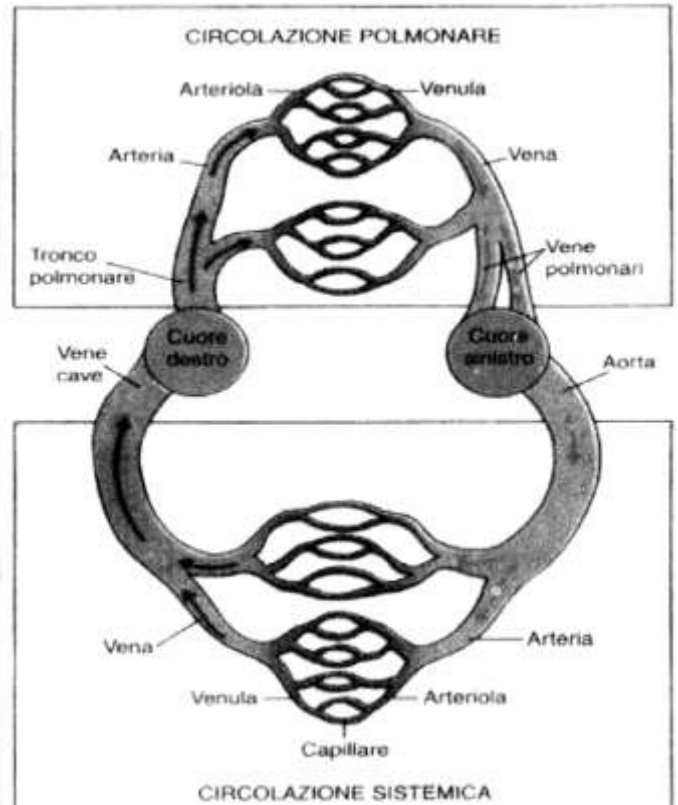
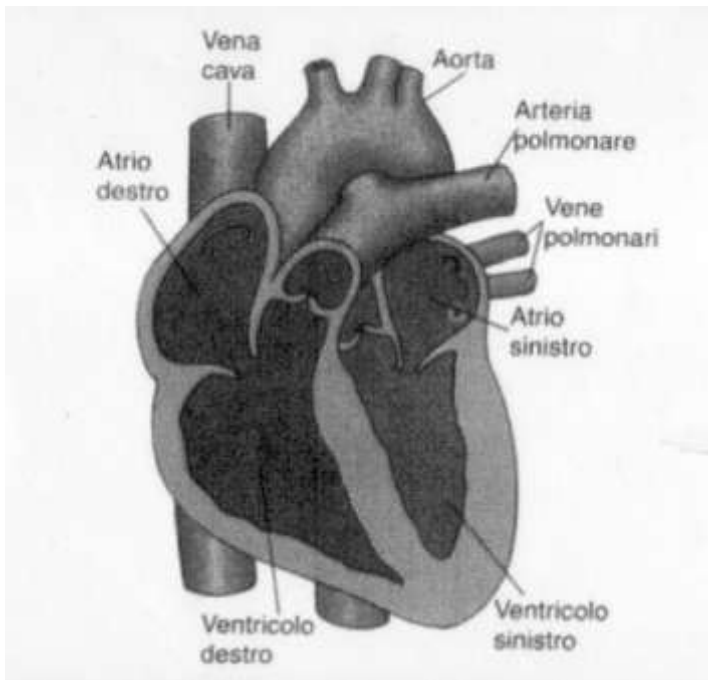


# Il cuore

Il cuore è l'organo centrale del sistema cardiocircolatorio che con la sua contrazione regolare consente al sangue di fluire continuamente attraverso i vasi trasportando numerose sostanze in tutti i distretti dell'organismo.



## IL SARCOMERO

L'unità contrattile del cardiomiocita è il sarcomero che è costituito dalla regolare organizzazione di filamenti formati da proteine contrattili:

- Filamenti spessi (miosina)
- Filamenti sottili (F-actina, tropomiosina e troponina)

La contrazione è un processo che richiede energia che è fornita dall'idrolisi dell'ATP in ADP+Pi. La miosina ha attività ATPasica e catalizza tale reazione in presenza di elevati livelli endocellulari di  $Ca^{2+}$  determinata dai fenomeni di depolarizzazione della membrana plasmatica indotti dalla propagazione dello stimolo contrattile.

## Il miocardio

Il miocardio è costituito da fibre muscolari striate cardiache (*cardiomiociti*) unite tra di loro alle estremità da sistemi giunzionali (*le strie intercalari*) che consentono la propagazione dello stimolo contrattile da una cellula all'altra. Si differenziano inoltre per la natura involontaria dello stimolo contrattile che è generato da elementi specializzati del miocardio stesso (*tessuto di conduzione*). Si distinguono pertanto

- Cardiomiociti a funzione esclusivamente contrattile
- Cardiomiociti specializzati, deputati a generare e condurre l'impulso contrattile, che costituiscono il sistema di conduzione e consentono la regolare contrazione ritmica del muscolo cardiaco.



## Il miocardio

La capacità dei cardiomiociti di modulare l'attività contrattile è espressione di specifiche caratteristiche funzionali:

- Eccitabilità o batmotropismo - l'attività contrattile è indotta dalla ricezione di un segnale esogeno o autogeno.
- Conduttività o dromotropismo - L'onda di depolarizzazione si propaga lungo le fibre da una cellula all'altra.
- Ritmicità o cronotropismo - dipende dall' autonoma capacità del tessuto di conduzione di generare con regolarità ritmica lo stimolo che genera l'onda di depolarizzazione.
- Contrattilità o inotropismo - dipende dalle caratteristiche molecolari e strutturali del sarcomero (unità contrattile).
- Tossicità - lo stato di tensione fisiologica della fibra.
- Refrattarietà - l'incapacità della fibra a contrarsi in particolari momenti garantendo la regolare e armonica contrazione di tutte le fibre.

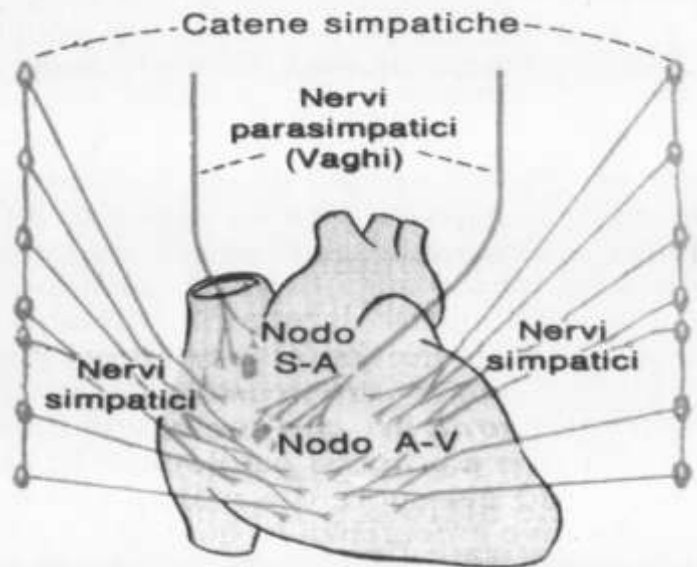
## Regolazione dell'attività cardiaca

L'attività contrattile del cuore è regolata sia in maniera autonoma sia dal sistema nervoso vegetativo.

- L'automatismo cardiaco fa sì che, entro determinati limiti, la contrazione della fibrocellula muscolare cardiaca sia tanto più intensa quanto maggiore è il suo stato di distensione ( Legge di Maestrini-Frank-Starling).

## Tessuto di conduzione

Alcuni tipi cellulari (cellule pallide, cellule di transizione e cellule di Purkinje) sono localizzate in specifici distretti del muscolo cardiaco e preposte alla *generazione e conduzione dell'impulso elettrico* che determina la contrazione del cuore.



Nodo seno-atriale (SA) - (in prossimità dello sbocco della v. cava nell'atrio destro) è costituito da cardiomiociti a scarso contenuto di fibre contrattili ma capaci di autoeccitarsi, generando l'impulso per la contrazione delle fibre contrattili.

Nodo atrio-ventricolare (AV) - (parte inferiore del setto interatriale) è collegato al nodo SA dalle fibre internodali e trasmette l'impulso elettrico ai ventricoli rallentandolo e consentendo che la contrazioni di questi avvenga temporalmente sfalsata rispetto agli atri.

Fascio atrio-ventricolare - (costituito da cellule del Purkinje) che si divide nella branca destra e sinistra discendenti lungo il setto interventricolare fino all'apice del cuore trasferendo lo stimolo contrattile ai due ventricoli.

## Fisiopatologia del cuore

Il sistema cardiovascolare può essere interessato da un ampio spettro di processi morbosi. I principali meccanismi che possono alterare la normale funzionalità del cuore sono riconducibili a:

- Insufficienza della pompa cardiaca - in molti casi il muscolo danneggiato si contrae in modo inadeguato e le cavità non riescono a svuotarsi completamente. Talora, il non completo rilascio della muscolatura cardiaca limita il normale riempimento delle cavità atriali e/o ventricolari.
- Ostruzione al flusso - lesioni che impediscono l'apertura di una valvola o causano aumento di pressione nella camera ventricolare (es. stenosi valvolare aortica, ipertensione, coartazione aortica) possono determinare un sovraccarico funzionale del cuore a monte dell'ostruzione.
- Reflusso - (es. attraverso v. mitralica o aortica) che determina il flusso retrogrado di una parte del sangue espulso durante la sistole, determinando un aumento del lavoro da parte del ventricolo che dovrà allontanare il sangue di ritorno.
- Alterazioni della conduzione cardiaca - (es. blocco di branca, aritmie, fibrillazione ventricolare) dovute a scompensi nella generazione e/o conduzione dell'impulso elettrico con contrazione inefficace e non uniforme del muscolo cardiaco.
- Interruzione della continuità del s. circolatorio - (es. lesioni traumatiche e/o rotture dell'aorta toracica).

## Cardiopatía ischemica

Cardiopatía ischemica

La è la principale causa di morte nei paesi industrializzati. Essa è riconducibile ad un'insufficiente irrorazione del miocardio in genere dovuta a *coronaropatia di natura aterosclerotica*.

- *Angina pectoris* - è caratterizzata da attacchi parossistici di dolore al torace (in genere a localizzazione retrosternale) causati da un'*ischemia miocardica transitoria* (da 15 sec. a 15 min.), incapace di determinare l'infarto. In genere il soggetto ha un'insufficienza coronarica che determina la condizione di ischemia sotto sforzo, quindi in rapporto alla maggiore richiesta di  $O_2$  da parte del miocardio.

## Cardiopatía ischemica

- *Infarto del miocardio* - è determinato dall'occlusione di una delle due coronarie o di un loro ramo che priva dell'apporto di  $O_2$  l'area di muscolo cardiaco da questa irrorato. L'ipossia innesca un *fenomeno di necrosi* locale della muscolatura cardiaca.

In funzione della sede e dell'estensione dell'area infartuata si distinguono:

- quando l'infarto interessa a pieno spessore la parete ventricolare

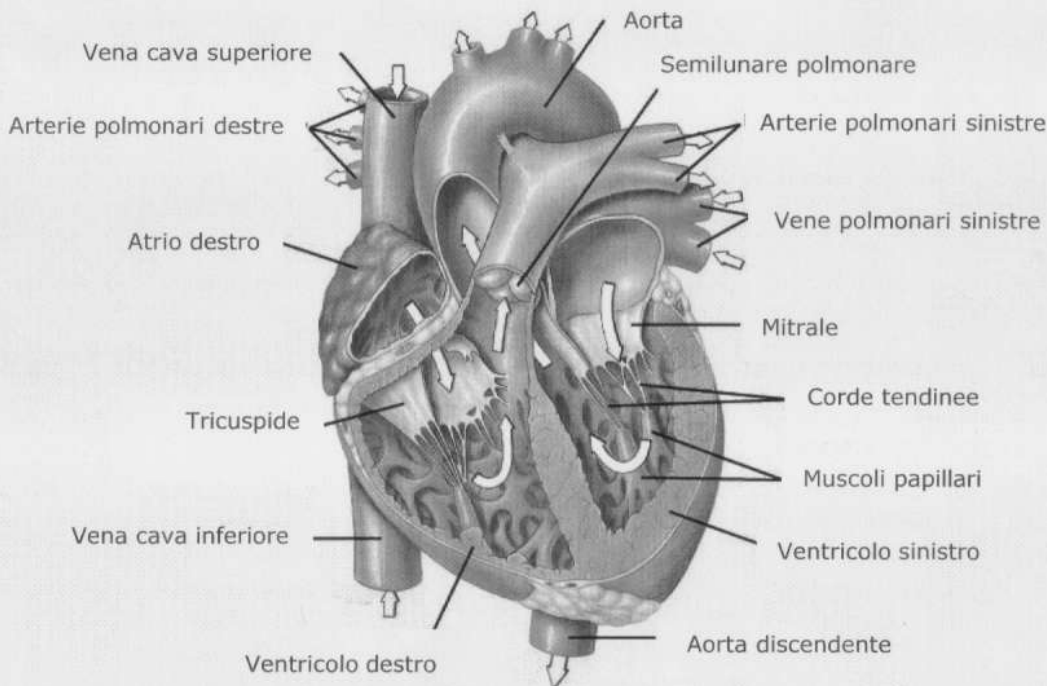
- quando la parete ventricolare è interessata solo

parzialmente

- *Subendocardico* - se prossimo all'endocardio.

- *Subpericardico* - se prossimo al pericardio

I cardiomiociti sono *cellule perenni* e come tali incapaci di rigenerazione. Pertanto la guarigione comporta la sostituzione del tessuto danneggiato dall'infarto con tessuto connettivo cicatriziale, con conseguente riduzione della capacità contrattile del ventricolo.



Per assicurare un'efficace azione di pompa è necessario che la contrazione sia coordinata tra atri e ventricoli e sufficientemente sincrona nelle cellule muscolari che formano la parete di una cavità cardiaca

La contrazione è innescata dal potenziale d'azione che, nel cuore, a differenza di quanto si verifica nel muscolo scheletrico, non dipende dall'innervazione estrinseca, ma insorge spontaneamente in porzioni di tessuto muscolare cardiaco modificato.

L'innervazione cardiaca simpatica e parasimpatica modulano l'attività cardiaca ma non la genera.

Dal punto di vista morfologico e funzionale si distinguono nel cuore tre tipi di fibre muscolari:

**Fibre del sistema specifico di eccitamento (tessuto nodale):**

Dotate di autoeccitabilità, generano spontaneamente il potenziale d'azione e

**Fibre del sistema specifico di conduzione:**

Dotate di elevata velocità di conduzione, permettono la propagazione rapida del potenziale d'azione in maniera da garantire l'attivazione sequenziale delle varie parti del cuore

**e Fibre del miocardio da lavoro (miocardio contrattile, atri e ventricoli):**

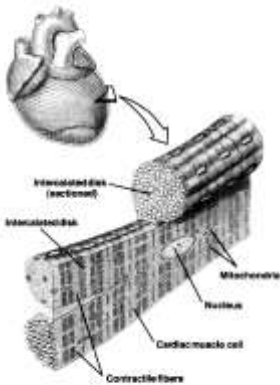
Ricevono il potenziale d'azione dagli elementi vicini e si contraggono permettendo il lavoro meccanico di pompa.

Per assicurare il corretto funzionamento della pompa cardiaca l'attivazione degli atri deve precedere quella dei ventricoli.

Il generatore del potenziale d'azione deve essere localizzato a livello atriale.

Gli atri e i ventricoli devono essere attivati in maniera sincrona

La propagazione rapida del potenziale d'azione da una cellula cardiaca all'altra è assicurata dalle gap junction (sinapsi elettriche) che permettono al miocardio di comportarsi come un sincizio funzionale.

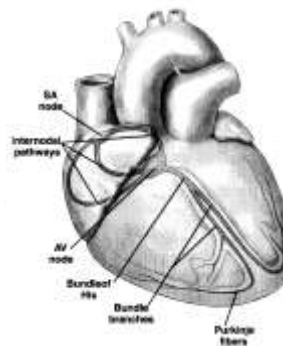


Da Slavitkov, Human Physiology

Le fibre muscolari cardiache formano una rete ramificata che permette la rapida propagazione dell'eccitazione nelle varie parti del cuore.

Questo determina la contrazione simultanea della muscolatura di atri e ventricoli.

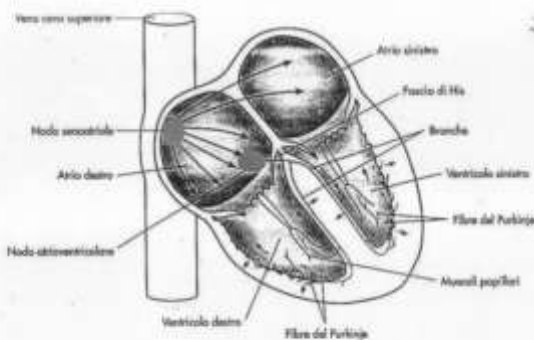
Il cuore si comporta come un sincizio funzionale



Da Slavitkov, Human Physiology

Il tessuto nodale è localizzato a livello del nodo seno-atriale e del nodo atrio-ventricolare, entrambi dotati di autoeccitabilità.

Il tessuto di conduzione è rappresentato dai fasci internodali, a livello atriale e dal Fascio di His-fibre del Purkinje, a livello ventricolare.



**L'attivazione sequenziale dagli atri ai ventricoli è assicurata dal fatto che il generatore (pace-maker) primario del cuore è il nodo seno-atriale.**

**A questo livello la frequenza di insorgenza del potenziale d'azione è maggiore (70/min)**

**Il ritmo cardiaco dipende quindi dalla frequenza del nodo seno-atriale (Ritmo sinusale)**

In condizioni normali il nodo atrioventricolare, dotato di una frequenza intrinseca minore (40-60/min), viene trascinato in attività dal nodo seno-atriale.

La sua funzione principale non è quindi quella di pace maker ma è quella di permettere il passaggio del potenziale d'azione dall'atrio al ventricolo, rallentandone la propagazione per permettere alla contrazione atriale di completarsi prima dell'attivazione ventricolare.

Il nodo atrio-ventricolare può assumere il ruolo di pace-maker solo se:

- Aumenta la sua frequenza intrinseca
- Viene depressa la ritmicità del nodo senoatriale

Viene interrotta la conduzione tra nodo seno-atriale e nodo atrio-ventricolare

La frequenza cardiaca in questi casi diventa la frequenza del nodo atrio-ventricolare (Ritmo nodale)

Anche il Fascio di His è dotato di autoritmicità (frequenza 15-20/min)

In condizioni in cui il ritmo cardiaco sia determinato dal Fascio di His si parla di Ritmo idioventricolare

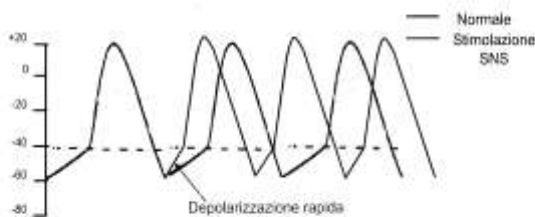
Esiste una differenza tra le caratteristiche elettrofisiologiche delle cellule del tessuto nodale e quelle dei tessuti di conduzione e contrattile. I potenziali d'azione sono quindi diversi.

- Il potenziale d'azione del tessuto nodale insorge spontaneamente. È lento e dipende dal  $Ca^{2+}$
- Il potenziale d'azione nel tessuto di conduzione e in quello contrattile è rapido e dipende dal  $Na^{+}$

Aumento della frequenza cardiaca per stimolazione simpatica (Effetto cronotropo positivo):

Noradrenalina + recettori  $\beta_1$  aumenta  $g_{Na^+}$  ( $I_i$ ) e  $g_{Ca^{2+}}$  ( $I_C$ )

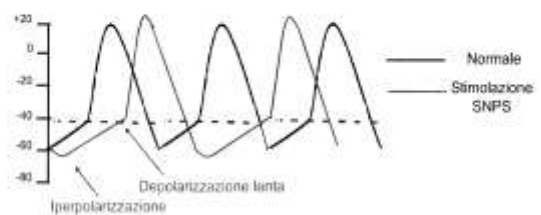
Si ha aumento della velocità di depolarizzazione diastolica



Diminuzione della frequenza cardiaca per stimolazione del parasimpatico (vago) (Effetto cronotropo negativo):

Acetilcolina + recettori muscarinici  $M_2$  riduce  $g_{Na^+}$  ( $I_i$ ) e  $g_{Ca^{2+}}$  ( $I_C$ ) e aumenta  $g_{K^+}$

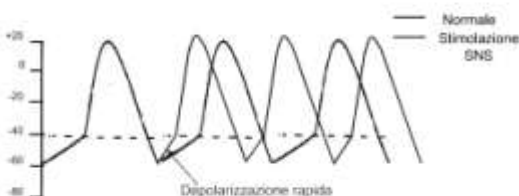
Si ha riduzione della velocità di depolarizzazione diastolica e iperpolarizzazione



Aumento della frequenza cardiaca per stimolazione simpatica (Effetto cronotropo positivo):

Noradrenalina + recettori  $\beta_1$  aumenta  $g_{Na^+}$  ( $I_i$ ) e  $g_{Ca^{2+}}$  ( $I_C$ )

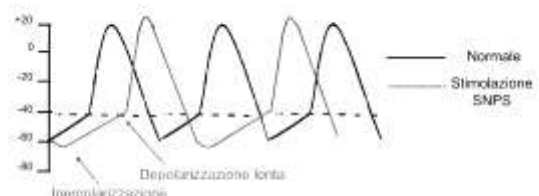
Si ha aumento della velocità di depolarizzazione diastolica



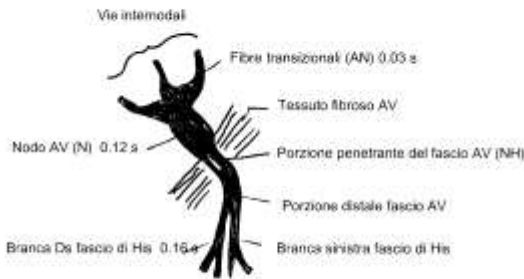
Diminuzione della frequenza cardiaca per stimolazione del parasimpatico (vago) (Effetto cronotropo negativo):

Acetilcolina + recettori muscarinici  $M_2$  riduce  $g_{Na^+}$  ( $I_i$ ) e  $g_{Ca^{2+}}$  ( $I_C$ ) e aumenta  $g_{K^+}$

Si ha riduzione della velocità di depolarizzazione diastolica e iperpolarizzazione



## NODO ATRIO-VENTRICOLARE



La stimolazione vagale rallenta la conduzione (azione sulla zona N) (Effetto dromotropo negativo)

La stimolazione simpatica accelera la conduzione (azione sulla zona AN e N) (Effetto dromotropo positivo)



## Fascio di His:

Decorso subendocardico lato Ds sotto interventricolare

Branca Sn attraversa il setto e si divide in branca Ant e Post

Cellule di Purkinje (diametro 70-80 μm) si estendono sulla superficie subendocardica

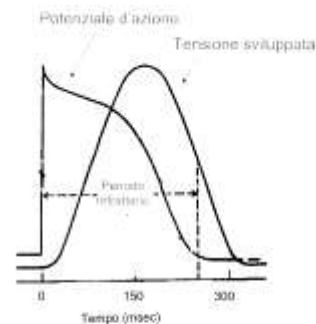


	Prevalenti di ipoxi	Prevalenti di ipoxi - antri	Tifonici in valvole - antri	Ipoxi di - antri	Coronari
<b>frequenza</b>					
aumento		+		+	+
diminuzione		-		-	-
<b>temperatura</b>					
aumento		+		+	+
diminuzione	0-+1	0-+1	+	-	-
<b>acidosi</b>					
acidosi		-	-	-	-
alcalosi		+	+	+	+
<b>K<sup>+</sup></b>					
aumento	-	+	+	+	+
diminuzione	+	-	-	-	-
<b>Ca<sup>2+</sup></b>					
aumento	+	+	+	+	+
diminuzione	-	-	-	-	-

I GLICOSIDI CARDIOATTIVI: blocco pompa Na/K = inibito il calcio Intracellulare che si accumula nei depositi

La diversa durata del plateau dipende dalle correnti di K<sup>+</sup>

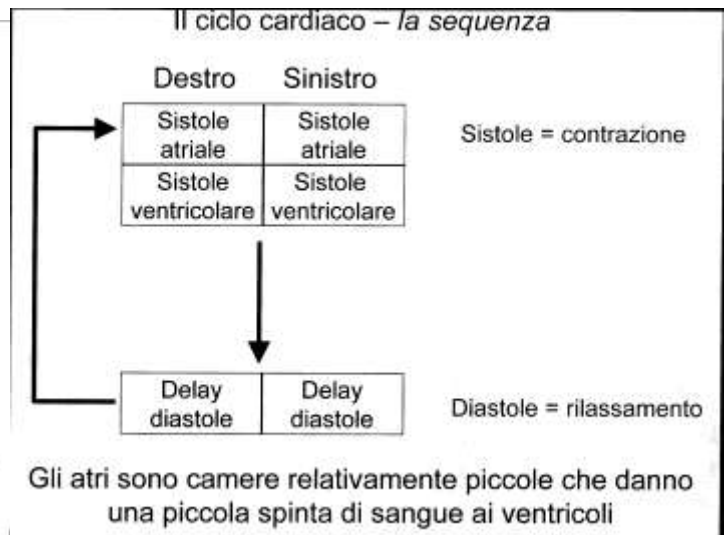
- La minor durata del plateau negli atri, rispetto ai ventricoli, dipende dalla maggiore intensità delle correnti K<sup>+</sup> a livello atriale
- Nei ventricoli, la durata del plateau è minore nell'endocardio rispetto all'epicardio, questo spiega perché le cellule dell'epicardio rimangono elettricamente attive più a lungo di quelle dell'endocardio.



La lunga durata del potenziale d'azione cardiaco e quindi del periodo refrattario assoluto, fa sì che durante la maggior parte della contrazione cardiaca le fibre muscolari siano ineccitabili.

Questo impedisce lo sviluppo di una contrazione tetanica nel miocardio.

- Ruolo centrale della corrente di calcio lenta per l'accoppiamento eccitazione contrazione. Il calcio in ingresso smuove dai depositi il calcio e avvia la contrazione. Funzione di trigger e di riempimento.
- Uno scambiatore Na/Ca. Se vi è un alto gradiente  $N_{a,e} / N_{a,i}$ , Ca si muove verso l'esterno



### Alcune importanti definizioni

**Volume telediastolico (VTD):** volume massimo contenuto nei ventricoli ovvero volume di sangue nei ventricoli alla fine della diastole (riempimento ventricolare)

**Volume telesistolico (VTS):** volume minimo contenuto nei ventricoli ovvero volume di sangue nei ventricoli alla fine della sistole (svuotamento ventricolare)

**Gittata sistolica (GS):** volume di sangue che il cuore espelle in ciascun battito  $GS = VTD - VTS$  (0.07L/battito)

**Gittata cardiaca (GC):** quantità di sangue pompata in un minuto dal ventricolo sinistro nell'aorta  $GC = f \times GS$  (72 battiti/min  $\times$  0.07L/battito = 5L/min)

## Il ciclo cardiaco

Il ciclo cardiaco comprende tutti quegli eventi associati al flusso di sangue attraverso il cuore

- Sistole – contrazione della muscolatura cardiaca
- Diastole – rilassamento della muscolatura cardiaca

## Fasi del ciclo cardiaco

- Riempimento ventricolare – mid-to-late diastole
  - La pressione sanguigna nel cuore è bassa quando il sangue entra negli atri e fluisce nei
  - Le valvole AV sono aperte, quindi avviene la sistole atriale

## Fasi del ciclo cardiaco

- Sistole ventricolare
  - Gli atri si rilassano
  - L'aumento di pressione nei ventricoli comporta la chiusura delle valvole AV
  - Fase di contrazione isovolumetrica
  - La fase di eiezione ventricolare apre le valvole semilunari