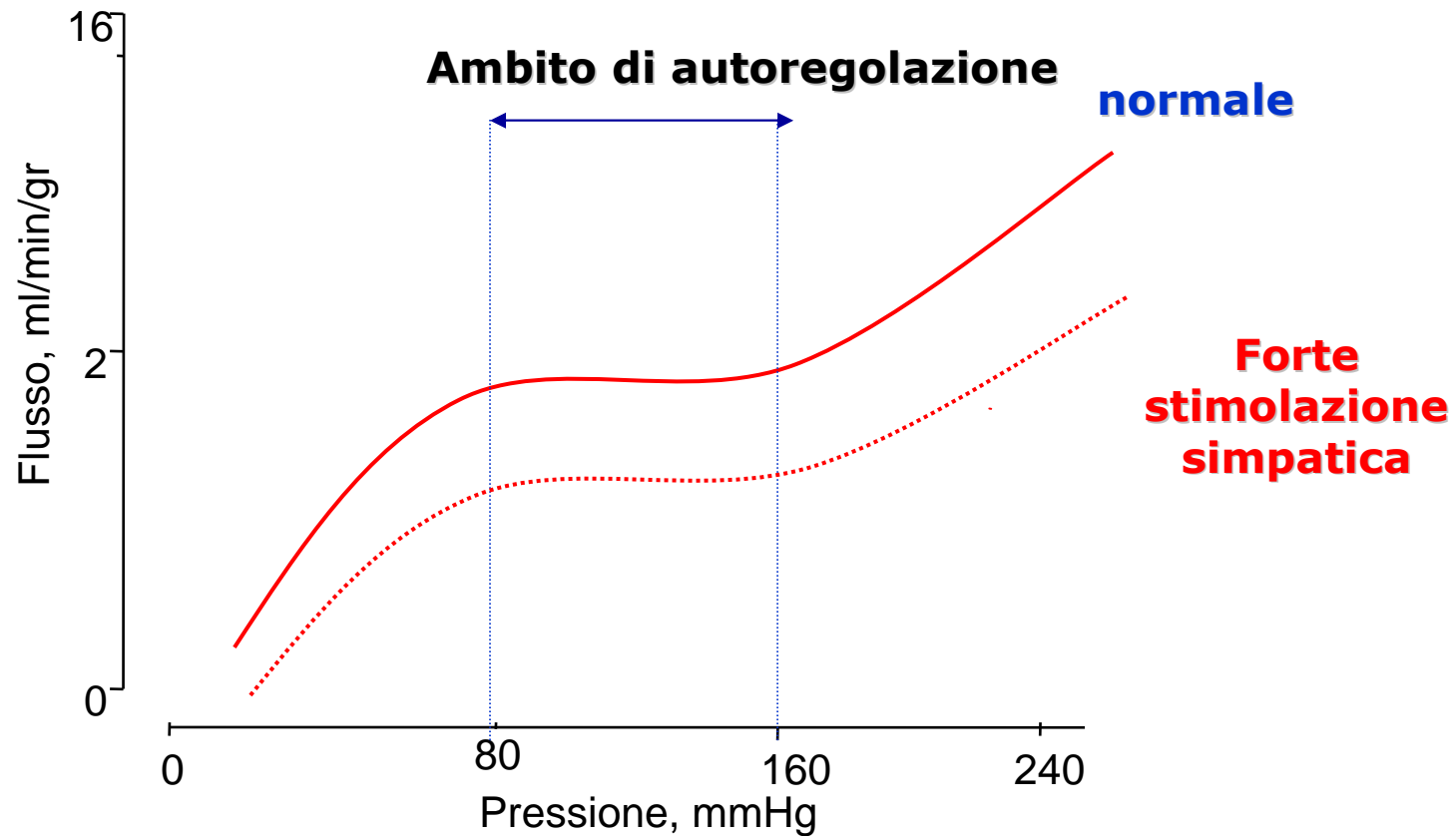
Nell'**autoregolazione**, il vaso si comporta in maniera passiva fino ad un certo valore di pressione, oltre il quale reagisce, costringendosi. L'aumentata resistenza mantiene il flusso costante in un certo intervallo di pressioni (**ambito di autoregolazione**)

# Autoregolazione



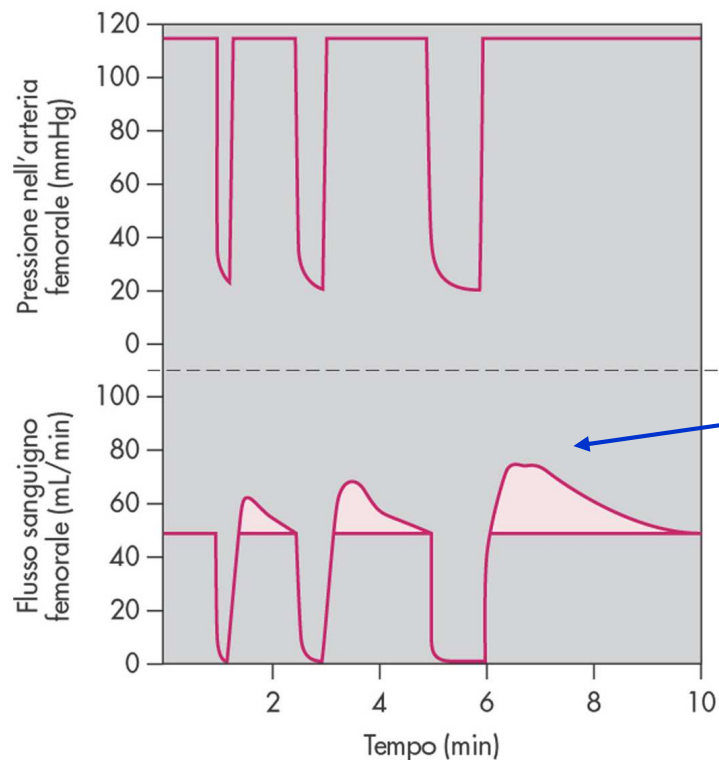
L'ambito di autoregolazione varia da distretto a distretto

# Autoregolazione

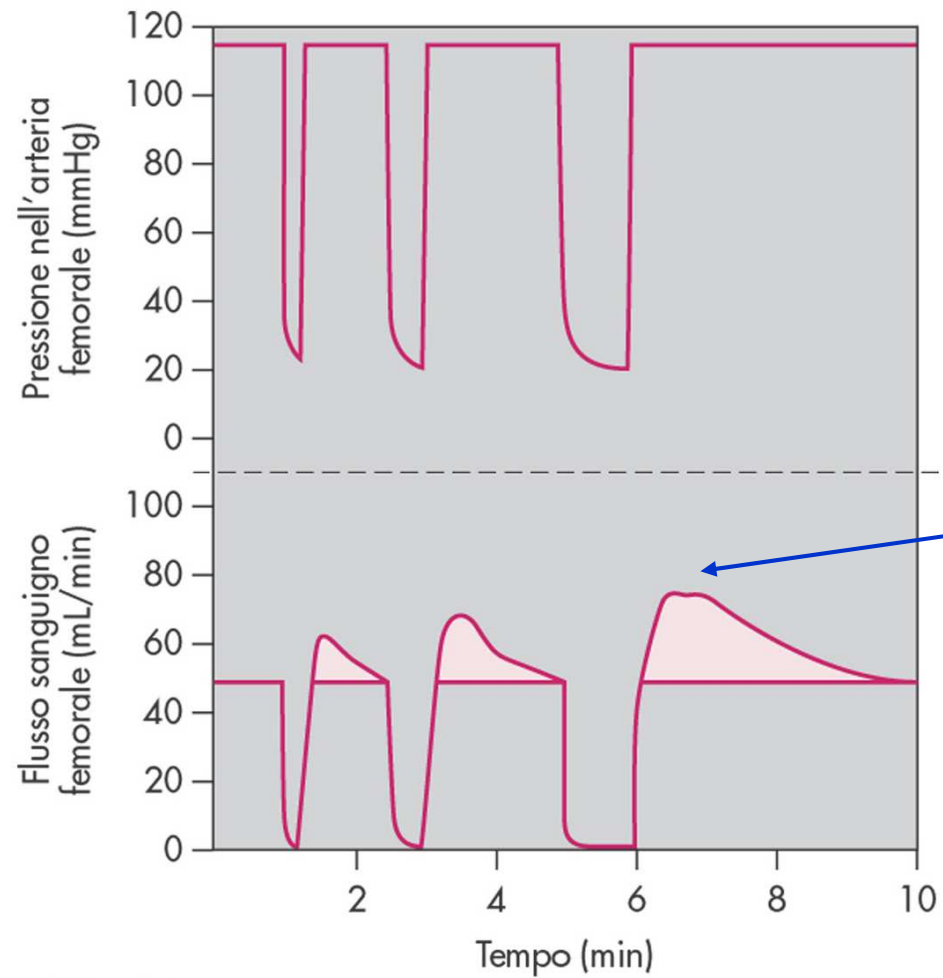


- L'intensa stimolazione simpatica sposta la curva F-P verso il basso. L'ambito di autoregolazione non varia, ma la riduzione di flusso è maggiore, perchè l'aumento di resistenze è provocato dall'azione combinata di risposta miogena + vasocostrizione neurogena.
- Il comportamento autoregolatorio è modulato dalla liberazione di NO. In mancanza di NO si ha quindi un eccesso di autoregolazione.

- **Iperemia funzionale:** Aumento di flusso conseguente ad aumentato metabolismo tissutale. I fattori locali e metabolici prevalgono sull'autoregolazione miogena e nervosa (inibizione liberazione noradrenalina). La costrizione neurogena è compensata dalla liberazione di NO.
- **Iperemia reattiva:** Aumento flusso conseguente ad interruzione temporanea della perfusione. Perdita del tono miogeno in seguito ad arresto della perfusione e vasodilatazione mediata da accumulo di metaboliti, riduzione di O<sub>2</sub> e liberazione di NO.



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



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