

Fisiologia

D.U. Silverthorn

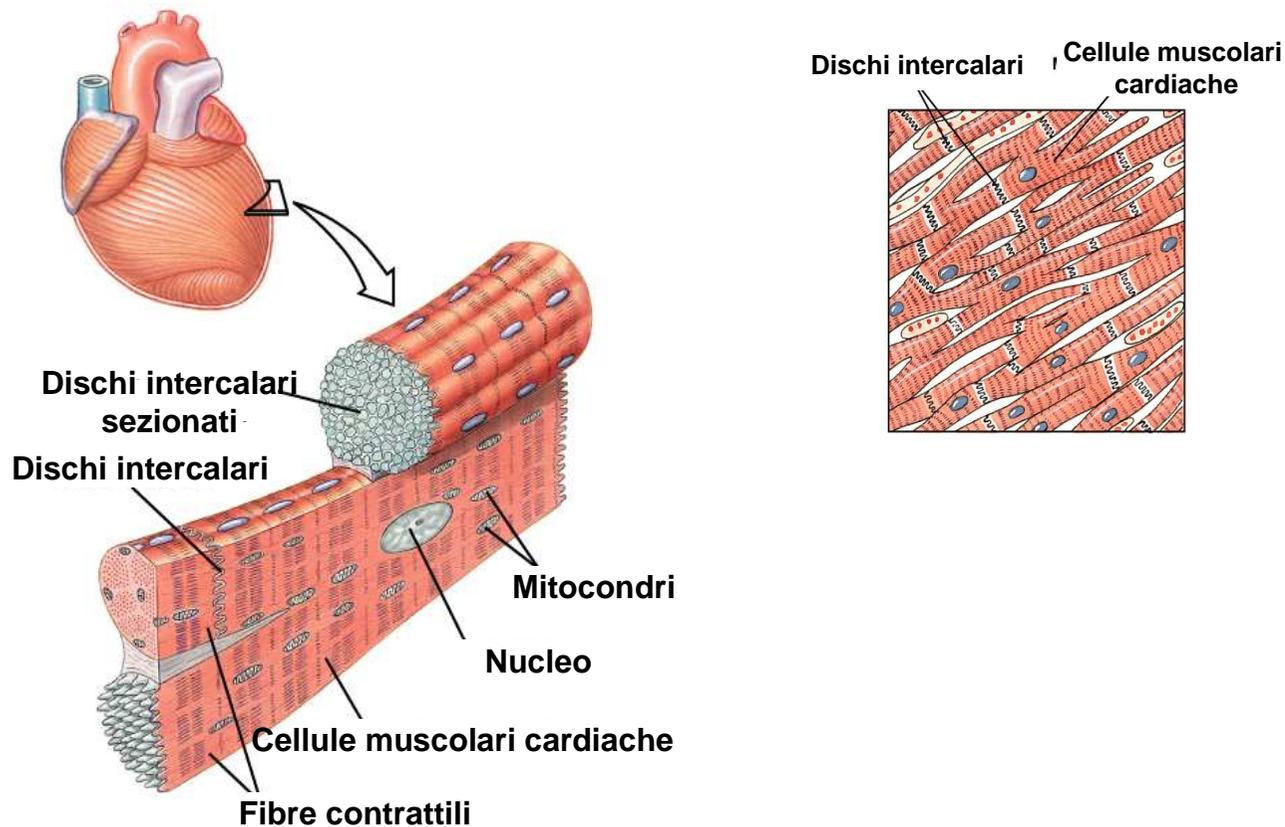
Copyright 2005, 2000 Casa Editrice Ambrosiana



- 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:

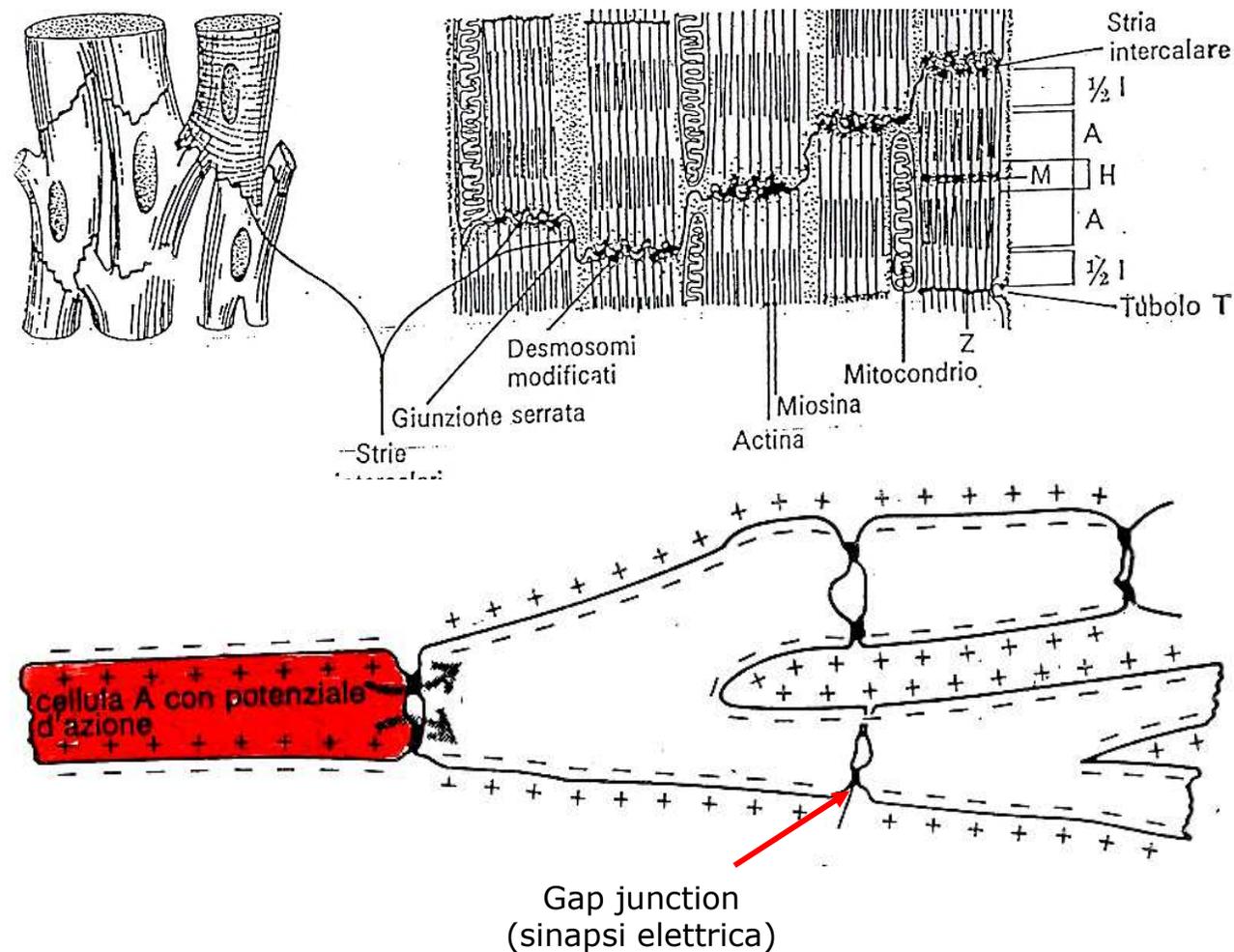
- Fibre del sistema specifico di eccitamento (tessuto nodale): Dotate di autoeccitabilità, generano spontaneamente il PA
- Fibre del sistema specifico di conduzione: Dotate di elevata velocità di conduzione, permettono la propagazione rapida del PA per garantire l'attivazione sequenziale delle varie 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.



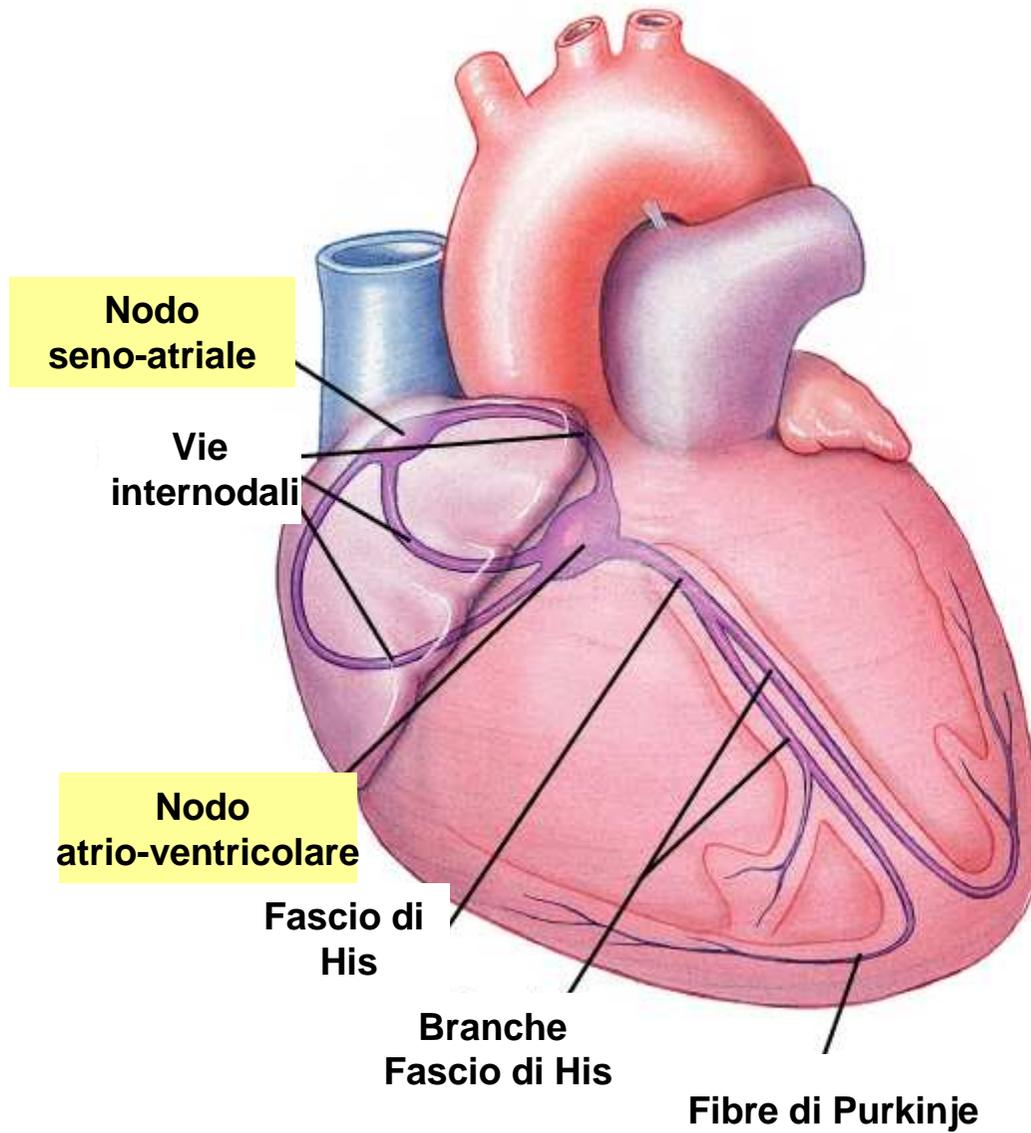
Per assicurare il corretto funzionamento della pompa cardiaca, l'attivazione degli atri deve precedere quella dei ventricoli: **Il generatore del PA (pacemaker) è localizzato a livello atriale.**

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)**

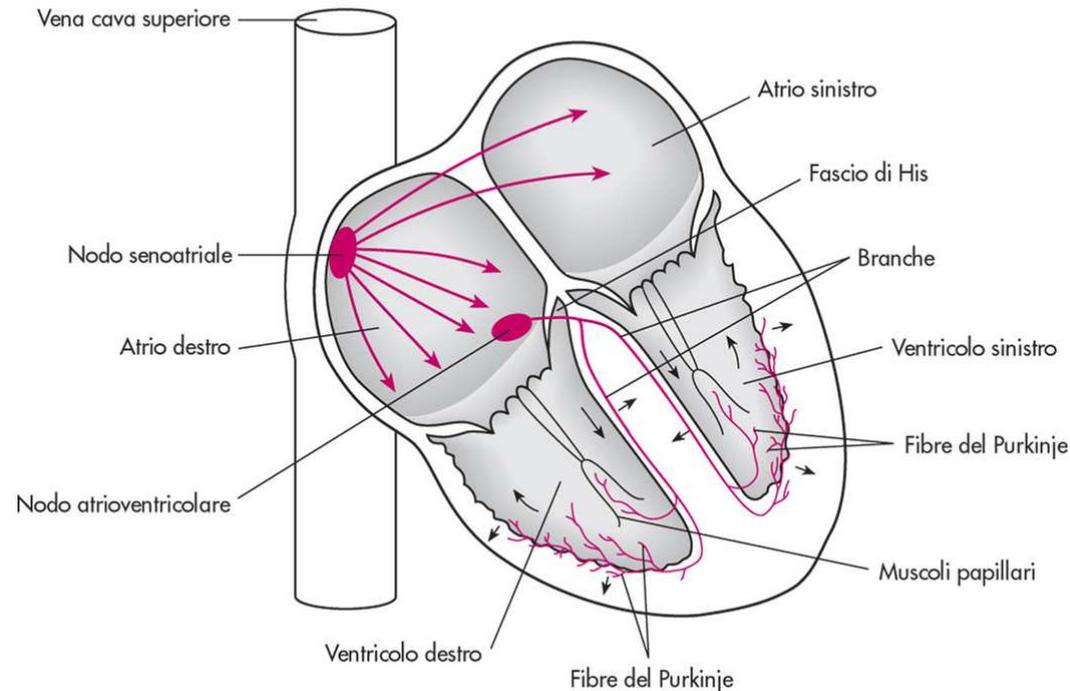
Localizzazione tessuto di conduzione:

- **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:

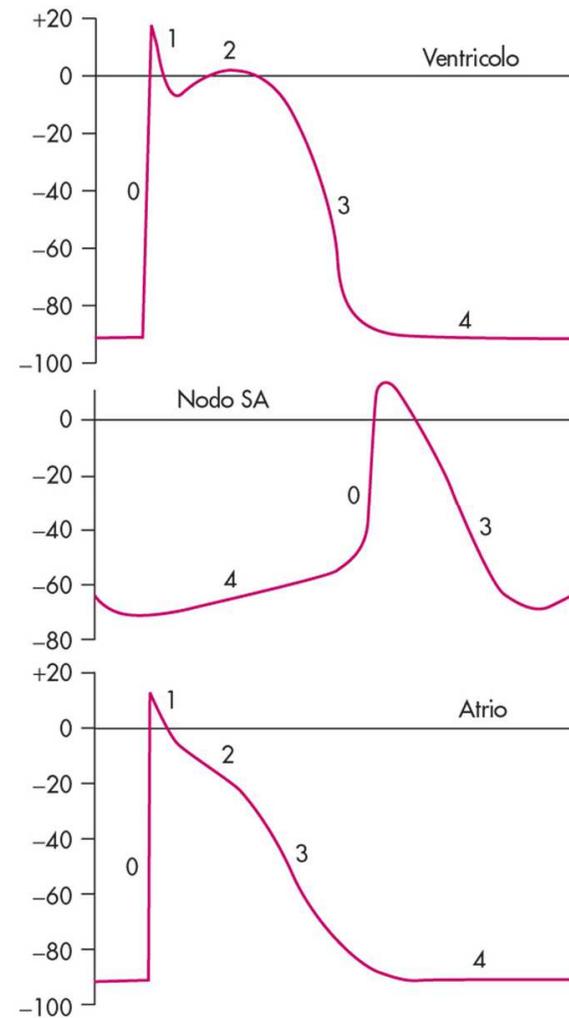
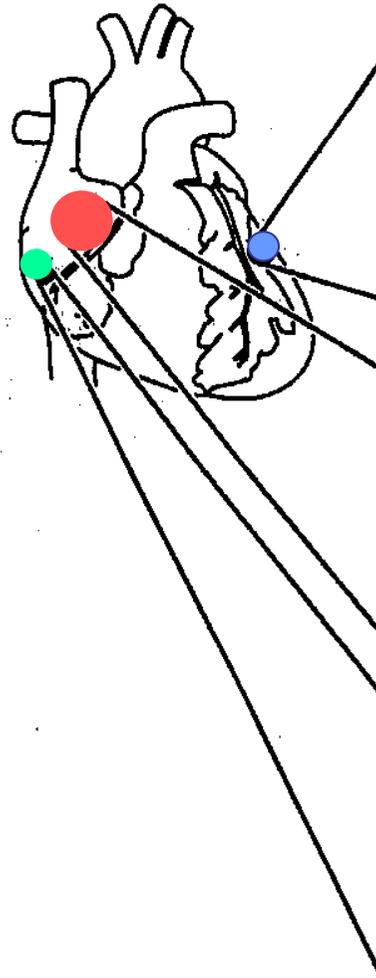
- Aumenta la sua frequenza intrinseca
- Viene depressa la ritmicità del NSA
- Viene interrotta la conduzione NSA → NAV

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

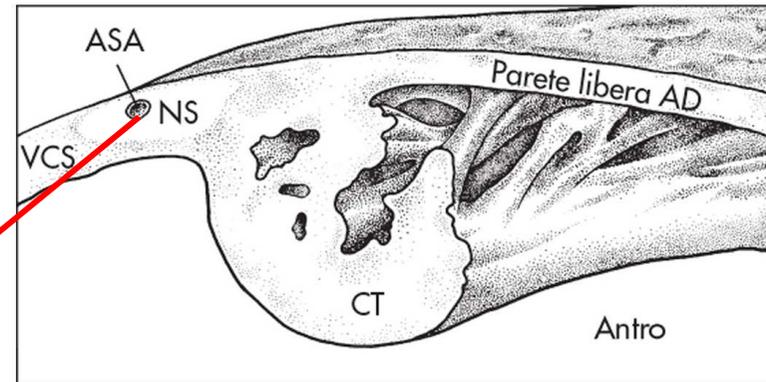
Anche il Fascio di His è dotato di autoritmicità (frequenza 15-20/min). In condizioni in cui il ritmo cardiaco sia determinato dal Fascio di His, si parla di **Ritmo idioventricolare**.

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

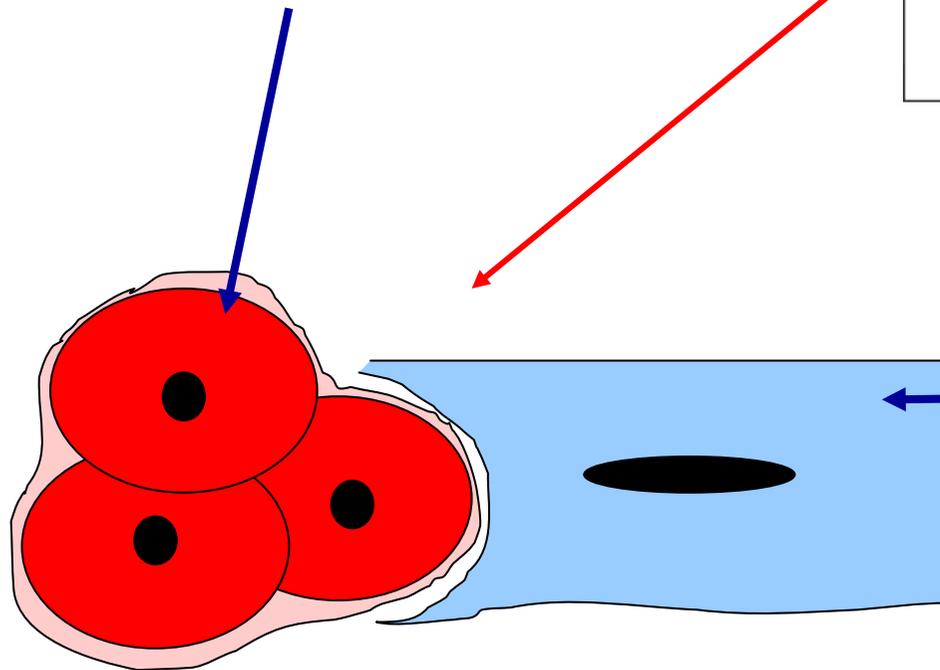
- **Tessuto nodale**: PA spontaneo lento Ca^{2+} -dipendente
- **Tessuto atri e ventricoli**: PA rapido Na^{+} -dipendente



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

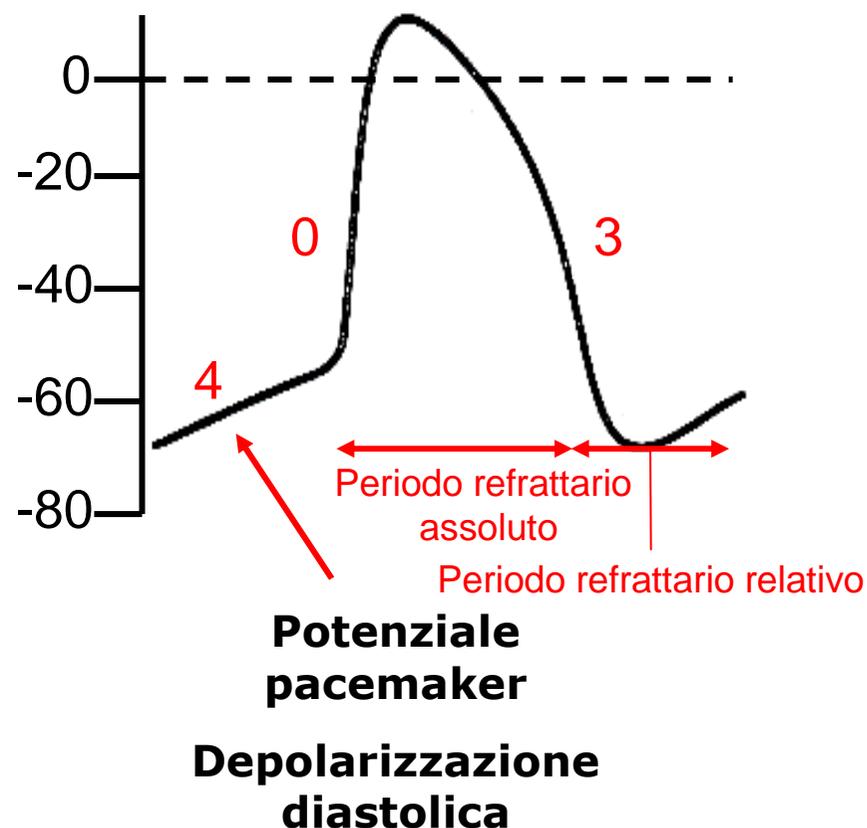
Potenziale di riposo:

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

Potenziale d'azione:

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

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



CORRENTI IONICHE DEL TESSUTO NODALE RESPONSABILI DEL POTENZIALE PACEMAKER:

- Corrente pacemaker I_f (funny current) di 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 Ca^{2+} di tipo T:

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

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

RESPONSABILI DEL POTENZIALE D'AZIONE:

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

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

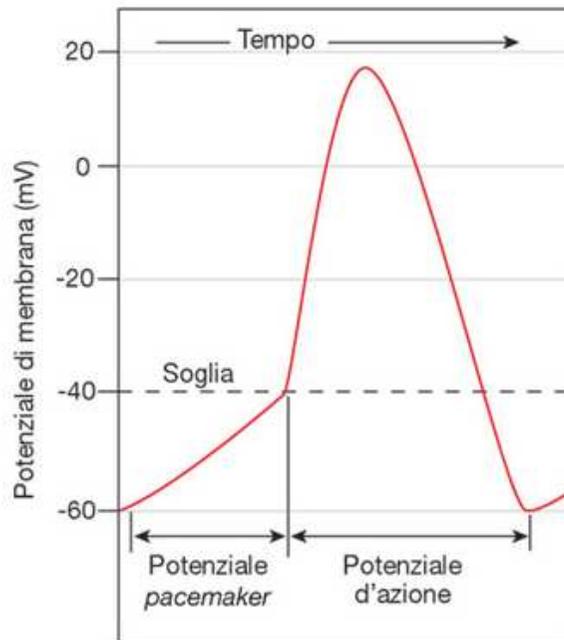
- Corrente di K^+ , I_{kv} :

Attivazione durante la depolarizzazione del PA, responsabile della ripolarizzazione

Nel tessuto nodale, la corrente di Na^+ voltaggio dipendente è inattiva al V_m di riposo.

Nodo Seno-atriale

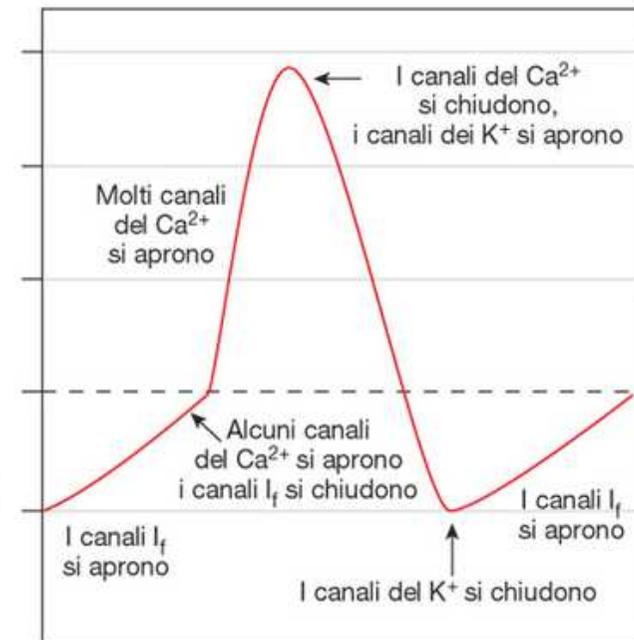
(a) Il potenziale pacemaker diventa gradualmente meno negativo (depolarizzazione) fino a che non raggiunge la soglia, innescando così un potenziale d'azione.



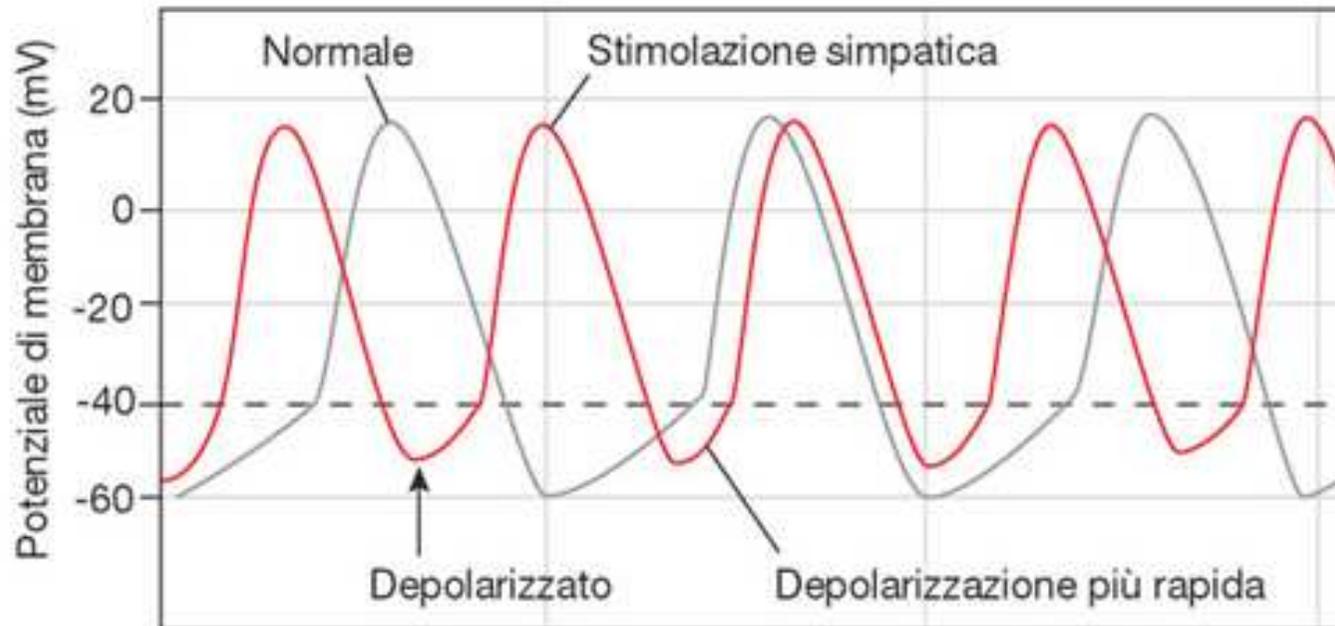
(b) Flussi ionici nel corso del potenziale di azione e del potenziale pacemaker.



(c) Stato funzionale dei canali ionici.



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



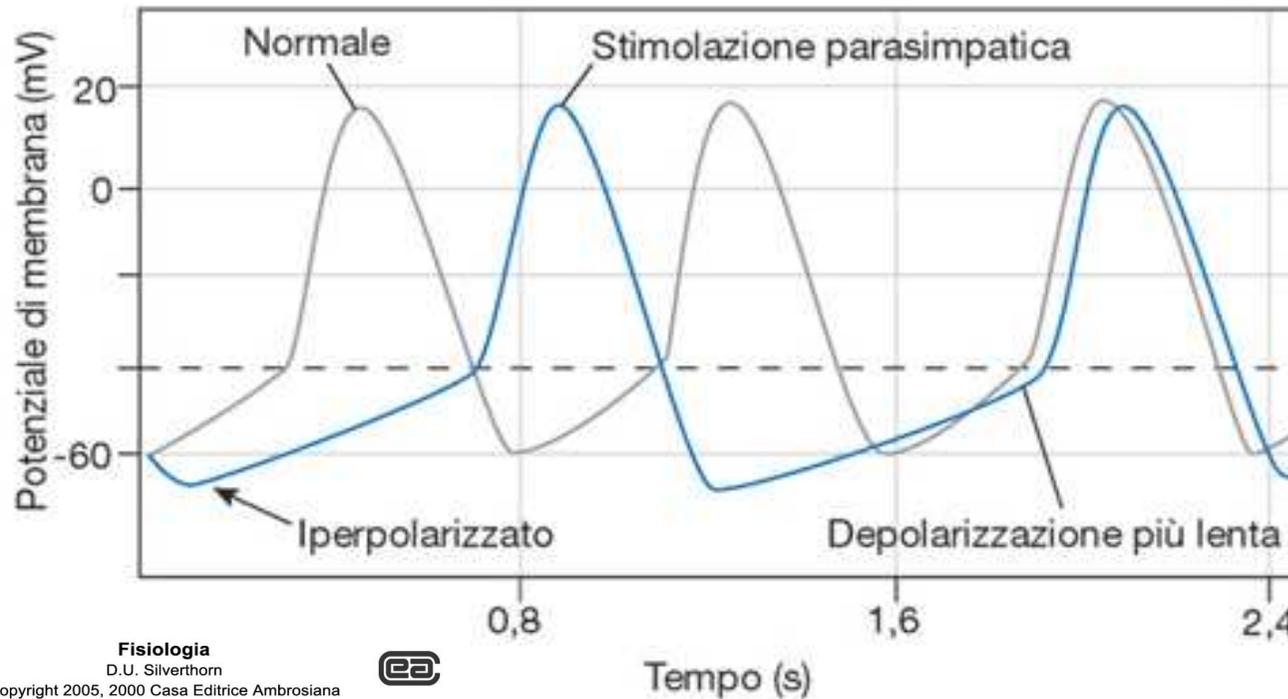
Noradrenalina + recettori β_1 (accoppiati a proteina G_s) → ↑AMPc (attivazione adenilato-ciclastasi).

- ↑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

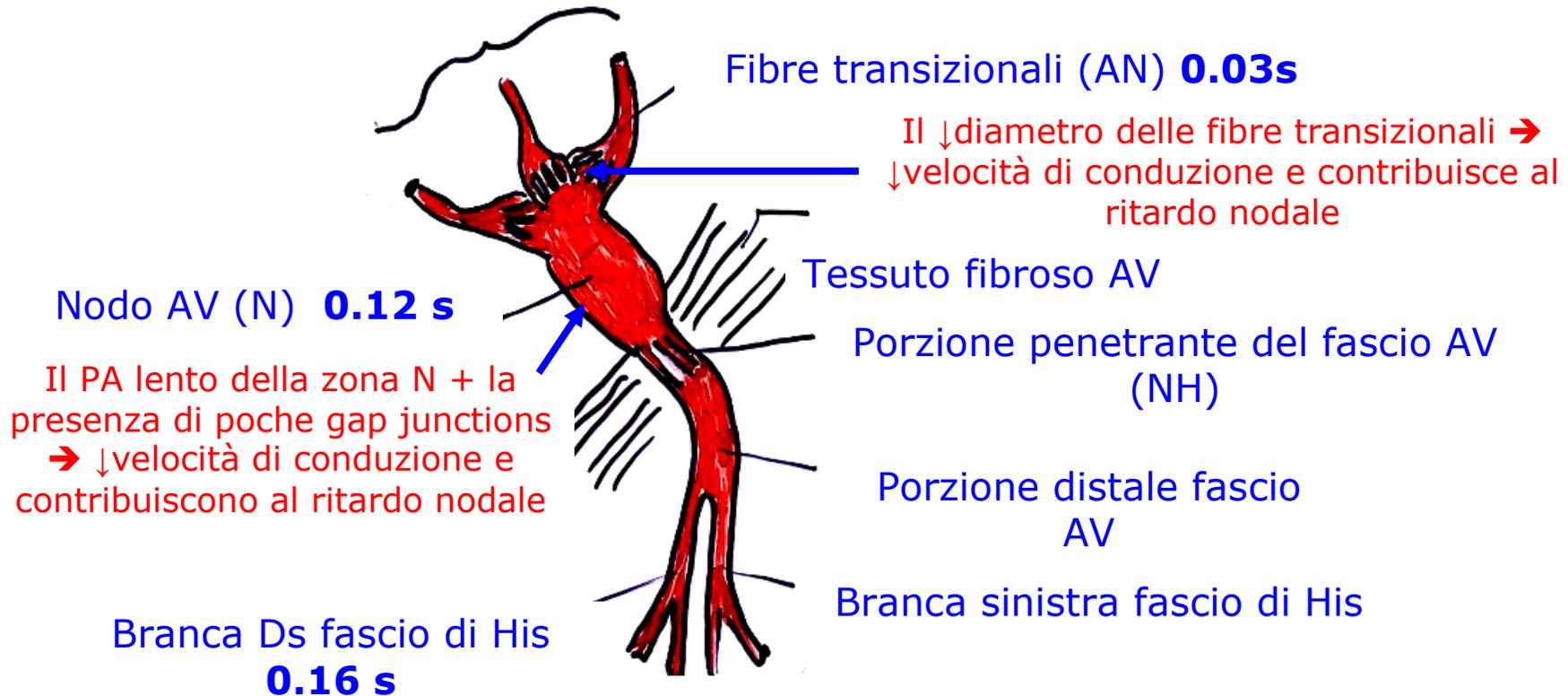
→ ↓frequenza.

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

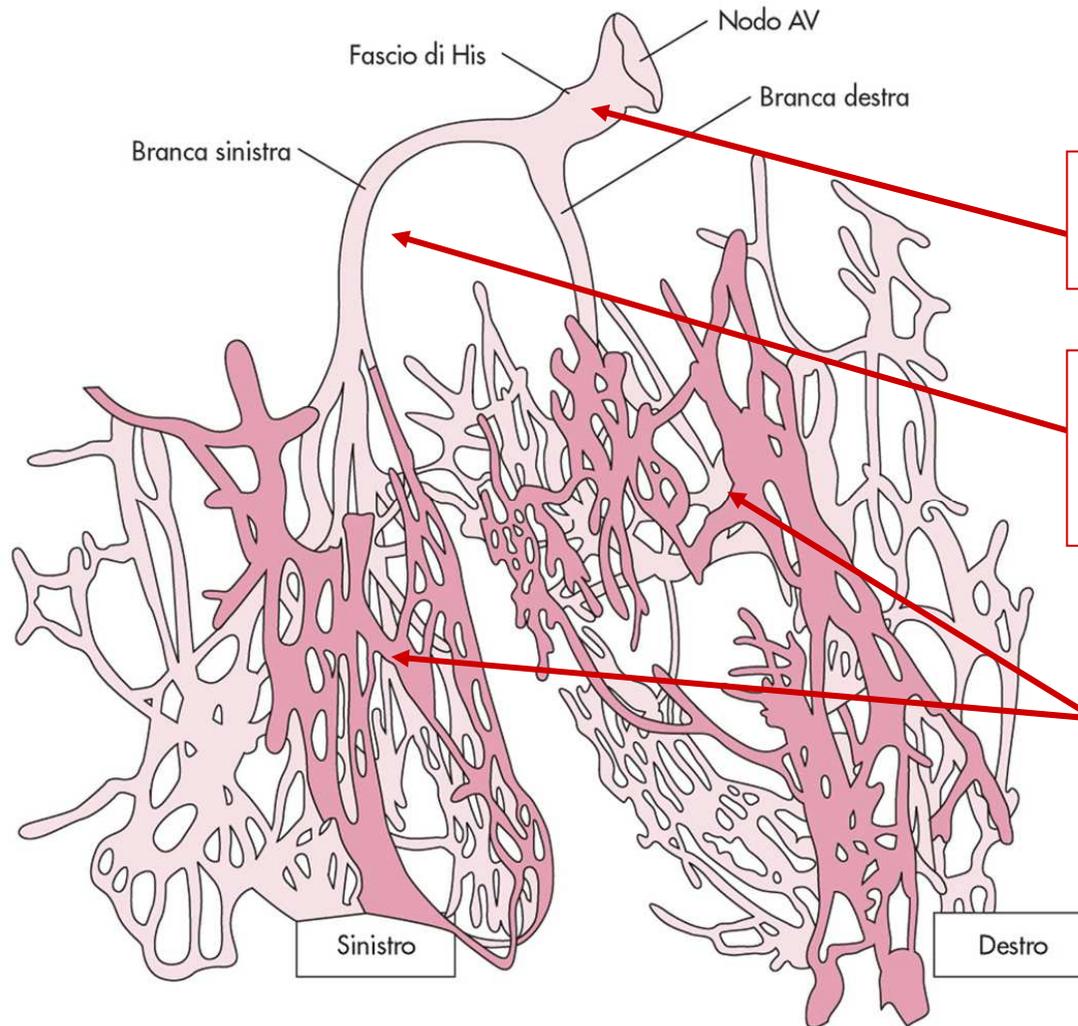
Vie internodali



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 μm) si estendono sulla superficie subendocardica

CELLULE DEL TESSUTO CONTRATTILE

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

Potenziale d'azione:

Fase 0. depolarizzazione
rapida (Na⁺-dipendente)

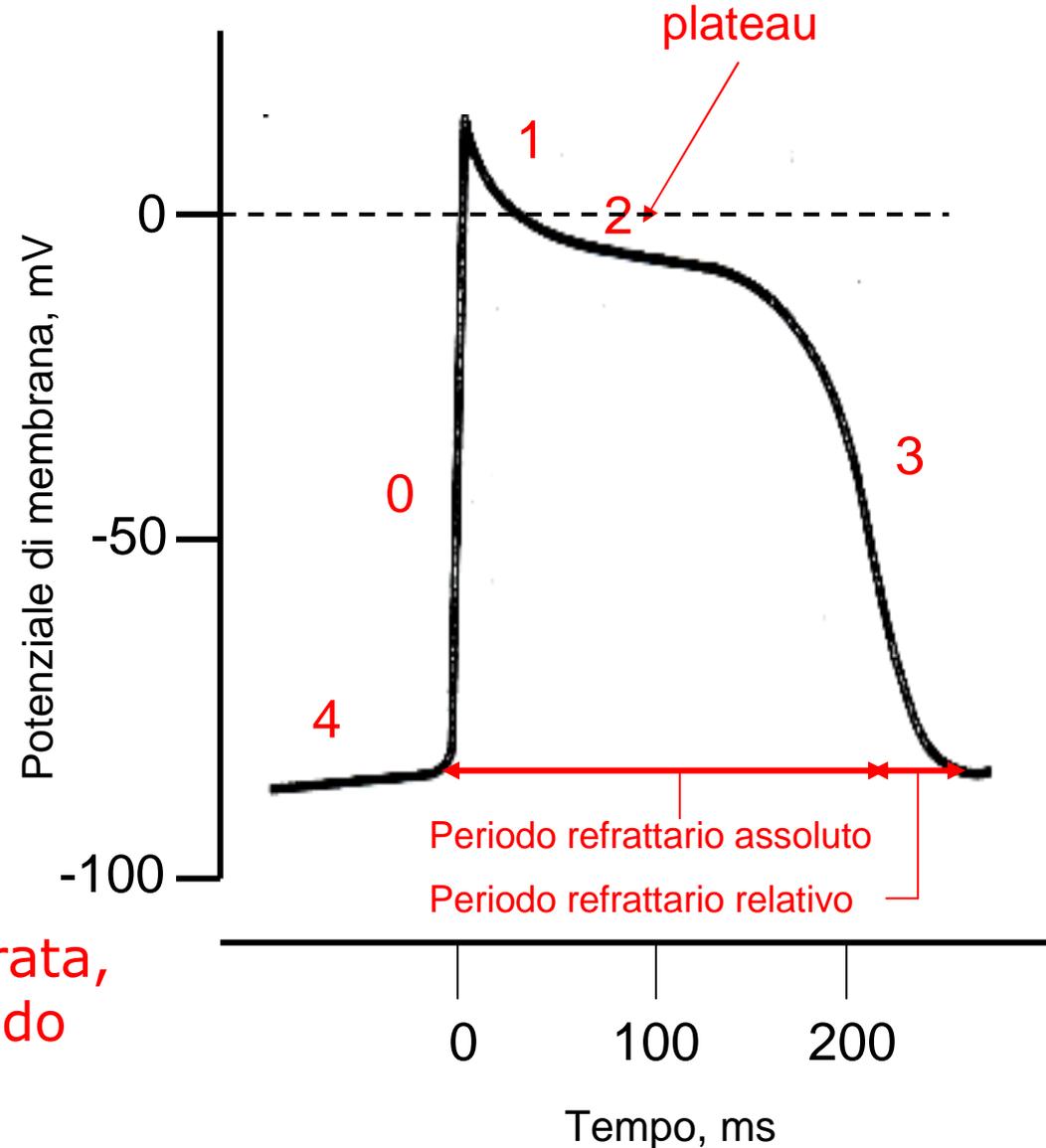
Fase 1. ripolarizzazione
precoce

Fase 2. plateau (Ca²⁺-
dipendente)

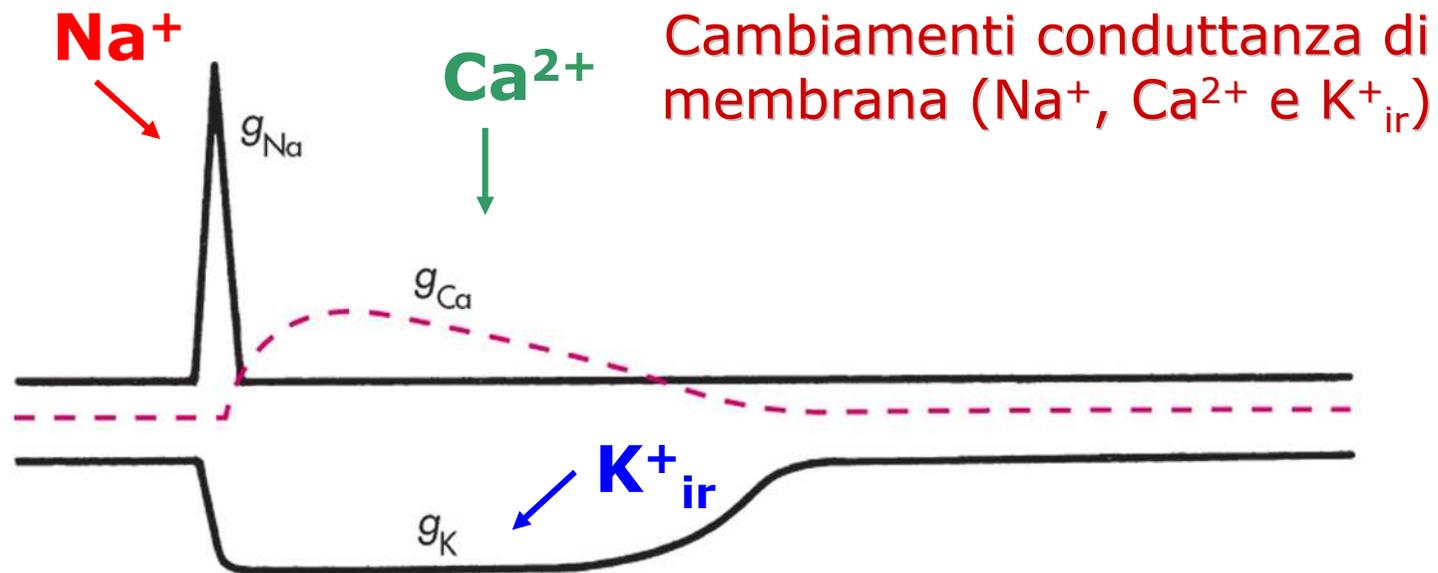
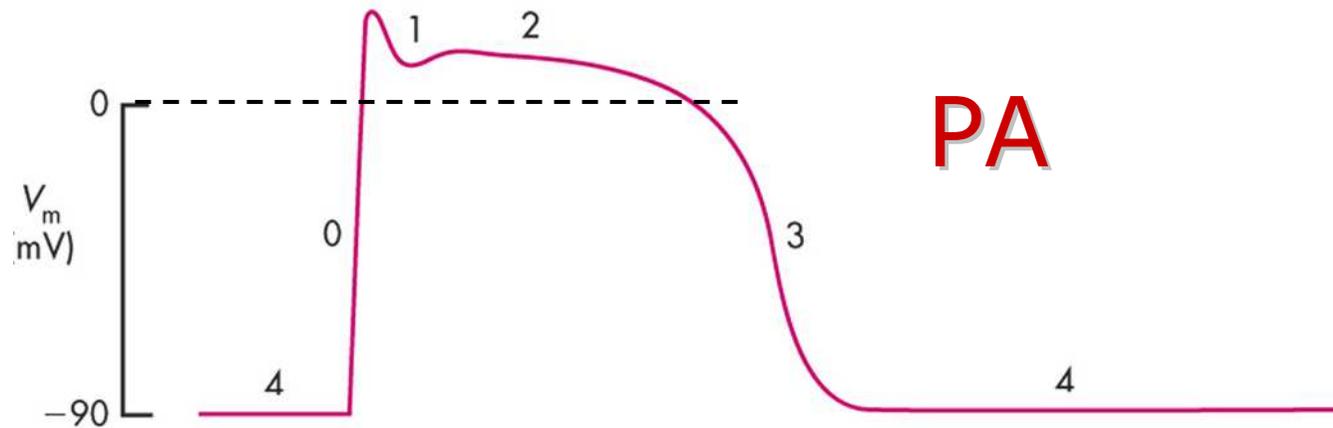
Fase 3: ripolarizzazione
tardiva (K⁺-dipendente)

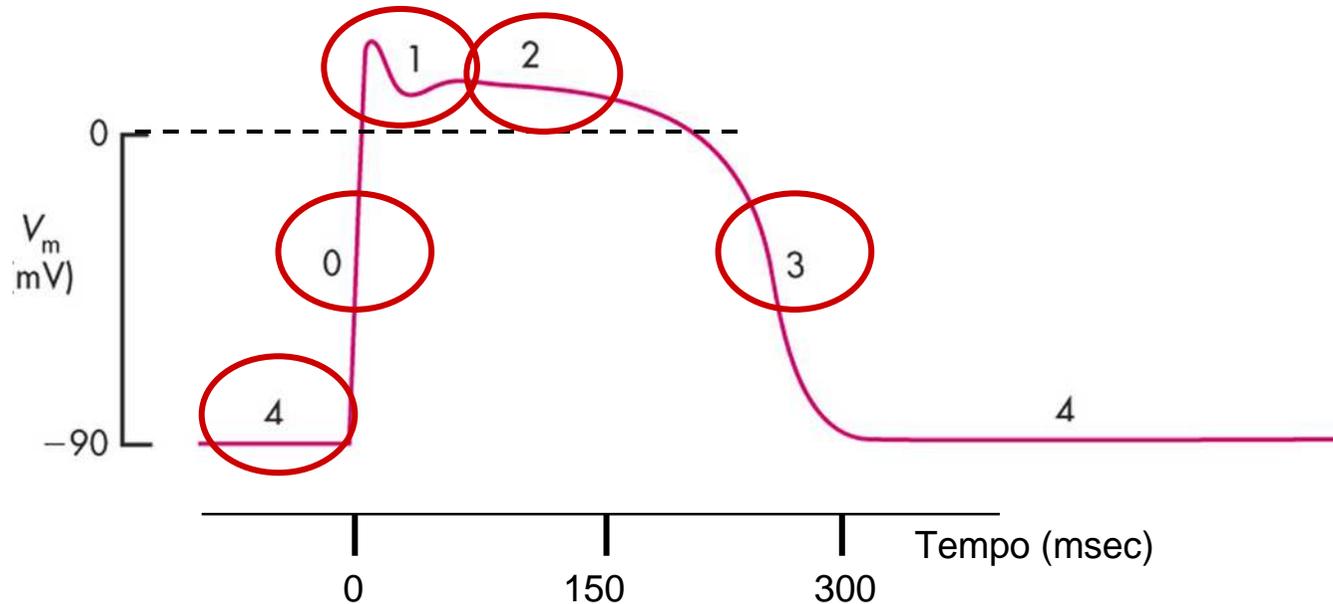
Caratterizzato da lunga durata,
con allungamento del periodo
refrattario assoluto

Di Grassi S.



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

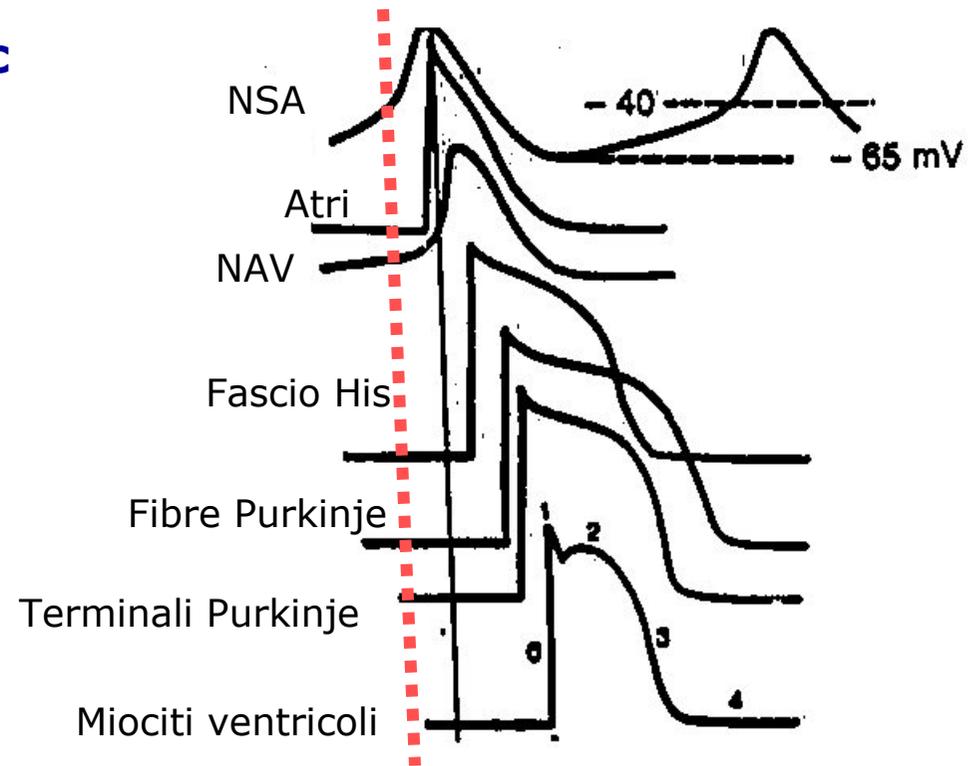
↓
0.05 m/sec

FASCIO DI HIS-PURKINJE

↓
1-4 m/sec

VENTRICOLI

1 m/sec

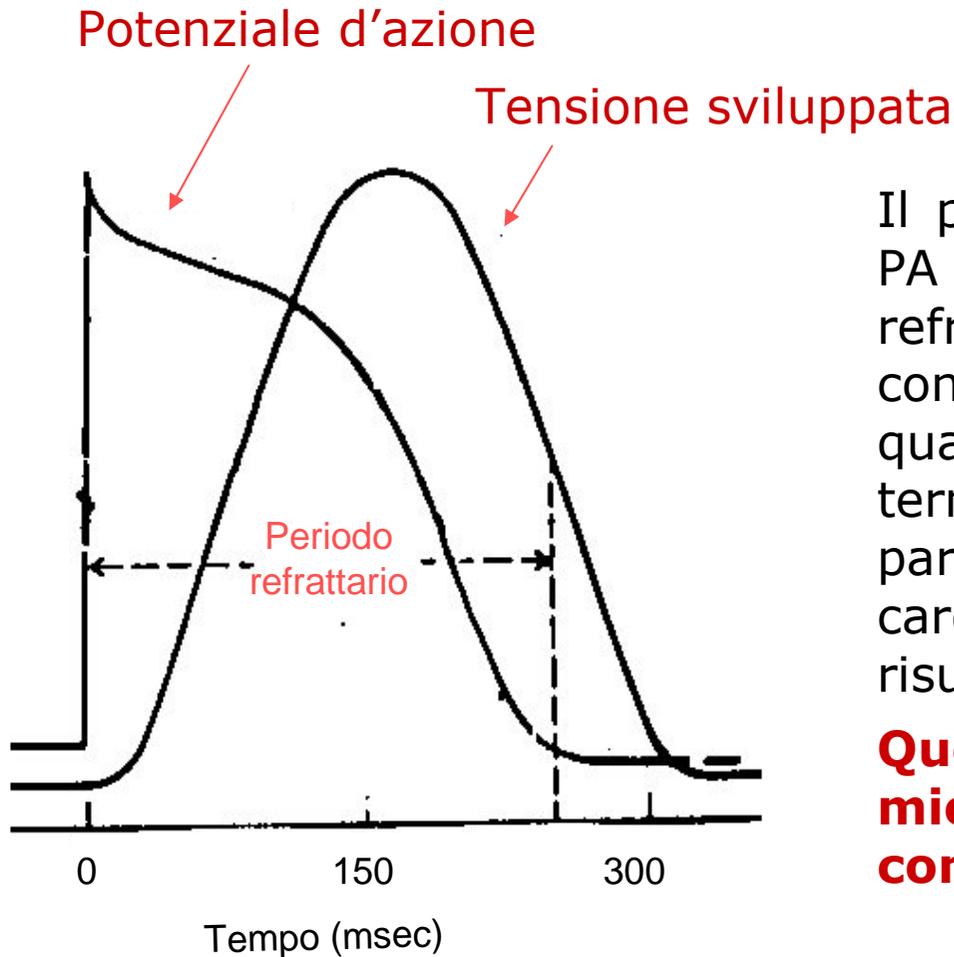


La diversa durata del plateau dipende dall'intensità delle correnti K^+ : minore intensità → maggior durata e viceversa.

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.

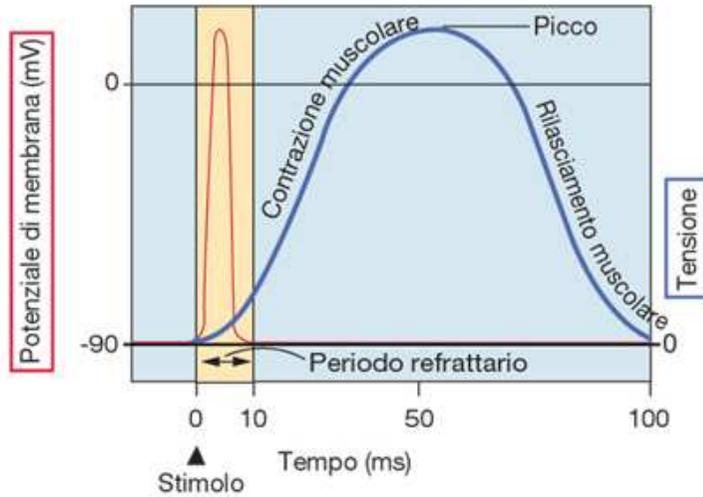
SIGNIFICATO FUNZIONALE DEL PLATEAU DEL POTENZIALE D'AZIONE CARDIACO



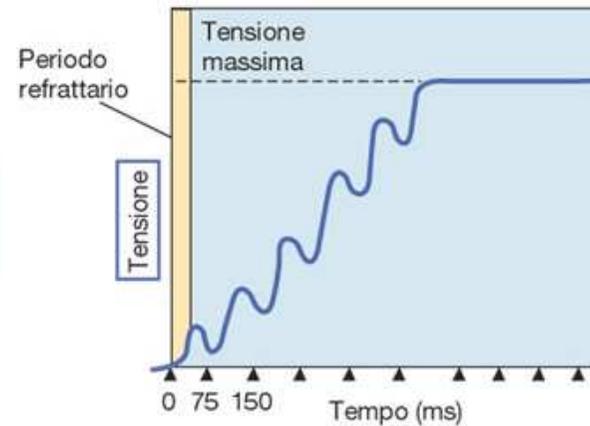
Il plateau allunga la durata del PA cardiaco e quindi del periodo refrattario assoluto. Poiché la contrazione cardiaca si sviluppa quando il PA non è ancora terminato, durante la maggior parte della contrazione cardiaca, le fibre muscolari risultano ineccitabili.

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

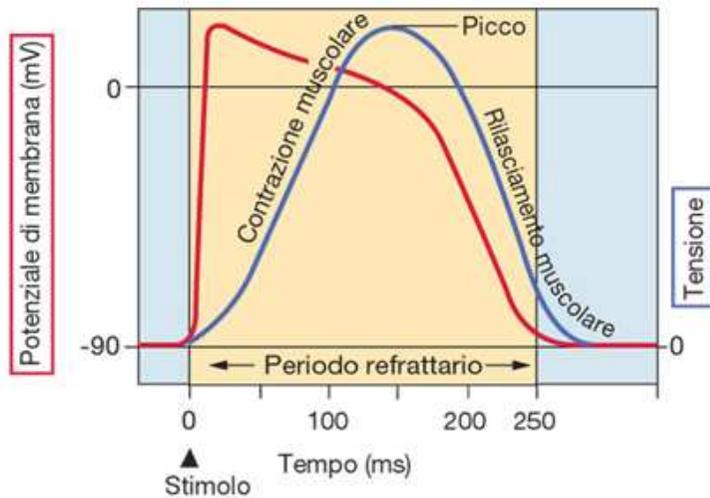
(a) Fibra rapida del muscolo scheletrico: Il periodo refrattario (giallo) è molto breve rispetto al tempo necessario per lo sviluppo della tensione muscolare.



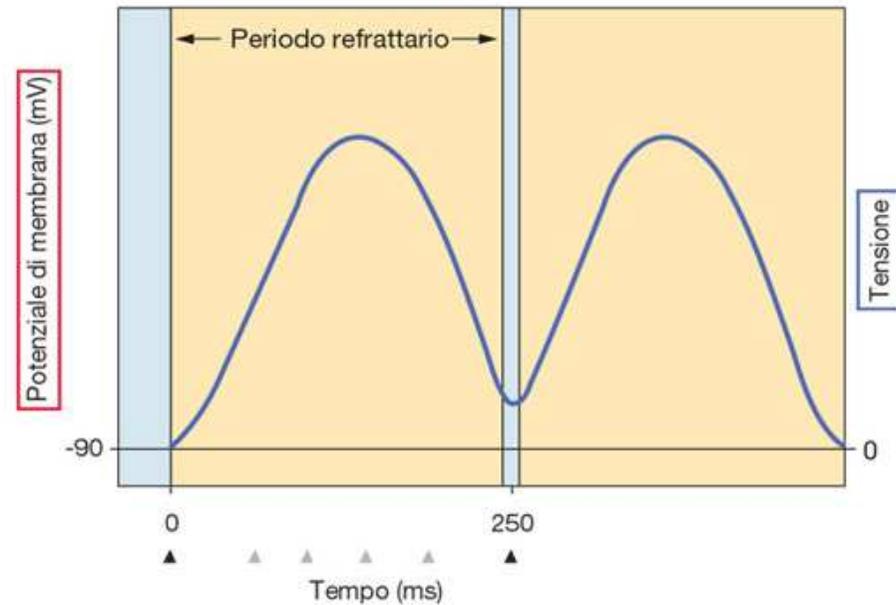
(b) I muscoli scheletrici se stimolati ripetutamente mostreranno sommazione e tetano (i potenziali d'azione non sono riportati).



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

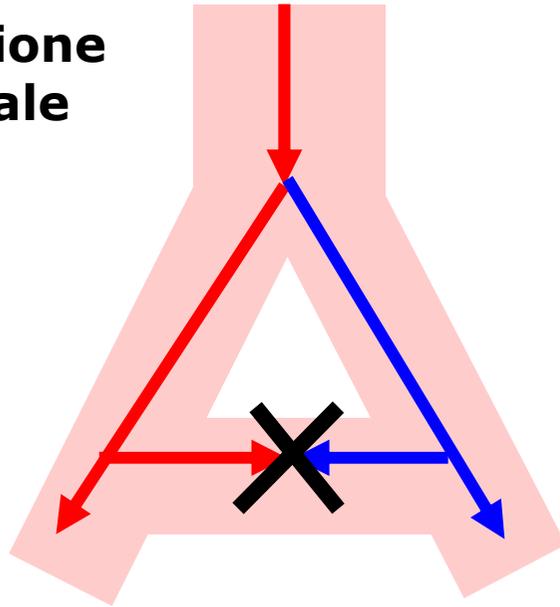


(d) La lunga durata del periodo refrattario nel muscolo cardiaco previene il tetano.



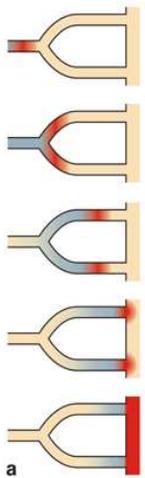
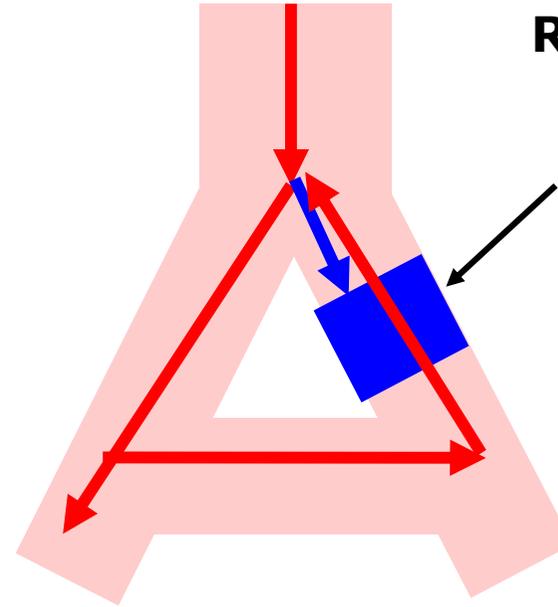
Fenomeno del rientro

Condizione normale

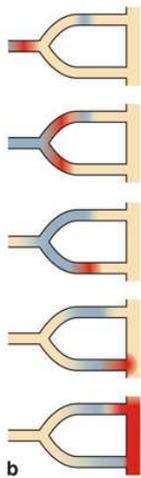


Rientro

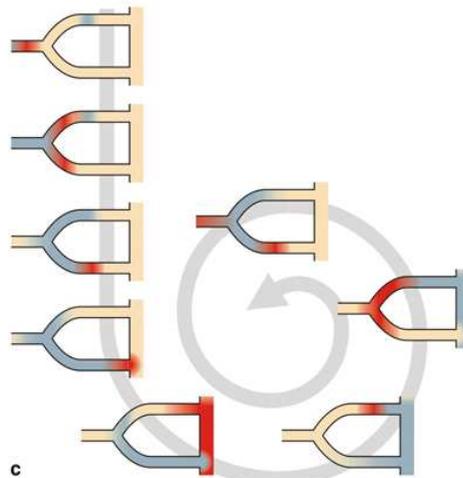
Blocco funzionale:
tessuto ineccitabile



a



b



c

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.

