

Premessa

Claude Bernard (1865):

La costanza del mezzo interno è la condizione della vita libera, indipendente: il meccanismo che la rende possibile è infatti quello che assicura al mezzo interno il mantenimento di tutte le condizioni necessarie alla vita degli elementi.

La costanza del mezzo interno richiede un perfezionamento tale dell'organismo che permetta di compensare istantaneamente e di equilibrare le variazioni esterne.

Si apre così la fisiologia delle regolazioni, degli adattamenti e dei compensi

4 esempi che esemplificano il concetto di regolazione:

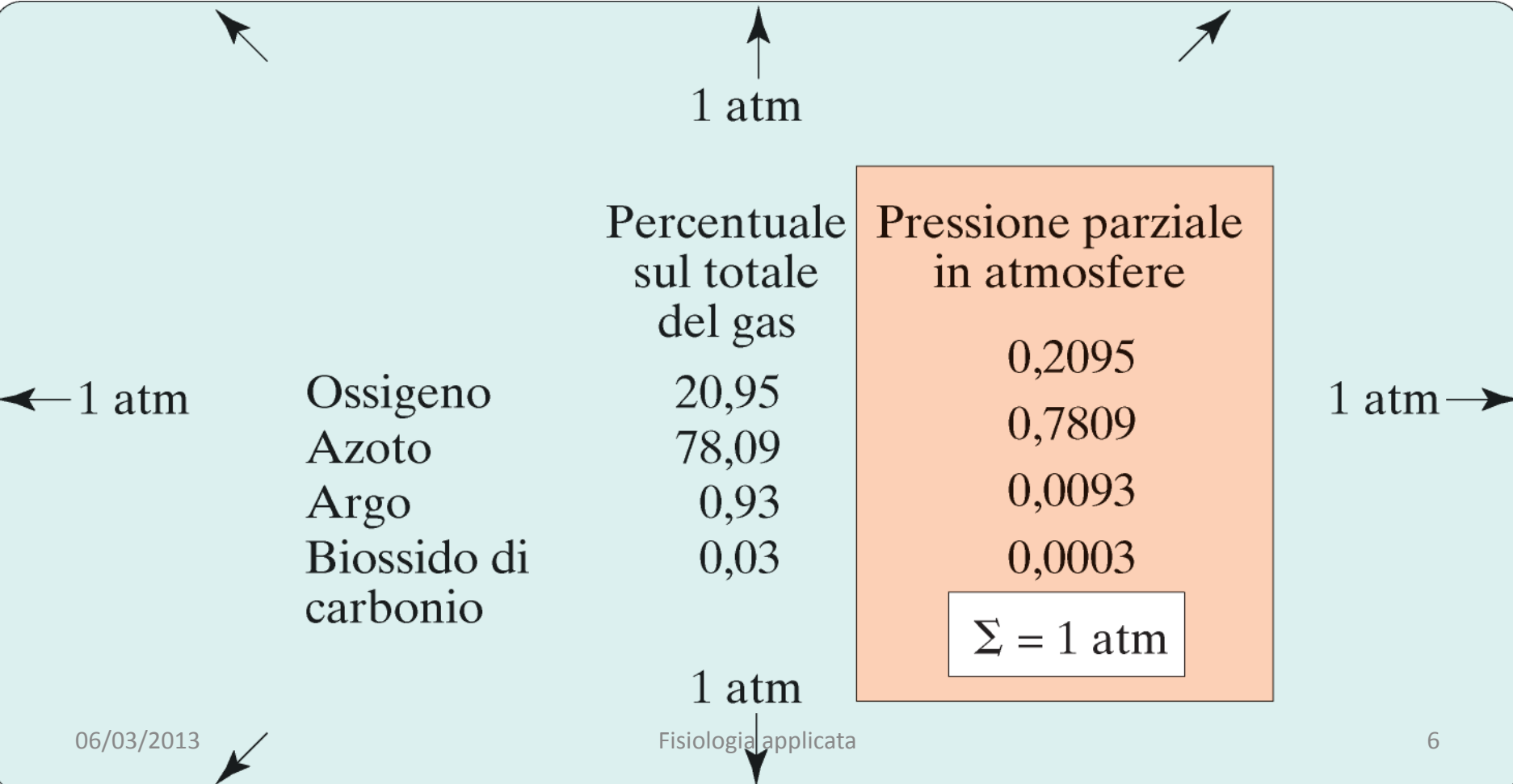
- La regolazione del volume idrico
- La regolazione della temperatura corporea
- La regolazione dell'ossigeno
- La regolazione dei depositi energetici

- 60 anni dopo Walter Cannon amplia questo concetto e lo chiama omeostasi
- Da allora gran parte della fisiologia ruota attorno a questo concetto, che si è esteso diffondendosi dal livello
 - a) degli organi
 - b) delle cellule
 - c) delle proteine
 - d) dei geni

Gas respiratori nell'aria atmosferica

In particolare elevate altitudini

La pressione totale esercitata da una miscela di gas è la somma delle pressioni parziali esercitate dai singoli costituenti della miscela. Lo schema mostra un contenitore che racchiude una massa di aria atmosferica secca a livello del mare. Sono riportati i dati sui 4 gas + abbondanti dell'aria secca. L'aria esercita una pressione totale di 1 atm, che è la somma delle pressioni parziali.



Legge di Dalton: $P_{\text{gas}} = P_{\text{tot}} \times F_g$

	O ₂ (%)	P _{O₂} (mm Hg)	C O ₂ (%)	P _{CO₂} (mm Hg)	N ₂ (%)	P _{N₂} (mm Hg)	P _{H₂O} (mm ² Hg)
Aria atmosferica	20.95	159	0.04	0.3	79.01	596	-
Aria alveolare	13.80	100	5.60	40	80.6	574	47
Aria espirata	16.40	118	4.10	30	79.5	573	39
Sangue arterioso	20.00	100	48.00	40	0.8	574	47
Sangue venoso misto	15.00	40	52.00	46	0.8	574	47

<i>Temperatura</i>	P_{H2O}	<i>Temperatura</i>	P_{H2O}
0	4.57	30	31.8
5	6.5	31	33.7
10	9.2	32	35.7
15	12.8	33	37.7
20	17.5	34	39.9
21	18.7	35	42.1
22	19.8	36	44.6
23	21.1	37	47.1
24	22.4	38	49.7
25	23.8	39	52.4
26	25.2	40	55.3
27	26.7	41	58.3
28	28.3	42	61.5
06/03/2013 29	30.0	Fisiologia applicata 100	760.0

Pressione e respirazione

- Problemi fisiologici correlati all'altitudine sono principalmente di natura respiratoria
- Poco probabile problema significativo per gli animali che vivono negli stagni e nei corsi d'H₂O
- No problema nemmeno per gli artropodi terrestri che usano il sistema tracheale che raramente si trova ai limiti delle proprie capacità respiratorie
- Per i vertebrati dotati di polmoni vincolo, soprattutto per gli endotermi in relazione al mantenimento di un metabolismo basale elevato

Pressione e respirazione

Per gli uccelli e i mammiferi non adattati la
risposta normale consiste
nell'**iperventilazione**



Riduzione P_{CO_2}



Inibisce la respirazione

Pressione e respirazione

Problema superato tramite escrezione renale dell'eccesso di bicarbonato



Acidosi metabolica



Più intensa risposta chemorecettiva centrale



Aumento ventilazione

Pressione e respirazione

Negli animali stanziali modificazione del sistema respiratorio e circolatorio

1. Nei vertebrati **aumento della concentrazione del pigmento** ematico (e/o della sua affinità)
2. Aumento volume respiratorio
3. **Elevata affinità dell'Hb** dei mammiferi e degli uccelli, con le curve di dissociazione dell'O₂ molto spostate a sx (camelidi, puma, volpe)

Pressione e respirazione

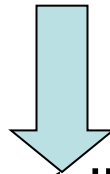
4. Roditore che vive in Cina (pica o lepre fischiante) ha risposta vasocostrittrici più deboli a livello polmonare e un ventricolo dx piuttosto grande, non vi è aumento dell'ematocrito
5. Aumento del **numero dei capillari** nei muscoli mentre diminuisce il diametro medio delle fibre muscolari, non aumenta l'attività enzimatica (folaghe andine)
6. Uova uccelli: guscio pori più larghi per compensare la ridotta velocità di scambi gassosi

La vita alle elevate altitudini

Sangue e circolazione nei mammiferi ad alta quota

Flusso ematico aumenta?







- La P_{O_2} arteriosa si trova nella parte più *ripida*
- Se il cuore pompasse più in fretta, la P_{O_2} arteriosa tenderebbe a scendere perché il sangue che scorre più velocemente ha < opportunità di raggiungere l'equilibrio completo con l'aria alveolare
- Una riduzione del contenuto di O_2 arterioso dovuto a uno scarso riequilibrio alveolare nella parte ripida della curva di dissociazione risulta sufficiente a neutralizzare i vantaggi offerti da uno scorrimento più veloce del sangue



Il cuore non ha modo di contribuire a innalzare la P_{O_2} nei tessuti

Angelo Mosso, contemporaneo di Bert, condusse studi sulla vetta del Monte Rosa e stabilì che l'ipossia provoca il mal di montagna, ma sostenne che la carenza di CO₂ dovuta all'iperventilazione è ancora + importante

Eventi significativi della storia dell'alpinismo

<p>I viaggiatori cinesi chiamano l'Himalaya «Monti del mal di testa»</p> 	<p>Evangelista Torricelli</p>  <p>Gasparo Berti osserva l'effetto della pressione atmosferica; Evangelista Torricelli inventa il barometro</p>	<p>Joseph Priestley e Antoine Lavoisier descrivono l'ossigeno e dimostrano che è necessario per la combustione e la vita</p>  <p>Joseph Priestley</p>	 <p>I fratelli Joseph-Michel e Jacques-Étienne Montgolfier volano con il primo pallone aerostatico</p>	<p>Conquista del Monte Bianco (4810 metri)</p> 	<p>Paul Bert</p>  <p>Paul Bert e Angelo Mosso studiano gli effetti dell'ipossia ad alta quota</p>
35 a.C.	1640-1643	1774-1789	1783	1786	1878-1888

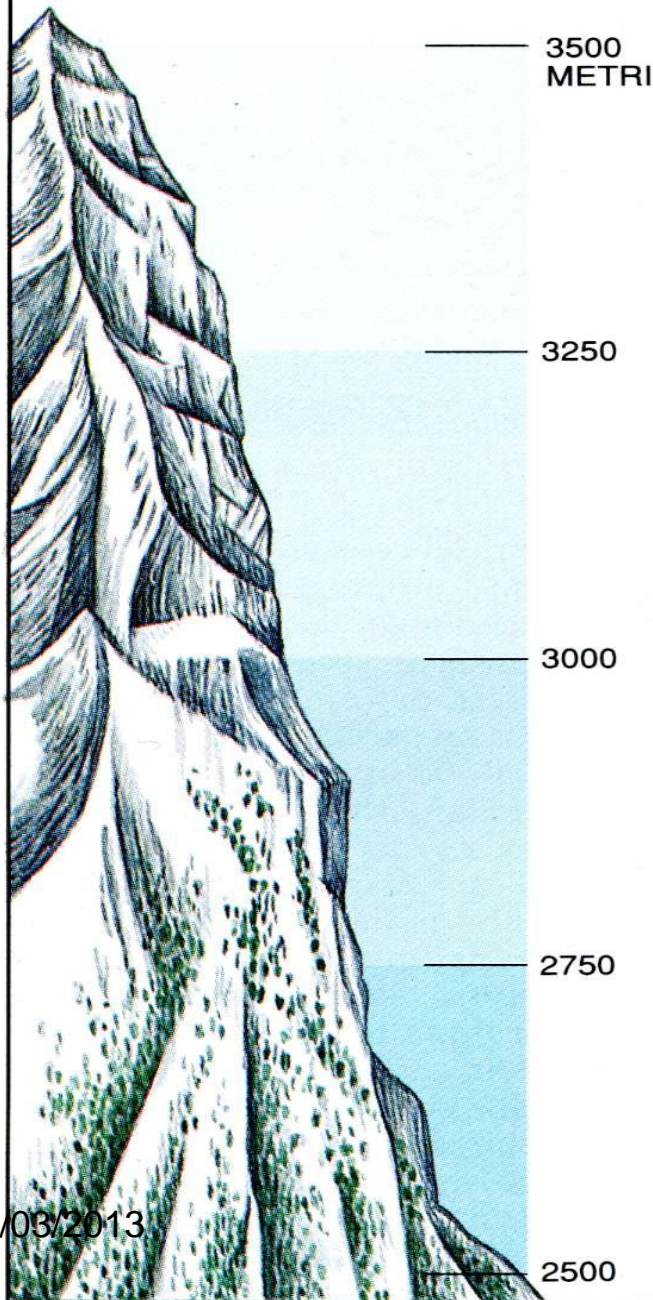
e della conoscenza delle patologie da alta quota

<p>Gli scalatori dell'Himalaya e delle Ande sperimentano l'acclimatazione</p>	 <p>Spedizione scientifica a Pikes Peak, nel Colorado</p>	<p>Operazione Everest: studio in camera di decompressione</p> 	<p>Monte Everest</p> 	<p>La spedizione «Silver Hut» sull'Himalaya studia l'acclimatazione</p>	
1885-1895	1911	1946	1950	1953	1961

Conquista dell'Annapurna (8077 metri) in Nepal Conquista dell'Everest (8848 metri)

- Il cervello umano è particolarmente sensibile all'ipossia, in quanto riceve dal 10 al 15% del sangue pompato dal cuore e utilizza dal 15 al 20% di tutto l'O₂ consumato dall'organismo.
- Effetto paragonabile a quello dell'alcool.

La distribuzione delle patologie da alta quota



3500
METRI

Il mal di montagna cronico colpisce gli individui che perdono la tolleranza all'alta quota o che non riescono ad acclimatarsi. È caratterizzato da affaticamento e dolori toracici oltre che da un aumento del numero dei globuli rossi e, talvolta, da collasso cardiocircolatorio. Il mal di montagna cronico può essere alleviato scendendo a livello del mare.

3250

L'edema cerebrale da alta quota può manifestarsi verso i 2750 metri, ma è molto più comune a quote superiori ai 3000 metri. Caratterizzato da confusione mentale, allucinazioni e incedere barcollante, l'edema cerebrale spesso si presenta nel giro di 36 ore dall'arrivo ad alta quota.

3000

L'edema polmonare da alta quota può verificarsi al di sopra dei 2750 metri, anche se può talvolta manifestarsi a un'altitudine minore. I sintomi, fra cui difficoltà di respirazione, forte tosse, espettorato striato di sangue, dolori al capo, letargia e lieve febbre, si manifestano di solito dopo 36-72 ore di permanenza ad alta quota.

2750

Il mal di montagna acuto colpisce il 15-17 per cento di coloro che raggiungono o superano troppo rapidamente i 2500 metri. È caratterizzato da dolori al capo, affaticamento, difficoltà di respirazione, disturbi del sonno e talvolta nausea. È raro che richieda altri trattamenti oltre al ritorno a quote più basse.

2500

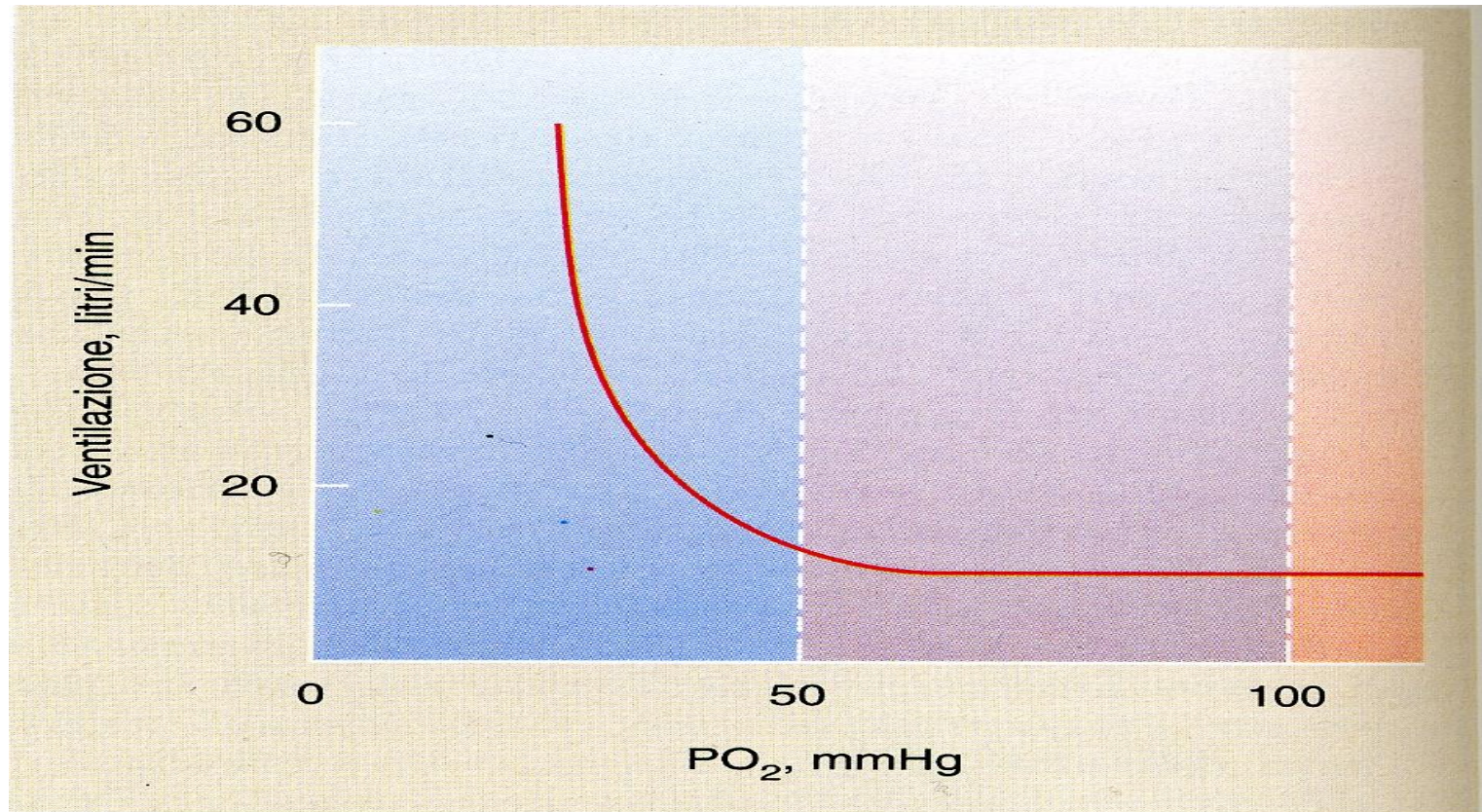
Il mal di montagna

- Sopra 3000 m
- Mal di montagna acuto: cefalea (vasodilatazione cerebrale), inappetenza, nausea, vomito, ↓ prontezza mentale, insonnia, letargia, disturbi visivi con occasionali emorragie retiniche
- Cause emodinamiche: vasodilatazione ↑ pressione idrostatica capillari → perdita fluidi (edema cerebrale, emicrania)
- Edema polmonare (2%)
- Edema cerebrale (1%): disturbi visione, perdita coordinazione neuromuscolare (atassia), emiparesi, stato confusionale, sonnolenza, incoscienza, coma, morte

TABELLA 29-1**Effetti dell'altezza sulla pressione atmosferica (P_B) e sulla tensione alveolare dei gas**

Altezza (m)	P_B (mmHg)	Percentuale O_2	PAO_2 (mmHg)	$PACO_2$ (mmHg)	Saturazione Hb (%)
0	760	21	104	40	97
3000	523	21	67	36	90
6000	349	21	40	24	20
9000	226	21	21	24	20
12.000	141	21	8	24	5

PAO_2 = pressione parziale alveolare d'ossigeno; $PACO_2$ = pressione parziale alveolare d'anidride carbonica; Hb = emoglobina

**Figura 29-2**

Risposta ventilatoria all'ipossia. Notare che la ventilazione non cambia finché la PO_2 non scende sotto a 50 mm Hg.

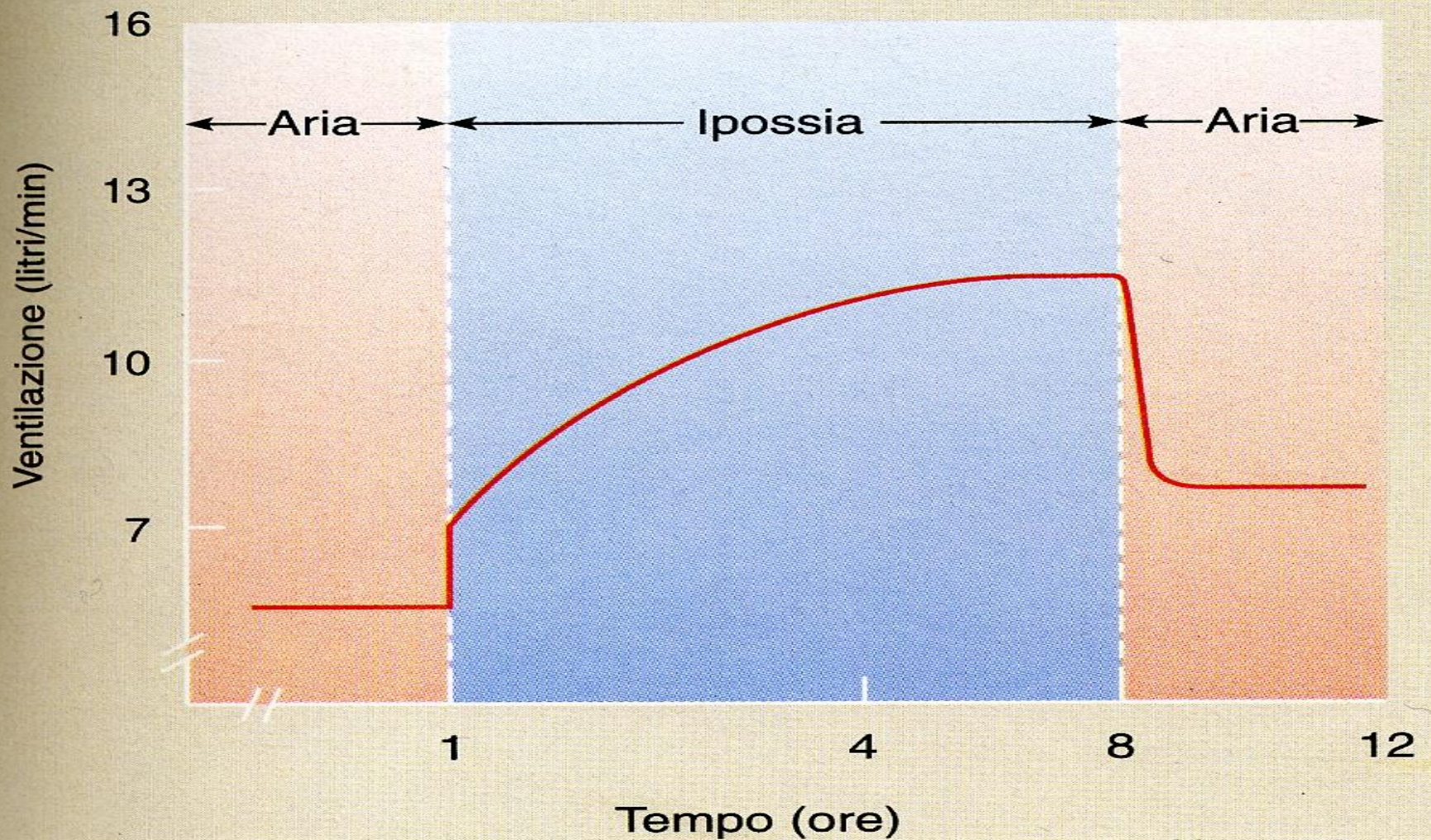


Figura 29-3

Lo stimolo ipossico si manifesta in due fasi: prima c'è un aumento rapido della ventilazione, che è seguito da un secondo aumento, lento e sostenuto.

Mal di montagna acuto e edema polmonare da alta quota

Frequentemente 2 fenomeni:

1. *Edema cerebrale acuto*, deriva da vasodilatazione locale dei vasi cerebrali → pressione capillare ↑ → perdita liquido nei tessuti cerebrali
2. *Edema polmonare acuto*, causa sconosciuta, possibile che forte ipossia causa potente vasocostrizione arteriole polmonari, ma la costrizione è > in alcune zone dove la pressione capillare diventa alta con la formazione locale di edema

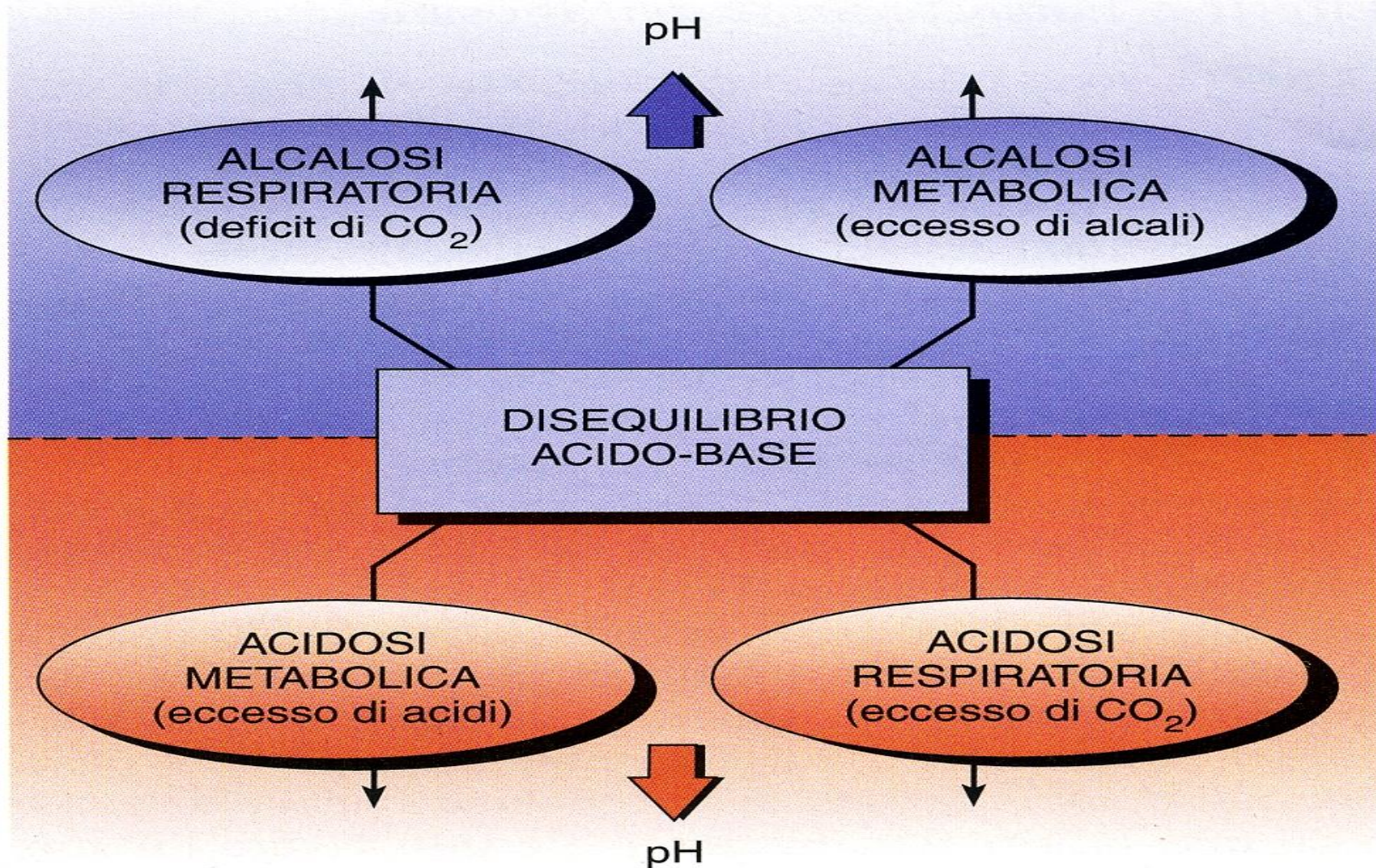


Figura 29-4

Varie modalità di disequilibrio acido-base; in alta quota si verifica alcalosi respiratoria perché l'iperventilazione provoca un deficit d'anidride carbonica.

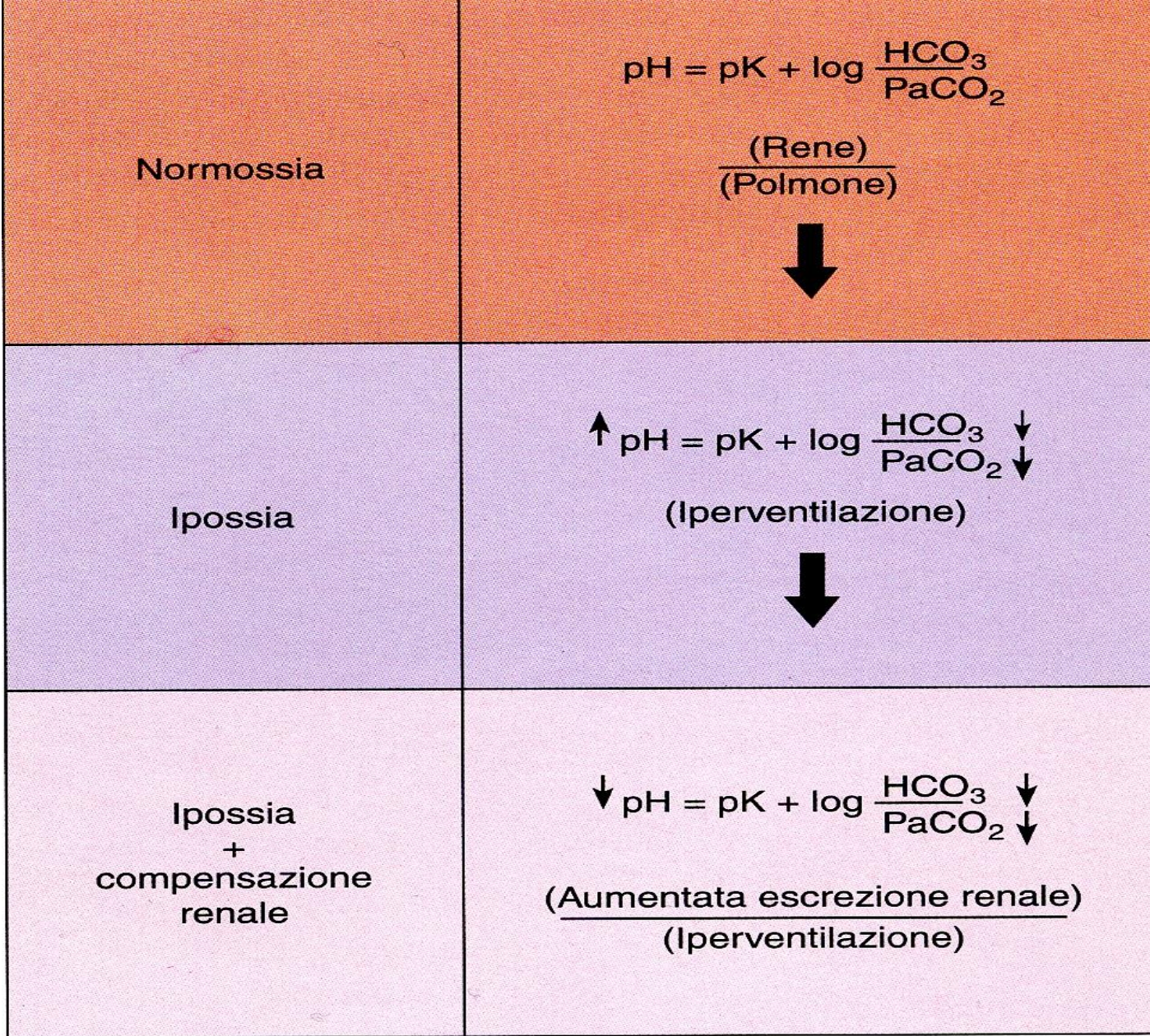


Figura 29-5

Gli effetti dell'altitudine

- Inizialmente il corpo risponde alla riduzione della P_{O_2} ad altitudini elevate con un aumento della ventilazione e della pressione sanguigna
- Durante permanenze prolungate ad alta quota avvengono modificazioni fisiologiche che permettono all'animale di acclimatarsi alle nuove condizioni altimetriche

**Ipossia → stimolazione dell'eritropoietina nel rene →
stimolazione del midollo → aumentata produzione e
liberazione di eritrociti**

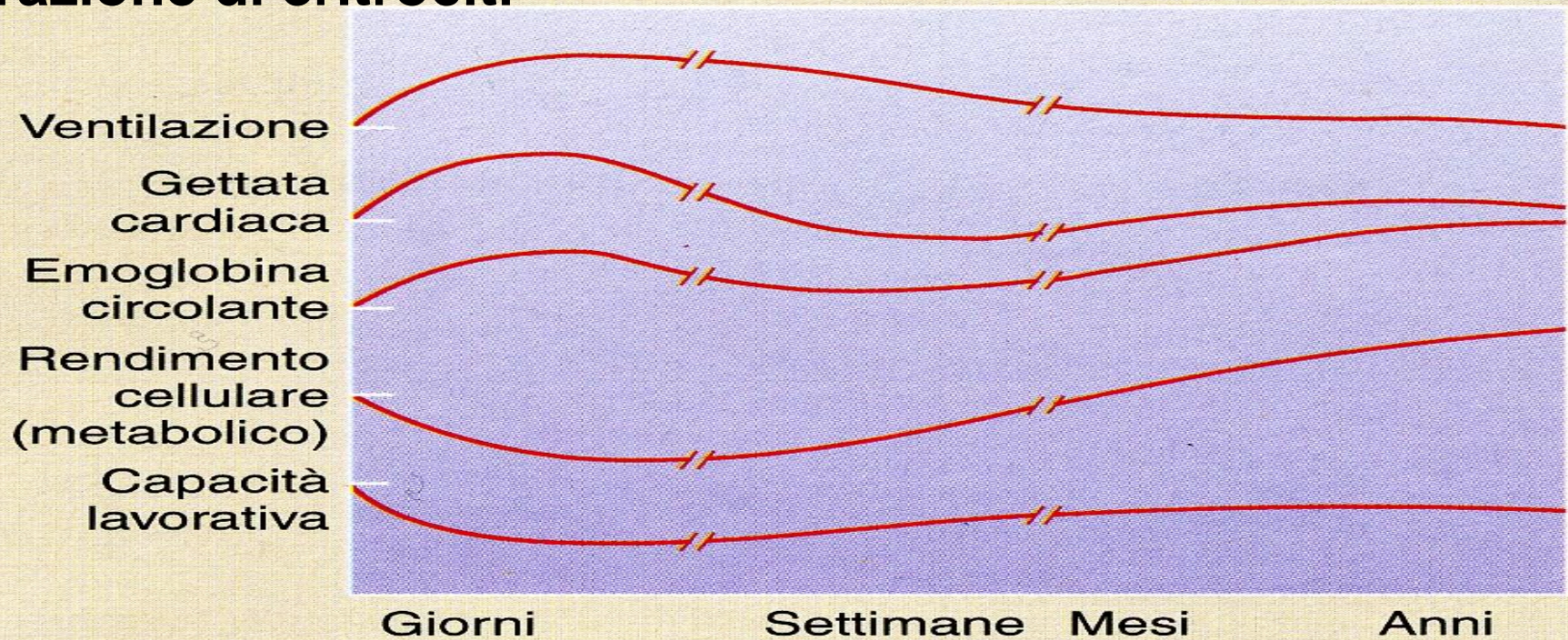


Figura 29-6

L'acclimatizzazione ad alta quota (4500-5000 m).
(Da Houston, C.S. Hypoxia: Man at Altitude, New York:
Thieme-Stratton, 1982.)

Nelle prime settimane, e fino a 1 mese dal trasferimento, il corpo continua ad ↑ la ventilazione, la gettata cardiaca e l'Hb. Per periodi + lunghi, ventilazione e gettata cardiaca ritornano verso i valori normali, mentre l'ematocrito rimane + alto. I mitocondri ↑ di n° e si alterano le vie metaboliche.

Gli effetti dell'altitudine

Cambiamenti comprendono:

1. *Aumento del numero dei globuli rossi*, indotto dall'ormone **eritropoietina (EPO)** prodotto dai reni
2. *Angiogenesi*, stimolata in modo paracrino dal **fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF)**
 - Meccanismi sensoriali mediante i quali le cellule che producono EPO e VEGF rilevano bassi livelli di O₂?
 - Il fattore chiave sembra essere il **fattore inducibile dall'ipossia (HIF)**, un fattore di trascrizione che si lega agli elementi di risposta di geni che codificano proteine necessarie per l'acclimatazione all'ipossia

Gli effetti dell'altitudine

- È formato da 2 subunità HIF α e HIF β
- In normossia HIF α viene idrossilato dalla **prolina idrossilasi** che lo converte in una forma che si lega alla **proteina di von Hippel-Lindau**
- Il complesso HIF α e proteina di von Hippel-Lindau attiva l'**ubiquitina ligasi**, un complesso enzimatico che aggiunge ubiquitina all'HIF α
- Durante l'ipossia l'HIF α non viene più avviato alla degradazione e può combinarsi con l'HIF β formando il fattore di trascrizione funzionale
- L'attività della prolina idrossilasi dipende dalla presenza di O₂ e diventa meno attiva quando i livelli di O₂ sono bassi