

**Fisiologia**

D.U. Silverthorn

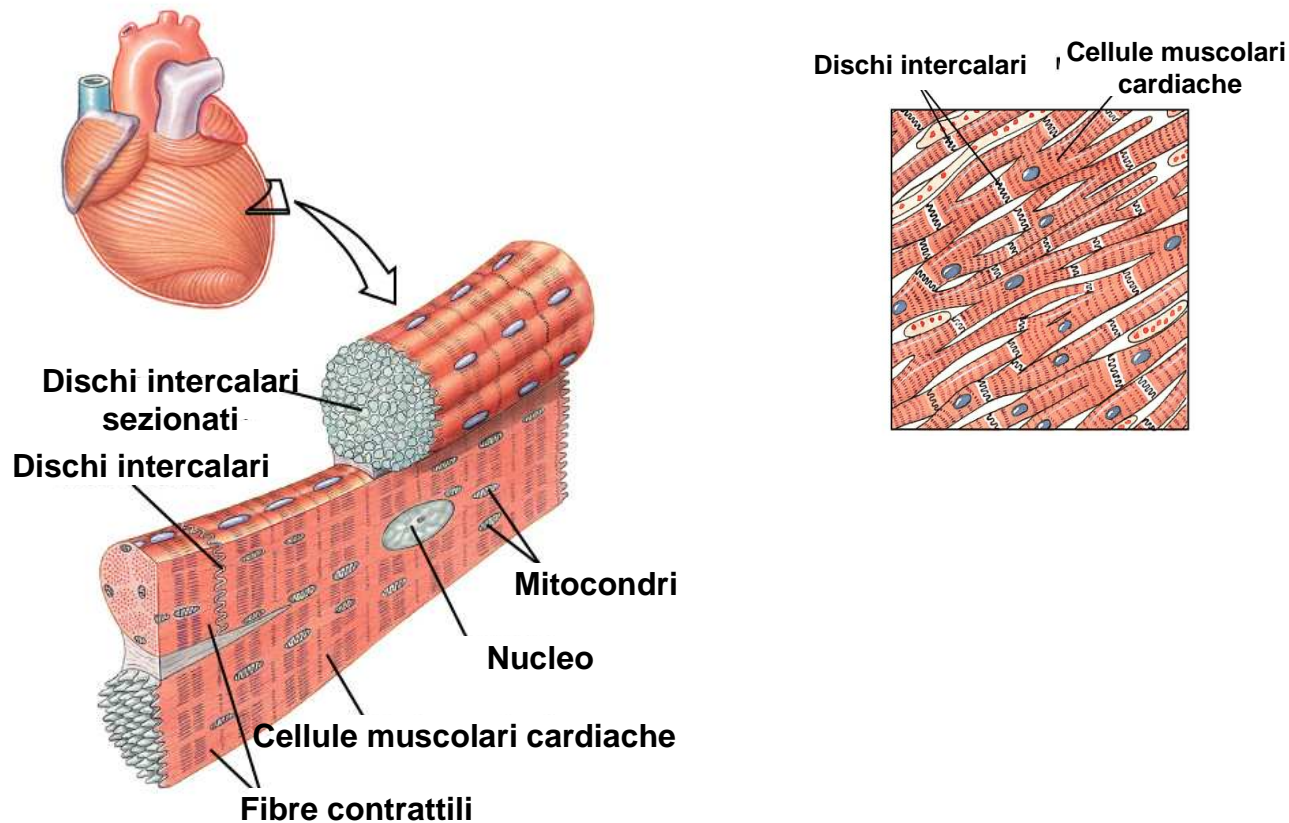
Copyright 2005, 2000 Casa Editrice Ambrosiana



- La contrazione delle cellule degli atri e ventricoli deve essere coordinata e simultanea ed è innescata dal potenziale d'azione (PA) che insorge spontaneamente in porzioni di tessuto cardiaco modificato .
- L'innervazione cardiaca: sistema nervoso autonomo (simpatico e parasimpatico) modula, ma non genera l'attività cardiaca.

**Nel cuore si distinguono tre tipi di fibre muscolari:**

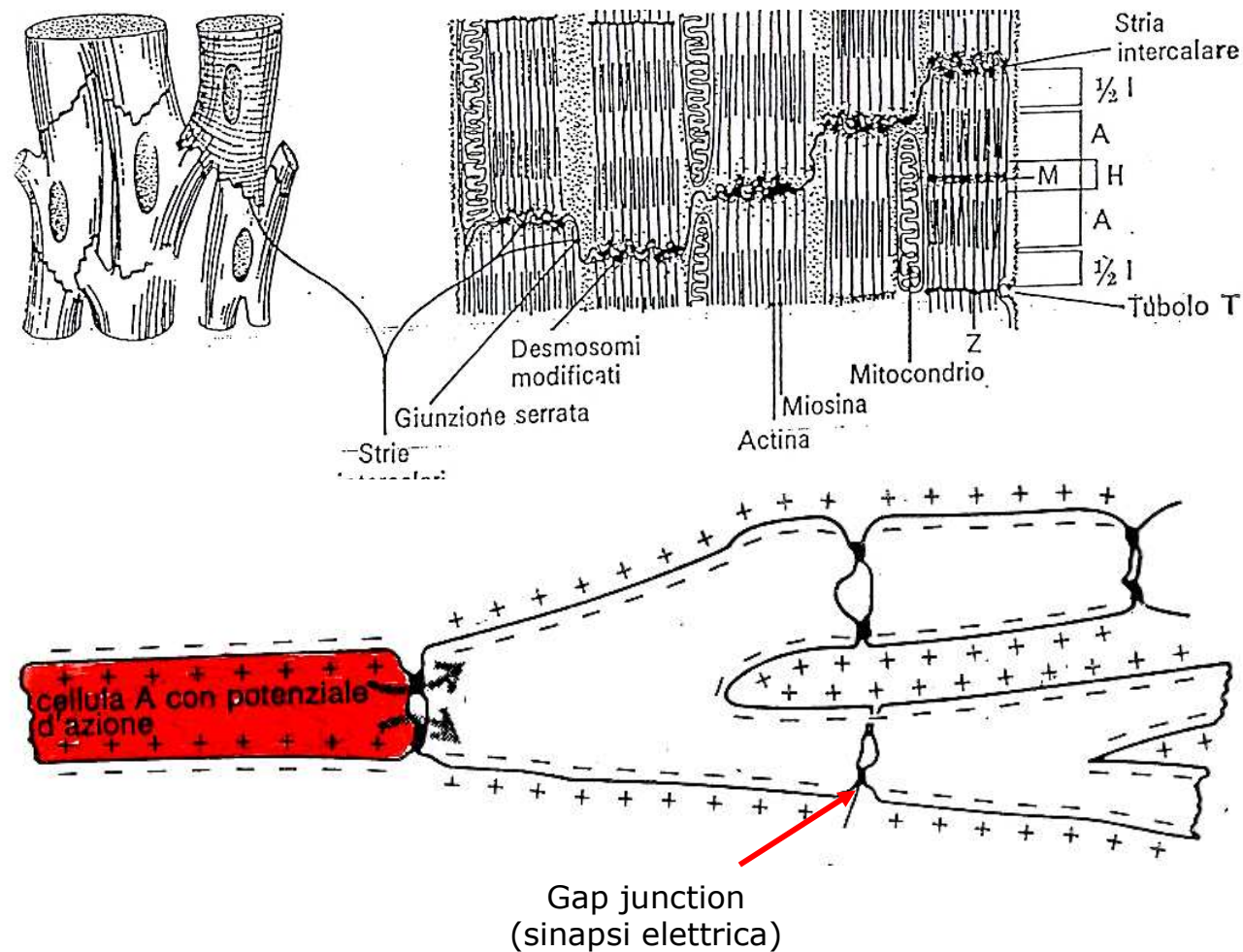
- Fibre del sistema specifico di eccitamento (tessuto nodale): Dotate di autoeccitabilità, generano spontaneamente il PA
- Fibre del sistema specifico di conduzione: Dotate di elevata velocità di conduzione, permettono la propagazione rapida del PA per garantire l'attivazione sequenziale delle varie parti del cuore.
- Fibre del miocardio da lavoro (miocardio contrattile, atri e ventricoli): Vengono attivate dal PA trasmesso dalle fibre muscolari vicine e si contraggono permettendo il lavoro meccanico di pompa.



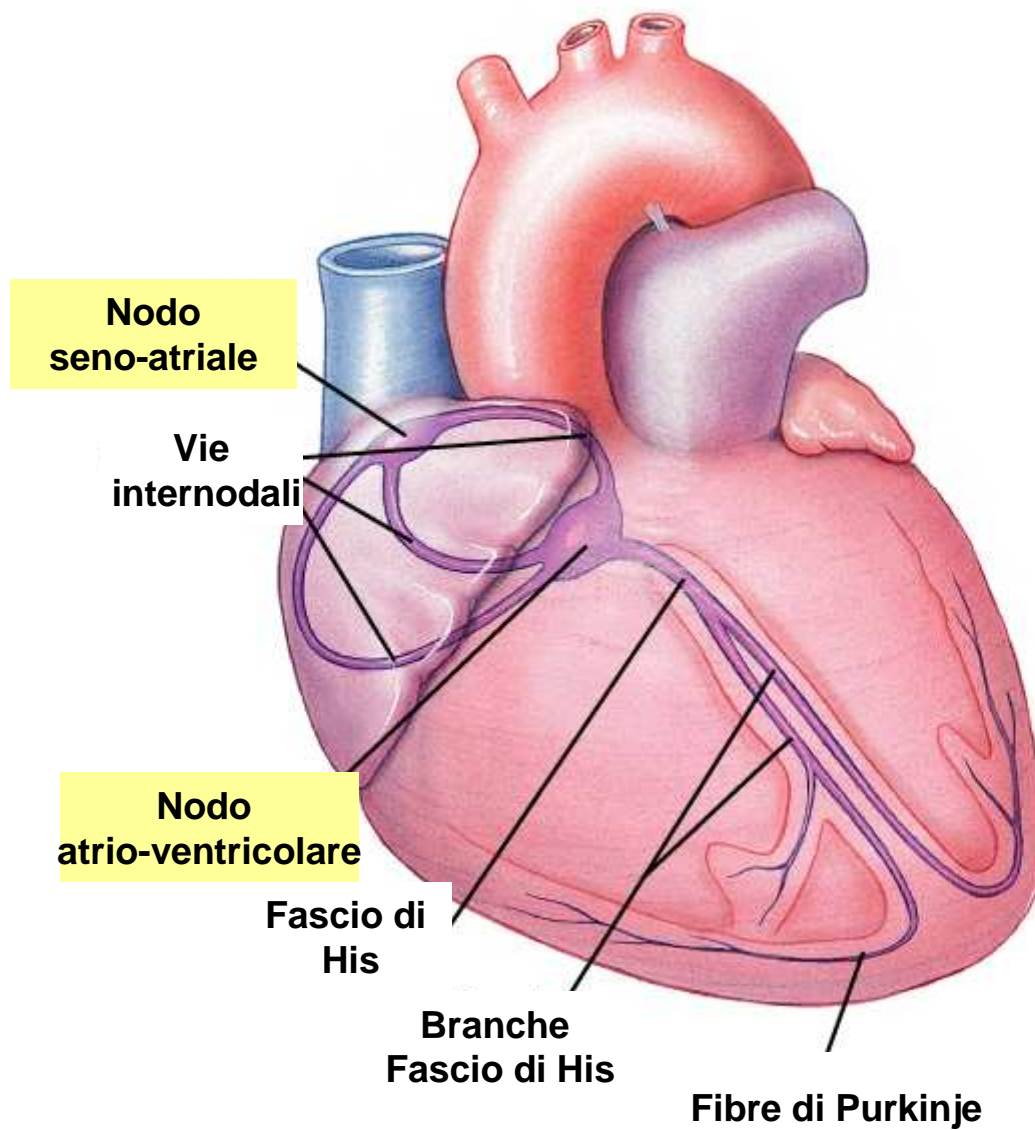
Per assicurare il corretto funzionamento della pompa cardiaca, l'attivazione degli atri deve precedere quella dei ventricoli: **Il generatore del PA (pacemaker) è localizzato a livello atriale.**

Gli atri e i ventricoli devono essere attivati in maniera sincrona: **La propagazione rapida del PA da una cellula cardiaca all'altra è assicurata dalle gap junction (sinapsi elettriche), che permettono al miocardio di comportarsi come un sincizio funzionale.**

# PROPAGAZIONE DEL POTENZIALE D'AZIONE NEL MIOCARDIO



**La velocità di conduzione del PA nelle varie parti del cuore, dipende dal diametro delle fibre e dall'intensità delle correnti depolarizzanti, a loro volta dipendenti dalle caratteristiche del PA (ampiezza e velocità di salita).**



Localizzazione tessuto nodale (autoeccitabile):

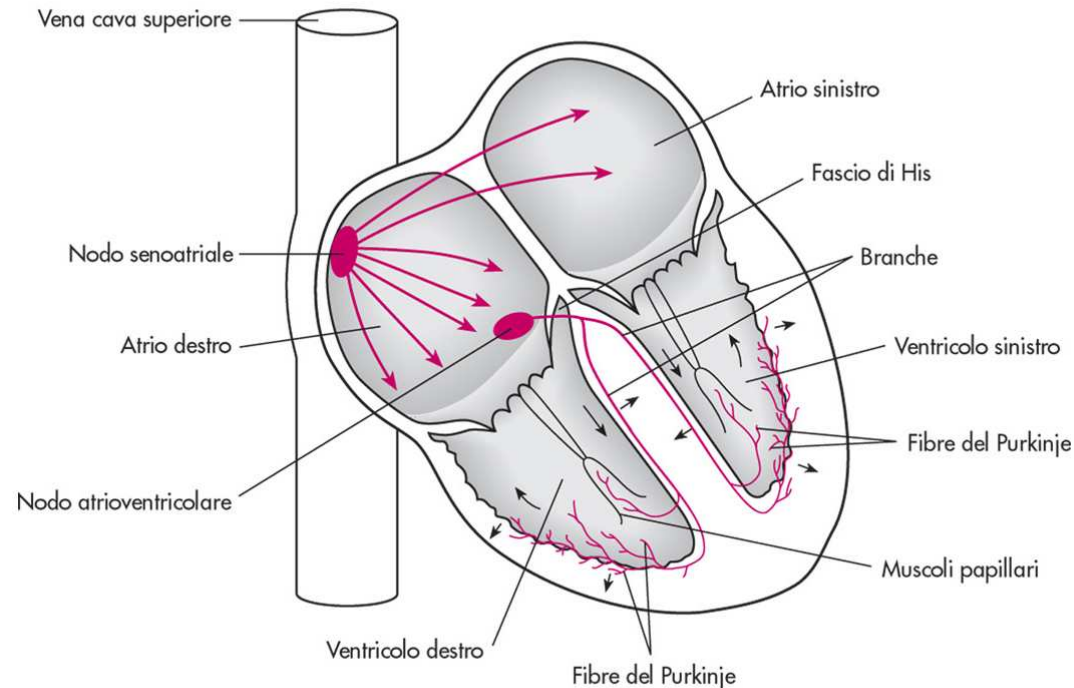
- **Nodo seno-atriale (NSA)**
- **Nodo atrio-ventricolare (NAV)**

Localizzazione tessuto di conduzione:

- **Fasci internodali (atri)**
- **Fascio di His-Purkinje (ventricoli)**

Il generatore (pacemaker) primario del cuore è il **nodo seno-atriale (NSA)**, perché possiede la frequenza di insorgenza del PA più elevata (70/min)

Il ritmo cardiaco normale dipende dalla frequenza del NSA: **Ritmo sinusale**



In condizioni normali, il **nodo atrio-ventricolare (NAV)**, che ha una frequenza intrinseca minore (40-60/min), non manifesta la sua eccitabilità, ma è attivato dal PA che si genera nel NSA. La sua funzione è quella di permettere il passaggio del PA dagli atri ai ventricoli, rallentandone la propagazione. Questo rallentamento è fondamentale per consentire alla contrazione atriale di completarsi, prima che inizi quella dei ventricoli.

Il NAV può assumere il ruolo di pacemaker solo se:

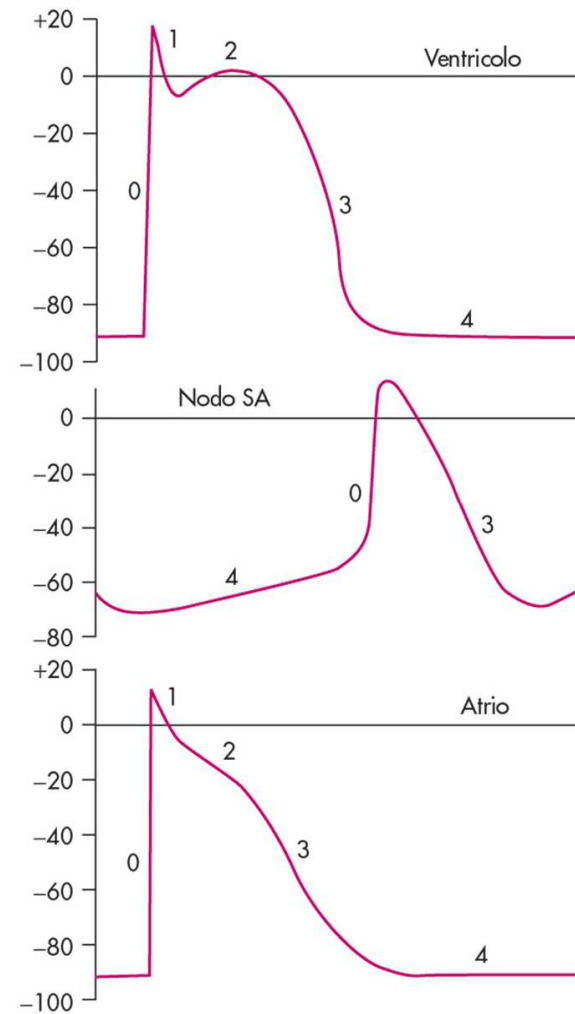
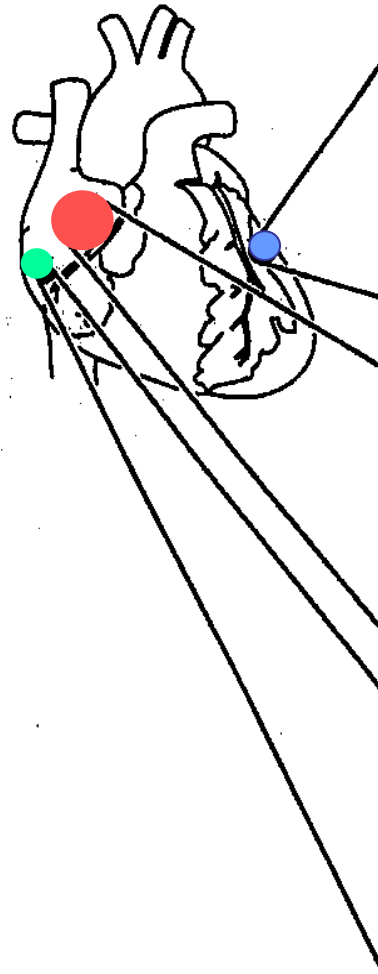
- Aumenta la sua frequenza intrinseca
- Viene depressa la ritmicità del NSA
- Viene interrotta la conduzione NSA → NAV

La frequenza cardiaca in questi casi diventa la frequenza del NAV (**Ritmo nodale**)

Anche il Fascio di His è dotato di autoritmicità (frequenza 15-20/min). In condizioni in cui il ritmo cardiaco sia determinato dal Fascio di His, si parla di **Ritmo idioventricolare**.

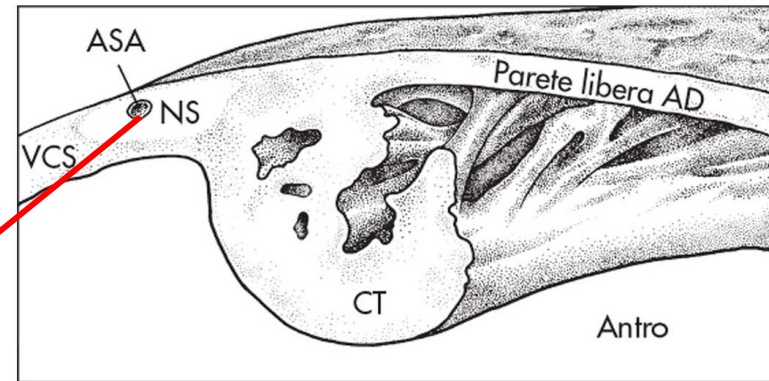
Le cellule del tessuto nodale e quelle degli atri e dei ventricoli hanno caratteristiche elettrofisiologiche e quindi PA diversi:

- **Tessuto nodale**: PA spontaneo lento  $\text{Ca}^{2+}$ -dipendente
- **Tessuto atri e ventricoli**: PA rapido  $\text{Na}^{+}$ -dipendente

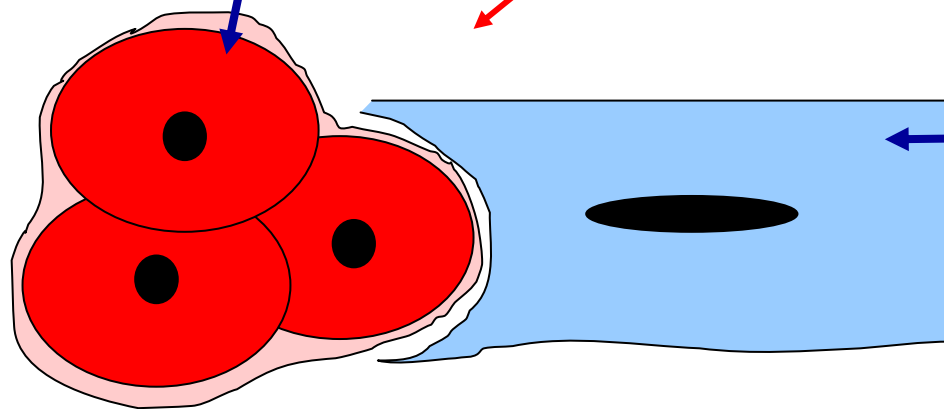




# ORGANIZZAZIONE CELLULE NODO SENO-ATRIALE



Cellule P, pacemaker, generano PA



Cellule T, di transizione, mettono in connessione le cellule P con i miociti atriali

Velocità propagazione PA all'interno del nodo: 0.02-0.1 m/s

## CELLULE DEL TESSUTO NODALE

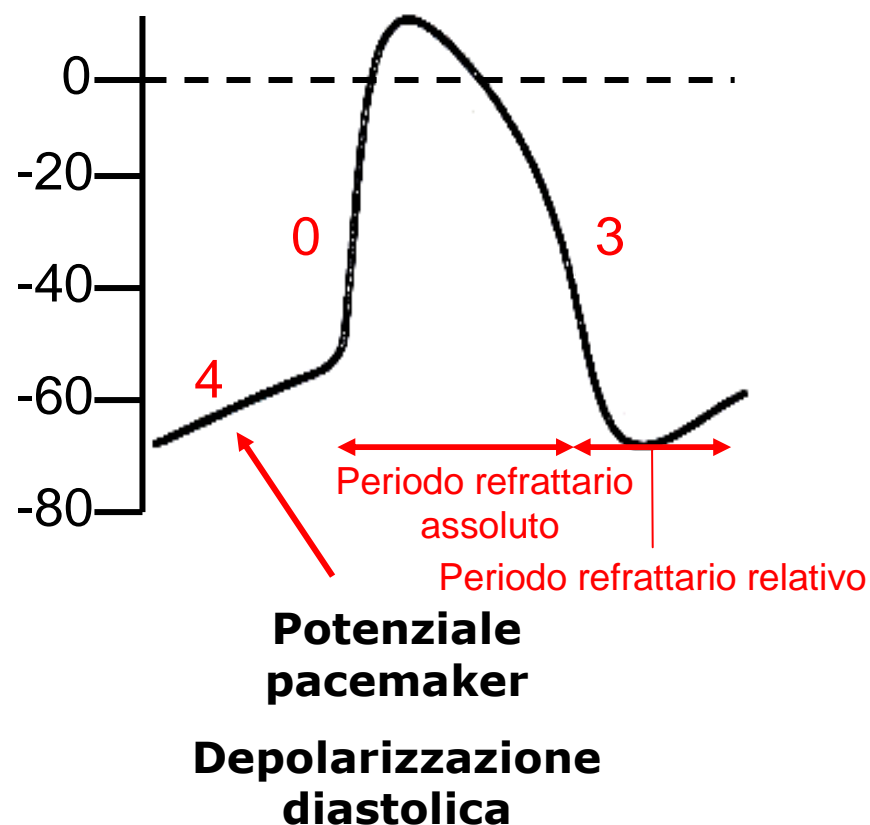
Potenziale di riposo:

**(-65 mV) instabile.  
Depolarizzazione spontanea  
(fase 4 = potenziale pacemaker  
o depolarizzazione diastolica).**

Potenziale d'azione:

**fase di depolarizzazione (fase  
0) lenta ( $\text{Ca}^{2+}$ -dipendente).**

**fase di ripolarizzazione (fase 3,  
 $\text{K}^{+}$ -dipendente)**



## CORRENTI IONICHE DEL TESSUTO NODALE RESPONSABILI DEL POTENZIALE PACEMAKER:

- Corrente pacemaker  $I_f$  (funny current) di  $\text{Na}^+$  e altri cationi:

Attivazione lenta a  $V_m$  tra -70 e -50 mV, (valori normalmente raggiunti alla fine del PA).

Modulata da variazioni dell'AMPc, che sposta la curva di attivazione del canale in funzione del voltaggio ( $\uparrow$ AMPc  $\rightarrow$  attivazione a  $V_m$  meno negativi e viceversa).

- Corrente di  $\text{Ca}^{2+}$  di tipo T:

Attivazione a  $V_m$  -55 mV, responsabile della seconda fase della depolarizzazione.

- Inattivazione corrente di  $\text{K}^+$ , ( $I_{\text{Kir}}$  inward rectifier), normalmente attiva a riposo.

## RESPONSABILI DEL POTENZIALE D'AZIONE:

- Corrente di  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $I_{\text{si}}$  (slow inward) di tipo L:

Attivazione a  $V_m$  -40 mV, responsabile della fase di salita del PA

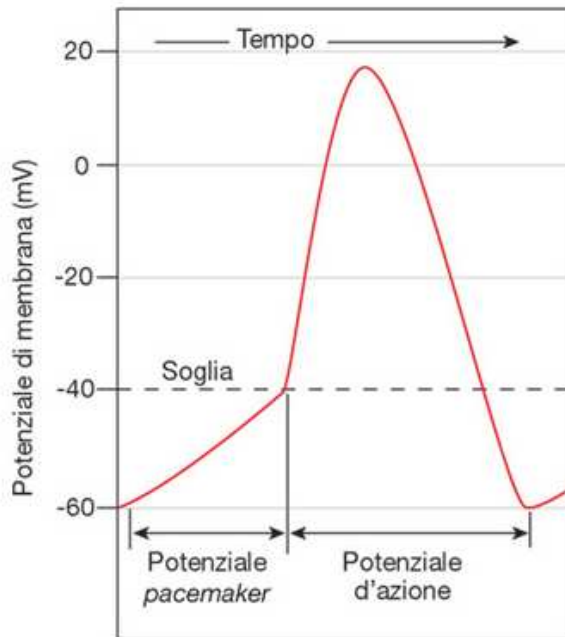
- Corrente di  $\text{K}^+$ ,  $I_{\text{kv}}$ :

Attivazione durante la depolarizzazione del PA, responsabile della ripolarizzazione

Nel tessuto nodale, la corrente di  $\text{Na}^+$  voltaggio dipendente è inattiva al  $V_m$  di riposo.

# Nodo Seno-atriale

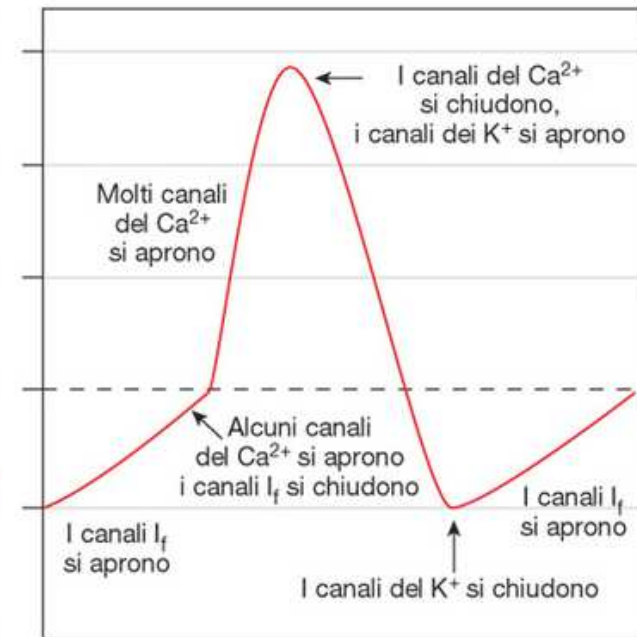
(a) Il potenziale pacemaker diventa gradualmente meno negativo (depolarizzazione) fino a che non raggiunge la soglia, innescando così un potenziale d'azione.



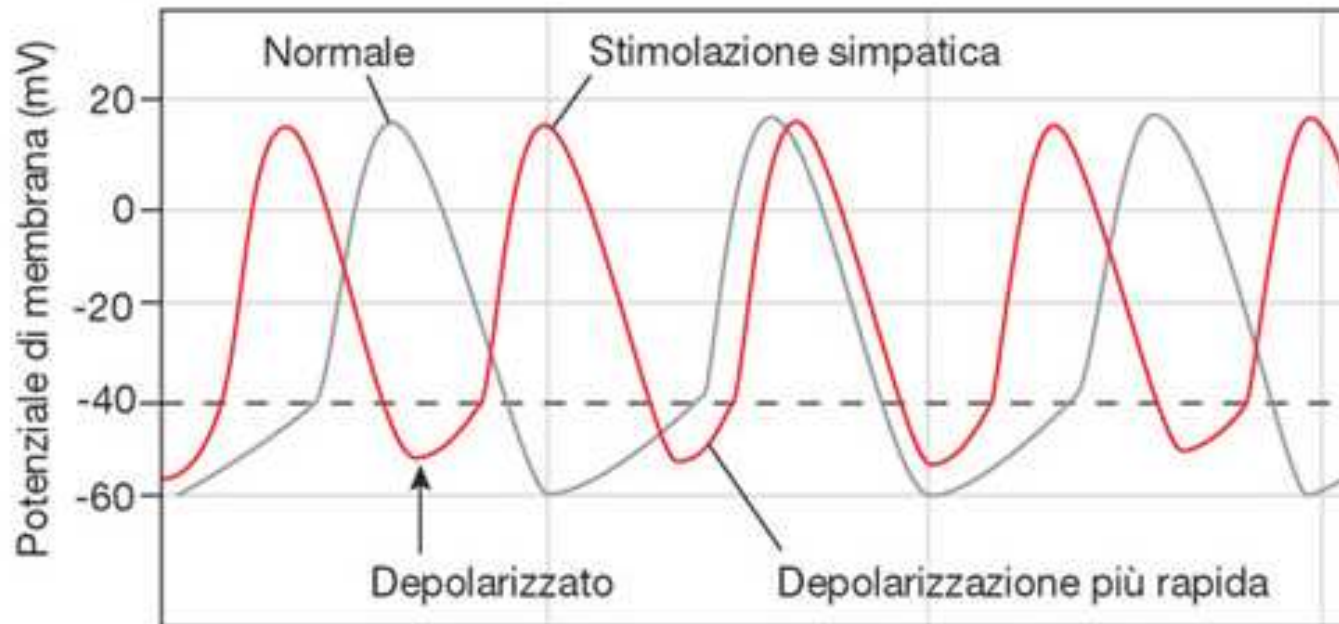
(b) Flussi ionici nel corso del potenziale di azione e del potenziale *pacemaker*.



(c) Stato funzionale dei canali ionici.



Stimolazione simpatico → ↑frequenza cardiaca (**Effetto cronotropo positivo**) + ↑eccitabilità (**Effetto batmotropo positivo**)



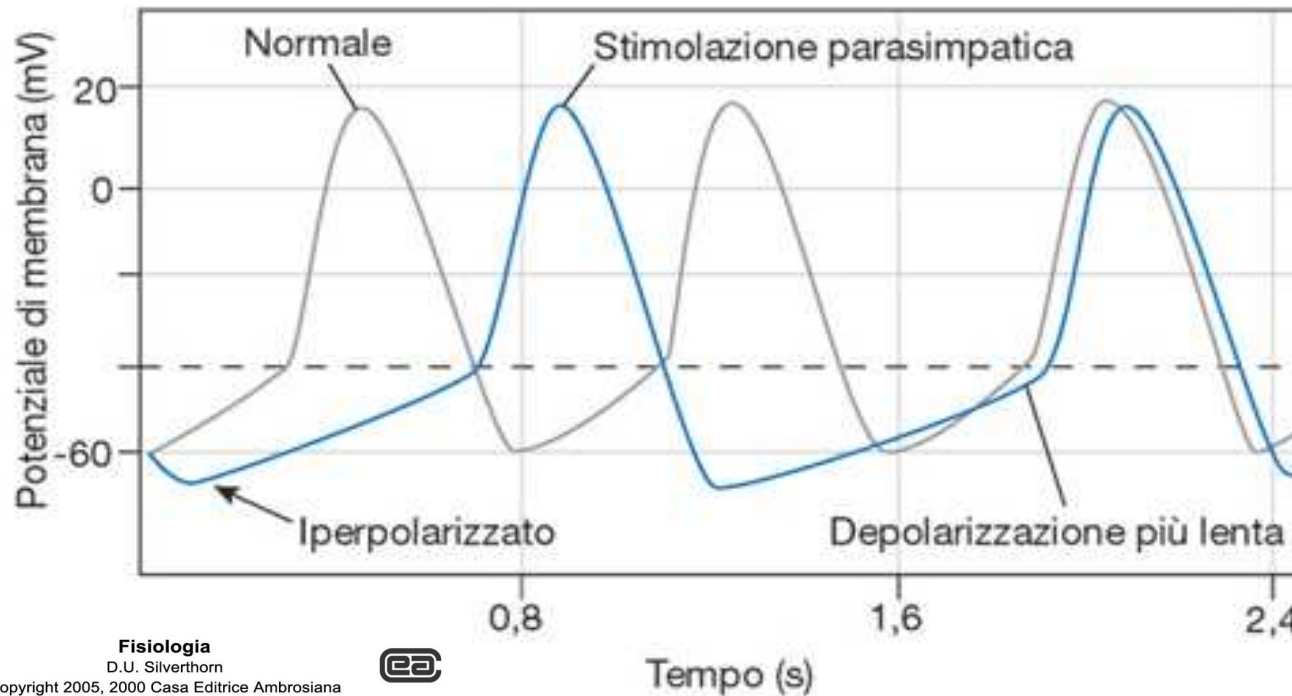
**Noradrenalina + recettori  $\beta_1$**  (accoppiati a proteina  $G_s$ ) → ↑AMPc (attivazione adenilato-ciclastasi).

- ↑AMPc → ↑corrente  $Na^+$  ( $I_f$ ), perché permette attivazione a  $V_m$  meno negativi

- ↑AMPc → attivazione PKA → fosforilazione canali  $Ca^{2+}$  → ↑corrente  $Ca^{2+}$  ( $I_{si}$ )

↑ $I_f$  + ↑ $I_{si}$  → ↑eccitabilità, ↑velocità di depolarizzazione diastolica → ↑frequenza cardiaca

Stimolazione parasimpatico (vago) → ↓frequenza cardiaca (**Effetto cronotropo negativo**) + ↓eccitabilità (**Effetto batmotropo negativo**):



**Acetilcolina + recettori muscarinici  $M_2$**  (accoppiati a proteina  $G_i$ ) →

↓ AMPc

• ↓AMPc → ↓corrente  $Na^+$  ( $I_f$ ) diretta e ↓corrente  $Ca^{2+}$  ( $I_{si}$ ) indiretta.

• Attivazione proteina  $G_i$  → attivazione specifici canali  $K^+$ .

↓ $I_f$  + ↓ $I_{si}$  + ↑ $I_K$  → ↓eccitabilità e ↓velocità di depolarizzazione diastolica

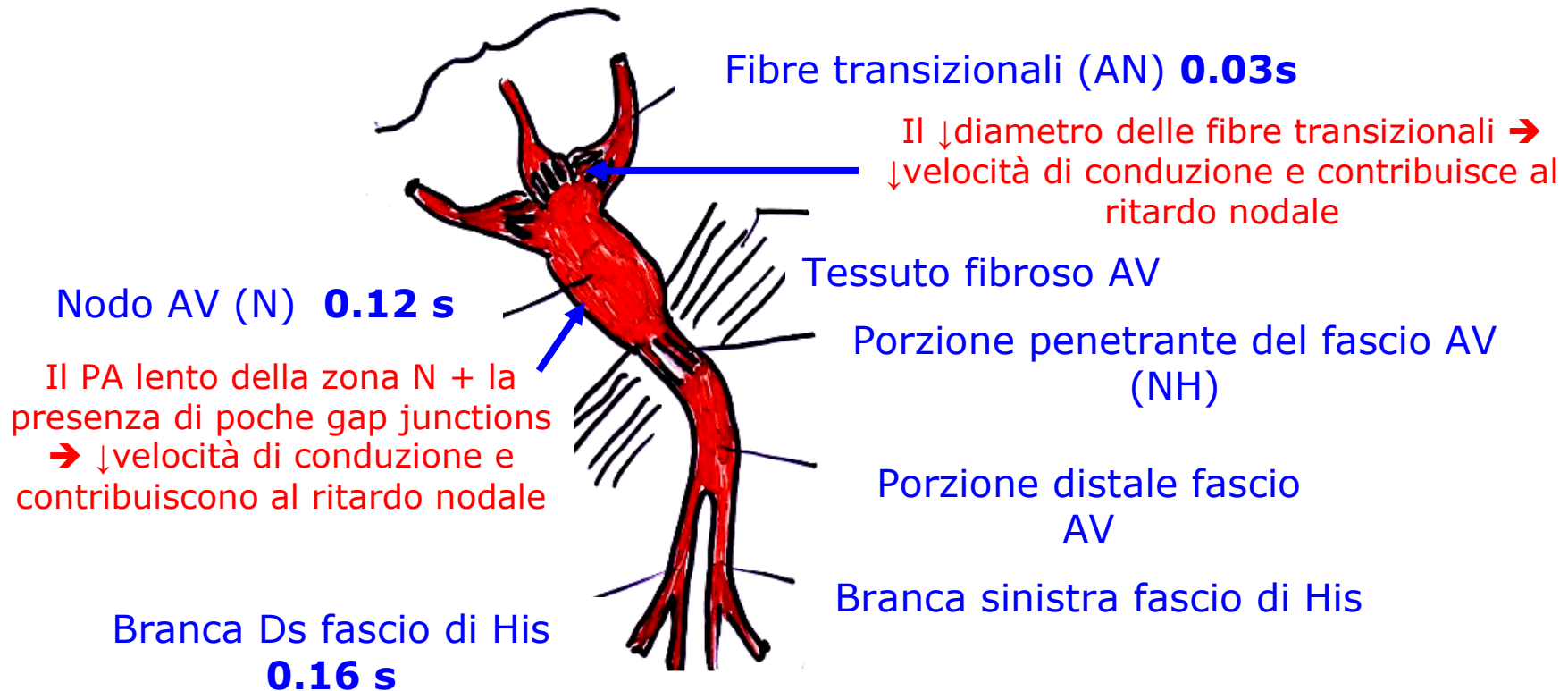
→ ↓frequenza.

## TONO VAGALE E SIMPATICO:

- Il NSA è sotto il controllo costante del sistema nervoso simpatico (Tono simpatico) e parasimpatico (Tono vagale).
- La normale frequenza cardiaca è il risultato della contemporanea modulazione positiva e negativa del simpatico e vago sulla frequenza intrinseca del NSA.
- Il tono vagale prevale sul tono simpatico, infatti la frequenza cardiaca del cuore normalmente innervato è leggermente inferiore a quella osservata nel cuore denervato.

# NODO ATRIO-VENTRICOLARE

Vie internodali

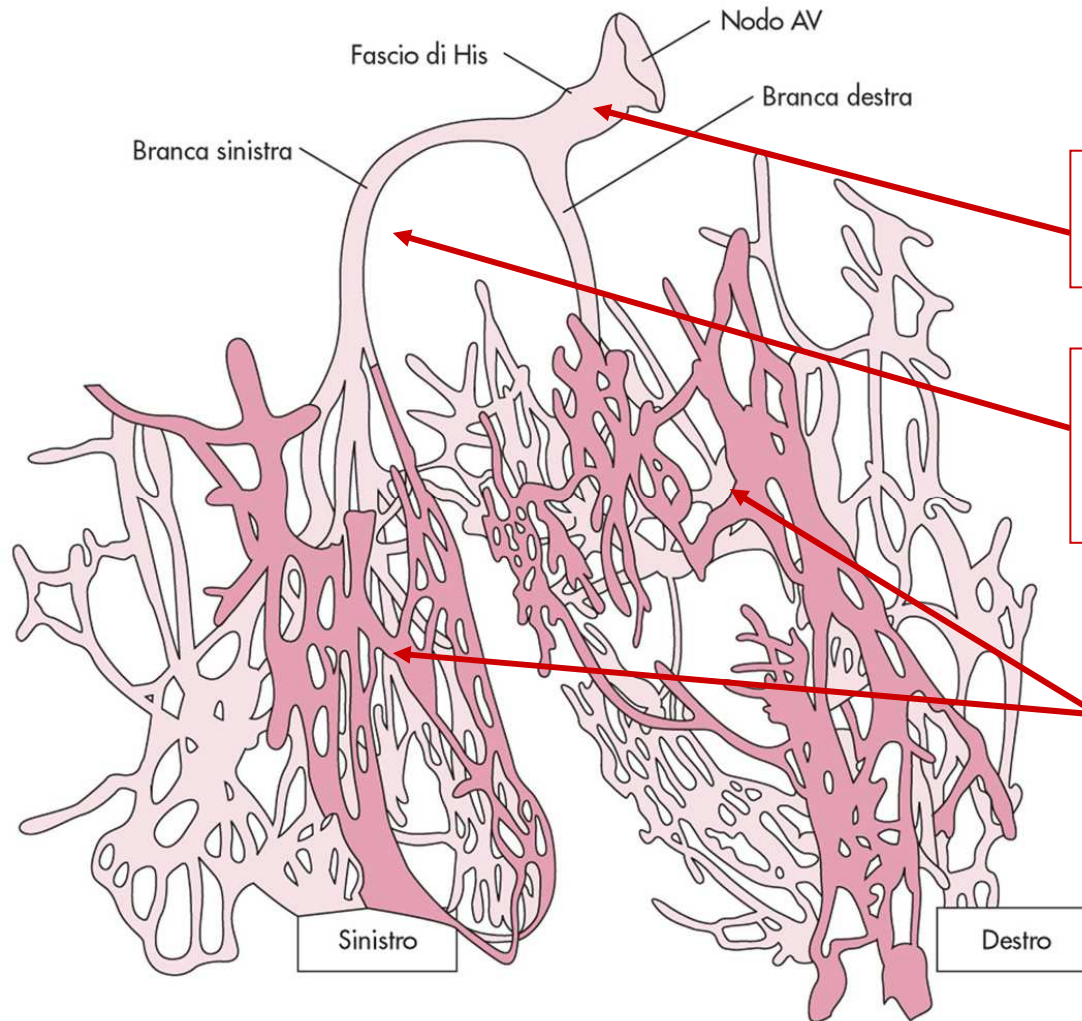


La stimolazione vagale rallenta la conduzione (azione sulla zona N)  
(**Effetto dromotropo negativo**)

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



# Fascio di His



- Decorso subendocardico lato Ds setto interventricolare

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

- Cellule di Purkinje (diametro 70-80  $\mu\text{m}$ ) si estendono sulla superficie subendocardica

# CELLULE DEL TESSUTO CONTRATTILE

Fase 4. Potenziale di riposo:  
(-90 mV) stabile

Potenziale d'azione:

Fase 0. depolarizzazione  
rapida ( $\text{Na}^+$ -dipendente)

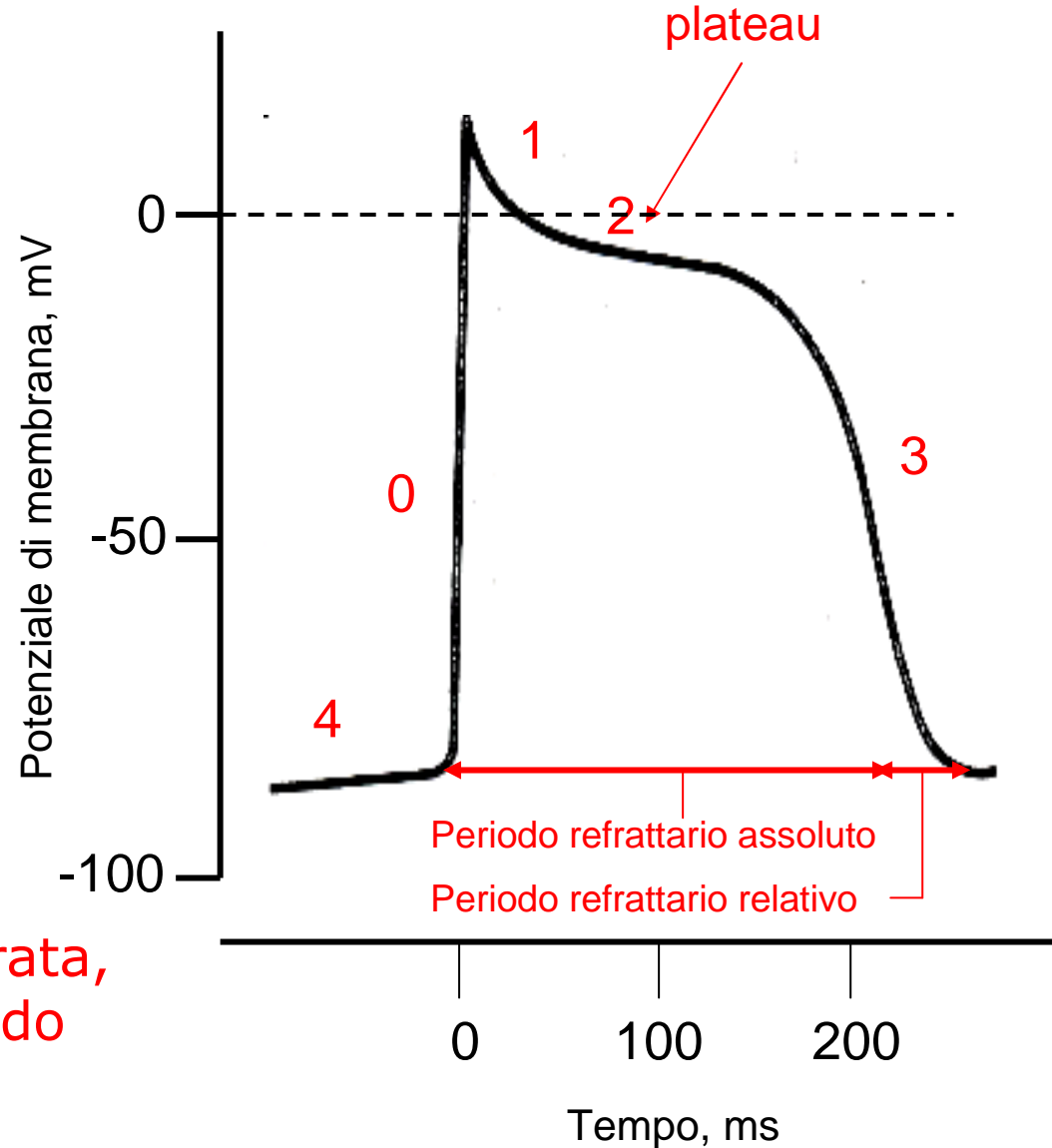
Fase 1. ripolarizzazione  
precoce

Fase 2. plateau ( $\text{Ca}^{2+}$ -  
dipendente)

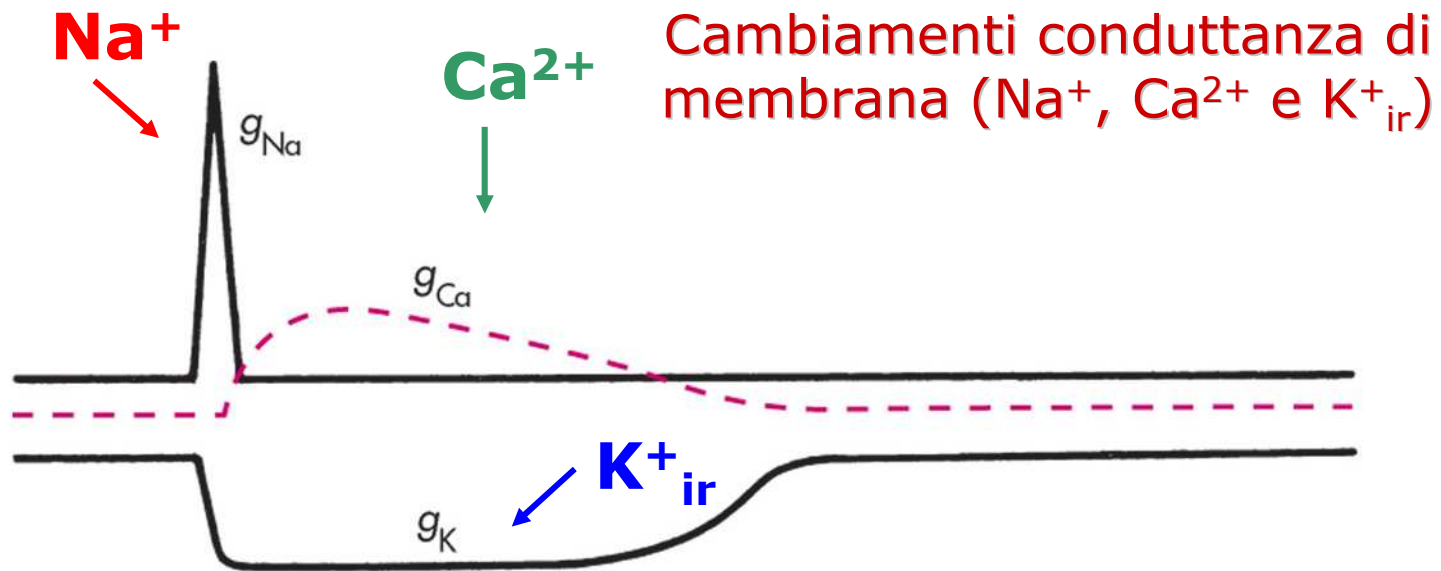
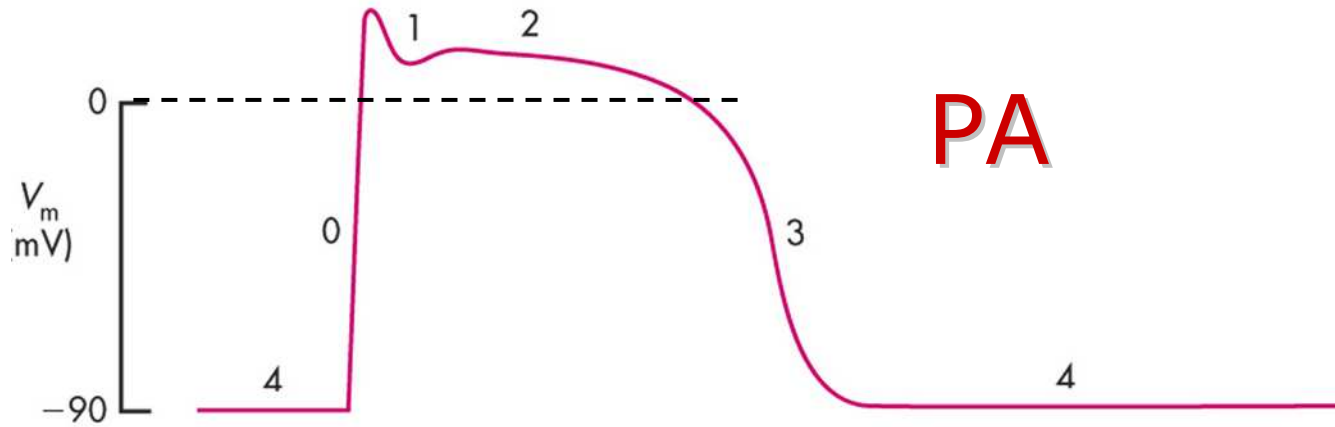
Fase 3: ripolarizzazione  
tardiva ( $\text{K}^+$ -dipendente)

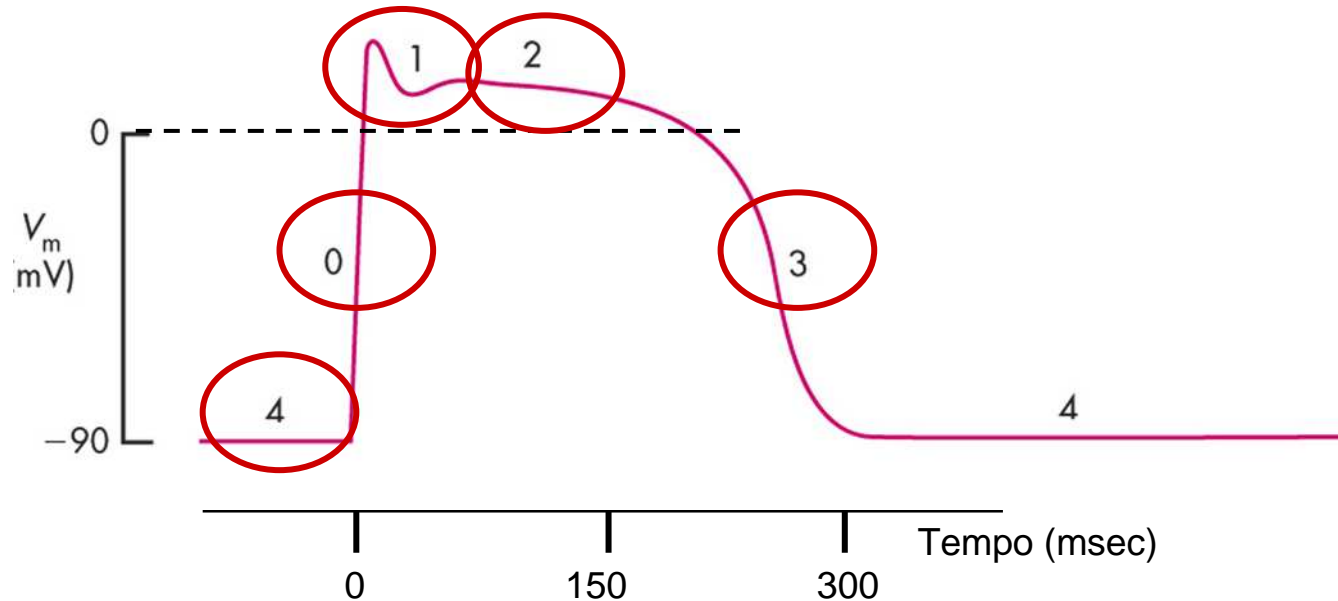
Caratterizzato da lunga durata,  
con allungamento del periodo  
refrattario assoluto

Di Grassi S.



**Miocardio contrattile (miociti atriali e ventricolari):** PA e conduttanze di membrana ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{K}^+_{\text{ir}}$ )





Fase 4: **Potenziale di riposo** stabile ( $-90$  mV), corrente  $K^+$  ( $I_{Kir}$ , inward rectifier)

Fase 0: **Depolarizzazione rapida**, corrente  $Na^+$  (entrante)

Fase 1: **Ripolarizzazione rapida e breve**, inattivazione canali  $Na^+$ , corrente  $K^+$  ( $I_{Kto}$ , transient outward,) ed inattivazione corrente  $I_{Kir}$

Fase 2: **Plateau**, corrente  $Ca^{2+}$  (corrente  $I_{si}$ , slow inward, coinvolta anche nella contrazione) controbilanciata da correnti  $K^+$  ( $I_{Kto}$ , fase iniziale ed  $I_{KV}$ , fase finale)

Fase 3: **Ripolarizzazione**, riduzione corrente  $Ca^{2+}$  e progressivo aumento corrente  $I_{KV}$ . Nella fase finale, si riattiva  $I_{Kir}$  ( $V_m$  tra  $-20$ ,  $-60$  mV).

# Percorso PA nel cuore

## NODO SENO-ATRIALE

↓  
**0.02-0.1 m/sec**

## ATRI

↓  
**0.5-1 m/sec**

## NODO ATRIO-VENTRICOLARE

Rallentamento  
nodale

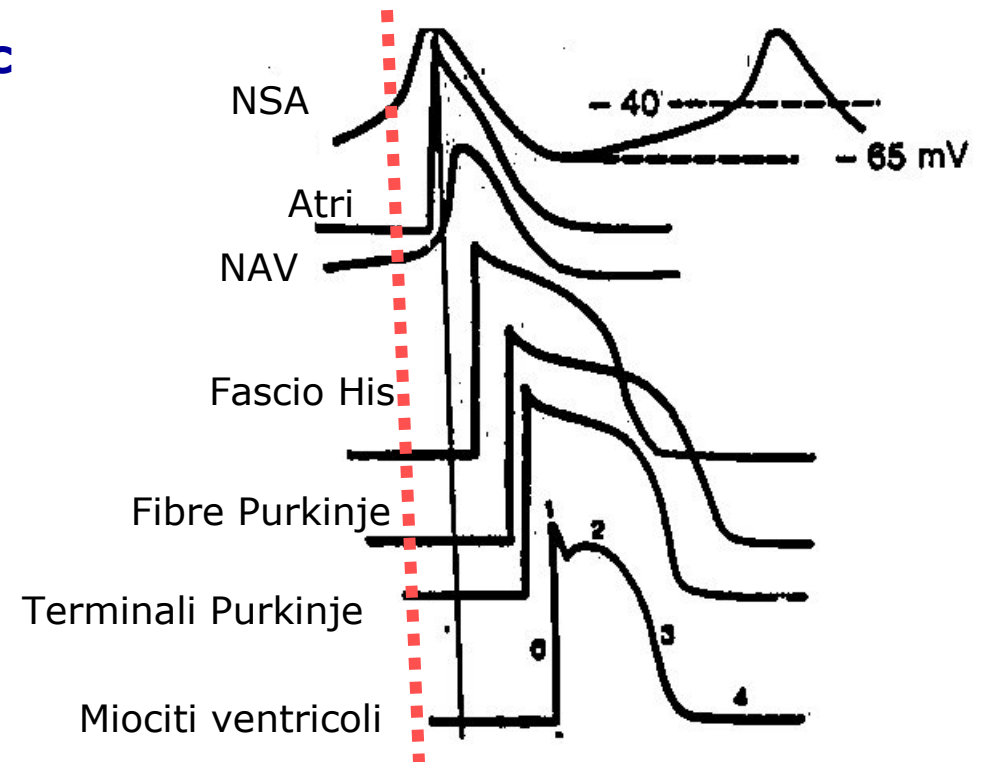
↓  
**0.05 m/sec**

## FASCIO DI HIS-PURKINJE

↓  
**1-4 m/sec**

## VENTRICOLI

**1 m/sec**

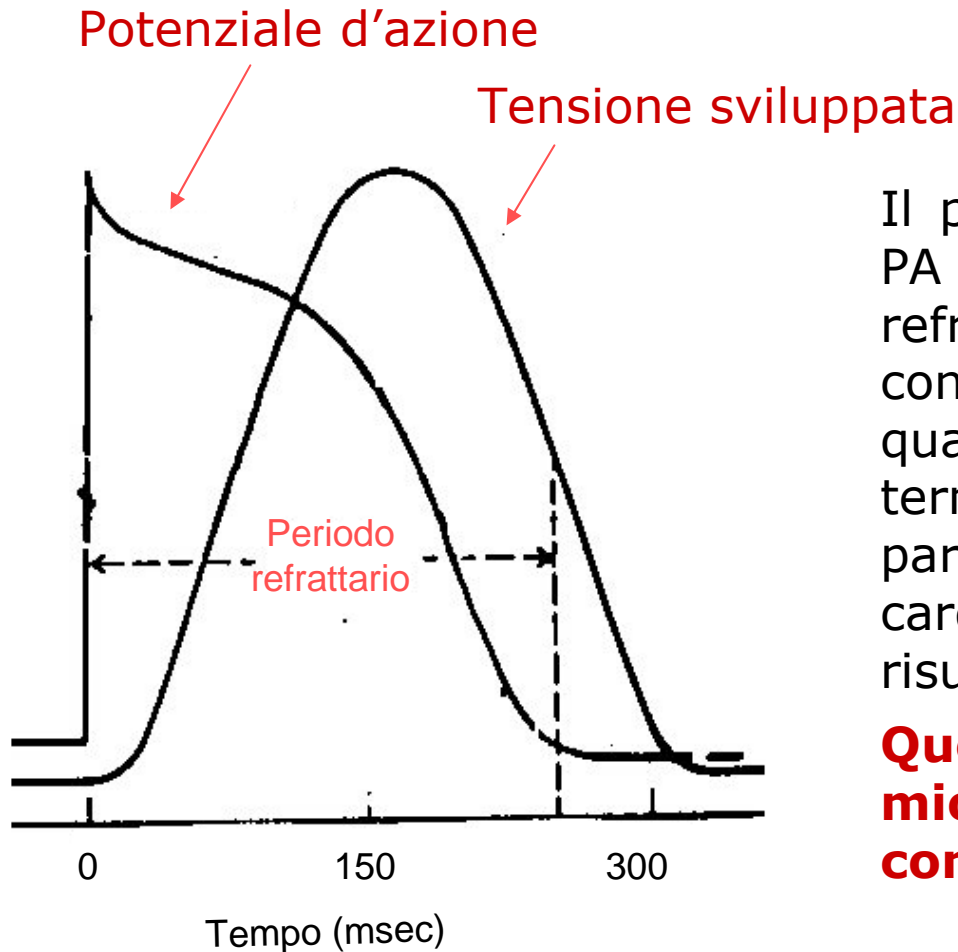


La diversa durata del plateau dipende dall'intensità delle correnti  $K^+$ : minore intensità → maggior durata e viceversa.

Durata plateau → durata PA → durata contrazione

- Il plateau ha durata minore negli atri, rispetto ai ventricoli.
- Nei ventricoli, il plateau ha durata maggiore a livello del setto e dei muscoli papillari e minore a livello della base.
- Indipendentemente dalla zona del ventricolo, il plateau è più breve nell'epicardio rispetto all'endocardio. Questo spiega perché le cellule dell'endocardio rimangono elettricamente attive più a lungo di quelle dell'epicardio.

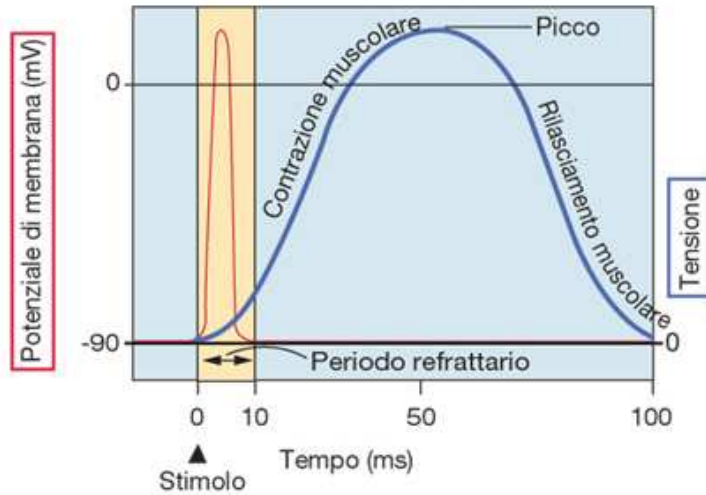
## SIGNIFICATO FUNZIONALE DEL PLATEAU DEL POTENZIALE D'AZIONE CARDIACO



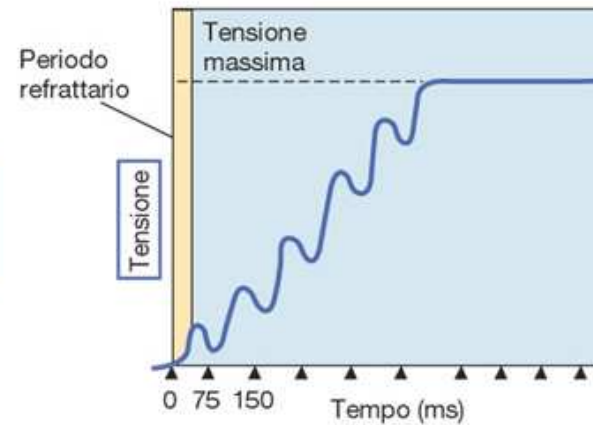
Il plateau allunga la durata del PA cardiaco e quindi del periodo refrattario assoluto. Poiché la contrazione cardiaca si sviluppa quando il PA non è ancora terminato, durante la maggior parte della contrazione cardiaca, le fibre muscolari risultano ineccitabili.

**Questo impedisce, nel miocardio, lo sviluppo di una contrazione tetanica.**

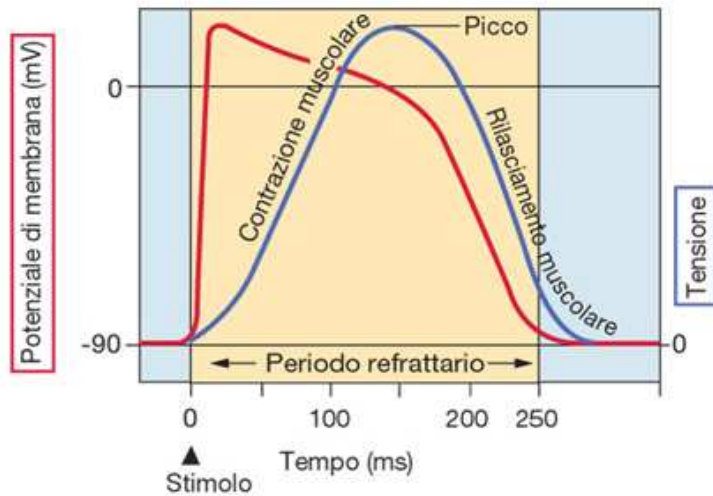
**(a) Fibra rapida del muscolo scheletrico:** Il periodo refrattario (giallo) è molto breve rispetto al tempo necessario per lo sviluppo della tensione muscolare.



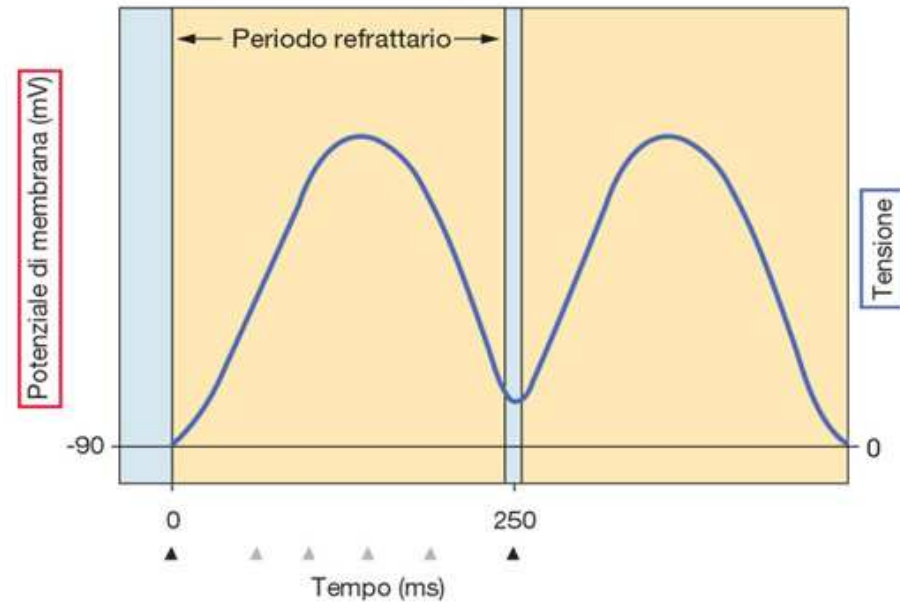
**(b)** I muscoli scheletrici se stimolati ripetutamente mostreranno sommazione e tetano (i potenziali d'azione non sono riportati).



**(c) Fibra muscolare cardiaca:** Il periodo refrattario dura quasi quanto la contrazione muscolare.



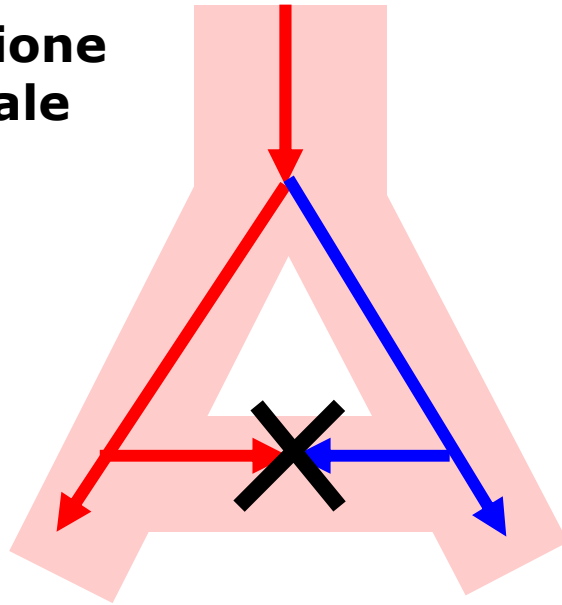
**(d)** La lunga durata del periodo refrattario nel muscolo cardiaco previene il tetano.





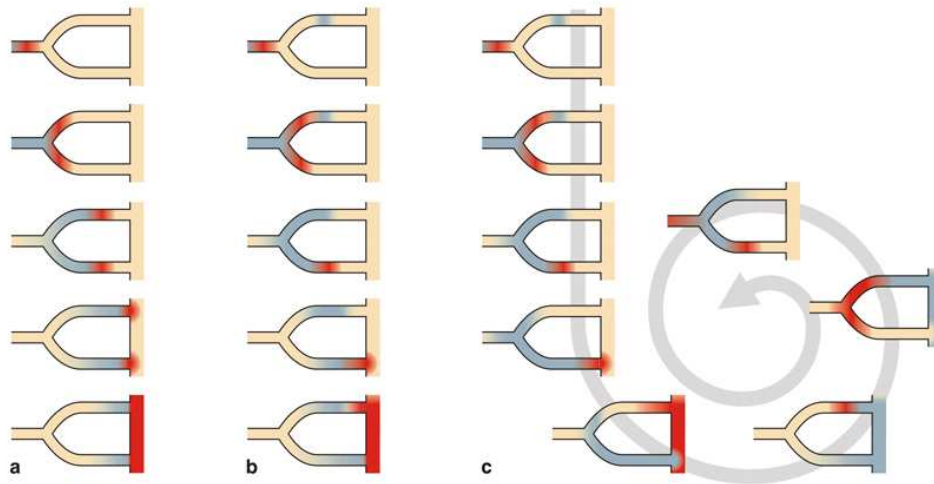
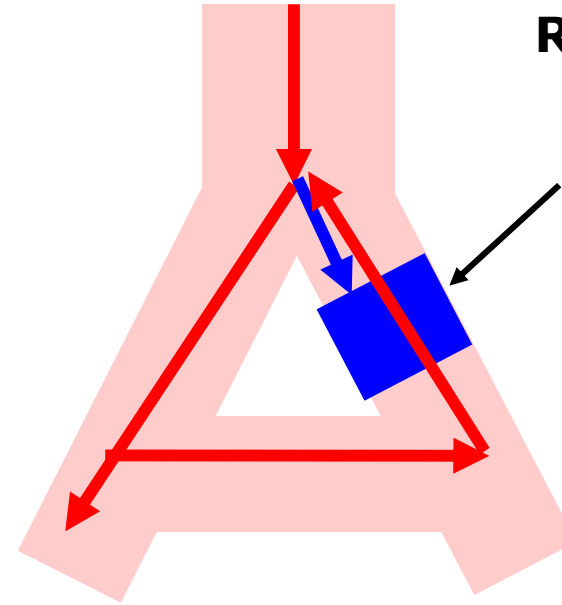
# Fenomeno del rientro

**Condizione normale**



**Rientro**

Blocco funzionale:  
tessuto ineccitabile



In particolari condizioni un impulso cardiaco può ri-eccitare la stessa regione attraverso cui era precedentemente passato. Questo fenomeno è la causa di molte aritmie cardiache.

