

# Fisiologia Integrativa

Prof. Linari

## SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Proprietà colligative della soluzione= proprietà di soluzioni che al loro interno hanno soluti che possono richiamare acqua da una soluzione priva di soluti. Si possono sfruttare queste proprietà per variare la temperatura di congelamento di una soluzione, per es aggiungendo l'antigelo nel radiatore della macchina.

Esistono 2 parametri importanti:

1. Pressione osmotica (oncotica, se si parla di proteine), è definita dalla legge di Van't Hoff:

$$\pi = R \cdot T (\phi \cdot 2 \cdot C)$$

Dove  $(\phi \cdot 2 \cdot C)$  = osmolarità della soluzione.

Se  $\phi = 1$ , ovvero il coefficiente osmotico è uguale a 1, la molecola è completamente dissociata. Per semplificazione noi consideriamo  $\phi = 1$  di NaCl.

Se  $\phi = 0$ , non avrebbe effetto osmotico, quindi  $\phi = 1$  per il glucosio, perché la molecola non si dissocia, rimane sé stessa. L'osmolarità del plasma è data soprattutto da NaCl. Nei mammiferi l'osmolarità del plasma è intorno a 154 mM di NaCl.

Una molecola che si dissocia in 2 come NaCl contribuisce più all'osmolarità, a parità di numero di molecole che ci sono, rispetto ad una molecola che non si dissocia, es. glucosio. La variazione di 10°/20° C non influisce molto sull'osmolarità.

2. Punto di congelamento e di ebollizione= se c'è una certa concentrazione di soluto in una soluzione, il punto di congelamento si abbassa, mentre il punto di ebollizione si alza.

La variazione di temperatura si indica con  $\Delta T$ ,  $\Delta T = m \cdot K_{cr}$ .

$K_{cr}$  è la costante crioscopica, per l'acqua, approssimando si considera lo stesso valore per il plasma, è pari a 1.853 °K Kg mol<sup>-1</sup>; m è la molalità, ovvero il rapporto tra il numero di moli e il peso in Kg del solvente.

Questa  $K_{cr}$  è fondamentale perché spiega come certi animali possono adattarsi a climi ed ambienti freddi, dato che le sostanze all'interno del plasma determinano un punto di congelamento inferiore allo zero.

K ebullioscopica mi indica, invece, l'evaporazione di un liquido a temperatura maggiore, se aggiungo un soluto in soluzione.

A livello unicellulare lo scambio dei gas, ossigeno e anidride carbonica, avviene attraverso la membrana plasmatica mediante il meccanismo di diffusione. Il meccanismo di diffusione ha buona efficienza ma solo su piccoli spazi ( $\sim 1 \mu\text{m}$ ). Il tempo che occorre a una molecola per diffondere è piuttosto grande quindi se gli spazi sono piccoli il meccanismo di diffusione funziona bene.

La Legge di Fick regola tale meccanismo:

$$dm/dt = -DA(dc/dx)$$

dove  $D$ =diffusione  $A$ =superficie di diffusione  $(dc/dx)$ =gradiente di concentrazione

Per avere la diffusione di una molecola in  $1 \mu\text{m}$  è necessario circa 1 millisecondo, in  $10 \mu\text{m}$  sono necessari 100 millisecondi, in  $100 \mu\text{m}$  sono necessari 10000 millisecondi. Il tempo di diffusione è quindi proporzionale al quadrato dello spazio.

Coefficiente di diffusione Stokes / Einstein:

$$D = \frac{kT}{6\pi r\eta}$$

Questa legge indica che il coefficiente di diffusione è inversamente proporzionale al raggio, dove  $kT$ = proporzionale all'energia termica  $r$ = raggio della particella

$$\eta = \text{viscosità del mezzo}, [\eta] = [M \cdot l^{-1} \cdot t^{-1}]$$

$D \propto 1/r$  data la relazione che lega il raggio con il peso molecolare di una sostanza,  $D \propto 1/\sqrt[3]{PM}$ , quindi tanto maggiore è il peso molecolare di una molecola tanto minore è il coefficiente di diffusione.

Quindi, finché la cellula ha piccole dimensioni, tramite la diffusione è possibile avere un giusto apporto di ossigeno ed eliminare la  $\text{CO}_2$ , essenziale per la respirazione, mentre se la cellula inizia a crescere è un problema all'interno della singola cellula avere il giusto apporto di ossigeno e questo potrebbe essere un limite per la crescita negli organismi unicellulari. Per quanto riguarda gli organismi pluricellulari che hanno cellule organizzate in tessuti, i processi si complicano, dunque è necessario un sistema circolatorio che garantisca gli scambi gassosi all'interno di ogni singola cellula per la sopravvivenza di ciascuna. Comunque l'apporto di nutrienti e ossigeno ed espulsione di anidride carbonica non è l'unica funzione del sangue.

Il **SANGUE** rappresenta il 6-8% del peso corporeo. Costituito da cellule o frammenti di cellule (eritrociti, leucociti e piastrine) immerse in un fluido (plasma).

Funzioni: Trasporto di sostanze (gas, nutrienti, molecole regolatrici e prodotti di scarto libere nel plasma, legate a proteine o dentro le cellule), immunità mediata da anticorpi, omeostasi (coinvolte piastrine e fattori di coagulazione), regolazione del pH e dell'osmosi, mantenimento della temperatura corporea. La maggioranza delle cellule nel sangue sono globuli rossi; infatti, se considero l'Ematocrito (% di elementi corpuscolati presenti nel sangue) è di 0.42, il 42% sono globuli rossi e la restante parte, 58%, è plasma. I globuli rossi sono presenti milioni su millilitro. L'emoglobina è di 15g in decilitro di sangue.

→ E' possibile un sistema in cui non è prevista emoglobina?

### °CARATTERISTICHE CHIMICO FISICHE DEL SANGUE NEI MAMMIFERI°

Densità: poco superiore a quella dell'acqua distillata, **1,050 g/ml**, la causa della più alta densità del sangue rispetto all'acqua è la presenza di elementi corpuscolati.

Velocità di Eritro Sedimentazione: velocità con cui, a certe condizioni stabilite, il sangue riesce a precipitare e i globuli rossi sedimentano, VES= **da 2 a 4 ml/h**. Se le cariche sulle proteine vengono meno il valore della VES aumenta (nell'anemia la VES è maggiore).

Viscosità: circa 3 o 4 volte maggiore dell'acqua (la viscosità dell'acqua distillata è  $\eta = 1$  cP a 20°C)

Pressione osmotica: a 37°C dipende dalla osmolarità in cui si trova.  $\pi = RT(\Phi i \text{ Cm})$

$(\Phi i \text{ Cm}) = 0,286 \rightarrow \pi = 7.28 \text{ atm}$  di questa pressione osmotica solo il 0.5% è dovuta alle proteine.

→ Qual' è il valore di pressione osmotica nei capillari?  
A livello dei capillari le dimensioni del condotto sono inferiori e le concentrazioni di sali sono differenti, avviene infatti scambio di sostanze e all'interno dei capillari rimangono le proteine. La pressione osmotica dovuta alle proteine è il 0.5% della pressione totale. Essendo la pressione totale  $7.28 \text{ atm} = 5530 \text{ mmHg}$ , la pressione dovuta alle proteine sarà  $28 \text{ mmHg}$ .

pH: fisiologico ha valore **7.4** (oscilla tra 7.35 e 7.45), è molto ben controllato.

→ Qual è la concentrazione di ioni idrogeno nel plasma?

$$[H^+] = 10^{(-pH)} \quad pH = -\log[H^+] \quad [H^+] = 10^{(-7.4)} = 40(10^{-9})M = 40 \text{ nM}$$

Ematocrito: frazione del volume totale di sangue composta dalla parte corpuscolata, nell'uomo è circa **0.4**. Ematocrito centrale si trova centrifugando il sangue in provetta e guardando il volume che ottengo. I

globuli rossi sono biconcavi, assumendo che in un torrente circolatorio assumono la massima impacchettazione, questo disco biconcavo assume un volume (un esagono di un certo spessore), posso quindi calcolare il volume racchiuso nel solido. Il volume non occupato dal globulo rosso sarà occupato dal plasma. Il plasma sarà quindi dato dal rapporto del volume del globulo rosso e il volume totale.

→ Calcola il volume del globulo rosso e così ottengo il valore dell'ematocrito del globulo rosso. Sapendo il valore dell'ematocrito (es. 0.44) ho il numero dei globuli rossi per ml, cioè  $5.2(10^6)$  globuli rossi/mm<sup>3</sup>. Per calcolare il volume di un singolo globulo rosso farò il rapporto:

$$5.2(10^6) : 1\text{mm}^3 = 1 : x$$

Se però ho 1 mm<sup>3</sup> di sangue, dentro questo avrò  $5.2(10^6)$  globuli rossi che non occupano tutto il volume, ma solo 0.44mm<sup>3</sup>, quindi scriverò:

$$5.2(10^6) : 0.44\text{mm}^3 = 1 : x$$

$$\text{Da cui } x = 0.44/5.2(10^6) = 0.084(10^{-6})\text{mm}^3 = 84(10^{-9})\text{mm}^3 = 84\mu\text{m}^3$$

Se questa è una buona stima che ha il globulo rosso in sezione si può trovare l'ematocrito del globulo rosso calcolando il volume del solido a base esagonale che lo circonda. Il suo spessore maggiore è di circa 2.4 μm, e il suo diametro 8.3 μm. Il volume dipende dal mezzo nel quale si trova.

Condizione di massimo impacchettamento:

Area dell'esagono:  $6R^2/\text{rad}q(3) = 60\mu\text{m}^2$ .

Il volume dell'esagono:  $60\mu\text{m}^2 * 2.4\mu\text{m} = 144\mu\text{m}^3$ .

Il valore dell'ematocrito dei globuli rossi è  $84\mu\text{m}^3 / 144\mu\text{m}^3 = 0.58$ .

## CURVA DI FRAGILITA' DEGLI ERITROCITI

Esiste una relazione che descrive il volume di una cellula con la percentuale di NaCl che si trova in soluzione fisiologica.

$$(V-30\mu\text{m}^3)$$

Questo volume (inattivo) è dovuto alle strutture che non risentono delle variazioni di salinità, che non partecipano agli scambi osmotici.

$$(V-30\mu\text{m}^3) \times \%NaCl = K$$

In grafico otterrei un'iperbole equilatera. Il volume del globulo rosso in condizioni fisiologiche è  $84\mu\text{m}^3$ , quindi, ricordandosi che per preparare una soluzione fisiologica dobbiamo mettere 9 grammi di NaCl in un litro di H<sub>2</sub>O, possiamo scrivere

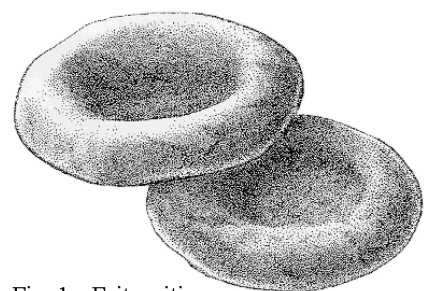


Fig. 1 - Eritrociti

$$(84 \mu\text{m}^3 - 30 \mu\text{m}^3) \times 0.9\% \text{ NaCl} = K$$

$$K = 54 \times 0.9 = 48.6 \mu\text{m}^3 \% \text{NaCl}$$

Se aumento %NaCl il volume del globulo rosso diminuisce. Se diminuisco la %NaCl il volume del globulo rosso aumenta fino a scoppiare.

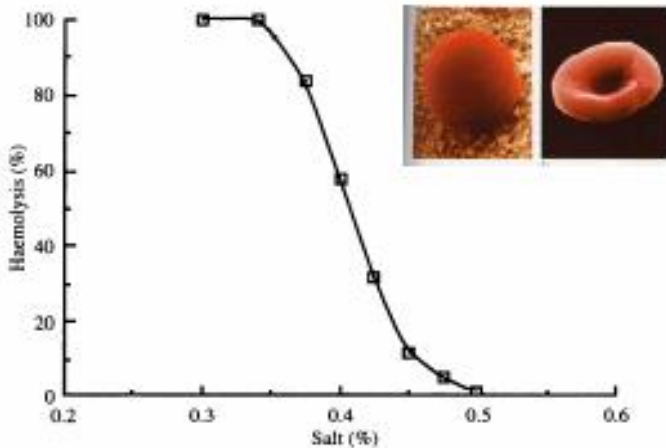


Fig. 4.2. A typical fragility curve, showing the relationship between percentage haemolysis and the concentration of the dilute NaCl solution in which the erythrocytes are suspended. Blood plasma is equivalent to 0.9% NaCl (154 mM).

→ Qual è il volume massimo che può raggiungere un globulo rosso prima che scoppi?

Se assumo che la membrana del globulo rosso sia rigida, determinando la superficie in condizione fisiologica, assumo che con la diminuzione della %NaCl il globulo rosso cambi forma e diventi sferico, non cambiando la superficie posso ricavare il volume.

Per determinare la superficie di un disco biconcavo di  $\varnothing 8.3 \mu\text{m}$ . Visto dall'alto devo

calcolare la superficie delle due circonferenze:

$$S_b(\text{superficie di base}) = \pi r^2 \quad r = 4.15 \quad S_b = \pi(4.15)^2 = 54 \mu\text{m}^2$$

L'area della superficie che sta intorno alle due circonferenze, considerando lo spessore medio la metà dello spessore massimo:

$$S_l(\text{super. laterale}) = 2\pi r(2.4 \mu\text{m}/2) = 31 \mu\text{m}^2$$

La superficie totale sarà quindi:

$$S_t = 2S_b + S_l = 140 \mu\text{m}^2$$

Considerando quindi il cambio di conformazione in sfera, ricavo il volume della sfera:

$$S_s = 4\pi r^2 = 140 \mu\text{m}^2 \quad r = \sqrt{S_s/4\pi} = \sqrt{140 \mu\text{m}^2 / 4\pi} = 3.34 \mu\text{m}$$

Dato il raggio, il volume della sfera sarà:

$$V_s = 4/3\pi r^3 = 156 \mu\text{m}^3$$

→ Qual è la %NaCl necessaria a portare il globulo rosso ad assumere forma sferica?

$$K = 48.6 \mu\text{m}^3 \% \text{NaCl} \quad (156 - 30) \times \% \text{NaCl} = 48.6 \mu\text{m}^3 \rightarrow \% \text{NaCl} = 48.6 \mu\text{m}^3 / 126 = 0.39$$

In una soluzione fisiologica a 0.39% NaCl la percentuale di emolisi in una popolazione di globuli rossi avverrà nei globuli rossi più fragili, che rappresentano circa la metà della popolazione, i globuli rossi più resistenti riusciranno a resistere fino a una concentrazione 0.2% NaCl (concentrazione a cui scoppiano tutti i globuli rossi).

**Viscosità del sangue:** Forza di attrito che uno strato di un liquido esercita su un altro e che ne permette lo scorrimento.

Forza di attrito viscoso esercitata:  $F_n = \eta A (dv/dx)$

dove  $dv/dx$  = gradiente di velocità scendendo verso il fondo del recipiente

Allora questa forza di attrito è direttamente proporzionale alla superficie di contatto e al gradiente di velocità scendendo verso il recipiente.

$\eta(\text{H}_2\text{O}) = 1 \text{ cP}$      $1 \text{ Poise} = 0.1 \text{ Pascal(sec)}$      $\eta(\text{sangue}) = \text{da } 3 \text{ a } 4 \text{ cP}$      $\eta(\text{plasma}) = 1.2 \text{ cP}$

Il sangue non si comporta come un fluido Newtoniano, cioè la viscosità del sangue varia a seconda del condotto dentro il quale scorre, cambia in base al diametro del condotto. Nel sangue, la viscosità diminuisce con l'aumento della velocità di scorrimento. Un valore di ematocrito più alto causa una minor diminuzione della velocità di scorrimento rispetto a un ematocrito più basso a causa della più alta percentuale di parte corpuscolata.

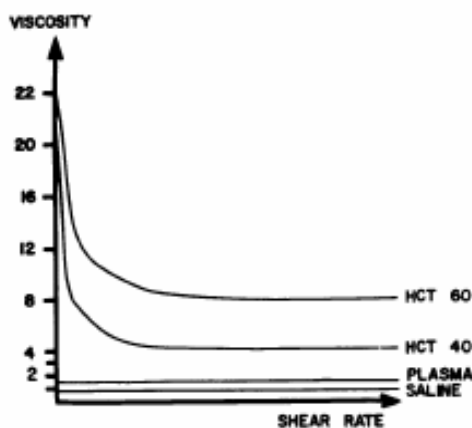


FIG. 30. As the shear rate rises the relative viscosity of blood (whether with a haematocrit of 40 or of 60) becomes constant with increasing flow and blood behaves like a Newtonian fluid such as plasma or saline [From Burton, A. C. (1965) *Physiology and Biophysics of the Circulation* Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago. Used by permission.]

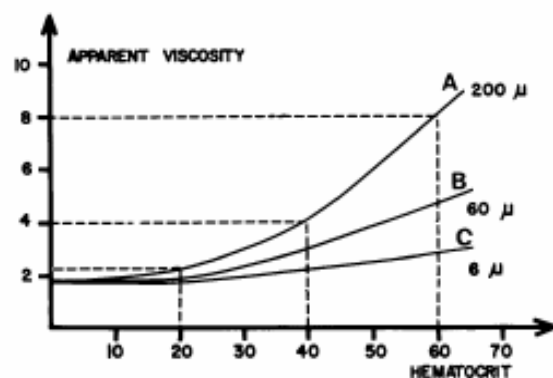


FIG. 31. Relationship between the haematocrit and relative viscosity when blood flows through tubes of diameter: A = 200 μ; B = 60 μ; C = 6 μ. Flow rate is high. [After Haynes, R. H. (1961) *Trans. Soc. Rheol.*, 5, 85.] [From Burton, A. C. (1965) *Physiology and Biophysics of the Circulation*, Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago. Used by permission.]

Dato un condotto di un certo diametro, se dentro vi faccio scorrere plasma o acqua, la viscosità non cambia; se, invece, prendo del sangue con ematocrito del 40%, la viscosità diminuisce con l'aumentare della velocità. Se prendo del sangue con ematocrito del 60%, la viscosità diminuisce meno. Il sangue possiede una parte corpuscolare che occupa preferenzialmente il centro del condotto e scorre più velocemente rispetto al plasma che occupa la periferia. La parte corpuscolata prende preferenzialmente la via centrale e il plasma rimane principalmente ai lati, questo meccanismo è detto scrematura del plasma. Quindi la parte corpuscolata diminuisce quando scorre meno velocemente il sangue. Se aumento la velocità di scorrimento i globuli rossi hanno una velocità relativa superiore rispetto al plasma, diminuendo così la viscosità. La viscosità dipende dall'ematocrito, ma anche dal diametro dei vasi che considero. La viscosità è

direttamente proporzionale all'ematocrito, allora dato un diametro di un certo condotto: se il diametro dei vasi è minore, tanto minore è la viscosità a parità di ematocrito, la dipendenza è minore perché questo effetto di scrematura (i globuli rossi prendono preferenzialmente la via centrale) è maggiore.

Fattori che influenzano la viscosità  $\eta$ :

1.  $\eta$  diminuisce all'aumentare della velocità di scorrimento (accumulo assiale dei globuli rossi e riduzione degli attriti tra globuli rossi e plasma, scrematura del plasma)
2.  $\eta$  aumenta con l'aumentare dell'ematocrito (a parte quando i globuli rossi passano nei vasi di piccole dimensioni –unità di  $\mu\text{m}$ )
3.  $\eta$  diminuisce se il diametro del tubo dove scorre il sangue è inferiore a 300  $\mu\text{m}$  (effetto Fahraeus-Lindqvist) dovuto ai globuli rossi (per la scrematura del sangue lo strato di plasma addossato alle pareti del vaso rimane costante ed è proporzionalmente maggiore nei vasi di piccolo diametro, i globuli rossi occupano la posizione centrale del vaso)
4.  $\eta$  aumenta con la riduzione della temperatura

I punti 2 e 3 sono dovuti al fatto che, poiché i globuli rossi tendono a preferire la via di scorrimento centrale, in vasi di diametro più piccolo è più facile prendere tale via centrale, causando così la riduzione di viscosità.

## RELAZIONE EMATOCRITO VISCOSITA' DEL SANGUE

Il sistema circolatorio per funzionare bene deve massimizzare la quantità di ossigeno trasportato (gli eritrociti tenderebbero a 100), ma in questo modo si aumenterebbe la viscosità del sangue (che invece nel caso ideale dovrebbe tendere a 1).

→ Esiste un punto di equilibrio ottimale?

Per massimizzare l'ematocrito e minimizzare la viscosità, voglio massimizzare il rapporto  $e/\eta$

ematocrito (%)	viscosità (centipoise)	ematocrito/viscosità (%/centipoise)
20	1.4	14.3
35	2.0	17.5
52	3.0	17.3
62	4.0	15.5

Il valore massimo di ematocrito per un equilibrio ottimale è circa 40.

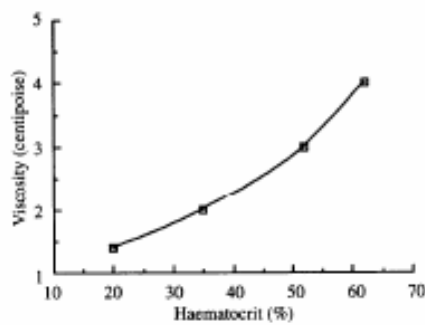


Fig. 4.3. The data of question 4.2.1 – showing how blood viscosity (in centipoises) rises with haematocrit.

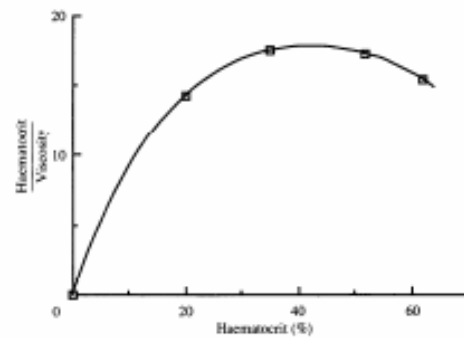


Fig. 2. Data of question 4.2.1, showing that the ratio of haematocrit (percentage) to viscosity (centipoise) is maximal (and optimal) at a near-normal value of the haematocrit.

Il valore dell'ematocrito centrale che si trova in un individuo è circa 40, massimizza il trasporto di ossigeno con il minimo lavoro fatto dalla pompa che muove il sangue.

## EMOGLOBINA

Formata dalla proteina globulina, costituita da quattro catene che cambiano a seconda dell'età dell'organismo. Il gruppo Eme ha una percentuale di Ferro di 0.34%.

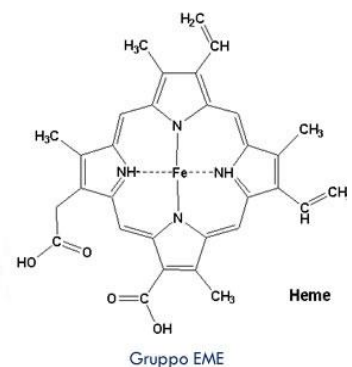
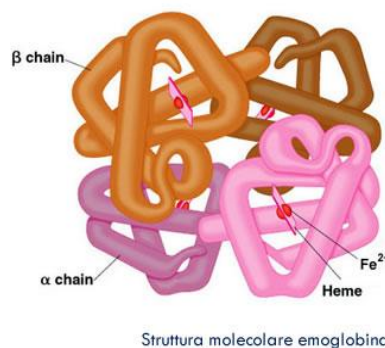
PM= 68000 g(mol)

→ Quanti atomi di Ferro contiene l'emoglobina?

$68000(0.0034) = 231 \text{ g(mol) Ferro}$  ;

PM Fe= 55.8 g(mol);

$231:55.8 = 4 \text{ atomi di Fe in Hg.}$



Il contenuto di emoglobina nel sangue è di 14.5 g di Hg in 100 ml di sangue. 1.34 ml O<sub>2</sub> sono legati a un 1g di Hg.

La capacità del sangue per l'ossigeno è la quantità di ossigeno presente nel sangue, questo dipende da quanto ossigeno riesce a legare l'emoglobina. Sono presenti 19 ml di O<sub>2</sub> in 100 ml di sangue.



## SISTEMA CIRCOLATORIO

Il sistema circolatorio può essere visto come un sistema di condotti e pompe. Può essere sia aperto che chiuso, molti invertebrati (molti molluschi) hanno il sistema circolatorio aperto, nei vertebrati invece troviamo sempre il sistema circolatorio chiuso.

S.C. può quindi avere circolazione: Semplice e completa, Doppia e incompleta e Doppia completa.

Nella circolazione semplice e completa il sangue esce dal cuore, va alle strutture respiratorie (branchie) poi il sangue passa a livello dei tessuti e torna al cuore (costituita da un ventricolo, un atrio e un bulbo aortico, che è il cuore nei pesci).

Nella circolazione doppia incompleta il cuore funziona diviso in due parti, sono presenti due pompe con funzionamento sincrono, queste fanno circolare il sangue in due condotti diversi, una va nella parte sistemica (grande circolazione), l'altra nella parte polmonare (piccola circolazione). La divisione delle camere è però incompleta. Questa circolazione è presente negli anuri, in alcuni anfibi.

La circolazione doppia completa segue lo schema della circolazione doppia incompleta ma presenta una netta separazione dei due circuiti.

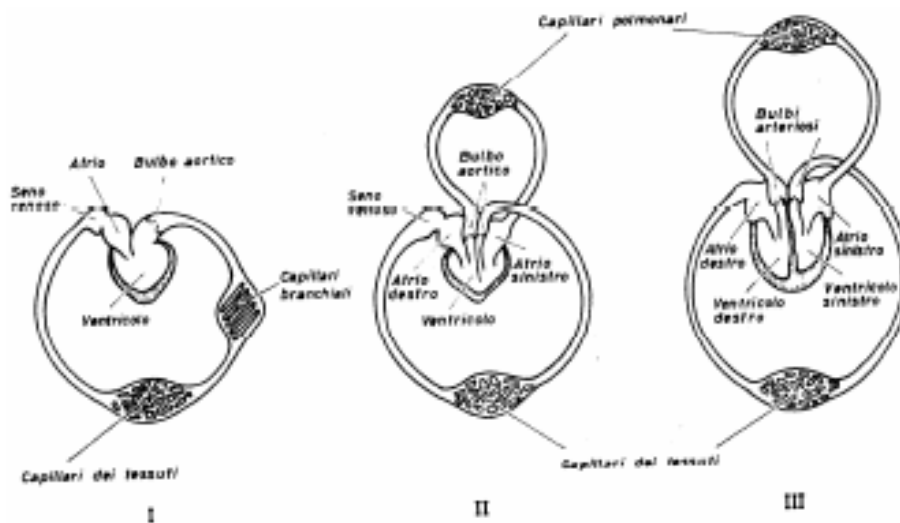


Fig. 1 - Schemi dei vari tipi di circolazione chiusa.  
I = semplice e completa.  
II = doppia e incompleta.  
III = doppia e completa.

Da un punto di vista funzionale la grande circolazione si divide in sotto parti parallele che arrivano alle diverse parti della circolazione sistemica. Questi flussi sono in serie, ed è presente un singolo flusso, quest'ultimo può essere visto come equivalente a una corrente elettrica in un circuito elettrico. Esistono infatti resistenze diverse tra grande circolazione e piccola circolazione,  $R$  e  $r$  a parità di flusso. Le pressioni che spingono il sangue attraverso le due diverse resistenze possono essere diverse. Poiché il flusso deve

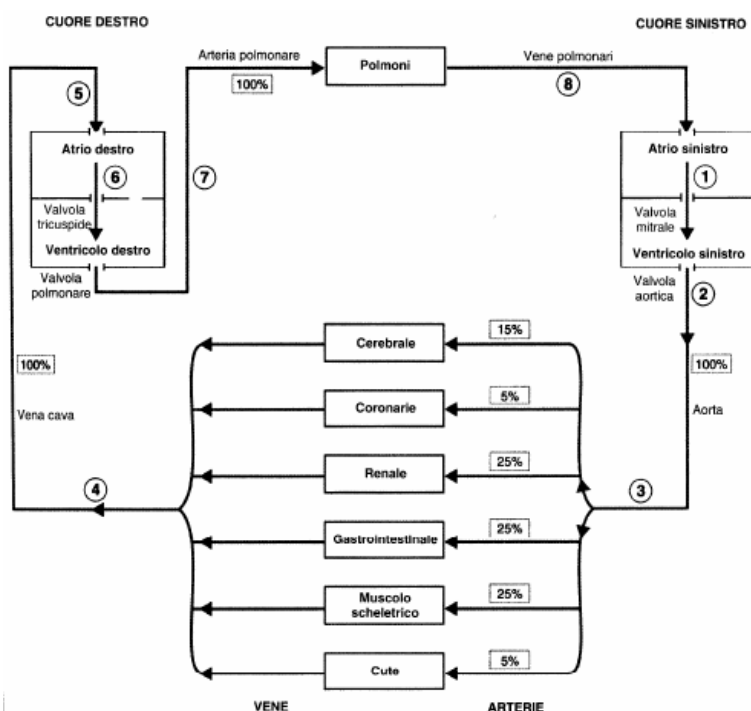
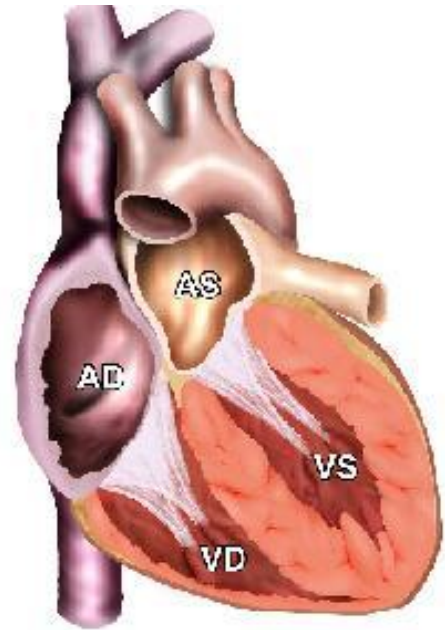
rimanere costante, sarà maggiore la pressione che attraversa la resistenza più grande, risulterà quindi maggiore la pressione che spinge il grande sistema rispetto alla pressione che spinge il sangue nei polmoni.

→ Da un punto di vista anatomico c'è differenza tra parte destra e sinistra del cuore?

→ Perché le resistenze del circolo polmonare sono inferiori di quelle sistemiche?

Il flusso di sangue:

1. Sangue ossigenato dall'atrio sinistro riempie il ventricolo sx attraverso la **valvola mitrale o bicuspide**;
2. Sangue eiettato dal ventricolo sx nell'arteria aorta attraverso la **valvola aortica** con tre cuspidi semilunari;
3. Distribuzione del sangue ai vari distretti (in parallelo);
4. Sangue refluo dagli organi veicolato nelle vene;
5. Ritorno del sangue venoso da vena cava superiore e inferiore all'atrio dx e attraverso la **valvola tricuspide** riempimento del ventricolo dx (inizio PICCOLA CIRCOLAZIONE) che spinge il sangue attraverso la **valvola polmonare** con tre cuspidi semilunari nell'arteria polmonare. Questa arteria si divide in due rami sinistro e destro che portano il sangue rispettivamente nel polmone sinistro e destro.
6. Sangue dai polmoni ritorna al cuore nell'atrio sinistro tramite le vene polmonari ed ha inizio la GRANDE CIRCOLAZIONE.



I ventricoli destro e sinistro hanno spessori diversi, è molto più spesso il ventricolo sinistro. La resistenza periferica del ventricolo sinistro è maggiore e questo rende conto della maggiore pressione a parità di flusso. Il miocardio contiene cellule di lavoro.

La pressione è indicata come forza per unità di superficie, si esprime in mmHg al di sopra della pressione atmosferica. Il suo valore viene infatti misurato in più rispetto alla pressione atmosferica

(considerata livello zero).

Considerando i condotti come tubi se un soggetto si alza avrà una componente della pressione dovuta alla gravità.

$$P = \delta gh$$

dove  $\delta$  = densità

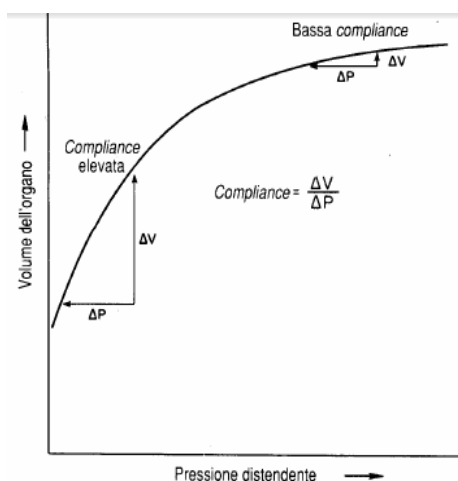
Considerando un soggetto disteso la pressione del sangue è circa 120 mmHg nell'arteria aorta. Se il soggetto è disteso l'altezza non ha importanza e i piccoli dislivelli non si contano, la pressione originata dal cuore è costante a livello di cuore, piedi e testa. Se il soggetto è in piedi c'è un dislivello che causa una diminuzione di pressione alla testa e un aumento di pressione ai piedi. E' una pressione idrostatica, viene misurata all'interno e all'esterno del vaso, **Pressione Transmurale**. Queste differenze all'interno dell'organismo vengono annullate mediante diversi meccanismi. Se indico con  $P_s$  pressione sanguigna e con  $P_t$  la pressione transmurale, in un soggetto disteso  $P_s = P_t$ , in un soggetto in piedi  $P_s \neq P_t$ . Se a livello del cuore considero  $P_s = P_t$  (è il cuore che origina la pressione) e considero una distanza dal cuore alla testa di 39 cm e dal cuore ai piedi una distanza di 198 cm posso calcolare il contributo della gravità sulla pressione.

Un mm di sangue equivale a 0.077 mmHg, voglio trovare la conversione di mmHg e mm di sangue per calcolare la differenza di pressione. Se assumo che il sangue abbia la stessa densità dell'acqua:

760 mmHg per 13, rapporto delle densità = 9880 mm sangue.

Una colonna di sangue alta 9880 mm esercita una pressione di 760 mmHg; 1 mm di sangue esercita quindi una pressione di 0.077 mmHg. A livello dell'estremità superiore della testa avrò:  $0.077(390 \text{ mm}) = 30 \text{ mmHg}$ . Ai piedi  $0.077(1300 \text{ mm}) = 100 \text{ mmHg}$ .

Posso quindi dire che avrò una pressione transmurale ai piedi di circa 200 mmHg e alla testa di circa 70 mmHg. La pressione transmurale è diversa da quella sanguigna perché devo considerare l'influenza della gravità sul sangue.



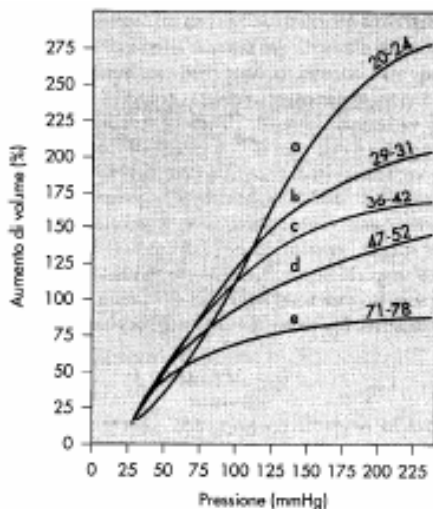
**Figura 36-7** È mostrata la relazione pressione-volume di un organo cavo. La pendenza locale della relazione pressione-volume è la distensibilità di volume (compliance) ( $\Delta \text{volume} / \Delta \text{pressione}$ ). La compliance dell'organo è elevata quando il volume dell'organo è piccolo, ed è bassa quando il volume dell'organo è grande.

**CEDEVOLEZZA O COMPLIANCE:** se ho un organo cavo, es vaso, alveolo polmonare, camera cardiaca, polmoni; se riporto il volume di questa struttura in funzione della pressione, aumentando la pressione aumenta il volume, la struttura si distende seguendo l'andamento del grafico: Inizialmente ho una grande variazione, ma aumentando la pressione mano a mano diminuisce l'aumento di volume.

$$C = \Delta V / \Delta P$$

Inizialmente la struttura ha cedevolezza maggiore, successivamente la cedevolezza diminuisce (come gonfiare un palloncino). E' un fattore importante, ma avviene una modificazione nell'avanzamento dell'età.

Nel grafico sottostante ci sono curve sperimentali ottenute da pezzetti di aorta di diversi soggetti, sull'asse x ho variazione di pressione, sull'asse y la variazione di volume. Possiamo vedere come varia l'aorta a diverse variazioni di pressione in classi di età diverse. Noto che la cedevolezza dell'aorta è maggiore nei giovani rispetto agli anziani.

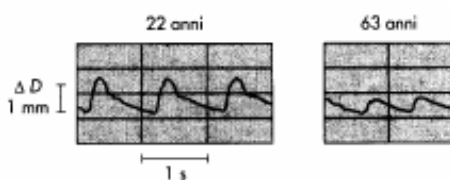


Riportando le condizioni limite su un piano in cui ho in ascissa la pressione e in ordinate il volume:

**a** si riferisce a cedevolezza zero, è un condotto rigido

**b** si riferisce a cedevolezza costante

Se una struttura avesse cedevolezza infinita la relazione risulterebbe una retta parallela all'asse delle y, è infatti il coefficiente di una retta tangente alla curva in un punto.

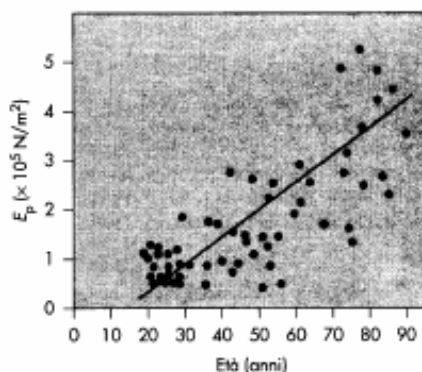


■ **Figura 26-5** Variazioni pulsatili del diametro dell'aorta, misurate mediante ultrasonografia in un soggetto di 22 anni e in uno di 63. (Modificato da Imura T et al: *Cardiovasc Res*, 20:208, 1986.)

**ELASTICITA'** Modulo elastico delle pareti dell'aorta

$$E_p = \Delta P / (\Delta D / D)$$

Dove al denominatore ho il rapporto tra la variazione di diametro del vaso e il diametro medio del vaso.



■ **Figura 26-6** Gli effetti dell'età sul modulo elastico ( $E_p$ ) dell'aorta addominale in un gruppo di 61 soggetti. (Modificato da Imura T et al: *Cardiovasc Res*, 20:208, 1986.)

In un soggetto anziano rispetto a un soggetto giovane mi aspetto che il modulo elastico sia diverso. Nell'anziano infatti avrò un modulo elastico maggiore perché la variazione del diametro dell'aorta sarà minore. Posso quindi trovare il rapporto tra E (elasticità) e C (cedevolezza).

$$E = \Delta V / (\Delta D / D) C$$

C'è proporzionalità inversa tra cedevolezza e modulo di elasticità, dipende dalla variazione di volume, dalla variazione del diametro e dal diametro medio dell'arteria.

→ Per quale motivo con l'età diminuisce la cedevolezza? Cosa cambia strutturalmente nella parete dell'aorta?

→ Quanto può resistere la parete di un vaso prima di rompersi (aneurismi)?

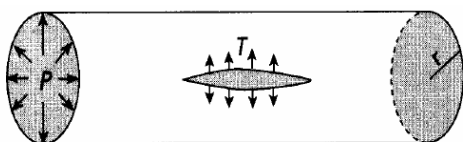
**TENSIONE DELLA PARETE (T)** grandezza che lega il raggio della struttura cava con la pressione esercitata all'interno.

$$P = T(1/r_1 + 1/r_2)$$

**P**= Pressione transmurale

**T**= tensione della parete

**r1 e r2**= raggi di curvatura



■ **Figura 27-3** Schema di un piccolo vaso sanguigno che illustra la legge di Laplace:  $T = Pr$ , dove  $P$  = pressione intraluminale,  $r$  = raggio del vaso, e  $T$  = tensione della parete come forza per unità di lunghezza tangenziale alla parete del vaso, che tende a separare un'ipotetica fessura longitudinale nella parete del vaso.

Noi possiamo avere strutture sferiche (camera cardiaca) o cilindriche (tratto di arteria o vena). In una struttura sferica  $r_1 = r_2 = R$ . Nel cilindro  $r_1 = r$ ;  $r_2 \rightarrow \infty$ ; il raggio  $r$  descrive la sezione del condotto, il raggio  $r_2$  l'eventuale flessione del condotto.

Nel caso di una sfera  $P = T(1/r_1 + 1/r_2) = T(2/R)$

quindi  **$P = 2T/R$**

In un cilindro  $P = T(1/r + 1/\infty) = T(1/r + 0)$

quindi  **$P = T/r$**

La forza che tende ad aprire il vaso è  **$T = Pr$** , maggiore quindi sarà il raggio del vaso maggiore sarà la tensione della parete. La forza quindi tenderà ad aumentare e a rompere la parete del vaso.

Un capillare ha un diametro di pochi micron, mentre l'aorta è dell'ordine di cm, quindi una differenza di 4 ordini di grandezza. La pressione a livello dell'aorta è di 100 mmHg, a livello del capillare 30 mmHg, la pressione non si riduce di quattro volte come il diametro, come fa l'aorta a non rompersi? L'arteria ha parete più spessa di quella dei capillari, nel calcolo della tensione rientra anche lo spessore.

**$\sigma = T/\omega$**  dove  $\omega$ = spessore parete  **$\sigma$** = tensione della parete normalizzata per lo spessore

In questo modo vasi con diametro diverso sopportano pressioni simili senza rompersi. Nell'aorta infatti il diametro è di 1.5 cm, nel capillare è di  $5(10^{-4})$  cm, le pressioni agenti sono circa le stesse, ma la tensione e lo spessore delle pareti sono maggiori nell'aorta e così la tensione normalizzata per lo spessore della parete risultano simili tra l'aorta e i capillari.

Aneurisma dell'aorta addominale: degenerazione aterosclerotica della parete dell'aorta. La porzione dell'aorta è sottoposta a forte tensione perché il suo raggio è aumentato e la sua parete si è assottigliata. Si interviene con la resezione dell'aneurisma e sostituzione con una protesi di Dracon.

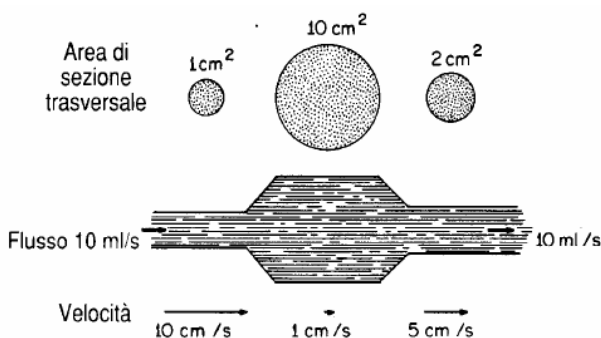
## FLUSSO

$$\phi = \Delta V / t$$

Il vaso ha una lunghezza e un'area della sezione trasversale, il volume di sangue che si trova in questa struttura è  $\Delta V = \Delta S \cdot l$  (area di base per altezza)  $\phi = \Delta S \cdot l / \Delta t = \Delta S \cdot v$

dove  $v$  = velocità di flusso ( $\text{cm}^2/\text{s}$ ).

Se ho condotti di sezioni diverse, es uno di  $1 \text{ cm}^2$ , uno  $10 \text{ cm}^2$ , e uno  $2 \text{ cm}^2$ , con flusso di  $10 \text{ cm}^3/\text{s}$ , la velocità con cui passerà attraverso questi condotti sarà diversa. Il diametro più piccolo, a parità di flusso, avrà velocità maggiore. Nel diametro di  $1 \text{ cm}^2$   $v = \text{flusso}/\text{sezione} = 10 \text{ cm}^3/\text{s} / 1 \text{ cm}^2 = 10 \text{ cm/s}$ , nel diametro di  $10 \text{ cm}^2$   $v = 1 \text{ cm/s}$  e in quello di  $2 \text{ cm}^2$   $v = 5 \text{ cm/s}$ .



**Figura 36-8** Flusso di un liquido incompressibile in un tubo rigido in cui la superficie della sezione trasversale è variabile. Il flusso totale è di  $10 \text{ ml/s}$  ed è lo stesso per ogni segmento del tubo. La velocità lineare di flusso deve essere maggiore nei segmenti ristretti per mantenere un flusso costante di  $10 \text{ ml/s}$ .

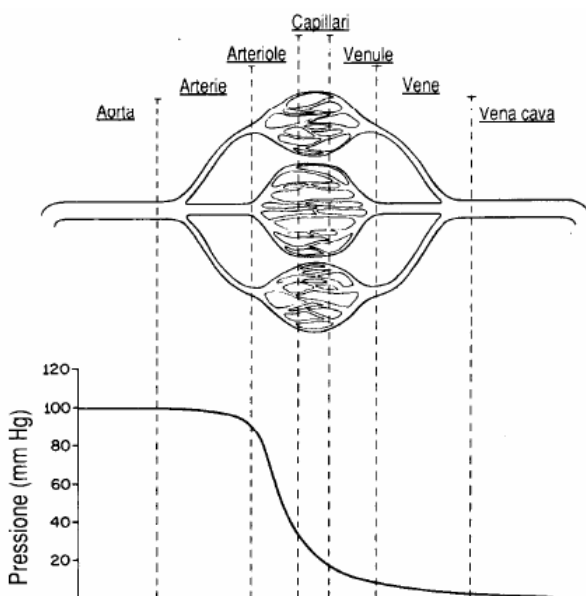
Nell'arteria aortica la superficie è di pochi  $\text{cm}^2$ , tutto il letto capillare è molto più grande, la velocità con cui passa il sangue nell'aorta e nei capillari è diversa perché diversa è la sezione capillare.

Dato che l'area della sezione trasversale dell'aorta è  $2.5 \text{ cm}^2$ , e l'area della sezione trasversale dei capillari è  $4500 \text{ cm}^2$ , se il flusso di sangue è di  $54 \text{ l/min}$  (bisogna calcolare la velocità media del sangue in aorta e capillari),  $\phi = 5400 \text{ ml/min} = 90 \text{ ml/sec} = 90 \text{ cm}^3/\text{sec}$  ( $1 \text{ cm}^3 = 1 \text{ ml}$ );

$$V_a = \phi / S_a = 90 / 2.5 = 36 \text{ cm/sec} \quad V_c = 90 / 4500 =$$

$$0.02 \text{ cm}^3/\text{sec}$$

La velocità è minima a livello dei capillari. Un capillare è lungo qualche millimetro (circa  $500 \mu\text{m}$ ).



→ Quanto ci mette un globulo rosso ad attraversare un capillare?

$$L = 0.5 \text{ mm} = 0.05 \text{ cm} \quad 0.05 \text{ cm} / (0.02 \text{ cm/sec}) = 2.5 \text{ sec}$$

## RESISTENZA:

$$R = 8\eta l / \pi r^4$$

$\eta$  = viscosità del sangue;  $l$  = lunghezza del condotto;  
 $r$  = raggio del condotto.



La resistenza del vaso è inversamente proporzionale alla quarta potenza del raggio, e direttamente proporzionale alla lunghezza.

Se il diametro di un'arteria si dimezza, R aumenta 16 volte.

$$R = k/r^4 \text{ se diventa } R = k/(r^4/2) = k/(r^4/16) = 16(k/r^4).$$

Da un punto di vista funzionale, riportando i vasi in funzione della loro localizzazione nel sistema circolatorio, la resistenza di un capillare è molto maggiore della resistenza di un'aorta.

A livello dell'albero circolatorio la resistenza è molto più grande nei capillari e la pressione diminuisce dalle arterie alle arteriole (dette anche vasi di resistenza), a livello del sistema nervoso la pressione è minima, e la caduta di pressione avviene a carico delle arteriole.

→ In seguito ad un esercizio il  $\phi$  ematico aumenta 3 volte con una pressione media nell'aorta che passa da 100 mmHg a 108 mmHg. Quando varia la resistenza periferica?

→ Con le seguenti pressioni (in mmHg): atrio sx, 5; atrio dx, 2; arteria aorta, 100; arteria polmonare, 12; quale percentuale è la resistenza polmonare rispetto a quella sistemica?

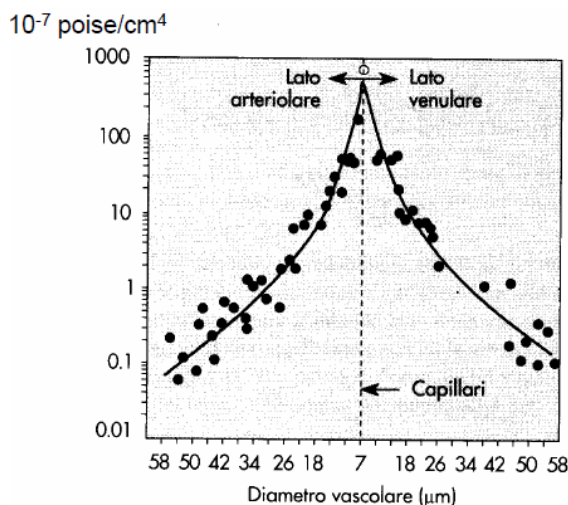
A livello dei condotti che hanno area trasversale piccola il flusso sanguigno ha velocità minore, l'aorta ha quindi velocità maggiore rispetto al letto capillare. Il flusso è costante, se l'area aumenta a parità di flusso la velocità diminuisce.

Per la legge di Poiseuille (equivalente di legge di Ohm per i sistemi idraulici):

$$\phi = \Delta P / R$$

La resistenza è inversamente proporzionale alla quarta potenza del raggio, se il raggio aumenta la resistenza diminuisce.

Nel grafico è visibile il diametro dei vasi: 50-60  $\mu\text{m}$  per arteriole e venule, intorno a 7  $\mu\text{m}$  per i capillari. I



cerchi pieni sono la resistenza in funzione del diametro dei vasi e la linea da ambo le parti è data da un'equazione del tipo  $y = (a) x^b$ . Calcolando il valore di a e b, risulta che il valore dell'esponente b è intorno a 4 e questo dimostra che la resistenza è inversamente proporzionale alla quarta potenza del raggio.

Nell'albero circolatorio se riporto la pressione in funzione dei vari condotti, con una pressione media di circa 100mmHg ho una caduta di pressione a livello delle arteriole (per questo arteriole dette vasi di resistenza) a

causa del cambiamento della resistenza, la pressione successivamente diminuisce sempre di più fino alla vena cava.

$\Delta P = \phi R$  dove la  $\Delta P$  indica la variazione di pressione misurata agli estremi delle arteriole (alta  $\Delta P$ ), quindi variazione di pressione determina una variazione di resistenza. La resistenza a livello delle arteriole è molto grande, in modo tale da offrire una grande pressione, a livello dei capillari diminuisce e ancora di più fino ad arrivare alla vena cava.

Se per esempio le condizioni durante un esercizio fisico determinano  $P_2 = 1.08 P_1$ ; il flusso aumenta di tre volte e la pressione aumenta dell'8%;  $\phi_2 = 3\phi_1$

Di quanto varia la resistenza periferica?

1)  $R_1 = P_1 / \phi_1$   $R_2 = P_2 / \phi_2$  Posso sostituire con i valori ricavati in funzione di  $P_1$ :

$$R_2 = (1.08 P_1) / (3 \phi_1) = 0.36 R_1$$

La resistenza quindi diminuisce perché la pressione è quasi la stessa, ma il flusso aumenta di tre volte, la resistenza deve quindi diminuire di circa tre volte.

2) Nella circolazione del sangue il flusso ha pressione nell'Atrio sx 5mmHg; Atrio dx 2mmHg; Vsx 100mmHg; Ventricolo dx 12mmHg. Lavorando in serie posso calcolare la resistenza della grande e della piccola circolazione. Attraverso le due resistenze posso calcolare la differenza di pressione:

$$\Delta P_s = 100 - 2 = 98 \text{ attraverso circ. sistemica}$$

$$\Delta P_p = 12 - 5 = 7 \text{ attraverso circ. polmonare}$$

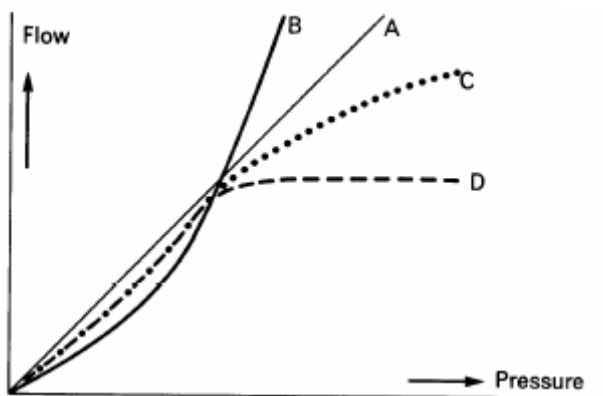
Visto che il flusso è uguale, il rapporto tra resistenze sarà:

$$R_s / R_p = (\Delta P_s / \phi) / (\Delta P_p / \phi) = 98 / 7 = 14$$

La resistenza del grande circolo è 14 volte la resistenza del piccolo.

$$(7/98)100 = 7\% \text{ La resistenza polmonare è circa il 7\% della resistenza periferica.}$$

Perché la resistenza del grande circolo è diversa rispetto alla resistenza del piccolo circolo? Secondo la definizione di resistenza, cambiando la lunghezza e il raggio, si ha una resistenza diversa. In questo caso il raggio varia di poco, mentre la lunghezza varia sicuramente, in quanto la lunghezza del condotto del grande circolo è maggiore di quella del condotto del piccolo circolo (ovviamente anche il diametro varia ma questo non è stimabile facilmente).



La lunghezza dei condotti è variabile, e quella del grande circolo è maggiore di quella del piccolo circolo, varia la pressione e quindi varia anche il flusso.

Se il condotto è rigido(A), di una certa lunghezza, la resistenza è costante, il flusso non può cambiare e dipende dalla viscosità del fluido; se aumenta la pressione, il flusso aumenta in modo lineare.

Se un condotto è cedevole(B) quando la pressione aumenta, questo si distende, il raggio aumenta, di conseguenza la resistenza diminuisce e il flusso aumenta.

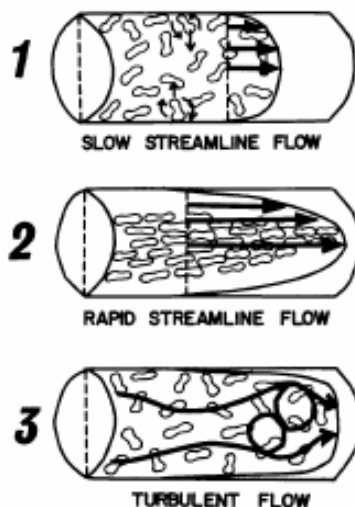


E' un comportamento tipico delle vene, queste però sono cedevoli fino a un certo limite oltre il quale si comportano come un tubo rigido.

Nelle arterie e arteriole(C) esiste una muscolatura liscia contrattile, la quale è in grado di contrarsi all'aumento del diametro di questi condotti, c'è quindi attività miogenica in risposta allo stiramento. Aumentando la pressione viene attivata la contrazione della muscolatura liscia, il diametro del vaso diminuisce, aumenta la resistenza e il flusso diminuisce. Con l'aumento della pressione quindi il diametro del vaso diminuisce.

In alcune arterie il flusso rimane costante indipendentemente dalla pressione, per far questo la resistenza deve essere proporzionale alla pressione, diminuendo sempre di più il diametro; si parla di autoregolazione(D). Per mantenere il flusso costante nelle arteriole renali entro un certo range fisiologico (80-180 mmHg) si utilizza questo processo è detto Meccanismo Miogenico, questo avviene anche in generale a livello capillare e non solo nei reni.

→ Tracciare l'andamento della resistenza in funzione della pressione nei quattro diversi casi riportati in figura.



**MOVIMENTO DEL SANGUE ALL'INTERNO DI UN CONDOTTO:** il sangue non è un fluido newtoniano (Un fluido newtoniano che si sposta parallelamente all'asse di un tubo con velocità costante ha un andamento paraboloidale), la sua velocità di scorrimento cambia in funzione del diametro del condotto. I globuli rossi possono assumere conformazioni diverse.

Se la velocità del sangue è inferiore alla velocità critica lo scorrimento è laminare, come se fosse composto da lamine di fluido che scorrono una sopra l'altra e come se le lamine centrali assumano velocità superiore alle periferiche. La velocità di flusso è in relazione lineare

con la pressione.

Se la velocità è superiore alla velocità critica lo scorrimento è turbolento, si formano dei vortici all'interno del fluido.

I globuli rossi prendono preferenzialmente la via centrale se il flusso è laminare, nel flusso turbolento sono, invece, presenti ovunque.

Esiste per la velocità critica una costante, una grandezza adimensionale, detta Numero di Reynolds:

$$vc = Re \, \eta / \rho \, r$$

Dove **Re=numero Reynolds=  $\delta \, v \, r / \eta$**  dove  $\delta$ = densità del sangue  $\eta$ = densità sangue

$Re \approx 2000$ , è un numero puro, non ha unità di misura.

La turbolenza del sangue porta a delle vibrazioni (mormorii), rumori percepiti durante la fase di eiezione sistolica, il sangue viene immesso attraverso la valvola aortica, si ha moto turbolento per poi passare a flusso laminare.

Con una velocità media del sangue di 20cm/s;  $\eta = 0.04$  P; diametro aorta= 2.5cm; il moto è laminare o turbolento?

Per la legge di Reynolds se  $Re > 2000$  il moto è turbolento, se  $Re < 2000$  il moto è laminare.

Se si riporta il flusso in funzione della pressione, se la resistenza non cambia, il flusso aumenta in proporzione alla pressione, si passa quindi da un flusso laminare a turbolento, ma il flusso turbolento oltre un certo valore smette di aumentare proporzionalmente alla pressione e diventa costante.

Considerando un cilindretto di fluido che scorre lungo un condotto con raggio  $r$  e flusso  $F_1$ , avrà una forza che spinge il sangue e si oppone a  $F_2$ ;  $F_1 = P_1 \pi r^2$   $F_2 = P_2 \pi r^2$  ;

La forza dovuta alla velocità di scorrimento di un fluido a una certa viscosità sarà data da:

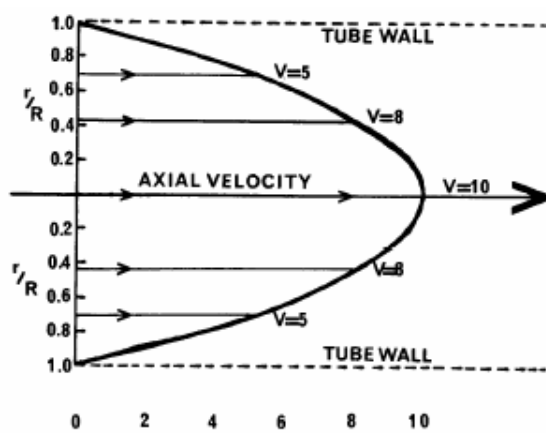
$$F_\eta = \eta A (dc/dx) = \eta 2\pi r l (dv/d(R-r))$$

Dove  $(R-r)$  = parte esterna di un condotto

La somma delle forze deve essere nulla per avere un moto uniforme, cioè una velocità di scorrimento costante.

$$F_1 + F_2 + F_\eta = 0 \quad P_1 \pi r^2 - P_2 \pi r^2 - \eta 2\pi r l (dv/d(R-r)) = 0 \quad dv/d(R-r) = dv/dr * dr/d(R-r) = -dv/dr$$

Quindi sostituendo  $P_1 \pi r^2 - P_2 \pi r^2 + \eta 2\pi r l (dv/dr) = 0$  quindi  $P_1 r - P_2 r + 2\eta l (dv/dr) = 0$  e quindi



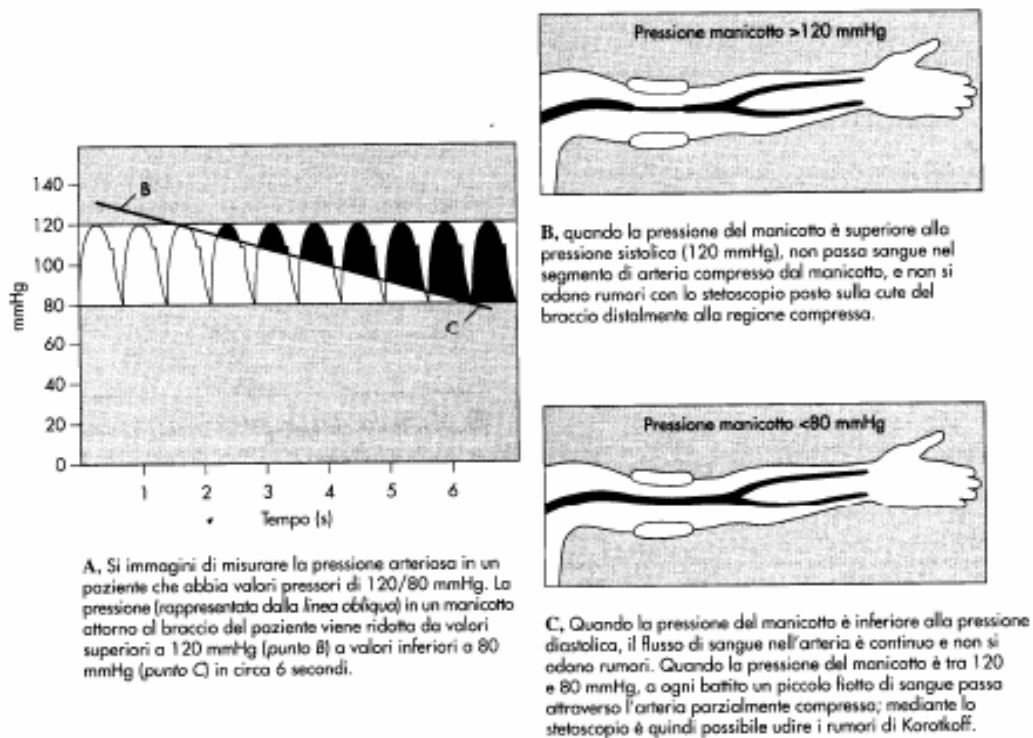
$$dv/dr = -(P_1 - P_2)r / 2\eta l$$

Otengo quindi un'equazione di primo grado a variabili separabili, si può esprimere la velocità in funzione del raggio,  $v(r)$ . Il moto è parabolico, la velocità di scorrimento è proporzionale al quadrato del raggio.

$Y = a^2 + bx + c$  ; la velocità è massima al centro della parabola.

Riportando il raggio in funzione della velocità, la velocità massima è al centro del condotto, la minima è agli estremi. La velocità costante si ottiene assumendo che ai bordi del condotto la velocità sia zero e questa è la condizione iniziale usata per calcolare  $c$ .

Il flusso di sangue da laminare a turbolento è usato per misurare la pressione mediante sfigmomanometro. Si prende l'arteria brachiale, con il manicotto si aumenta la pressione esterna per chiudere l'arteria; riducendo poi la pressione l'arteria inizia ad aprirsi, con il diametro piccolo il sangue passa a fiotti, dando dei rumori apprezzabili con stetoscopio; da fiotti poi il sangue passa a turbolento ed infine a laminare. Il primo rumore è quello relativo alla pressione massima, quando il flusso diventa laminare corrisponde alla pressione minima. Questi rumori prendono il nome di Toni di Korotkoff.



La figura A. rappresenta l'andamento temporale della pressione nel tempo e la pressione del manicotto, in nero sono rappresentati i rumori.

## IL CUORE

E' formato da 2 atri e 2 ventricoli, le vene sono vasi collegati agli atri e le arterie ai ventricoli. Presenta muscoli papillari, nella parete ventricolare, che hanno delle strutture dette Corde Tendinee che si legano ai lembi ventricolari, questi chiudono le valvole impedendone l'apertura nell'altro senso quando c'è contrazione ventricolare.

Le proprietà meccaniche del cuore sono state studiate sui muscoli papillari.

Nel miocardio sono presenti:

- Cellule di lavoro, deputate alla contrazione, costituiscono la massa di tessuto atriale ventricolare, ricche di granuli contenenti peptide atriale natriuretico, che ricopre un ruolo fondamentale sul volume di liquido presente nel cuore.
- Cellule nodali, presenti nel nodo seno atriale ed atrio ventricolare, hanno attività di pace maker.
- Cellule di conduzione formano il fascio di His e di Purkinje e portano l'informazione elettrica da atri a ventricoli causando la contrazione dei ventricoli. Ci sono correnti legati a canali anche molto complessi e la descrizione funzionale basata solo sulle fibre del Purkinje è un po' limitata.
- Dischi intercalari sono strie che collegano miociti diversi attraverso tre tipi di giunzioni: aderenti (per resistenza meccanica), desmosomi e gap junction.

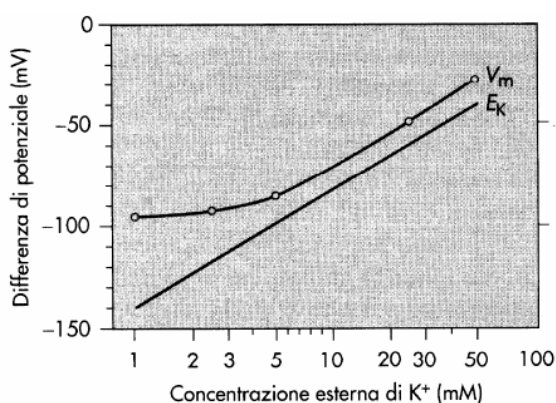
Potenziale di riposo: In base alla concentrazione degli ioni è possibile calcolare l'equivalente chimico delle varie molecole ioniche; queste concentrazioni non sono quantitativamente diverse da neuroni, il sodio è più concentrato all'esterno, il potassio più concentrato all'interno della cellula e il calcio è poco concentrato all'interno della cellula.

Il Valore minimo ( $V_m$ ) di potenziale di riposo:

-nelle cellule del nodo seno atriale: -65 mV

-nelle cellule atriali: -75 mV

-nelle cellule ventricolari: -85 mV



■ **Figura 22-4** Il potenziale transmembranario di una fibra muscolare cardiaca varia in modo inversamente proporzionale con la concentrazione di potassio nel mezzo esterno. La linea retta rappresenta la variazione di potenziale transmembranario previsto all'equazione di Nernst per  $E_K$ . (Ridisegnato da Page E: *Circu-*

eccitabili.

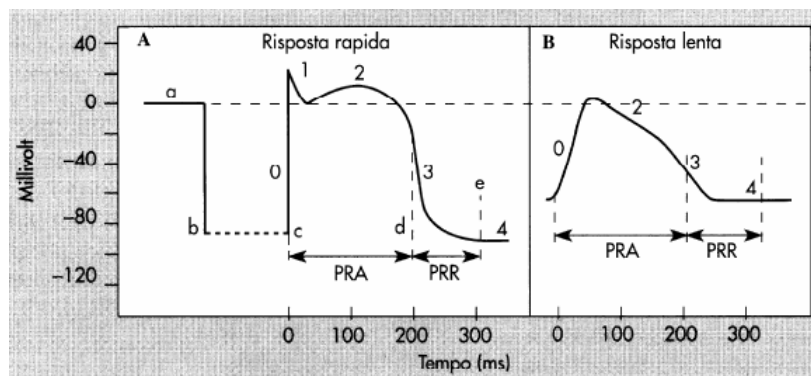
Sono diversi perché ci possono essere canali con conduttanze diverse legate agli ioni potassio.

Anche nelle cellule cardiache sono stati fatti esperimenti classici, dove vengono riportate le differenze di potenziale di membrana in funzione della concentrazione di potassio esterna.

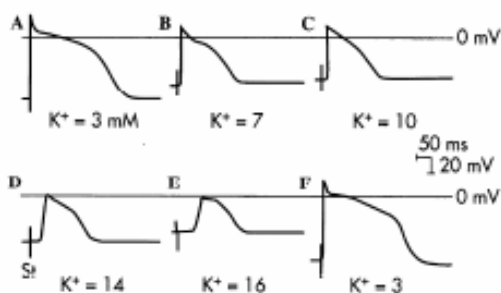
Il potenziale di membrana risulta simile al potenziale del potassio finché la concentrazione di K raggiunge il valore di 10 mM. Raggiunto tale valore, il potenziale di membrana aumenta perché il sodio fa sentire la sua azione, entrando nella cellula: comportamento classico da cellule

Posso avere due tipi di risposte:

1. Risposta Rapida, data dalle cellule di lavoro, in genere atriali, fasci di His, purkinje e ventricolari, hanno potenziale di azione di tipo risposta rapida. La fase zero è molto rapida, successivamente si ha un picco (fase 1), un'incisura su potenziale di membrana, seguita da plateau, le fasi 3 e 4 sono di riposo
2. Risposta Lenta, data dalle cellule del nodo seno atriale ed atrio ventricolare. C'è una fase zero più lenta rispetto a quella dell'altra risposta, manca la fase 1, ovvero l'incisura, poi c'è fase 2, segue la fase 3 di ripolarizzazione e la fase 4 è di riposo.



Ci sono periodi refrattari assoluti e relativi per cui è reso impossibile l'evento di tetano fuso per il tessuto cardiaco, attività contrattile continua. C'è un periodo in cui la cellula non è più eccitabile, se non si aumenta l'intensità dello stimolo. Quali sono le correnti ioniche che stanno alla base di queste risposte ioniche?



■ **Figura 22-14** Effetti delle variazioni della concentrazione del potassio extracellulare sui potenziali d'azione registrati da una fibra di Purkinje. L'artefatto dello stimolo (St) appare come onda bifasica alla sinistra di ciascun potenziale. Calibrazione orizzontale, 50 ms; calibrazione verticale, 20 mV. Le linee continue orizzontali in prossimità dei picchi dei potenziali indicano il livello di 0 mV. (Rielaborato da Myerburg RJ e Lazzara R. In Fish E (a cura di) *Complex electrocardiography*, FA Davis Co, Philadelphia 1973.)

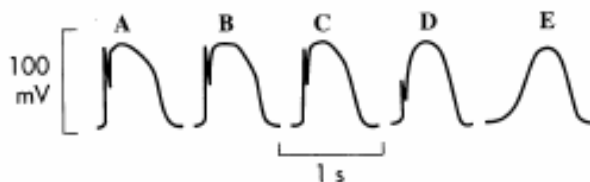
Fibra del Purkinje, potenziale d'azione in condizioni fisiologiche  $[K^+] = 3 \text{ mM}$ , aumentando la concentrazione esterna di potassio e poi tornando alla condizione iniziale vedo che ottengo un effetto reversibile. Nel potenziale di azione cambiano molte cose: la durata della fase 2 diminuisce, l'incisura della fase 1 scompare e il potenziale di riposo di alza.

Il potenziale di membrana maggiore aumenta con la concentrazione extracellulare di potassio, la membrana si depolarizza, il potenziale di membrana aumenta perché il rapporto del sodio/potassio è minore.

Diminuisce la durata del plateau, aumentando la concentrazione di potassio, depolarizzando la membrana si ha l'inattivazione dei canali del calcio, con concentrazioni di potassio più alte esternamente alla cellula e la ripolarizzazione è meno efficace. Inoltre, il picco è più piccolo perché la fase 0 è dovuta al sodio, è più

bassa per l'inattivazione della conduttanza del sodio a causa della depolarizzazione. La fase 1 manca sempre per l'inattivazione di conduttanza.

Nelle malattie delle arterie coronarie quando il flusso di sangue a livello del miocardio diminuisce, l'apporto di ossigeno è insufficiente e l'attività della pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasi si riduce; si accumula  $\text{K}^+$  nel liquido extracellulare e questo può disturbare il ritmo cardiaco e la conduzione. Con una ridotta ossigenazione del miocardio può avvenire quindi una ostruzione a livello delle arterie coronarie.



■ **Figura 22-13** Effetti della tetrodotossina sui potenziali d'azione registrati da una fibra di Purkinje di bue perfusa con soluzione contenente noradrenalina e  $\text{K}^+$  (10.8 mM). La concentrazione di tetrodotossina era 0 mM in A,  $3 \times 10^{-8}$  M in B,  $3 \times 10^{-7}$  M in C e  $3 \times 10^{-6}$  M in D ed E; E è stato registrato dopo un certo tempo da D. (Ridisegnato da Carmeliet E e Vereecke J: *Pflugers Arch* 313:300, 1969.)

Nella potazione delle fibre del Purkinje, se aggiungo concentrazioni più alte di tetrodotossina, questa blocca il canale del sodio, sparisce la fase 0 (dovuta agli ioni  $\text{Na}$ ), e la fase 1, e passa da una risposta rapida ad una risposta lenta.

Il potenziale di azione possiede sicuramente alcune correnti: una corrente rapida di sodio, una corrente di calcio, potassio, le quali parallelamente saranno dovute a variazioni di conduttanze di sodio, potassio e calcio. In generale la fase 0 è dovuta all'aumento di conduttanza di sodio, la fase di plateau è dovuta ad un ingresso di calcio ostacolata dall'uscita di potassio e la fase di ripolarizzazione è dovuta ad una corrente di potassio che mano a mano diminuisce: forma generale del potenziale d'azione. Queste conduttanze hanno un andamento complesso conduttanze hanno andamento complesso e per quanto riguarda soprattutto il potassio ci sono molti canali ionici di tipo diverso attraverso i quali passa il potassio.

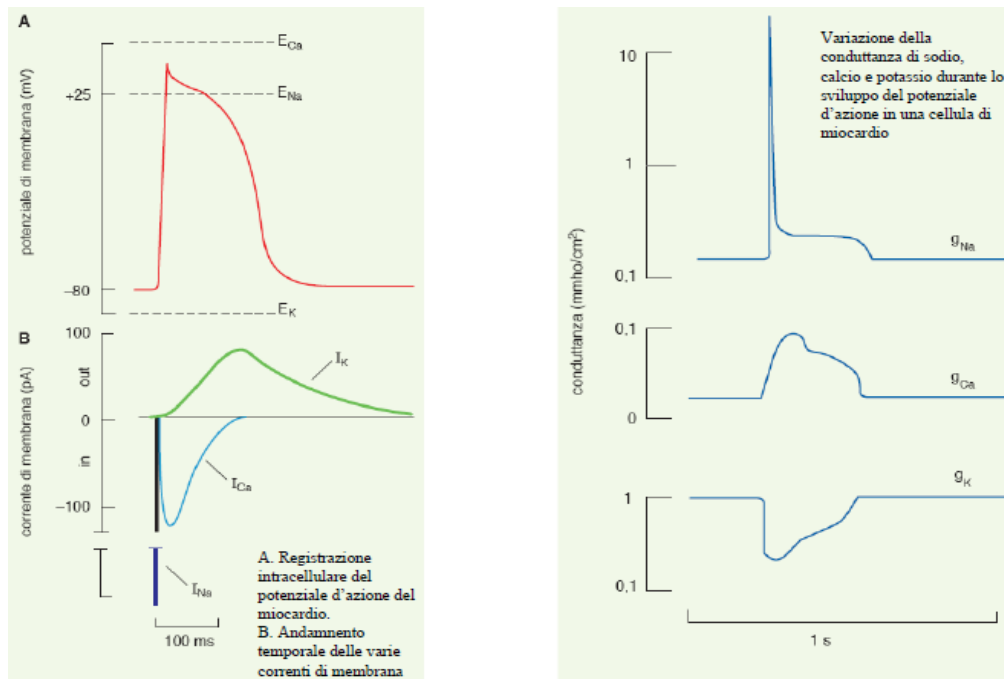
## BASI IONICHE DEL POTENZIALE D'AZIONE

Ci sono due diversi tipi di risposte:

- Lenta, figura a dx, manca la fase 1, incisura di ritorno al potenziale di membrana iniziale, e la fase 0 è più lenta. E' una risposta propria della cellule nodali cioè del nodo seno atriale e atrio ventricolare.
- Rapida, figura a sx, con 4 fasi, propria delle cellule di lavoro e di conduzione.

→ Quali sono le correnti implicate in questo due diversi tipi di Pda?

### 1. Risposta rapida



### 1. Correnti ioniche (e canali ionici) responsabili del potenziale d'azione a risposta rapida (miociti del lavoro)

Sono stati condotti vari esperimenti fatti per poter vedere quali correnti cambiano bloccando ad esempio farmacologicamente oppure alterando (come in questo caso) la concentrazione esterna del potassio.

Usando farmaci come la tetrodotossina, che blocca i canali del  $Na^+$ , le correnti possono essere rappresentate come nella figura sovrastante, questa è infatti una rappresentazione semplificata in cui sono visibili solo le correnti di  $I_{Na}$ ,  $I_K$  e  $I_{Ca}$  (quelle più importanti). Tuttavia ci sono diversi canali del potassio che si comportano in maniera diversa a seconda del potenziale di membrana poiché sono canali voltaggio dipendenti.

Nei grafici a sinistra in seguito ad una depolarizzazione (stimolazione iniziale) assistiamo ad una variazione della conduttanza del Na, questo fa sì che ci sia una depolarizzazione veloce e un'inattivazione della conduttanza del Na (chiusura dei canali del Na). La fase di plateau è mantenuta grazie ai flussi di Ca verso l'interno (che depolarizzano la cellula) e ai flussi di potassio verso l'esterno (che ripolarizzano la cellula). La componente importante è la corrente di potassio che porta il potenziale di membrana al valore iniziale.

Nei grafici a destra osserviamo l'andamento delle 3 conduttanze:  $g_{Na}$ ,  $g_K$  e  $g_{Ca}$ .

La  $g_K$  inizialmente diminuisce, ma successivamente aumenta, questo ci fa capire che i canali attraverso cui passa il potassio non sono unici, ma ne esistono diversi tipi di famiglie a seconda del potenziale di membrana.

Le correnti importanti per il potenziale d'azione saranno:

### Correnti del $K^+$

Presenta almeno 3 componenti importanti:

- $I_{K1}$  (inward rectifier) condotta da canali  $K_{ir}$  (canali voltaggio dipendenti): i canali si chiudono con la depolarizzazione, favorendo così la fase di salita e la fase di plateau del potenziale d'azione, e si aprono con la ripolarizzazione, accelerando la fase terminale del potenziale d'azione. Questa corrente è responsabile del mantenimento del potenziale diastolico vicino al potenziale di equilibrio per il potassio. Questi canali sono più numerosi nei miociti ventricolari, meno numerosi in quelli atriali e assenti in quelli nodali.

Questa è la relazione corrente voltaggio caratteristica di questi canali, il potenziale di riposo, che varia a seconda dei miociti considerati, è di 60-70 mV. In questa regione c'è una certa corrente quindi in parte questi canali sono aperti, se depolarizziamo la cellula la corrente diminuisce, se la ripolarizziamo la corrente aumenta quindi è una corrente che non va più verso l'esterno ma verso l'interno, siamo andati

nella direzione opposta rispetto al potenziale di equilibrio elettrochimico del potassio.

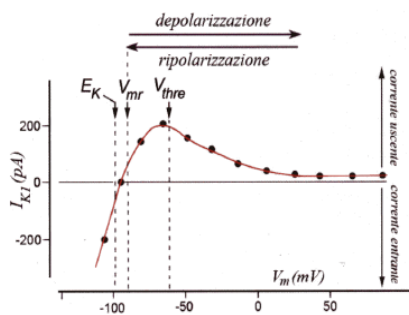


Fig. 10.47 - Esempio di relazione corrente/voltaggio stazionaria della corrente  $I_{K1}$  (il "rettificatore entrante" del cuore), misurata in condizioni di "voltage clamp".  $E_K$ : potenziale d'equilibrio del  $K^+$ ;  $V_{mr}$ : potenziale diastolico;  $V_{thre}$ : soglia di insorgenza del potenziale d'azione. Si noti che la conduttanza  $g_{K1}$  (rivelata dalla pendenza della relazione  $I/V$ ) è elevata nell'intorno del potenziale diastolico, ma diminuisce depolarizzando la membrana e diventa negativa a potenziali transmembranari meno negativi di -70 mV (infatti la corrente diminuisce, malgrado la "driving force"  $[V_m - E_K]$  aumenti).

La caratteristica corrente/voltaggio di questi canali  $K_{ir}$  spiega la stabilità del potenziale diastolico: il potenziale di inversione è vicino al potenziale diastolico del miocita perciò per valori di  $V_m$  superiori al potenziale di inversione  $I_{K1}$  ha direzione uscente (iperpolarizza la cellula) mentre per valori di  $V_m$  inferiori al potenziale di inversione  $I_{K1}$  è entrante (depolarizza la cellula). In entrambi i casi  $I_{K1}$  ha direzione tale da opporsi alla variazione di  $V_m$ , stabilizzando così il potenziale diastolico.

Questa corrente si dice che è a rettificazione inversa perché ricorda la curva di un diodo, in cui c'è una soglia tale per cui se si supera questo valore di potenziale di membrana c'è un passaggio di corrente molto forte. Questi canali sono

importanti perché stabilizzano il potenziale di membrana.

Se noi lavoriamo in questa regione e depolarizziamo la membrana aumenta la corrente verso l'esterno, se è di potassio ripolarizza la membrana.

Se facciamo l'opposto e quindi spostiamo il potenziale di membrana a valori più bassi di quello a cui siamo, possiamo avere una corrente entrante che determina una riduzione della corrente uscente e l'ingresso di sodio che depolarizza la membrana, si ottiene la stabilizzazione del potenziale di membrana annullando l'effetto della variazione del potenziale di membrana.

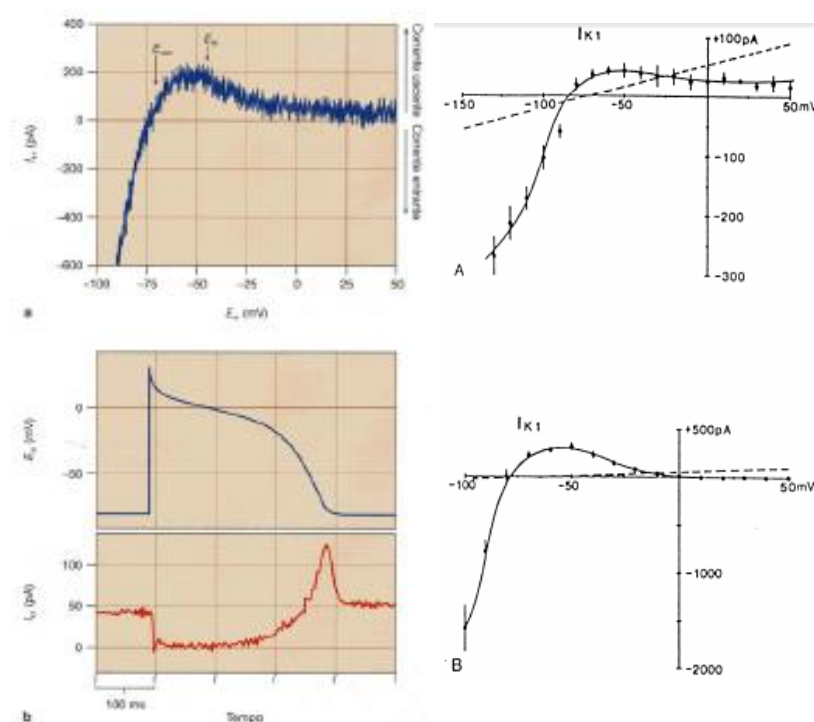
Depolarizzando la membrana attraverso questi canali entra sodio, la membrana si depolarizza e abbiamo una corrente uscente minore, prendendo la conduttanza vediamo che ha un valore minore. Quando questi canali risentono di una depolarizzazione la corrente uscente di questi canali diminuisce, quindi l'efflusso di potassio ha un effetto minore sul potenziale di membrana, per questi canali il potenziale di membrana



depolarizza, è minore l'effetto ripolarizzante del potassio, quindi ci sono altri canali per la ripolarizzazione della membrana attraverso cui passa il potassio.

I miociti di lavoro oppure quelli atriali e ventricolari, oppure quelli nodali non hanno tutti lo stesso  $V_m$ , in particolare: -85 mV nei miociti ventricolari, -75 mV nei miociti atriali, -65 nei miociti del nodo seno atriale.

Se si osserva la quantità di questi canali in queste regioni possiamo vedere: ventricolari > atriali > nodo seno atriali, in quest'ultimi praticamente non ce ne sono, e questo spiega perché in queste zone c'è una corrente maggiore di potassio e quindi un minor valore del potenziale di membrana.



La figura di destra mostra la relazione corrente-voltaggio in corrispondenza di un miocita ventricolare e di un miocita atriale. Il picco di corrente nel caso delle cellule atriale è attorno a 50 pA mentre per le cellule ventricolari è attorno a 300 pA dimostrando quindi una maggior densità di canali a questo livello.

La figura di sinistra mostra come cambia la corrente di potassio nel tempo seguendo il potenziale d'azione.

- $I_K$  condotta dai canali Kv delayed rectifier che mostrano una rettificazione in corrente ritardata, si aprono i canali e quindi aumenta la conduttanza di membrana ma serve del tempo cioè cinematicamente sono "relativamente" lenti.

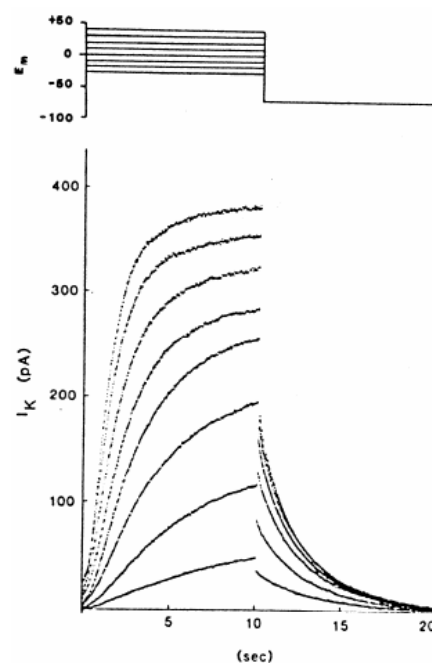


Figura 37-5 Attivazione tempo- e voltaggio-dipendente della corrente del potassio rettificante ritardata,  $I_K$ , nel tessuto pacemaker (seno venoso) di rana loro. Le otto tracce di corrente sovrapposte mostrano l'insorgenza e le corrispondenti correnti di decadimento di  $I_K$  in risposta a depolarizzazioni da -30 mV a +40 mV, di 10 secondi, in blocco di voltaggio. Notare che non appena il potenziale bloccato è reso più positivo (depolarizzato),  $I_K$  si attiva maggiormente e in un tempo più breve. Quindi ai potenziali di plateau (le tre o quattro tracce più larghe)  $I_K$  è una corrente consistente, diretta verso l'esterno. Tuttavia, quando il potenziale viene di nuovo bloccato a un valore vicino al potenziale di riposo, la corrente non decade istantaneamente: si indebolisce (o decade) in maniera relativamente lenta. (Da Giles, W., Shibata, E.F., •J. Physiol., 368:265-292, 1985).

La corrente attraverso questi canali contribuisce al plateau del Pda e dà inizio alla ripolarizzazione finale (determina la durata del Pda); contribuisce alla fasi 2, 3 e 4.

Questo è un esperimento del blocco del voltaggio (voltage clamp), una corrente con un certo ritardo (sec) aumenta ed è tanto maggiore quanto è maggiore la depolarizzazione, quindi ci sono canali del potassio classici che però iniziano a funzionare se il potenziale di membrana supera un certo valore, dopo di che la conduttanza aumenta e sono evidenti in figura le diverse correnti in risposta alle variazioni del potenziale di membrana.

- $I_{to}$  (transient outward), condotta dai canali  $K_A$ , è quella che determina la fase 1, dà una piccola ripolarizzazione perché questi canali con la ripolarizzazione si aprono e poi si chiudono.

La 4 amino piridina blocca in concentrazione  $< 1\text{mM}$  questi canali, se la usiamo selettivamente li chiude, nel grafico a sinistra sono visibili ci sono due Pda uno normale e uno in presenza di 4 AP, e sotto ci sono le correnti in assenza e in presenza di 4 AP.

4 AP blocca la corrente di potassio, con questi esperimenti è stato visto che blocca in maniera selettiva questi canali del potassio.

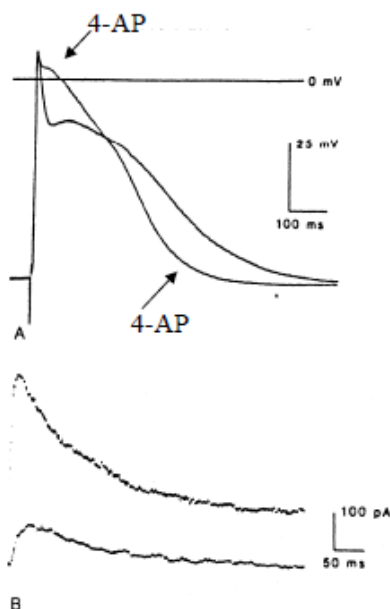


Figura 37-7 Gli effetti della corrente  $K^+$  transiente verso l'esterno sulla forma d'onda del potenziale d'azione nell'atrio umano, illustrata in A dal mutamento del potenziale d'azione prodotto da un agente bloccante selettivo, la 4-aminopiridina (4-AP, 0.5 mM). Dopo il trattamento con 4-aminopiridina, il potenziale d'azione rimane positivo rispetto a  $-10\text{ mV}$  significativamente più a lungo. Le due correnti sovrapposte in B illustrano l'entità dell'inibizione della sottostante corrente transiente verso l'esterno da parte della 4-AP. La traccia più larga è il controllo. La temperatura

Dobbiamo mettere tutte queste correnti insieme per vedere come contribuiscono alla formazione del Pda. Il primo è un Pda di una cellula a risposta rapida e sotto cui sono le tre correnti:

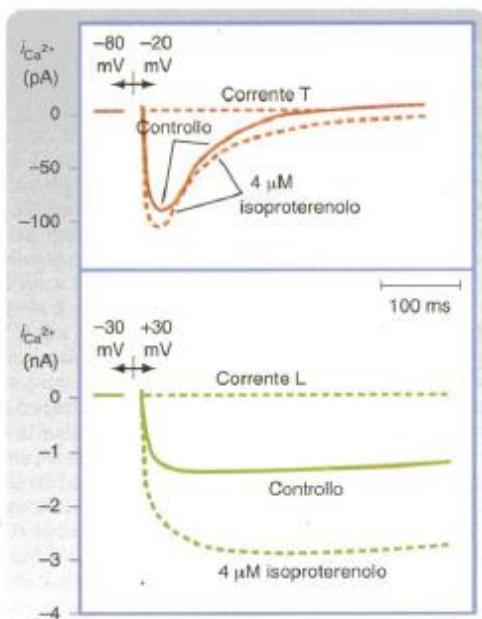
- la  $I_{K1}$  inizialmente aumenta e va oltre il picco della relazione corrente/voltaggio, dopo di che diminuisce e rimane bassa; guardando la corrente anche la conduttanza è bassa, infatti c'è una relazione di diretta proporzionalità.
- La  $I_K$  con la depolarizzazione aumenta perché è necessario del tempo per aprire questi canali, circa centinaia di milli secondi, quindi non saranno aperti tutti i canali, sono canali

che non si inattivano ma si deattivano una volta che il potenziale di membrana torna a valori

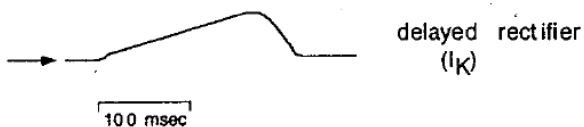
negativi, cioè se c'è una ripolarizzazione si chiudono perché sono canali che si aprono con la depolarizzazione.

- La  $I_{to}$  passa per canali la cui conduttanza aumenta con la depolarizzazione e poi si inattivano rapidamente, avviene in frazioni di qualche decina se non meno di milli sec.

La corrente  $I_K$  non è portata solo da un certo tipo di canali ma anche da altri sottotipi, questo è importante per la farmacologia perché mette a punto farmaci che bloccano certi canali.



**Figura 16-6** Effetti dell'isoproterenolo sulla corrente del  $Ca^{2+}$  condotta dai canali del  $Ca^{2+}$  di tipo T ( riquadro superiore) e di tipo L ( riquadro inferiore) in miociti atriali.  
**Riquadro superiore:** potenziale variato da -80 a -20 mV.  
**Riquadro inferiore:** potenziale variato da -30 a +30 mV.  
 (Ridisegnato da Bean, B.P., *J Gen Physiol* 86:1, 1985.)



A quali fasi del potenziale d'azione corrispondono le varie correnti?

→ La  $I_{to}$  contribuisce alla fase 1

→ La  $I_{K1}$  contribuisce alla parte finale della fase 3 e alla fase 4

→ La  $I_K$  contribuisce alla fase 2, 3 e in parte anche alla fase 4

## Correnti del $Na^+$

La  $I_{Na+}$  è condotta dai canali  $Na_v$  i quali vengono attivati e poi rapidamente inattivati dalla depolarizzazione. È una corrente che determina la fase 0 del Pda. Sono i canali descritti nei neuroni. La conduttanza del sodio aumenta con la depolarizzazione e poi diminuisce, la cinetica di questi canali è molto più rapida di quelli delayed rectifier perché impiegano molto meno tempo ad aprirsi e poi

si chiudono.

## Correnti del $Ca^{2+}$

Ci sono almeno due tipi di canali per il  $Ca^{2+}$ :

- **$I_{cal}$**  ( long lasting? ) canali che hanno una cinetica di apertura inferiore agli altri  $I_{CaT}$ , sono attivati dalla depolarizzazione con conseguente inattivazione lenta e incompleta. E' responsabile dell'accoppiamento eccitazione/contrazione ed è inibita da farmaci "Ca- antagonisti". Contribuisce alla fase 1 e 2 .

Questa corrente aumenta con le catecolamine (noradrenalina, isoproterenolo) e si riduce con l'acetilcolina e con i farmaci verapamil, diltiazem e nifedipina.

- **I<sub>cat</sub>** (transient) corrente che passa per canali con una cinetica più rapida dei canali L che con la depolarizzazione vanno incontro ad apertura per poi chiudersi.

#### A LIVELLO CELLULARE

Per aumentare la conduttanza al  $\text{Ca}^{2+}$ , le catecolamine prima interagiscono con i recettori  $\beta$ -adrenergici presenti nelle membrane delle cellule cardiache. Questa interazione stimola l'enzima di legame adenilato ciclastasi che innalza la concentrazione intracellulare di adenosina monofosfato ciclico (AMPc) (vedi anche il Capitolo 3). Questo incremento di AMPc attiva la proteina chinasi AMPc-dipendente che, a sua volta, provoca l'attivazione dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  di tipo L della membrana cellulare (Fig. 16-6) e quindi aumenta l'ingresso di  $\text{Ca}^{2+}$  nella cellula dal liquido interstiziale. Viceversa, l'acetilcolina interagisce con i **recettori muscarinici** delle membrane cellulari per inibire l'adenilato ciclastasi. In questo modo l'acetilcolina contrasta l'attivazione dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$ , quindi  $g_{\text{Ca}}$  diminuisce.

In figura:

Riquadro superiore: da -80 a -20 → corrente entrante portata dal Ca che passa per i canali di tipo T

Riquadro inferiore : da -30 a +30 → corrente di calcio che con questa variazione del potenziale di membrana, in seguito alla depolarizzazione, permane per tutto il tempo che la membrana rimane depolarizzata.

Sono stati creati farmaci che bloccano in maniera selettiva alcuni di questi canali in particolare i canali L, attivati da depolarizzazione con inattivazione incompleta e lenta, su una base temporale di un centinaio di milli secondi, non c'è una grande riduzione della corrente da quando sono stati aperti ed è attraverso questo canale che entra il Ca, questo è importante per liberare altro calcio e per determinare la contrazione.

Il Sistema nervoso autonomo controlla questi canali e lo fa attraverso lo sviluppo di noradrenalina (dalla parte delle catecolamine) e acetilcolina, modulando la conduttanza della membrana per il calcio agendo su questi canali; il controllo naturale viene svolto dal SNA, in più ci sono una serie di farmaci che tendono a regolare questi canali.

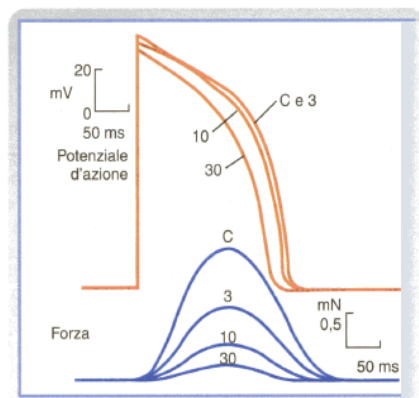
L'isoproterenolo (catecolamina) non ha effetto sulla corrente di calcio di tipo T ma ha invece un grande effetto sulla corrente di tipo L, infatti determina un aumento della corrente di calcio attraverso questi canali. Le sostanze colinergiche invece tendono a ridurre la corrente che passa attraverso questi canali.

Una minor corrente di Ca porta ad una ridotta apertura dei canali, aumenta la conduttanza della membrana, e questa ha una ripercussione sulla forma del potenziale d'azione.

In figura: C= controllo; Con 3 mM di diltiazem, farmaco che blocca questi canali, non succede niente, l'effetto è simile al controllo;

Con 10-30 mM di diltiazem si riduce la fase di plateau del Pda, si riduce la forza massima esercitata dai miociti.

Con la registrazione meccanica di forza mediante controllo, 3, 10 e 30, si può misurare l'accoppiamento



**Figura 16-7** Effetti del diltiazem, un bloccante dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$ , sui potenziali d'azione (in millivolt) e sulle forze di contrazione isometrica (in millinewton, mN), registrati da un muscolo papillare isolato. I tracciati sono stati registrati in condizioni di controllo (C) e in presenza di diltiazem alla concentrazione di 3, 10 e 30 mmol/L. (Ridisegnato da Hirth, C. et al., *J Mol Cell Cardiol* 15:799, 1983.)

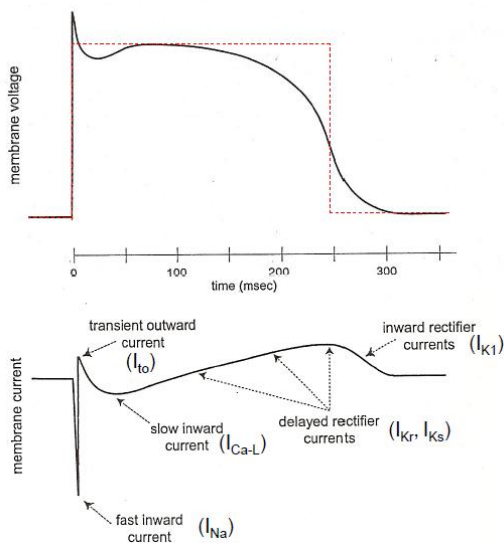
#### IMPLICAZIONI CLINICHE

Gli antagonisti dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$ , come il verapamil, l'amlodipina e il diltiazem, sono sostanze che bloccano i canali del  $\text{Ca}^{2+}$ . Questi farmaci riducono  $g_{\text{Ca}}$  impedendo quindi l'ingresso di  $\text{Ca}^{2+}$  nella cellula miocardica. Questi antagonisti dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  riducono la durata del plateau del potenziale d'azione e la forza della contrazione cardiaca (Fig. 16-7). Gli antagonisti dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  riducono anche la contrazione del muscolo liscio vascolare e inducono quindi vasodilatazione generalizzata. Questa ridotta resistenza vascolare riduce la controforza (postcarico) che si oppone alla propulsione del sangue dai ventricoli al sistema arterioso (vedi il Capitolo 17). Quindi, i farmaci vasodilatatori, come gli antagonisti dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  sono spesso chiamati farmaci riduttori del postcarico e vengono impiegati nel trattamento dell'ipertensione.

eccitazione contrazione ,  
e quindi si può controllare  
lo sviluppo di forza da  
parte della cellula.

Questi farmaci sono detti  
riduttori del post carico,  
riducono la pressione  
arteriosa media, vengono  
utilizzati nel trattamento  
dell'ipertensione .

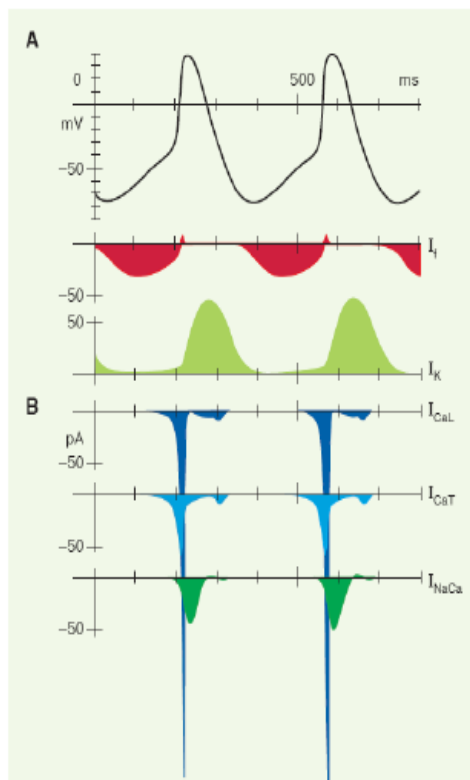
Da un parte riducono la  
pressione arteriosa media perché agiscono sulla muscolatura liscia dei vasi facendoli rilasciare, aumentando  
quindi il diametro dei vasi, diminuisce la resistenza al flusso, diminuisce la pressione, ma riducono anche la  
forza contrattile del cuore, cioè la pressione esercitata dal miocita è minore, la cosa è positiva perché se  
accoppio il cuore a vasi con resistenza minore riesco comunque ad avere un corretto flusso di sangue anche  
se il cuore è sottotono. Quindi questi farmaci sono usati per migliorare il flusso di sangue con un cuore la  
cui contrattilità è ridotta, per assicurare un flusso di sangue opportuno e in caso di ipertensione.



In figura possiamo osservare l'andamento del Pda rapido e non solo la corrente  $I_{to}$  e  $I_{K1}$  e le  $I_K$  (r e s sottofamiglie di correnti che danno  $I_K$ ) dovuta alle delayed rectifier currents, la fast inward current  $I_{Na}$  (dovuta all'ingresso del Na), la fase di plateau è data dalla corrente di potassio, che tende a ripolarizzare la cellula, e dalla corrente di calcio che passa dai canali L ( $I_{Ca-L}$ ), mentre la T si esaurisce velocemente.

In sintesi queste sono le correnti che si trovano nelle cellule a risposta rapida:

Correnti ioniche (e canali ionici) responsabili del potenziale d'azione a risposta lenta (miociti dei nodi seno atriale – SANC -e atrio-ventricolare)



#### Corrente di $K^+$

$I_K$ , come nei miociti di lavoro.

#### Correnti di $Ca^{2+}$

$I_{CaL}$  e  $I_{CaT}$  come nei miociti di lavoro.

#### Corrente di $Na^+$ (Dario DiFrancesco)

$I_f$  condotta dai canali *f* (funny). Corrente cationica attivata dall'iperpolarizzazione (soglia -40/-50 mV, completamente attivata a -100 mV) e deactivated dalla depolarizzazione con una cinetica lenta. Sprovvida di inattivazione. La sua voltaggio-dipendenza è modulata dall'AMPC, dalla noradrenalina e dall'acetilcolina. E' una delle correnti responsabili dell'attività pacemaker delle SANC.

#### Corrente di $Na^+$ e $Ca^{2+}$ (Edward Lakatta)

$I_{NaCa}$ , condotta dallo scambiatore sodio/calcio. La liberazione ritmica di  $Ca^{2+}$  da parte del reticolo sarcoplasmatico attraverso i recettori della rianodina (RyR) attiva lo scambiatore Na/Ca e aumenta l'influsso di sodio che porta a una depolarizzazione della membrana. E' una delle correnti responsabili dell'attività pacemaker delle SANC.

A. Scarica ritmica dei potenziali d'azione in una cellula del nodo seno atriale.  
B. Decorso temporali delle correnti ioniche che sottendono il potenziale d'azione. I valori negativi di corrente indicano correnti dirette verso l'interno.

Le cellule a risposta lenta sono i miociti del nodo seno-atriale e atrio-ventricolare, ovvero le cellule responsabili dell'attività pacemaker, segna passo della contrazione del muscolo cardiaco.

Inizialmente negli anni '60-70 si prendevano in considerazione solo le correnti di sodio e potassio, poi si aggiunse il Ca ed infine una corrente particolare di sodio, che passa attraverso canali del sodio che si attiva con la ripolarizzazione (corrente  $I_f$  che sta per corrente funny). Poi fu visto che anche lo scambiatore sodio/calcio potrebbero essere implicato nell'attività della generazione della depolarizzazione iniziale. Tuttavia è abbastanza difficile capire quali correnti siano effettivamente implicate, infatti se prendo specie diverse vedo che sono implicate diverse correnti quindi non è possibile stabilire un modello generale assoluto.

In un miocita del nodo seno atriale (SANC) e atrio ventricolare il Pda ha la forma nella figura nella pagina precedente: si vede che c'è una fase di depolarizzazione iniziale, una depolarizzazione rapida, una ripolarizzazione fino al valore minimo, dopo di che riprende la depolarizzazione lenta. Il problema è capire cosa causa la depolarizzazione lenta!

E' evidente che manca la fase 0 rapida e il Na fu uno di quelli ioni che inizialmente fu escluso, infatti non ci sono in queste cellule i canali tipici del Na presenti nelle altre cellule, anche in quelle nervose, il Na non è responsabile della partenza rapida della depolarizzazione.

Sicuramente è coinvolto il potassio (verde), durante la fase di riduzione del potenziale di membrana, quindi è importante per la ripolarizzazione della membrana; questa corrente è portata da canali che si aprono con la depolarizzazione e con il potenziale di membrana, quando la cellula depolarizza diminuisce il potenziale di membrana e i canali tendono ad aprirsi.

Un ricercatore, Dario Di Francesco, fece degli esperimenti grazie ai quali identificò, nei miociti delle cellule del Purkinje, la corrente funny (rosso), perché: con la fase di ripolarizzazione della membrana attraverso questi canali passa sodio, quindi aprendosi determinano un'entrata di sodio massiva durante la depolarizzazione lenta. Secondo loro l'attività pace maker (alla base della contrattilità spontanea) è dovuta alla corrente di sodio che entra perché si aprono canali durante la fase di ripolarizzazione della cellula.

Nel frattempo furono messe in evidenza correnti di Ca (azzurro e blu), portata da due diversi tipi di canali (L e T), molto rapida durante la fase finale di questa depolarizzazione, questo perché il potenziale di membrana raggiunge un voltaggio tale da permettere l'apertura di questi canali e l'entrata del calcio, la depolarizzazione rapida sarebbe quindi dovuta all'influsso di Ca.



Un altro ricercatore, Edward Lakatta, a partire dagli anni '80-'90, osservò che, misurando l'influsso di Ca che proviene dall'esterno e anche dal reticolo sarcoplasmatico, lo scambiatore sodio-calcio è importante per la fase iniziale della depolarizzazione nelle cellule del nodo seno atriale (verde scuro) all'inizio della depolarizzazione iniziale si ha una corrente dovuta all'ingresso di Ca che altera la cinetica dello scambiatore sodio-calcio, questo sfrutta il gradiente elettrochimico di sodio che entra per far uscire il Ca, quindi se c'è un aumento del Ca la cinetica di questo scambiatore aumenta e questo depolarizza la cellula portando alla prima fase della depolarizzazione.

Anche le risposte lente sono modulate dal SNA ma anche da farmaci come la Nifedipina, utilizzata per ridurre la corrente di Ca attraverso i canali L.

In figura vediamo l'effetto della nifedipina su una cellula del nodo seno atriale di coniglio.



■ **Figura 22-24** Effetti della nifedipina ( $5.6 \times 10^{-7}$  M), un bloccante dei canali del calcio, sui potenziali transmembrana-ri di membrana registrati da una cellula del nodo SA di coniglio. (Ridisegnato da Ning W e Wit AL: *Am Heart J* 106: 345, 1983.)

Le conseguenze sono:

- Rallenta la frequenza dei potenziali d'azione.
- Si abbassa il potenziale d'azione.
- Perde la depolarizzazione lenta, sapendo quindi che blocca il calcio, la fase iniziale di depolarizzazione può essere dovuta sicuramente in parte al calcio.

L'ampiezza del Pda è minore perché è determinata sempre dal Ca.

La frequenza è minore perché se ci si mette di più a raggiungere la soglia tutto è rallentato.

Questo tipo di traccia mi dice che il calcio è importante.

I canali di tipo f appartengono ad una famiglia di canali detta HCN(Hyperpolarization activated cyclic Nucleotide gated channels), questa famiglia di canali è farmaco-bersaglio specifici, un farmaco è l'ivradadina .

Oltre a questo farmaco il SN simpatico ha azione diretta, tramite AMP ciclico, su questi canali di tipo f.



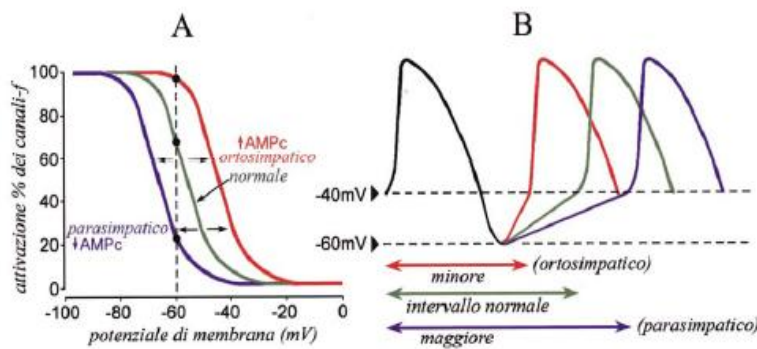


Fig. 10.50 - A: curve di attivazione stazionaria dei canali-f (quindi l'intensità della corrente  $I_f$ ) in funzione del potenziale di membrana di un miocita nodale. In verde: condizione normale; si noti che i canali-f iniziano ad aprirsi a  $\sim -30$  mV e che a  $\sim -70$  mV sono tutti aperti. In rosso: per effetto dell'attivazione ortosimpatica (aumento dell'AMPc intracellulare), la curva I/V si sposta a destra. In blu: per effetto dell'attivazione parasympatica (riduzione dell'AMPc intracellulare), la curva I/V si sposta a sinistra. Si noti che, mentre ad un  $V_m$  di  $-60$  mV (scelto come esempio) la percentuale dei canali-f aperti è  $\sim$  del 70%, questa passa al 100% per effetto dell'attivazione ortosimpatica, mentre diminuisce a  $\sim$  il 20% per effetto dell'attivazione parasympatica. B: rispetto alla condizione normale (in verde), la pendenza del prepotenziale viene aumentata (quindi la frequenza cardiaca cresce: effetto cronotropo positivo) dall'attivazione ortosimpatica, mentre viene diminuita dall'attivazione parasympatica (effetto cronotropo negativo).

del sistema nervoso parasympatico determina che % dei canali attivi sia minore. Si ha quindi effetto diretto dell'AMP ciclico su questi canali.

Nella figura di destra, se il potenziale d'azione verde è quello normale, se viene effettuata una stimolazione dell'ortosimpatico agendo su questi canali porta ad un anticipo, oppure se si agisce sul parasympatico ad un ritardo del Pda. Questi due hanno una pendenza diversa della depolarizzazione iniziale.

### Durata del Potenziale d'Azione

In generale la frequenza cardiaca può variare di 2-3 volte (da 70-80 battiti al min può raddoppiare), per poter raddoppiare la frequenza cardiaca deve raddoppiare la frequenza del potenziale d'azione; per far questo o si riduce la fase di diastole in cui il cuore non libera sangue aumentando la frequenza, oppure riduco la fase di sistole facendo in modo che la contrazione sia più breve facendo aumentare la frequenza.

E' possibile fare entrambe le cose, ovvero riducendo la fase di diastole di inattività e rendendo più breve la fase di sistole di attività.

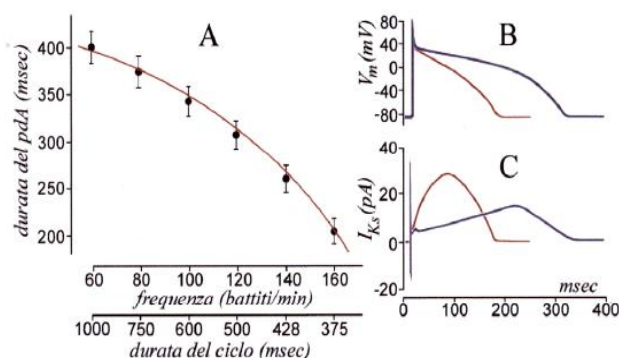


Fig. 10.81 - A: correlazione inversa tra durata del potenziale d'azione e frequenza cardiaca (l'ambito delle frequenze fisiologiche del cuore umano è 70-100/min). B: registrazione del Pda; C: registrazione della corrente  $I_K$  ad una frequenza di stimolazione minore (tracce blu) e ad una frequenza maggiore (tracce rosse). Si noti che alla frequenza maggiore il Pda è più breve per l'aumentata intensità della corrente  $I_K$ .

Nella figura vediamo la % di attivazione dei canali f in funzione del potenziale di membrana, la curva normale (verde), l'attivazione del sistema ortosimpatico che aumenta la concentrazione di cAMP sposta la curva, quindi a parità di potenziale di membrana la percentuale dei canali attivi è maggiore, quindi la stimolazione

In figura possiamo osservare due potenziali d'azione, uno nero e uno rosso: il primo ad una certa frequenza il secondo ad una frequenza maggiore. La durata del plateau del Pda dipende dalla frequenza di stimolazione, questo vuol dire

che l'aumento della frequenza cardiaca aumenta perchè si riduce anche la durata del potenziale d'azione (basta pensare alla refrattarietà) .

Se riportiamo in un grafico la durata del potenziale d'azione in funzione della frequenza cardiaca, oppure della durata del ciclo (che è il reciproco) si osserva che il la durata del Pda diminuisce 400 a 200. Se la frequenza passa da 60 a 160 battiti al min nell'uomo il Pda, la cui durata dipende dalla frequenza di stimolazione dipende dalla frequenza di stimolazione perchè ci sono canali ionici coinvolti, mentre Ik è prolungata ed alla base del Pda in B, quando la frequenza di stimolazione aumenta Ik è maggiore e la fase di caduta è più rapida.

La possibilità di avere una durata minore è dovuta ad una corrente maggiore e più rapida di potassio che ripolarizza la membrana.

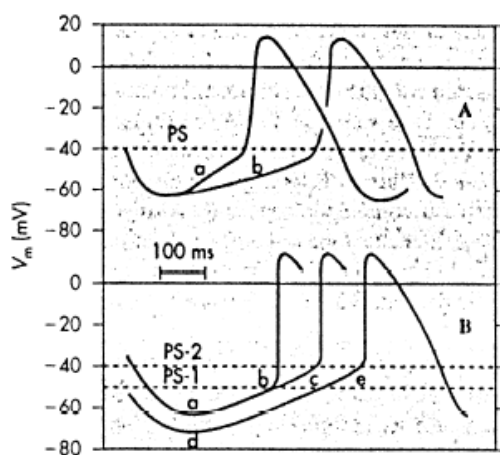
I canali responsabili per questa corrente di potassio sono  $I_{kr}$  (Rapid) e  $I_{ks}$  (slow)(r o s dipende dalla cinetica con cui questi canali si aprono). Quelli del tipo r sono codificati dai geni hERG e KCNE1 e hanno un valore dipendente dalla velocità di ripolarizzazione (hanno carattere rigenerativo), quelli s dai geni KCNE2 e KvLQT1, risentono delle catecolamine e della concentrazione interna di Ca.

Questi canali sono importanti perchè si aprono quando c'è depolarizzazione e la cinetica di apertura varia a seconda della depolarizzazione della membrana, dipende cioè dalla storia precedente .

Effetto Lusitropo, quanto è veloce la fase di rilasciamento del cuore (la velocità con cui il cuore si rilascia), è influenzato dalla corrente di potassio che passa attraverso questi canali.

→ Come può cambiare in condizioni fisiologiche la frequenza cardiaca?

Nella figura seguente abbiamo un Pda che può essere modulato dal SNA sia ortosimpatico che parasimpatico risentendo quindi sia di acetilcolina che noradrenalina.

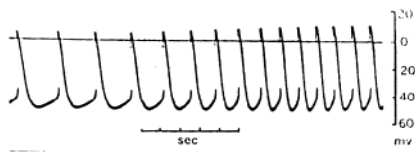


■ Figura 22-20 Meccanismi coinvolti nelle variazioni di frequenza dell'attività *pacemaker*. In A, una riduzione della pendenza del potenziale *pacemaker* da a a b ridurrà la frequenza. In B, anche un aumento della soglia (da PS-1 a PS-2) o un aumento di ampiezza del potenziale di riposo (da a a d) diminuirà la frequenza. (Ridisegnato da Hoffman BF e Cranefield PE, *Electrophysiology of the heart*, McGraw-Hill, New York 1960.)

Ci sono 3 modi per cambiare la frequenza cardiaca:

1. Variazione della depolarizzazione iniziale, aumento o riduzione.
2. Avere uno spostamento della soglia, se il potenziale di soglia (PS) aumenta si passa da PS1 a PS2, la partenza della fase rapida del Pda è ritardata.

3. Ridurre il valore minimo del potenziale di membrana, se riduco il valore minimo e da a passo a d, ci mette più tempo (in questo caso è cambiato sia il potenziale minimo che la soglia) e in e parte il potenziale d'azione.



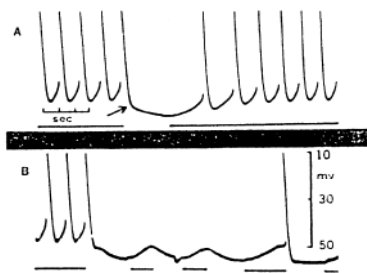
Effetto della stimolazione del simpatico sulla frequenza dei potenziali d'azione delle cellule del nodo seno atriale

Cosa cambia il SNA?

Nella traccia in alto si ha la registrazione di potenziali d'azione da parte di cellule del nodo seno atriale.

Linea continua indica il potenziale a 0.

Traccia nera indica che durante il buco viene stimolato il sistema nervoso simpatico.



Effetto della stimolazione del nervo vago sulla frequenza dei potenziali d'azione delle cellule del nodo seno atriale

Nella stimolazione del sistema nervoso simpatico per avere un effetto deve essere stimolato almeno 10 sec.

Già da qui si capisce che il sistema nervoso simpatico ci mette del tempo, qualche sec. Questa stimolazione modifica il Pda cambiando la frequenza, la fase di depolarizzazione iniziale è più rapida, aumenta il picco (sopra la linea 0).

→ Conoscendo le basi ioniche di questi Pda quale potrebbe essere l'effetto della stimolazione del sistema nervoso simpatico che determina queste variazioni?

Il Ca fa aumentare la depolarizzazione iniziale lenta e contribuisce anche all'ampiezza. La fase di depolarizzazione lenta dipende anche dalla If.

Nelle tracce A e B (figura della pagina precedente) a livello della freccia viene stimolato il sistema nervoso parasimpatico (la fase rapida qui non viene rappresentata), in questi tratti in cui la linea è interrotta viene stimolato il parasimpatico. Come effetto della stimolazione del sistema nervoso parasimpatico nella traccia A vediamo che quando si stimola aumenta l'iperpolarizzazione, la frequenza diminuisce per pochi battiti o mancano i Pda. Nella traccia B la stimolazione è fatta in vari intervalli di tempo si osserva un'interruzione dei potenziali d'azione e una iperpolarizzazione della membrana.

Agisce prima il parasimpatico perché una volta stimolato sparisce il Pda, mentre nella stimolazione del simpatico non sparisce e ci vogliono secondi perché aumenti la frequenza.

Il potenziale di membrana iperpolarizza la membrana.

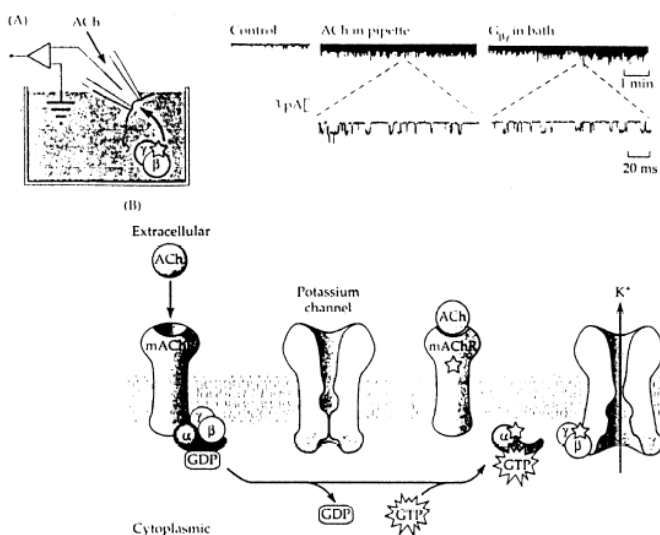
In sintesi quando entra in funzione il sistema nervoso parasimpatico la sua azione è molto rapida, più rapida del simpatico e lo si vede da come cambia la frequenza dei Pda, per questo si dice che il parasimpatico controlla il battito del cuore, battito per battito. Infatti, se c'è una forte stimolazione e quindi una

liberazione di mediatore chimico piuttosto elevata, è in grado di bloccare il battito cardiaco perché mancano questi Pda. Il recupero da questo blocco è altrettanto rapido, perché appena io smetto di stimolare riparte subito dopo pochi battiti il potenziale d'azione.

Quando si parla di variazioni della frequenza cardiaca in condizioni fisiologiche di riposo, queste sono controllate da una variazione dell'attività sistema del nervoso parasimpatico. Se la frequenza cardiaca (attività basale) aumenta la frequenza diminuisce, se l'attività di base diminuisce la frequenza aumenta, è un'attività di base che può aumentare o diminuire. La frequenza può aumentare anche per attività del sistema nervoso simpatico ma dipende dal tempo.

→ Perché il parasimpatico agisce in modo più rapido del simpatico?

Consideriamo la liberazione dell'acetilcolina che ha un recettore muscarinico a livello delle cellule del nodo seno atriale e atrio ventricolare, ciò porta all'attivazione della proteina G, trimerica, lo scambio di GDP con

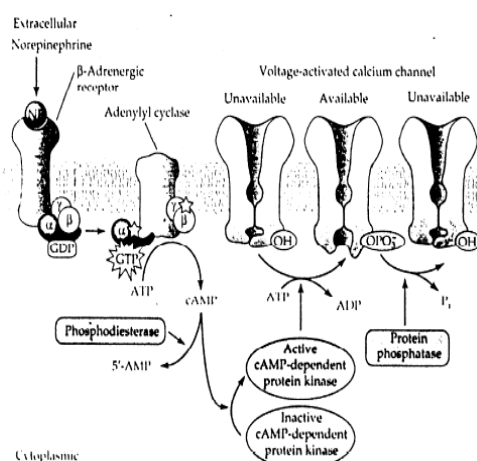


**FIGURE 10.4 Direct Modulation of Channel Function by G Proteins.** (A) Application of the  $G_{H_2}$  complex to the intracellular surface of an isolated patch of membrane from a rat atrial muscle cell ( $G_{H_2}$  in bath) results in an increase in potassium channel current similar to that seen when acetylcholine is added to the extracellular side of the patch (ACh in pipette). (B) Schematic representation of events in an intact cell. Binding of ACh to muscarinic receptors (mAChR) activates a G protein (indicated by a star); activated  $\beta\gamma$  complex binds directly to and opens a potassium channel. (A after Wickman et al., 1994.)

GTP porta la subunità  $\beta\gamma$  a legarsi direttamente ai canali del potassio causando la loro apertura. Questo determina un'iperpolarizzazione della membrana grazie alla corrente uscente di K.

Registrazione di corrente a 1 min e 20 msec, in cui rispetto al controllo sia la liberazione dell'acetilcolina all'interno della pipetta nel sistema, che la liberazione della subunità  $\beta\gamma$  permette una maggior probabilità di apertura di questi canali. Azione rapida che vede direttamente l'attivazione della proteina G, non ci sono quindi secondi messaggeri come nel caso dell'AMP ciclico.

**FIGURE 10.10  $\beta$ -Adrenergic Receptors Act through the Intracellular Second Messenger Cyclic AMP to Increase Calcium Channel Activity.** Binding of norepinephrine to  $\beta$ -adrenergic receptors activates, through a G protein, the enzyme adenylyl cyclase. Adenylyl cyclase catalyzes the conversion of ATP to cyclic AMP. As the concentration of cyclic AMP increases, it activates cAMP-dependent protein kinase, an enzyme that phosphorylates proteins on serine and threonine residues ( $-OH$ ). The response to norepinephrine is terminated by the hydrolysis of cyclic AMP to 5'-AMP and the removal of protein phosphate residues by protein phosphatases. In cardiac muscle cells, norepinephrine causes phosphorylation of voltage-activated calcium channels, converting them to a form that can be opened by depolarization (available). (A after Wickman et al., 1994.)



Nella stimolazione del sistema nervoso simpatico invece abbiamo secondi messaggeri, infatti quando c'è la stimolazione del sistema nervoso simpatico e viene liberata epinefrina o noradrenalina, questa si lega con il recettore  $\beta$ adrenergico, recettore associato alle proteine G

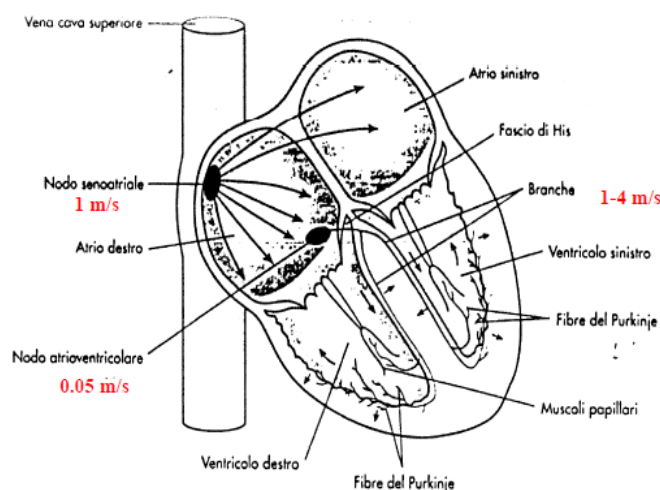
trimerche, la subunità  $\alpha$  attiva l'adenilato ciclastasi che promuove la sintesi di AMP ciclico a partire da ATP, quindi l'AMP ciclico attiva la proteina chinasi A che va a fosforilare canali per Ca di tipo L, quelli importanti anche per l'attività meccanica. Quando arriva la depolarizzazione questi canali sono in grado di aprirsi, c'è un influsso di Ca maggiore che modifica la forma del Pda sia nei miociti a risposta lenta che rapida, per esempio modifica l'ampiezza del Pda stimolando l'azione del sistema nervoso simpatico e aumenta la pendenza del potenziale pace maker.

Questa via è più lunga rispetto alla precedente perché richiede l'attivazione della proteina G, attivazione protein-chinasi A e fosforilazione da parte di questa di un'altra proteina.

Il fatto che questa via sia più lunga ci fa capire come mai il sistema nervoso simpatico, quando viene stimolato, ci mette più tempo a modificare le caratteristiche del Pda rispetto al parasimpatico.

Viste le caratteristiche di un singolo miocita a livello cardiaco adesso possiamo vedere come i miociti funzionano nel loro insieme in modo da capire come il cuore funziona nel suo insieme.

Soppressione da overdrive: la scarica a frequenza maggiore delle SANC sopprime l'automaticità degli altri foci ectopici (la depolarizzazione aumenta la cinetica della pompa Na/K-ATPasi e questo porta ad una iperpolarizzazione della cellula richiedendo un tempo maggiore per raggiungere la soglia)



Nella figura a fianco possiamo osservare uno schema del cuore con due atri e due ventricoli, e quello che si chiama il sistema di conduzione, l'attività delle cellule del nodo seno atriale guida l'attività di tutte le altre

cellule cardiache in maniera sincrona grazie a un meccanismo denominato soppressione da overdrive o soppressione da sovrastimolazione.

Questo permette di avere una partenza del Pda a livello delle cellule del nodo seno atriale e che questo si propaghi a tutti i miociti cardiaci sia a livello atriale che del nodo atrio ventricolare e ventricolare. Il nodo seno atriale funziona come una pompa cioè una volta partita la corrente elettrica segue la contrazione muscolare, quindi c'è un coordinamento di questa attività. Possiamo osservare il nodo seno atriale, il nodo atrio ventricolare, un sistema di conduzione vero e proprio che ha una struttura in comune che poi si divide in due branchie, struttura denominata fascio di His, le quali termina con le fibre del Purkinje (studiate da un punto di vista elettro-fisiologico) che portano il segnale dalla base del cuore fino all'apice e poi ritorna su, queste fibre portano il segnale ai miociti ventricolari.

Le cellule del nodo seno atriale, quelle del nodo atrio ventricolare come quelle del Purkinje hanno un'attività fisiologica spontanea cioè sono cellule per cui, messe in una soluzione fisiologica, si registrano potenziali d'azione, hanno un loro pace maker, un loro marca tempo; se questa attività delle cellule del nodo seno atriale e atrio ventricolare funzionasse in maniera non coordinata si osserverebbe che una zona si contrae in maniera indipendente dalle altre con conseguenze funzionali gravi. Esiste pertanto un meccanismo detto soppressione da overdrive per cui, se le cellule del nodo seno atriale entrano in funzione, depolarizzano, per mezzo della propagazione del segnale, le altre cellule attivando maggiormente la pompa Na-K ATPasi che porta ad una iperpolarizzazione della membrana di tali cellule, cioè la capacità delle cellule del nodo atrio ventricolare di contrarsi spontaneamente è inibita, soppressa, per questo si chiama soppressione da over drive, poichè le cellule del nodo seno atriale tendono a depolarizzare queste cellule. Questa iniziale depolarizzazione favorisce la pompa Na-K ATPasi che tende ad iperpolarizzare la membrana di queste cellule sopprimendo così la loro attività.

I numeri in rosso rappresentano la velocità con il quale il segnale si propaga nelle varie strutture:

Nodo seno atriale → 1m/s    Nodo atrio ventricolare → 0,05 m/s

Branchie/fascio di conduzione → varia da 1-4 m/s a seconda dei mammiferi considerati

Il passaggio dal nodo atrio ventricolare è quello più lento di tutti.

A livello del nodo atrio ventricolare ci sono 3 regioni diverse in cui le velocità di conduzione sono diverse, in generale a questo livello c'è un freno della velocità di conduzione della depolarizzazione, ciò è importante perché si possono venire a creare blocchi (ritardi non fisiologici) nella conduzione e generalmente avvengono a questo livello.

→ Perché in questa zona si rallenta la conduzione?

Probabilmente da un punto di vista funzionale è un bene che tutti gli atri siano depolarizzati e quindi siano andati incontro alla contrazione in modo da dare il tempo al sangue di passare dalla regione atriale a quella ventricolare, si aspetta un po' a livello del nodo atrio ventricolare, dopo di che si conduce quando gli atri sono pieni di sangue.

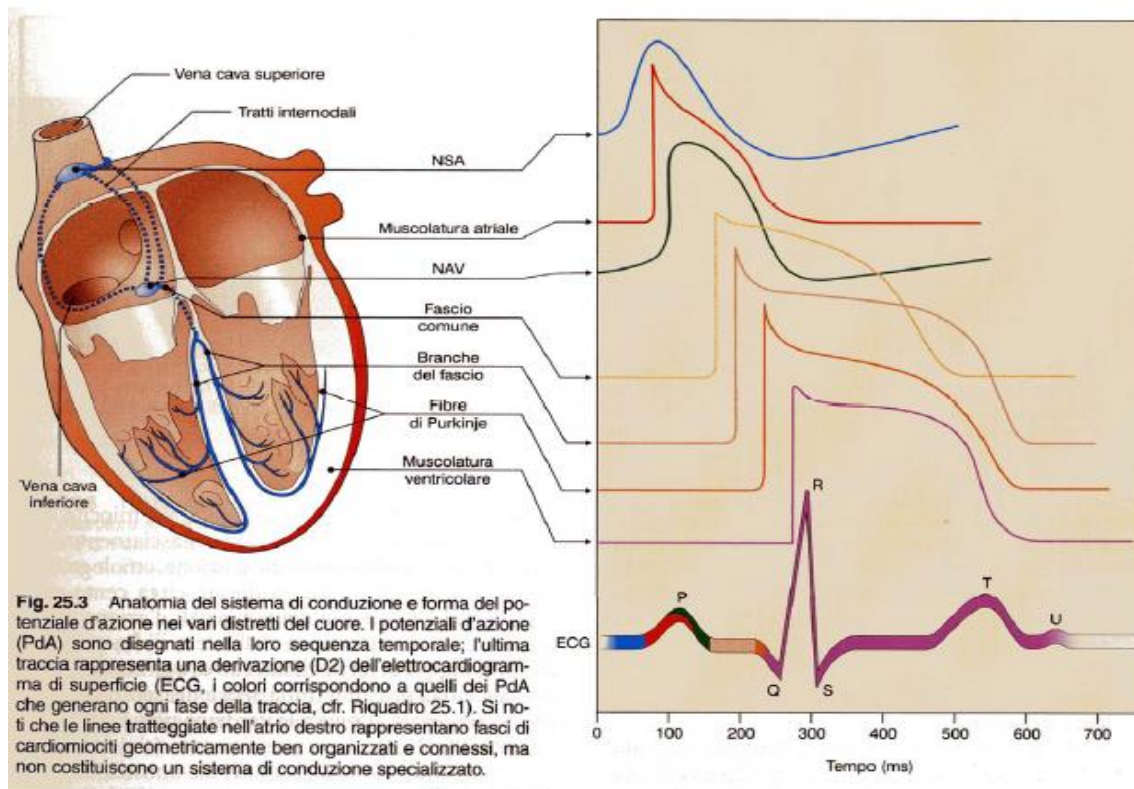
Questi blocchi sono di diversi gradi:

Quando c'è un prolungamento del tempo di conduzione (invece di 0,05 m/s la velocità è più lenta)

Quando non tutti gli impulsi atriali raggiungono i ventricoli, esiste un rapporto ben preciso: es ogni due impulsi solo uno passa

Quando nessuno degli impulsi atriali raggiunge i ventricoli, il cuore non smette di contrarsi, grazie all'attività delle fibre del Purkinje può contrarsi ma la frequenza di contrazione è più lenta.





L'immagine descrive come nelle varie regioni del cuore si registrano diversi potenziali d'azione.

Il potenziale d'azione (riportato su un asse temporale) si propaga dal:

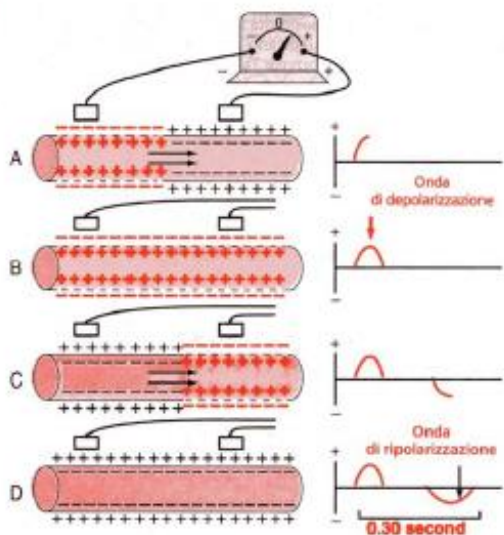
Nodo seno atriale → Pda lento → Miociti atriali → risposta di tipo rapido → Nodo atrio ventricolare → Fascio comune → Branche fascio di His → Fibre del Purkinje → Miociti ventricolari →→

L'attività di queste cellule permette di registrare l'attività elettrica del cuore, cioè di registrare l'elettrocardiogramma.

L'elettrocardiogramma è l'attività delle varie cellule registrate nel cuore nel suo insieme. Guardando l'andamento temporale dei vari Pda a livello delle varie strutture vediamo che abbiamo lo stesso colore per i potenziali d'azione e le zone in cui rispettivamente sono stati generati. Consideriamo inoltre una linea isoelettrica per cui quando non c'è differenza di potenziale vale 0. C'è una depolarizzazione delle cellule del nodo seno atriale, la variazione non si registra molto perché se si depolarizza una parte piccola del cuore la differenza di potenziale non viene percepita quindi le maggiori variazioni nell'elettrocardiogramma si registrano quando si ha la depolarizzazione/ripolarizzazione degli atri e dei ventricoli. (REC)

L'attività elettrica si può registrare sempre se si prende in considerazione qualsiasi tessuto eccitabile .

Ad esempio in un pezzo di tessuto di cellule eccitabili (striscia di atrio, ventricolo...) la condizione di riposo prevede che l'interno sia negativo rispetto all'esterno che è positivo. Quando eccito questa striscia di tessuto, supponendo che la depolarizzazione viaggia da sinistra verso destra ho un'onda che si propaga in una certa direzione e questo avviene negli atri, ventricoli e nelle zone di conduzione.



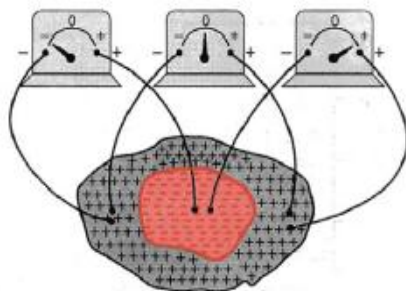
Tracciati elettrocardiografici dell'onda di depolarizzazione (A e B) e di ripolarizzazione (C e D) ottenuti da una fibra del miocardio

Rispetto alla condizione in cui non ho una variazione di potenziale posso vedere come varia il potenziale guardando come varia il potenziale sulla superficie esterna.

Quando c'è la depolarizzazione c'è passaggio di corrente dal + al -, un segnale elettrico che va da una regione all'altra, registrato come variazione del potenziale di superficie. Quando tutta la regione è depolarizzata non ho differenza di potenziale sulla superficie.

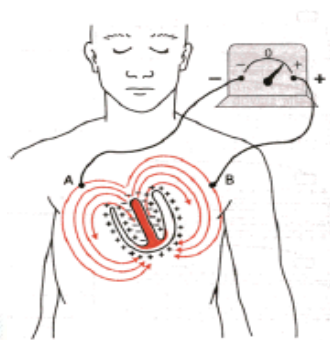
Supponiamo che la ripolarizzazione proceda sempre da sinistra a destra, la corrente va in senso opposto, quando poi tutto è tornato alla condizione di partenza

non ho più differenza di potenziale sulla superficie.



Potenziali istantanei sviluppati sulla superficie di una massa di miocardio che è stata depolarizzata nella sua parte centrale

Potenziali istantanei sviluppati sulla superficie di una massa di miocardio che è stata depolarizzata nella sua parte centrale

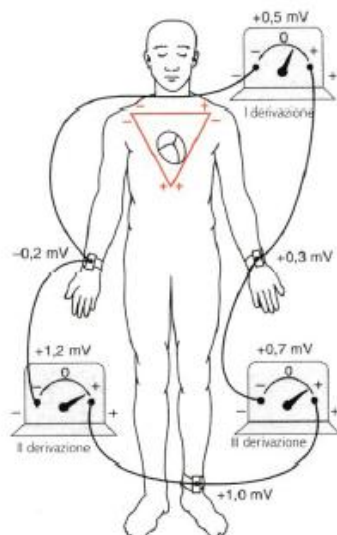


Corrente nel torace dovuta ad un ventricolo parzialmente depolarizzato

Siccome i tessuti in generale sono conduttori di elettricità, anche se hanno una certa resistenza conducono corrente, si può registrare anche all'esterno del cuore mettendo elettrodi di registrazioni ai due polsi registrando l'attività elettrica del cuore quando avvengono questi fenomeni. Ci sono tuttavia differenze di potenziale piccole, unità di millivolt, utilizzando elettrodi di registrazione attaccati ad un amplificatore di segnale è possibile delle risoluzioni abbastanza evidenti su un oscilloscopio oppure su un registratore a carta.

Hentoven prese degli elettrodi che attaccò in tre punti bene precisi del corpo: polso destro, polso sinistro e caviglia destra o sinistra.





Disposizione convenzionale degli elettrodi per la registrazione attraverso le derivazioni bipolari elettrocardiografiche standard. Sul torace è riportato il triangolo di Einthoven

Mettendo gli elettrodi in questo modo, tutte le volte che ho una variazione potenziale sulla superficie del cuore posso registrare un'attività elettrica. Se la depolarizzazione si propaga dal nodo atrio ventricolare al fascio di conduzione, fino al fascio di His e alle fibre del Purkinje a livello ventricolare abbiamo una variazione della depolarizzazione che poi viene meno con la ripolarizzazione.

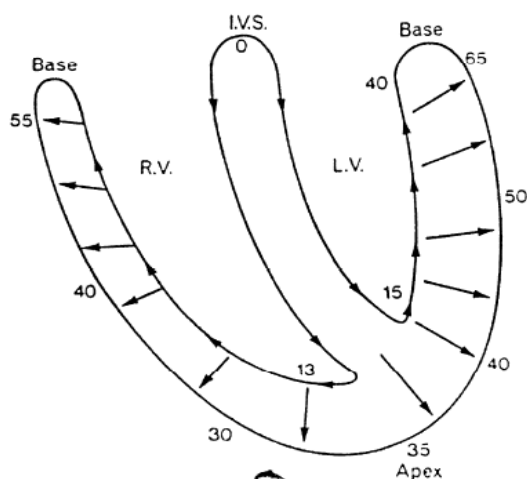


FIG. 93. Diagram to illustrate the time relations of the spread of the excitation process in the ventricles of the dog. Figures show time in milliseconds. O represents the arrival of the impulse at the top of the interventricular septum (I.V.S.).

La figura di fianco rappresenta il tempo di propagazione della depolarizzazione nell'uomo.

In alto c'è la base del cuore, in basso l'apice, questi numeri (0, 15, 13, 30, 35, 40..) rappresentano il tempo in msec di cui la depolarizzazione necessita per spostarsi dal quel punto ad una determinata zona.

Se al tempo zero parte la depolarizzazione dalla base dopo 13msec arriva alla zona apicale e grazie alle fibre del Purkinje va dall'apice verso la base e dall'interno verso l'esterno.

La ripolarizzazione avviene dall'interno verso l'esterno.

In ogni caso sono necessari circa 50 msec per depolarizzare tutto, andando dalla base all'apice e dall'interno vs l'esterno, in questo modo i ventricoli possono contrarsi in modo da spremere questa regione per far fuoriuscire il sangue, la contrazione muscolare è precisa e coordinata dall'attività elettrica.

A questo punto dobbiamo abbinare la depolarizzazione con la capacità di registrare l'attività elettrica, quello che è importante per la propagazione del segnale e la possibilità di registrare l'attività elettrica è il dipolo elettrico, dato da una regione con cariche positive e negative, è un vettore con direzione, modulo e verso, si tratta quindi di una grandezza vettoriale.

La direzione e il verso dipendono da come i miociti vengono depolarizzati.

Si può prendere la massa che si depolarizza e dare una direzione, verso, ampiezza a questo vettore. Quando si parte in queste condizioni e c'è ad esempio la depolarizzazione del nodo seno atriale, la depolarizzazione si propaga lungo gli atri e il modo in cui lo fa (regione gialla) fa sì che insorga un dipolo elettrico perché la

regione depolarizzata è quella  $-$ , mentre quella  $+$  è la regione del cuore che ancora non si è depolarizzata; quindi quando c'è depolarizzazione atriale abbiamo un vettore che è un dipolo elettrico generato da questa depolarizzazione e caratterizzato da una certa ampiezza, direzione e verso.

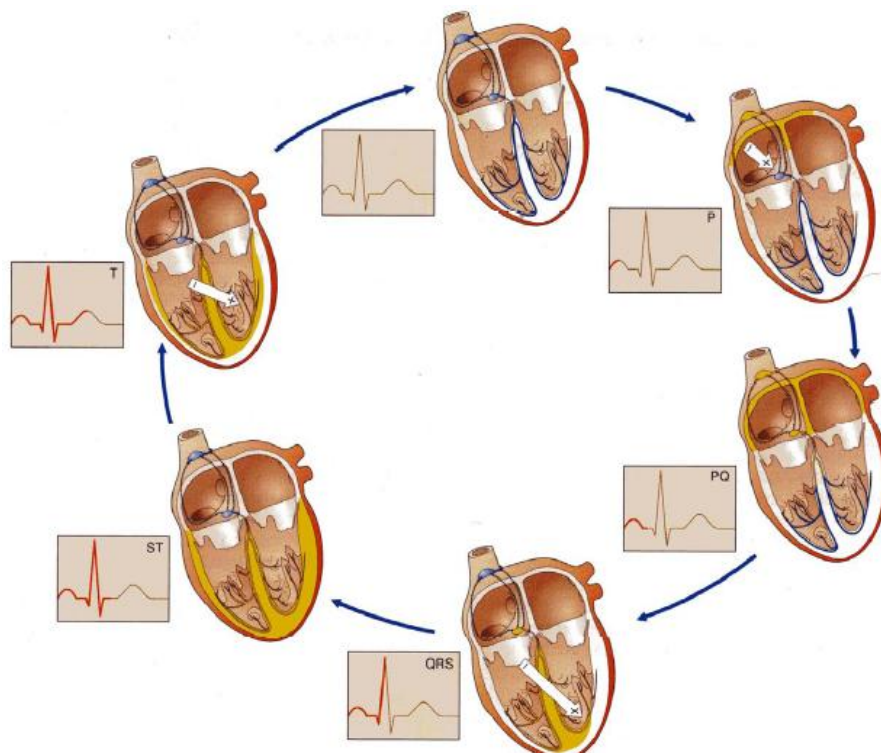
L'ampiezza cambia: quando siamo a metà della depolarizzazione atriale è massima, quando tutti gli atri sono depolarizzati torna ad essere minima, cioè si ritorna sulla linea isoelettrica.

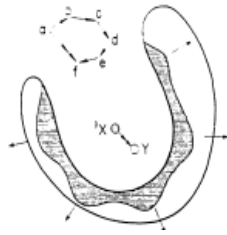
La depolarizzazione passa attraverso il nodo atrioventricolare e si propaga attraverso il fascio di His fino alle fibre del Purkinje depolarizzando i ventricoli.

La depolarizzazione ventricolare la vedo come un'onda che ha un valore massimo quando metà della regione ventricolare è depolarizzata e ritornerà a zero (cioè sulla linea isoelettrica) quando i due ventricoli sono depolarizzati.

Dopo di che c'è la ripolarizzazione ventricolare (bianco) e ciò avviene fino a che non vengono ripolarizzati tutti i ventricoli. Queste onde di depolarizzazione e ripolarizzazione hanno dei nomi: P, Q, R, S e T (sono quelle classiche).

La ripolarizzazione atriale non la vedo perché avviene durante la ripolarizzazione ventricolare e quindi non si vede. Tutto questo si registra come attività elettrica del cuore.

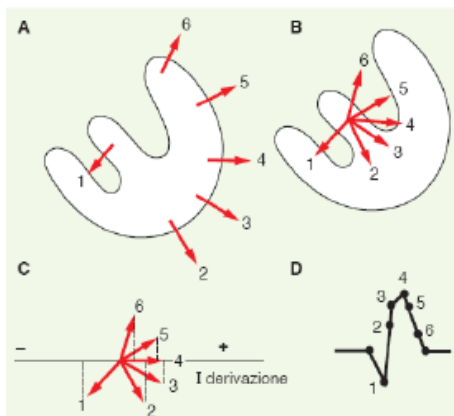




Schema della diffusione della polarizzazione nel ventricolo. Le zone tratteggiate sono depolarizzate e hanno una carica positiva. I dipoli equivalenti per ogni regione sono rappresentati da frecce e la loro risultante (poligono vettoriale) è l'asse elettrico istantaneo del cuore in quel momento.

— — — — —

Questa figura rappresenta i due ventricoli divisi dal setto interventricolare e la regione scura rappresenta la depolarizzazione che si propaga dall'interno verso l'esterno. A livello delle singole regioni abbiamo dei dipoli rappresentati da frecce; quello che noi registriamo è un dipolo equivalente che è dato dalla somma vettoriale dei singoli dipoli, asse elettrico istantaneo del cuore in quel momento. Quindi a livello di ogni regione (atri, ventricoli..) che stiamo studiando si registra un dipolo equivalente dato dalla somma dei singoli dipoli relativi a ciascuna parte di quella regione. Es: i singoli dipoli a-b, b-c, c-d etc mi daranno il dipolo equivalente a-f. Tutto ciò va visto nel tempo perché possono cambiare l'ampiezza ma anche la direzione del dipolo.

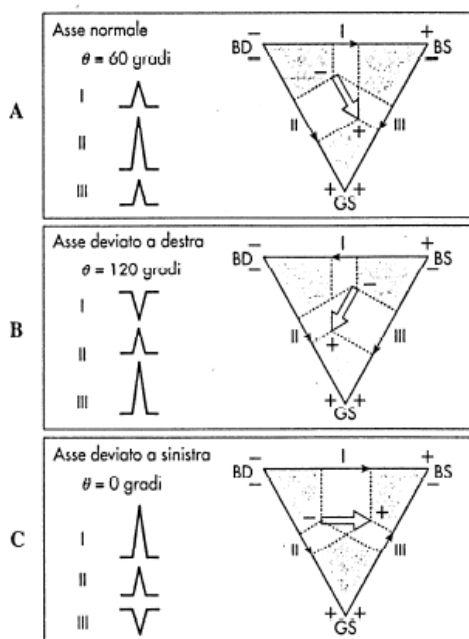


A questo proposito l'elettrocardiogramma è fondamentale perché permette di conoscere il decorso dell'eccitazione elettrica del cuore registrando le variazioni di potenziale elettrico in varie sedi sulla superficie del corpo; infatti permette di vedere in maniera immediata una condizione di ipertrofia cardiaca ovvero incremento della massa muscolare che si depolarizza maggiormente rispetto ad una condizione di controllo determinando una variazione dell'asse elettrico del dipolo

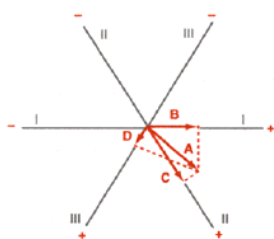
equivalente, l'asse devia verso il lato ipertrofico (cambia la direzione).

Nella figura qui sopra si possono osservare variazioni dell'asse elettrico medio quando si verificano alterazioni della posizione anatomica del cuore oppure disturbi che modificano la massa relativa del ventricolo sinistro e destro. Per esempio l'asse tende a deviare verso sinistra (più orizzontale) nelle persone tarchiate e robuste, e verso destra (più verticale) nelle persone alte e magre.

Si registra con le derivazioni di Hentoven, il quale elaborò questa tecnica per determinare l'ECG, bastano 3 derivazioni perché si considera il cuore al centro di un triangolo: pose dei galvanometri tra i due polsi e tra ciascuno dei due polsi e la caviglia, la depolarizzazione si propagava lungo i tessuti permettendo così di misurare la differenza di potenziale fra in due polsi oppure fra un polso e la caviglia, considerava le braccia e le gambe come estensioni di questo triangolo con al centro il cuore.



- 1) prima derivazione: attività elettrica registrata grazie ad un apposito strumento tra i due polsi .
- 2) seconda derivazione: attività elettrica registrata tra il polso destro e la caviglia sinistra
- 3) terza derivazione: attività elettrica registrata fra la caviglia sinistra e il polso sinistro.



Determinazione dei vettori proiettati in I, II e III derivazione (A, potenziale istantaneo ventricolare)

Per ogni ECG registrava un vettore in ciascuna derivazione in funzione del tempo.

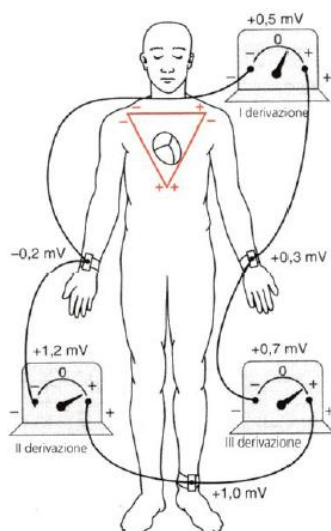
Registrava un'onda a livello della prima, seconda e terza derivazione.

Da questi segnali è possibile ricostruire istante per istante nel tempo come varia il dipolo elettrico risultante dall'attività ventricolare.

Prendiamo il tempo in cui ho il valore massimo, avrò un vettore che ha una direzione lungo la prima derivazione, verso stabilito (positivo se va dal polso dx a sx ) e l'ampiezza è quella che ho a questo tempo. In seconda e terza derivazione avrò un'altra ampiezza. Siccome le onde sono positive le riporto dal + al - .

In seconda e terza derivazione avrò un'altra ampiezza. Siccome le onde sono positive le riporto dal + al - .

Per trovare il dipolo elettrico generato a livello ventricolare faccio la proiezione dei vettori per trovare il vettore risultante. Ottengo per quel tempo il dipolo elettrico dei ventricoli, facendolo a tempi diversi cambia l'ampiezza e la direzione (può cambiare anche il verso). Dalle registrazioni sulle tre derivazioni posso seguire istante per istante l'andamento del dipolo elettrico ventricolare. Parlo di segnale ventricolare perché la depolarizzazione ventricolare è quella più grossa, perché la massa è maggiore quindi il segnale è più grande.



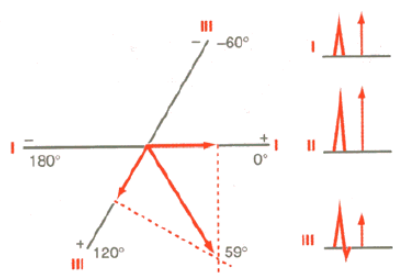
Disposizione convenzionale degli elettrodi per la registrazione attraverso le derivazioni bipolari elettrocardiografiche standard. Sul torace è riportato il triangolo di Einthoven

Da un punto di vista pratico in clinica viene utilizzato l'asse elettrico medio del cuore ovvero la direzione del vettore prendendo come zero la prima derivazione, cioè di quanti gradi il vettore è spostato rispetto all'asse orizzontale della prima derivazione.

L'asse elettrico medio del cuore è un parametro importante che può cambiare in condizioni di ipertrofia, quindi mi dà informazioni su eventuali anomalie a livello cardiaco ma anche sul normale funzionamento del cuore.

In clinica basta avere la prima e terza derivazione, prendiamo i valori massimi e li riportiamo sugli assi (ad esempio l'ampiezza del complesso QRS) quindi l'ampiezza, se l'onda va al di sotto del punto isoelettrico dobbiamo fare la somma algebrica, facciamo la somma vettoriale e il vettore risultante è ad un angolo che mi dà l'asse elettrico medio del cuore. Se le due ampiezze sono uguali l'asse elettrico medio del cuore (considerando un triangolo equilatero tra due assi c'è 120 gradi, le ampiezze sono uguali), è di 60° che è l'asse medio del cuore di riferimento.

Prendiamo in considerazione due soggetti diversi: uno alto e slanciato e uno più tarchiato, anatomicamente quello che cambia non è la massa del cuore ma la forma, in questi casi l'asse elettrico medio del cuore sarà diverso rispetto a 60°, sono variazioni fisiologiche.



Determinazione dell'asse elettrico del cuore (in clinica)

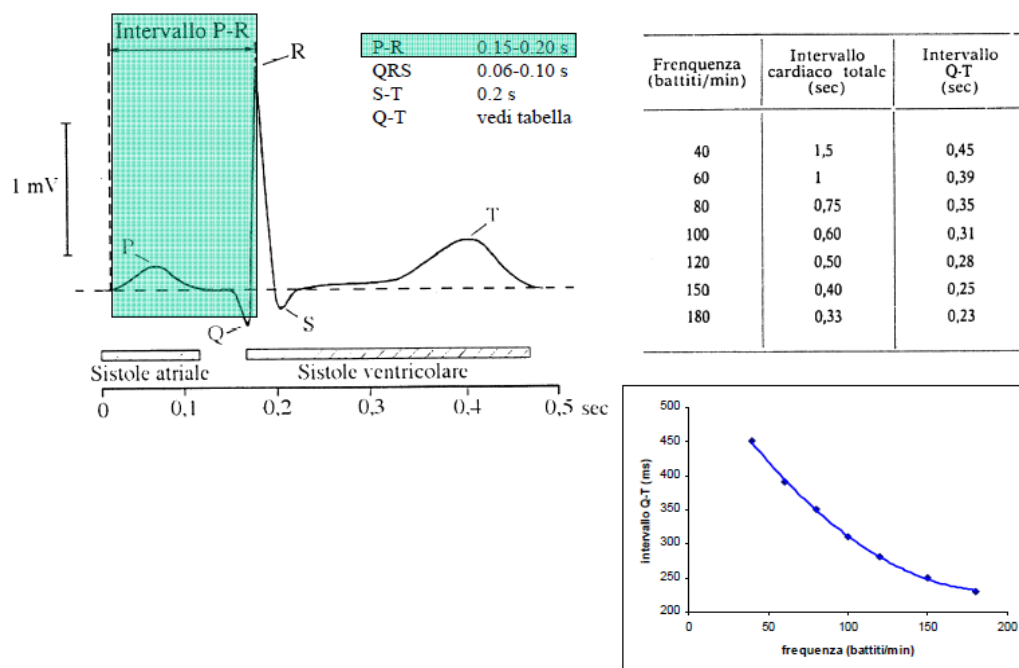
In figura vediamo un asse medio del cuore 120° e 0°, ovviamente sono situazioni estreme, assi medi del cuore in questo modo si possono avere per condizioni fisiologiche e non fisiologiche.

L'asse che tende a deviare verso sinistra e risulta più orizzontale si trova nelle persone tarchiate e robuste mentre quello che tende a deviare verso destra e risulta verticale è tipico delle

persone alte e magre, sono variazioni legate all'anatomia del soggetto.

Se un soggetto ha un asse medio del cuore di 60° e facendo un ECG è a 100° vuol dire che l'asse si è spostato verso destra, si osserva un'ipertrofia ventricolare dalla parte in cui devia l'asse medio del cuore, come lo vedo cambiano le ampiezze delle registrazioni in prima e terza derivazione.

## Caratteristiche dell'ECG nell'uomo



Nell'ECG ci sono dei tempi ben precisi, se variano ci sono delle alterazioni nel funzionamento del cuore.

Qui vediamo un ECG classico con le onde P (depolarizzazione atriale), QRS (depolarizzazione ventricolare), T (ripolarizzazione ventricolare in cui si perde quella atriale). Ci sono tempi fisiologici, ad esempio la distanza fra l'inizio dell'onda P e il picco dell'onda R del complesso QRS, deve variare in condizioni fisiologiche da 150 a 200 msec, se è superiore a 200 msec ci sono problemi di tipo funzionale. Il complesso QRS va da 60 a 100 msec, la distanza fra il picco dell'onda S e il picco T è di 200 msec; quello che cambia è la distanza fra l'onda Q e T e varia a seconda della frequenza cardiaca.

In tabella sono riportate la frequenza (battiti/minuto), l'intervallo cardiaco totale, cioè quanto dura l'intervallo fra due ECG, e poi l'intervallo QT, se lo riporto in un grafico in funzione della frequenza vedo che si riduce all'aumentare di questa.

L'intervallo PR si riferisce a depolarizzazione atriale massima e massima depolarizzazione ventricolare.

Un allungamento del periodo PR determina un blocco della conduzione a livello del nodo atrio ventricolare, ci sono problemi nella conduzione.

L'intervallo QT è legato a ripolarizzazione ventricolare, legata alla ripolarizzazione dei miociti ventricolari, cambiare questo periodo comporta un cambiamento della fase di plateau dei miociti ventricolari, cioè a livello molecolare apertura più rapida dei canali del potassio  $I_k$  (di due tipi r ed s) e questo è ciò che succede quando, aumentando la frequenza, diminuisce l'intervallo QT.

Esiste una sindrome detta da intervallo QT lungo che spesso causa la morte improvvisa degli atleti, sono canalopatie dovute a canali ionici del potassio (s ed r) attraverso cui passa la corrente  $I_k$ .

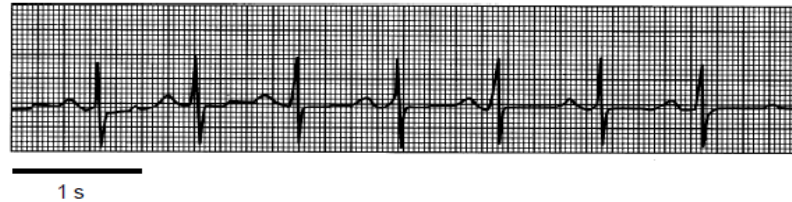


Dai parametri dell'ECG si possono ricavare dati molto utili nell'ambito della fisiologia medica.

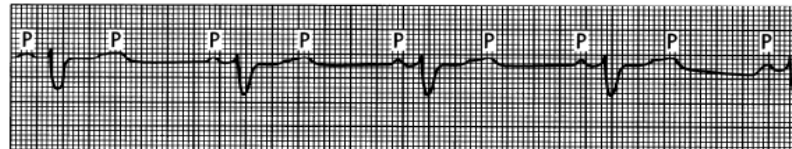
Nella figura sottostante 1 secondo è rappresentato da 25 quadretti.

#### Blocchi atrio-ventricolari

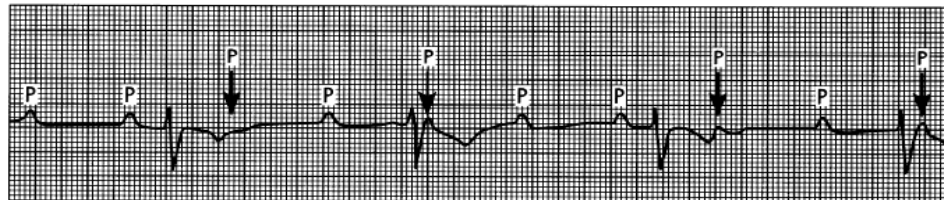
1° grado



2° grado



3° grado



Normalmente l'ECG si fa con 7 elettrodi sul torace, quindi l'asse essendo un dipolo varia in base alla posizione dell'elettrodo, nella prima traccia è tutto nelle norma.

Tra l'inizio dell'onda P e il picco R ci sono 7 quadretti.

Dobbiamo guardare la calibrazione, 25 divisioni sono 1 sec e ne ho misurate 7  $\rightarrow 25:1=7:x \rightarrow x=7/25=0,28$  sec  $\rightarrow 280$  msec

E' superiore al periodo previsto, doveva essere entro 200. C'è un rallentamento della conduzione.

Nella seconda traccia ad alcune onde P manca il complesso QRS, manca la contrazione ventricolare. Quando manca la contrazione dei ventricoli, c'è un rapporto 1 ogni due, cioè vedo due P e solo dopo uno dei due vedo una contrazione ventricolare.

Nella terza traccia sono nuovamente indicate le onde P, il complesso QRS è rallentato, le onde P si susseguono ogni 0,8 sec mentre il complesso QRS ogni 2 sec, l'attività elettrica per gli atri è diversa da quella dei ventricoli, è come se ci fossero sono due pacemaker, uno dovuto al nodo seno atriale l'altro alle cellule del Purkinje, o comunque a alle cellule ventricolari, il passaggio a livello del nodo atrio ventricolare risulta quindi interrotto.

In termini pratici le cellule atriali e ventricolari si contraggono in maniera indipendente quindi è necessario introdurre un pacemaker artificiale.

Un soggetto che fa una qualsiasi attività se presenta un ECG come nella seconda e terza traccia si affatica subito perché non presenta un apporto sufficiente di sangue alle zone periferiche.



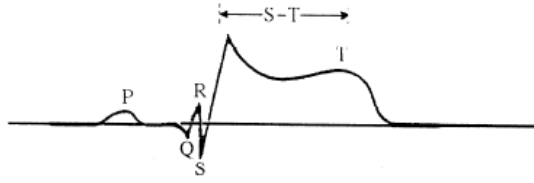


Fig. 110 - Elettrocardiogramma in presenza di una lesione ischemica del miocardio ventricolare.

Nell' ECG in figura durante la fase di depolarizzazione ventricolare (dopo T) il potenziale ritorna sulla linea isoelettrica, inoltre vediamo che il tracciato (dopo S) non ritorna sulla linea isoelettrica, una parte del ventricolo non è stata depolarizzata e questo

succede quando siamo in presenza di una lesione ischemica a carico del ventricolo.

Sezione del sistema autonomo	Effetto cronotropo Frequenza cardiaca	Effetto dromotropo Velocità di conduzione (nodo AV)	Contrattilità (effetto inotropo)	Muscolatura liscia vasale		Effetto lusitropo: velocità di rilascio della contrazione
				Cute e distretto splancnico	Muscolo scheletrico	
Ortosimpatico	↑ Recettori $\beta_1$	↑ Recettori $\beta_1$	↑ Recettori $\beta_1$	Costrizione Recettori $\alpha_1$	Dilatazione Recettori $\beta_2$ Dilatazione Recettori muscarinici	
Parasimpatico	↓ Recettori muscarinici	↓ Recettori muscarinici	↓ (solo atrio) Recettori muscarinici	Dilatazione (EDRF rilasciato dall'endotelio)	Dilatazione (EDRF rilasciato dall'endotelio)	

AV, atrioventricolare; EDRF, fattore rilasciante endoteliale.

Es. Farmaci con effetto luso-inotropico positivo: istaroxime

Gheorghiade et al. (2011) Combining SERCA2a activation and Na-K ATPase inhibition: a promising new approach to managing acute heart failure syndromes with low cardiac output. Discovery medicine 12:141-151 (2011)

[<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21878191>]

Nella tabella sono indicati gli effetti del SNA autonomo sul cuore e sui vasi

- cronotropo, frequenza cardiaca
- dromotropo, velocità di conduzione
- inotropo, contrattilità
- lusitropo, velocità di rilascio

Il SNA potenzia o riduce questi effetti. Il sistema nervoso ortosimpatico ha effetti positivi, si parla quindi ad es di effetto inotropo positivo; mentre il sistema nervoso parasimpatico ha effetti negativi, quindi si parla di effetto inotropo negativo.

Esistono farmaci che variano alcuni effetti: per es istaroxime è un farmaco che ha un effetto luso-inotropico positivo, agisce sulla pompa Ca ATPasi del reticolo sarcoplasmatico e inibisce la Na-ATPasi.