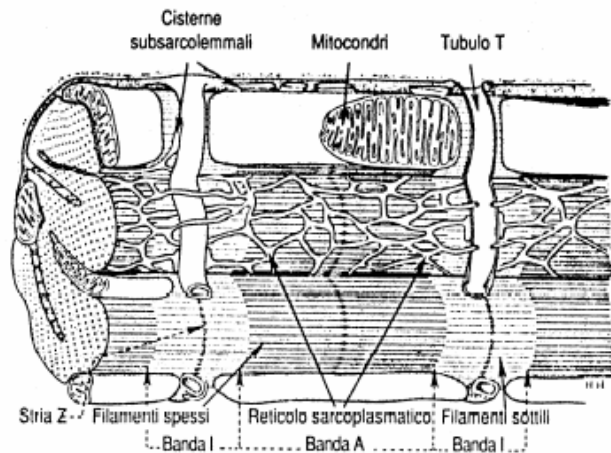


Adesso analizziamo la funzione del cuore come pompa, vedremo l'accoppiamento eccitazione-contrazione e come il cuore fa a pompare il sangue all'interno del sistema circolatorio.

Per quanto riguarda l'accoppiamento eccitazione-contrazione nel cuore ci sono canali del calcio che si aprono con la depolarizzazione e l'influsso di calcio fa sì che i recettori della rianodina che si trovano a livello del reticolo sarcoplasmatico fanno sì che a questo livello si abbia la liberazione di Ca, questo fenomeno prende il nome di Ca induced e Ca release.

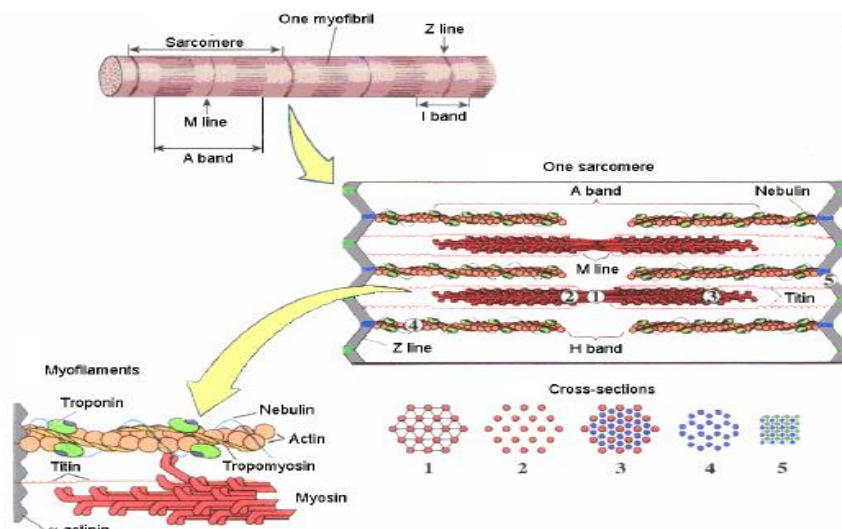
Figura 39-2 Struttura microscopica del muscolo cardiaco di mammifero. I miofilamenti spessi e sottili sono organizzati in schiere interdigitate, che hanno uno schema che si ripete in senso longitudinale. Le unità ripetitive, chiamate sarcomeri, sono separate dalle strie Z. I miofilamenti sono divisi da fenditure che contengono reticolo sarcoplasmatico. Il reticolo è continuo lungo la stria Z e il tubulo T. Piccole espansioni saccolari del reticolo, chiamate cisterne sarcolemmali, sono in stretto contatto con i tubuli T o con il sarcolemma. Il tubulo T è in continuità con la membrana cellulare esterna. (Da Fawcett, D.W., McNutt, N.S., «J. Cell Biol.», 42:1, 1969).



Questa è una caratteristica del muscolo cardiaco perché nel muscolo scheletrico e nel muscolo liscio ci sono meccanismi diversi per liberare il calcio.

Il calcio può legarsi alla troponina C che tramite il complesso delle troponine riesce a muovere la tropomiosina e a smascherare quei siti di attacco per la miosina sul filamento di actina.

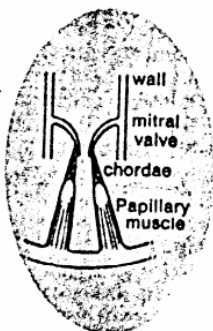
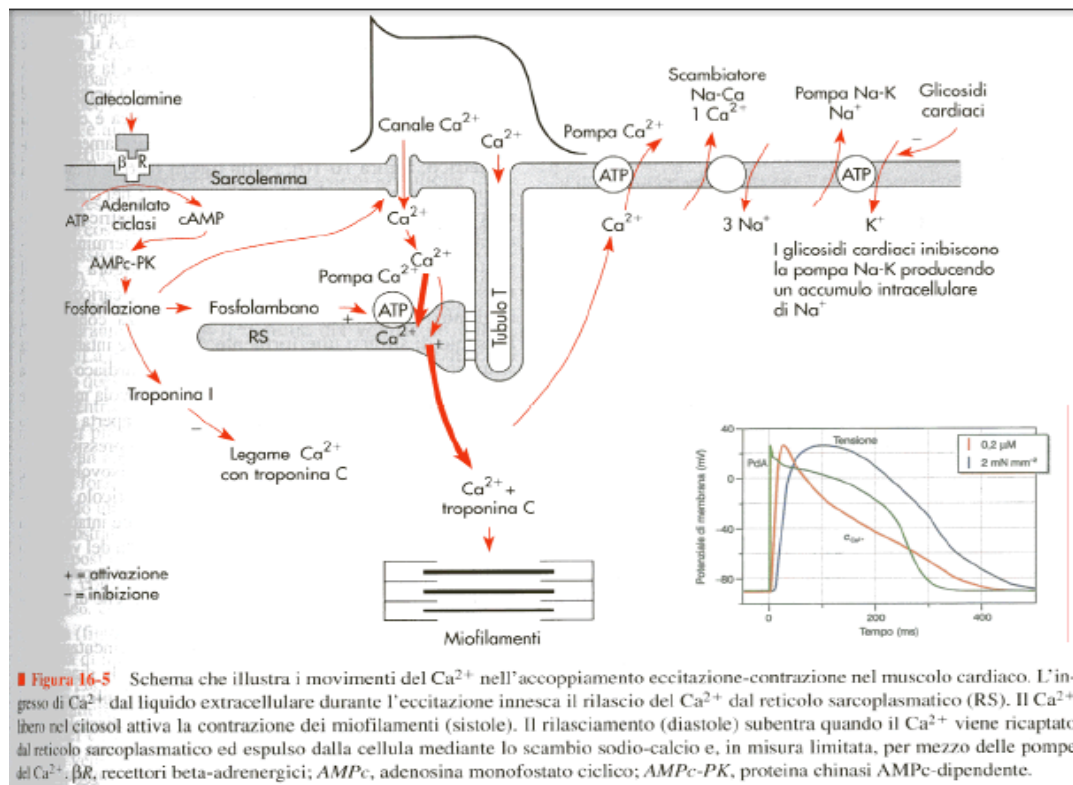
La testa si attacca all'actina e si libera il fosfato, viene eseguito il passo elementare di generazione di forza, si libera poi il secondo prodotto di idrolisi cioè ADP, si lega l'ATP, si stacca la testa, l'ATP viene idrolizzato, si riattacca la testa e prosegue il ciclo. Avviene uno scorrimento relativo tra il filamento spesso e quello sottile che provoca o lo sviluppo di forza in condizioni isometriche o l'accorciamento in condizioni isotoniche.



Vogliamo quindi accoppiare l'attività elettrica (potenziale d'azione in verde) con l'attività meccanica (rappresenta la tensione/forza in blu), e la variazione intracellulare di Ca (in rosso) che può essere messa in evidenza con delle sonde che sono sensibili al calcio. Da un punto temporale prima avviene la depolarizzazione, dopo di che si ha la liberazione di calcio, che entra ma soprattutto viene liberato dal reticolo sarcoplasmatico, con successivo sviluppo di forza. Il cuore non è tetanizzabile, visto il periodo refrattario dovuto all'inattivazione dei canali del sodio, per cui non si può avere un tetano fuso ma tante scosse semplici o twich. In figura vediamo il calcio che entra attraverso i vari canali: il calcio viene liberato dal reticolo sarcoplasmatico tramite il recettore delle rianodina, quindi c'è il legame con la troponina C facendo avvenire la contrazione; il calcio può anche essere modulato in quantità grazie alle catecolamine; quando finisce la depolarizzazione il calcio viene ripreso dal reticolo sarcoplasmatico grazie a una pompa ATP dipendente e liberato grazie ad uno scambiatore Na-Ca. E' importante liberare il calcio velocemente per essere pronti ad una nuova depolarizzazione. Il fosfolambano è una proteina che se fosforilata favorisce l'accumulo del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico. Questi sono gli eventi che stanno alla base dell'accoppiamento eccitazione-contrazione.

La fosforilazione che segue il legame delle catecolamine (noradrenalina) ai suoi recettori oltre alla fosforilazione dei canali del calcio li rende disponibili per l'apertura, questa è l'azione del sistema nervoso simpatico per aumentare la forza contrattile, permette anche la fosforilazione del fosfolambano questo fa sì che ci sia una riduzione dell'inibizione della pompa calcio ATPasi a livello del reticolo sarcoplasmatico in modo tale da prendere il calcio più rapidamente, così durante la successiva depolarizzazione c'è più calcio nel reticolo sarcoplasmatico e quindi ne viene liberato di più determinando una contrazione maggiore.

I glicosidi cardiaci sono sostanze che aumentano la contrattilità, agiscono sulla pompa sodio potassio ATPasi, inibendone l'attività e aumentando la forza di contrazione perché in maniera indiretta agiscono sullo scambiatore sodio calcio; pertanto se si blocca la pompa sodio potassio ATPasi la velocità con cui lo scambiatore sodio calcio funziona diminuisce, più calcio viene mantenuto all'interno della cellula più la forza di contrazione aumenta. Modulando alcune di queste vie si effettua una modulazione della forza di contrazione.



Gli studi di meccanica sono iniziati con i muscoli papillari; questi muscoli sono presenti tra le pareti del ventricolo e i lembi della valvola atrio ventricolare, in questo caso valvola mitrale perché siamo nel lato sinistro. Questo è muscolo cardiaco quindi formato da miociti, i quali sono disposti in modo fusiforme, ricorda la forma del muscolo scheletrico, per cui si può usare un estremo cioè la corda tendinea (tessuto connettivo) per legare un estremo di questo muscolo papillare e un lembo della parete ventricolare per poterlo legare all'altro estremo. Possiamo legarlo ad un

trasduttore di forza e bloccarlo ad un trasduttore di lunghezza ottenendo un analogo del muscolo scheletrico. Si possono condurre sia esperimenti isometrici che isotonici, cioè nel primo caso si può mantenere la lunghezza fissa del muscolo papillare e, stimolando elettricamente il muscolo, si può misurare la massima forza sviluppabile, oppure con la contrazione isotonica, si attacca un carico al muscolo e se il carico è minore rispetto alla massima forza sviluppabile, quando il muscolo arriva a tale forza che coincide con tale carico, il muscolo si accorcia ad una velocità costante. Dipendendo dal carico si determina la velocità di accorciamento e in questo modo si possono costruire la relazione forza/accorciamento, utilizzate per misurare la potenza sviluppata dal muscolo. Se aumento il carico la forza sarà maggiore, prima che il muscolo vada incontro all'accorciamento, fino a quando il muscolo non sviluppa la massima forza in condizioni isometriche e non si accorcia più. Se faccio contrarre il muscolo contro un carico che è 0 il muscolo non sviluppa forza e si accorcia con la massima velocità aumenta fino a non accorciarsi più.

Nel muscolo cardiaco ci sono relazioni interessanti tra la massima forza che muscolo può sviluppare, la velocità massima di accorciamento e la relazione forza/velocità che dipendono dalla lunghezza del muscolo. Basta variare di poco la lunghezza del muscolo da 1,9-1,95 a 2,2 μm per variare molto questi parametri, quello che succede nel muscolo scheletrico è molto diverso infatti in questo range, il muscolo scheletrico ha un plateau durante il quale si ha la forza massima sviluppata.

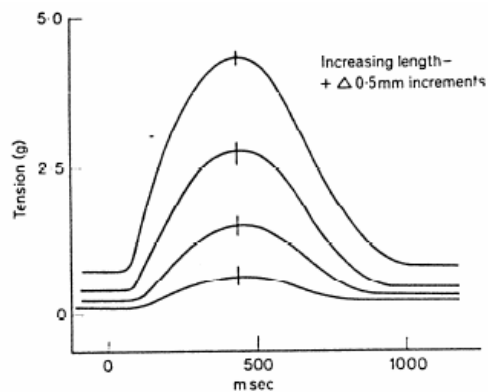


FIG. 61. Four superimposed isometric muscle twitches obtained from a cat papillary muscle. From below upwards the four twitches were obtained at initial lengths of 8.5, 9.0, 9.5 and 10.0 mm.

Nella figura a sinistra vediamo un muscolo papillare di gatto che viene stimolato e si misura la forza in condizioni isometriche ottenendo una famiglia di curve. Questa famiglia di curve è misurata aumentando la lunghezza del muscolo di 0.5 mm. Vedo che con l'aumentare della lunghezza del muscolo aumenta anche la lunghezza del sarcomero quindi la massima forza di contrazione. Se riporto la forza isometrica in funzione della lunghezza del sarcomero (devo avere defrattometro per misurarne la

lunghezza) vedo che la forza massima aumenta con la lunghezza del sarcomero. Se non stimolo il muscolo ma lo allungo solamente e misuro la forza, superata una certa lunghezza del sarcomero attorno a 2 μm evidenzio che viene sviluppata una forza passiva dovuta alle forze elastiche in parallelo al muscolo (unione dei miociti che vanno a proteine elastiche del sarcomero come la titina), mentre la forza vera e propria che il muscolo sviluppa è la differenza tra le due. I valori delle lunghezze del sarcomero sono molto diverse rispetto al muscolo scheletrico, si va da 1,8/1,9 a 2,3; vediamo che a questo valore c'è già una forza isometrica molto grande che il muscolo sviluppa, basta variare di poco la lunghezza del sarcomero per avere un grande aumento di forza. Anche la velocità di accorciamento con cui il muscolo si accorcia con carico 0 è studiabile mediante esperimenti isotonici. Anche in questo caso la velocità di accorciamento aumenta con la lunghezza del sarcomero. La forza isometrica e la velocità di accorciamento aumentano con la lunghezza del sarcomero.

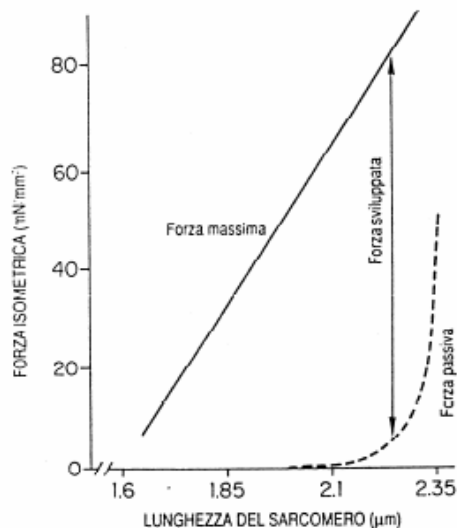


Figura 39-7 Effetti stazionari della lunghezza del sarcomero sulla forza a riposo e sulla forza massima. La forza passiva a riposo è molto piccola a brevi lunghezze del sarcomero, ma diventa grande a maggiori lunghezze del sarcomero. Quindi il miocardio a riposo viene facilmente disteso a brevi lunghezze, ma diventa molto rigido a grandi lunghezze. La forza massima sviluppata durante un battito isometrico dipende fortemente dalla lunghezza del sarcomero. La forza sviluppata durante un battito isometrico è la differenza tra la forza massima e la forza a riposo.

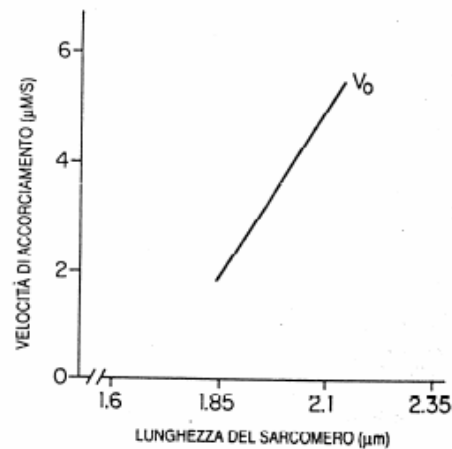


Figura 39-9 Si dimostra come la velocità di accorciamento senza carico (V_0) dipenda fortemente dalla lunghezza iniziale del muscolo cardiaco. (Da Martyn, D.A., Rondonone, J.P., Huntsman, L.L., «Am. J. Physiol.», 244:H708-H714, 1983).

Queste sono relazioni forza velocità, durante la contrazione isotonica applico un carico (riportato sulle x), in condizioni isometriche la velocità di accorciamento è 0 per carico massimo cioè forza isometrica, in condizioni di accorciamento a carico 0 la velocità di accorciamento è massima, per carichi intermedi abbiamo velocità di accorciamento diverse, le velocità di accorciamento saranno tanto più grandi quanto minore è il carico. Si ottiene una serie di punti sperimentali che uniti mi danno la relazione forza/ velocità spiegata dalla relazione di Hill.

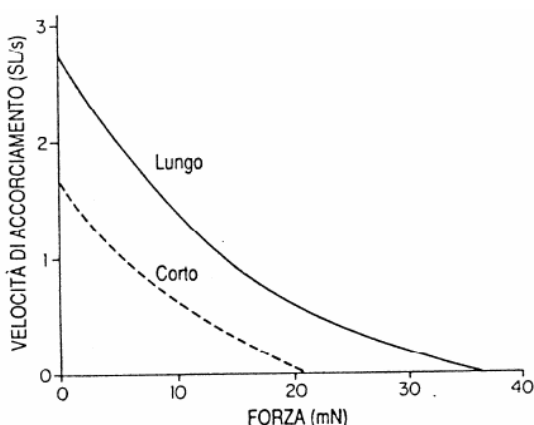
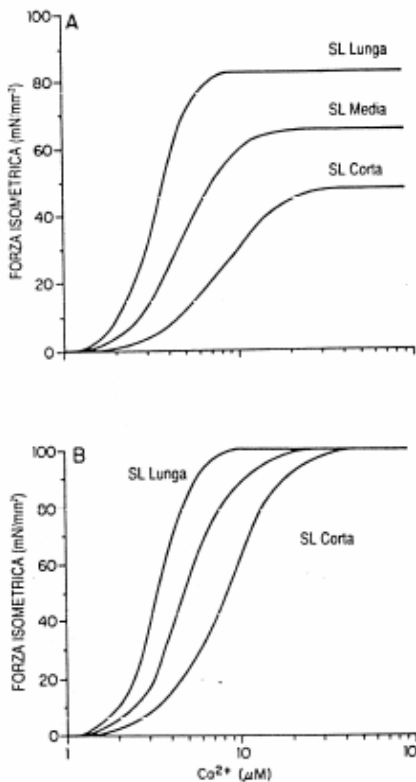


Figura 39-11 È illustrata la relazione inversa tra postcarico isotonico e velocità di accorciamento. I battiti che cominciano a una grande lunghezza del muscolo manifestano una maggiore velocità di accorciamento per qualsiasi dato postcarico, rispetto a battiti che iniziano a piccole lunghezze.

Se allungo il muscolo papillare aumenta la forza isometrica e la velocità massima di contrazione, e per lo stesso carico applicato quando la lunghezza del muscolo è maggiore aumenta anche la velocità con cui si accorcia.

Ottingo una serie di punti che stanno al di sopra della curva precedente, questa è la relazione forza/velocità ad una lunghezza maggiore del sarcomero (lungo e corto è riferito al sarcomero). C'è un aumento della potenza con l'aumento della lunghezza del sarcomero.

È possibile lavorare anche con preparati demembrati, si può prendere il muscolo papillare, una striscia di ventricolo o le trabecole (fanno sempre parte del ventricolo, si trovano nella parte superiore dei ventricolo sono fascetti di fibre di miociti) e guardare come il muscolo cardiaco varia in funzione della concentrazione del calcio. Se si cambia la concentrazione di Ca la



forza varia cioè se aumenta la forza è maggiore. Dato il preparato si fa passare da una soluzione rilasciante (priva di Ca) ad una soluzione attivante (dove è presente calcio). Possiamo decidere da un punto di vista sperimentale quanto calcio mettere nella soluzione.

Normalmente nel muscolo scheletrico intatto già con $1\mu\text{M}$ di Ca si sviluppa la forza massima.

In figura B vediamo la relazione che c'è fra la forza isometrica e la quantità di calcio messa dallo sperimentatore, si ottiene una relazione sigmoideale su scala logaritmica (viene sigmoideale per questo motivo). Se noi allunghiamo la lunghezza del sarcomero quello che succede è che aumenta la forza isometrica, tuttavia la curva cambia anche di posizione. Date due diverse lunghezze del sarcomero se dividiamo ogni punto della relazione sperimentale per il valore massimo della forza si normalizza a uno la forza massima è il 100 % (attenzione è una percentuale non nanometri), vedo che le

due curve non si sovrappongono ma quando la lunghezza del sarcomero è maggiore viene raggiunto il 50% di forza con una concentrazione minore di calcio, questo vuol dire che la sensibilità al calcio è maggiore, perché per arrivare a metà della forza che il muscolo sviluppa occorre meno calcio e tale sensibilità è maggiore perché la lunghezza del sarcomero è maggiore. Nel muscolo cardiaco quindi allungando il sarcomero aumenta la sensibilità al calcio, quindi la stessa concentrazione di calcio diventa più efficace per determinare la massima forza di contrazione.

Questo è importante per la legge di Starling del cuore fondamentale per l'attività cardiaca cioè per regolare battito per battito la quantità di sangue che il cuore può liberare.

Questa relazione può essere spiegata tramite una relazione messa a punto da Hill negli anni '20 (messa inizialmente a punto per l'emoglobina).

Sapendo che:

$$PCa = -\log[Ca^{+}]$$

E possibile ottenere la Relazione forza-[Ca²⁺] nel cuore

$$T/T_0 = 1/(1+10^{n(pCa-pK)})$$

Equivale a dire $y = 1/(1+10^{a(x-b)})$ equazione generale, sono equivalenti. $a = n$; $b = pK$

Se abbiamo una serie di dati sperimentali li possiamo interpolare alla curva grazie a programmi interpolazione in modo da poter calcolare a e b.

$a = n$ = pendenza di questa curva ; se n è maggiore a parità degli altri parametri la curva ha una pendenza maggiore

$b = pK$ = valore di pCa ; per cui la forza è metà del valore massimo, sostituendo $T/T_0 = 0,5$

Due curve possono avere lo stesso n, se vengono normalizzate posso avere due pK diversi: **pKL** (quando lunghezza sarcomero maggiore) e **pKC** (quando lunghezza sarcomero minore). Nell'esempio $pKC > pKL$ il che significa che occorre più calcio al filamento corto per arrivare a semisaturazione e quindi il filamento più corto è meno sensibile al calcio e viceversa . Con i due parametri n e pK sono quindi in grado di descrivere la curva.

Da un punto di vista molecolare n è legato al numero di siti ai quali si lega il calcio e dipende dall'affinità con cui il calcio si lega ai diversi siti; mentre pK dipende da quanto facilmente il calcio provoca contrazione.

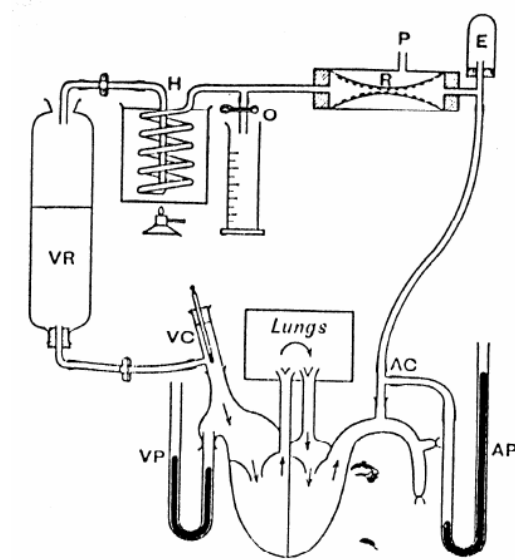
→ Perché la sensibilità al Ca è maggiore quando si ha una lunghezza del sarcomero maggiore?

Aumentando la lunghezza si riducono le distanze tra filamenti spessi e sottili, per cui aumenta la facilità di contatto tra actina e miosina. Per misurare la distanza tra actina e miosina si può usare il microscopio gigante, a raggi X sincrotroni, sorgente di raggi x che permette di ottenere immagini con le quali è possibile misurare in maniera apprezzabile la distanza fra i filamenti. In virtù di ciò un gruppo di ricerca americano pensò di inserire un polimero esterno in modo da avvicinare i filamenti, se li avvicinano la loro distanza cambia e posso vedere se ad una distanza minore la sensibilità al calcio aumenta, hanno fatto questa prova aggiungendo come polimero il destrano (molecola che richiama acqua, a causa dell'effetto osmotico determina una compressione), ma misurando la distanza con i raggi x fu visto che i filamenti si avvicinavano ma la sensibilità al calcio non cambiava. Quindi la variazione della sensibilità al calcio non è dovuta principalmente alla variazione della distanza tra filamenti.

Sono stati condotti diversi esperimenti tra cui uno che ipotizza il coinvolgimento della titina, proteina che sembra essere importante per far variare la sensibilità al calcio, tuttavia a livello molecolare non c'è una risposta definitiva.

Relazione Frank Starling

Starling e Knowlton studiarono i parametri meccanici importanti per far liberare al cuore più o meno sangue, capire quindi come il cuore regola la gittata cardiaca.



Fu messo a punto un preparato classico della fisiologia cardiaca: Preparato cuore-polmoni.

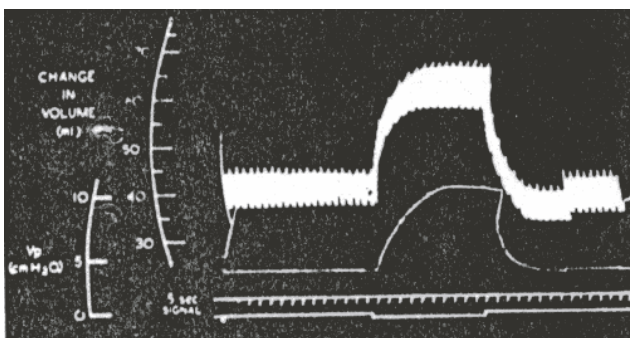
Viene isolato il cuore, che rimane collegato al piccolo circolo e viene sostituito il grande circolo con una serie di strutture; tra queste un barometro per misurare la pressione nell'arteria aorta incanalata, un condotto elastico, che passa all'interno di una struttura che offre una resistenza, grazie alla variazione della pressione attorno alla membrana può ridurre il diametro di questo condotto, dopo di che il sangue può essere raccolto per misurare la gittata cardiaca e grazie ad una serpentina viene riscaldato. Dalla serpentina si va ad un

serbatoio VR che arriva all'atrio destro dove viene misurata nuovamente la pressione. Si tratta di una simulazione metalmeccanica della grande circolazione, viene simulata una resistenza dei vasi, una cedevolezza dei vasi e c'è la possibilità di variare la pressione di riempimento a livello ventricolare, si può mettere più o meno sangue variando l'altezza del serbatoio VR sul lato venoso, si può misurare anche la pressione arteriosa.

Veniva misurato anche il volume del complesso ventricolare mediante un cardiometro, una cuffia all'interno della quale venivano posti i ventricoli, e quando questi si riempivano di sangue spingevano un pistone che dava una misura del volume di riempimento dei ventricoli.

Viene così ricostruita la grande circolazione simulando le diverse proprietà dei vasi.

Nella figura in basso ci sono 4 tracce che dall'alto verso il basso indicano: quella spessa in alto indica la variazione di volume a livello ventricolare, la seconda indica la variazione di volume a livello atriale



(misurata con la pressione sul lato venoso), la terza è un marcatempo (ogni tacca rappresenta 5 secondi, è la base dei tempi) e la quarta un segnale-evento.

Queste tracce sono bianche su sfondo nero perché furono ottenute con un'apparecchiatura caratterizzata da un cilindro di carta affumicata e un

pennellino che grattava via il fumo in corrispondenza della traccia ottenuta, era il metodo di registrazione dei fisiologi degli anni '20-'40, oggi invece vengono utilizzati gli oscilloscopi.

L'evento in questo caso è alzare il serbatoio venoso, si misura la pressione nell'arteria aorta, nella vena cava, con il cardiometro misurano la variazione del volume e con il barometro la variazione VP della pressione a livello venoso, la variazione delle pressione è piccola (uso infatti i cm d'acqua e non i mmHG perché più piccoli di questi), quello che registro con il cardiometro è una variazione di volume a livello ventricolare.

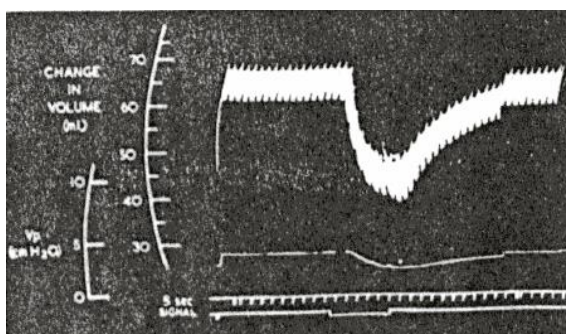
Nella condizione di controllo (la prima parte della traccia) ho dei baffi dovuti all'attività cardiaca, la variazione di volume dei ventricoli durante l'attività del cuore, i baffi sono dovuti al fatto che il cuore si contrae e si rilascia quindi ho la fase di sistole/diastole (sistole/diastole sono l'attività elettrica che poi porta all'attività meccanica). I baffi in alto rappresentano la fase di riempimento diastolica (>volume) mentre i baffi in basso lo svuotamento sistolico (<volume). E' una traccia quindi che si alterna tra due valori, un massimo ed un minimo di volume. L'evento marcato dal segna-eventi è l'innalzamento del serbatoio venoso, la pressione di riempimento atriale aumenta.

→ Dopo una fase transitoria in cui c'è più sangue nei ventricoli cosa succede mantenendo la pressione di riempimento?

Se aumenta la pressione di riempimento atriale a livello ventricolare libero più sangue, questa è l'osservazione che fece Starling e si chiama appunto legge di Starling, ogni volta che c'è un aumento del ritorno venoso c'è una liberazione di sangue maggiore, le basi molecolari che supportano questo fatto sono ancora sconosciute.

Tornando successivamente ai valori di pressione normale diminuisce la quantità di volume liberata.

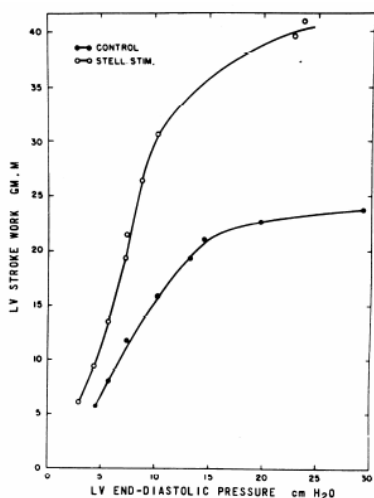
Il problema sta nel capire quando aumenta la quantità di sangue liberata, se c'è un aumento del volume di riempimento oppure no.



Furono fatti altri esperimenti in cui veniva stimolato il sistema nervoso simpatico per avere un aumento nella forza di contrazione e probabilmente una variazione della gittata sistolica. In figura le tracce sono le stesse ma stavolta non cambiavano l'altezza del serbatoio, ma stimolavano il sistema nervoso simpatico, stimolandolo ottenevano una riduzione del volume sul lato venoso o

della pressione e una riduzione del contenuto totale a livello ventricolare e un aumento del volume liberato anche in questo caso, non perché si è riempita maggiormente la parte destra del cuore ma perché è stato stimolato il sistema nervoso simpatico.

Se aumenta la contrattilità cardiaca aumenta durante la fase di diastole il volume di sangue richiamato, il cuore richiama più sangue sul lato venoso, è una pompa che “aspira” sangue e questo fa diminuire la pressione cioè il volume di riempimento.



La figura sottostante rappresenta la relazione tra pressione diastolica di riempimento (volume di sangue atriale) e la gittata sistolica o lavoro fatto dal cuore. Si può descrivere quindi punto per punto una relazione in cui si riporta sull'asse delle ordinate la gittata sistolica per battito e sulle ascisse la pressione di riempimento atriale, è una relazione che aumenta fino a raggiungere un valore massimo (rappresentazione grafica della legge di Starling) per cui se aumenta la pressione di riempimento aumenta la quantità di sangue liberata. La stimolazione del sistema nervoso simpatico (in questo caso il ganglio stellato) invece fa spostare la relazione verso l'alto, a parità di volume c'è una maggior

quantità di sangue liberato.

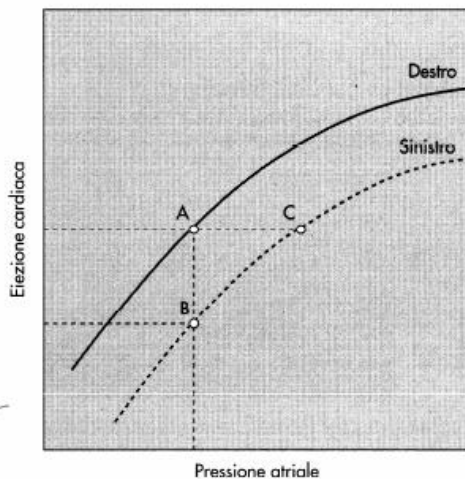
Mettendo il cuore nella sua sede, questo deve liberare sangue nell'arteria aorta che contiene già sangue che esercita una pressione, quindi la quantità di sangue che il cuore può liberare all'interno dell'arteria aorta dipende dalla pressione dell'aorta stessa. Se la pressione sanguigna nell'aorta è molto alta la valvola (che va dal ventricolo sinistro all'arteria aorta o dal ventricolo destro all'arteria polmonare) si apre per un tempo minore oppure se la pressione è altissima la valvola non si apre perché il cuore si contrae, ma la pressione del ventricolo non supera (mai) la pressione dell'arteria aorta almeno a condizioni fisiologiche. La valvola si apre invece se la pressione nel ventricolo è maggiore dell'arteria aorta. In questi apparati sperimentali si può quindi cambiare la pressione a livello dell'arteria aorta chiudendo l'uscita di sangue.

Si osserva una serie di curve per diversi valori di pressione dell'arteria aorta.

Per un certo valore di pressione di riempimento atriale, per esempio 10 mmHg, la quantità di sangue liberata nell'unità di tempo (litri/min) dipende dalla pressione che c'è nell'arteria aorta, tanto minore è la pressione nell'arteria aorta tanto maggiore è la quantità di sangue liberato, tanto maggiore sarà la pressione all'interno dell'arteria aorta tanto minore è la quantità di sangue liberato.

Circa 100mmHg è mediamente la pressione normale dell'arteria aorta.

Il cuore destro e sinistro sono come due pompe in serie quindi la gittata cardiaca è uguale, tanto sangue viene liberato a destra tanto sangue viene liberato a sinistra.



Riportando la gittata cardiaca in funzione della pressione atriale di riempimento ottengo due curve:

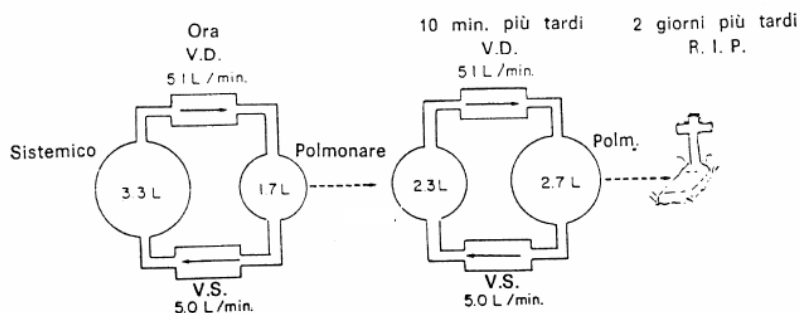
Per il cuore destro ho una certa gittata cardiaca che corrisponde ad un certo valore di pressione di riempimento a livello atriale di circa 2mmHg h.

Per il cuore sinistro (che riceve dalla vene polmonari e la pressione è maggiore rispetto alla vene del lato destro) ho una pressione maggiore attorno a 5 mmHg.

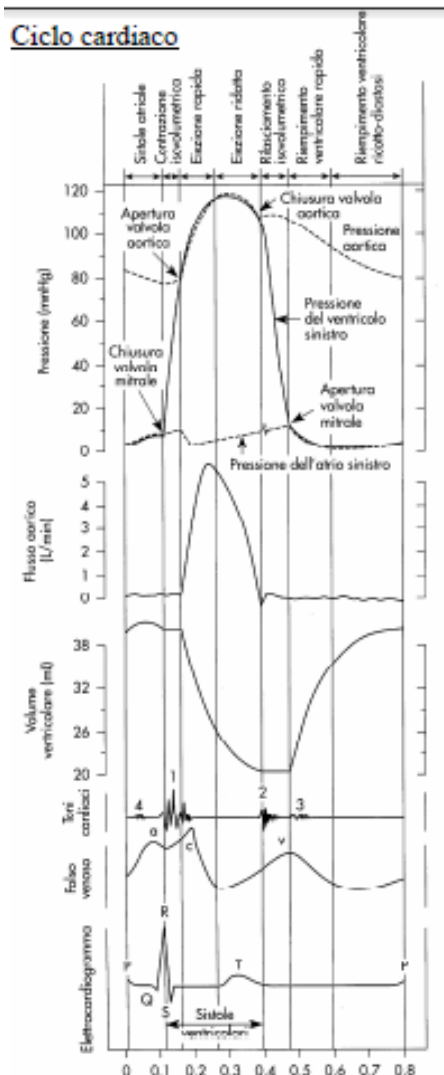
Misurate queste pressioni, se il flusso uguale per la stessa gittata sistolica, la pressione dell'atrio sinistro è maggiore di

quella dell'atrio destro perché le due pompe sono in serie. Quando si ha una chiusura non perfetta del forame di Botallo (che funzionava a livello embrionale), c'è un passaggio di sangue dalla parte sx a dx perché c'è una pressione maggiore, pur sapendo che la pressione nel lato sx è maggiore perché le pompe sono in serie e devono garantire la medesima gittata sistolica.

Se considero il serbatoio del grande circolo e il serbatoio del piccolo circolo e le due pompe cioè il cuore sx e dx, la parte sinistra prende sangue dal circolo polmonare e lo porta al circolo sistemico e la parte destra porta il sangue dal circolo sistemica al circolo polmonare. Nella parte sistemica ho 3.3 litri di sangue e in quella polmonare 1.7 litri. Supponiamo che le pompe diano una gittata di 5.1 litri al minuto (entrambe le pompe). Se ad un certo punto ho una riduzione della velocità di una pompa, arriva meno sangue dal lato sistemico e invece di funzionare con 5,1 litri funziona con 5 litri al minuti. La riduzione della quantità di sangue che arriva non viene compensata dall'altra pompa, si ipotizza quindi che il meccanismo Starling non funzioni, perché se si riduce la quantità di una pompa lo si dovrebbe avere anche sull'altra. Dopo un minuto qualsiasi sia la variazione di volume avrò un accumulo in uno dei due sistemi. Se il ventricolo sinistro riduce il flusso ho un accumulo a livello del circolo polmonare, avere 2,7 litri a livello del circolo polmonare è abbastanza grave infatti può portare ad Edema Polmonare difficile da rimuovere, non viene smaltito.



Il meccanismo Frank Starling è veramente importante perché controlla i volumi di sangue nei due circoli battito per battito. Se non ci fosse avrei un accumulo di liquidi e sangue su un circolo rispetto ad un altro. Un edema sistemico si può risolvere un edema polmonare invece è più difficile perché nel primo caso quando aumenta la pressione entra in gioco il rene per farla diminuire mentre nel secondo caso non ci sono meccanismi che possono prevenire l'edema polmonare.



La quantità di sangue liberata ad ogni battito cardiaco è proporzionale alla quantità di sangue che viene immessa nei ventricoli. Questo processo sta alla base del funzionamento del cuore e a seconda del post carico cioè del valore della pressione all'interno dell'arteria aorta il valore della gittata cardiaca può variare, diminuisce all'aumentare della pressione dell'arteria aorta. Adesso dobbiamo vedere come il cuore che agisce come pompa viene associato alla sua attività elettrica, quindi all'ECG.

Come esempio possiamo prendere in considerazione la parte sinistra del cuore, potremmo considerare anche la parte destra, quello che cambia sono le pressioni di riempimento maggiori nella parte sinistra perché il grande circolo offre una resistenza maggiore infatti a parità di flusso è maggiore.

Ai picchi dell'elettrocardiogramma PQRST sono associati parametri di volume e pressione che possono variare in funzione del tempo.

Con la sistole atriale ho un piccolo aumento di volume, con la contrazione ventricolare, segnata dal complesso QRS, ho un piccolo aumento di pressione dato dalla struttura cedevole dei vasi; la pressione aumenta molto fino a che non si raggiunge il valore della pressione dell'arteria aorta. In questa fase la pressione ventricolare

aumenta perché si contraggono i ventricoli, ma solo quando è superiore alla pressione dell'arteria aorta si ha una contrazione detta contrazione isovolumetrica perché la valvola atrio ventricolare e dell'aorta sono chiuse quindi non c'è una variazione del volume. Successivamente la pressione supera la pressione del sangue dell'arteria aorta, la pressione aumenta ed inizia la fase di depolarizzazione ventricolare per cui questa tende a diminuire; nell'arteria aorta la pressione è inferiore in questa prima fase rispetto a quella ventricolare, dopo di che il sangue si accumula nell'arteria aorta e fa da ostacolo all'uscita di sangue perché la pressione che viene esercitata a livello dell'arteria aorta blocca il volume di sangue liberato e quindi il valore di pressione è simile a quello ventricolare fino a che non torna ad essere maggiore durante il rilassamento ventricolare. Dopo la contrazione isovolumetrica la pressione nel ventricolo supera quella

dell'aorta, il sangue esce fino a che non si ha il rilasciamento ventricolare, fino a che la pressione non diminuisce e diventa inferiore a quella dall'aorta stessa determinando la chiusura della valvola aortica e quindi la non uscita di sangue. Per quanto riguarda il volume c'è una prima fase di eiezione rapida, poi lenta fino a che il sangue non esce più quando la pressione si abbassa dopo il rilasciamento ventricolare mentre la pressione nell'aorta presenta un lieve aumento a cui viene dato il nome di incisura dicrotica. Questa fase di rilasciamento viene detta rilasciamento isovolumetrico perché il volume non cambia.

Dopo di che inizia di nuovo la fase di riempimento, la pressione a livello ventricolare è bassa, c'è apertura della valvola tra atrio e ventricolare, qui la pressione diminuisce poi aumenta perché aumenta il volume di sangue a livello del ventricolo ed aumenta anche la pressione a livello ventricolare. Questo è il ciclo cardiaco.

Le fasi più importanti sono la contrazione atriale, ventricolare, la contrazione isovolumetrica e il rilasciamento isovolumetrico, tali fasi sono associate all'ECG.

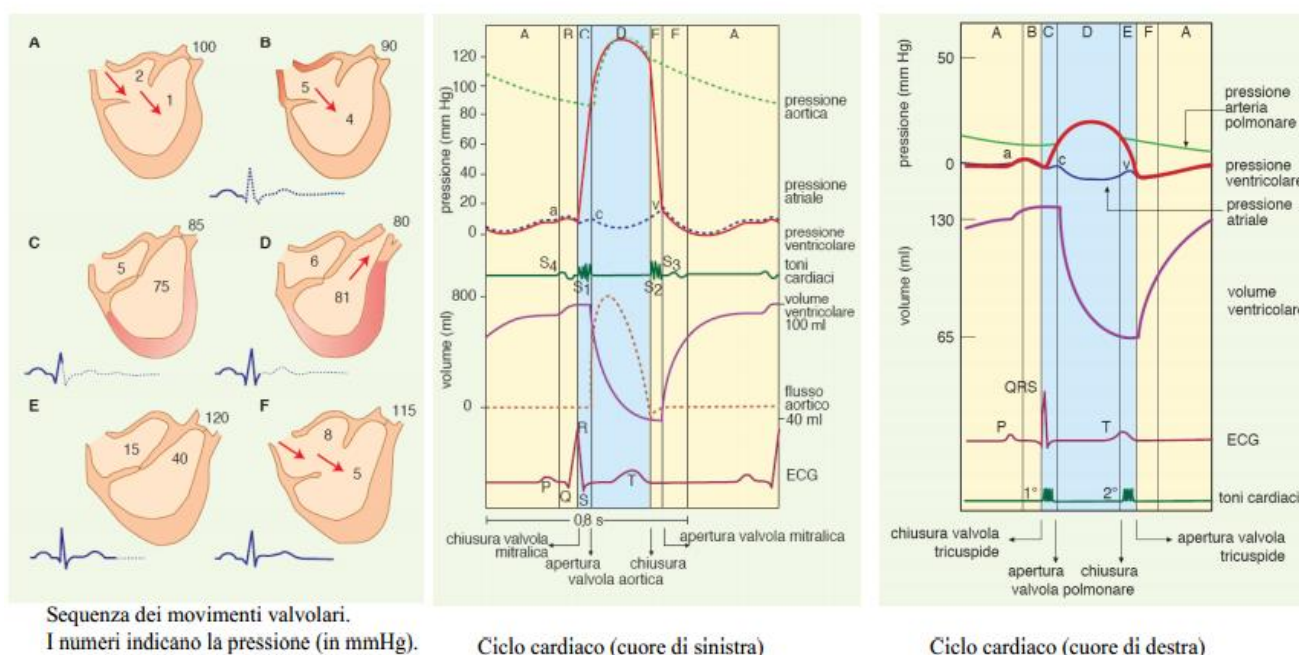
Quando il sangue si trova a livello del ventricolo e questo si sta contraendo provoca una vibrazione delle pareti che determina una serie di rumori auscultabili sul torace, questi rappresentano il primo tono cardiaco (contrazione isovolumetrica). Tale rumore segna l'inizio delle sistole ventricolari cioè la contrazione dei ventricoli.

Quando ho il rilasciamento isovolumetrico si sente il secondo tono dovuto alla chiusura della valvola aortica e polmonare (chiaramente c'è il cuore sinistro e destro), la chiusura della valvola polmonare segue quella aortica, quindi se il secondo tono è allungato nel tempo perché ci sono due chiusure rapide è perché è ritardata la chiusura della valvola polmonare. Il primo tono ha una tonalità più schioccante mentre il secondo ha una tonalità inferiore.

Il cuore in realtà ha 4 toni, il primo e il secondo si sentono bene nell'adulto mentre il terzo e quarto si sentono bene negli individui con cassa toracica piccola come ad esempio i bambini.

Al ciclo cardiaco è associato il lavoro fatto dal cuore, il cuore in quanto pompa consuma energia.

Ciclo cardiaco



Nella prima figura a sinistra i numeri sono riferiti alle pressioni; nella figura a destra A B C D E F rappresentano le varie fasi del ciclo cardiaco, questa rappresenta sia il ciclo cardiaco del cuore sinistro che destro. Del cuore sinistro possiamo vedere la pressione aortica, pressione atriale, ventricolare, volume ventricolare, flusso aortico e ECG. Del secondo possiamo vedere pressione arteria polmonare, ventricolare, atriale, volume ventricolare ed ECG.

S1, S2, S3, S4 sono i toni cardiaci.

Osserviamo gli eventi che avvengono nel cuore di sinistra:

- Riempimento ventricolare.** Si chiude la valvola dell'arteria aorta e si apre la valvola atrio ventricolare, durante il riempimento ventricolare c'è passaggio di sangue dalle vene cave attraverso l'atrio sinistro al ventricolo sinistro, c'è un aumento di volume di sangue, il sangue fluisce dalle vene al ventricolo passando dall'atrio. Si alza leggermente la pressione ventricolare (passa da poche unità di mmHg a max 10 mmHg, sono valori riferiti ai mammiferi in generale all'uomo) perché il ventricolo è cedevole e con l'aumento del volume si ha anche l'aumento di pressione.
- Sistola atriale.** Seguendo l'elettrocardiogramma vedo l'onda P, ho la contrazione atriale cioè l'atrio fa passare il sangue a livello ventricolare, la valvola atrio ventricolare si apre, si ha un piccolo aumento di volume e di pressione.
- Contrazione ventricolare.** L'ECG mostra la depolarizzazione a livello ventricolare, c'è contrazione ventricolare, la pressione del sangue nei ventricoli aumenta e le due valvole sono chiuse, perché da una parte la valvola sull'aorta non si apre fino a che la pressione ventricolare è inferiore a quella dell'aorta, dall'altra la valvola atrio ventricolare non si apre perché la pressione nel ventricolo è superiore rispetto all'atrio e perché c'è la contrazione dei muscoli papillari che tengono i lembi

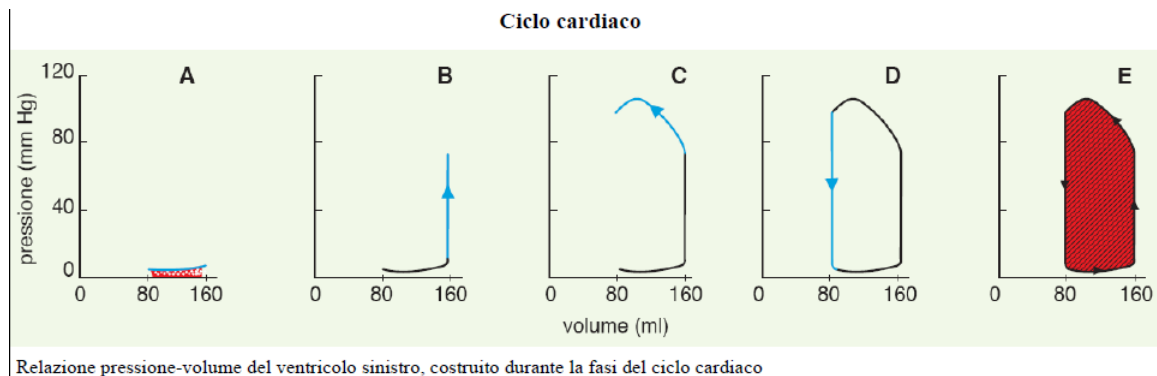
della valvola atrio ventricolare chiusi, vengono tirati verso il basso e quindi chiudono la valvola. In questa fase abbiamo la contrazione isovolumetrica, il volume di sangue non cambia, la pressione aumenta (non c'è liberazione di sangue dal ventricolo), quando la pressione raggiunge un valore di 80-90mmHg nella parte sinistra del cuore, questa supera la pressione dell'arteria aorta (cedevole) e permette l'immagazzinamento di sangue per poi restituirlo al circolo, determinando così l'apertura della valvola sull'arteria aorta.

- D. Eiezione. Aumenta la pressione sia nel ventricolo che nell'arteria aorta perché il sangue sta entrando nell'arteria aorta, il volume si riduce dapprima velocemente (fase rapida di eiezione, ne esiste anche una lenta) dopo di che quando inizia il rilasciamento ventricolare, sempre durante la fase di eiezione, la pressione diminuisce a livello ventricolare ed incomincia a diminuire anche nell'aorta (c'è comunicazione fra le due strutture). Per come è fatta l'aorta il sangue non fluisce come in un condotto rigido ma si accumula, quindi offre resistenza al sangue ad uscire dal ventricolo, quindi ad un certo punto la pressione dell'aorta è superiore a quella del ventricolo, la valvola si richiude c'è una riduzione di pressione e il volume non cambia più (rilasciamento volumetrico).
- E. Rilasciamento isovolumetrico
- F. Riempimento ventricolare. Rapido perché la pressione del ventricolo diminuisce, la pressione sulla valvola atrio ventricolare aumenta, la pressione dell'atrio aumenta cioè è maggiore rispetto a quella del ventricolo quindi entra il sangue, segue un rapido riempimento ventricolare, dopo di che si riparte con il circolo quando c'è la sistole atriale.

I toni cardiaci: S1 è dovuto alla vibrazione del ventricolo per l'aumento della pressione del ventricolo, S2 è dovuto alla chiusura dell'arteria aorta e polmonare.

Nella parte destra della figura abbiamo gli stessi parametri con la stessa variazione di volume di sangue, la cosa importante è che alla fine della fase di eiezione, quando si chiude la valvola che dà sulle arterie, circa metà del sangue rimane nei ventricoli, non si svuotano completamente a condizioni normali. La differenza sta nel fatto che la pressione è diversa, nell'arteria la pressione spinge il sangue ad un valore ben preciso di flusso che è minore perché la resistenza polmonare è minore rispetto a quella sistemica.

Essendo il cuore una pompa che consuma ossigeno possiamo vedere in termini energetici quanta energia consuma il cuore prendo la relazione pressione/volume.



In figura viene descritto in un piano pressione-volume (mmHg/ml) il ciclo cardiaco. Prendiamo in considerazione il ventricolo sinistro: la variazione di volume va da zero a valore massimo, la pressione varia da pochi mmHg ad un valore massimo.

Fase di riempimento ventricolare (A), vedo che il volume a livello ventricolare aumenta e raggiunge un certo valore, va da 80 a 160 ml, questo andamento è un qualcosa di passivo, aumenta la pressione perché il ventricolo è cedevole, per questo aumenta la pressione (B), a questo punto ho la contrazione isovolumetrica, quindi rimane costante il volume ed aumenta solo la pressione (C).

Si apre allora la valvola che da sull'arteria aorta, il sangue comincia ad uscire, la pressione varia di poco fino ad arrivare al punto in cui la valvola aortica si chiude (D), rilasciamento isovolumetrico.

Il lavoro fatto dal cuore, essendo una forma di energia, è ottenuto guardando i valori in questo piano pressione/volume, per semplificare posso prendere un valore di pressione medio fra A e B e fra C e D, ad es 5 mmHg e 100 mmHg come valori medi. Consideriamo i vari tratti A-B, B-C, C-D e D-A, e calcolo il lavoro in questi tratti. Calcolo il lavoro fatto di A-B, lavoro fatto dall'esterno non dal cuore che permette il passaggio di sangue all'interno del ventricolo, infatti il cuore è in fase diastolica. Il lavoro fatto è calcolato come l'area sottesa a una funzione:

Lab = $-\int_{v_a}^{v_b} P(v) dv$ cioè - $v_a \int^{v_b} P(v) dv$ con P è costante $\rightarrow \Delta V = -5(160-80) = 400 \text{ mmHg per ml}$ (N.B si prende negativo se si considera positivo il lavoro fatto da cuore).

Lbc = $\int_{v_b}^{v_c} P(v) dv = \rightarrow P$ varia ma $\Delta V = 0 \rightarrow Lbc = 0$ come anche **Lda** = 0 perché durante la fase di contrazione isovolumetrica e rilasciamento isovolumetrico non viene svolto lavoro meccanico.

Lcd = $\int_{v_c}^{v_d} P(v) dv$ (stavolta è positivo) $\rightarrow 100(160-80) = 8000 \text{ mmHg per ml}$

Il lavoro fatto dal cuore sinistro è **Lsx** = 7600 mmHg/ml (8000-400)

Per il cuore destro eseguo gli stessi calcoli ma la pressione è inferiore rispetto a quella del cuore sinistro, ho un valore medio minimo di 2 e massimo 12 mmHg.

Ldx = $(12-2) \cdot 80 = 800 \text{ mmHg/ml}$ E' circa un decimo rispetto al lavoro svolto dal cuore sinistro.

Durante la contrazione isometrica non viene svolto lavoro anche se la contrazione c'è perchè quando faccio una contrazione isometrica dal punto di vista fisico non viene fatto lavoro (non c'è spostamento) perché il carico è maggiore della forza applicata, dal punto di vista molecolare invece sì.

C'è un altro lavoro che devo considerare, il cuore libera sangue durante l'eiezione, il sangue ha una certa velocità quindi qualcosa lo spinge. Il cuore deve dare al sangue anche energia di movimento, energia cinetica.

$$E_c = \frac{1}{2}mv^2$$

Dobbiamo conoscere quale massa di sangue viene liberata ad ogni battito e con che velocità il sangue esce a livello dell'aorta.

Volume di sangue liberato = 80ml Velocità = 20 cm/s per il sangue liberato nell'arteria aorta

$\delta = 1.05 \text{ g/ml}$

L'energia la voglio in Joule quindi devo fare delle conversioni:

$$80\text{g} = 80(10^{-3})\text{kg}; \quad 20\text{cm/s} = 0.2 \text{ m/s}; \quad 760\text{mmHg} = 101.3 \text{ kN/m}^2; \quad 1\text{ml} = 10^{-3}\text{l} = 10^{-6}\text{m}^3$$

Poiché esiste una relazione fra la densità, la massa e il volume, e noi conosciamo la densità del sangue e il volume di sangue liberato possiamo trovare la massa.

$$\delta = m/V \rightarrow m = \delta V \quad m = 80\text{g}$$

$$E_c = \left(\frac{1}{2}\right)mv^2 = \left(\frac{1}{2}\right) 80\text{g} (20 \text{ cm/s})^2 = \left(\frac{1}{2}\right) * 80(10^{-3})\text{kg} * (0.2 \text{ m/s})^2 = 1.6(10^{-3})\text{J} = 0.0016 \text{ J energia dovuta al movimento}$$

Dobbiamo considerare anche l'energia potenziale cioè l'energia dovuta alla liberazione del sangue.

Sappiamo che il $L_s = 7600\text{mmHg/ml} \approx 1.01\text{J}$ e il $L_d = 800\text{mmHg/ml} \approx 0.1\text{J}$

Il lavoro fatto dal cuore nel suo insieme:

$$L_{\text{tot}} = L_t + L_s + E_c = 1.01 + 0.1 + 0.0016 \approx 1.1\text{J}$$

L'energia cinetica che il cuore imprime al sangue è due/tre ordini di grandezza inferiore al lavoro eseguito da cuore destro e sinistro, quindi è trascurabile l'energia per liberare il sangue, mentre non è trascurabile l'energia per pompare il sangue

Sappiamo che il Watt = L/T

→ Voglio calcolare la potenza sviluppata dal cuore in un battito.

Un ciclo cardiaco dura circa 0.8 secondi. La potenza sviluppata al secondo è di 1.365W. In un minuto il cuore (cuore sx e dx) sviluppa la potenza di circa 83J/min $\approx 1.3\text{W}$

Per l'equivalenza dell'energia in un minuto il cuore può accendere una lampadina da un Watt ad ogni battito.

→ Quanta energia consuma il cuore per sviluppare questa energia?

→ Qual è il rendimento cioè l'efficienza con cui il cuore riesce a mantenere il sangue in circolo?

	Glucose	Glycogen, starch	Fat	Protein
kcal/g	3.7	4.2	9.3	4.4
kJ/g	15.6	17.5	39.1	18.5
l oxygen/g	0.75	0.83	1.98	0.96
kcal/l oxygen	5.0	5.0	4.7	4.6
kJ/l oxygen	20.9	21.1	19.8	19.2
kcal/mol oxygen	112	113	106	103
kJ/mol oxygen	468	473	444	430
Respiratory quotient	1.00	1.00	0.71	0.81

L'energia consumata da un tessuto/organo si misura come il consumo di Ossigeno che va ad ossidare i diversi substrati quali glucosio, glicogeno, proteine, lipidi.. Ci sono tabelle che per un dato tessuto mi danno l'equivalenza tra consumo di Ossigeno e quanta energia

viene sviluppata, indicano l'energia sviluppata dall'ossidazione dei diversi substrati (valori simili fra i vari substrati). Per kg/litro Ossigeno vado da 19.2 per le proteine e 21 per glicogeno, ossidando il glicogeno ottengo più energia rispetto all'ossidazione delle proteine, tuttavia i valori sono simili, posso quindi prendere 20 come valore medio. Un litro di ossigeno dà all'organo circa 20J*ml di O₂.

Questo vale in generale, devo vedere quanto consuma l'organo, in particolare il cuore consuma ossigeno molto più di altri organi.

→ Il cuore consuma da 8-10ml di O₂ al min per 100 g di tessuto. Considerando un cuore di 300g quanta energia viene fornita al cuore?

Prendiamo come valore medio tra 10 e 8 il valore 9; peso sarà 300*100; e 20 risulta dall'equivalenza in lavoro di ml di Ossigeno.

$$9 \times 3 \times 20 \text{ J/min} = 540 \text{ J/min} \rightarrow 540/60 \text{ ho la potenza} \approx 10 \text{ Watt}$$

Produce circa 1.3W e ne consuma 10 W per produrli, non ha un'efficienza alta perché ha un rendimento (rapporto fra quello che consuma e quello che dà in energia meccanica e cinetica) energetico che va da 10 a 20%; un trasformatore ha un rendimento di circa 90% e il muscolo scheletrico di circa 50%.

$$\text{Ho circa } 90 \text{ J/min} \rightarrow (83 \text{ J/min}) / (540 \text{ J/min}) = 0.15 \rightarrow \text{Rendimento del cuore}$$

Quindi:

Lavoro fatto dal cuore: 83 J/min

Ls = 1.1 J per battito ; Ld = 0.1 J per battito ; Ec = 0.002 J per battito

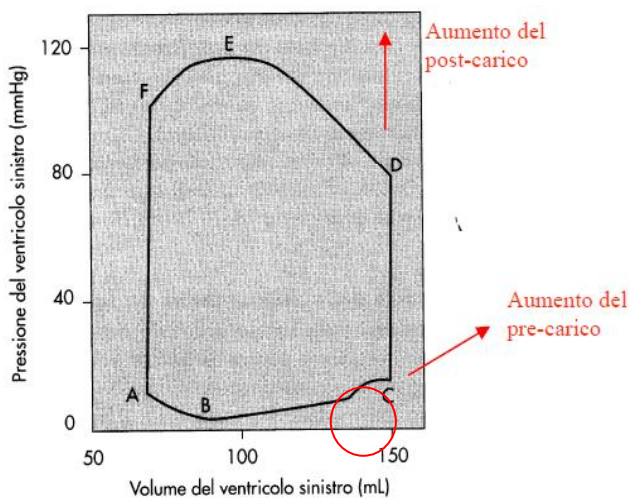
Energia consumata dal cuore: 540 J/min

8-10 ml O₂ /min/100 g di tessuto ; Cuore 300 g ; [1mlO₂ eq 20 J]

Efficienza del cuore: $(83 \text{ J/min}) / (540 \text{ J/min}) \sim 0.15$ intorno al 15%!!

Dal punto di vista funzionale ad ogni atto respiratorio aumenta il ritorno venoso all'atrio destro, questo può determinare delle differenze di pressione a livello dell'arteria aorta e quindi influenzare il ciclo cardiaco: i parametri che vengono influenzati sono il concetto di Precarico e Postcarico.

Concetto di precarico (Volume ml) e postcarico (pressione mmHg)



■ **Figura 23-16** Ciclo pressione/volume del ventricolo sinistro in un singolo ciclo cardiaco (ABCDEF).

Il precarico è un aumento del volume mentre il post carico un aumento della pressione.

Aumentando il precarico al cuore aumenta il volume di sangue di riempimento durante le diastole ventricolari. Dopo di che abbiamo la fase sistolica e aumentare il postcarico significa aumentare la pressione esercitata a livello dell'arteria aorta (nella figura a pagina 70 la linea verde si alza). Se si vuole quindi liberare una certa quantità di sangue la pressione a livello ventricolare deve aumentare.

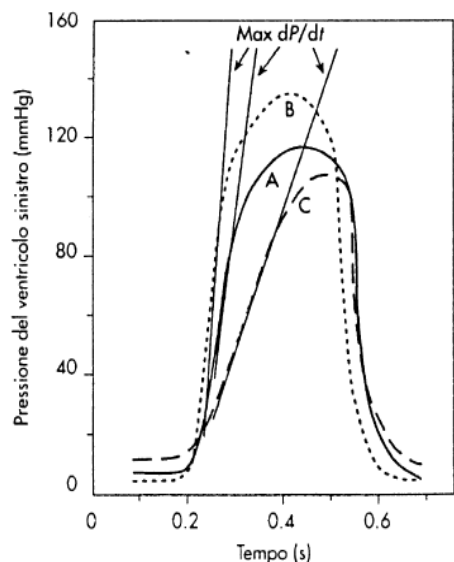
Se aumenta il post carico la linea verde della pressione dell'arteria aorta è spostata verso l'alto, diminuisce il volume di sangue liberato perché, a parità delle altre proprietà, c'è meno tempo per liberare il sangue perché devo aumentare la pressione, il cuore può però aumentare la sua contrattilità (sposta C in alto). Se aumento il precarico (con le altre proprietà invariate) il volume di sangue liberato aumenta perché aumenta il volume del sangue nel ventricolo, c'è un maggior quantità di sangue liberata (B si sposta verso destra).

C indica la fine del periodo diastole, c'è un piccolo aumento di pressione (cerchiato in rosso) ed aumento di volume a livello ventricolare che sta ad indicare l'apertura della valvola che mette in comunicazione atrio e ventricolo: Sistola atriale.

Se aumento il precarico aumento il volume di riempimento in fase diastolica, se aumento il post carico diminuisce il volume di svuotamento in fase sistolica.

→ Quando si può avere l'aumento di precarico e post carico e come reagisce il cuore? come si misura quanto il cuore reagisce? Dobbiamo definire una proprietà del cuore che è la contrattilità cardiaca.

Contrattilità cardiaca



La contrattilità cardiaca rappresenta la forza contrattile, quanto il cuore può liberare sangue all'interno dell'arteria aorta. Ci sono 2 diversi metodi per misurarla.

1) Il primo metodo consiste nel prendere la relazione pressione/volume.

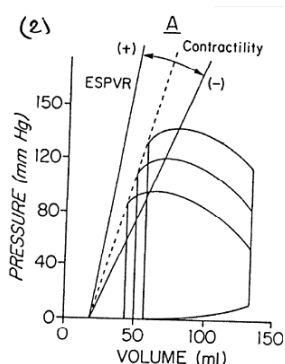
La curva A rappresenta l'andamento temporale della pressione ventricolare in fase diastolica (quando c'è liberazione di sangue), prendendo il valore della tangente alla curva, all'inizio della fase di salita della pressione, si può misurare la contrattilità.

Se questa è ridotta fa aumentare meno, nello stesso tempo, la pressione all'interno del ventricolo quindi la pendenza iniziale

diminuisce (curva C), se aumenta la contrattilità, a parità di tempo, è maggiore la pressione esercitata a livello ventricolare e quindi la pendenza di questa curva in fase iniziale aumenta.

Queste curve (A,B,C) rappresentano tre cuori oppure lo stesso cuore (con la contrattilità che cambia) in cui A fa da riferimento, in C diminuisce la contrattilità, quindi si parla di cuore ipodinamico, mentre B è un cuore iperdinamico. Se si somministra noradrenalina l'attività aumenta, quindi aumenta la pendenza, se si somministra acetilcolina diminuisce

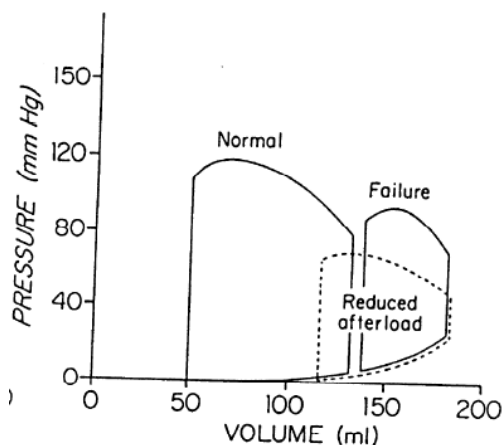
2) Il secondo metodo consiste nell'utilizzare la relazione pressione/ volume e usare valori diversi di



postcarico variando la pressione sull'arteria aorta. Se utilizzo valori diversi di postcarico, il volume di riempimento varia. Costruisco una serie di curve, nella figura accanto ho tre relazioni pressione-volume, se aumento il post carico aumenta la pressione, più aumenta la pressione meno sangue viene liberato. Con un post carico minore ho un intermedio maggiore.

Se prendo i punti della fine delle sistole in relazione alla pressione e al volume, e unisco i tre punti (se le curve sono ottenute variando solo il post carico) ottengo una retta, la pendenza di questa retta ESPV è misura diretta

della contrattilità cardiaca. Se la contrattilità aumenta la retta si sposta verso sinistra perché, anche se è aumentato il post carico, è comunque assicurata una liberazione di un adeguato volume di sangue, nella relazione precedente è aumentata la contrattilità quindi la pendenza della curva è maggiore. Se diminuisce la retta si sposta verso destra.



Qui sono indicate due relazioni pressione volume normal e failure. Se prendiamo la relazione ESPVR vediamo che la contrattilità è molto bassa, un cuore che ha una bassa contrattilità accumula una gran quantità di sangue nei ventricoli, si parla infatti di volume telediastolico. Essendo poca la pressione esercitata quando la contrattilità è bassa si accumula sangue a livello dei ventricoli che il cuore non riesce a liberare.

→ Cosa si può fare per aumentare la contrattilità in un cuore di

questo tipo?

Il SNA non riesce da solo a compensare questa ridotta contrattilità cardiaca; per questo si possono usare farmaci detti riduttori del post carico che abbassano le resistenze periferiche, cioè abbassano la pressione dell'arteria aorta (afterload), dando più tempo al cuore per liberare un volume di sangue adeguato.

Questi farmaci, che non agiscono solo a livello periferico ma anche a livello cardiaco, riducono la contrattilità, o meglio non la migliorano; tuttavia, grazie alla riduzione dell'afterload, permettono al cuore di liberare comunque una quantità adeguata di sangue.

Un aumento del precarico aumenta il volume di riempimento, mentre l'aumento del postcarico aumenta la pressione alla quale si ha l'apertura della valvola che dà sulle arterie e quindi aumenta questa pressione.

Se aumento il postcarico c'è una riduzione della quantità di sangue liberato perché c'è meno tempo per la liberazione del sangue.

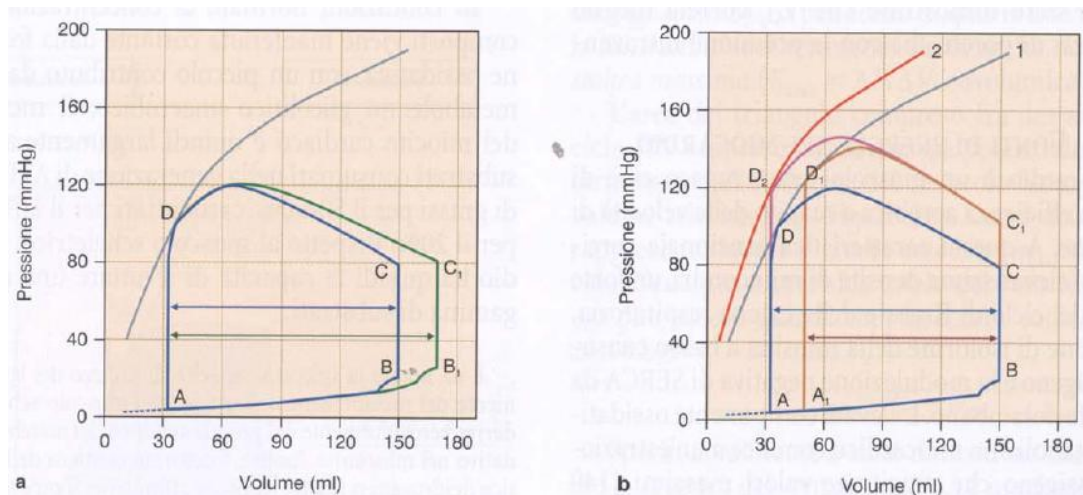


Fig. 25.20 Modificazioni delle relazioni pressione-volume in rapporto a variazioni acute delle condizioni emodinamiche. **a**, Un incremento del volume di riempimento (precarico) causa aumento della gittata sistolica del seguente ciclo, senza richiedere variazioni della contrattilità. Tuttavia, l'incremento del volume telediastolico (da B a B₁) comporta un aumento della pressione di riempimento del ventricolo, tanto maggiore quanto minore è la *compliance* ventricolare. Una situazione comune di aumento acuto del precarico è il passaggio dalla posizione eretta a quella distesa. **b**, Un incremento della pressione aortica (postcarico) porta il ciclo pressione-volume a incontrare la curva isovolumica a volumi telesistolici più elevati (ciclo A-B-C₁-D₁). Ciò si traduce inevitabilmente in una riduzione della gittata sistolica. Per mantenere la gittata inalterata al nuovo livello di pressione, è necessario un aumento di contrattilità (variazione della curva isovolumica da 1 a 2, ciclo A-B-C₁-D₂), indotto da meccanismi nervosi e umorali riflessi (per esempio riflesso barocettivo).

In figura ho a sinistra un esempio in cui varia il precarico e a destra un esempio in cui varia il postcarico.

A sinistra il ciclo cardiaco (A→B→C→D) sottende una curva che rappresenta la relazione di Frank-Starling che riporta la pressione, equivalente alla gittata cardiaca, in funzione del volume di sangue a livello ventricolare, quindi D è un punto di pressione-volume che si ha alla fine delle sistole; per cui è una retta equivalente alla relazione della legge di Starling vista su un piano pressione-volume.

Quando c'è un aumento del precarico, aumenta il volume di riempimento, per cui da A a B₁, c'è la contrazione isovolumetrica, poi si va a C₁ e si ritorna a B; in questo caso quindi ciò che aumenta è il volume che viene liberato; una variazione di questo tipo, cioè un aumento acuto del precarico, si ha per esempio quando si passa dalla posizione eretta a quella distesa.

A destra si ha di nuovo una relazione pressione-volume, in questa figura però si ha un aumento del postcarico; per cui la relazione di base è sempre la stessa (A-B-C-D), ma con l'aumento del postcarico da C si passa a C₁, quindi il ciclo diventa C₁-D₁-A₁-B, per cui ciò che qui cambia è il volume di sangue che viene liberato, cioè meno sangue viene liberato.

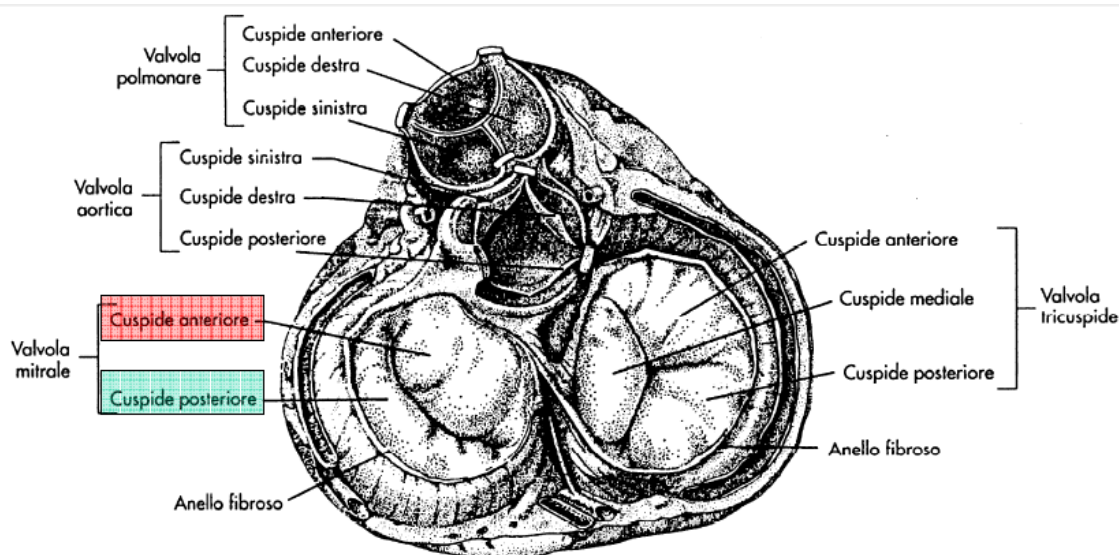
Se c'è una stimolazione da parte del sistema nervoso simpatico (come in realtà succede) aumenta la sua attività, cioè si sposta verso sinistra la relazione di Starling, quella tra gittata sistolica e volume di riempimento. Per cui se entra in azione il sistema nervoso simpatico da C₁ non si va più a D₁, ma va D₂, per cui il ciclo ora è A-B-C₁-D₂, per cui l'aumento del postcarico che aveva ridotto il volume, fa sì, per un meccanismo di feedback negativo, che si azioni il sistema nervoso simpatico e che ripristini il volume di sangue al valore iniziale e quindi la quantità di sangue liberata è tornata al valore iniziale.

La contrattilità ridotta è rimediabile attraverso farmaci che riducono il postcarico che quindi riducono la resistenza periferica e la contrattilità cardiaca.

Cuore come pompa

→ Come si può vedere se le valvole funzionano bene?

Lo si può fare tramite un' ecocardiografia, cioè si manda un segnale che viene riflesso da alcune strutture e dal tempo impiegato a tornare indietro si ottengono informazioni sull'oggetto colpito; quindi se l'oggetto si sta spostando il segnale verrà riflesso di meno, mentre se è fermo verrà riflesso di più.

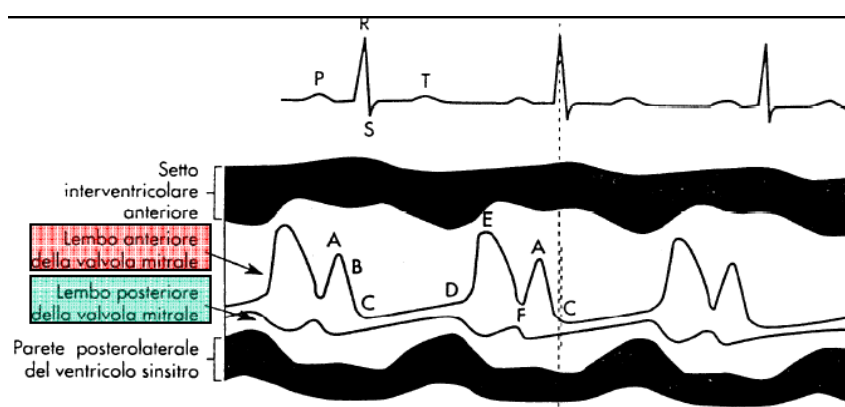


Nella figura è riportato lo schema delle quattro valvole cardiache viste dalla base del cuore.

Nella valvola mitrale c'è la cuspide anteriore e la cuspide posteriore; queste valvole sono viste dalla base del cuore per cui quando il sangue passa dagli altri ai ventricoli si aprono verso il basso.

La valvola tricuspidale è invece costituita dalle cuspidi anteriore, mediale e posteriore.

In relazione all'elettrocardiogramma le valvole si devono aprire in alcune fasi, ad esempio quando c'è riempimento ventricolare o la sistole atriale.



1 Come si muovono i lembi delle valvole in associazione con l' elettrocardiogramma

Qui sono riportati diversi tracciati e l'intervallo tra due onde successive è di circa 800 millisecondi, nelle condizioni fisiologiche classiche.

La traccia sopra rappresenta il tracciato dell'ecocardiografia, mentre il tracciato sottostante segna come si spostano i lembi anteriori e posteriori della valvola mitrale sulla stessa base temporale dell'ecocardiogramma.

Partendo da C, si ha la depolarizzazione ventricolare, c'è quindi contrazione isovolumetrica e le valvole sono chiuse, i lembi delle valvole sono quindi vicini ed ho un certo tracciato sia per la parte anteriore che posteriore.

Dopodiché si ha un rilasciamento dei ventricoli perché l'onda T nell'elettrocardiogramma indica la ripolarizzazione temporale, a questo punto la pressione all'interno dei ventricoli cade e diventa minore rispetto a quella atriale, per cui le valvole si aprono e c'è ingresso di sangue, cioè riempimento diastolico.

Dopo la ripolarizzazione siamo arrivati al punto B in cui i lembi delle valvole si allontanano.

Dopodiché tendono a riavvicinarsi, poi c'è l'onda P (che è la sistole atriale) e ciò fa sì che le valvole di nuovo si allontanino (da F si passa ad A per entrambi i lembi); infine si riparte con il complesso QRS dove c'è di nuovo il riavvicinamento dei lembi.

In questo modo si segue nel tempo come si muovono i lembi delle valvole associando il movimento all'elettrocardiogramma.

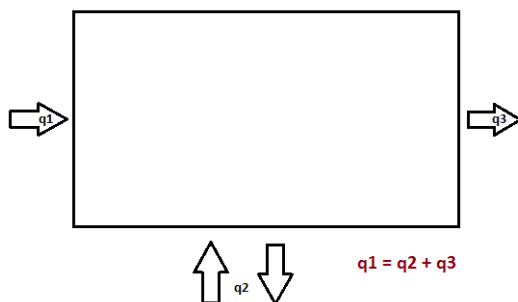
MISURA DELLA GITTATA CARDIACA

La funzione della pompa è quella di generare un flusso di sangue; la pompa è una pompa intermittente, cioè che non ha una gittata costante, ma ha una fase di mandata e una di riposo: durante la sistole ventricolare libera sangue, durante la diastole non libera il sangue.

Per determinare il valore della gittata cardiaca ci sono diversi metodi.

1. Principio di Fick

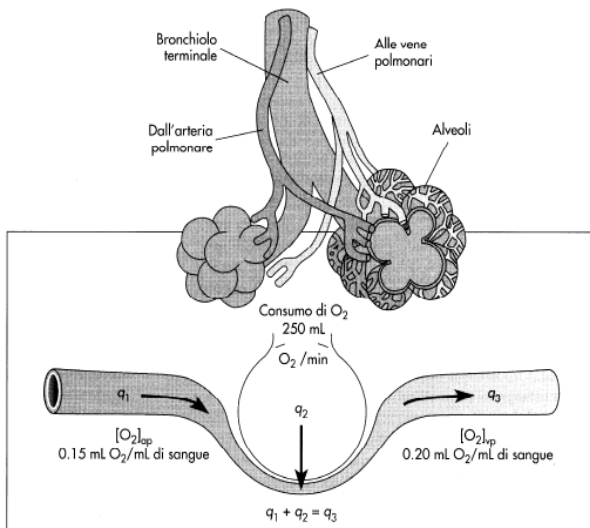
È il principio di conservazione delle masse o dell'energia: se a livello di una struttura entra una certa quantità di sostanza, e ne esce una parte (ad esempio se viene presa ed utilizzata dall'organo), quello che



rimane è la quantità iniziale meno quella sottratta o aggiunta.

Prendendo in considerazione un organo, se si ha un ingresso di una certa quantità di sostanza q_1 ed esce una quantità di sostanza q_3 , poi entra o esce una certa quantità di sostanza q_2 , allora possiamo dire che $q_1 = q_2 + q_3$

In particolare l'equazione di Fick applicata alla determinazione della gittata cardiaca prende in considerazione i polmoni e la circolazione polmonare (si arriva con l'arteria polmonare e si riparte con la vena polmonare): se abbiamo una quantità q_1 di O_2 che arriva a livello polmonare, dai polmoni viene presa una quantità di ossigeno q_2 , e a livello della vena polmonare ho una quantità q_3 , applicando il principio avremo $q_3 = q_1 + q_2$



Quindi la quantità di ossigeno che esce dai polmoni è uguale alla quantità che arriva più quella immessa a livello polmonare.

Come si possono calcolare queste quantità:

q_1 = quanta sostanza c'è moltiplicata per quanto velocemente arriva; per cui q_1 arriva dall'arteria polmonare ed indica la concentrazione di ossigeno sul lato venoso per il flusso

$$q_1 = [O_2]_{ap} \cdot GC$$

$$q_3 = [O_2]_{vp} \cdot GC$$

q_2 = quantità O_2 immessa a livello polmonare, e in

condizioni standard nell'uomo è 250ml/min

$$q_3 = q_1 + q_2$$

$$[O_2]_{vp} \cdot GC = [O_2]_{ap} \cdot GC + q_2$$

L'unica incognita è la gittata cardiaca, per cui raccolgo GC al primo membro e ottengo:

$$([O_2]_{vp} - [O_2]_{ap}) \cdot GC = q_2$$

$$GC = \frac{q_2}{[O_2]_{vp} - [O_2]_{ap}}$$

Siccome q_1 ha una concentrazione di ossigeno a livello dell'arteria polmonare di 0,15 ml(O_2)/ml(s), q_3 ha una concentrazione di ossigeno a livello della vena polmonare di 0,20 ml(O_2)/ml(s); sappiamo poi che $q_2=250$ ml(O_2)/min, si può ricavare la gittata cardiaca.

$$\frac{250 \text{ ml}[O_2]/\text{min}}{0,20 \text{ (ml}[O_2]/\text{ml}[s]) - 0,15 \text{ (ml}[O_2]/\text{ml}[s])} = 5000 \text{ ml[sangue]}/\text{min}$$

Misurando le concentrazioni di O_2 nell'arteria e nella vena polmonare e calcolando il consumo di O_2 (cioè quello estratto a livello dei polmoni) si ha una gittata cardiaca di 5 litri al minuto.

Se voglio sapere la gittata cardiaca per battito devo conoscere la frequenza cardiaca; supponiamo che la frequenza cardiaca sia 70 battiti al minuto (valore standard), quant'è la gittata sistolica (cioè la gittata per battito)? Cioè ad ogni contrazione la pompa quanti ml di sangue libera?

La gittata cardiaca è quanto sangue libera per battito (quindi la gittata sistolica) per la frequenza cardiaca

$$GC \left(\frac{ml}{min} \right) = GS \left(\frac{ml}{battito} \right) \cdot fc \left(\frac{battiti}{min} \right)$$

$$GS = \frac{GC}{fc} = \frac{5l/min}{70battiti/min} \approx 70ml/battito$$

Quindi questa pompa è in grado per ogni attività sistolica di liberare 70 ml, se lo fa 70 volte al minuto libera 5 litri di sangue al minuto che sono all'incirca uguale alla quantità di sangue che c'è nell'organismo, per cui in un minuto ricambia quasi tutto il sangue nell'organismo.

Questo stesso principio di Fick viene usato per vedere il consumo di ossigeno dei vari organi perché è un principio generale che lega la quantità di sostanza che entra con quella che esce e quella che viene scambiata.

Es. RENE

flusso di sangue renale = 700 ml/min

$[O_2]_a = 0.20 \text{ ml}(O_2)/\text{ml}$

$[O_2]_v = 0.18 \text{ ml}(O_2)/\text{ml}$

→ Quanta energia consuma il rene in 30 minuti? Quanti ml vengono estratti dal rene?

$$q_3 = q_1 - q_2$$

$$q_1 = [O_2]_a \cdot \Phi$$

$$q_3 = [O_2]_v \cdot \Phi$$

$$q_2 = q_1 - q_3 = [O_2]_a \cdot \Phi - [O_2]_v \cdot \Phi = ([O_2]_a - [O_2]_v) \cdot \Phi$$

La differenza di concentrazione di ossigeno tra il lato arterioso e venoso è $0,20 - 0,18 = 0,02$

$$= 0,02 \langle \text{ml}[O_2]/\text{ml}[s] \rangle \cdot 700 \langle \text{ml}[s]/\text{min} \rangle = 14 \text{ml}[O_2]/\text{min}$$

Questo è l'ossigeno che consuma il rene in un minuto, se vogliamo calcolare quanto consuma in 30 minuti si deve moltiplicare per 30

$$14 \langle \text{ml}[O_2]/\text{min} \rangle \cdot 30 \text{min} = 420 \text{ml}[O_2]$$

Per sapere l'energia che consuma si deve moltiplicare tutto per 20j, si sa infatti che 1ml di O2 dà un'energia di 20j

$$420 \text{ml}[O_2] \cdot 20j = 8400j = 8,4kj \text{ energia che consuma il rene in 30 minuti}$$

→ Se il contenuto di ossigeno del sangue arterioso è di 19 ml/dl, quello del sangue venoso misto di 12 ml/dl e il consumo di ossigeno totale è di 280 ml/min, qual è la gittata cardiaca? Se l'ossigeno del sangue nel seno coronario (circolazione che va al cuore) è di 5 ml/dl e il flusso coronario (flusso di sangue che va al cuore) è di 150 ml/min, qual è il consumo di ossigeno del miocardio drenato attraverso il seno coronario? Quanta l'energia consumata (se non chiede niente è al minuto)?

$$GC = \frac{280}{(0,19 - 0,12)} = \frac{280}{0,07} = 40$$

Invece dell'energia potrebbe chiedere la potenza che non è altro che l'energia per unità di tempo.

2. metodo di Hemilton (metodo della diluizione di un colorante)

Un altro metodo per misurare la gittata cardiaca si basa su un concetto generale che è la concentrazione: se metto in un volume noto una certa quantità di sostanza, ho una certa concentrazione di soluto nella soluzione; in questo metodo viene immessa nel sangue una certa sostanza e poi, dopo il primo circolo completo del sistema, misuro la sua concentrazione.

Poi sapendo la concentrazione della sostanza e la quantità di sostanza che viene messa si può trovare il volume

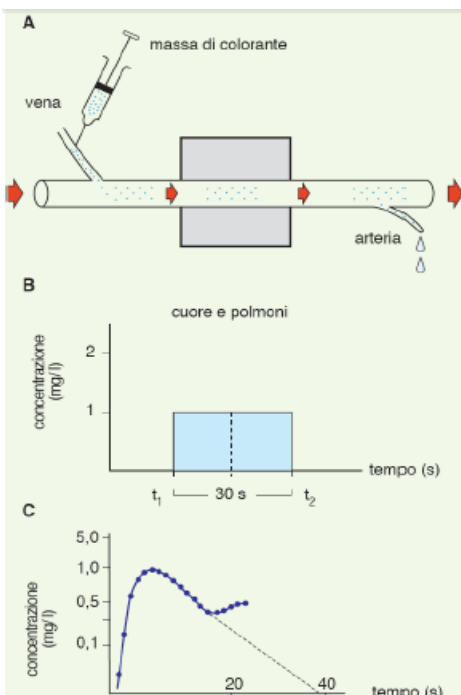
$$[x] = \frac{m}{V} \quad \text{dove } m \text{ è la quantità di sostanza messa}$$

$$\Phi = \frac{V}{t} \quad \text{dove tempo è quello in cui noi si effettua la misura}$$

Primo passaggio: facendo prelievi successivi a tempi successivi inizialmente ho una bassa concentrazione, poi ho un incremento della concentrazione della sostanza, seguito da una sua diminuzione.

Al secondo passaggio della sostanza nel sistema circolatorio si ripresenta un picco della sostanza, se non avessi l'eliminazione dal circolo sanguigno della sostanza i picchi sarebbero uguali, invece la sostanza si diluisce nel tempo.

A livello renale in effetti viene eliminata, non rimane in circolo, quindi la misurazione viene effettuata solo al primo giro, anche se ce ne sono altri successivamente.



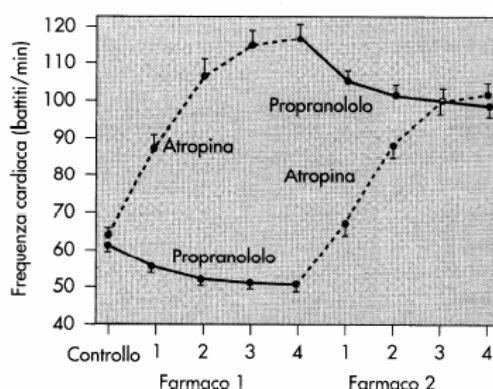
→ Esempio: Se ho 5mg iniettati di indicatore e producono una concentrazione plasmatica di 2 mg/l con un tempo di passaggio nell'indicatore di 30 secondi, quale è la gittata cardiaca?

Se metto 5 mg e misuro una concentrazione di 2mg/l posso calcolare il volume in cui si è disciolta questa sostanza. Una volta che ho il volume, faccio la misurazione per 30 secondi e posso calcolare il flusso plasmatico: se il flusso è grande, la quantità è la stessa ma si estingue molto rapidamente, perché passa molto velocemente, per cui il tempo è un fattore di normalizzazione rispetto al volume (ci dice alla fine se la gittata cardiaca è minore o maggiore).

$$\frac{5\text{mg}/2\text{mg/l}}{30\text{sec}} = 5\text{l/min}$$

Regolazione Estrinseca della Frequenza Cardiaca

Si tratta del controllo di questa pompa.



■ **Figura 24-1** Effetti di quattro dosi uguali di atropina (0.04 mg/kg) e di propranololo (0.20 mg/kg), sulla frequenza cardiaca di 10 uomini di giovane età (età media, 21.9 anni). In metà delle prove fu somministrata prima l'atropina (*curva in nero*) e nell'altra metà il propranololo (*curva in colore*). (Rielaborato da Katona PG et al: *J Appl Physiol* 52:1652, 1982.)

Se prendo un gruppo soggetto e misuro la frequenza cardiaca (battiti al minuto) e cerco di eliminare l'azione del sistema nervoso simpatico e parasimpatico mediante l'uso di farmaci, ad esempio l'*atropina* (antagonista dell'acetilcolina delle sinapsi muscariniche del cuore).

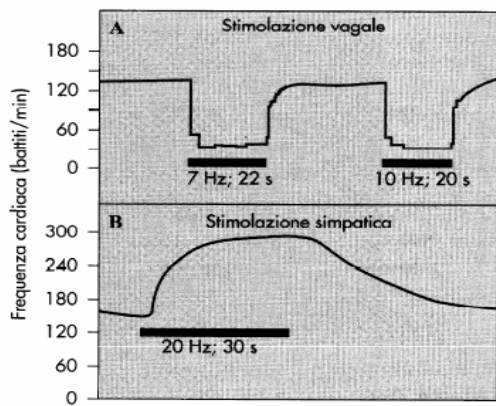
Il grafico riporta la frequenza in funzione delle dosi di un farmaco; si parte dal controllo in cui non viene dato farmaco e la frequenza è attorno a 65 battiti/min, poi vengono date dosi di atropina a concentrazioni crescente e via via la frequenza cardiaca aumenta fino ad un plateau: somministrando atropina aumenta la frequenza cardiaca perché agisce bloccando le sinapsi

muscariniche.

Nello stesso gruppo di soggetti si può somministrare anche il propranololo (antagonista della noradrenalina sui recettori beta1), che agisce bloccando l'azione della noradrenalina; in questo caso somministrando dosi crescenti di propranololo, la frequenza cardiaca diminuisce fino ad arrivare ad un valore costante.

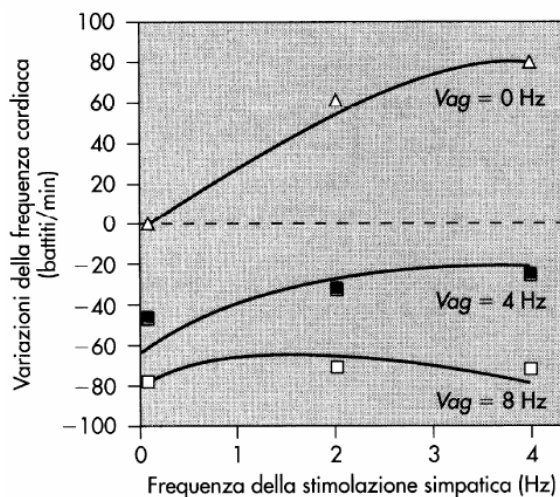
In questo modo abbiamo eliminato il controllo sia del SN simpatico che di quello parasimpatico, per cui abbiamo tolto il controllo del sistema nervoso autonomo sul cuore; togliendo questo controllo la frequenza che rimane (nell'uomo 100 battiti al minuto) è quella cardiaca intrinseca, la frequenza a cui il cuore batterebbe senza sistema di controllo.

Lo stesso tipo di esperimento si può fare con un altro tipo di soggetti somministrando prima il propranololo, per cui la frequenza cardiaca si abbassa, e poi l'atropina, per cui la frequenza aumenta, e arrivo alla frequenza cardiaca intrinseca.



■ **Figura 24-3** Variazioni della frequenza cardiaca evocate dalla stimolazione (barra orizzontale) del nervo vago (A) e simpatico (B), in un cane anestetizzato. (Modificato da Warner HR e Cox A: *J Appl Physiol* 17:349, 1962.)

riduzione della frequenza cardiaca, che poi si mantiene nel tempo; quando finisce lo stimolo la frequenza torna al valore iniziale. Stimolando il SN simpatico per circa lo stesso periodo (30 sec) si ha la stimolazione che passa da 150 (valore di controllo) a circa 300, per cui il parasimpatico influenza di più il valore della frequenza cardiaca ed è il più rapido come controllo: questo perché la via di segnalazione intracellulare non



Nel controllo della frequenza cardiaca ha più importanza il parasimpatico rispetto al SN simpatico, infatti se blocco il simpatico passa da 65 a 50, se blocco il parasimpatico passa da 65 a 110, per cui quando blocco con atropina il SN parasimpatico la frequenza quasi raddoppia.

Inoltre il parasimpatico agisce anche più rapidamente.

Questo si può vedere dal grafico in cui è riportata la frequenza cardiaca in termini di battiti al minuto. Parto da 120, poi quando stimolo il nervo vago (tramite il quale agisce la stimolazione del parasimpatico) ho la

passa attraverso il secondo messaggero, cioè non c'è bisogno di attivare la AMP chinasi, ma agisce subito.

Questo esperimento fa vedere come due sistemi competono tra loro: è riportata la variazione della frequenza cardiaca rispetto al controllo dove non è stimolato né il SN simpatico né quello parasimpatico (linea in alto), quindi zero è il punto di riferimento.

Stimolando con una certa frequenza il sistema nervoso simpatico, guardo come, se non stimolo il nervo vago, varia la frequenza cardiaca.

Quindi se non stimolo il nervo vago, a 0Hz come stimolazione del parasimpatico, a 2Hz come stimolazione di quello simpatico, aumenta la frequenza cardiaca di 60 battiti al minuto, a 4Hz di stimolazione del simpatico ottengo un aumento di 80 battiti al minuto, quindi se non stimolo il parasimpatico la stimolazione del simpatico porta ad un aumento della frequenza cardiaca.

Mentre se oltre a stimolare simpatico contemporaneamente stimolo anche il parasimpatico, ad esempio a 4hz, la frequenza aumenta di poco.

La stessa cosa se stimolo a 8 Hz il sistema parasimpatico: si ha una riduzione ancora maggiore della frequenza, però anche stimolando il simpatico la frequenza non aumenta.

Da ciò si deduce che il sistema nervoso simpatico aumenta la frequenza, ma basta stimolare anche un po' il parasimpatico per annullare questo aumento, cioè il parasimpatico ha un effetto molto maggiore rispetto al simpatico.

Considerando il cuore come pompa si può calcolare la quantità di sangue liberato, infatti se cambia la quantità di sangue, l'organismo, se ad esempio aumenta il postcarico ma il fabbisogno di O₂ è lo stesso, deve essere in grado di sopperire a questa richiesta di ossigeno e il sistema circolatorio riesce a recuperare l'aumento del posta carico.

I seni carotidei si trovano all'interno delle arterie carotidee; nei seni carotidei e nell'arco aortico ci sono dei recettori di pressione, sono dei meccanorecettori, cellule che riescono a mandare informazioni su quella che è la distensione della parete; sono cioè recettori sensibili alla variazione di pressione.

Controllo della pressione arteriosa media: il riflesso barocettivo

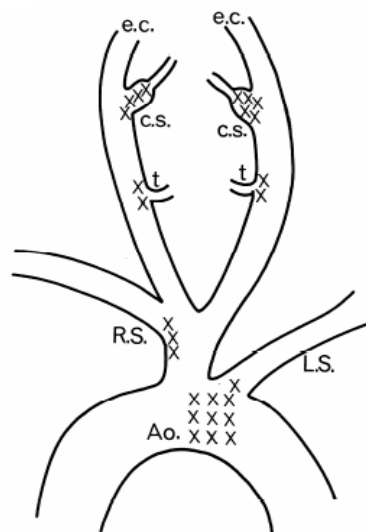


FIG. 105. Diagram of arterial mechanoreceptor sites (shown by crosses). Ao = aorta; L.S. and R.S. left and right subclavian arteries; t = thyrocarotid junction; e.c. = external carotid artery; c.s. = carotid sinus.

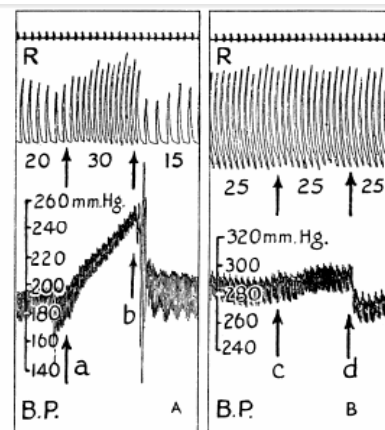


FIG. 106. Reflex effects of occlusion of common carotid arteries on blood pressure, heart rate, and respiration (carotid sinus reflexes). Experiment on dog; chloralose. Aortic nerves cut. Records from above downwards: time in 3 seconds; R = respiration (inspiration = up-stroke); figures below record denote rate of breathing per minute; B.P. = arterial blood pressure. A. Between a and b occlude common carotid arteries: fall of pressure in carotid sinuses produces increase in rate and depth of respiration, rise of arterial blood pressure, and increase in heart rate. At b, release arteries: sudden distension of carotid sinuses, reflexly cause temporary inhibition of breathing, slowing of heart, and fall of blood pressure. Both carotid sinus nerves cut between A and B. Blood pressure rises from 190 to 280 mm Hg, and heart accelerates; breathing increases in rate and depth. B. Between c and d repeat occlusion of common carotid arteries: no change in respiration or heart rate; slight mechanical increase of blood pressure. At d release arteries: slight mechanical fall of blood pressure.

Nella figura di destra ci sono 3 tracce: la traccia in alto è un marcatempo (sega l'intervallo di tempo), la seconda traccia indica le variazioni del volume dei polmoni, indica cioè sia la frequenza respiratoria sia la profondità del respiro, BP indica la pressione del sangue (Blood Pressure): la pressione del sangue ha delle oscillazioni attorno a 190 mmHg (valore di controllo).

In questo esperimento nel periodo di tempo tra A e B vengono occluse le arterie carotidi, quindi si chiude questo accesso al sangue: se il sangue non entra nelle arterie carotidi cambiano la frequenza e la profondità del respiro, ma anche la pressione; la variazione di pressione fu quindi un motivo di indagine.

Se vengono tagliati i nervi che partono da queste strutture, cioè le afferenze verso il sistema nervoso centrale da parte di questi recettori, aumenta la profondità e la frequenza del respiro, ma anche la pressione arteriosa che passa da 190 a 280.

In questo modo si può concludere che queste strutture sono implicate nel controllo della pressione arteriosa, inoltre se non danno informazione al sistema nervoso centrale o non arriva sangue a queste strutture, si ha un aumento della pressione arteriosa e della profondità e della frequenza del respiro.

Ciò fa vedere che il sistema circolatorio e respiratorio sono collegati e c'è un aumento di pressione che parte da queste strutture presenti nei seni carotidei.

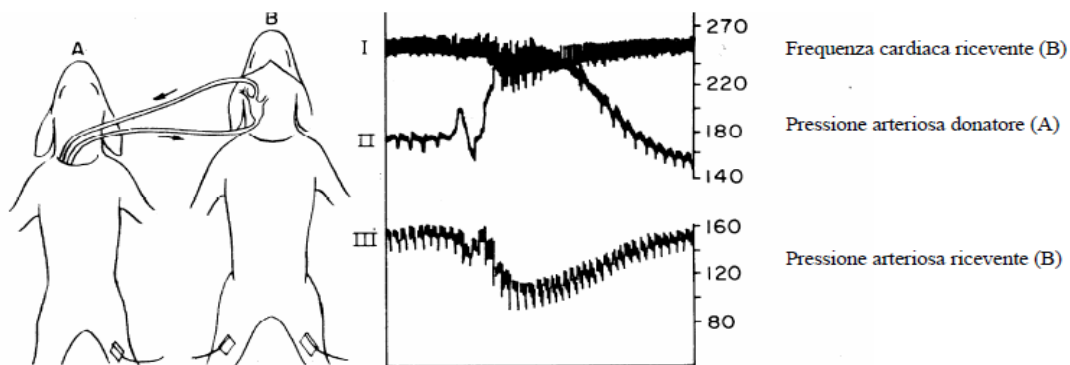
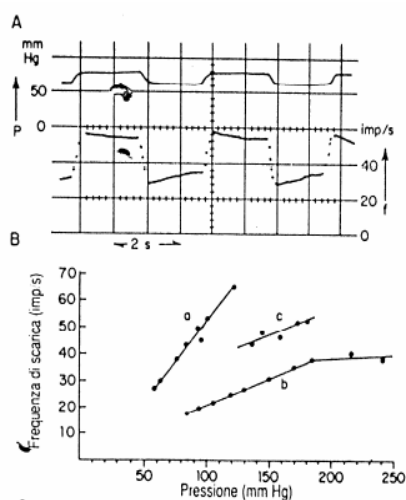


FIG. 3. - Preparazione impiegata da Heymans³⁴ per studiare i riflessi pressocettori. Un cane ricevente (B) è disposto in modo che le sue carotidi vengano perfuse con il sangue del cane donatore (A). Il sangue ritorna al donatore dalla vena giugulare del ricevente. In questo esperimento, la pressione arteriosa dell'animale donatore (II) veniva innalzata mediante un'iniezione di adrenalina. Ciò, naturalmente, eleva la pressione nelle carotidi del ricevente e di conseguenza si ha una notevole caduta della pressione (III) nella maggior parte dell'apparato circolatorio del ricevente che è perfuso normalmente. La frequenza cardiaca del ricevente, così, diminuisce (I).

In un altro esperimento di Heymans ho un cane donatore e un cane ricevente; creava a livello dei seni carotidei una circolazione che veniva dal cane donatore e andava al cane ricevente; cioè il sangue passava dalla circolazione del cane donatore nei seni carotidei del cane ricevente.

Quando veniva messa in circolo l'adrenalina che aumenta la pressione arteriosa del donatore, guardavano l'effetto sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa del ricevente: un aumento di pressione nel cane donatore determinava una diminuzione di pressione arteriosa e frequenza cardiaca nel cane ricevente. In questa regione c'è quindi qualcosa che risente dell'aumento della pressione, portando ad una conseguente riduzione della pressione, si tratta cioè di un meccanismo a feedback: se la pressione aumenta in una certa struttura c'è un meccanismo in grado di ridurre tale pressione.

Per capire un meccanismo di questo tipo è necessario andare a vedere in maniera precisa come funzionano questi recettori.



La figura riporta la frequenza di scarica dei recettori; questi recettori meccanici si chiamano anche barocettori in quanto risentono della pressione, quando c'è una variazione di pressione del sangue nell'arteria aorta (indicato dalla seconda linea); si vede quindi che all'aumento della pressione del sangue c'è una certa frequenza di scarico da parte di questi recettori.

Ciò vuol dire che questi recettori in via afferente portano delle informazioni sulla pressione e si può fare un esperimento per cui a gradino si aumenta e si diminuisce la pressione più volte, e si va poi a misurare la frequenza di scarica da parte di questi recettori.

C'è sia una frequenza di scarica statica, cioè una risposta statica in cui se si aumenta la pressione c'è una certa frequenza di scarica, se la pressione viene ridotta diminuisce la frequenza di scarica, e c'è anche una frequenza di scarica che varia durante il transiente, cioè quando c'è una variazione di pressione.

Sensibilità statica (dei recettori): rapporto tra la variazione della frequenza di scarica e la variazione di pressione; questa viene misurata in "impulsi al secondo/mmHg"

Sensibilità dinamica: rapporto tra la variazione di frequenza di scarica e la variazione della pressione nel tempo; questa viene misurata in "impulsi al sec/mmHg al sec"

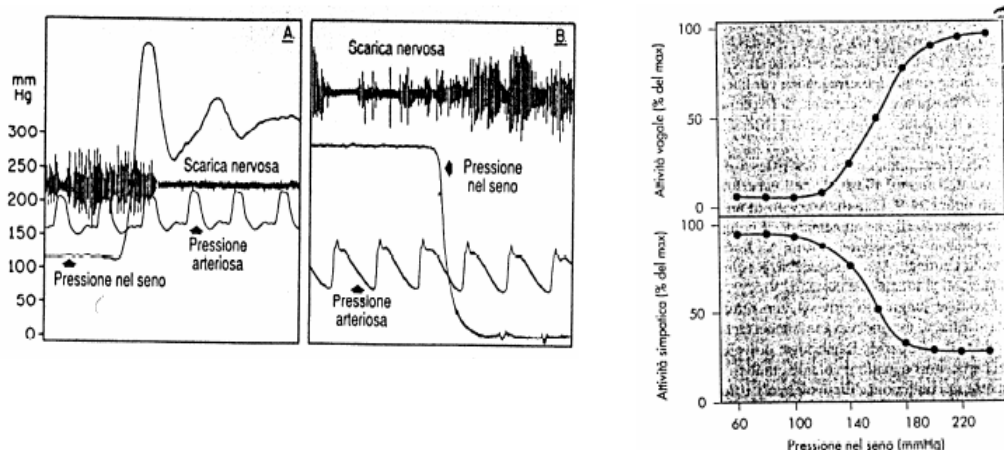
Quindi con l'aumento della pressione si ha l'aumento della frequenza di scarica e ci sono recettori di tipo diverso nel senso che hanno una sensibilità statica diversa.

La stimolazione vagale è più rapida della stimolazione parasimpatica perché implica un meccanismo trasduzionale all'interno della cellula più corto. Il controllo della frequenza cardiaca parte dai barocettori, recettori della pressione arteriosa media presenti nell'arco aortico e nei seni carotidei. L'occlusione delle arterie carotidi porta all'aumento della pressione arteriosa media perché c'è un aumento della frequenza cardiaca e della frequenza e della profondità del respiro e questo è la partenza per un meccanismo a feed back negativo riflesso; il punto d'inizio di questo sistema di controllo è a livello dei barocettori. Quando la pressione aumenta parte la scarica dei barocettori. Se un singolo barocettore viene stimolato con una variazione di pressione e qui si registra la frequenza (numero di impulsi al secondo, numero di potenziale d'azione che presentano i recettori nell'unità di tempo), riportando il valore stazionario (valore di frequenza mantenuta costante nel tempo), si vede che la frequenza di scarica in funzione della pressione è diversa per differenti recettori: le relazioni possono essere diverse per i diversi barocettori.

La sensibilità statica è la variazione di frequenza di scarica in funzione della variazione di pressione data dalla pendenza della retta, la sensibilità dinamica invece è definita come la variazione del numero di impulsi al secondo in rapporto alla variazione di pressione nell'unità di tempo (cioè per quanto rapidamente varia la pressione).

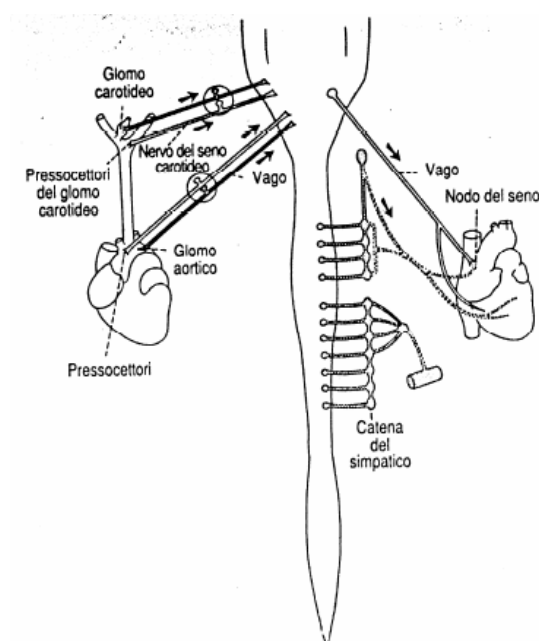
In via afferente al midollo allungato arriva l'informazione dai barocettori, in questa regione ci sono centri nervosi a livello basso del Sistema Nervoso Centrale che danno efferenze.

La pressione nel seno carotideo va da 120 a 300 mmHg, se questa viene portata intorno a 300 mmHg si può valutare cosa succede alla pressione arteriosa e a una di queste fibre motorie simpatiche del SNA simpatico. Si vede che l'attività delle fibre diminuisce, la scarica non c'è più, quindi la stimolazione dei seni carotidei fa ridurre l'attività del SN simpatico. La pressione arteriosa non varia se il sistema è ben regolato. Quando lo stimolo è rappresentato dalla riduzione della pressione nel seno carotideo, ho un aumento della frequenza di scarica, quindi aumenta la sua attività del SN simpatico grazie ai barocettori.



Nella figura a sinistra ho tre tracce: pressione del seno carotideo, l'attività del barocettore, fibra vagale cardiaca che va ad innervare direttamente il cuore (regione del nodo seno atriale).

Se la pressione del seno carotideo aumenta, l'attività del barocettore aumenta, la fibra vagale cardiaca aumenta la frequenza dei potenziali d'azione; quindi l'aumento della pressione del seno carotideo porta ad un aumento dell'attività del parasimpatico e una riduzione dell'attività del Simpatico (figura a destra).



Il cuore ha afferenze verso la regione bulbare, la regione del sistema nervoso simpatico corre parallela al midollo spinale, la regione del parasimpatico è rostrale e caudale. Dall'arco aortico e dai seni carotidei vanno le informazioni verso il SNC; dal SNC sia la componente parasimpatica, in particolare quella del nervo vago riguardo al cuore, sia la componente del simpatico vanno ad innervare il cuore in corrispondenza del nodo seno atriale e nodo atrio ventricolare e il sistema nervoso simpatico innerva a livello dei miociti ventricolari, regolandone la contrattilità. Il SN simpatico oltre ad innervare il cuore, cambiandone frequenza e contrattilità, va anche ad innervare la muscolatura liscia dei vasi, così le arteriole riducono il loro

diametro e quindi aumentano la resistenza periferica.

Diagramma a blocchi che spiega il controllo o riflesso barocettivo, consiste nella regolazione della pressione arteriosa tramite il SNA, la cui azione inizia dai barocettori. Il controllo barocettivo avviene perché la pressione arteriosa è data da:

$$Pa = GS \cdot f \cdot R = GC \cdot R$$

Cambiare la pressione arteriosa allora significa cambiare uno o più di questi parametri.

Se la pressione arteriosa media diminuisce, il sistema opera in modo tale che aumenti l'attività del SN simpatico, si riduce quella del parasimpatico e già questi due fattori da soli determinano un aumento della frequenza cardiaca, aumentando questa, aumenta la pressione arteriosa, ma aumenta anche la resistenza periferica a livello delle arteriole e quindi di nuovo aumenta la pressione arteriosa, stimolando il simpatico però aumenta anche la gittata sistolica e ancora aumenta la pressione arteriosa.

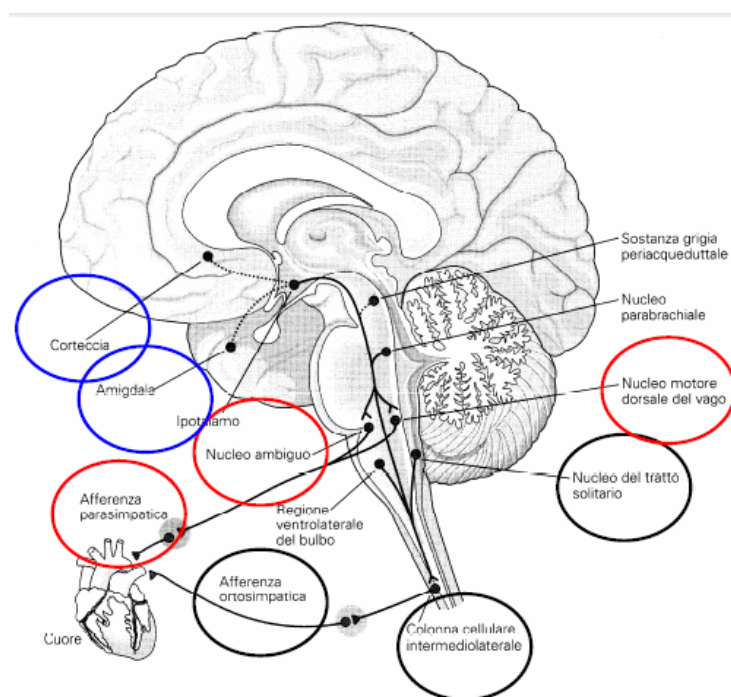
Dunque ci sono 3 parametri fondamentali per poter variare la pressione arteriosa sono: la gittata sistolica, la frequenza cardiaca e la resistenza periferica.

Se c'è un aumento di pressione arteriosa, questo viene avvertito dai barocettori a livello dell'arco aortico e a livello dei seni carotidei, i barocettori entrano in funzione e inviano l'informazione al midollo allungato (bulbo dove sopra c'è il cervelletto). Questo aumento di pressione fa sì che vengano attivati il SN simpatico e parasimpatico (vago), l'uno diminuisce la sua attività, l'altro la aumenta.

L'aumento dell'attività del parasimpatico riduce la frequenza cardiaca, questo controllo avviene perché le fibre afferenti del parasimpatico vanno a livello del nodo seno atriale e atrio-ventricolare.

L'aumento dell'attività del Simpatico aumenta la frequenza cardiaca, la gittata sistolica (perché aumenta la contrattilità cardiaca) e la resistenza periferica. Il prodotto tra frequenza cardiaca e gittata sistolica dà la gittata cardiaca.

Se la pressione arteriosa aumenta, aumenta l'attività parasimpatico, diminuisce quella del simpatico, quindi diminuisce la frequenza cardiaca, diminuisce la gittata sistolica, diminuisce la resistenza periferica, aumentando il diametro dei vasi. Ad un aumento della pressione arteriosa corrisponde allora una riduzione



della pressione arteriosa grazie ad un controllo a feedback negativo operato da strutture che si trovano a livello del SNC.

Nei centri nervosi superiori a livello del midollo allungato ci sono centri di controllo per la frequenza non dovuta a resistenza o ad altro.

Afferenza al parasimpatico parte da due nuclei, motore dorsale del vago ed ambiguo nell'uomo.

L'afferenza al simpatico (ortosimpatico) parte dalla colonna cellulare intermedio laterale nel midollo spinale e questa a sua volta è controllata dalla regione ventro-

laterale del bulbo e dal nucleo del tratto solitario.

Sui nuclei arrivano informazioni dal nucleo para-brachiale, ma anche da strutture di amigdala (deputata all'emozione) e corteccia che fanno variare la frequenza cardiaca in base all'ambiente esterno (assassino dietro la porta in un film): questo è il collegamento tra la vita vegetativa e quella di relazione (svolta a livello corticale) attraverso sinapsi con neuroni a livello più basso del sistema nervoso centrale.

Il sistema effettore è controllato dal sistema nervoso autonomo ed è corrispondente al cuore ed ai vasi, fa cambiare GC*Rp. Il blocco di retroazione sono i barocettori, riportano il segnale ai barocettori. Il blocco di confronto è all'interno del sistema nervoso centrale, dal blocco di confronto c'è un segnale di errore del sistema dato dal segnale di riferimento meno il segnale retroazionato. Se infatti si verifica un aumento della pressione arteriosa, aumenta $s\beta$ e diminuisce conseguentemente il segnale errore, quindi diminuisce l'attivazione degli effettori. Anche la pressione arteriosa diminuisce, diminuisce allora $s\beta$ e il segnale errore aumenta e ciò porta tramite gli effettori ad un aumento della pressione arteriosa media. Comunque è stato assunto che il segnale di riferimento rimanga costante, ma se questo aumenta, il segnale d'errore aumenta e la pressione arteriosa aumenta.

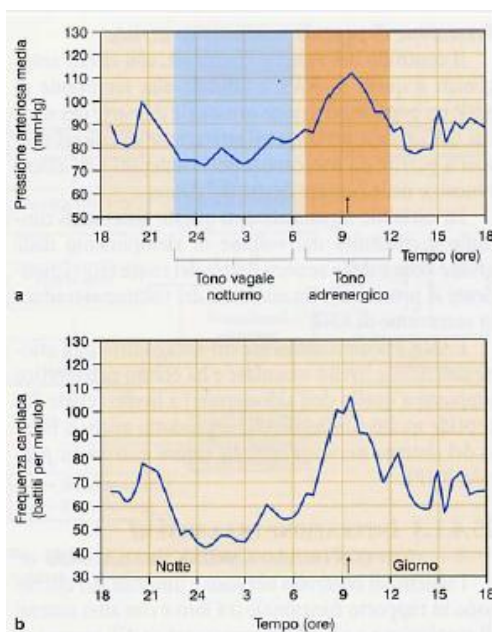


Fig. 25.40 Correlazione fra variazioni della pressione arteriosa (a) e della frequenza cardiaca (b) durante le ventiquattro ore in un soggetto conscio. Si noti come nella gran parte dei casi le variazioni di frequenza e pressione siano consensuali. Ciò riflette necessariamente una variazione del valore di riferimento (*set-point*) sul quale il controllo barocettivo opera (ridisegnata da L.H. Opie, *Heart physiology from cell to circulation*, Lippincott Williams & Wilkins).

maggiori.

Questi meccanismi possono anche essere regolati dalla luce, da fattori esterni.

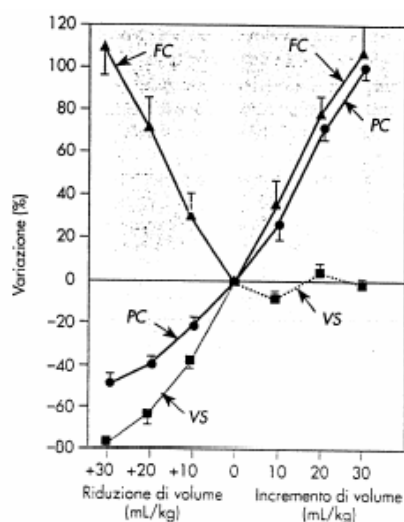
Esperimento: Si misura la variazione di 3 parametri, la frequenza cardiaca, la portata cardiaca e il volume sistolico nel caso di riduzione e aumento di volume di sangue. $PC = VS \cdot fc$.

Esperimento: Nell'arco di 24h si registra sia la pressione arteriosa che la frequenza cardiaca. Ho due tracciati: l'andamento temporale del valore medio della pressione arteriosa ed la frequenza cardiaca in battiti al minuto.

La pressione arteriosa ha andamento ciclico, quasi circadiano, la frequenza cardiaca ha gli stessi cambiamenti. Il riflesso barocettivo non funziona perché la pressione non dovrebbe diminuire. Su tempi lunghi c'è un adattamento dei barocettori, se avviene lentamente nel tempo non funziona, funziona in tempi di minuti. Il valore di riferimento cambia durante il giorno, ha delle oscillazioni circadiane, determinando così la variazione della frequenza cardiaca in fase.

Tono vagale notturno: pressione e frequenza minore.

Tono vagale diurno o adrenergico: pressione e frequenza



Riduzione del volume di sangue diminuisce la gittata cardiaca, diminuisce la pressione arteriosa per riflesso barocettivo, quindi aumento della frequenza cardiaca e il volume sistolico diminuisce (a sx).

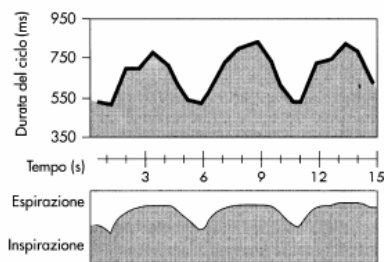
Se ho l'aumento della gittata cardiaca (a dx) aumenta la pressione arteriosa, dovrebbe diminuire la frequenza cardiaca ma invece aumenta, ciò significa che non funziona il riflesso barocettivo. Infatti, la frequenza cardiaca non è controllata solo dal riflesso barocettivo, ma anche dal riflesso di Bainbridge, evidente soprattutto quando c'è un aumento di volume in circolo. Es durante trasfusione aumenta il

volume di sangue oppure quando c'è un eccessivo consumo di liquidi, il riflesso porta ad un aumento della frequenza cardiaca senza far variare la contrattilità cardiaca.

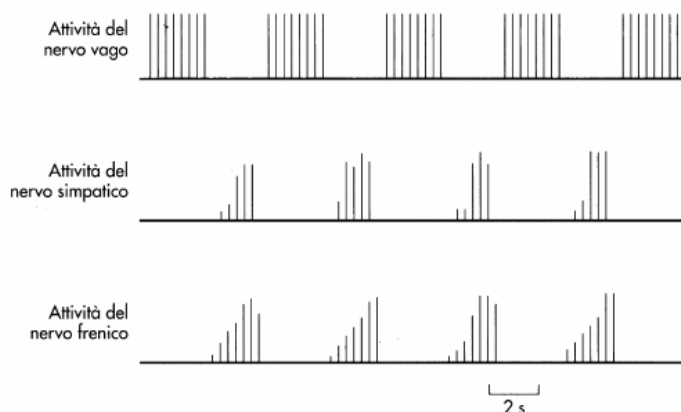
Questo riflesso fu scoperto perché Bainbridge vide che l'infusione di sangue o soluzione fisiologica in vena provoca un'accelerazione cardiaca, che si verifica quando la pressione venosa centrale aumenta in modo da distendere il lato destro del cuore, il riflesso è abolito dalla sezione bilaterale dei vasi (? REC45:15). Con infusione endovenosa c'è un aumento sul lato destro del cuore, questo stimola dei recettori a livello cardiaco, atriali che operano a bassa pressione, questo fa sì che ci sia un'informazione che va verso il SNC e la loro stimolazione attiva il riflesso Bainbridge. Tale riflesso induce un aumento della frequenza cardiaca, il riflesso BB ha funzione con il riflesso barocettivo. Tutti e due funzionano ma operano in modo opposto, uno aumenta la frequenza cardiaca e l'altro la diminuisce. Quando c'è un aumento della pressione arteriosa, non vengono stimolati solo recettori atriali ma anche alcune cellule dell'atrio destro che secernono una proteina, che è il peptide natriuretico atriale (ANP) e che agisce da diuretico, agendo a livello renale ed aumentando la filtrazione glomerulare, favorisce la diuresi, l'eliminazione dell'acqua e del cloruro di sodio, riducendo così il volume di sangue in circolo.

In generale la stimolazione di questi recettori a bassa pressione porta l'informazione al sistema nervoso centrale, agisce a livello dell'ipotalamo riducendo la secrezione di ADH o vasopressina e favorisce l'eliminazione di acqua per diminuire il volume. Inoltre, la stimolazione di cellule atriali fanno sì che venga liberato HT e questo agisce a livello renale aumentando la velocità di filtrazione glomerulare, in questo modo è più facile eliminare acqua e cloruro di sodio.

Funzionalmente il riflesso BB opera in modo da ridurre i liquidi a livello circolatorio.



■ **Figura 24-10** Aritmia sinusale respiratoria in un cane non anestetizzato a riposo. Si noti che la lunghezza del ciclo cardiaco aumenta durante l'espirazione e si abbrevia durante l'inspirazione. (Modificato da Warner MR et al: *Am J Physiol*, 25:H1134, 1986.)



■ **Figura 24-11** Fluttuazioni respiratorie registrate dai nervi efferenti in un cane anestetizzato. Si noti che l'attività nervosa del simpatico è in fase con l'attività del nervo frenico (che provoca le contrazioni del diaframma) mentre l'attività del vago si verifica negli intervalli di attività del nervo frenico. (Ridisegnato da Kollai M e Koizumi K: *J Auton Nerv Syst* 1:33, 1979.)

La frequenza cardiaca è controllata anche dal respiro. Si definisce aritmia sinusale respiratoria la frequenza cardiaca che varia con la variazione dell'attività respiratoria. L'andamento temporale dell'inspirazione (in

basso) ed espirazione (in alto), il ciclo cardiaco diminuisce con l'inspirazione ed aumenta con l'espirazione, ha un andamento ciclico, aritmia sinusale respiratoria, andamento periodico che varia con l'attività respiratoria.

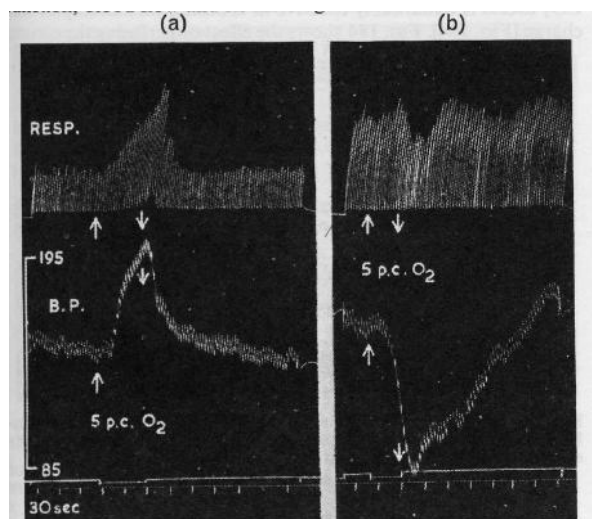


FIG. 181. Cat. Effect of breathing 5 per cent O_2 spontaneously. *a* before, *b* after cutting the sinus and vagus nerves.

durante l'inspirazione diminuisce l'attività del nervo vago e aumenta l'attività del simpatico, quindi la frequenza cardiaca aumenta per l'attività del parasimpatico. Difatti, l'attività avviene nel giro di pochi secondi, allora è un'attività vagale, se la frequenza cardiaca fosse controllata dal parasimpatico sarebbe più lento.

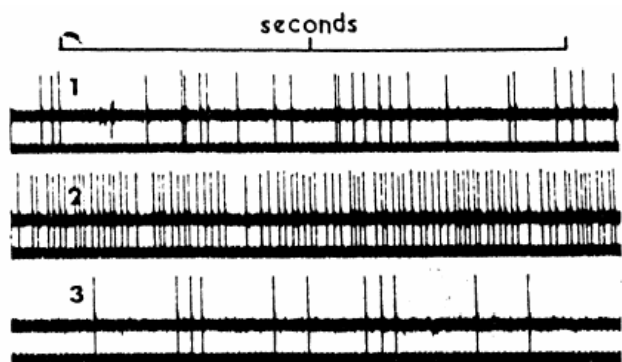


FIG. 115. Electroneurogram of single chemoreceptor unit of the carotid sinus nerve.

Record 1. Common carotid artery patent.

2. Common carotid artery clamped.

3. Common carotid artery patent.

B.P. unchanged by these manoeuvres because the carotid sinus nerve is cut.

Time records below each neurogram = 50 c/sec.

In figura si ha l'attività respiratoria, azione del sangue e marcatempo. Al preparato viene fatta respirare un'aria al 5% di Ossigeno (di norma 21%), un'aria povera di O₂, perciò aumenta la pressione arteriosa e l'attività respiratoria (frequenza e profondità del respiro). A livello dell'arco aortico e dei seni carotidei ci sono anche recettori che risentono della componente chemiorecettiva, a seconda delle quantità di O₂ e CO₂ disciolte nel sangue. In fig. si ha la registrazione da un singolo chemiocettore da seno carotideo in 3 diverse

condizioni: 1. Quando arteria carotide comune è aperta, questa è la frequenza di scarichi di potenziali. 2. Quando si chiude l'arteria carotide comune. 3. Quando l'arteria viene riaperta. Quando chiudo l'arteria carotide, il sangue non arriva, quindi c'è mancanza di O₂ e aumento CO₂, il chemorecettore invia l'informazione al sistema nervoso centrale.

La prima risposta è data dai barocettori, la terza è l'attività dei chemocettori. Le tracce a destra sono registrate da chemocettore quando in soluzione fisiologica vengono messe CO₂ e O₂ in pressioni parziali. Se aumenta la pressione parziale di CO₂ aumenta la frequenza di scarica (caso 1 e 2), se diminuisce la pressione parziale di O₂ (caso 3 e 4) aumenta la frequenza di scarica. Se ho entrambe le situazioni ho il massimo aumento della frequenza di scarica. Mandano l'informazione verso il SNC nella regione bulbare.

Nel grafico (a) è riportata la variazione di volume minuto respiratorio, la quantità di aria scambiata nell'unità di tempo. In un preparato si vede che aumentando il volume minuto respiratorio, aumenta la frequenza respiratoria. In un preparato, invece, con polmoni collassati, se le concentrazioni di O₂ diminuiscono, diminuisce la frequenza cardiaca, quindi togliendo i polmoni il controllo centrale fa diminuire la frequenza cardiaca al diminuire della concentrazione di O₂.

Facendo questi esperimenti, è possibile capire che a livello di chemorecettori periferici se stimolati tramite il centro respiratorio bulbare, questi determinano un aumento dell'attività respiratoria. Loro mandano informazione al sistema nervoso centrale ed in via efferente si ha l'attivazione del muscolo diaframma. L'aumento dell'attività respiratoria porta ad aumentare la distensione polmonare e sempre barocettori portano informazioni al centro cardiaco (vagale) bulbare, che inibito porta ad aumento della frequenza cardiaca. Ecco perché quando durante la fase di inspirazione si distendendo i polmoni si stimola i meccanorecettori che mandano informazione al SNC e inibiscono il centro vagale bulbare cardiaco ed in questo modo la frequenza cardiaca aumenta. Togliendo la via sotto, con i polmoni collassati, la diminuzione

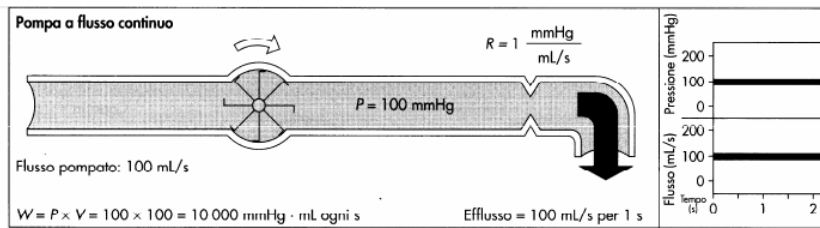
della concentrazione di ossigeno porta ad una diminuzione della frequenza cardiaca, rimane il segnale che va direttamente ad aumentare l'attività del centro cardiaco vagale del bulbo e quindi si riduce l'attività cardiaca.

Riassumendo: ci sono due effetti, primario che parte da chemorecettori e va a stimolare il centro cardiaco bulbare del vago, il secondario passa attraverso i recettori, per cui l'aumentata distensione polmonare riduce l'attività bulbare cardiaca e questo porta ad un aumento della frequenza cardiaca.

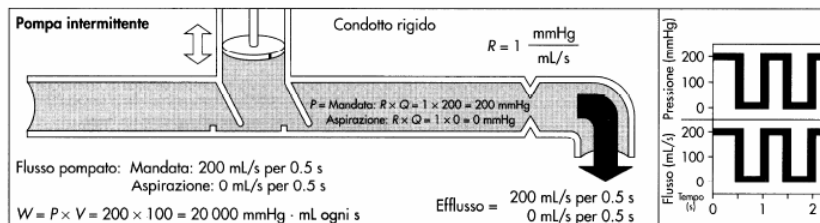
Ipocapnia riduce la concentrazione di CO₂, inibisce l'attività, e stesso effetto: aumenta l'attività respiratoria. E' importante per il controllo dell'acidità del liquido.

Mettendo insieme i controlli agiscono tutti insieme e quando varia l'attività respiratoria varia la pressione intratoracica, varia il volume polmonare, si ha così l'attività dei meccanorecettori che inibiscono il centro cardiaco bulbare, l'attività respiratoria, invece, eccita il centro di controllo bulbare. Allora variando la pressione intratoracica ad ogni atto respiratorio aumenta il ritorno venoso, e quindi viene attivato il riflesso BB, che riduce l'azione del vago. L'aumento del ritorno venoso aumenta la gittata cardiaca e quindi entra in funzione il riflesso barocettivo che aumenta in questo caso l'attività del vago.

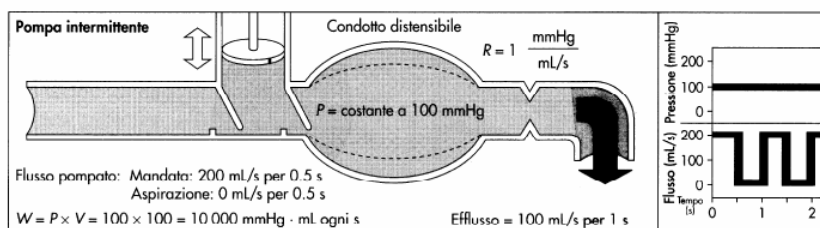
Durante l'inspirazione il centro respiratorio bulbare eccita tramite l'azione primaria il centro cardiaco bulbare, quindi la frequenza aumenta. Con l'aumento della pressione intratoracica, c'è aumento di ritorno venoso tramite il riflesso di BB, il centro cardiaco bulbare viene inibito e la frequenza cardiaca aumenta. Se c'è un aumento di ritorno venoso per la gittata di Starling, c'è un aumento della gittata cardiaca, quindi riflesso barocettivo e così la frequenza cardiaca diminuisce. L'effetto secondario è maggiore rispetto a quello primario in condizioni normali.



A, il flusso è stazionario (continuo) e la pressione rimane costante, indipendentemente dalla distensibilità del condotto.



B, il flusso prodotto dalla pompa è intermittente; è continuo per metà del ciclo e si arresta durante l'altra metà. Il condotto è rigido, e quindi il flusso prodotto dalla pompa durante la fase di mandata dello stantuffo deve uscire attraverso la resistenza durante gli stessi 0.5 secondi della fase di lavoro. La pompa deve compiere un lavoro doppio del lavoro eseguito dalla pompa in A.



C, la pompa lavora come in B, ma il condotto è distensibile e questo provoca un perfetto filtraggio della pressione; in altri termini, la pressione è continua e anche il flusso attraverso la resistenza è continuo. Il lavoro in C è uguale a quello in A.

Il cuore è una pompa intermittente perché a differenza di una continua riesce a dare un flusso non continuo in uscita attraverso un condotto. Se si prende un condotto dotato di una pompa, che rappresentano l'arteria e il cuore, se questa è una pompa continua perché girando riesce a mantenere il flusso costante e se si riporta il flusso e la pressione in funzione del tempo, otteniamo che il flusso costante è pari a 100 ml in un secondo, la pressione invece è pari a 100 mmHg, derivata dal prodotto tra il flusso costante e la resistenza periferica. Il lavoro svolto da una pompa continua

nell'unità di tempo, cioè in un secondo, è pari al prodotto tra la pressione e il volume: $100 \text{ mmHg} \times 100 \text{ ml} = 10\,000 \text{ mmHg ml}$.

Se la pompa è intermittente, la situazione cambia, si ha, infatti, una fase premente, in cui la fase manda fluido che si alterna ad una fase aspirante. La pressione che segue il flusso ha lo stesso andamento. Se si calcola il lavoro fatto da questa pompa, se si vuole mantenere mediamente lo stesso flusso, la pompa deve liberare 200 ml, perché mediamente ne voglio 100 e quindi consuma di più. Allora il lavoro, $E = P \times V = (200 \times 200)/2 + 0 = 20\,000 \text{ mmHg l}$.

Se si considera un sistema con una pompa premente, ma il condotto è cedevole, non rigido, in modo tale che all'immissione di sangue il condotto si deforma, questo funziona da filtro idraulico, cioè smorza le variazioni di pressione, la pressione che spinge il sangue verso una resistenza periferica ha un valore pressoché continuo, pari a 100, mentre il flusso è comunque intermittente. Allora calcolando il lavoro di questa pompa, si ha un lavoro $= (200 \times 100) + 0 / 2 = 10\,000 \text{ mmHg L}$, quindi questa consuma meno energia per mantenere i parametri costanti.