

CONSIDERAZIONI PRELIMINARI SULLA CARICA ENERGETICA DEI COMPARTIMENTI ORGANISMICI

di G. BENZI

Uno dei temi di base in campo di prestazioni riguarda le modalità teoriche e sperimentali con le quali è possibile valutare la carica energetica di uno o più compartimenti organismici, per seguirne poi le modificazioni indotte dalle richieste funzionali o dagli interventi farmacologici. E' fuori di dubbio che, per individuare una possibilità di prestazione, sono importanti molti fattori che non siano la sola liberazione di energia, giacché, ad es., anche le modalità di utilizzazione, nel gesto, dell'energia liberata condizionano la performance; tuttavia l'entità della liberazione energetica è senza dubbio un momento essenziale da cui procedono i vari altri momenti della prestazione.

Uno dei sistemi di rilievo pratico più comunemente impiegati è quello della valutazione dello stato biochimico compartimentale mediante la misura dei lattati e dei piruvati e quindi del rapporto lattati-piruvati. Tale misura ha certamente dei grandi vantaggi, quali la facilità di determinazione, sia nell'uomo che nell'animale da esperimento, specie quando venga attuata nel torrente circolatorio a monte ed a valle del compartimento considerato; ad es. si può calcolare lo stato riduttivo-ossidativo

(potenziale redox) del compartimento cerebrale mediante la differenza fra lo stato redox del sangue venoso alla giugulare e quello del sangue arterioso alla carotide. Tale stato redox è ricavato dai corrispondenti rapporti ematici lattato/piruvato, dove il lattato rappresenta la forma ridotta (red) ed il piruvato la forma ossidata (ox). Questa misura però presenta degli inconvenienti di grosso rilievo; innanzitutto è nota la non validità assoluta del presupposto teorico di base secondo cui il potenziale redox del sistema compartimentale lattati/piruvati rappresenta sempre una misura proporzionale del potenziale redox del relativo sistema compartimentale dei nucleotidi piridinici (difosfopiridin-nucleotide ridotto/difosfopiridin-nucleotide ossidato): infatti, anche senza alcuna variazione energetica compartimentale, è possibile ottenere una variazione notevole del rapporto lattati/piruvati mediante la sola variazione del pH compartimentale. In secondo luogo, quando lo stato redox di un certo compartimento organismico, ad es. di quello muscolare, è ricavato dagli stati redox dei compartimenti sanguigni a monte ed a valle, si dà per scontato che il periodo di tempo di osservazione sia tale da assicurare

uno steady state nella distribuzione dei lattati e dei piruvati tra compartimento interessato ed il compartimento sanguigno. Ora, se ciò è realizzabile in condizioni di base, diventa decisamente difficile quando si abbiano variazioni funzionali nel compartimento, ad es. dovute alla prestazione, anche perché i calcoli indiretti sono complicati dalle variazioni nelle costanti di trasferimento intercompartimentali dovute proprio alle mutate condizioni biochimiche di membrana.

Per un corretto allestimento di modelli sperimentali che forniscano indicazioni generali relative all'energetica compartimentale, è più immediata la valutazione della carica energetica legata al pool degli adenilati. Si danno qui alcune notizie teoriche e sperimentali sull'argomento, esponendo la materia in maniera semplice e senza fare ricorso a funzioni matematiche: ciò va ovviamente a scapito di una rigorosa esattezza espositiva, ma consente a molti di avvicinarsi alla materia, per approfondirla poi più rigorosamente, se ritenuto utile ed interessante.

1) IL POOL DEGLI ADENILATI

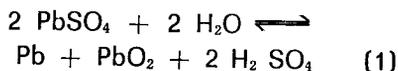
La funzionalità del pool dei nucleotidi adenilici (ATP, ADP ed AMP) è correlata con molti degli enzimi che sono implicati nei processi di liberazione di energia o che catalizzano reazioni energetiche; i nucleotidi adenilici partecipano così alle interazioni regolative che stanno alla base delle integrazioni metaboliche.

Già da alcuni anni le esperienze di laboratorio hanno accertato che soprattutto i livelli di adenosinmonofosfato (AMP) costituiscono un fattore discriminativo per definire se predominano processi di gluconeogenesi o

di glicolisi; i soli livelli di ATP forniscono invece elementi meno validi di valutazione, per cui si preferisce oggi considerare il bilancio della concentrazione dei vari nucleotidi adenilici come un fattore fondamentale per stabilire se in un certo tempo un determinato compartimento organismico sia interessato da processi di liberazione di energia, di utilizzazione di energia o di immagazzinamento di energia. Uno dei sistemi più semplici per quantizzare lo stato energetico compartimentale è quindi quello di calcolare la carica energetica del pool degli adenilati. Ossia, il controllo delle sequenze $AMP \rightleftharpoons ADP \rightleftharpoons ATP$ fornisce una misura del bilancio energetico cellulare decisamente migliore di quella indicata dalla concentrazione di un singolo metabolita.

In termini semplici si può dire che il sistema $ATP \rightleftharpoons ADP \rightleftharpoons AMP$ rassomiglia ad una batteria elettrochimica con la sua capacità a ricevere, immagazzinare e fornire energia. Dato che i componenti del sistema degli adenilati differiscono sia nella entità della fosforilazione che nello stato ossidativo, detto sistema non può interreagire facilmente con ogni possibile meccanismo di scambio energetico; tuttavia, nel contesto di un compartimento organismico, il sistema degli adenilati serve bene come sistema mediatore di energia.

Ogni sistema chimico capace di immagazzinare energia funziona stechiometricamente, per cui una data quantità di energia, fornita al sistema, causa una proporzionale variazione chimica nel sistema stesso. Così, considerando una batteria per automobili, si può dire che la carica elettrica è funzione delle quantità relative dei tre stati ossidativi del piombo

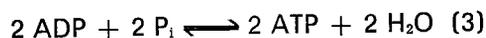


e pertanto le variazioni della carica elettrica stessa possono essere espresse sia in termini di entità e direzione della corrente che è passata attraverso gli accumulatori, sia in base ai cambiamenti chimici che sono avvenuti. Di contro, il voltaggio è una relazione non-lineare in funzione della carica elettrica, per cui i cambiamenti di voltaggio non sono stechiometrici con i cambiamenti chimici.

Il sistema chimico degli adenilati può essere descritto dall'equazione:



L'equazione (2) deriva dalla somma delle equazioni (3) e (4) descrittive sia la reazione catalizzata dalla adenilkinase



sia l'utilizzazione o la rigenerazione

dell'ATP



In analogia con un accumulatore elettrochimico, ne consegue che una funzione lineare di carica, stechiometrica con una variazione chimica, può essere concettualmente usata per misurare le funzioni energetiche del pool degli adenilati. Una funzione appropriata è quella della eq. 2, dalla quale si rileva che, per ogni molecola di adenosina, il numero dei legami fosforici energetici varia da 0 in condizioni di scarica completa (solo AMP presente) a 2 in condizioni di piena carica (solo ATP presente); dividendo per 2 si ha un parametro che varia da 0 ad 1, e che si indica come *carica energetica* del sistema degli adenilati.

Si può pertanto esprimere la carica energetica potenziale (CEP) in base al rapporto:

$$\frac{\text{numero dei legami fosforici energetici disponibili}}{\text{concentrazione totale dei nucleotidi adenilici}}$$

In questo rapporto, il denominatore è ovviamente costituito dalla somma: (ATP) + (ADP) + (AMP); il numeratore è invece rappresentato dalla somma: 2(ATP) + 1(ADP) + 0(AMP), dato che l'ATP ha due legami fosforici energetici, l'ADP uno solo e nessuno l'AMP, per quanto riguarda una immediata disponibilità. Considerato che è più agevole usare un parametro variabile da 0 ad 1, si può convenire di dividere per 2 il numero dei legami energetici di immediata disponibilità: pertanto il numeratore del rapporto di cui sopra sarà: (ATP) + 0,5(ADP).

La carica energetica potenziale (CEP) di un compartimento organismico può pertanto essere definita così:

$$\text{CEP} = \frac{[(\text{ATP}) + 0,5 (\text{ADP})]}{[(\text{ATP}) + (\text{ADP}) + (\text{AMP})]} \quad (5)$$

$$\text{e } 0 \leq \text{CEP} \leq 1.$$

Infatti, in piena carica si ha:

$$\text{CEP} = \frac{(\text{ATP})}{(\text{ATP})} = 1$$

mentre in scarica completa si ha:

$$\text{CEP} = \frac{0}{(\text{AMP})} = 0$$

legami fosforici energetici = 2 - (divisione per 2) → 1 = solo ATP → sistema a pieno carico

carica energetica potenziale (CEP)

legami fosforici energetici = 0 - (divisione per 2) → 0 = solo AMP → sistema scarico

Secondo nostri calcoli, nel cane in condizioni di normalità, a livello del compartimento cerebrale la CEP ha un valore di carica 0,9, dato che:

(ATP) = 2,20 μ Mole/g di tessuto fresco

(ADP) = 0,40 μ Mole/g di tessuto fresco

(AMP) = 0,05 μ Mole/g di tessuto fresco

$$\text{per cui CEP} = \frac{2,20 + 0,20}{2,20 + 0,40 + 0,05} = \frac{2,40}{2,65} = 0,905$$

Alcuni enzimi, che catalizzano le reazioni di glicolisi o il ciclo degli acidi tricarbossilici, sono inibiti dall'ATP o stimolati dall'AMP; questi enzimi rispondono in funzione della carica energetica del sistema, così come indicato dalla curva RG della Figura 1; enzimi di questo tipo sono: la fosfofruttokinasi, la piruvateidrogenasi, la citratosintetasi e la isocitricodeidrogenasi. Al contrario si hanno risposte come descritte dalla curva UT allorché vengono catalizzate reazioni in cui l'ATP è usato per la biosintesi o la produzione di composti di deposito energetico (quale il creatinfosfato); enzimi di questo tipo sono: la fosforibosil-pirofosfato-sintetasi, la aspartato-kinasi, la pirofosforilasi.

Dalla Fig. 1 si può rilevare inoltre che: (a) la entità di risposta nella sequenza RG (AMP → ATP) è tanto maggiore quanto più bassa è la CEP, al contrario di quanto avviene per la sequenza UT (ATP → AMP); (b) la intersezione della curva di rigenerazione (RG) con quella di utilizzazione (UT) dell'ATP, rappresenta uno stabile steady state metabolico: ogni decremento nella carica energetica tende ad incrementare la velocità delle reazioni che controllano le sequenze di rigenerazione dell'ATP (curva RG) ed a diminuire la velocità delle reazioni che controllano i processi di utilizzazione dell'ATP (curva UT).

Un altro problema è quello di individuare come la proporzione relativa

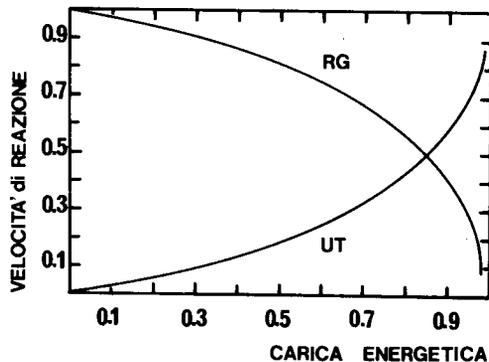


Figura 1 - Velocità di reazione (in ordinata) delle sequenze metaboliche che regolano la rigenerazione dell'ATP (curva RG) o l'utilizzazione dell'ATP (curva UT), in funzione della carica energetica (in ascissa) di un compartimento organismico.

dei singoli nucleotidi adenilici vari in funzione della carica energetica del compartimento; nella Figura 2 sono indicate le curve teoriche che esprimono tale proporzione. Come si vede,

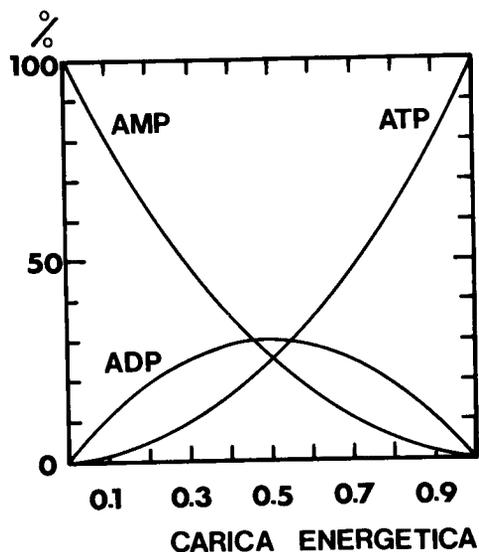


Figura 2 - Concentrazione percentuale (in ordinata) dei singoli costituenti il pool degli adenilati, in funzione della carica energetica compartimentale (in ascissa).

le variazioni della carica energetica compartimentale sono essenzialmente funzione della trasformazione $ATP \rightleftharpoons AMP$, mentre l'ADP funziona da fulcro dinamico. Queste valutazioni teoriche sono ampiamente confermate dalla pratica: ad es., nella Figura 3 vengono riportate le concentrazioni dei componenti del pool adenilico cerebrale in funzione di una condizione sperimentale che interessa particolarmente la presente trattazione: la ipossia del compartimento cerebrale; è evidente come, in queste condizioni, la diminuzione della carica energetica cerebrale derivi sostanzialmente dall'aumento dell'AMP a spese dell'ATP, mentre le concentrazioni di ADP variano entro limiti ristretti.

Un problema di notevole interesse è quello legato ai fenomeni di controregolazione che avvengono a seguito dello svilupparsi di sequenze metaboliche connesse con processi energetici: ossia, durante lo svolgimento di tali processi, si liberano delle sostanze che partecipano, in senso positivo o negativo, alla regolazione delle reazioni da cui sono state prodotte. Nella Figura 4 A si può osservare, nella curva NOR, l'andamento della velocità di reazione di un processo utilizzando ATP, quando sia nei limiti della norma la concentrazione dei prodotti liberati dalla reazione stessa e capaci di inibire tale reazione per fenomeni di controregolazione. Se la modalità con cui si attua il processo di utilizzazione dell'ATP porta ad un aumento od alla diminuzione della normale concentrazione compartimentale di tali prodot-

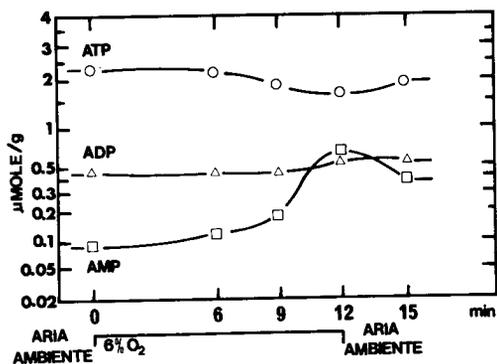


Figura 3 - Concentrazione (in μMole/g; in ordinata) dei costituenti il pool degli adenilati cerebrali nel cane beagle ipoteso in condizioni normali (respirazione di aria ambiente, contenente il 21% circa di ossigeno), in condizioni di ipossia (respirazione di miscela gassosa di ossigeno ed azoto, contenente solo il 6% di ossigeno), e in condizioni di ritorno alla norma (respirazione di aria ambiente). In ascissa sono indicati i tempi di osservazione in minuti. Notare che le variazioni di ATP ed AMP procedono parallelamente anche se graficamente le curve hanno un diverso andamento: ciò deriva unicamente dalla scala usata in ordinata per comodità di rappresentazione grafica.

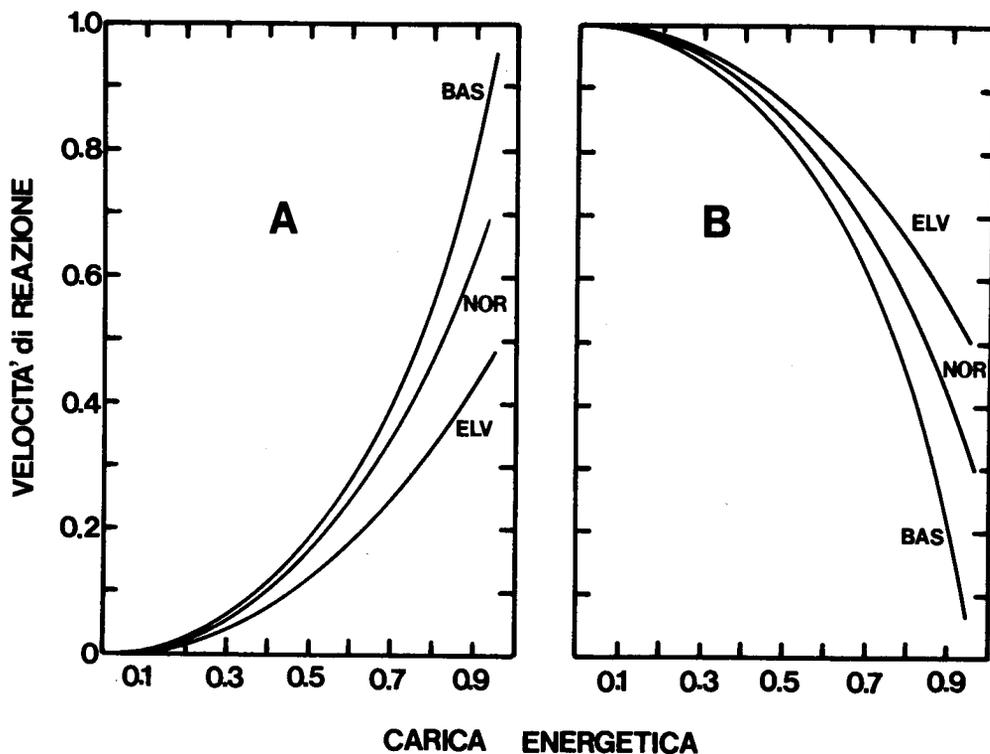


Figura 4 - Correlazione fra la carica energetica (in ascissa) e la velocità di reazione (in ordinata) di sequenze metaboliche utilizzanti ATP (in A) o risintetizzanti ATP (in B) in funzione della presenza nel compartimento di prodotti intermedi, ad azione inibente le sequenze metaboliche stesse contenute in concentrazione (NOR) o più elevata (ELV) o più bassa (BAS) della norma.

ti, si hanno le curve ELV e BAS della Figura 4 A, da cui si deduce come, nel primo caso, la velocità di reazione proceda più lentamente e, nel secondo caso, più celermente della norma. Analogamente il processo si attua in caso di sequenze metaboliche legate alla risintesi dell'ATP; nella Figura 4 B si osserva il comportamento della velocità di risintesi quando (curva NOR) è nei limiti della norma la concentrazione dei prodotti liberati dalla reazione e capaci di inibire tale reazione per fenomeni di controregolazione; le curve ELV e BAS indicano l'andamento della velocità di reazione quando la concentrazione di tali prodotti è più elevata o più bassa della

norma, il che porta ovviamente ad un decremento o ad un incremento della velocità di reazione di risintesi dell'ATP in funzione della carica energetica.

Ora, le sequenze metaboliche che portano alla risintesi dell'ATP contengono molti degli intermedi metabolici (piruvati, acetilcoenzima A, α -keto-glutarato, ossalacetato) che vengono utilizzati per le reazioni che utilizzano, e quindi diminuiscono, l'ATP compartimentale: pertanto il rifornimento compartimentale del pool di questi prodotti intermedi non può essere dissociato dalle sequenze che portano alla rigenerazione dell'ATP.

Si può concludere quindi che i pro-

cessi che presiedono alle sequenze metaboliche legate alla interconversione reciproca dei costituenti il pool degli adenilati ($ATP \rightleftharpoons ADP \rightleftharpoons AMP$) sono modulati da almeno due regolazioni fondamentali:

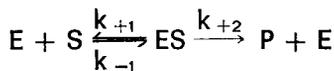
1) *regolazione primaria*, operata dagli enzimi che catalizzano le varie tappe del metabolismo energetico;

2) *regolazione secondaria*, o *controregolazione*, o *feedback*, operata dai prodotti intermedi del metabolismo energetico stesso.

Ambedue le regolazioni sono importanti e basilari per cui non è possibile pensare di variare la interconversione degli adenilati senza agire su questi meccanismi regolativi.

E' chiaro che la quantizzazione della carica energetica compartimentale, secondo quanto sopra esposto, offre degli innegabili vantaggi di semplicità valutativa ma, ovviamente, non è anch'essa esente da critiche. In primo luogo scarse correlazioni sono evidenziabili fra la compartimentalizzazione statica, legata alle membrane anatomiche, e la compartimentaliza-

zione dinamica, dipendente dalla contemporanea presenza di più enzimi ed estrinsecantesi sia nel facilitare il movimento di un metabolita verso il sito attivo dell'enzima successivo, sia nell'ostacolare la diffusione dai siti attivi enzimatici verso i liquidi compartimentali. Ora è noto che la permeabilità selettiva e le proprietà di trasporto delle membrane sono modulate dalla carica energetica e dalla concentrazione di specifici metaboliti presenti ai due lati delle membrane, per cui si attuano delle evidenti correlazioni intercompartimentali che, nella presente valutazione, non sono definite. Inoltre, nella presente trattazione viene sempre espressa la velocità di reazione come funzione della carica energetica o della concentrazione dei metaboliti operanti la contro-regolazione. In realtà in molti casi la caratteristica più efficacemente modulata è invece l'affinità fra enzima (E) e substrato (S); ciò è evidentemente molto importante anche se la velocità di reazione nel dare il prodotto P è intimamente correlata con l'affinità:



$\underbrace{\hspace{10em}}_{\text{affinità}}$
 definita dal reciproco della costante di dissociazione: $k_A = k_{-1}/k_{+1}$

efficacia \longrightarrow definita dalla costante di attività intrinseca $\alpha = k_{+2}$
 o dalla costante di efficacia $e = \alpha/2$

Ora è facile che il tipico effetto della carica energetica e dei metaboliti controregolatori consista nel modulare la capacità dei vari enzimi interessati E1, E2, E3, ecc. a competere fra di loro per l'occupazione e l'utilizzazione dello stesso substrato S. Tutto ciò non è ovviamente espresso dalla quantizzazione indicata che si limi-

ta a valutare l'effetto finale e globale.

Va infine evidenziato che le necessità chimiche basilari di un compartimento organismico sono essenzialmente tre, e cioè: (a) l'energia; (b) i prodotti metabolici intermedi operanti la controregolazione; (c) il potere riducente, legato al sistema dei nucleotidi fosfopiridinici. Si è precedente-

mente indicato come l'utilizzazione ed il ripristino dell'ATP siano controllati dalla carica energetica compartimentale del pool degli adenilati che a sua volta modula ed è modulata dai metaboliti intermedi della controregolazione. In maniera del tutto analoga deve avvenire la regolazione del terzo requisito di base, ossia del potere redox legato al sistema dei nucleotidi piridinici nella forma ridotta (NADH) o nella forma ossidata (NAD⁺); in tal caso la carica del sistema, valutabile come:

$$\frac{(\text{NADH})}{[(\text{NADH}) + (\text{NAD}^+)]}$$

costituisce un parametro fondamentale che modula i processi di rigenerazione o di utilizzazione del NADH. Ciò non è ovviamente valutato nella sua esposta quantizzazione della carica energetica mediante la valutazione del bilancio dinamico dei componenti il pool degli adenilati. Tutte queste riserve non intaccano però il valore teorico e pratico della metodologia di valutazione qui esposta, ma ne indicano i limiti e, di conseguenza, ne definiscono i criteri di applicabilità.

2) CORRELAZIONI FRA LA CARICA ENERGETICA ED ALTRI PARAMETRI BIOCHIMICI COMPARTIMENTALI

Dopo aver definita l'importanza del bilancio dinamico dei vari componenti il pool degli adenilati, sorge il problema di conoscere quali siano i rapporti fra la carica energetica, che da essi si calcola, ed i parametri biochimici che solitamente vengono studiati nei modelli compartimentali, e cioè: la concentrazione dei lattati, dei piruvati, della fosfocreatina, ecc. E' ovvio che queste correlazioni hanno un significato solo quando siano valutate in senso dinamico; quando,

cioè, le condizioni del modello sperimentale vengano modificate in maniera nota e ben definibile. In questo caso si potranno valutare le variazioni dei vari parametri indagati per evidenziare eventuali correlazioni. I dati che verranno riportati si riferiscono alle variazioni indotte, sulle condizioni biometaboliche di base del compartimento cerebrale, da due situazioni che hanno una notevole importanza ai fini della presente trattazione, e cioè: 1) variazione della pressione parziale dell'ossigeno a livello cerebrale, con particolare riferimento alla situazione di carenza di O₂ (ipossia cerebrale); 2) variazione della pressione propulsiva arteriosa a livello cerebrale, con particolare riferimento alla situazione di deficit circolatorio locale (ipotensione cerebrale). Sono evidenti le prospezioni pratiche di queste due situazioni durante alcuni tipi di prestazione.

2.1) *Correlazioni fra carica energetica ed alcuni parametri biochimici in funzione della pressione parziale di O₂.*

2.1.1) *Generalità sul significato della paO₂ e della pvO₂.*

Ricordiamo che con pO₂, pCO₂, ecc. si intende la pressione parziale dell'ossigeno, dell'anidride carbonica, ecc. nella miscela gassosa in cui si trovano. La pressione parziale di un gas non è d'altra parte influenzata dalla presenza di altri gas, ma dipende dalla sua percentuale nella miscela. Ad es. è noto che negli alveoli polmonari la respirazione avviene alla pressione atmosferica di 760 mmHg, cui vanno sottratti 47 mmHg dovuti al vapor acqueo; quindi negli alveoli la miscela secca dei gas (O₂, CO₂, N₂, ecc.) avrà una pressione totale di: 760 — 47 = 713 mmHg. Considerato che la percentuale di O₂ conte-

nuta nell'aria alveolare è del 14%, si può facilmente calcolare la pO_2

$$\text{alveolare: } \frac{14}{100} \times 713 \cong 100 \text{ mmHg.}$$

I gas possono sciogliersi nei liquidi ubbidendo alla legge di Henry secondo cui « la solubilità di un gas in un liquido è proporzionale alla sua pressione ed al suo coefficiente di solubilità nel liquido stesso ». Il gas disciolto esercita anch'esso una pressione che, in condizioni di equilibrio, è uguale alla pressione del gas stesso a contatto con il liquido. Nel caso dell' O_2 del sangue arterioso (paO_2) e del sangue venoso (pVO_2), i valori sono i seguenti:

— pressione parziale di O_2 nel sangue arterioso = $paO_2 = 100$ mmHg;

— pressione parziale di O_2 nel sangue venoso = $pVO_2 = 40$ mmHg.

E' notorio come nel compartimento cerebrale si possano creare delle condizioni di ipossia relativa: in tali situazioni l' O_2 disponibile a mezzo del trasporto sanguigno non è commisurato alle richieste tissutali cerebrali. Ciò può essere dovuto, ad es., ad una condizione di ipossiemia (diminuzione dell' O_2 ematico) legata all'abnorme richiesta di altri compartimenti (ad es. muscolatura striata). Sulla base sia di alcune considerazioni teoriche sulla diffusione ed utilizzazione dell' O_2 a livello tissutale, sia di misure flussimetriche e metaboliche nell'animale e nell'uomo, si è pensato in passato di correlare i valori di pVO_2 alla situazione energetica del compartimento cerebrale.

2.1.2) pVO_2 e metabolismo energetico

I concetti, elaborati sulla base di osservazioni sperimentali, avevano portato alle seguenti conclusioni:

— se la pVO_2 presenta valori di

28-25 mmHg, vi è ancora una sufficiente sottoossigenazione cerebrale che rende possibile la messa in opera di reazioni compensatorie, quale ad es. la vasodilatazione cerebrale: reazione soglia (reaction threshold);

— se la pVO_2 mostra valori di 17-19 mmHg, la deficienza ossigenativa locale coinvolge necessariamente il ritmo della fosforilazione ossidativa, ed in queste condizioni il soggetto perde la coscienza: soglia critica (critical threshold);

— se la pVO_2 presenta valori di 12 mmHg o meno, una parte dei tessuti cerebrali è in stato anossico, con deficit cardiaco e collasso periferico: soglia di danno (damage threshold).

Queste considerazioni erano basate sul tacito assunto che: (a) la pVO_2 (come si può misurare, ad es., alla vena giugulare) riflettesse con precisione i valori della pO_2 a livello del letto capillare; (b) il flusso sanguigno capillare cerebrale si mantenesse unidirezionale ed uniforme nelle varie condizioni inducenti una ipossiemia relativa od assoluta.

Tuttavia questi assunti hanno trovato una larga messe di dati sperimentali contrari, per cui i concetti relativi alla pVO_2 prima esposti devono essere considerati con una notevole cautela. Infatti, sebbene in un passato, anche recente, si sia creduto che una pO_2 di almeno 5-6 mmHg fosse indispensabile per mantenere in limiti adeguati la fosforilazione ossidativa mitocondriale, si è potuto dimostrare che una pO_2 di 1-2 mmHg, od anche meno, è sufficiente a mantenere la fosforilazione ossidativa mitocondriale cerebrale a livello massimale.

Inoltre è pure discutibile l'assunto di una unidirezionalità di flusso lungo i capillari cerebrali disposti in stretto parallelismo fra loro. In realtà i capillari possono riorientarsi e modificare la direzionalità del flusso in mo-

do da sopperire al massimo le richieste di O_2 tissutale.

Va poi tenuto presente che la pCO_2 ha una grande importanza non solo sulla dissociazione dell' O_2 dall'emoglobina, ma anche sul regime della fosforilazione ossidativa cerebrale. Infatti nei soggetti in normocapnia (ossia con una normale pCO_2) si può scendere a valori di pVO_2 minori di 10 mmHg nel seno venoso sagittale, senza modificazioni di rilievo nello stato energetico cerebrale. In caso di ipercapnia (ossia di alta pCO_2) lo stato energetico cerebrale si trova abbassato già per valori di pVO_2 considerevolmente più alti. Ossia la condizione di bassa pO_2 associata ad una elevata pCO_2 induce una diminuzione, nella carica energetica cerebrale, di gran lunga più consistente di quella evocabile dalla situazione di sola diminuzione della pO_2 .

Quindi, durante una prestazione, a parità di pO_2 , la carica energetica cerebrale sarà tanto meglio conservata nei soggetti che avranno valori di pCO_2 meno elevati rispetto alla norma: e questo coinvolge ovviamente tutta una serie di problemi a livello della funzione respiratoria.

2.1.3) *Modificazioni energetiche in relazione alla paO_2*

In generale si tende erroneamente a credere che le variazioni della paO_2 inducano a livello cerebrale delle variazioni del metabolismo energetico che sono qualitativamente simili e differiscono solo nel grado. Questa considerazione è da ritenersi errata perché, se si esaminano i dati riportati nella Figura 5, si può facilmente rilevare come, ai vari livelli della pressione parziale arteriosa di O_2 , si instaurino modificazioni nel biochimismo cerebrale, che sono innanzitutto « qualitativamente » diverse.

Si può infatti osservare che, allor-

ché diminuisce l'apporto di O_2 a livello del compartimento cerebrale, la prima variazione rilevabile è l'aumento dei lattati, mentre i piruvati rimangono costanti: ciò condiziona anche l'aumento del rapporto lattati/piruvati. E' inoltre rilevabile come la lattacidosi possa aumentare anche in misura molto notevole senza che la carica energetica cerebrale (calcolata dal sistema degli adenilati: $ATP \rightleftharpoons ADP \rightleftharpoons AMP$) sia modificata minimamente. Questa considerazione porta alla conclusione che, almeno a livello cerebrale, non esiste una correlazione diretta fra il tasso tissutale dei lattati e lo stato energetico cerebrale. Una analoga correlazione fra stato energetico cerebrale e concentrazione in lattati nel sangue venoso proveniente dal cervello (ad es., prelevato nelle vene giugulari) è ancor meno valida, dato che al momento dei prelievi non è possibile stabilire se si è in una condizione di steady state fra « lattati cerebrali \rightleftharpoons lattati nel sangue venoso cerebrale ». Anche se la concentrazione in lattati non fornisce informazioni dirette sulla carica energetica cerebrale, ciò non sminuisce la loro importanza nel metabolismo energetico perché:

a) la lattacidosi è indice di una condizione metabolica anaerobia che vicaria parzialmente quella aerobia nel mantenere il più possibile il sistema degli adenilati verso la condizione di carica: $AMP \longrightarrow ADP \longrightarrow ATP$;

b) la lattacidosi induce una attivazione a livello della creatinfosfochinasi che, scindendo la fosfocreatina in creatina e radicali fosforici energetici, mantiene il sistema degli adenilati verso la condizione di carica: $AMP \longrightarrow ADP \longrightarrow ATP$;

c) la lattacidosi incrementa il flusso cerebrale inducendo una notevole vasodilatazione.

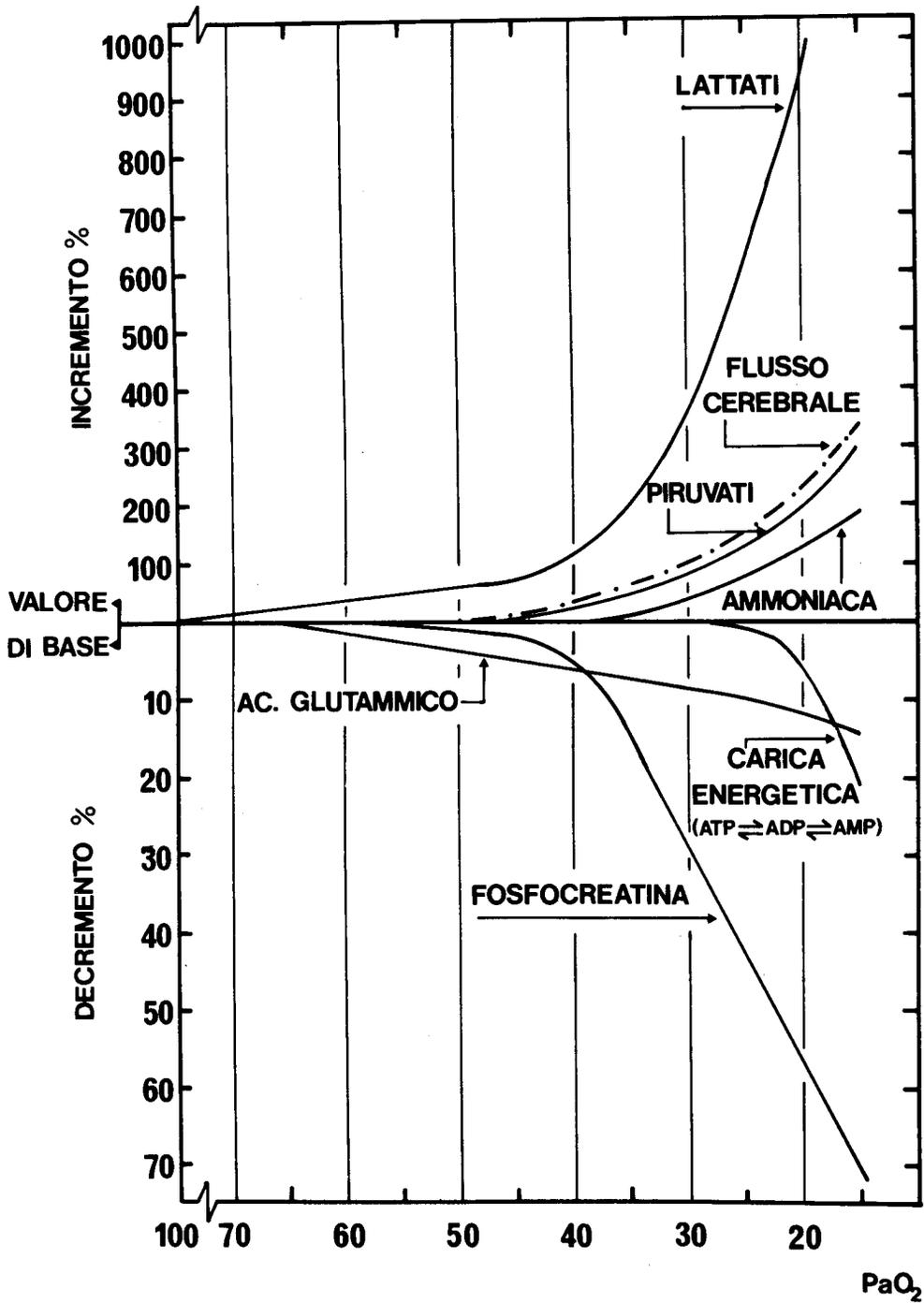


Figura 5 - Variazioni percentuali (in ordinata) di alcuni parametri cerebrali in funzione della pressione parziale arteriosa di ossigeno (in ascissa).

Gli eventi indicati in b) e c) sono ben visibili nella Figura 5, da cui si rileva anche che non esiste una proporzionalità diretta fra contenuto in fosfocreatina e carica energetica cerebrale. Sempre dalla Figura 5 si può osservare come le condizioni di anaerobiosi progressiva tendano a far diminuire il contenuto in glutammato ed aumentare la concentrazione di ammoniaca a livello cerebrale: ciò potrebbe essere interpretato come un intervento dei protidi nelle condizioni metaboliche di emergenza.

2.2) *Correlazioni fra la carica energetica ed alcuni parametri biochimici in funzione della pressione arteriosa.*

2.2.1) *Generalità sulla emodinamica*

Si deve premettere che in emodina-

mica esistono due pressioni vasali:

— la pressione trasmurale: pressione esercitata contro le pareti vasali (misurabile in dine/cm² oppure in mmHg);

— la pressione propulsiva: differenza fra le pressioni sanguigne presenti alle due estremità di un vaso o di un distretto vascolare (pure misurabile in mmHg). E' un grave errore quello di considerare sinonimi i termini di « pressione vasale » e di « tensione vasale »: infatti quest'ultima può essere immaginata come una forza applicata trasversalmente in una fittizia fessura della parete vascolare (è misurabile quindi in dine/cm). Data la notevole importanza del raggio nei vasi, può essere utile ricordare i rapporti che esistono fra questo ed i parametri prima citati:

$$\text{pressione trasmurale} = \frac{\text{tensione vascolare}}{\text{raggio}}$$

$$\text{flusso ematico} = \frac{\text{pressione propulsiva} \times \text{raggio}^4}{\text{viscosità del sangue} \times \text{lunghezza del vaso}}$$

Da ciò risulta che:

— rimanendo costanti gli altri fattori, un aumento, ad es. di 2 volte, del raggio del vaso porta ad una parallela diminuzione della pressione trasmurale;

— rimanendo costanti gli altri fattori, un aumento, ad es. di 2 volte, del raggio del vaso porta ad un aumento di 16 volte del valore di flusso.

2.2.2) *I meccanismi autoregolativi circolatori*

Ai fini del presente studio, è bene tener presente alcune caratteristiche generali della circolazione cerebrale;

a) la circolazione cerebrale è, en-

tro certi limiti, indipendente dalla portata cardiaca, per cui quest'ultima può diminuire senza che compaiano immediati deficit circolatori cerebrali;

b) le zone presso-sensibili, poste a livello dei recettori aortici e carotidei, influenzano in modo relativo la circolazione cerebrale;

c) i fattori chimico-fisici cerebrali autoregolanti in modo determinante la circolazione cerebrale sono:

— il pCO₂: un incremento del CO₂ induce una vasodilatazione cerebrale, accompagnata da una vasocostrizione extracranica;

— il pO₂: una diminuzione dell'O₂ porta a vasodilatazione cerebrale, mentre un eccesso di O₂ porta a costrizione dei vasi cerebrali;

— il pH: l'acidosi ha un notevole effetto vasodilatante a livello cerebrale;

d) i fattori miogeni della autoregolazione vascolare cerebrale sono legati alla funzionalità dei fasci muscolari lisci responsabili della tensione « attiva », che è una delle due componenti la tensione vascolare (l'altra tensione è quella « passiva » od « elastica » che è legata alle fibre di elastina e di collagene e che, senza alcun dispendio energetico, mantiene nelle pareti vascolari una tensione capace di bilanciare esattamente la forza distendente della pressione transmurale del sangue).

È noto che i vari meccanismi autoregolativi sopra citati tendono a proteggere il metabolismo energetico cerebrale in modo che questo rimanga costante anche in condizioni di caduta della pressione arteriosa sanguigna o di incremento della pressione generale intracranica. In linea di massima è noto che la circolazione cerebrale non viene significativamente diminuita sino a che le condizioni di ipotensione arteriosa generale o di incremento della pressione intracranica abbiano ridotto la pressione propulsiva cerebrale a meno di 40-60 mmHg. Secondo molti autori, al di sotto di questi valori si avrebbero cambiamenti nei fosfati labili cerebrali che, per valori inferiori di 25 mmHg, porterebbero a danneggiamenti irreversibili nel tessuto cerebrale.

2.2.3) *Pressione arteriosa e metabolismo energetico*

Si è più sopra definita la pressione propulsiva come il gradiente pressorio esistente fra i due estremi di un distretto vascolare. In campo umano si considera come pressione propulsiva cerebrale il gradiente pressorio esistente fra pressione media omerale (indicativa di quella carotidea) e

quella alla vena giugulare. Tale metodica di rilievo non è del tutto esatta, dato che le variazioni pressorie al braccio non rispecchiano fedelmente quelle del distretto cerebrale (ad es., in caso di iniezione endovenosa di adrenalina, ad un aumento della pressione omerale del 20-30% corrisponde un aumento della pressione all'arteria retinica del 50-180%). Anche il rilievo della pressione venosa alla giugulare non è di facile e pratica attuazione nell'uomo, per cui si tende a correlare, in campo umano, l'energetica cerebrale ai soli valori di pressione sanguigna al braccio. Per questa ragione si espongono nella Figura 6 i dati relativi al metabolismo energetico nel cane in funzione non tanto della pressione propulsiva (che nell'animale da esperimento potrebbe essere facilmente misurata), ma in funzione della pressione arteriosa media carotidea, per meglio sovrapporsi al modello umano. I risultati si riferiscono ad esperienze condotte su cani beagle in condizioni di ipotensione ipovolemica, ossia in animali in cui a livello cerebrale si determinava una ipotensione per sottrazione della massa sanguigna circolante (come del resto si può verificare in situazioni di prestazioni spinte, per redistribuzione circolatoria verso i compartimenti muscolo-cutaneo e cardio-respiratorio, a scapito di altri compartimenti, come quello cerebrale).

Dalla Figura 6 è possibile rilevare che piccoli ma graduali incrementi della concentrazione cerebrale in lattati sono rilevabili sin dai primi decrementi pressori, con un acceleramento del processo per valori pressori inferiori a 50-60 mmHg. Un comportamento analogo è mostrato dai piruvati cerebrali, anche se il loro incremento percentuale è inferiore a quello dei lattati; pertanto il rapporto lattati/piruvati aumenta gradual-

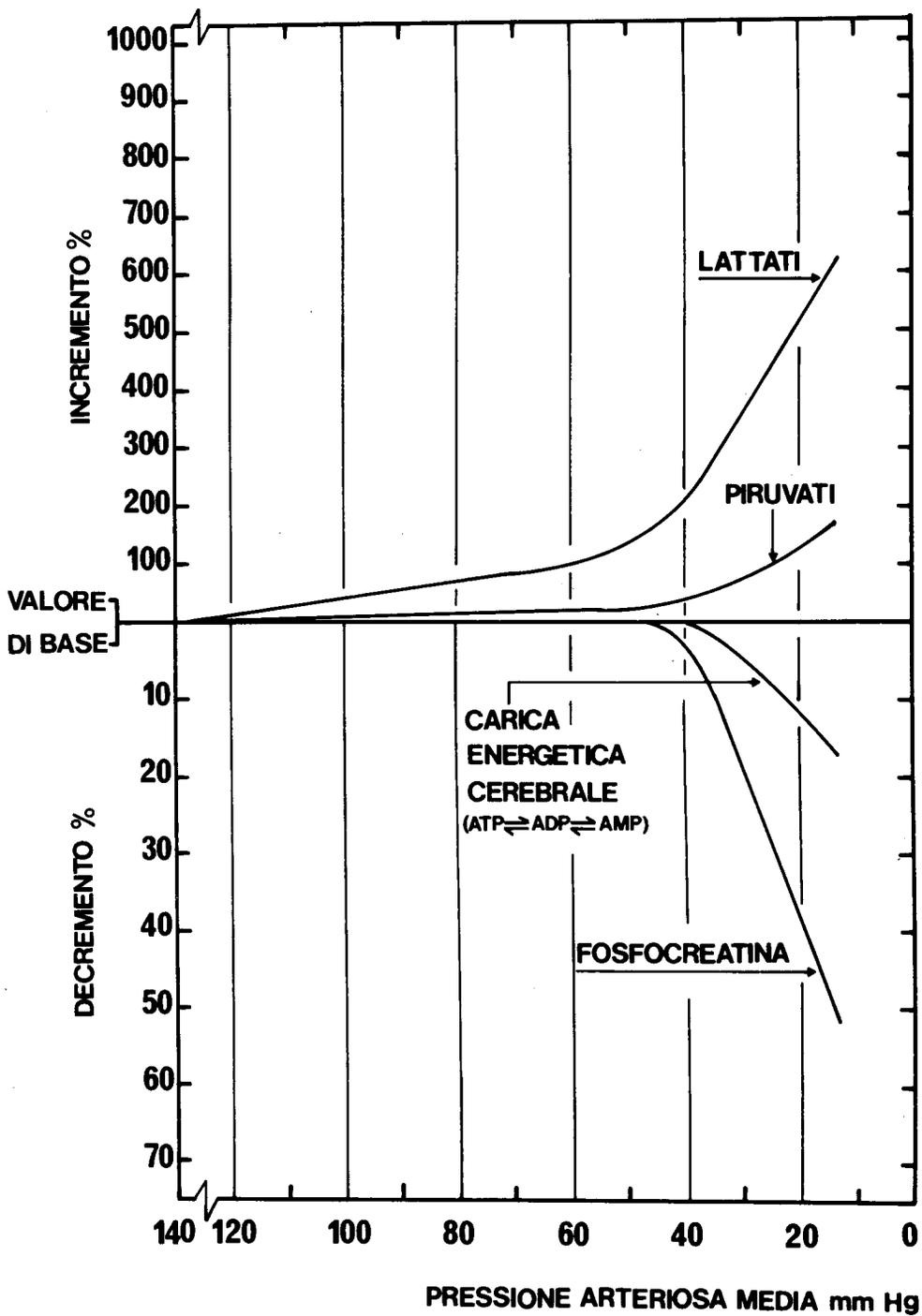


Figura 6 - Variazioni percentuali (in ordinata) di alcuni parametri cerebrali in funzione della pressione sistemica arteriosa media (in ascissa).

mente e proporzionalmente alla caduta dei valori pressori.

Per quanto riguarda i valori della fosfocreatina cerebrale, è possibile rilevare dalla Figura 6 come non vi siano modificazioni apparenti sino a che la pressione arteriosa media non scende al di sotto dei 45-40 mmHg; la carica energetica potenziale (ricavata dall'equilibrio dinamico $ATP \rightleftharpoons ADP \rightleftharpoons AMP$) non mostra modificazione alcuna sino a che la pressione arteriosa media non scende al di sotto dei 40 mmHg. Pertanto è possibile rilevare che: (a) la carica energetica cerebrale è modificabile solo quando la pressione arteriosa media scende a valori estremamente bassi; (b) i lattati del cervello aumentano invece, anche se modestamente, parallelamente alle modificazioni pressorie; tali variazioni nei lattati e nel rapporto lattati/piruvati dell'intero tessuto cerebrale sono presenti pertanto per valori pressori per i quali la carica energetica cerebrale del pool degli adenilati è immutata.

Con il diminuire della pressione arteriosa media, il rapporto lattati/piruvati aumenta sia nell'intero degli elementi cellulari nervosi che nel liquor cerebro-spinale, come indicato dalla Figura 7, dalla quale si può rilevare anche che i valori relativi al liquor aumentano più rapidamente di quanto non accada per i valori relativi all'intero tessuto cerebrale od all'intero dei singoli elementi nervosi.

Sempre con il diminuire della pressione arteriosa media, la differenza ΔpCO_2 fra la pCO_2 del liquor cerebro-spinale e la pCO_2 del sangue arterioso va gradualmente incrementandosi, come indicato nella Figura 8: ossia, mentre ad un valore pressorio medio arterioso di 120 mmHg la ΔpCO_2 fra liquor e sangue arterioso è di circa 5 mmHg, ad una pressione arteriosa

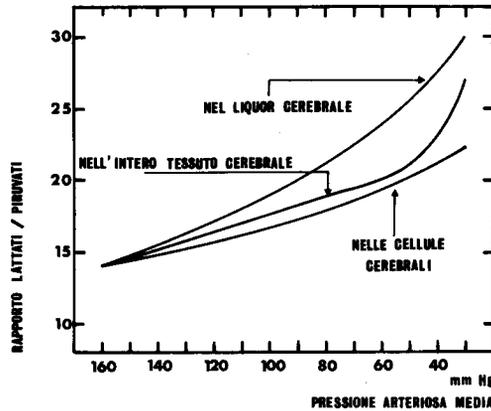


Figura 7 - Variazioni del rapporto lattati/piruvati (in ordinata) nel liquor cerebrale, nell'intero tessuto cerebrale e nei singoli elementi cellulari cerebrali, in funzione della pressione sistemica arteriosa media (in ascissa).

media di 50 mmHg tale ΔpCO_2 ha un valore di circa 13 mmHg. Ciò è dovuto al fatto che l'ipotensione ipovolemica induce una diminuzione della pCO_2 del liquor che è decisamente minore della diminuzione della pCO_2 ematica legata sia ad una minor capacità sanguigna per il CO_2 che ad un concomitante decremento di flusso cerebrale.

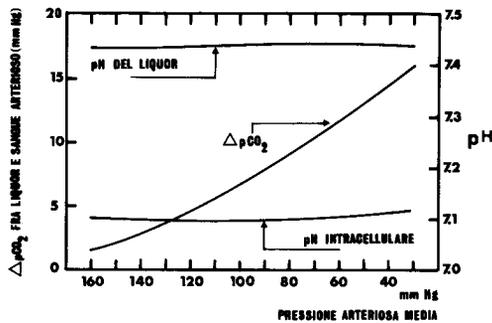


Figura 8 - Variazioni della differenza di pressione di CO_2 fra liquor cerebro-spinale e sangue arterioso (nell'ordinata di sinistra) e variazioni del pH del liquor e degli elementi cellulari nervosi (nell'ordinata di destra), in funzione della pressione sistemica arteriosa media (in ascissa).

Per quanto concerne il pH intracellulare (pH'_i), questo tende a rimanere costante al diminuire dei valori pressori arteriosi medi, indicando che l'effetto acidificante dovuto all'aumento dei lattati è totalmente compensato dalla lieve caduta dei valori della pCO_2 . Anche il pH del liquor cerebro-spinale rimane invariato al decrescere della pressione arteriosa media e quindi all'aumentare della concentrazione liquorale dei lattati.

2.3) Considerazioni sulle correlazioni fra la carica energetica e gli altri parametri biochimici compartimentali

I risultati precedentemente illustrati confermano come non esistano delle correlazioni dirette fra la effettiva carica energetica di un compartimento organismico e la concentrazione ed il bilancio dei lattati e dei piruvati come tale: infatti piccole variazioni nelle caratteristiche chimiche, chimico-fisiche o fisiche compartimentali (pO_2 , pH, pressione propulsiva arteriosa, ecc.) portano ad immediate variazioni nei lattati e nei piruvati, e quindi nel rapporto lattati/piruvati, senza che la carica energetica del pool degli adenilati venga ad essere interessata. Queste osservazioni indicano che effettivamente bisogna essere cauti nel trarre conclusioni definitive sullo stato energetico compartimentale dalla sola misura dei lattati e dei piruvati. Ciò è ovviamente ancora più rimarchevole quando si illazioni la carica energetica compartimentale da misure indirette effettuate sui compartimenti ematici a valle e/o a monte del compartimento in esame: infatti, oltre alle fondamentali considerazioni espresse in precedenza, non va trascurato il fatto che le variazioni in lattati di compartimenti fra loro correlati non seguono necessariamente

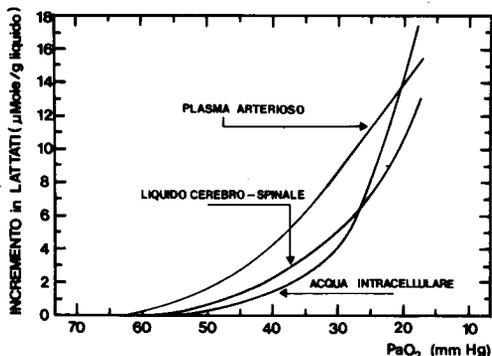


Figura 9 - Incremento del contenuto in lattati (in ordinata) del plasma arterioso, del liquido cerebro-spinale e dell'acqua intracellulare, in funzione della pressione parziale arteriosa di O_2 (in ascissa).

la stessa cinetica. Ad es., nella Figura 9 è indicato l'incremento in lattati, in funzione della diminuzione della tensione dell' O_2 arterioso cerebrale in tre compartimenti correlati, e cioè: plasma arterioso cerebrale \longleftrightarrow liquido intracellulare cerebrale \longleftrightarrow liquido cerebro-spinale. È facile rilevare come, al diminuire della paO_2 al di sotto di 60-70 mmHg, in tutti e tre i compartimenti l'acido lattico incrementi, ma gli incrementi stessi sono difformi nei tre compartimenti.

Il rapporto lattati/piruvati intracellulare può essere invece usato correttamente per calcolare lo stato redox dei nucleotidi piridinici citoplasmatici (NADH/NAD^+) a condizione di usare l'equazione:

$$\frac{\text{NADH}}{\text{NAD}^+} = \frac{(\text{Lattati})}{(\text{Piruvati})} \times \frac{K'}{(\text{H}^+)}$$

dove: K' = costante di Williamson = $1,11 \times 10^{-11}$
 (H^+) = concentrazione intracellulare degli idrogenioni, calcolata dal pH'_i intracellulare.

È chiaro tuttavia che le determinazioni intracellulari dei parametri su

esposti richiedono tecniche laboratoristiche di una particolare precisione.

3) VARIAZIONI NELLA CARICA ENERGETICA COMPARTIMENTALE INDOTTE DA FARMACI

La introduzione di sostanze farmacologiche nel compartimento cerebrale può portare a modificazioni nella carica energetica potenziale del pool degli adenilati. Misurando in questo modo lo stato energetico compartimentale, si riscontrano dei risultati che apparentemente sembrano contraddittori con quanto solitamente si descrive per le sostanze stesse. Ciò è di interesse particolare sia per puntualizzare i meccanismi d'azione, che per dimostrare come ed in quale misura il sistema degli adenilati possa essere variato nella sua dinamica da interventi esogeni. Quest'ultima considerazione è molto importante perché permette di trarre delle conclusioni, magari anche solo parziali, sulle possibilità che modificazioni dello stato chimico-fisico del compartimento (come sono quelle indotte dai farmaci) possano indurre modificazioni dello stato energetico del compartimento stesso. Le osservazioni qui riportate si riferiscono a due con-

dizioni di particolare interesse ai fini della presente trattazione: (a) in condizioni di normalità; (b) in ipossia ed in ripresa da situazioni di ipossia.

3.1) Azioni delle sostanze in condizioni di normalità del compartimento

Se si esamina la Tabella I, si trovano alcuni dati relativi a tre sostanze che hanno caratteristiche farmacodinamiche assolutamente diverse: un barbiturico (amobarbital), un metabolico (nicergolina) ed un analettico (bemegrìde); ai fini della presente esposizione la scelta di queste tre sostanze è parsa utile dato che si tratta rispettivamente di un depressore, un normalizzatore ed un eccitatore. Per quanto riguarda l'amobarbital, un notevole numero di lavori evidenzia come l'effetto narcotico-anestetico generale dei barbiturici, ed in particolare degli ossibarbiturici, si accompagnerebbe ad un blocco del trasporto elettronico e delle reazioni di transfer della catena respiratoria. Si sono attribuite ai barbiturici azioni biochimiche compartimentali analoghe a quelle della ipossia, inducenti quindi uno stato di deplezione energetica cerebrale. Queste attribuzioni devo-

Tabella I - Comportamento di alcuni parametri cerebrali (area motoria) riscontrati nel cane beagle normale, dopo 6 minuti di perfusione endocarotidea (velocità di perfusione = 0,5 ml/min) di varie sostanze.

Sostanza	Gruppo farmacologico di appartenenza	Concentrazione molare di perfusione intracarotidea	Lattati Piruvati		Lattati Piruvati	ATP	ADP	AMP	Carica energetica potenziale
			$\mu\text{M/g}$	$\mu\text{M/g}$					
Soluzione fisiologica	—	—	1,46	0,09	16,2	2,19	0,46	0,07	0,89
Amobarbital	Barbiturici	$1,8 \times 10^{-2}$ M	1,35	0,09	15,0	2,30	0,28	0,04	0,93
Nicergolina	Metabolici	1×10^{-4} M	1,63	0,09	18,1	2,27	0,41	0,11	0,88
Bemegrìde	Analettici	$6,4 \times 10^{-4}$ M	4,95	0,12	41,2	1,22	0,51	0,87	0,57

N.B. - I risultati vengono qui esposti in forma semplice, ma sono tratti da nostri dati elaborati statisticamente sia per quanto riguarda l'errore standard che la significatività delle differenze.

no essere operate con cautela dal momento che, se si misura lo stato energetico compartimentale mediante il pool degli adenilati (vedi Tabella I), si osserva come il trattamento con barbiturici non modifica sostanzialmente il bilancio energetico compartimentale: se proprio si vuol evidenziare una variazione, questa è eventualmente di aumento della carica energetica compartimentale cerebrale.

Per quanto riguarda la nicergolina, va ricordato come sia descritta per questa sostanza un'azione normalizzatrice del metabolismo glucidico mediante la sua capacità di stimolare il metabolismo ossidativo del glucosio; si può tuttavia rilevare dalla Tabella I come la nicergolina non sia in grado di modificare la carica energetica del compartimento cerebrale in condizioni di normalità.

Alla bemegrade, di cui è nota l'azione stimolante analettica, viene di norma attribuita la capacità di mantenere lo stato energetico compartimentale cerebrale in condizioni di carica, tanto che a questa super-carica

vengono di solito attribuite le crisi epilettoidi che si possono scatenare per eccesso di dose. Tuttavia, se si valuta lo stato energetico del compartimento cerebrale in funzione del bilancio energetico del pool degli adenilati, si rileva dalla Tabella I che la bemegrade induce una netta azione di scarica del sistema.

E' importante discutere queste osservazioni per correlarle fra di loro e per trarre conclusioni che siano utili ai fini della presente trattazione. Le principali considerazioni sono le seguenti: (a) l'incapacità della nicergolina a modificare la carica energetica del compartimento cerebrale in condizioni basali di normalità dimostra che lo stato energetico compartimentale è difficilmente modificabile da eventi che potenzialmente sono capaci di interferire con tappe anche importanti del metabolismo energetico. In altri termini è estremamente difficile modificare i fenomeni della regolazione primaria e secondaria ai fini di incrementare lo stato energetico compartimentale di base, miglio-

Tabella II - Comportamento di alcuni parametri cerebrali (area motoria) riscontrati nel cane beagle ipoteso, dopo 3 minuti di perfusione endocarotidea (velocità di perfusione = 0,5 ml/min) di varie sostanze in varie situazioni sperimentali.

Condizione sperimentale	Sostanza	Gruppo farmacologico di appartenenza	Concentrazione molare di perfusione intracarotidea	Lattati Piruvati		ATP	ADP	AMP	Carica energetica potenziale	
				$\mu\text{M/g}$	$\frac{\text{Lattati Piruvati}}$					
Condizione di controllo	Soluzione fisiologica	—	—	2,28	0,12	18,7	2,28	0,45	0,09	0,89
Dopo 12 min. di ipossia	Soluzione fisiologica	—	—	23,03	0,26	88,5	1,68	0,52	0,64	0,68
Dopo 3 min. di ripresa di ossigenazione	Soluzione fisiologica	—	—	11,87	0,16	73,9	1,98	0,53	0,37	0,78
Idem	Amobarbital	Barbiturici	$1,8 \times 10^{-2}$ M	10,90	0,17	64,1	1,94	0,55	0,46	0,75
Idem	Nicergolina	Metabolici	1×10^{-4} M	12,80	0,17	75,3	2,16	0,45	0,13	0,87
Idem	Bemegrade	Analettici	$6,4 \times 10^{-4}$ M	30,53	0,30	101,8	1,36	0,54	0,97	0,57

N.B. - Come per la Tabella I.

rando la funzionalità di cicli metabolici (ad es. il ciclo degli acidi tricarbossilici) quando questi funzionano in modo ottimale; (b) la carica energetica compartimentale può essere invece variata in eccesso o difetto creando nel compartimento situazioni lontane da quelle fisiologiche: la bemegrade induce una diminuzione della carica energetica perché la stimolazione funzionale compartimentale richiede una quantità di ossigeno che il pur incrementato flusso sanguigno non riesce a compensare; in conclusione si viene a creare una condizione di ipossia relativa che, come risultato finale, mostra un decremento della carica energetica. In senso inverso agisce il barbiturico, proprio perché, deprimendo la disponibilità funzionale del compartimento, finisce per lasciare inalterata la carica energetica o per innalzarla.

3.2) Azione di sostanze in condizioni di ipossia o di ricupero post-ipossico.

Sia la nicergolina che l'amobarbital non sono capaci di modificare la carica energetica compartimentale deteriorata dalla condizione di ipossia, mentre un'azione negativa è esercitata dalla bemegrade, in quanto la condizione di ipossia cerebrale relativa indotta dalla bemegrade va ad aggravare quella di ipossia assoluta indotta sperimentalmente. Più interessanti sono le osservazioni relative all'influenza delle sostanze in esame sul ricupero post-ipossico: la Tabella II riassume i dati sperimentali che indicano come la bemegrade peggiori il ricupero post-ipossico, mentre il barbiturico agisce scarsamente, anche se in senso negativo. La nicergolina invece incrementa notevolmente il ricupero post-ipossico del pool

degli adenilati, riportando alla norma, nel tempo di osservazione, la carica energetica compartimentale. Questa sua azione è legata probabilmente ad un intervento sul ciclo degli acidi tricarbossilici, mediato verosimilmente da variazioni del rapporto K^+/Ca^{++} a livello di membrana.

3.3) Considerazioni relative alle variazioni della carica energetica indotte da farmaci.

Come si è già precedentemente affermato, le variazioni compartimentali indotte da varie sostanze, capaci di modificare in modo e misura diversa la carica energetica, rivestono una notevole importanza in quanto permettono di valutare se ed in quale senso è possibile modificare la funzionalità di un substrato biologico.

Dall'esame dei dati esposti in precedenza, e limitatamente ad essi, è possibile trarre, anche se solo per il compartimento cerebrale, le seguenti considerazioni:

(a) è difficile modificare la carica energetica del compartimento senza alterare le condizioni di funzionalità biofisiologica del compartimento stesso. Si può incrementare la carica energetica deprimendo la funzionalità (vedi azione del barbiturico) oppure è possibile decrementare la carica energetica determinando uno squilibrio fra O_2 utilizzato e capacità di trasporto dell' O_2 a mezzo del sangue (vedi azione della bemegrade). In condizioni di normalità le reazioni biochimiche, correlate alla liberazione di energia legata al pool degli adenilati, si svolgono ad una velocità ottimale, che non può essere modificata da sostanze capaci di agire su alcuni dei cicli metabolici ergogeni (vedi mancanza di azione della nicergolina in condizioni di normalità compartimentale).

(b) In condizioni di ipossia compartimentale è difficile modificare la depressione della carica energetica (vedi mancanza di azione della nicergolina), mentre si può aumentare la negatività del bilancio energetico (vedi azione della bemegrade).

(c) E' possibile invece intervenire favorevolmente durante la fase di ricupero post-ipossico riportando alla norma, in tempi decisamente più brevi, la carica energetica compartimentale (vedi azione della nicergolina). Se durante la fase di ricupero si mantiene lo squilibrio fra richiesta funzionale di O_2 e trasporto ematico di O_2 , il ricupero stesso può essere impedito (vedi azione della bemegrade).

4) CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Nella presente esposizione sono emerse delle notazioni di notevole interesse relativamente alla possibilità pratica di misurare il potenziale energetico di un compartimento organico utilizzando il bilancio dei componenti il pool degli adenilati (ATP, ADP, AMP). Tale parametro indica la disponibilità di un sistema mediatore di energia cui sono connessi i più importanti processi di liberazione, utilizzazione od accumulo di energia.

Tale parametro, pur essendo ovviamente legato ad altri parametri biochimici (lattati, piruvati, creatinfosfato, glutammati) o fisiologici compartimentali (flusso ematico), non varia parallelamente ad essi, per cui non sembra possibile una corretta valutazione della carica energetica compartimentale da un semplice esame di detti parametri.

La carica energetica cerebrale si mostra molto stabile anche in situazioni critiche di ipotensione o ipossia; inoltre in condizioni normali non è modificabile da sostanze esogene senza alterare le situazioni biochimiche e fisiologiche compartimentali, mentre è possibile interferire negli stati di ricupero post-ipossico riportando più rapidamente alla norma la carica energetica.

Tutte queste osservazioni sono riferite a condizioni di ricerca laboratoristica e pertanto devono essere proiettate con cautela in campo di ricerca applicata e, quindi, di applicazione pratica. Inoltre le osservazioni si riferiscono al compartimento cerebrale: una vasta serie di indagini è in corso allo scopo di iniziare a definire, sotto questo profilo, il comportamento muscolare e le interrelazioni fra i compartimenti cerebrale e muscolare.