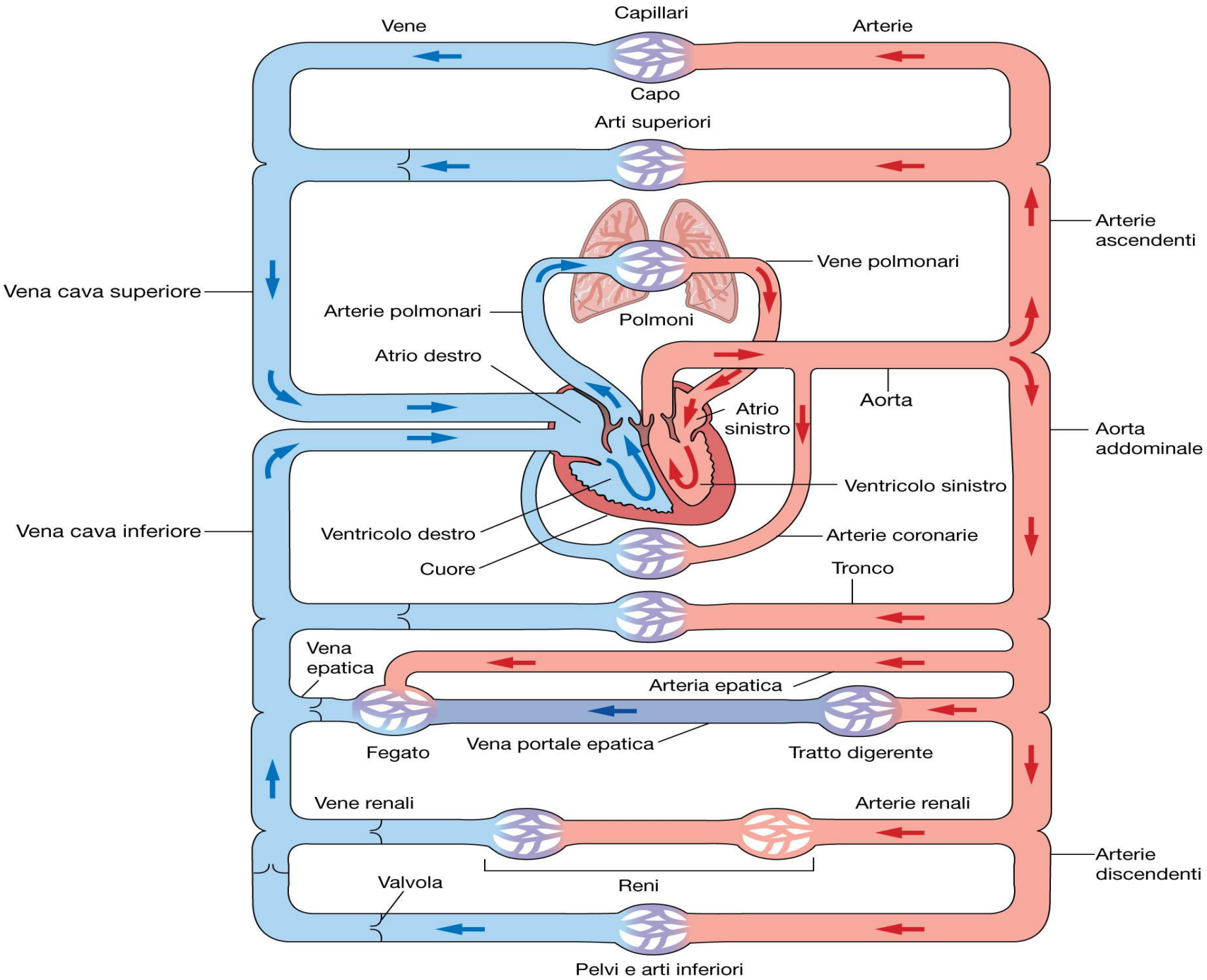
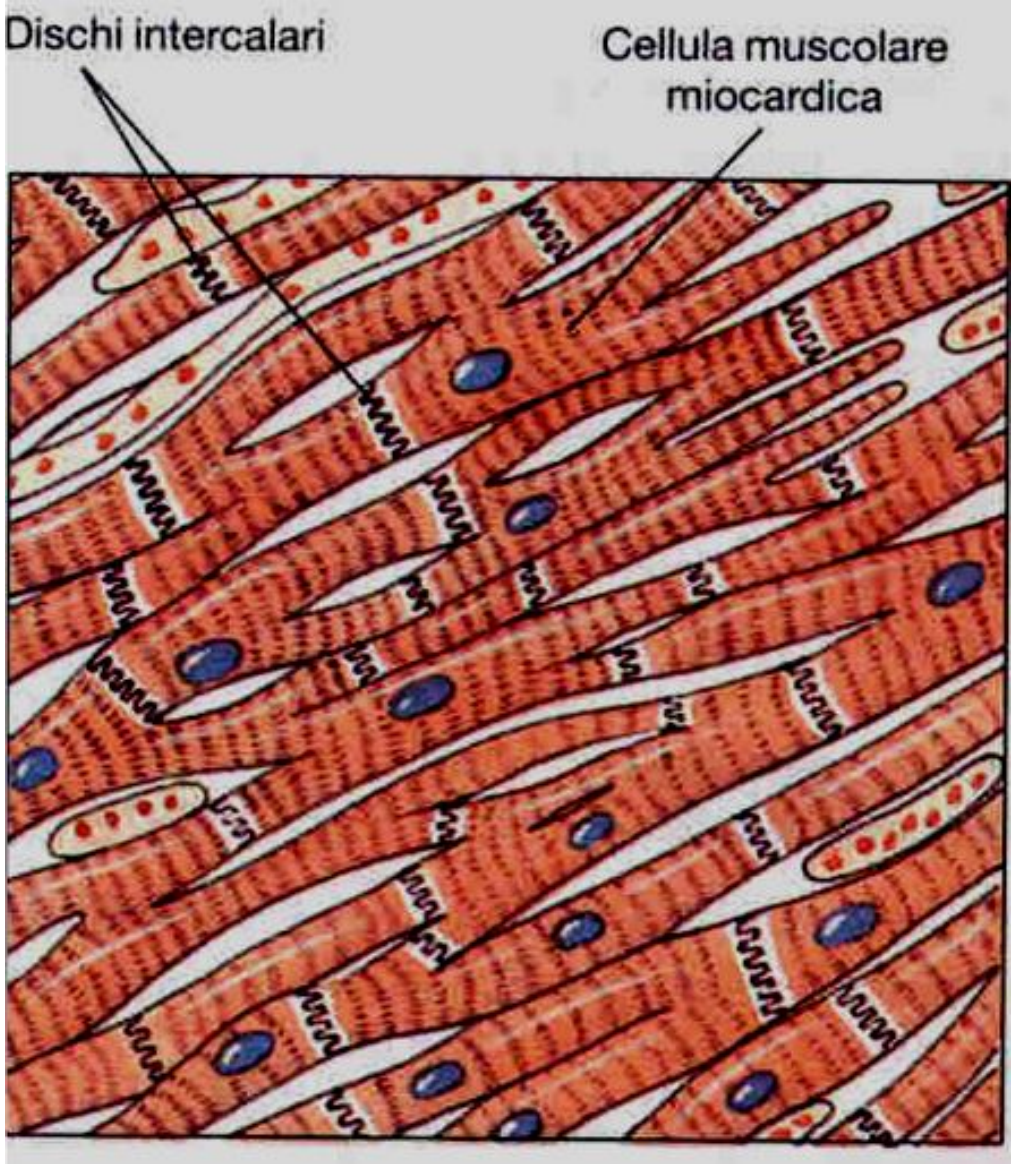
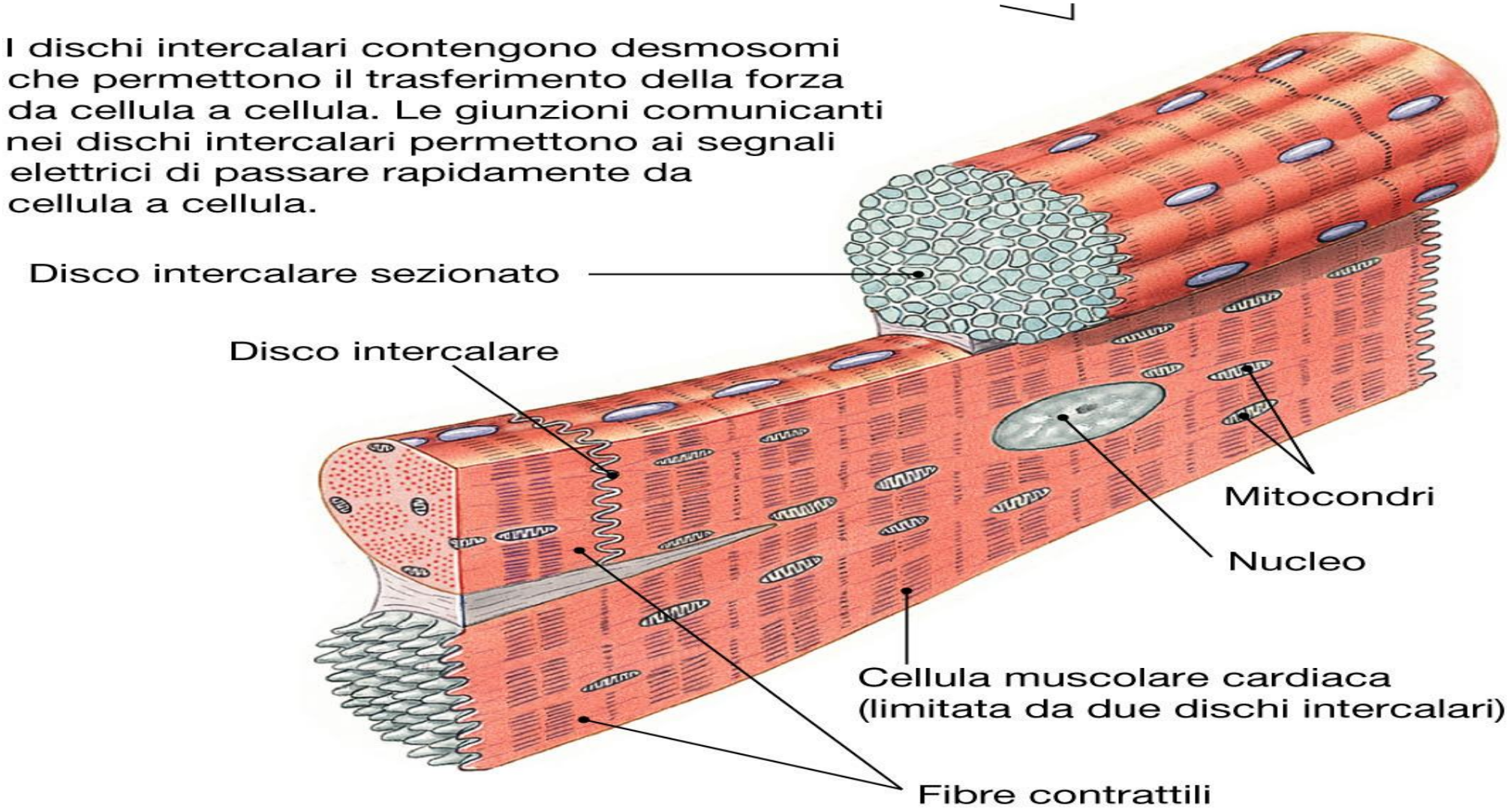

Vene
Capillari
Arterie
Capo
Arti superiori
Arterie ascendenti
Vene polmonari
Vena cava superiore
Arterie polmonari
Polmoni
Atrio destro
Aorta
Atrio sinistro
Aorta addominale
Ventricolo sinistro
Vena cava inferiore
Ventricolo destro
Arterie coronarie
Cuore
Tronco
Vena epatica
Arteria epatica
Fegato
Vena portale epatica
Tratto digerente
Vene renali
Arterie renali
Arterie discendenti
Valvola
Reni
Pelvi e arti inferiori

# Tessuto muscolare cardiaco

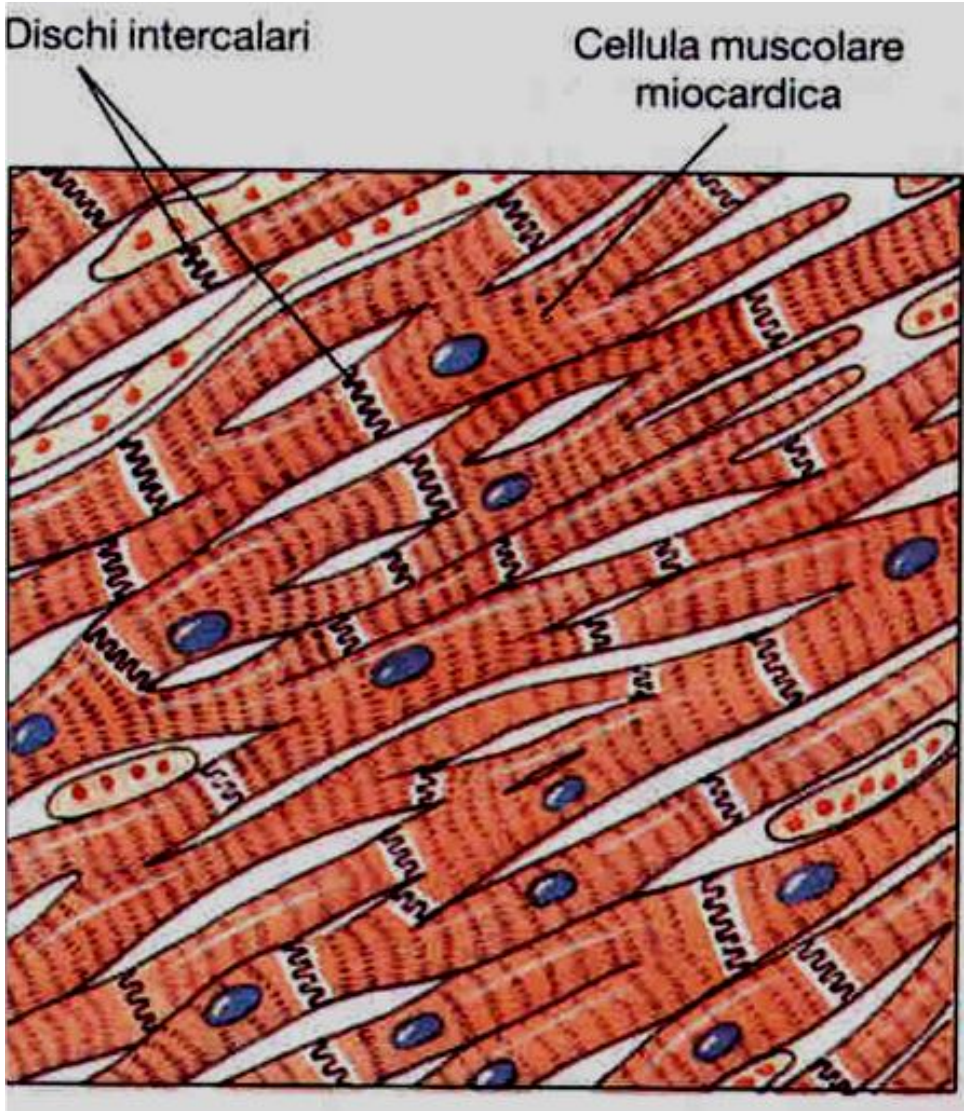



Le cellule muscolari cardiache sono ramificate, possiedono un unico nucleo e sono unite tra loro da giunzioni specializzate dette **dischi intercalari** in corrispondenza dei quali le cellule sono connesse tra loro sia meccanicamente (tramite desmosomi) sia elettricamente (attraverso giunzioni comunicanti).

# Cellula muscolare cardiaca



# Tessuto muscolare cardiaco

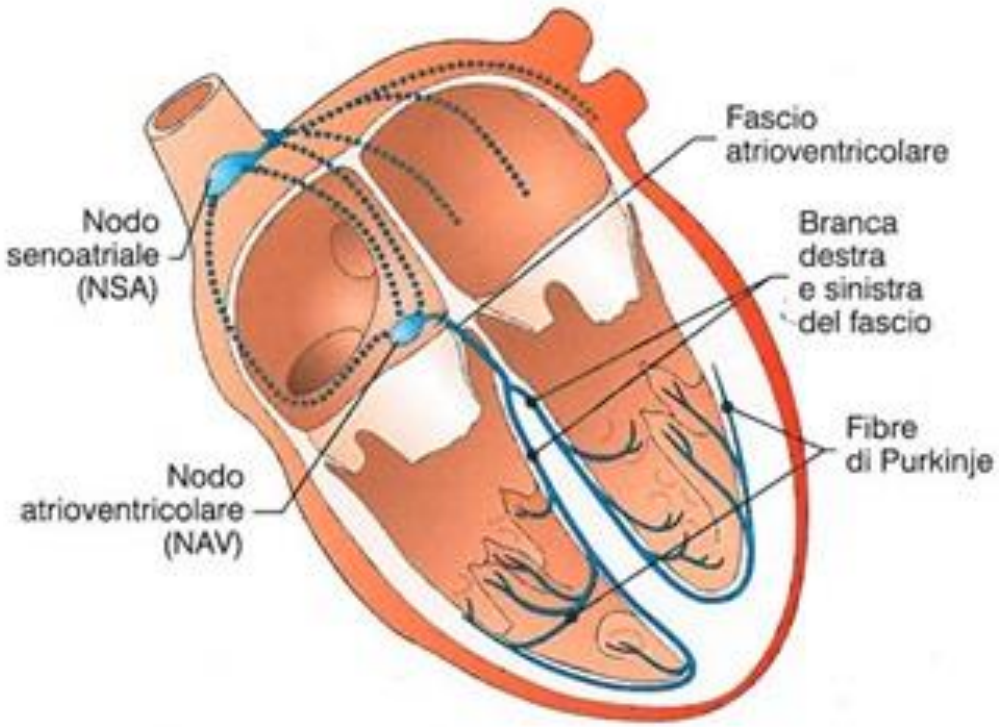



Come il muscolo scheletrico, il miocardio ha nel sarcomero la sua unità funzionale. Con il muscolo scheletrico condivide anche la striatura ed i meccanismi di contrazione.

La disposizione di filamenti spessi e sottile è simile a quella del muscolo scheletrico (anche il muscolo cardiaco è striato).
Il sistema dei tubuli a T è meno sviluppato ed il reticolo sarcoplasmatico è meno esteso rispetto a quello delle cellule scheletriche, riflettendo il fatto che il muscolo cardiaco dipende in parte anche dal $Ca^{2+}$ extracellulare per innescare la contrazione.

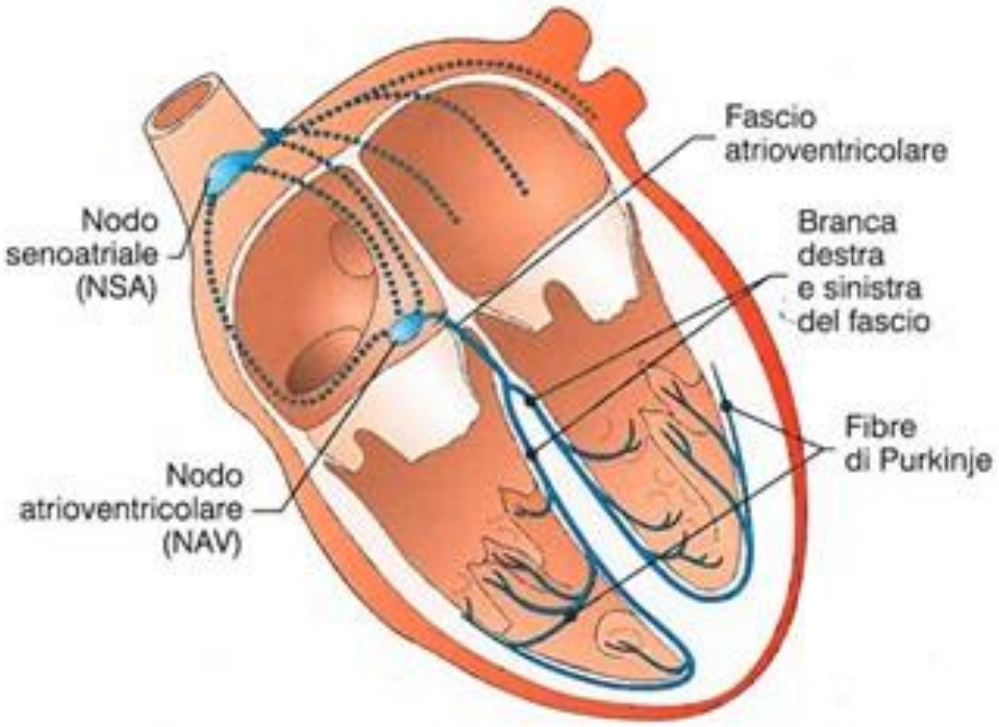
# Cellule muscolari cardiache

Il miocardio (o muscolo cardiaco) è costituito da tre tipi di fibre muscolari, differenti sia per dimensioni che per caratteristiche funzionali:




- Le cellule del miocardio che si trovano nel nodo senoatriale (pacemaker) e nel nodo atrioventricolare sono autoritmiche. Esse manifestano una velocità di conduzione piuttosto bassa. Morfologicamente sono più piccole delle altre cellule miocardiche e debolmente contrattili.
- Le cellule miocardiche che si trovano sulla superficie interna della parete dei ventricoli sono specializzate per una conduzione rapida e costituiscono il sistema per la propagazione dell'eccitamento attraverso il cuore. Morfologicamente sono di grosse dimensioni e sono debolmente contrattili.
- Le cellule di dimensioni intermedie sono fortemente contrattili e costituiscono la massa del miocardio.

# Attività elettrica del cuore

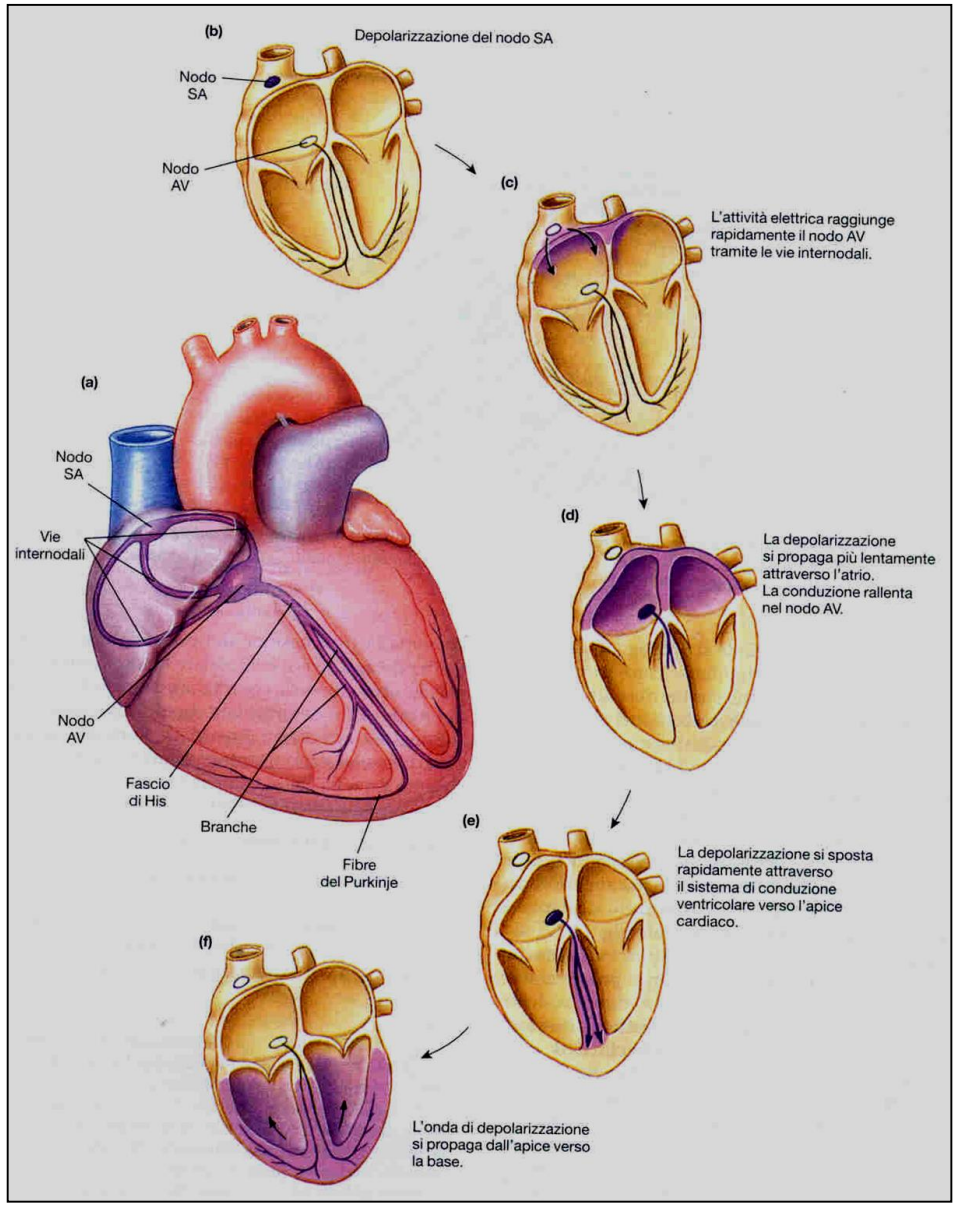



- Il battito cardiaco consiste nella contrazione (sistole) e nel rilasciamento (diastole) ritmici dell'intera massa muscolare del cuore. La contrazione di ogni cellula è associata ad un potenziale d'azione.

- L'attività elettrica ha inizio in una regione del cuore detta pacemaker e si propaga di cellula in cellula (le cellule del miocardio sono infatti accoppiate elettricamente attraverso giunzioni comunicanti).

- Il pacemaker è costituito da cellule muscolari autoritmiche.

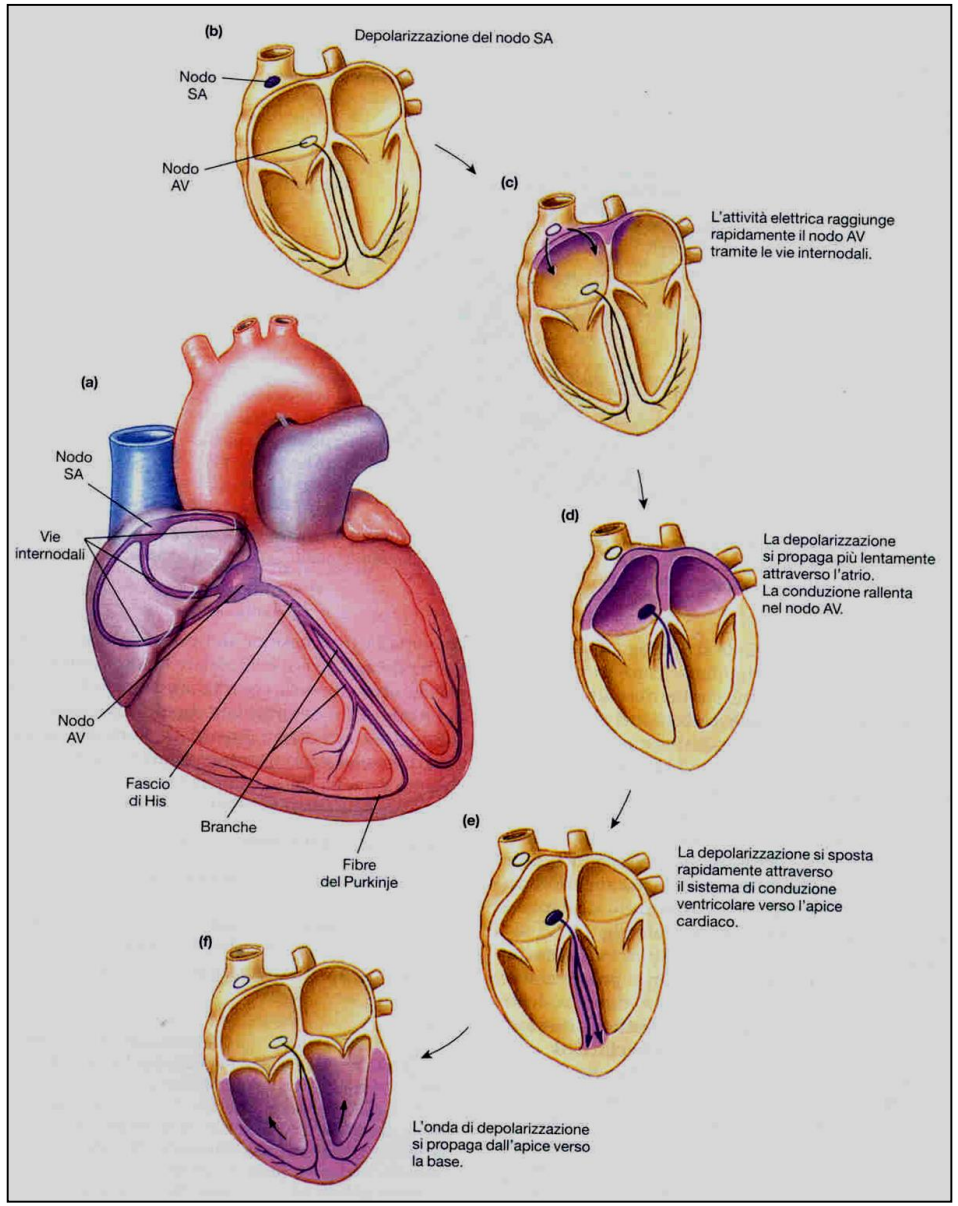
# Attività elettrica del cuore




**1)** Nel cuore il potenziale d'azione si origina nel <u>nodo senoatriale</u> (pacemaker) e da qui viene trasmesso rapidamente attraverso una <u>rete internodale</u>, costituita da fibre muscolari modificate al <u>nodo atrioventricolare</u> formato da un gruppo di cellule autoritmiche poste in prossimità del pavimento dell'atrio destro.

**2)** Intanto la depolarizzazione si propaga più lentamente attraverso le cellule miocardiche dell'atrio. Dal nodo atrioventricolare i potenziali d'azione passano a fibre denominate <u>fascio di His</u> che si dirige verso la parete che separa i due ventricoli raggiungendo l'apice del cuore. Da qui l'onda di depolarizzazione si propaga ad entrambi i ventricoli.

# Attività elettrica del cuore




N.B. Quando i potenziali d'azione si propagano attraverso gli atri incontrano lo scheletro fibroso cardiaco alla giunzione tra atri e ventricoli. Questa barriera impedisce il trasferimento dei segnali elettrici dagli atri ai ventricoli.

# Flusso dell’attività elettrica cardiaca (potenziali d’azione)

Nodo SA

↓

Muscolo atriale

↓

Nodo AV

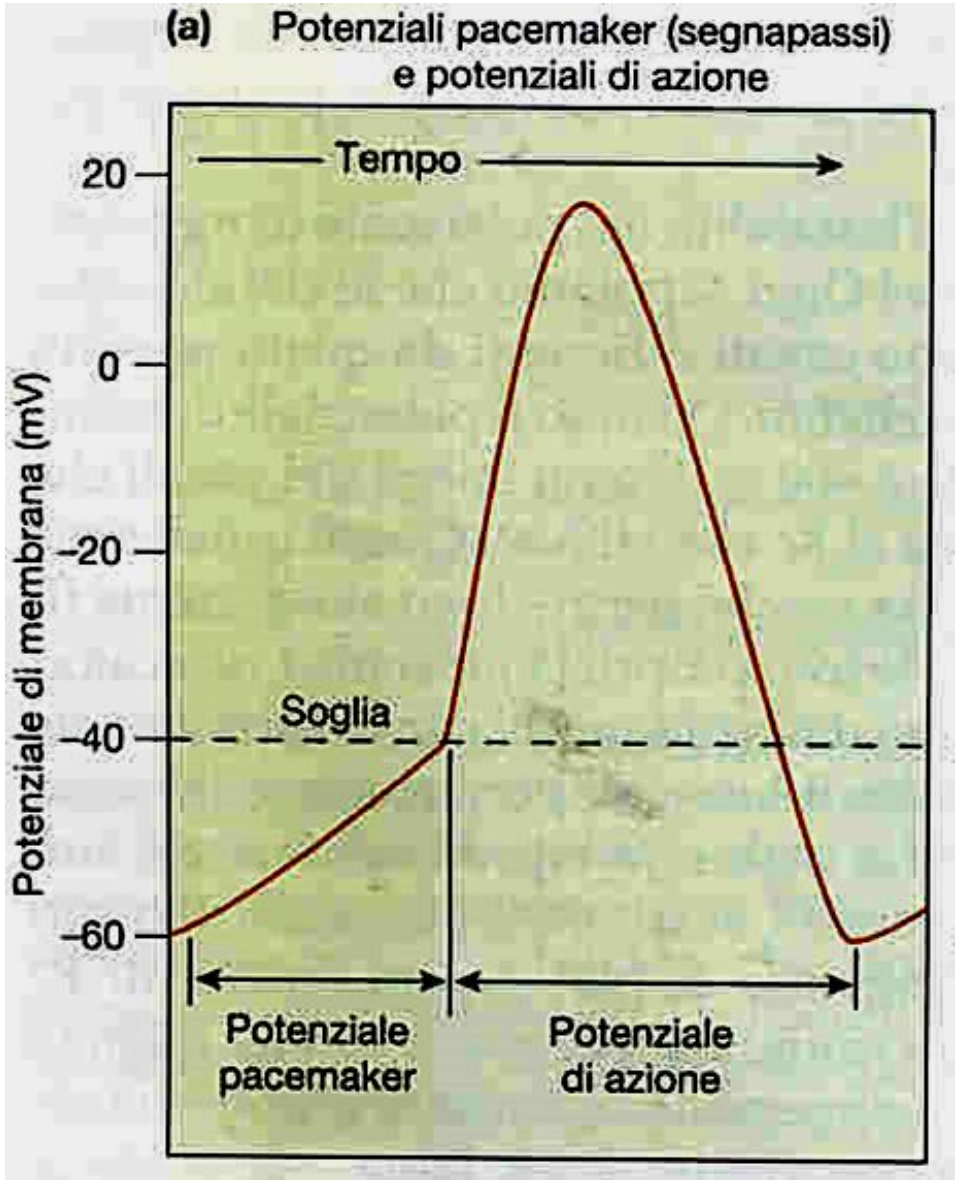
↓

Fibre del Purkinje

↓

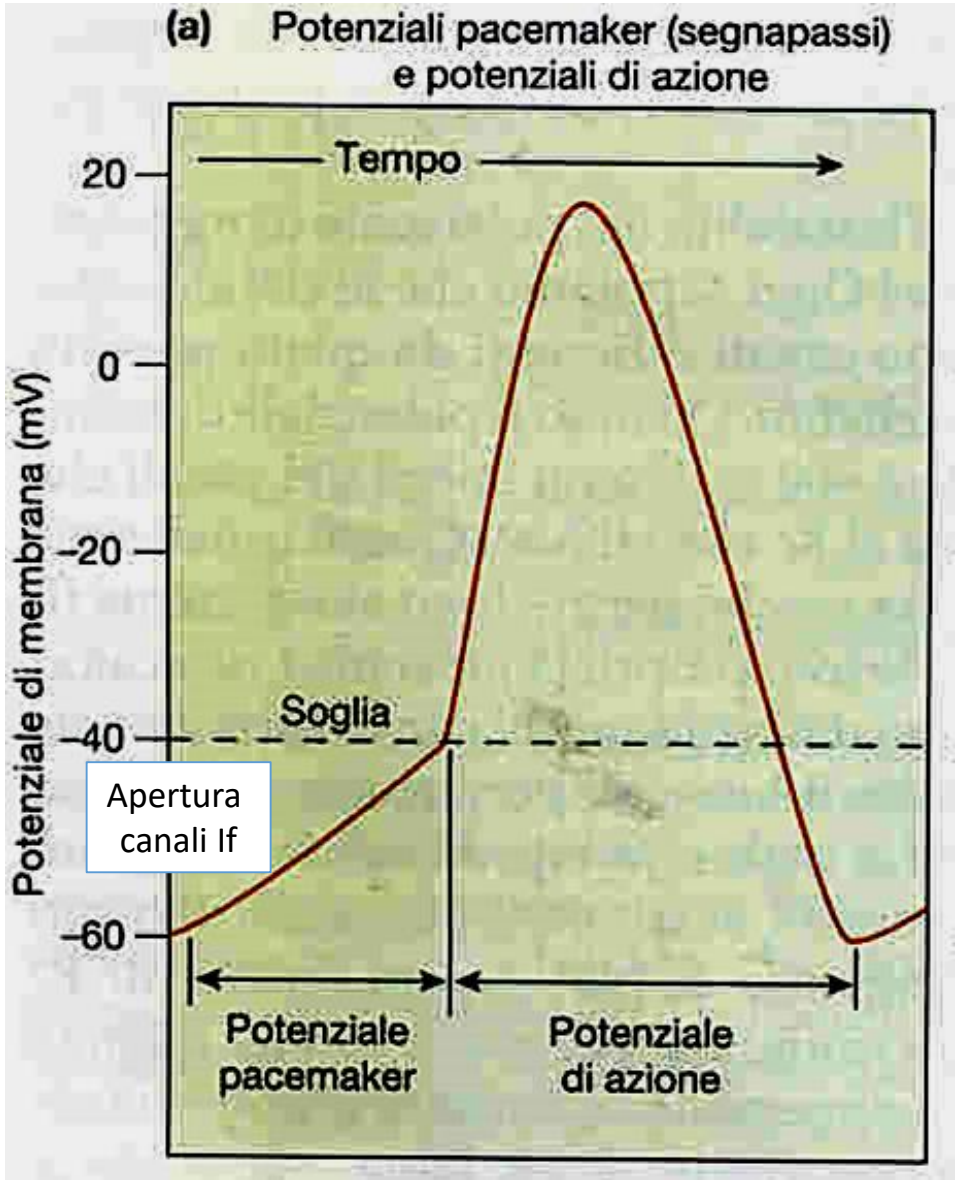
Muscolo ventricol.

# Potenziale d’azione nelle cellule del pacemaker




Le cellule miocardiche autoritmiche (cellule del pacemaker) possiedono la peculiare capacità di generare potenziali d’azione spontaneamente in assenza di uno stimolo dal sistema nervoso.
Questa proprietà deriva dal loro potenziale di membrana instabile che parte da –60 mV e lentamente sale verso il valore soglia.
Ogni volta che il potenziale pacemaker depolarizza la cellula portandola al valore soglia, parte un potenziale d’azione.

# Potenziale d'azione nelle cellule del pacemaker



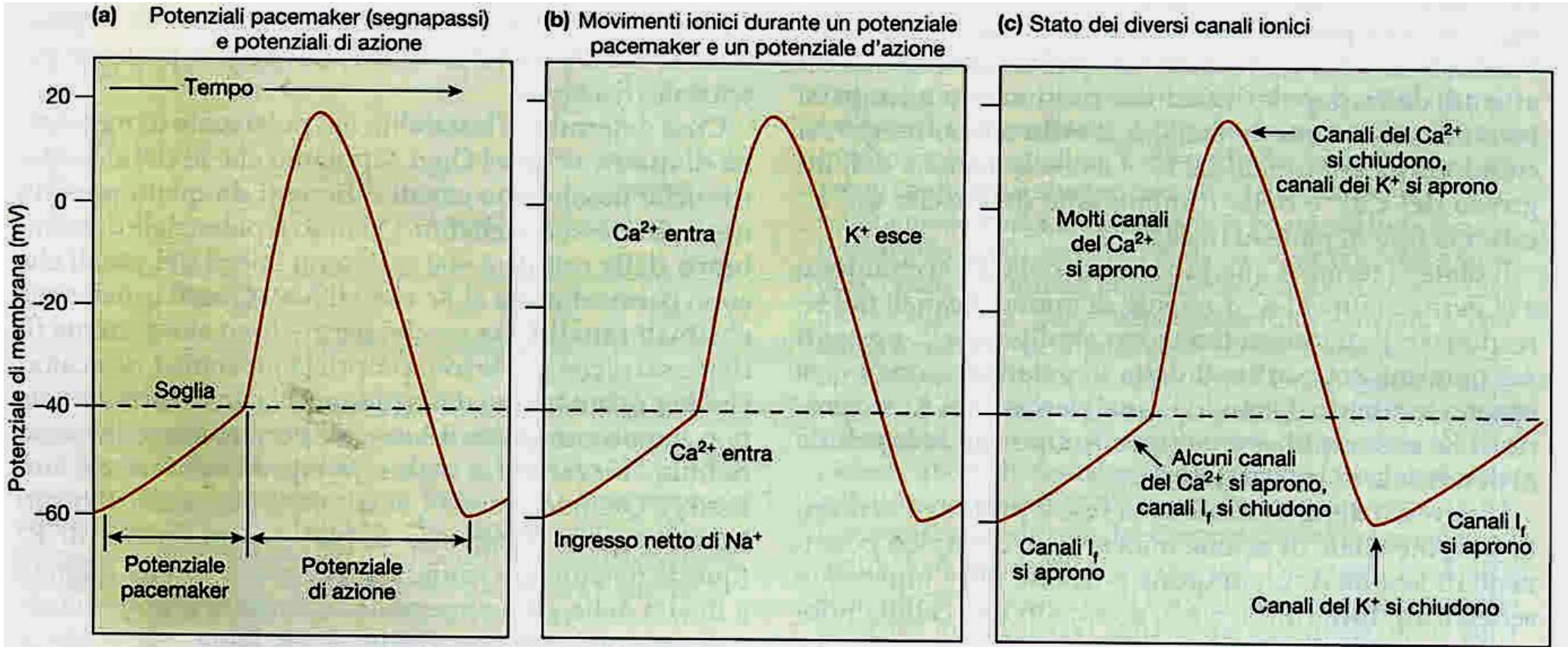

Alla base dell'eccitabilità delle cellule pacemaker vi sono i canali If che si aprono a valori di potenziali negativi e permettono il passaggio di $Na^+$ e $K^+$.

Il $Na^+$ ha un gradiente elettrochimico per il suo ingresso in cellula maggiore rispetto al gradiente elettrochimico che spinge il $K^+$ ad uscire dalla cellula, il che provoca, grazie all'apertura dei canali If, la lenta depolarizzazione della membrana.

In seguito alla depolarizzazione della membrana, i canali If si chudono e si aprono i canali per il $Ca^{2+}$ di tipo T; l'ingresso di calcio depolarizza ulteriormente la membrana portandola al valore soglia.

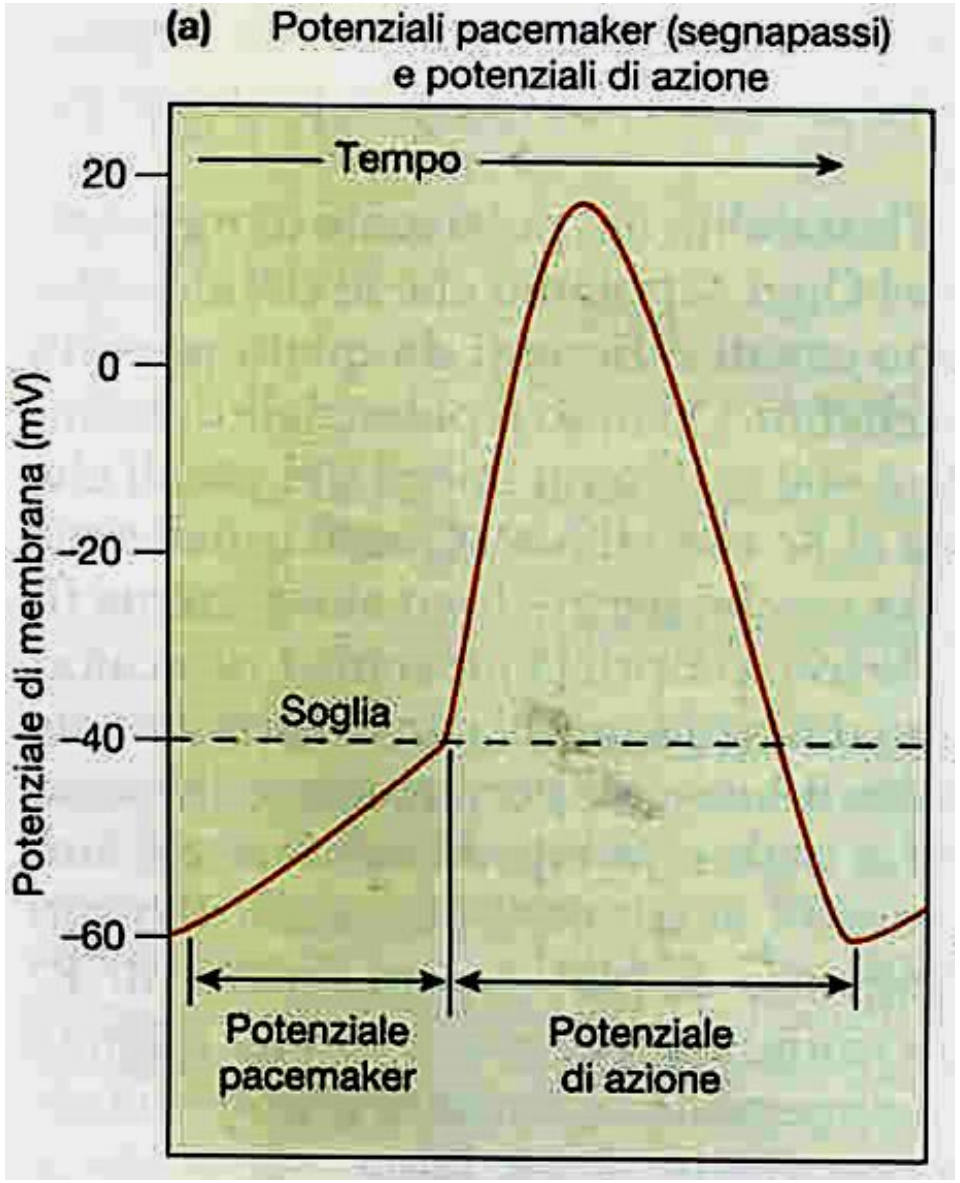
A questo punto si aprono i canali per il $Ca^{2+}$ di tipo L, responsabili della fase ascendente del potenziale d'azione.

# Potenziale d'azione del nodo AV




Raggiunta la soglia si aprono numerosi **canali per il calcio voltaggio dipendenti,** determinando la fase di rapida ascesa del potenziale d'azione di queste cellule.
Quando i canali del calcio al picco del potenziale d'azione si chiudono, vengono aperti i canali lenti del $K^+$ responsabili della fase di ripolarizzazione (dovuta alla fuoriuscita di $K^+$).

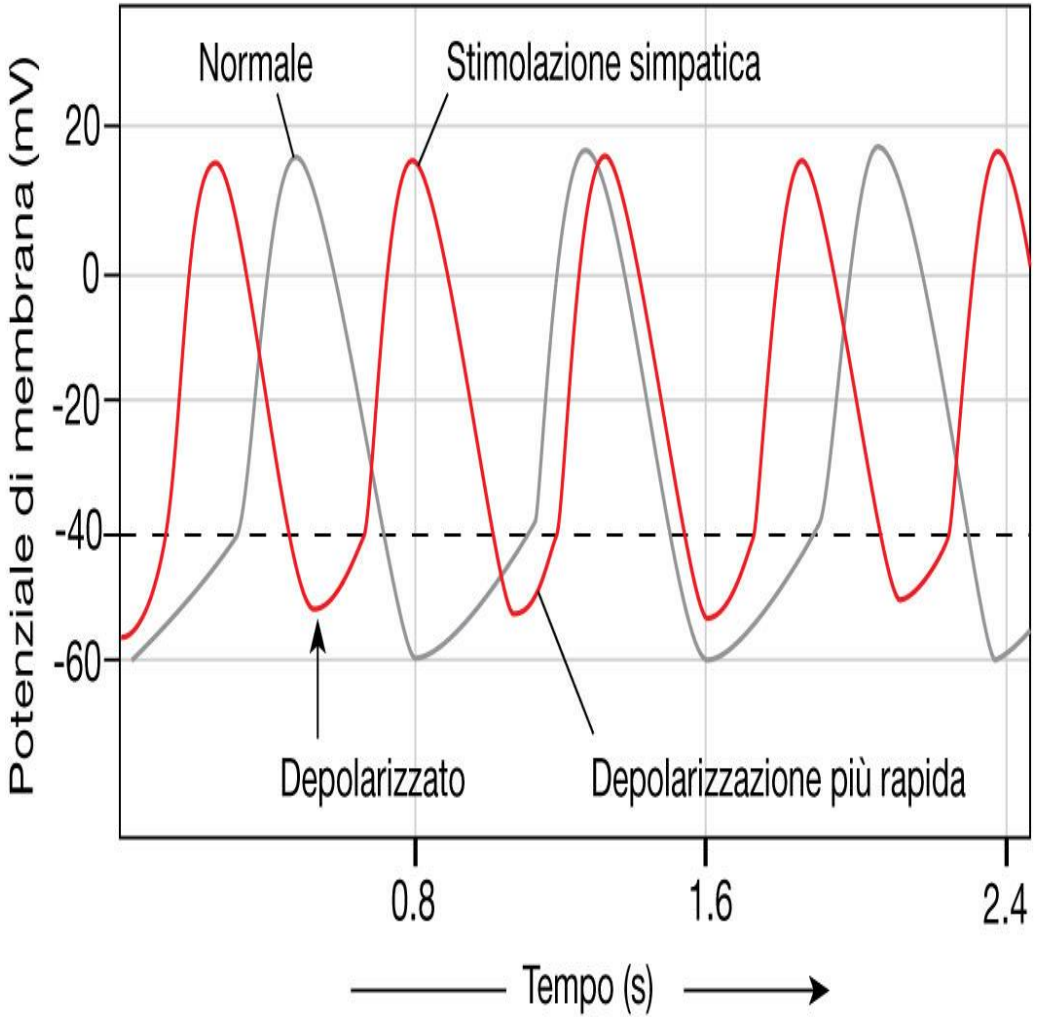
# Potenziale d'azione nelle cellule del pacemaker



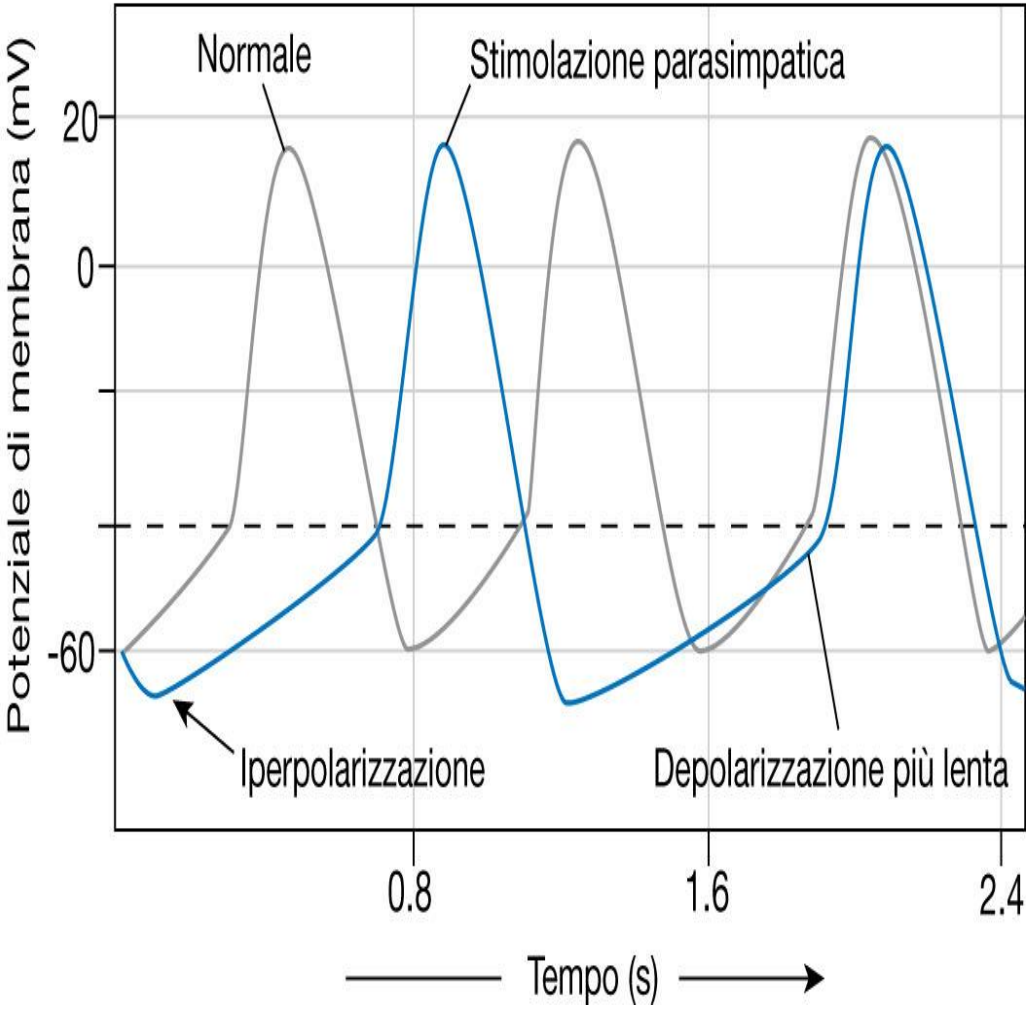

N.B. La frequenza dei potenziali d'azione autoritmici può essere modificata dal sistema nervoso. Es. l'acetilcolina riduce la frequenza di scarica, mentre l'adrenalina (rilasciata dalla midollare del surrene) e la noradrenalina (liberata dai neuroni simpatici) aumentano la frequenza di scarica.

# La frequenza cardiaca può essere modulata

**(a)** La stimolazione simpatica e l'adrenalina circolante depolarizzano le cellule autoritmiche e aumentano la velocità di depolarizzazione, determinando un incremento della frequenza cardiaca.

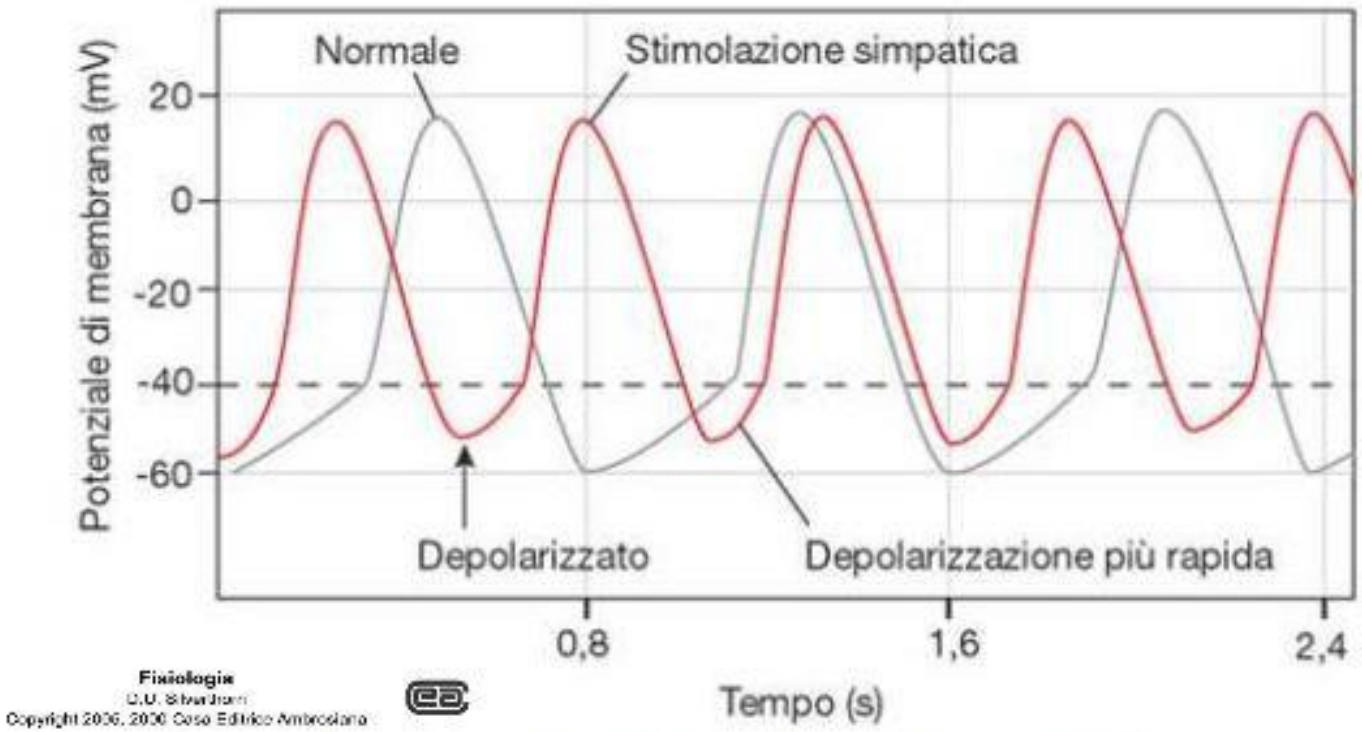



**(b)** La stimolazione parasimpatica iperpolarizza la la cellula autoritmica e rallenta la velocità di depolarizzazione, determinando una riduzione della frequenza cardiaca.



# La frequenza cardiaca può essere modulata

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



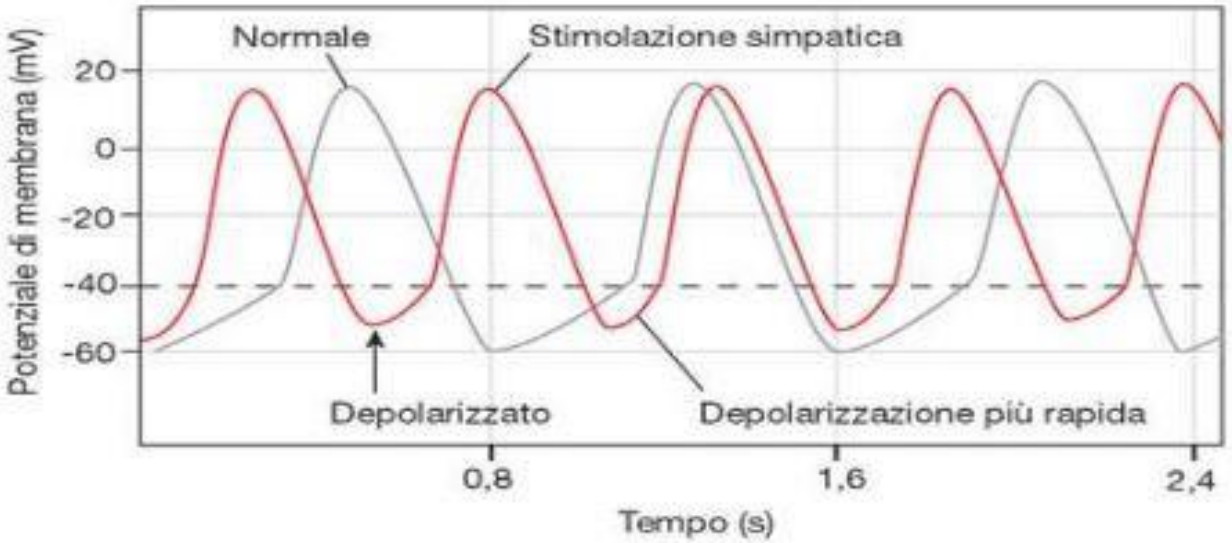

Azione dipendente da Noradrenalina (fibre nervose simpatico) e Adrenalina circolante mediata da interazione con recettori $\beta_1$ ➔ ↑correnti $Na^+$ e $Ca^{2+}$

# La frequenza cardiaca può essere modulata

**Noradrenalina + recettori $\beta_1$** (accoppiati a proteina Gs) ➔ ↑AMPc (attivazione adenilato-ciclasi).

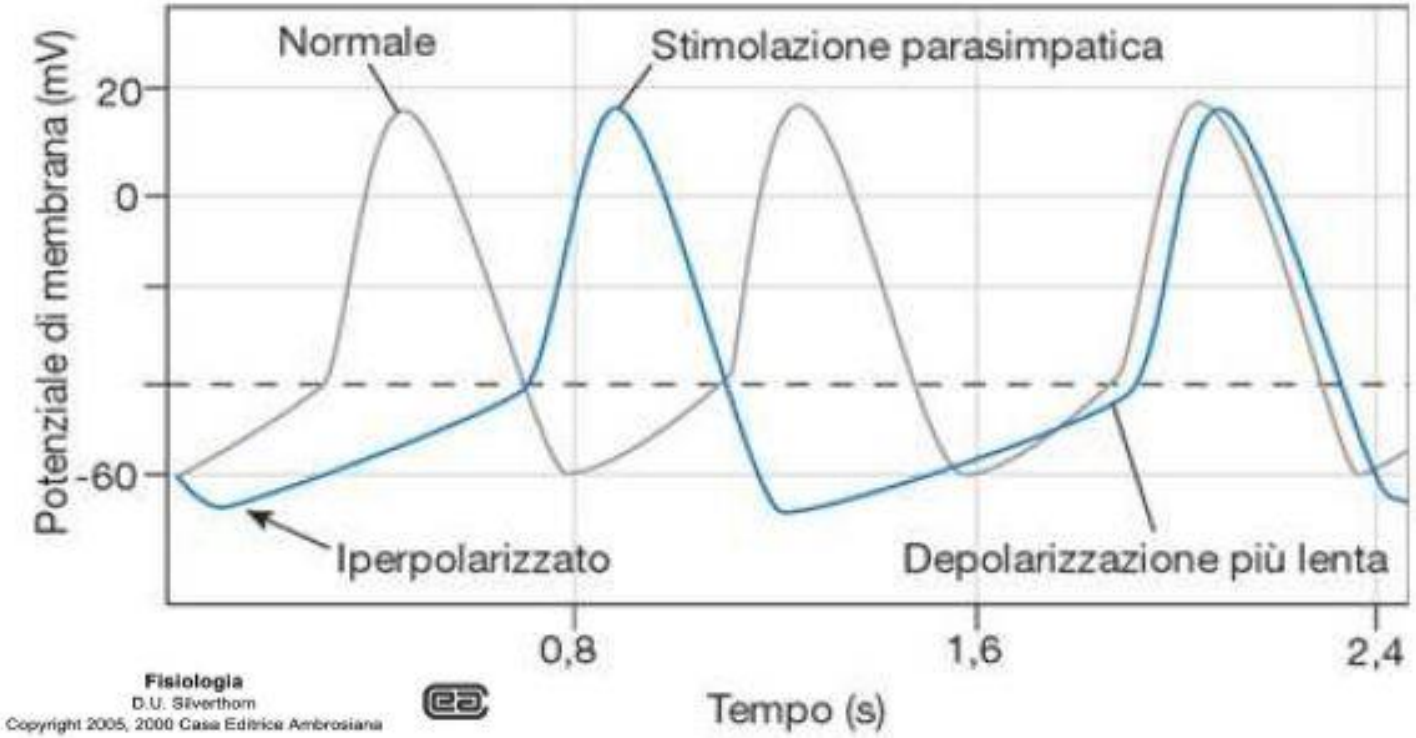
- ↑AMPc ➔ diretto ↑corrente $Na^+$ ($I_f$), perché permette attivazione a Vm meno negativi
- ↑AMPc ➔ attivazione PKA ➔ fosforilazione canali $Ca^{2+}$ ➔↑corrente $Ca^{2+}$($I_{si}$)

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



# La frequenza cardiaca può essere modulata

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



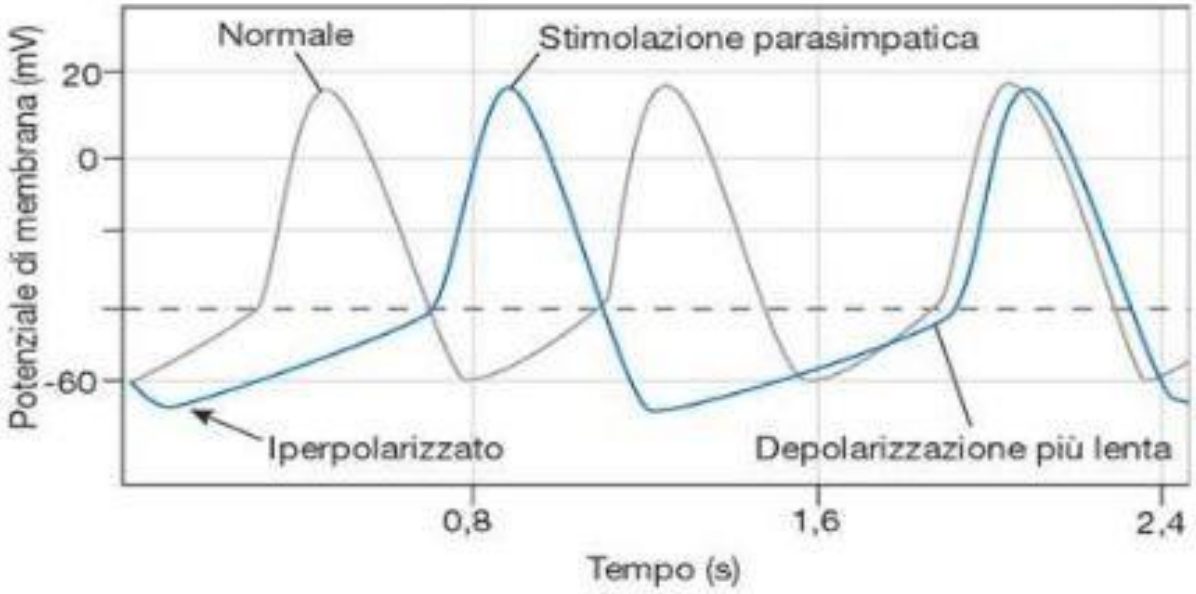

Effetto dipendente da Acetilcolina mediato da interazione con recettori muscarinici $M_2$

# La frequenza cardiaca può essere modulata

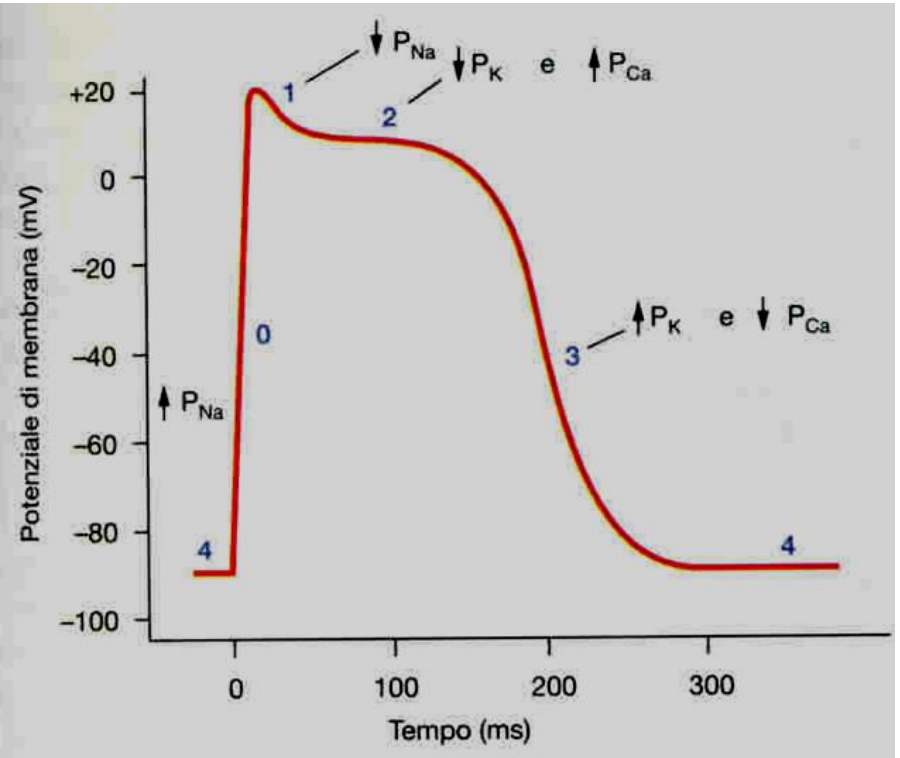
**Acetilcolina + recettori muscarinici $M_2$** (accoppiati a proteina Gi) ➔↓riduzione AMPc

- ↓AMPc ➔ diretta ↓corrente $Na^+$ ($I_f$) ed indiretta ↓corrente $Ca^{2+}$ ($I_{si}$).
- Attivazione proteina Gi ➔ attivazione specifici canali $K^+$.

$\downarrow I_f + \downarrow I_{si} + \uparrow I_K$ ➔ ↓eccitabilità e ↓velocità di depolarizzazione diastolica ➔ ↓frequenza.



# Potenziale d'azione nelle cellule del miocardio di lavoro




| | | |
|---|---|---|
| Fase | 0 | Canali dell'$Na^+$ si aprono |
| | 1 | Canali dell'$Na^+$ si chiudono |
| | 2 | Canali del $Ca^{2+}$ si aprono; canali rapidi del $K^+$ si chiudono |
| | 3 | Canali del $Ca^{2+}$ si chiudono; canali lenti del $K^+$ si aprono |
| | 4 | Potenziale a riposo |

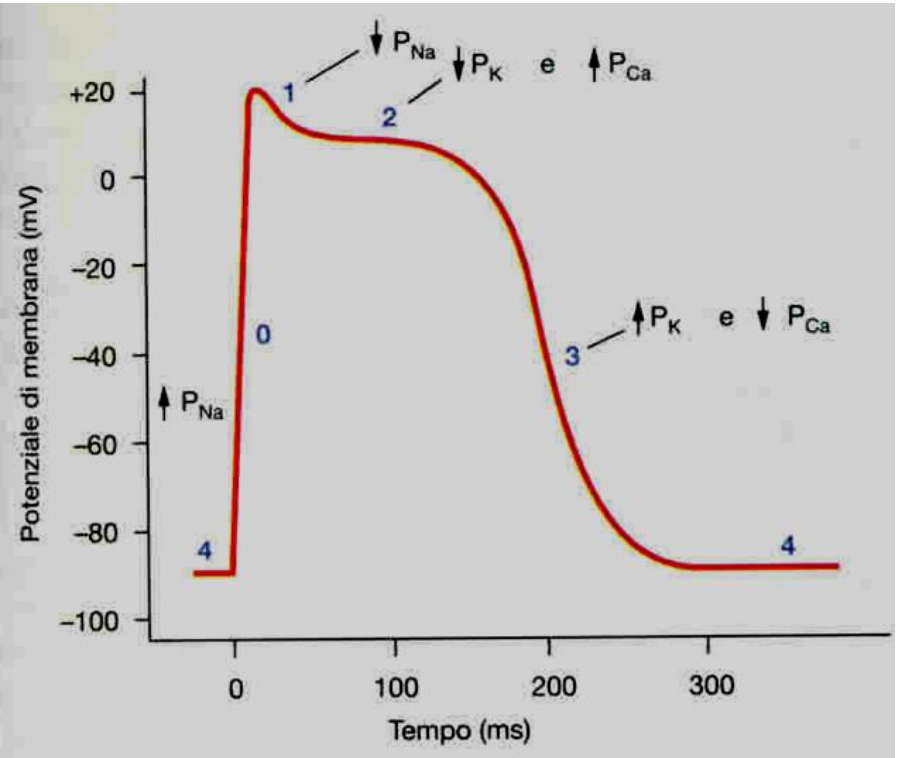
$P_X$ = Permeabilità agli ioni X

Le cellule contrattili miocardiche possiedono un potenziale a riposo stabile di circa –90 mV.

Quando un'onda di depolarizzazione invade una cellula contrattile attraverso le giunzioni comunicanti, il potenziale di membrana diventa più positivo.

(0) I canali del $Na^+$ voltaggio-dipendenti si aprono permettendo la rapida depolarizzazione di membrana. Il potenziale di membrana raggiunge circa +20 mV prima che i canali del Na+ si chiudano.

# Potenziale d'azione nelle cellule del miocardio di lavoro




| | | |
|---|---|---|
| Fase | 0 | Canali dell'$Na^+$ si aprono |
| | 1 | Canali dell'$Na^+$ si chiudono |
| | 2 | Canali del $Ca^{2+}$ si aprono; canali rapidi del $K^+$ si chiudono |
| | 3 | Canali del $Ca^{2+}$ si chiudono; canali lenti del $K^+$ si aprono |
| | 4 | Potenziale a riposo |

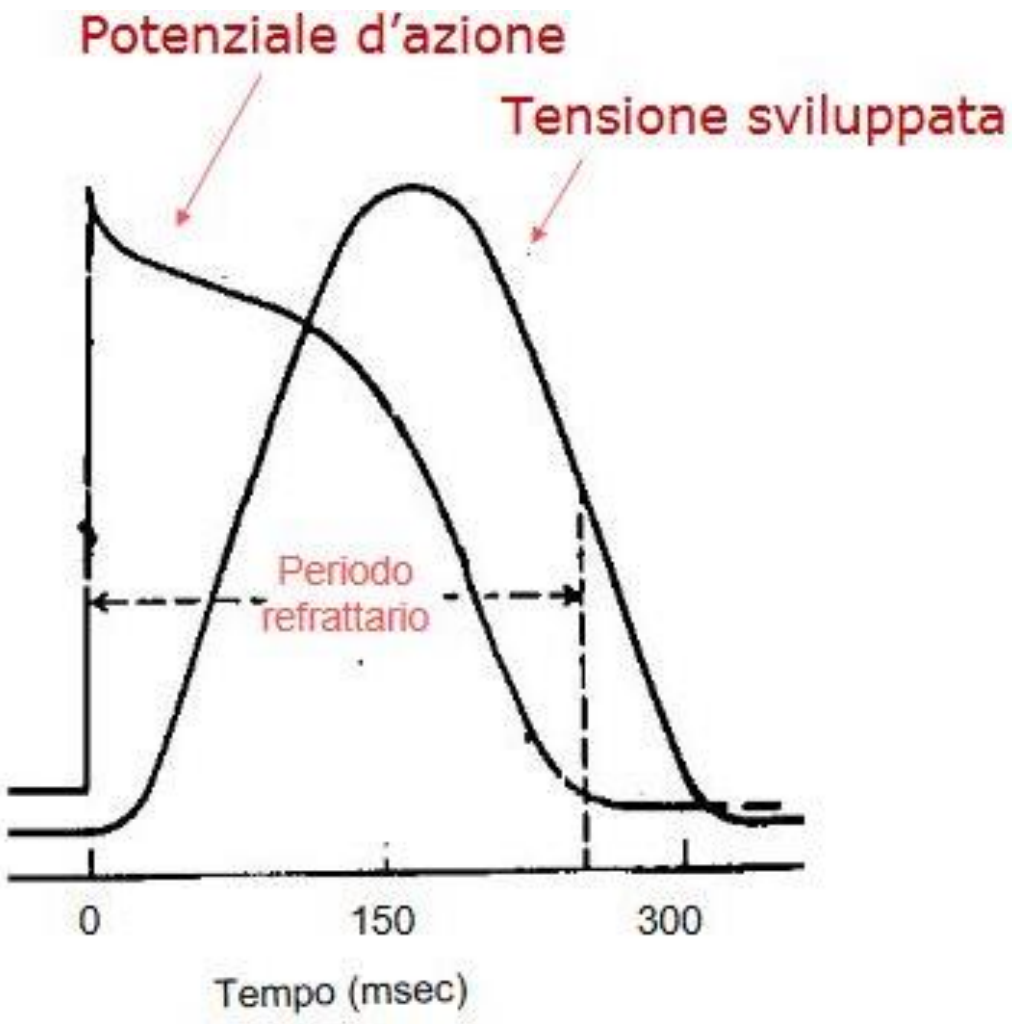
$P_X$ = Permeabilità agli ioni X

(1) A questo punto la membrana comincia a ripolarizzarsi per l'uscita di $K^+$ attraverso i canali aperti del $K^+$ (corrente transitoria di $K^+$).

(2) Il potenziale di membrana a questo punto si appiattisce in una fase detta di "plateau" grazie all'incremento della permeabilità al $Ca^{2+}$ e alla chiusura dei canali rapidi del K+: il plateau si verifica quando l'ingresso di $Ca^{2+}$ eguaglia la fuoriuscita di $K^+$.

(3) La fase di plateau termina e si verifica la ripolarizzazione del potenziale di membrana quando i canali del $Ca^{2+}$ si chiudono e i canali tardivi del $K^+$ si aprono.

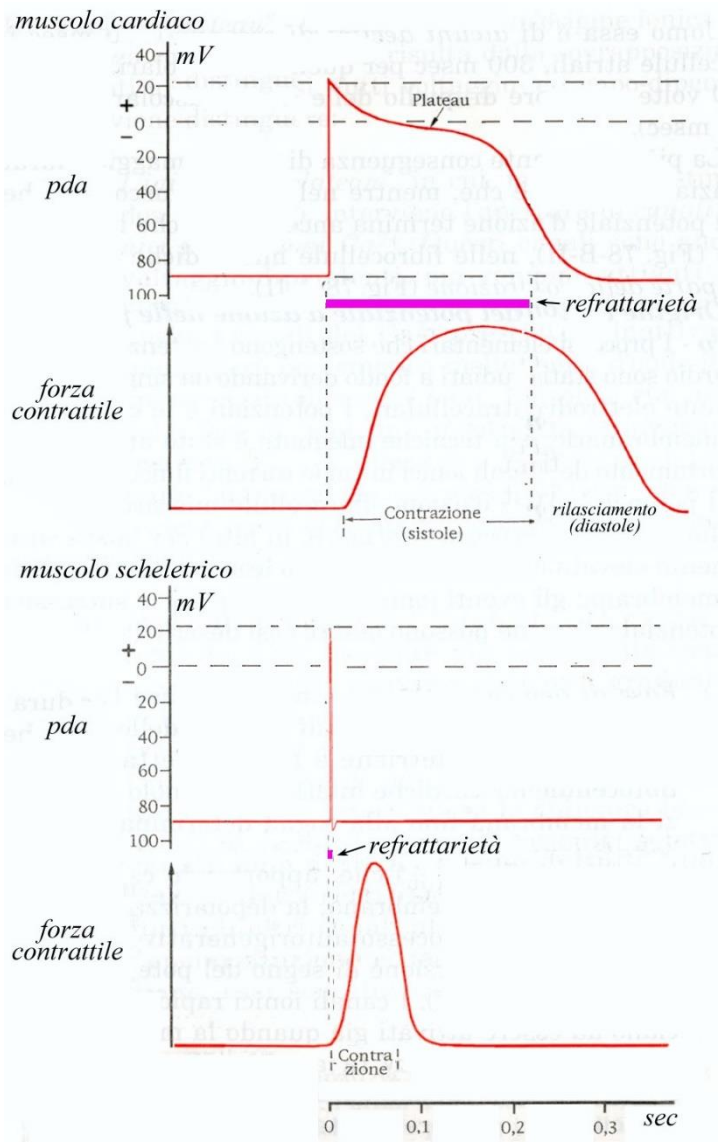
# Significato funzionale del plateau del potenziale d'azione del miocardio di lavoro




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

Il lunghissimo “plateau” del pda dei miociti ventricolari è funzionalmente importante per due ragioni:



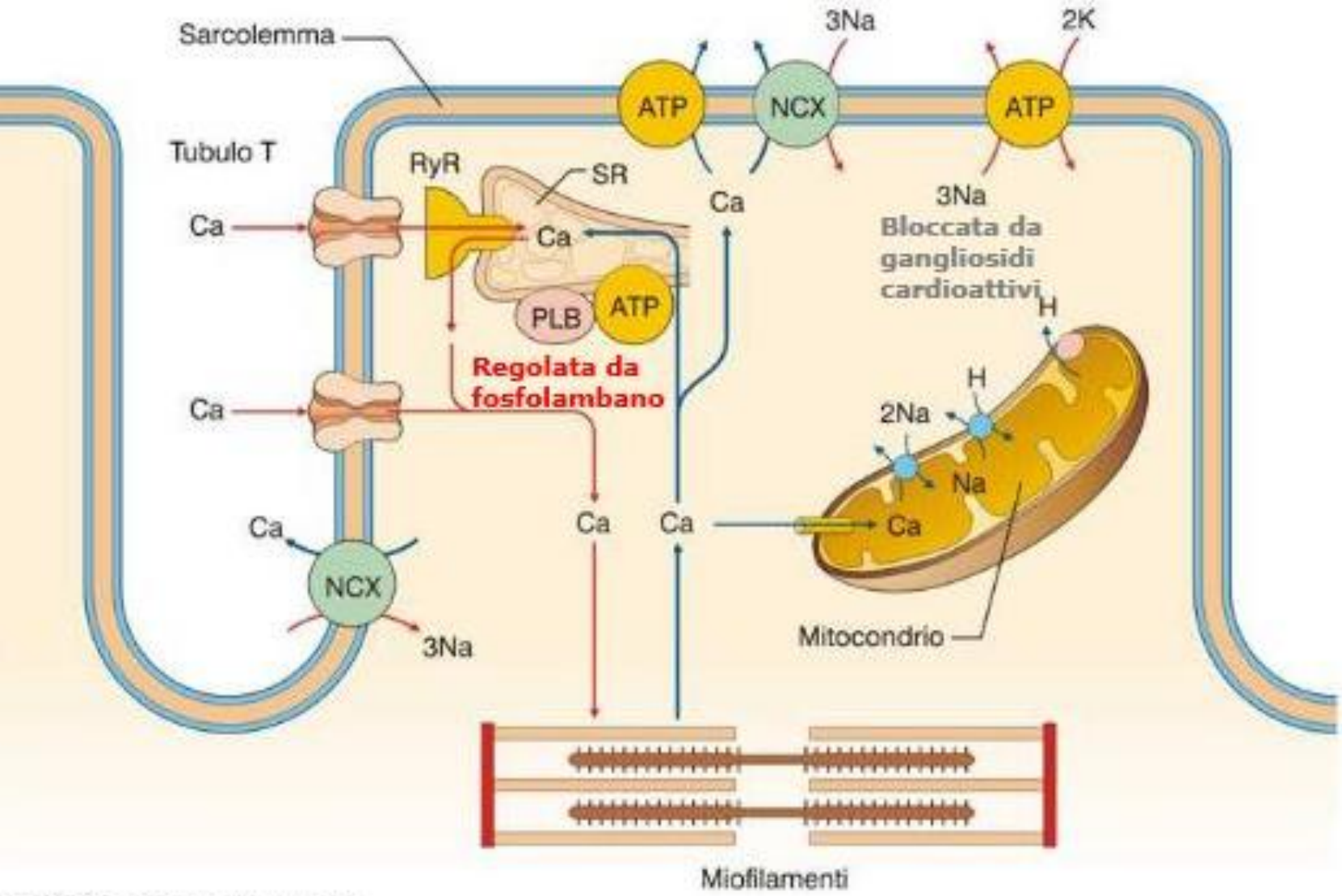

a) il $Ca^{2+}$ che entra attraverso i canali (L) della membrana plasmatica attiverà il “Ca-activated Ca-release” del reticolo sarcoplasmatico, quindi innesca *contrazione del cuore*;

b) mantenendo depolarizzata la membrana, la rende *ineccitabile* per tutta la sua durata (perché mantiene *inattivati* i canali del Na+).

In altre parole: durante il plateau, il cuore si trova in uno stato di *refrattarietà assoluta*, quindi per tutta la durata della contrazione (della *sistole*) non può essere nuovamente eccitato.

La situazione è molto diversa da quella che si ha nel *muscolo scheletrico*, nel quale la refrattarietà assoluta termina *ancor prima* che inizi la contrazione.

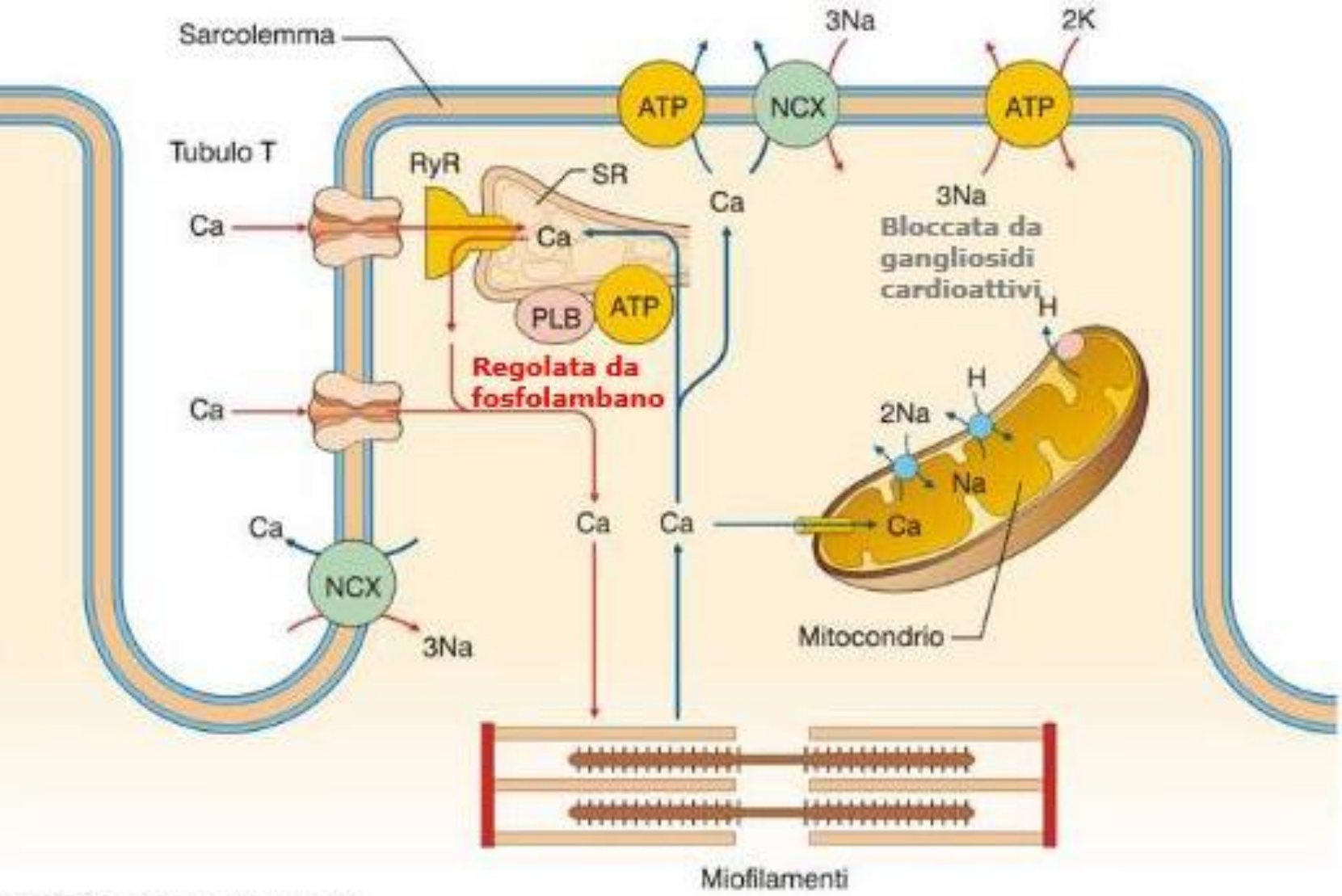
# Accoppiamento eccitazione-contrazione nei miociti ventricolari




© 2005 edi.ermes milano

Contrazione: Il potenziale d'azione, propagandosi lungo il sarcolemma, raggiunge i tubuli a T e stimola l'ingresso di $Ca^{2+}$ dall'esterno all'interno della cellula attraverso canali del $Ca^{2+}$ voltaggio-dipendenti ed inoltre stimola il rilascio di $Ca^{2+}$ dal reticolo sarcoplasmatico mediato da canali del $Ca^{2+}$ (recettori rianodina, RyR2) attivati da $Ca^{2+}$. In questi canali il legame di uno ione $Ca^{2+}$ alla porzione recettoriale del canale induce l'apertura del canale stesso.

# Accoppiamento eccitazione-contrazione nei miociti ventricolari




© 2005 edi.ermes milano

<u>Rilasciamento:</u> la concentrazione intracellulare di $Ca^{2+}$ si riduce per chiusura del canali RyR2, attività della $Ca^{2+}$ ATPasi del reticolo sarcoplasmatico e della membrana plasmatica e membrana mitocondriale, scambiatore $Na^{+}$-$Ca^{2+}$.

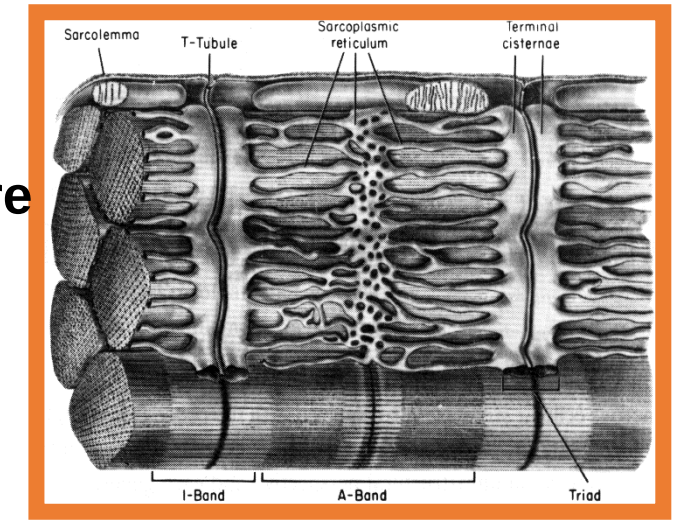
# Similitudine tra l’accoppiamento EC nel muscolo scheletrico e nel cuore

- Entrambi i tipi di muscolo sono striati e contengono tubuli a T e un RS altamente sviluppato

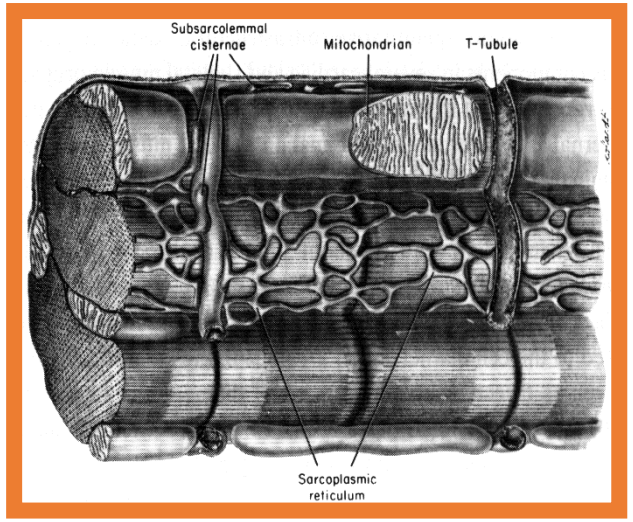
- I PA forniscono lo stimolo eccitatorio utilizzato per attivare i canali del $Ca^{2+}$ del sarcolemma (o DHPRs)
- I canali del $Ca^{2+}$ attivati innescano l’apertura dei canali di rilascio del $Ca^{2+}$ del RS
- L’aumento risultante del $Ca^{2+}$ intracellulare attiva il meccanismo della contrazione

# Differenze tra i muscoli scheletrico e cardiaco

**Cellula muscolare scheletrica**




**Cardiaco**




**Cellula muscolare cardiaca**

- Le cellule muscolari cardiache sono più piccole delle scheletriche; hanno un solo nucleo; sono più ricche di mitocondri
- Il cuore contiene tessuto eccitatorio specializzato (ad es. il nodo SA) e fibre di conduzione (le fibre del Purkinje)
- Cellule cardiache adiacenti si connettono tra di loro elettricamente mediante gap junctions
- Il PA ventricolare è 100x più lungo (250 ms circa) di quello del muscolo scheletrico
- Il meccanismo di accoppiamento EC cardiaco comporta un ingresso di $Ca^{2+}$ extracellulare ($Ca^{2+}$-induced $Ca^{2+}$ release)