

Philippe Primo Caimmi  
Elena Grossini

# Dispense di Fisiologia



Copyright © MMIX  
ARACNE editrice S.r.l.

[www.aracneeditrice.it](http://www.aracneeditrice.it)  
[info@aracneeditrice.it](mailto:info@aracneeditrice.it)

via Raffaele Garofalo, 133 A/B  
00173 Roma  
(06) 93781065

ISBN 978-88-548-3037-0

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,  
di riproduzione e di adattamento anche parziale,  
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

*Non sono assolutamente consentite le fotocopie  
senza il permesso scritto dell'Editore.*

I edizione: dicembre 2009

# APPARATO CARDIOVASCOLARE

Il cuore è un organo costituito principalmente da tessuto muscolare, essenziale per la sua funzione di pompa. Il muscolo cardiaco è detto **miocardio** e le sue proprietà coincidono essenzialmente con le proprietà del cuore.

## PROPRIETÀ DEL MIOCARDIO

Sono 4:

- **automatismo o cronotropismo;**
- **eccitabilità o batmotropismo;**
- **conduttività o dromotropismo;**
- **contrattilità o inotropismo.**

## AUTOMATISMO

E' la capacità del miocardio di generare spontaneamente potenziali d'azione.

Il cuore infatti, al contrario del muscolo scheletrico, presenta strutture specializzate in grado di generare spontaneamente segnali elettrici, che trasmettendosi a tutte le sue cellule (fibre) ne causano la contrazione. Questo spiega perché a differenza del muscolo scheletrico, un cuore, anche se estratto dall'organismo, continua a contrarsi finché riceve nutrienti e ossigeno; la contrazione è, infatti, automatica e il sistema nervoso può agire solo regolando la frequenza di contrazione.

Il cuore presenta due tipi di tessuto muscolare, il tessuto contrattile semplice o **miocardio di lavoro**, caratterizzato dalla propagazione rapida del segnale elettrico attraverso il sincizio funzionale delle gap junction e il **tessuto di conduzione**, ovvero quella parte di tessuto miocardico che genera e regola gli impulsi elettrici. Esso comprende i cosiddetti segnapassi o pacemaker del cuore, che sono le tre strutture deputate a generare impulsi elettrici grazie alle loro peculiarità e **sono detti segnapassi primario, secondario e terziario. Il segnapassi primario** coincide con il **nodo senoatriale** (NSA, sito nell'atrio destro alla confluenza delle vene cave) che nei mammiferi normalmente è quello che controlla il cuore, poiché la sua frequenza di scarica di potenziali d'azione (60-100 battiti/min, ritmo sinusale) è più alta di quella degli altri segnapassi. **Il segnapassi secondario** è il **nodo atrioventricolare** (NAV, sito tra atri e ventricoli) che ha una frequenza di scarica intrinseca più bassa (40-55 battiti/min, ritmo nodale) e quindi normalmente non controlla il cuore. **Il segnapassi terziario** comprende il fascio di His e le cellule di Purkinjie ed ha la frequenza di scarica minore (25-40 battiti/min, ritmo idioventricolare).

L'esistenza di tre segnapassi è stata sperimentalmente dimostrata da Stannius nel cuore di rana, che presenta una netta distinzione tra il seno venoso, gli atri e un unico ventricolo.

Stannius effettuò una prima legatura tra seno venoso e atri, isolando così il segnapassi primario dal resto del cuore. Si evidenziò che mentre il seno venoso, guidato dal NSA, continuava a contrarsi alla stessa frequenza, il resto del cuore si contraeva a frequenza più bassa. Questo fenomeno si osservava perché il seno venoso era regolato dal segnapassi primario, con frequenza maggiore, mentre il resto del cuore era comandato dal segnapassi secondario sito negli atri, che generava potenziali d'azione propri, ma con frequenza minore. Effettuando una seconda legatura tra atri e ventricolo, Stannius impedì agli impulsi generati

dal segnapassi secondario di passare ai ventricoli, facendo emergere quindi il segnapassi terziario, che faceva contrarre il ventricolo con frequenza ancora minore.

Nel cuore di mammifero questo esperimento non può essere effettuato perché il NSA è sito profondamente nella parete dell'atrio e può esserne isolato con molta difficoltà; inoltre, effettuando la seconda legatura a livello del solco atrioventricolare, si strozzerebbero le coronarie, con conseguente infarto.

Questa distinzione tra i segnapassi è molto importante perché esistono alcune patologie in cui l'eccitamento del NSA non riesce a trasmettersi a tutto il cuore ed emergono i segnapassi "di riserva" :

- blocco senoatriale: l'eccitamento prodotto nel NSA non riesce ad uscire dallo stesso, perciò atri e ventricoli sono controllati dal nodo atrioventricolare.
- blocco atrioventricolare di terzo grado o completo: si ha quando il potenziale d'azione generato dal NSA non riesce a trasmettersi ai ventricoli, che cominciano a contrarsi con frequenza minore. È molto più frequente del precedente ed emerge improvvisamente, ad esempio in caso di occlusione della coronaria che irrorava il fascio di His. Il segnapassi terziario non entra subito in funzione poiché è presente una pausa pre-automatica; mentre gli atri continuano a contrarsi alla frequenza normale, i ventricoli si bloccano completamente, con il conseguente crollo della pressione arteriosa e svenimento della persona. Pause troppo prolungate possono portare anche alla morte del soggetto. Trascorso un lasso di tempo variabile, se non troppo lungo da condurre alla morte, entra finalmente in funzione il segnapassi terziario che, lentamente (poiché esiste una fase di riscaldamento), arriva a generare la sua frequenza ottimale (20-40 battiti/min). Questa frequenza, seppur bassa, è sufficiente a garantire una gittata cardiaca compatibile con la vita se il soggetto è a riposo, ma non sotto sforzo. Si ovvia a questo problema con l'applicazione di un pacemaker artificiale che genera impulsi alla frequenza voluta in grado di comandare il cuore.

## Proprietà elettriche di una fibra miocardica

Se su una fibra di miocardio contrattile (di lavoro) applichiamo due microelettrodi, uno sulla superficie e uno all'interno, collegati da un misuratore di differenza di potenziale, si rileva che all'interno della fibra si ha una maggior presenza di cariche negative e all'esterno di cariche positive, in modo che a riposo lo strumento registra una differenza del potenziale di membrana tra interno e esterno di  $-70\text{mv}$ .

Questa polarizzazione iniziale della fibra è una condizione essenziale perché possa generarsi un potenziale d'azione.

Il potenziale di membrana a riposo è causato da:

- diversa distribuzione degli ioni tra interno ed esterno della fibra
- diversa permeabilità della membrana a questi ioni.

Gli ioni in questione sono soprattutto  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , dei quali il potassio è più abbondante all'interno delle cellule, mentre il sodio è più abbondante nell'interstizio.

La differente concentrazione dei due ioni è mantenuta da una pompa proteica sita nella membrana della fibra che consumando ATP trasporta attivamente due ioni potassio dentro la cellula e tre ioni sodio fuori dalla stessa. Questo trasporto è importante perché crea e mantiene (con attività costante) dei gradienti di concentrazione, che spingono gli ioni potassio a cercare di uscire dalla fibra e gli ioni sodio a cercare di entrare. La pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasi è solo debolmente elettrogenica.

Se la membrana fosse permeabile solo agli ioni potassio, la sola uscita dello stesso per gradiente di concentrazione contribuirebbe a creare una ulteriore polarizzazione della membrana, che genererebbe un forte gradiente elettrico che spingerebbe gli ioni potassio a rientrare, mentre altri ioni  $\text{K}^+$  escono secondo gradiente di concentrazione fino a raggiungere l'equilibrio (tante molecole entrano, tante escono). Con l'equazione di Nernst è possibile calcolare il potenziale di membrana generato dai movimenti del potassio quando questo è all'equilibrio (**potenziale di equilibrio**), ottenendo per il potassio un valore atteso di  $-90\text{ mV}$ .

*L'equazione di Nernst studia una ddp generata tra 2 elementi con diverso potenziale standard (2 elettrodi in grado di generare corrente) quando temperatura e concentrazione siano diverse da quelle standard ( elettrodi formati da soluzioni ioniche 1 M a 25° C). Il potenziale standard di un elemento è la f.e.m ( passaggio elettroni) che si genera tra un elettrodo standard contenente la forma ionica di questo e uno analogo di idrogeno  $\text{H}^+$ .*

$E = E^\circ + \frac{RT}{nF} \times \ln[\text{ossidante}] / [\text{riducente}]$

**$E^\circ$ =differenza potenziale standard; R= costante gas perfetti**

**T= temperatura in Kelvin; N= n° elettroni coinvolti**

**F= costante Faraday**

Allo stesso modo, se la fibra fosse permeabile solo al sodio, questo, entrando secondo gradiente di concentrazione, depolarizzerebbe la membrana, facendo diventare positivo l'interno della fibra e generando una fuga degli stessi ioni sodio secondo gradiente elettrico, mentre altri ioni sodio rientrano secondo gradiente di concentrazione, e così via fino a

raggiungere un equilibrio. Applicando anche in questo caso l'equazione di Nernst si può ricavare un potenziale di equilibrio del sodio pari a +60 mV.

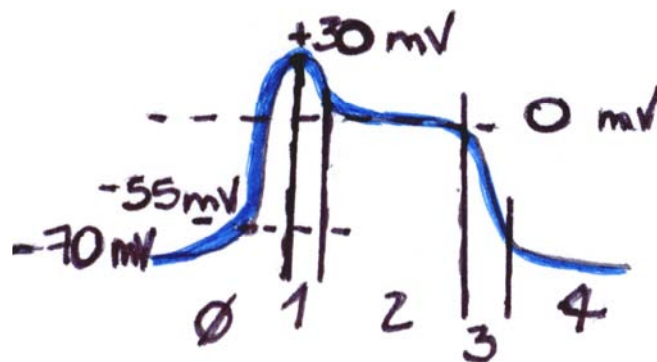
Siccome il potenziale di membrana a riposo, come detto, è  $-70\text{mV}$ , questo significa che la membrana è permeabile ad entrambi gli ioni, perché il valore reale è compreso tra  $-90$  e  $+60$ ; tuttavia il valore osservato è più vicino al potenziale di equilibrio del potassio e questo si spiega con la diversa permeabilità della membrana ai 2 ioni (a riposo la membrana è decisamente più permeabile per il potassio, che può muoversi così maggiormente del sodio). Infatti nella membrana il canale per il  $\text{K}^+$  è sempre aperto, mentre quello per il sodio presenta una porta esterna di attivazione che a riposo è semichiusa e una porta interna di inattivazione che a riposo è aperta.

È possibile eliminare il gradiente di concentrazione per il potassio aumentandone la concentrazione nell'ambiente interstiziale (attraverso una soluzione endovena con  $\text{K}^+$  anche al 10%); in questo modo si annulla il potenziale di membrana, perché non si ha più fuoriuscita di potassio secondo gradiente di concentrazione e il cuore si arresta. La vita è la pompa sodio-potassio. Veleni che bloccano la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasi hanno effetto tossico immediato perché non è più mantenuta la differenza di concentrazione tra gli ioni ai 2 lati della membrana e quindi, dopo un primo movimento secondo gradiente, non è più possibile ripristinare la situazione di partenza indispensabile per successivi movimenti e il cuore si arresta.

## POTENZIALE D'AZIONE DELLA FIBRA MIOCARDICA DI LAVORO

Il potenziale d'azione si genera nella fibra miocardica a riposo in varie fasi:

- **FASE ZERO:** depolarizzazione rapida della fibra, che porta il potenziale da  $-70$  mV a zero e inverte la sua polarità fino a  $+30$  mV (l'inversione della polarità è detta **eccedenza o aggetto o overshoot**)
- **FASE 1:** ripolarizzazione breve
- **FASE 2:** plateau
- **FASE 3:** ripolarizzazione rapida fino a  $-70$  mV
- **FASE 4:** fase di recupero tra un potenziale e l'altro



**FASE ZERO:** si ha un improvviso e notevole aumento della permeabilità della membrana per gli ioni sodio, con apertura completa della porta di attivazione del canale. Questa fase è dovuta ad una modificazione conformazionale di gruppi chimici che si trovano in zone strategiche del canale, in modo che un loro spostamento è sufficiente ad aprire o a chiudere il canale stesso. Gli ioni sodio entrano nella cellula in modo massiccio tendendo a portare il potenziale verso il valore di equilibrio del sodio, cioè  $+60$  mV; tuttavia non raggiungono questo valore perché verso i  $+30$  mV altri gruppi chimici sensibili al voltaggio chiudono la porta di inattivazione del canale. L'apertura della porta di attivazione, che è una porta sensibile al potenziale elettrico, è generata da una prima iniziale leggera depolarizzazione stimolata da correnti provenienti da punti della fibra dove si è già verificata la depolarizzazione (che possono essere altre zone di miocardio di lavoro o un segnapassi). L'apertura del canale del sodio avviene a  $-55$  mV (**valore soglia**).

**FASE 1:** gli ioni potassio escono dalla fibra spinti dal gradiente sia chimico che elettrico. Il potenziale di membrana si porta verso valori meno positivi.

**FASE 2:** di plateau, il potenziale di membrana si assesta attorno agli  $0$  mV. In questa fase si apre un canale per il calcio voltaggio-dipendente, che facendo entrare nella cellula ioni calcio, secondo gradiente di concentrazione, tende a bilanciare la fuoriuscita di  $K^+$ , in modo che pur continuando il potassio ad uscire, il potenziale non varia.

**FASE 3:** il canale dal calcio si chiude mentre quello del potassio resta aperto. Il potenziale di membrana si riporta a  $-70$  mV. Tuttavia, seppur ripristinato il potenziale elettrico, la concentrazione degli ioni è invertita rispetto alla condizione di partenza.

**FASE 4:** è una fase di riposo a  $-70$  mV, in cui la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasi ripristina i gradienti di concentrazione, che consentono quindi nuovi movimenti ionici e la genesi di un nuovo potenziale d'azione. Lentamente, durante questa fase, anche il canale per il sodio torna alla situazione iniziale, con la porta esterna semichiusa e quella interna aperta.

## POTENZIALE D'AZIONE DI UNA FIBRA SEGNAPASSI

Le fibre che si trovano nel NSA sono leggermente diverse dalle altre fibre del miocardio di lavoro, perché presentano un potenziale di membrana di riposo un po' meno negativo e pari a circa  $-65$  mV; il valore soglia di  $-55$  mV è raggiunto, quindi, prima delle altre. I gruppi chimici dei canali presenti in queste fibre, inoltre, sono molto più instabili tendendo a mutare spontaneamente conformazione e determinando l'apertura spontanea del canale per il sodio e la contemporanea chiusura di quello per il potassio. Si ha quindi una depolarizzazione spontanea fino a  $-55$  mV, dove si ha la completa apertura del canale per il calcio che entrando nella cellula ne determina la depolarizzazione portando il potenziale di membrana a circa  $0$  mV. **La depolarizzazione spontanea da  $-65$  a  $-55$  mV è detta potenziale pacemaker o prepotenziale o potenziale di segnapasso** ed è la caratteristica che permette la genesi degli impulsi in modo automatico nel cuore (le fibre del miocardio di lavoro hanno bisogno di ricevere stimoli esterni per superare il valore soglia per l'apertura dei canali del sodio e innescare il potenziale d'azione; non sono automatiche). Nella fibra segnapassi quindi l'overshoot è scarso. Alla chiusura dei canali del calcio (attorno agli  $0$  mV) fa seguito l'apertura di quelli del potassio che uscendo dalla cellula la ripolarizzano. A differenza della cellula del miocardio di lavoro durante la ripolarizzazione non si osserva la fase di plateau e il potenziale si riporta verso il valore di riposo.



Le fibre del NAV e del sistema di conduzione presentano caratteristiche analoghe a quelle del NSA, ma il tempo impiegato per il cambiamento conformazionale delle proteine canale è maggiore che nel NSA e quindi, prima che questi segnapassi abbiano generato un prepotenziale, vengono investiti dal prepotenziale del NSA che le depolarizza. In altre parole i segnapassi secondario e terziario hanno un prepotenziale di durata maggiore. Inoltre il potenziale di membrana nei segnapassi secondario e terziario è compreso tra  $-70$  mV e  $-65$  mV e questo contribuisce ad aumentare il tempo impiegato per la depolarizzazione spontanea e il raggiungimento del valore soglia. Solo in mancanza del segnapassi primario, il NAV ha tempo per sviluppare il suo potenziale d'azione, prendendo il controllo del cuore e lo stesso per il pacemaker terziario in caso non riceva prima segnali dal NAV.

In base al tempo impiegato dal NSA per completare un potenziale d'azione e ritornare nella situazione iniziale, si calcola che il NSA potrebbe generare circa 100 potenziali al minuto,



facendo contrarre 100 volte al minuto il cuore. Questa è la frequenza cosiddetta automatica, diversa da quella reale dato che il cuore si contrae circa 70-75 volte al minuto a riposo (ritmo sinusale). Questa discrepanza è spiegata dal fatto che il cuore è dotato di un'innervazione vegetativa che è in grado di modularne la frequenza di contrazione.

Il sistema nervoso "autonomo" o viscerale è suddiviso in sistema ortosimpatico (o semplicemente simpatico) e in sistema parasimpatico. L'ortosimpatico, così come il parasimpatico, presenta neuroni pre e post gangliari; i primi sono localizzati a livello toracico e lombare nelle corna ventrali della sostanza grigia del midollo spinale, mentre i secondi si trovano nei gangli posti ai lati della colonna vertebrale a formare la cosiddetta catena di gangli del simpatico. I neuroni pregangliari sono controllati dai centri soprassiali (ipotalamo, RVLM, CVLM, ecc) ed emettono fibre che si dirigono ai neuroni postgangliari, i quali innervano i visceri tra cui il cuore. Le fibre dirette al cuore innervano atri e ventricoli regolando, in senso eccitatorio, tutte e quattro le proprietà del miocardio. Sul segnapassi primario le fibre postgangliari ortosimpatiche accelerano lo sviluppo del prepotenziale, rendendo più permeabile la fibra al sodio e meno permeabile al potassio. Le fibre ortosimpatiche, perciò, aumentano la frequenza del cuore (**effetto cronotropo positivo**) mediante l'aumento della velocità di sviluppo del prepotenziale nel NSA.

Il sistema parasimpatico comprende il sistema parasimpatico cervicale o vago ed il parasimpatico sacrale. Il vago ha neuroni pregangliari nei nuclei del tronco cerebrale (nucleo motore dorsale del vago) e le sue fibre si dirigono attraverso il nervo vago ai neuroni postgangliari che sono localizzati nelle immediate vicinanze o addirittura all'interno del viscere. Il parasimpatico sacrale ha i neuroni pregangliari nel midollo spinale sacrale, mentre i neuroni postgangliari sono localizzati anche in questo caso nei visceri innervati (per lo più del sistema urinario).

Il vago, che innerva il cuore e in particolare gli atri fino al NAV, ha un effetto cronotropo negativo, ovvero diminuisce la frequenza cardiaca attraverso 2 sistemi: agendo sul NSA rende più negativo il potenziale di membrana (fino a  $-80$  mV) e rallenta lo sviluppo del prepotenziale, rendendo la fibre meno permeabile al sodio e più permeabile al potassio.

Dato che in condizioni di riposo il sistema vagale prevale sull'ortosimpatico, la frequenza cardiaca è più bassa di quella teorica intrinseca del NSA. Si può tuttavia dimostrare sperimentalmente che anche a riposo esiste una scarica continua ortosimpatica, perché eliminando l'effetto del vago (con la sezione del nervo) la frequenza di scarica del NSA non si porta a 100 battiti al minuto come atteso, ma a 120, in conseguenza dell'effetto cronotropo positivo ortosimpatico. Durante gli sforzi o le emozioni, la forte attivazione dell'ortosimpatico determina il superamento dell'effetto della scarica vagale e la frequenza aumenta. Poiché entrambi i sistemi agiscono continuamente sul cuore, il loro effetto è detto **tonico**. Il tono vagale prevale a riposo sul tono ortosimpatico in virtù della regolazione riflessa da parte dei barocettori.

**L'attività vagale** è controllata da neuroni siti nel tronco cerebrale, in particolare nel bulbo (midollo allungato), la cui attività di scarica è sottoposta alla regolazione riflessa da parte dei barocettori localizzati nei seni aortici e carotidei. Anatomico-fisiologicamente, un **arco riflesso** è composto da un **recettore**, **trasduttore biologico di stimoli di varia natura**, una **branca afferente**, un **centro riflesso** che integra ed elabora i segnali che riceve, una **branca efferente** e un **organo effettore** che mette in atto la risposta allo stimolo. L'arco riflesso che controlla l'attività cardiaca prevede recettori posti **nell'arco dell'aorta e nei seni carotidei** (dilatazioni fisiologiche dove si diparte la carotide esterna), che sono sensibili alla deformazione della parete del vaso determinata dalla pressione arteriosa (in particolare dalla pressione laterale che il sangue esercita sulla parete del vaso). Questi recettori, detti barocettori, sono quindi **meccanorecettori**.

Le fibre afferenti decorrono nel nervo vago per i recettori aortici e nel glossofaringeo per i recettori carotidei.

Il centro riflesso è localizzato nel tronco dell'encefalo ed in particolare nel bulbo, dove i neuroni del nucleo del tratto solitario (NTS) ricevono le informazioni in arrivo lungo le fibre afferenti dai barocettori ed inviano segnali eccitatori diretti ai neuroni pregangliari del vago e segnali inibitori, mediati dall'intervento di aree della caudal e della rostral ventrolateral medulla (CVLM, RVLM), diretti ai neuroni ortosimpatici (vedi sezioni successive). Poiché i barorecettori sono attivi ai normali valori della pressione arteriosa, esiste una attività di scarica vagale tonica sul cuore che prevale sulla scarica ortosimpatica, che è costantemente inibita. Se la pressione arteriosa aumenta, i barorecettori aumentano in via riflessa la scarica vagale ed inibiscono in via riflessa la scarica ortosimpatica; in questo modo la frequenza cardiaca, la contrattilità miocardica e le resistenze periferiche diminuiscono, facendo calare la pressione arteriosa che tende a riportarsi ai valori normali. Viceversa se la pressione arteriosa diminuisce la scarica vagale tonica si riduce e risulta meno inibita la scarica ortosimpatica; in questo modo la frequenza cardiaca, la contrattilità miocardica e le resistenze periferiche aumentano e la pressione arteriosa tende a risalire.

In caso di **palpitazione** è possibile ristabilire la normale frequenza cardiaca attraverso il massaggio del seno carotideo che è in grado di attivare i barocettori (si effettua un massaggio a livello dell'angolo della mandibola monolateralmente, per evitare eccessive stimolazioni dei barocettori che, in soggetti particolarmente sensibili, potrebbero determinare una forte attivazione del vago).

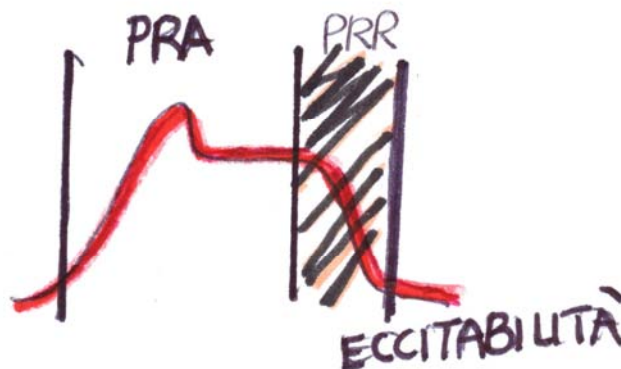
Dato che **nei mammiferi e nella rana il vago innerva anche i ventricoli** è possibile far arrestare completamente il cuore con la continua stimolazione dei barorecettori (o attivando il vago con 2 elettrodi). **Nell'uomo invece il vago innerva solo gli atri e non i ventricoli**; perciò, con una stimolazione vagale massimale, si può arrivare al blocco del NSA. In queste condizioni emerge il segnapassi terziario (non interessato dall'aumentata stimolazione vagale) che comanda i ventricoli con la frequenza tipica del **ritmo idioventricolare (20-40 battiti al minuto)**, generando l'effetto noto come "**fuga dal vago**" (perché i ventricoli sfuggono al controllo vagale). Il ritmo idioventricolare è a riposo compatibile con la vita.

## BATMOTROPISMO

Consiste nella capacità del miocardio di **rispondere a uno stimolo** producendo potenziali d'azione.

Lo stimolo può essere rappresentato dal potenziale d'azione in arrivo da un'altra fibra oppure può essere un impulso elettrico esterno inviato da un pacemaker artificiale. Uno **stimolo**, tuttavia, per essere **efficace**, deve raggiungere un certo valore di intensità detto **valore soglia**. Uno stimolo che non supera questo valore è detto **subliminare**. Uno stimolo **sopraliminare, cioè sopra soglia**, è **sempre efficace** e produce **sempre la stessa risposta (legge del tutto o nulla** secondo cui **il potenziale d'azione o scatta o non scatta, ma se scatta, raggiunge sempre la stessa ampiezza ed è sempre uguale a se stesso**).

L'eccitabilità **dipende dallo stato in cui si trovano i canali ionici**. In una fibra di miocardio di lavoro, nei primi 2/3 delle fasi di sviluppo del potenziale d'azione, si ha una fase di **refrattarietà assoluta (PRA)** in cui la fibra non è in grado di rispondere a nessuno stimolo indipendentemente dall'intensità dello stimolo stesso (eccitabilità nulla). Nell'ultimo terzo del potenziale d'azione la fibra si trova nel **periodo di refrattarietà relativa (PRR)**, in cui la fibra è eccitabile, ma la soglia di stimolazione è aumentata e occorre uno stimolo di intensità maggiore per stimolare la fibra stessa. Al termine del potenziale d'azione si ha un brevissimo periodo di **eccitabilità aumentata** (pochi millesimi di secondo) in cui la soglia di stimolazione è ridotta.



Il comportamento elettrico della fibra cardiaca è piuttosto diverso dal comportamento della fibra di muscolo scheletrico. Quest'ultima, come la fibra nervosa, presenta solo una fase di depolarizzazione rapida e una fase di ripolarizzazione rapida; mentre il **potenziale d'azione** della fibra di miocardio di lavoro dura **300 ms**, nel muscolo scheletrico e nel neurone dura **1 ms**. Inoltre, l'evento meccanico del miocardio (processo più lento dell'evento elettrico) occupa pressoché tutta la durata del potenziale d'azione e, in particolare, la fase di PRA, mentre la contrazione del muscolo scheletrico avviene quando il potenziale d'azione si è già concluso. Perciò accade che nel muscolo scheletrico possa giungere uno stimolo elettrico alla contrazione mentre è già in corso la contrazione precedente; la fibra muscolare scheletrica, che ha riacquisito la sua eccitabilità, può rispondere a questo nuovo stimolo generando una contrazione che, se la frequenza di stimolazione è opportuna, potrà sommarsi alla precedente generando un fenomeno di somma delle contrazioni (**fusione di singole scosse semplici**) detto **tetano muscolare**, che consente al muscolo di esplicitare la massima forza possibile.

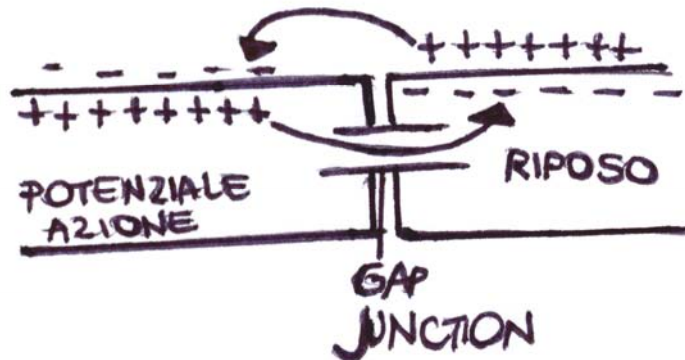
Nel cuore, questo non è possibile, perché la contrazione avviene durante il PRA e la fibra può rispondere a un nuovo stimolo solo a contrazione finita; non è quindi possibile nel cuore avere la somma delle singole scosse semplici. **Il cuore non può essere tetanizzato.**



Il vago e l'ortosimpatico influenzano l'eccitabilità del cuore: il **vago** ha **effetto batmotropo negativo**, mentre l'ortosimpatico ha **effetto batmotropo positivo**. Il vago comunque ha effetto solo sulle fibre atriali, mentre l'ortosimpatico, innervando anche i ventricoli, può aumentarne l'eccitabilità. Questo è molto importante perché un'elevata scarica ortosimpatica sui ventricoli può rendere così sensibile una fibra di miocardio di lavoro, che essa può attivarsi spontaneamente. In presenza di un elevato tono **ortosimpatico** è più facile quindi l'insorgenza di foci ectopici e di **extrasistole** (una fibra che normalmente non è segnapassi produce potenziali d'azione a frequenza maggiore e prende il controllo dei ventricoli).

## DROMOTROPISMO

E' la capacità del cuore di **trasmettere un potenziale d'azione**, in qualunque punto esso si generi, a tutte le fibre miocardiche.



Questo avviene grazie alla presenza di **correnti elettriche che percorrono il cuore attraverso sincizi** di cellule muscolari unite tra loro da **gap junction** che lasciano passare gli ioni con poca resistenza.

La **velocità di conduzione** del potenziale d'azione nel **NSA** è bassa, **circa 0,05 m/s**, a causa del ridotto diametro delle fibre. Fuori dal NSA il potenziale d'azione si trasmette a tutto il **muscolo di lavoro atriale** (non esiste un sistema di conduzione specializzato nell'atrio) dove il diametro delle fibre è tale da consentire una velocità di conduzione dell'impulso di **1 m/s**. Nel **NAV** le fibre presentano un diametro molto ridotto soprattutto nel primo tratto, aumentando man mano che si scende verso il ventricolo. Pur essendo tessuto specializzato di conduzione, pertanto, il NAV offre un'alta resistenza alla conduzione che, mediamente, procede alla velocità di **0,05 m/s** (minore in alto, maggiore in basso); in questo modo l'impulso giunge ai ventricoli con un certo ritardo, così che i ventricoli stessi si contraggono solo quando gli atri sono già rilasciati. Il NAV rappresenta un punto molto importante ai fini della conduzione, perché è un passaggio obbligato tra atri e ventricoli e molte patologie sono legate ad anomalie nella conduzione del NAV. Nel **fascio di His e le cellule di Purkinjie, dove il diametro delle fibre è grande**, la velocità di conduzione è **2 m/s**, in modo che l'impulso arrivi subito a tutto il ventricolo. Nel **muscolo del ventricolo, infine**, la velocità di conduzione è **1 m/s**.

Il **vago** ha un **effetto dromotropo negativo (riduce la velocità conduzione)** evidente soprattutto nel NSA e NAV, ma non nei ventricoli. L'**ortosimpatico, invece**, ha **effetto dromotropo positivo** anche sui ventricoli.

La **digitale** è un farmaco che migliora l'attività meccanica del cuore (aumenta la forza di contrazione) riducendo la frequenza a livello del NAV e riducendo la velocità di conduzione dello stesso.

## INOTROPISMO

E' la capacità del miocardio di rispondere ad uno stimolo elettrico sviluppando una **contrazione**.

La contrazione del miocardio è analoga a quella degli altri muscoli scheletrici, essendo analoga la struttura contrattile di base, detta **sarcomero**.

Il sarcomero è composto da filamenti sottili di **actina** e spessi di **miosina**, con proteine di sostegno. All'actina si legano le proteine **troponina** e **tropomiosina**, la prima composta da tre subunità globulari (C, T e I), di cui una (C) lega il **calcio**. Il potenziale d'azione che arriva alla fibra causa l'apertura di canali per il calcio a voltaggio dipendente situati sulla membrana cellulare e sul reticolo sarcoplasmatico; in questo modo il calcio extracellulare e soprattutto quello immagazzinato nel **reticolo sarcoplasmatico** si liberano nel citosol e vengono legati dalla troponina, generandone una modificazione conformazionale. Grazie a questa modificazione la tropomiosina, che a riposo maschera i siti di legame per la miosina, subisce uno spostamento e lascia scoperti alcuni siti sul filamento di actina che possono legare con **ponti crociati** le teste della miosina, la quale, consumando ATP, trascina il filamento di actina verso il centro del sarcomero accorciando la fibra muscolare.

L'insieme di processi compresi tra l'arrivo del potenziale d'azione e l'inizio della contrazione è detto **accoppiamento eccitazione-contrazione (accoppiamento elettro-meccanico)**.

Terminata la contrazione il calcio torna ad essere sequestrato nel reticolo sarcoplasmatico (grazie a una calcio ATPasi) e in parte viene espulso dalla cellula attraverso scambiatori come  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  e la fibra si rilassa. In caso di morte il calcio non viene più ripompato nel reticolo dopo l'ultima contrazione e resta nel citosol, continuando a determinare uno stato di contrazione definito **rigor mortis**.

La forza di contrazione può essere modulata dal vago e dall'ortosimpatico. L'**ortosimpatico** ha un **effetto inotropo positivo**, aumenta cioè la forza di contrazione aumentando la quantità di calcio citosolico e quindi il numero di ponti crociati tra actina e miosina; l'ortosimpatico ha anche un **effetto lusitropo positivo**, ovvero aumenta la velocità di **rimozione del calcio** al termine della contrazione, facilitando quindi il rilasciamento della fibre. Il **vago**, invece, ha **effetto inotropo negativo** che, tuttavia è trascurabile, in quanto, come ricordato, il vago non innerva i ventricoli.

# CICLO CARDIACO

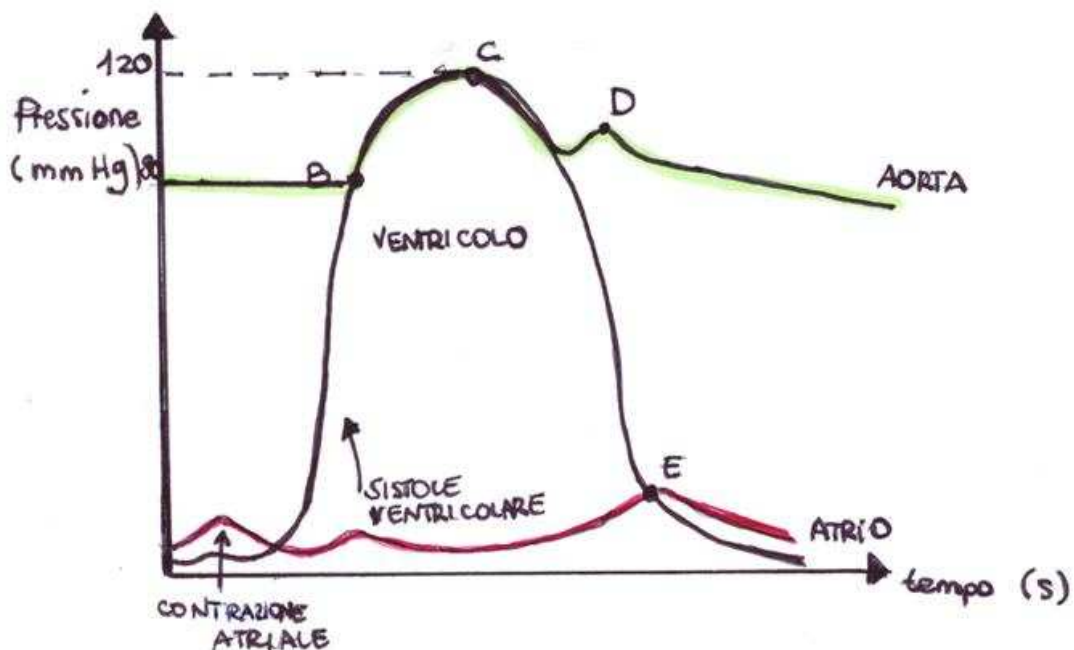
Per ciclo cardiaco si intende l'insieme degli **eventi** che caratterizzano l'attività meccanica del cuore.

Il ciclo cardiaco consta di **due fasi, sistole e diastole**, ciascuna delle quali si divide in **sottofasi**. Per convenzione si considera il ciclo cardiaco dal punto di vista dei **ventricoli**, importanti dal punto di vista meccanico perché sono quelli che immettono sangue in circolo. In condizioni di riposo (frequenza cardiaca circa 75 battiti/min) ogni ciclo cardiaco dura **0,8 secondi**; sotto sforzo la durata del ciclo si riduce (aumenta la frequenza cardiaca). Dei 0,8 secondi del ciclo cardiaco **0,5 secondi** sono occupati dalla **diastole ventricolare** (compresi gli ultimi **0,11 s di presistole o sistole atriale**) e **0,3 secondi** sono occupati dalla **sistole ventricolare**. La durata del ciclo cardiaco non può scendere al di sotto di un certo valore, tenuto conto della refrattarietà delle fibre durante il **potenziale d'azione** che dura sempre **300 ms** (la frequenza non può aumentare oltre certi limiti).

Per parlare del ciclo cardiaco occorre considerare le **variazioni di pressione** che si registrano nel ventricolo, nell'atrio e nel vaso arterioso ad esso connessi.

Contemporaneamente possono anche essere valutati le variazioni di riempimento delle camere cardiache e i suoni del cuore che si associano a determinati eventi (sono 4, di cui 2 udibili con fonendoscopio, 2 troppo deboli e udibili solo dopo amplificazione col **fonocardiografo**).

E' possibile considerare un ciclo cardiaco destro e sinistro che si differenziano per i valori pressori, essendo le pressioni in gioco molto minori a destra, perché le resistenze dei vasi polmonari sono molto più basse. In genere, tuttavia, si considera il ciclo cardiaco sinistro.



Il ciclo cardiaco inizia per convenzione dalla **sistole atriale**, che è l'ultima delle fasi di riempimento (diastole) del ventricolo. La contrazione delle pareti degli atri causata dai



potenziali d'azione generati dal NSA, causa una vibrazione, il **quarto tono**, non udibile normalmente.

La sistole atriale genera un leggero aumento della pressione nell'atrio (**onda a**) che determina il completo svuotamento dell'atrio stesso (il sangue passa per gradiente di pressione al ventricolo). Il volume di sangue che a seguito della contrazione passa al ventricolo non contribuisce in maniera significativa al riempimento dello stesso, che è avvenuta per la maggior parte precedentemente (in questa fase il ventricolo è già pieno all'85%, tranne nel caso di frequenze elevate). Normalmente però questo volume di sangue ha la funzione di far aumentare la pressione nel ventricolo tanto da stabilire un gradiente di pressione opposto al precedente (la pressione diventa maggiore nel ventricolo che nell'atrio = **punto A**), così che il sangue tende a refluire dal ventricolo verso l'atrio, spingendo i lembi della valvola atrioventricolare alla chiusura. La **chiusura della valvola** atrioventricolare determina l'insorgenza del **primo tono**, causato dalla vibrazione della pareti delle camere cardiache, udibile nel 5° spazio intercostale, a livello della linea margino- sternale destra o sinistra per le 2 valvole. Esso dura 0,1-0,7 secondi e ha frequenza di 25-50 Hz.

Il ventricolo a questo punto diventa una cavità chiusa.

Nel frattempo, l'onda di **depolarizzazione**, ritardata nel NAV, giunge ai **ventricoli**, dove si propaga verso l'apice del cuore e poi verso le basi, determinandone la contrazione dal basso verso l'alto (come se il ventricolo fosse "spremuta" nell'arteria). L'onda di depolarizzazione dei ventricoli è rilevata dall'ECG come **complesso QRS**.

Si ha così una prima fase di **sistole ventricolare isovolumetrica**, perché essendo il ventricolo una cavità chiusa e piena di liquido incompressibile, il volume non può cambiare. Le fibre in contrazione sviluppano perciò solo tensione e **non lavoro** (lo spostamento del sangue è zero); la tensione sviluppata consente alla pressione nel ventricolo di superare la pressione nell'aorta, generando l'**apertura della valvola semilunare (punto B)**. A causa della tensione che si sviluppa nel ventricolo la valvola atrioventricolare chiusa viene spinta con i suoi lembi verso la cavità atriale, facendo aumentare leggermente la pressione anche nell'atrio che si trova in diastole (**onda c**).

La **pressione** nell'aorta nel momento di apertura della valvola semilunare è quella minima raggiunta ed è detta **diastolica o anche postcarico**, ovvero carico che il ventricolo deve vincere per l'eiezione del sangue. Il volume di sangue presente nel ventricolo al momento della sistole è detto **volume telediastolico** ed è di circa **120/130 ml** ("tele" = alla fine di; "proto" = all'inizio di; "olo" = durante tutto). Il volume massimo di sangue contenuto nel ventricolo alla fine della diastole o telediastolico è il **precarico**.

Una volta aperta la valvola semilunare, quindi, il sangue può fuoriuscire dal ventricolo secondo gradiente di pressione, permettendo una variazione del volume del ventricolo. Si ha perciò una fase detta **sistole isotonica** in cui il ventricolo continua a contrarsi con accorciamento delle fibre e diminuzione del volume.

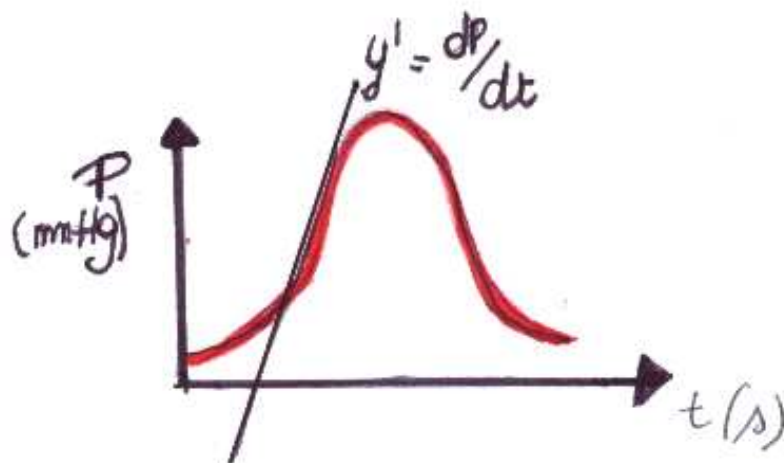
La sistole isotonica **produce lavoro** ed è quindi molto più vantaggiosa della fase isometrica a parità di energia consumata (la fase isometrica consuma energia inutilmente, e il rendimento in questa fase è zero; perciò più basso è il postcarico da vincere e meglio è, perché il miocardio deve sviluppare una minore tensione e consuma meno O<sub>2</sub>; se il postcarico è elevato il muscolo cardiaco consuma più O<sub>2</sub>, che può anche non essere più sufficiente, causando ischemia: **la pressione diastolica deve sempre essere bassa**).

Il lavoro compiuto durante la fase di sistole isotonica è quella per spostare un certo volume di sangue verso l'arteria.

Nella fase di **sistole isometrica** si sviluppa una maggiore variazione di pressione rispetto alla sistole isotonica; nella sistole isometrica la pressione si porta da meno di 20 a più di 80 mmHg, compiendo un salto di 60 mmHg, mentre nella sistole isotonica la pressione va da 80 a 120 mmHg, con uno sbalzo di soli 40 mmHg. La pendenza della curva di pressione



ventricolare durante la sistole isometrica (retta tangente alla curva prolungata all'infinito; derivata prima della curva di pressione ventricolare= massima variazione di pressione nell'unità di tempo) indica **la contrattilità del ventricolo ( $dP/dt_{max}$ )**



Il **valore** ottenuto è **ipotetico**; infatti esso considera una variazione di pressione rapportata ad una unità di tempo (ovvero un secondo) anche se la contrazione dura molto meno. Tuttavia questo valore è utile per effettuare un confronto con altri ottenuti in maniera analoga ed è facilmente maneggiabile, mentre se usassi le frazioni di secondo sarebbe più complesso. Il valore di  $dP/dt_{max}$  **ottenuto in genere è 3000/4000 mmHg/s.**

Nella fase di sistole isotonica si ha l'**efflusso del sangue**. Esso si compie in **due modi, con accelerazione e con decelerazione**. Nella prima fase il sangue esce dal ventricolo a velocità crescente (questo non implica che la maggior parte del sangue venga espulso in questa fase) e preme sulle pareti dell'arteria facendole dilatare. In questo momento la pressione nell'aorta è massima (**pressione sistolica**) (**punto C**); dopo di che il sangue tenta di refluire nel ventricolo per gradiente pressorio, perché la pressione nel ventricolo è scesa. Per fare questo il sangue rallenta la sua corsa (efflusso con decelerazione), si arresta e riparte in direzione opposta verso il ventricolo dove determina la chiusura della valvola semilunare. Circa **70 ml** di sangue sono usciti dal ventricolo (**gittata sistolica** = volume di sangue espulso da un ventricolo con una sistole), mentre 50-60 ml restano nel ventricolo e costituiscono il **volume telesistolico** (alla fine della sistole). Questa quantità è una importante riserva di sangue che il ventricolo può usare sotto sforzo per aumentare la gittata sistolica.

La chiusura della valvola semilunare genera il **2° tono cardiaco**, che è più breve e più acuto del precedente (durata 0,1 s, frequenza >50 Hz) in quanto generato dalle vibrazioni delle pareti del vaso. E' udibile ponendo il fonendoscopio nel secondo spazio intercostale presso la linea margino-sternale destra per l'aorta, sinistra per la polmonare.

Come già accennato, la differenza di durata/frequenza tra primo e secondo tono dipende dal meccanismo di propagazione del suono stesso; infatti il 2° tono viene propagato attraverso la parete delle arterie che è molto più sottile della parete del miocardio attraversata dal primo, che giunge perciò più ovattato.

Il reflusso del sangue che provoca la chiusura della valvola semilunare genera un piccolo calo di pressione, favorito anche dalla dilatazione dell'arteria. La chiusura della valvola, accompagnata dal ritorno elastico delle pareti del vaso, determina tuttavia un nuovo piccolo aumento di pressione, dando luogo all'**onda** pressoria detta **dicrota** (**punto D**).

Il ventricolo, a questo punto, torna ad essere una cavità chiusa, le **fibres si rilassano in maniera isometrica (non si ha variazione della lunghezza delle fibre)**. Questo rilassamento farà però crollare la pressione nel ventricolo, tanto che essa diviene minore di quella dell'atrio dove nel frattempo si è accumulato il sangue, che per il gradiente pressorio preme sulla valvola atrioventricolare causandone l'apertura (**punto E**). Il sangue passa, quindi, per gradiente di pressione dall'atrio al ventricolo, causando la distensione delle fibre di quest'ultimo (che è proporzionale alla quantità di sangue che entra e quindi al ritorno venoso). Il **riempimento del ventricolo** avviene in 2 fasi: si ha un iniziale **riempimento rapido**, quando il gradiente è molto forte, che provvede a immettere circa i 2/3 del volume telediastolico (70 ml cca). Il riempimento rapido è responsabile del **3° tono** cardiaco, che è dovuto ai vortici creati dal sangue che entra nel ventricolo ad alta velocità.

Poi vi è un **riempimento lento** che immette circa tutto il terzo restante; infine si ha la **sistole atriale**, che, come ricordato, a riposo non ha funzioni rilevanti al fine del riempimento ventricolare.

In caso di **aumento della frequenza cardiaca** la durata del ciclo cardiaco si riduce e con essa la fase di riempimento lento che addirittura può scomparire; in queste condizioni la sistole atriale assume importanza ai fini del riempimento, per immettere nel ventricolo l'ultimo terzo di sangue. Se la frequenza cardiaca supera i 180 battiti al minuto anche la fase di riempimento rapido viene intaccata e la sistole atriale diventa ancora più importante, anche se non riesce a garantire comunque l'introduzione di un normale volume telediastolico nel ventricolo e la gittata sistolica si riduce (un aumento della frequenza cardiaca si ripercuote sulla diastole più che sulla sistole, perché la sistole non può durare meno di un certo periodo). La frequenza cardiaca può aumentare fino a 180 battiti/min in presenza di **tachicardia ventricolare**, un'aritmia caratterizzata da un notevole aumento della frequenza, in cui una qualsiasi delle fibre del ventricolo diventa segnapassi, scaricando a una frequenza maggiore del NSA e prende il controllo dei ventricoli (non degli atri perché impulso non si trasmette in via retrograda agli atri che continuano a essere controllati dal NSA). In questo caso la sistole ventricolare risulta sfasata rispetto alla sistole atriale, che può avvenire quando la valvola atrioventricolare è chiusa e il ventricolo non si riempie, oppure quando è aperta e allora è efficace ed essenziale per il mantenimento della gittata sistolica. Nel secondo caso quindi la sistole atriale potrà contribuire al riempimento ventricolare mentre nel primo caso no. Si osserverà che nel secondo caso la gittata sistolica del ventricolo sarà piuttosto elevata mentre nel primo caso sarà molto bassa. Se la frequenza dei ventricoli è molto elevata si potranno avere dei battiti inefficaci, in quanto nel ventricolo la pressione non riuscirà a salire al punto tale da superare la pressione diastolica aortica.

Durante la sistole del ventricolo, fino al punto E di apertura della valvola atrioventricolare, la **pressione nell'atrio** continua a salire per accumulo di sangue in arrivo dalle vene, generando **l'onda v**. Essa è composta da una fase ascendente, fino al punto E, e da una fase discendente dovuta alla fuoriuscita di sangue verso il ventricolo.

La pressione nell'atrio, comunque, sarà molto più bassa che nel ventricolo (pressione **media** atrio sinistro **5 mmHg**; pressione **media atrio destro 3 mmHg**).

Durante la fase di diastole atriale, inoltre, la pressione nell'atrio **diventa anche negativa** (-2/-6 mmHg), facilitando in questo modo il ritorno venoso al cuore. Se la pressione nell'atrio diventa negativa aumenta infatti il gradiente che richiama verso di esso il sangue e l'atrio funge da pompa aspirante.

Il valore di pressione nell'atrio, inoltre, varia in funzione del ciclo respiratorio. Infatti, la pressione negativa nell'atrio è secondaria alla **depressione intrapleurica**, dovuta alle opposte tendenze elastiche del polmone (che tende a collassare) e della gabbia toracica (che tende a espandersi) tenuti adesi dalle 2 pleure (parietale e viscerale) accollate con liquido intrapleurico (vedi sezioni successive). Prima dell'inspirazione la pressione intrapleurica ha un

valore di -2 mmHg; durante l'inspirazione questo valore scende a -6 mmHg perché il polmone e la gabbia toracica si espandono e la forza di retrazione elastica del polmone aumenta, accentuando la negatività intrapleurica. Le variazioni della pressione intrapleurica si ripercuotono su tutte le strutture del mediastino tra cui anche le vene cave e gli atri dove la pressione durante l'inspirazione si riduce (**durante l'inspirazione aumenta quindi il ritorno venoso al cuore**). Durante l'espirazione il polmone e la gabbia toracica tornano alla loro posizione di equilibrio e la forza di retrazione elastica del polmone si riduce, diminuendo la negatività intrapleurica (la pressione si riporta a -2 mmHg) con conseguenze anche sulla pressione degli atri (**il ritorno venoso al cuore si riduce**).

Se per caso lo spazio intrapleurico entra a contatto con l'ambiente esterno, le 2 pleure vengono separate dall'ingresso di aria a pressione positiva e i polmoni tendono a collassare. Si ha in questo caso uno **pneumotorace**. Poiché a riposo il **25% della capacità polmonare è sufficiente** per le necessità dell'organismo, il collasso di un solo polmone non è un problema. Inoltre, nel polmone collassato, la resistenza esercitata dai vasi polmonari al passaggio di sangue diventa altissima, perciò quasi tutto il sangue passerà dall'arteria polmonare all'altro polmone, dove può essere perfettamente ossigenato. Uno dei sintomi principali dello pneumotorace è la "**sensazione di soffocamento**" (**dispnea**), cui l'organismo risponde con l'aumento della frequenza degli atti respiratori (iperventilazione) anche se l'ossigenazione del sangue è buona. Questo perché la pressione intrapleurica positiva fa sì che si riduca il ritorno venoso al cuore, quindi si riduce la gittata sistolica e ai tessuti arriva meno O<sub>2</sub>.