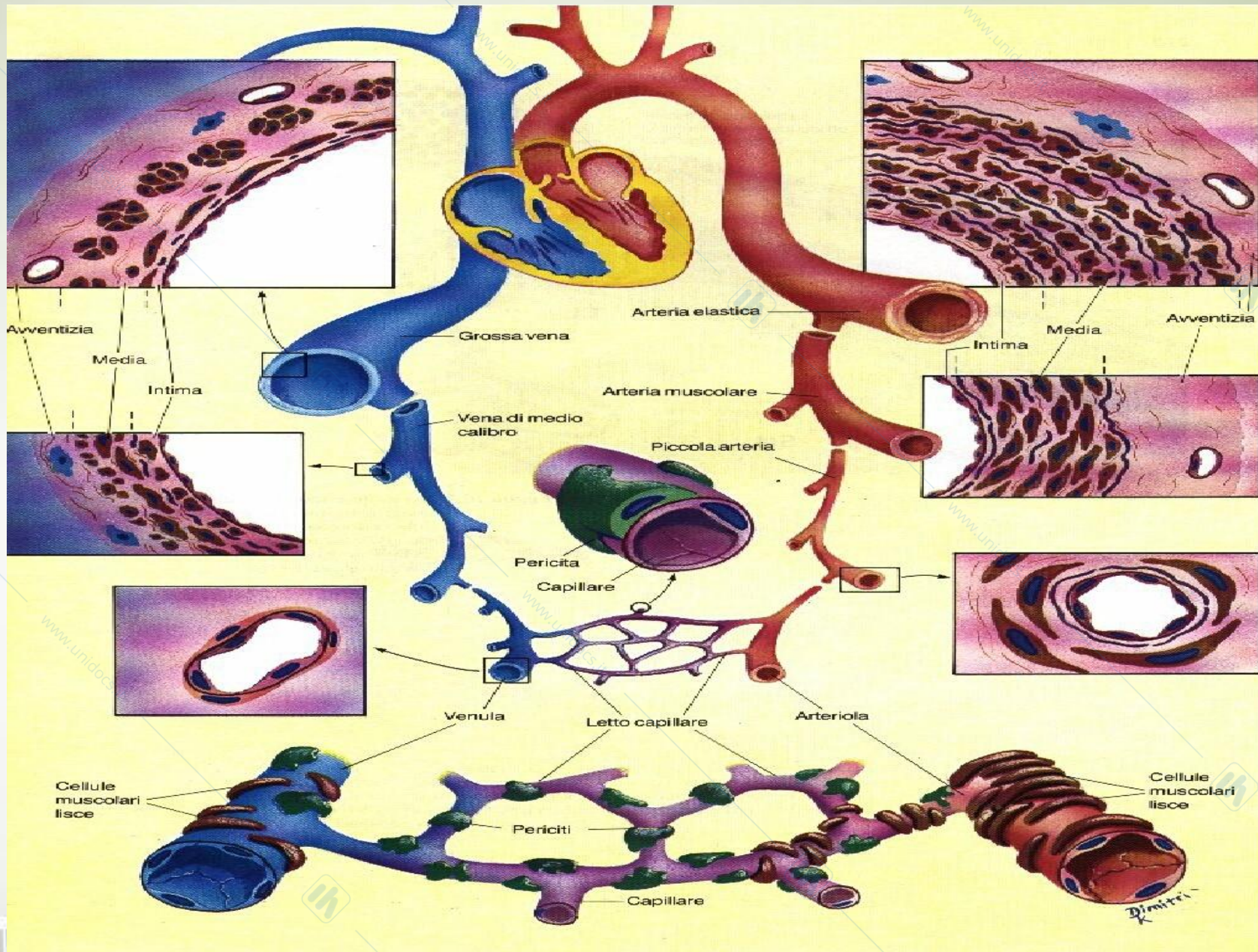
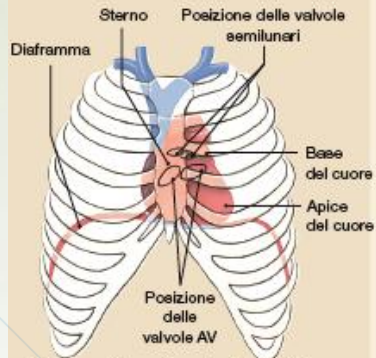


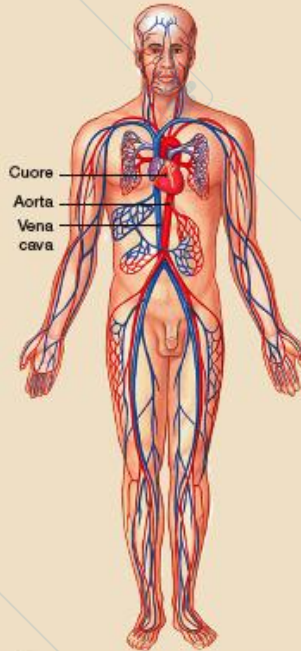
SISTEMA CARDIOCIRCOLATORIO



IL CUORE

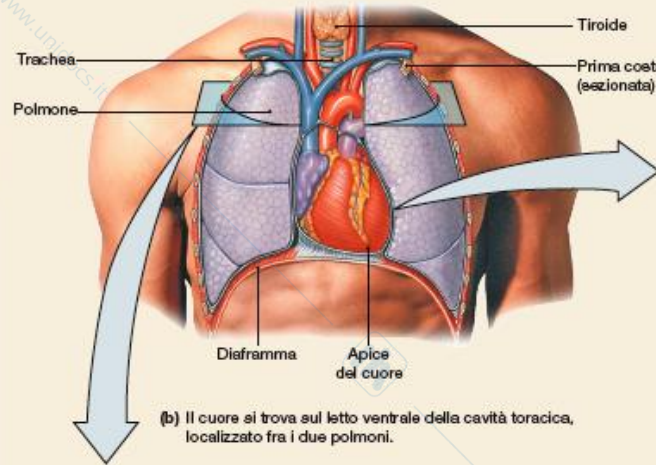


(a) Il cuore si trova al centro della cavità toracica.

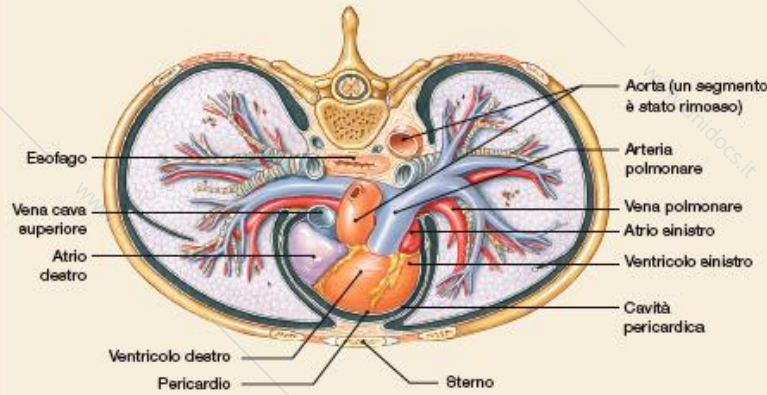


(c) I vasi che portano il sangue ossigenato al cuore sono rossi, quelli che portano il sangue meno ossigenato sono blu.

ANATOMIA DELLA CAVITÀ TORACICA



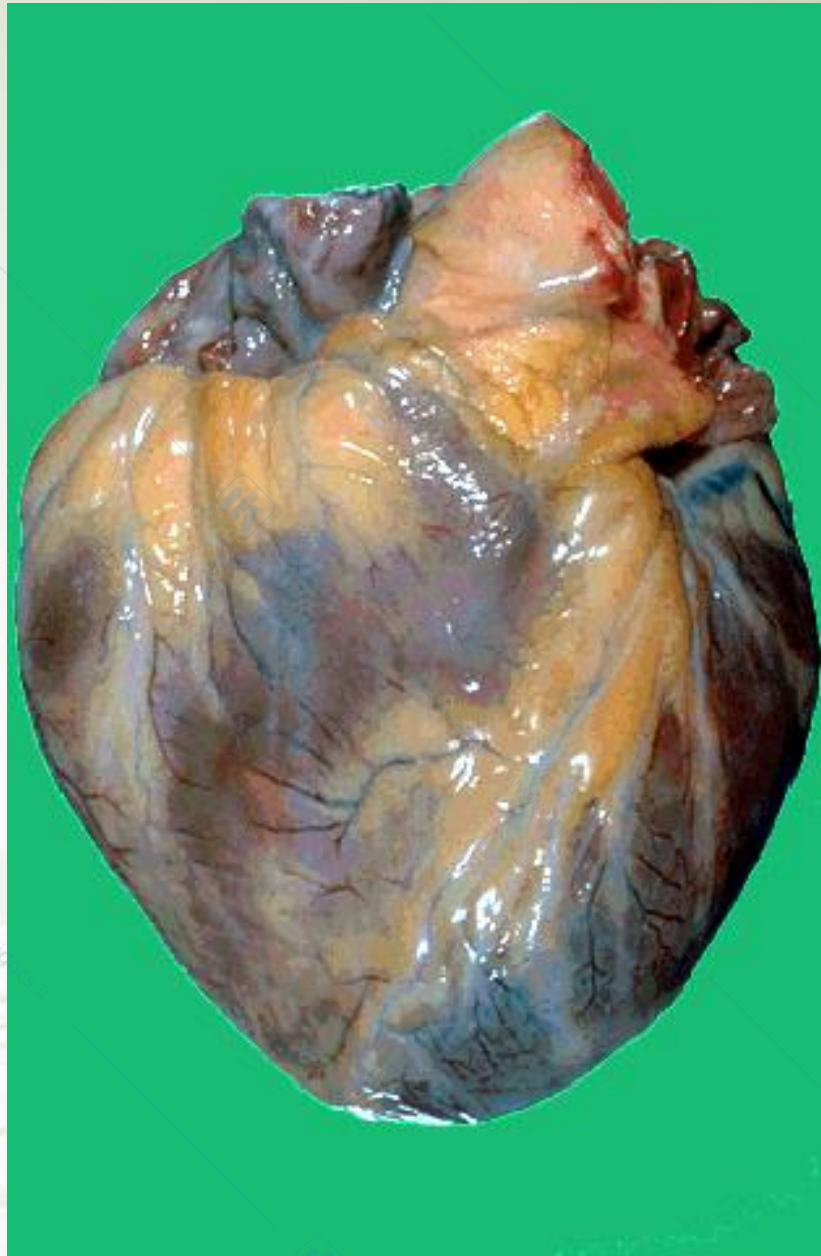
(b) Il cuore si trova sul letto ventrale della cavità toracica, localizzato fra i due polmoni.



(d) Vista dall'alto del piano trasversale in (b).

**Figura 14.7 IL CUORE
ANATOMIA DELLA
CAVITÀ TORACICA**

Il cuore



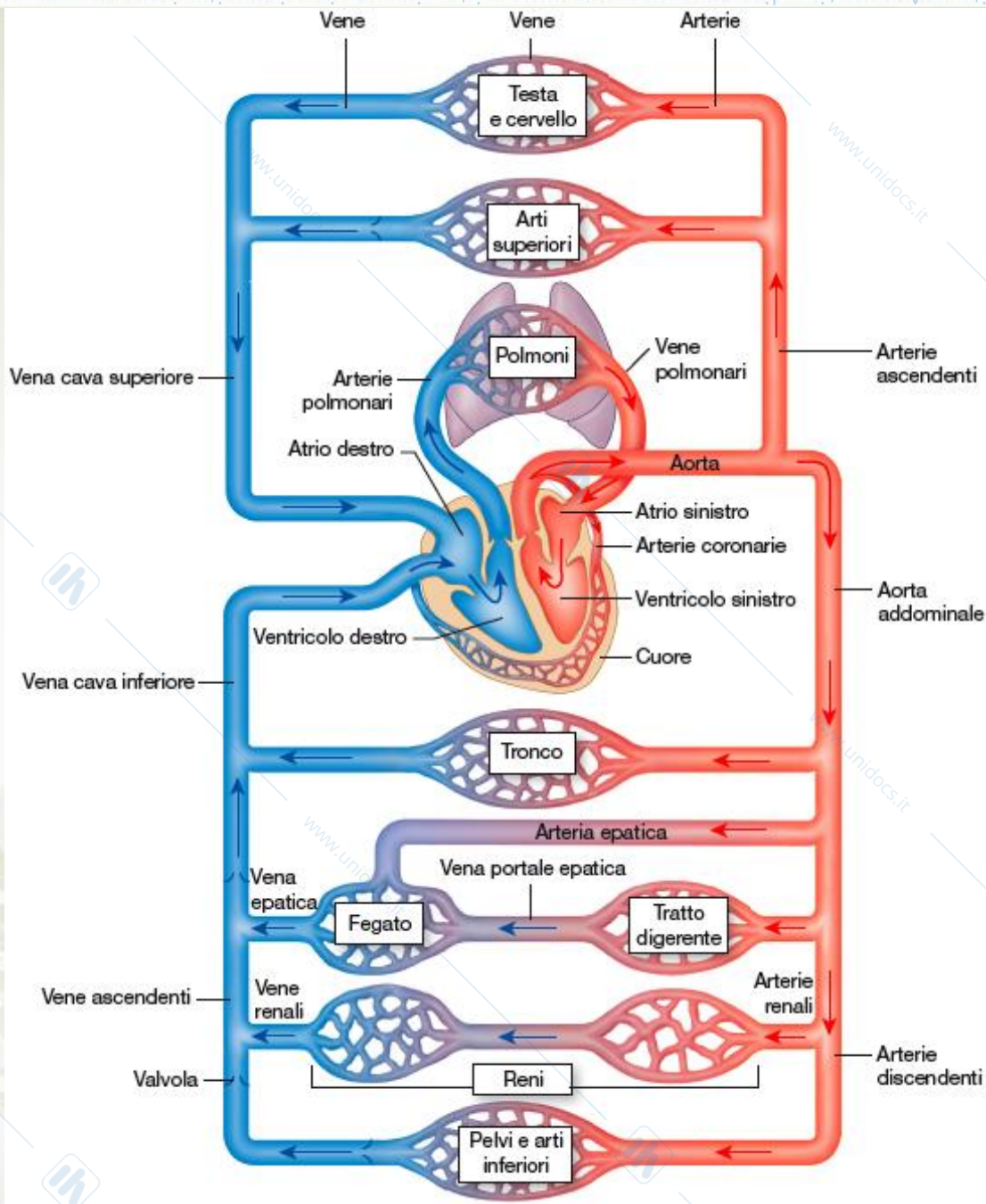
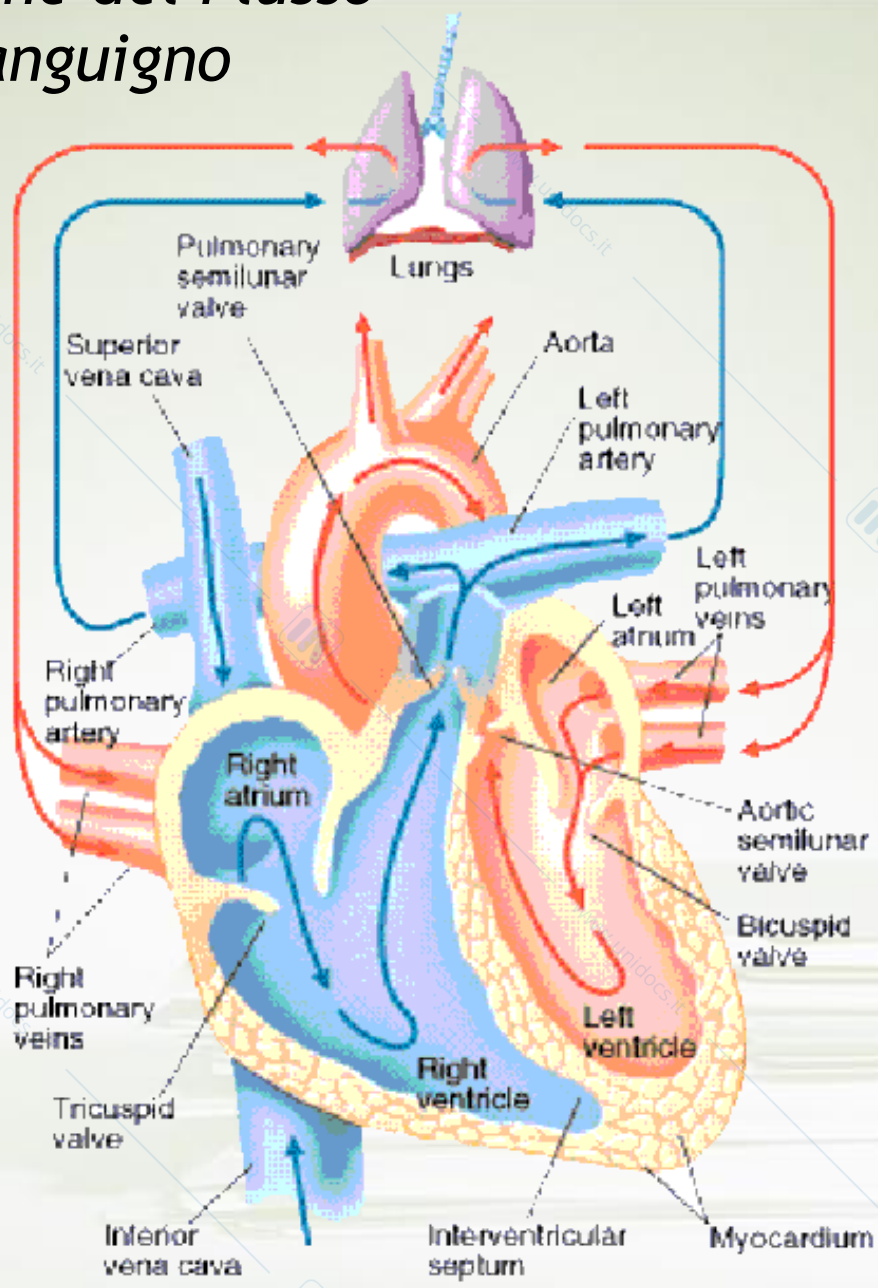
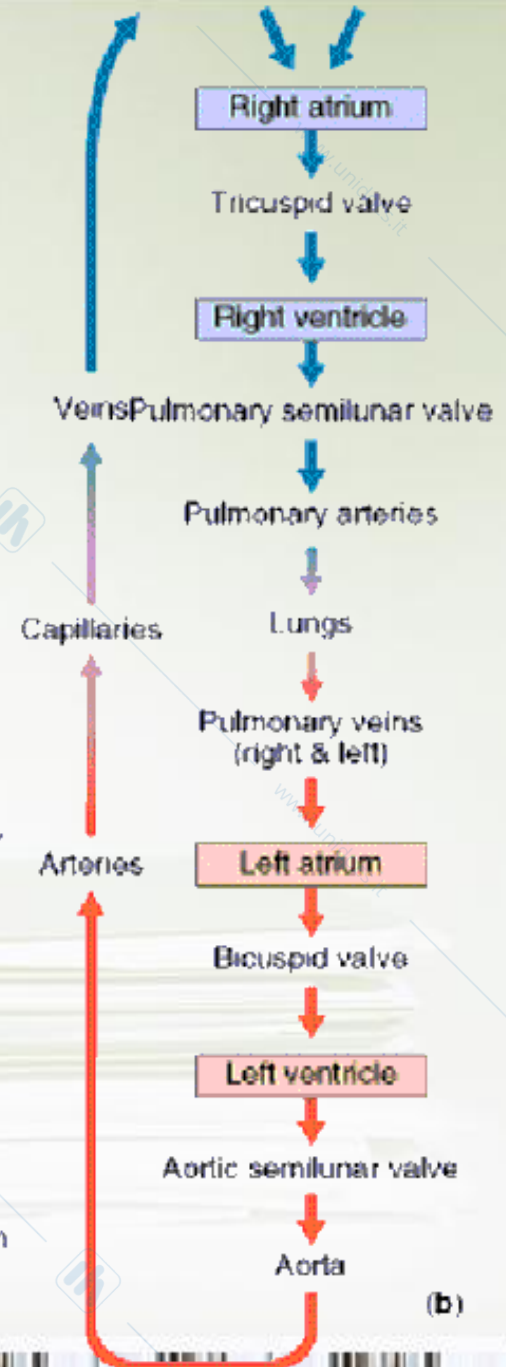


Figura 14.1

Direzione del Flusso Sanguigno



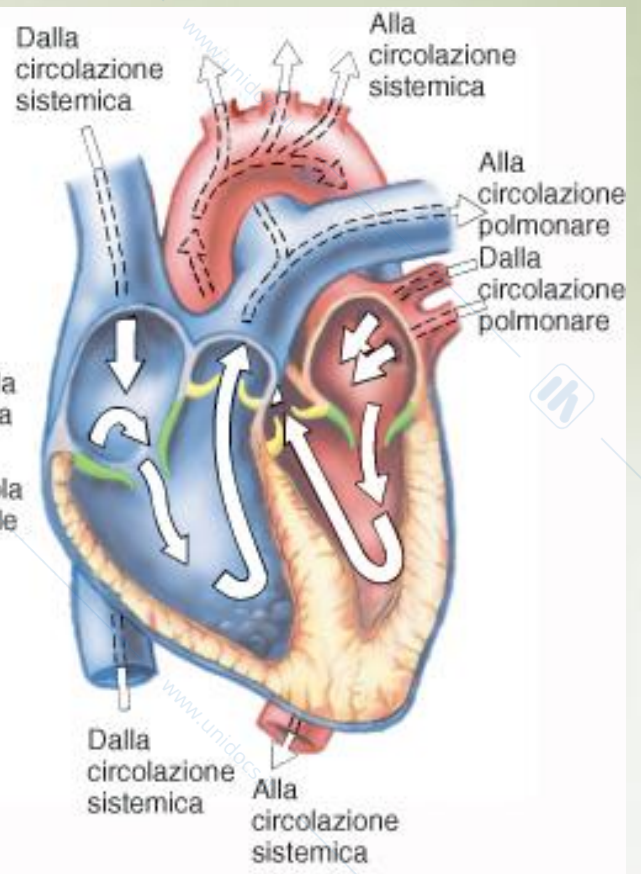
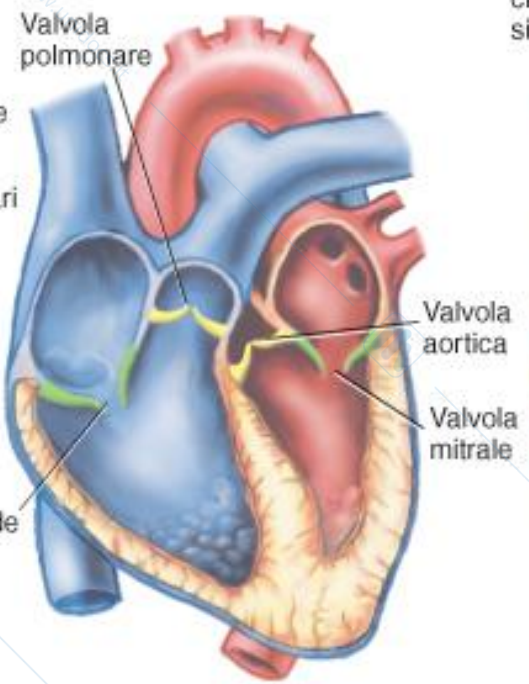
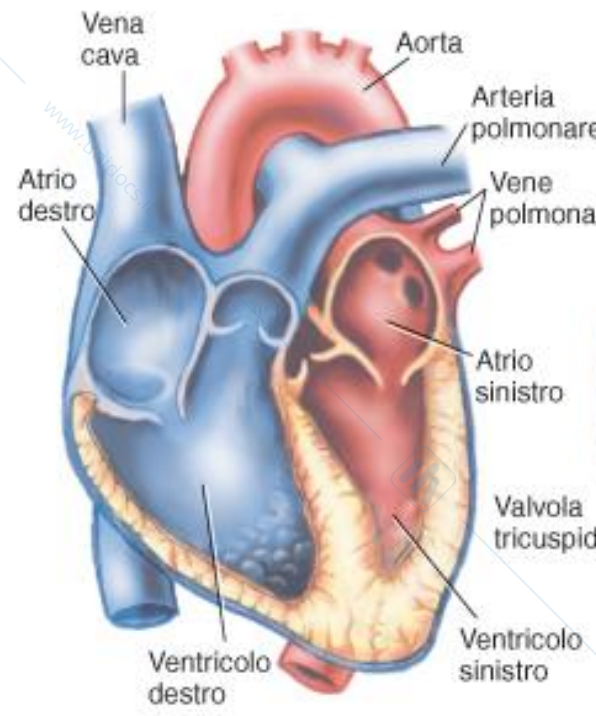
(a)



(b)

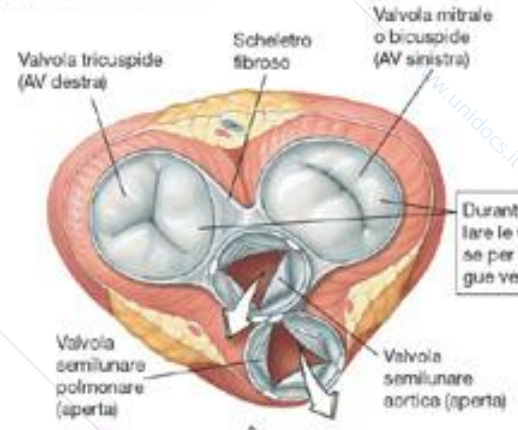
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

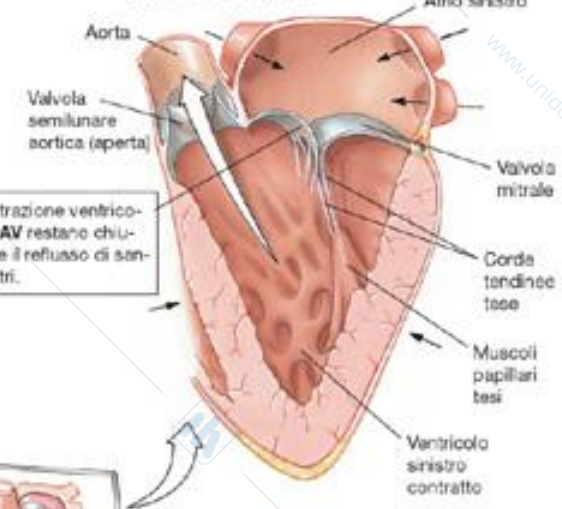


- Valvole semilunari
- Valvole atrioventricolari

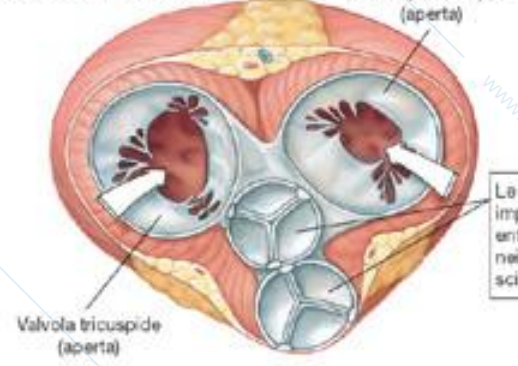
(a) Sezione trasversa



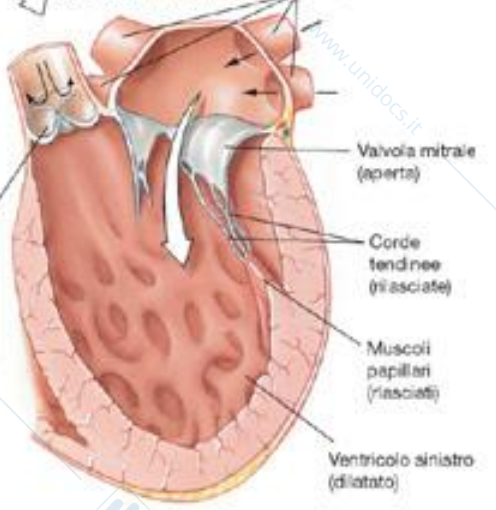
(b) Sezione frontale



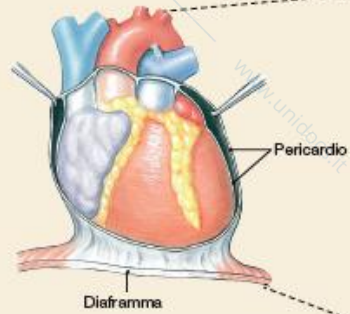
(c) Sezione trasversa



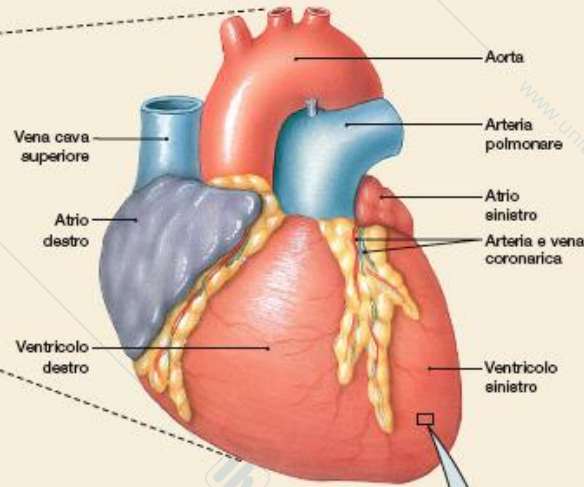
(d) Sezione frontale



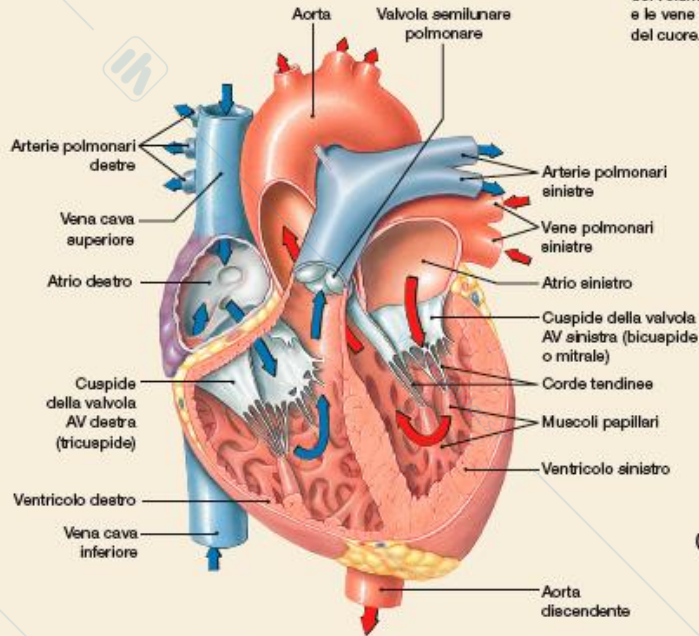
STRUTTURA DEL CUORE



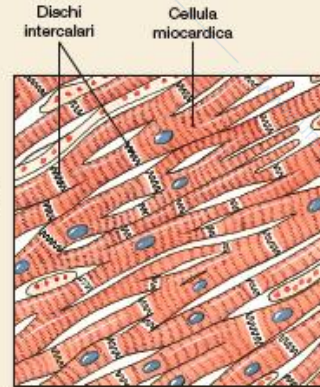
(e) Il cuore è avvolto da un sacco membranoso contenente liquido: il pericardio.



(f) Il ventricolo occupa la maggior parte del volume del cuore. Le arterie e le vene sono connesse alla base del cuore.



(g) Il flusso unidirezionale nel cuore è garantito da due gruppi di valvole.



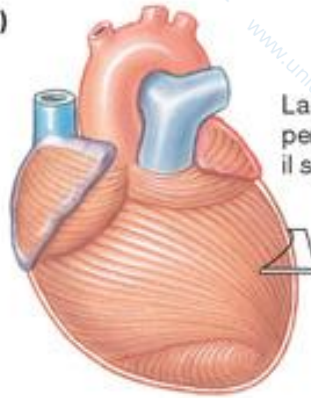
(h) Le cellule miocardiche sono ramificate, hanno un solo nucleo e sono unite tra loro per mezzo di giunzioni specializzate note come dischi intercalari.

STRUTTURA DEL CUORE

Dee Unglaub Silverthorn, *Fisiologia*

© 2010 Pearson Italia S.p.A.

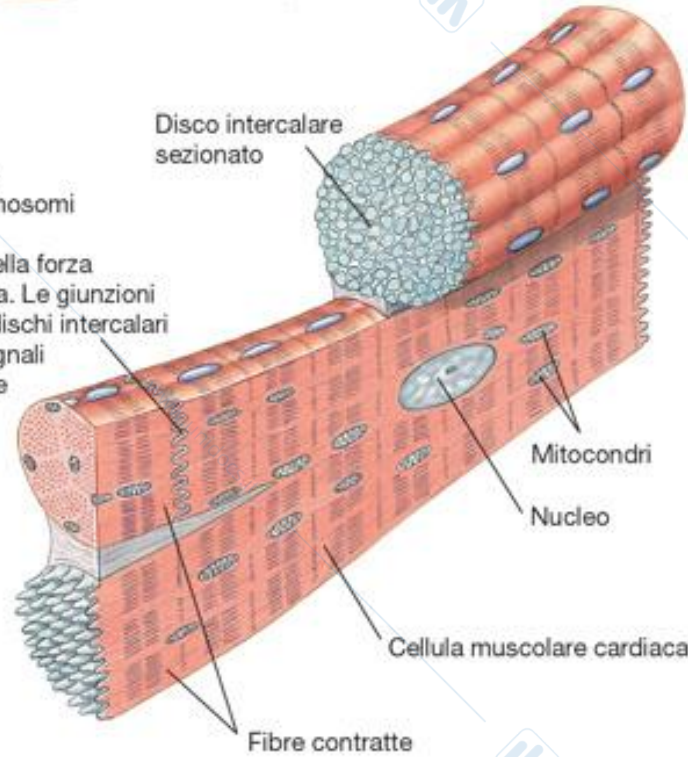
(a)



La disposizione a spirale del muscolo ventricolare permette alla contrazione ventricolare di spingere il sangue verso l'alto, dall'apice del cuore.

(b)

I dischi intercalari contengono desmosomi che permettono il trasferimento della forza da cellula a cellula. Le giunzioni comunicanti nei dischi intercalari permettono ai segnali elettrici di passare rapidamente da cellula a cellula.



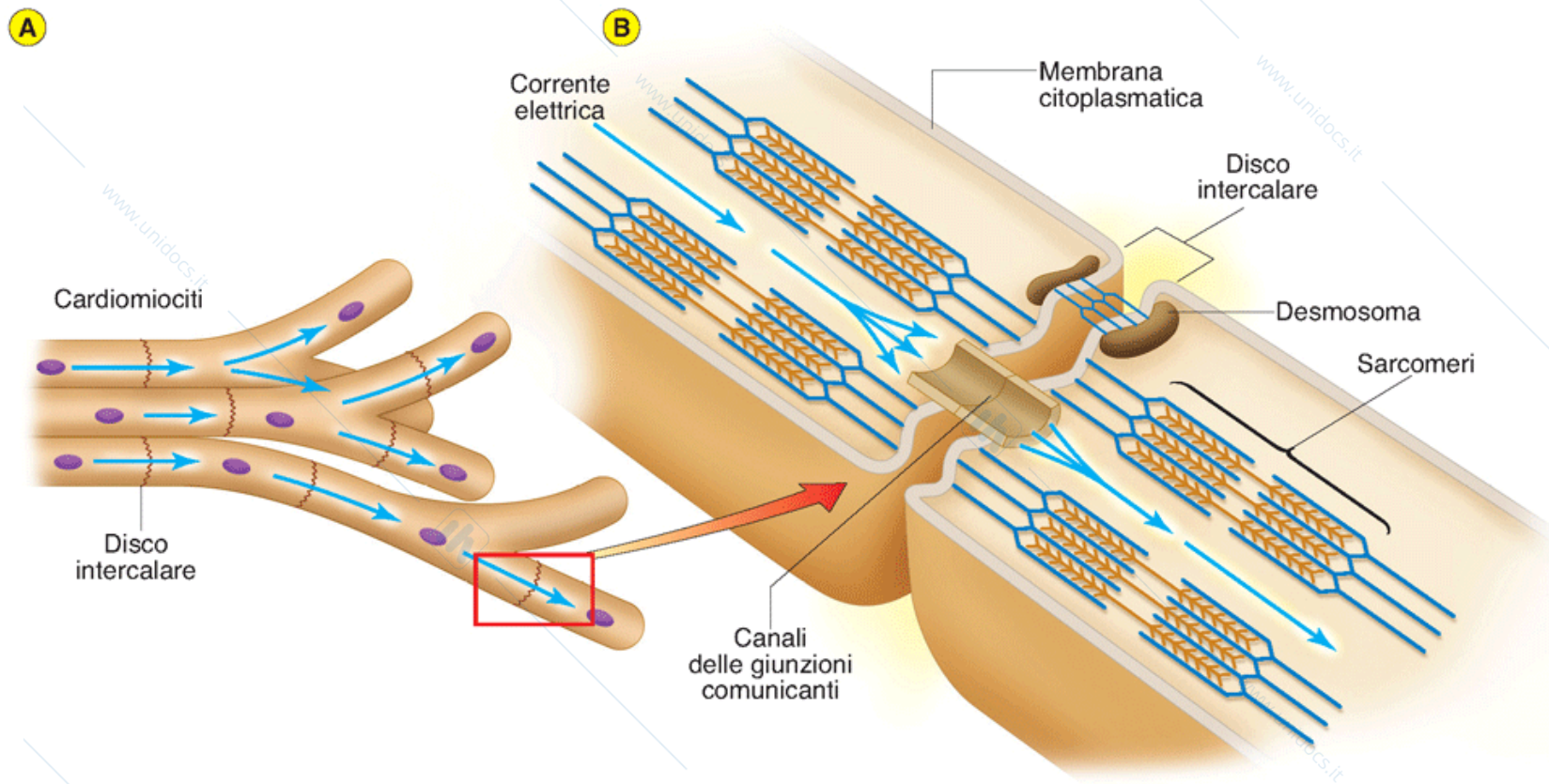
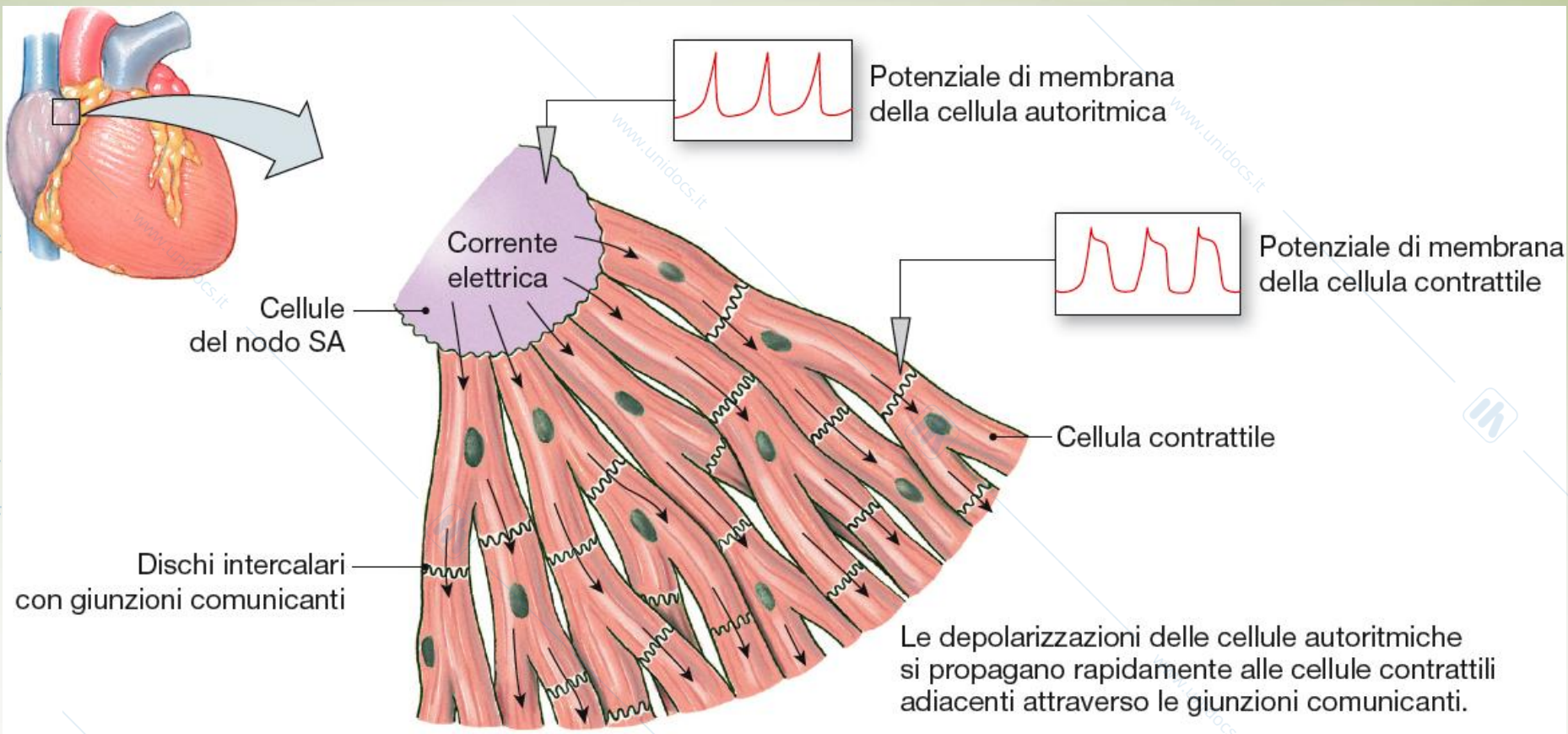


Figura 31.2 Rappresentazione schematica della struttura del miocardio. **A)** Le bande scure sono i dischi intercalari; **B)** disegno schematico delle connessioni tra due cardiomiociti e della disposizione delle miofibrille.



Tessuto autoaritmico: cellule piccole con bassa velocità di conduzione del PA, dotate di automatismo, generano poca forza;

Tessuto di conduzione: cellule grandi con alta velocità di conduzione e con scarsa forza contrattile e meno automatismo;

Tessuto miocardico di lavoro: cellule medie, basso automatismo, velocità di conduzione intermedia, grande capacità contrattile

Dee Unglaub Silverthorn, *Fisiologia*

© 2010 Pearson Italia S.p.A.

DROMOTROPISMO: conduttività: proprietà del miocardio di condurre un PA

CRONOTROPISMO: automatismo (tessuti pacemakers) ;
nodo SA : genera PA (70-90 PA/min); nodo AV (40-60 PA/min)

BATMOTROPISMO: eccitabilità (proprietà di rispondere agli stimoli esterni)

INOTROPISMO: contrattilità (proprietà delle fibre cardiache eccitate di accorciarsi e sviluppare una tensione)

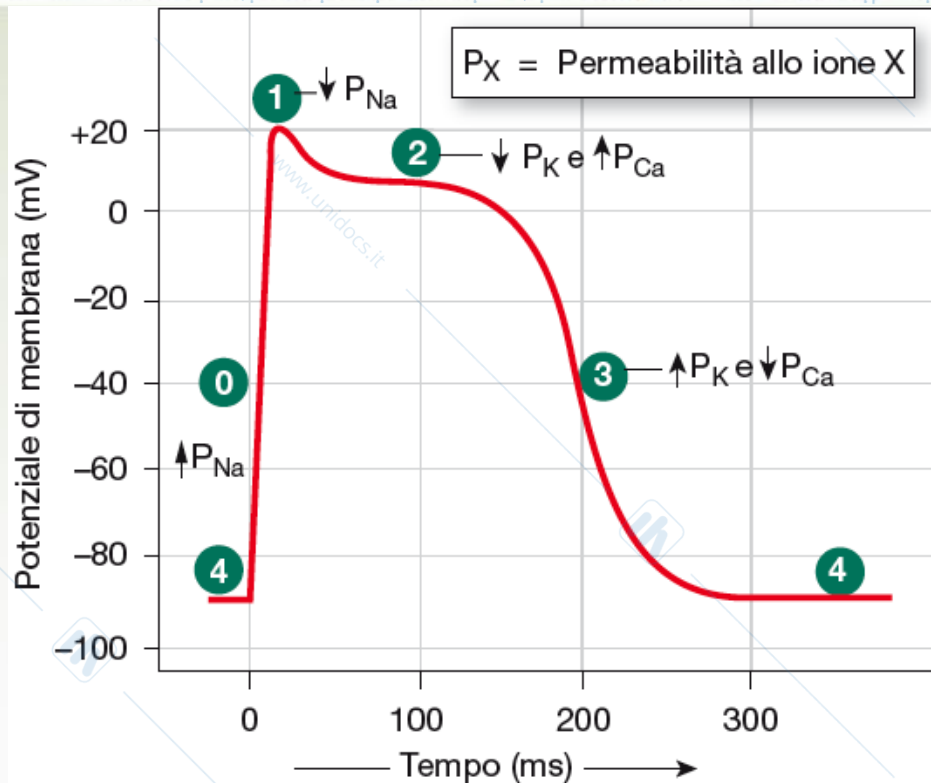
Ciclo Cardiaco

Il periodo intercorrente tra la fine di una contrazione cardiaca e la fine di quella successiva

Si compone di eventi:

- o Elettrici
- o Biochimici
- o Meccanici

Potenziale d'azione

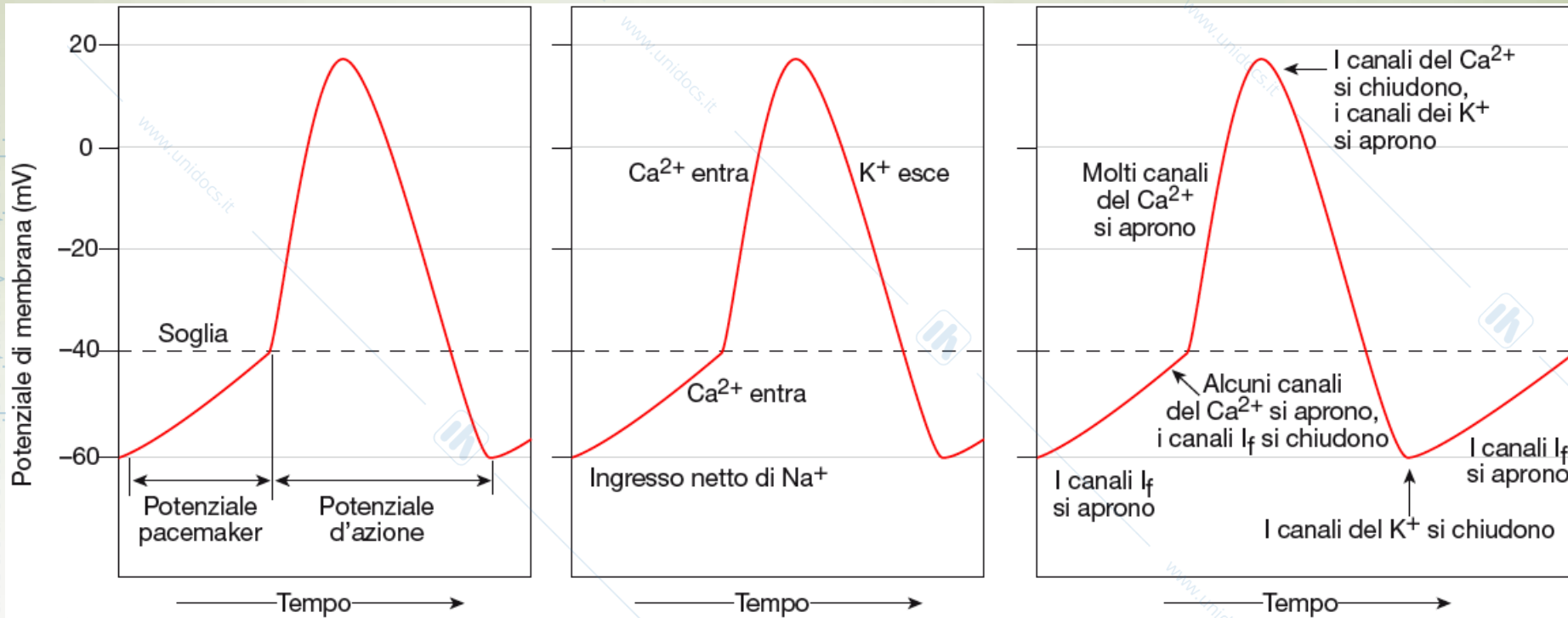


| Fase | Canali di membrana |
|------|---|
| 0 | I canali del Na^+ si aprono |
| 1 | I canali del Na^+ si chiudono |
| 2 | I canali del Ca^{2+} si aprono; i canali rapidi del K^+ si chiudono |
| 3 | I canali del Ca^{2+} si chiudono; i canali lenti del K^+ si aprono |
| 4 | Potenziale di riposo |

Doc Giulio Silverthorn, Fisiologia

© 2010 Pearson Italia S.p.A.

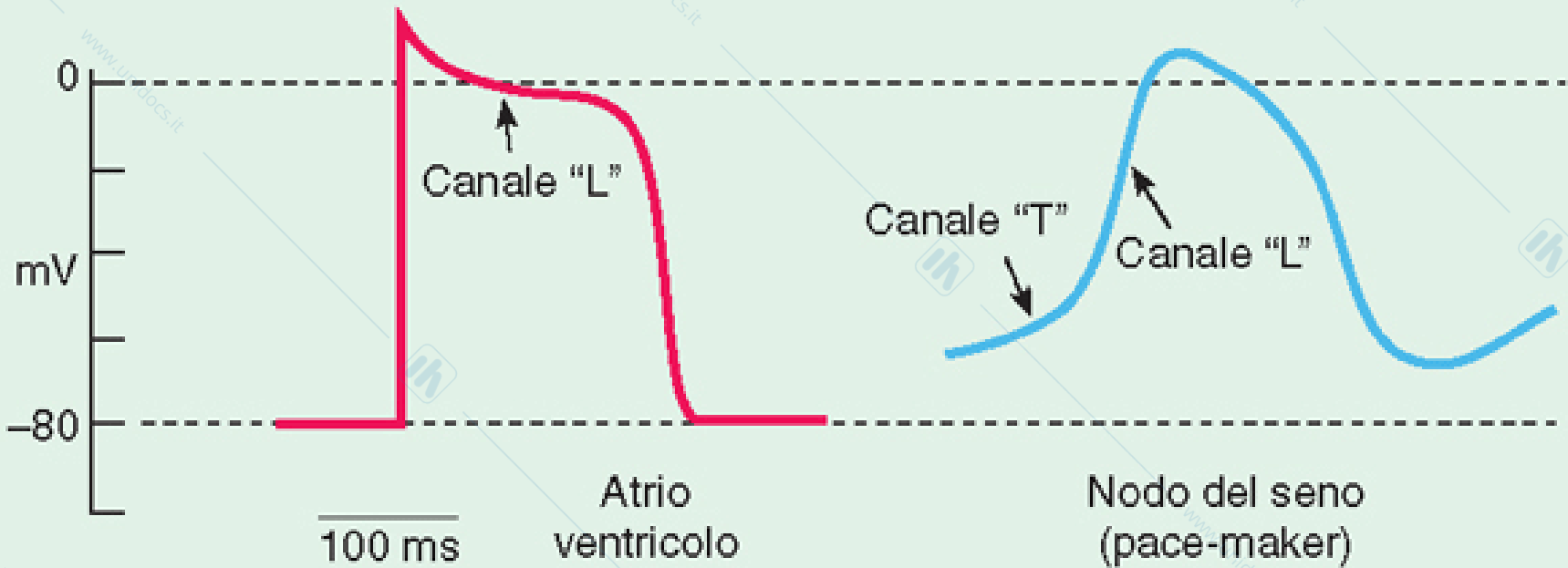
DEPOLARIZZAZIONE SPONTANEA



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

(b) Il movimento di ioni durante i potenziali di azione e di pacemaker.

(c) Stato dei diversi canali ionici.



Carbone, Cicirata, Aicardi

Fisiologia: dalle molecole ai sistemi integrati

EdiSES

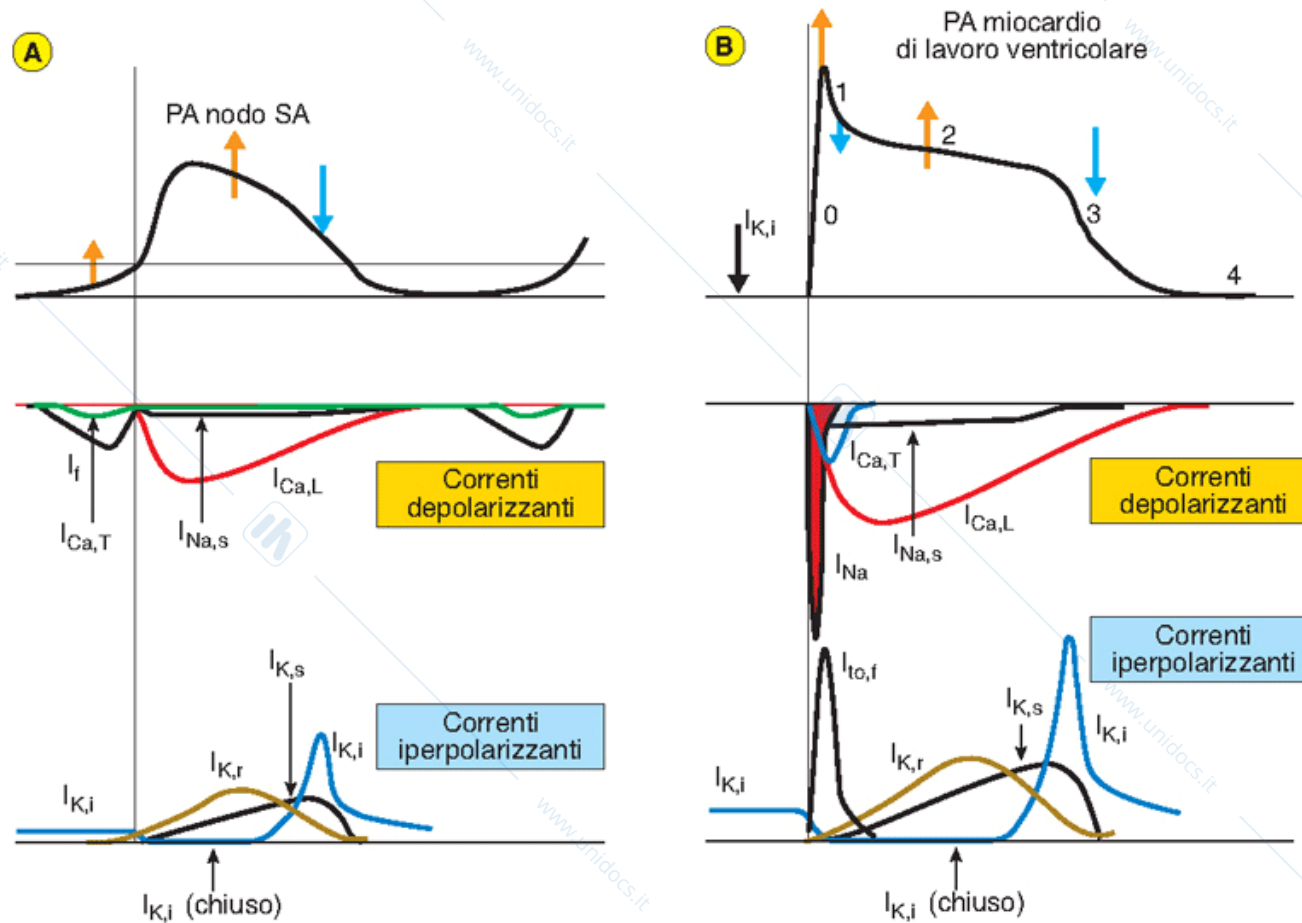
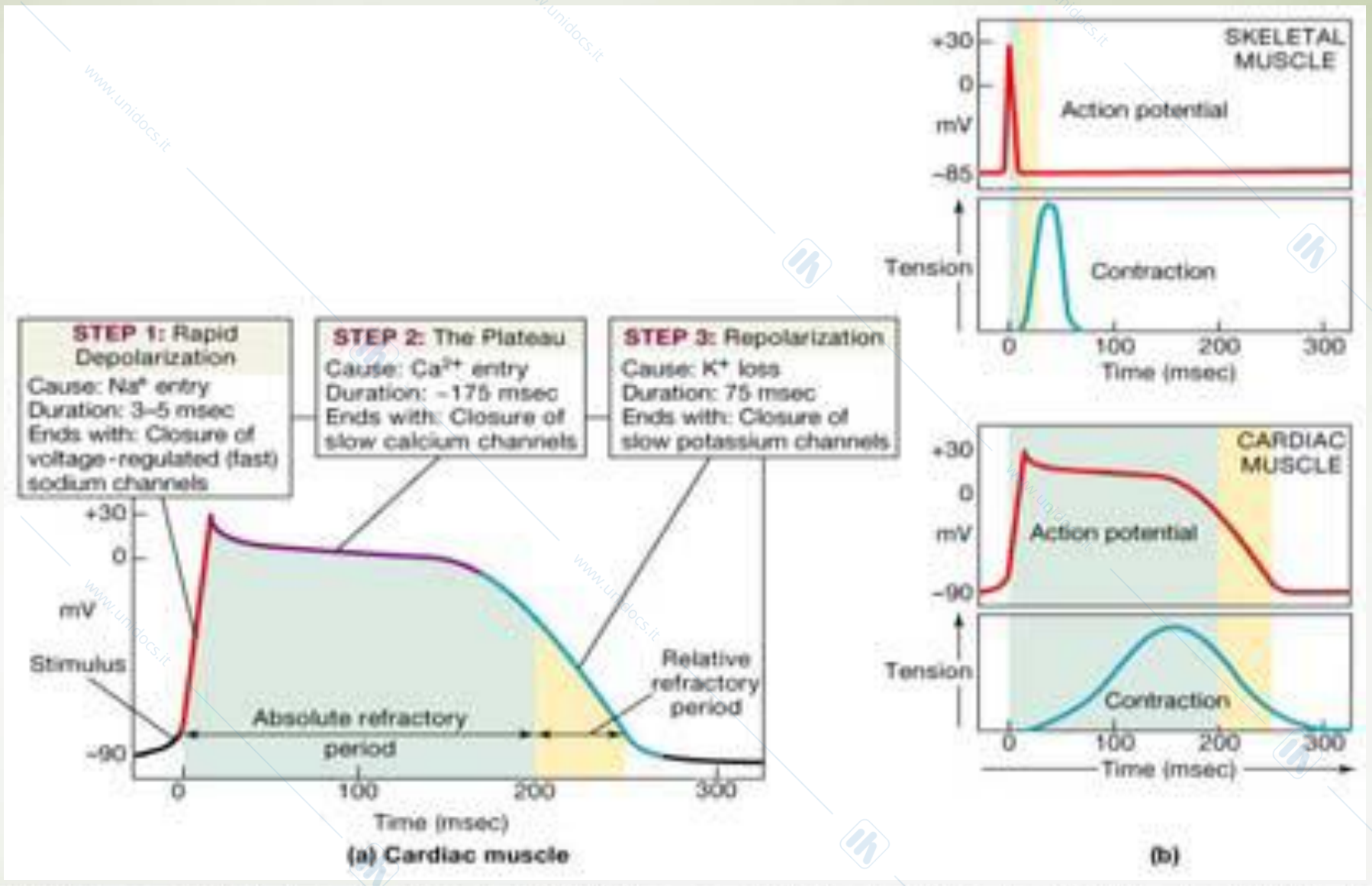


Figura 31.5 **A)** Correnti e canali ionici implicati nella genesi del prepotenziale e del PA in una cellula del nodo SA; dall'alto in basso: PA, correnti ioniche implicate nella generazione delle fasi depolarizzanti e correnti ioniche implicate nella fase di ripolarizzazione. **B)** Correnti e canali ionici implicati nella genesi del PA in una cellula del miocardio di lavoro ventricolare; dall'alto in basso: PA, correnti ioniche implicate nella generazione delle fasi depolarizzanti 0 e 2, e correnti ioniche implicate nelle fasi di ripolarizzazione 1 e 3. In **A)** e **B)**, tracce in basso, la corrente $I_{K,i}$ è nulla, il canale è chiuso durante le fasi di depolarizzazione e pertanto contribuisce al mantenimento della depolarizzazione.



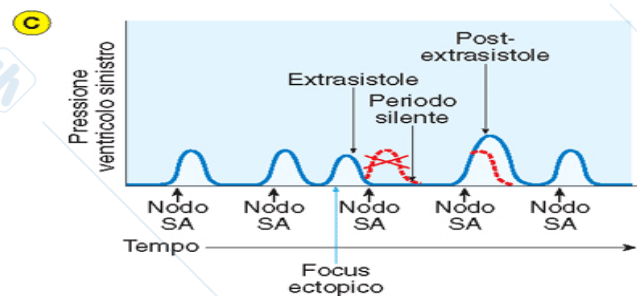
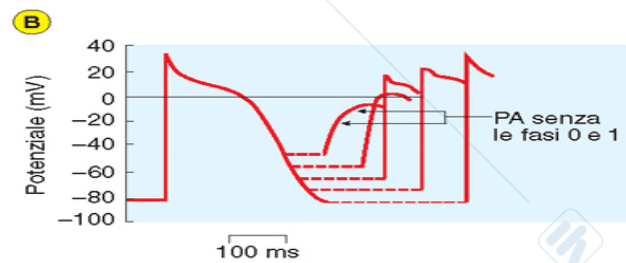
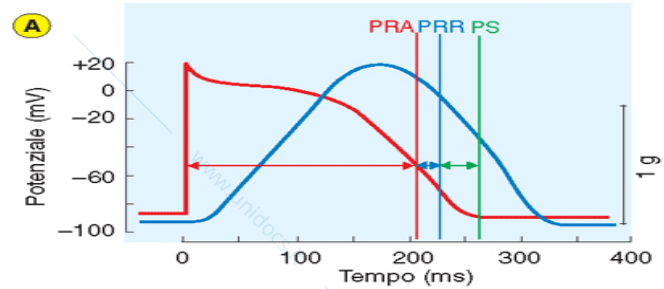


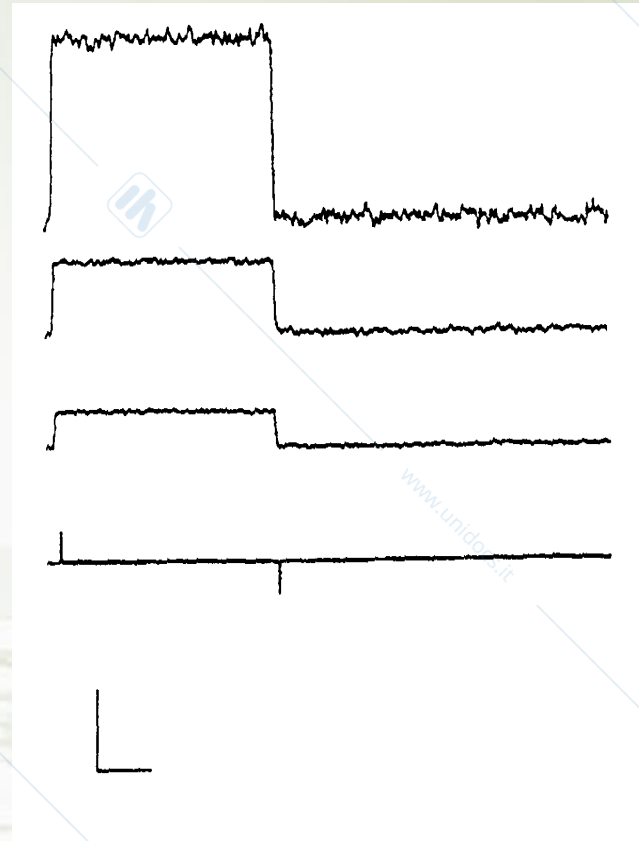
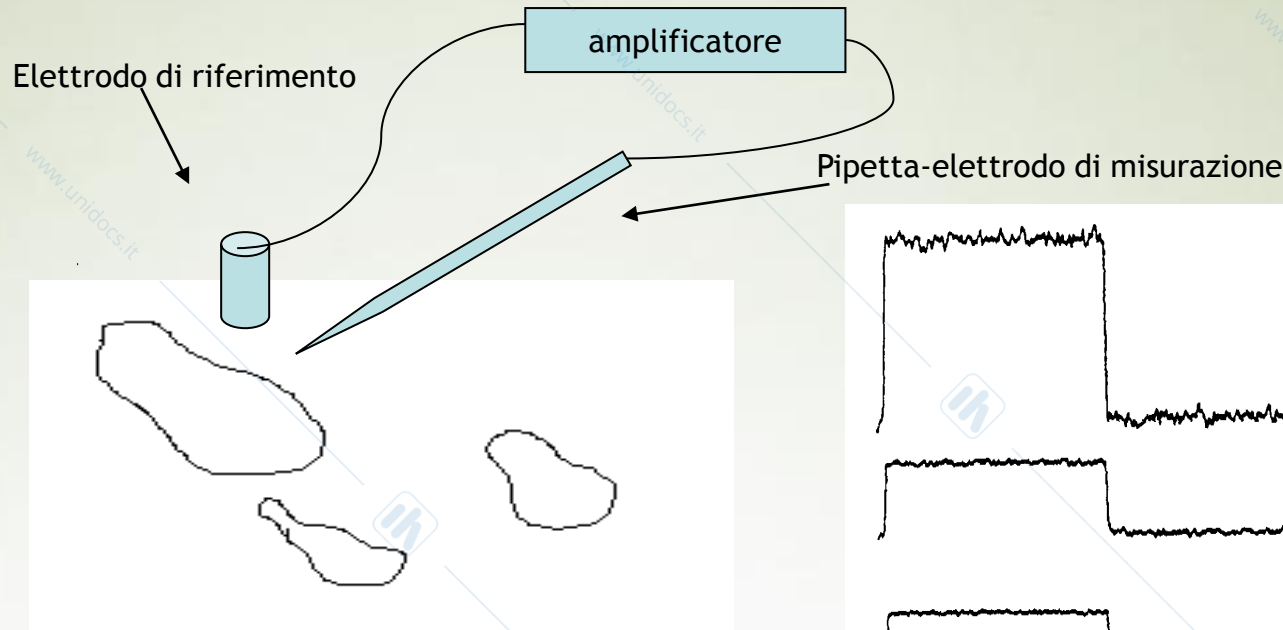
Figura 31.7 **A)** Il PA del miocardio di lavoro ventricolare e sistole ventricolare. Sono indicati il periodo refrattario assoluto (PRA), il periodo refrattario relativo (PRR) e il periodo supernormale (PS); notare che il periodo refrattario assoluto ha una durata superiore al massimo della sistole, termina a circa 1/3 della fase di rilasciamento. **B)** Extrasistole: il PA che insorge precocemente ha un'ampiezza minore quando l'intervallo è tale che il canale del Na^+ è ancora inattivato (chiuso) mancano le fasi 0 e 1. **C)** Il PA nella extrasistole ha una ampiezza minore mentre quello della post-extrasistole ha una ampiezza maggiore; nella figura sono rappresentati i valori della pressione ventricolare per evidenziare che anche la pressione ventricolare è ridotta nell'extrasistole e quella della post-extrasistole è aumentata. Le sistole tratteggiate rappresentano quelle che dovevano avvenire in un cuore normale e la sistole barrata indica la sistole bloccata dall'extrasistole.



Carbone, Cicirata, Aicardi
Fisiologia: dalle molecole ai sistemi integrati
 EdiSES

Formazione del Gigaseal

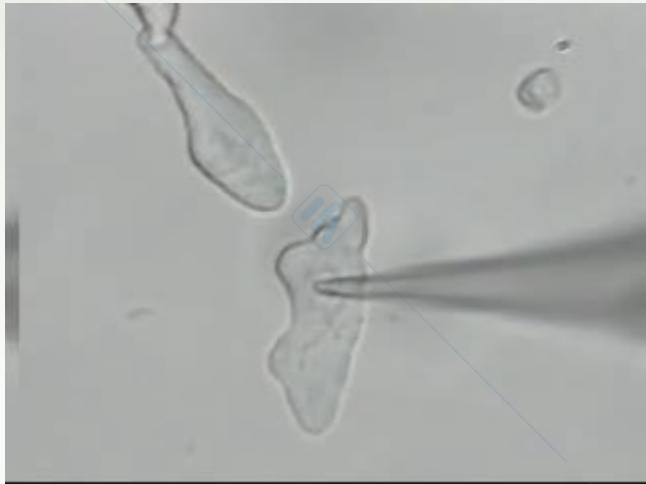
$$I = V/R$$



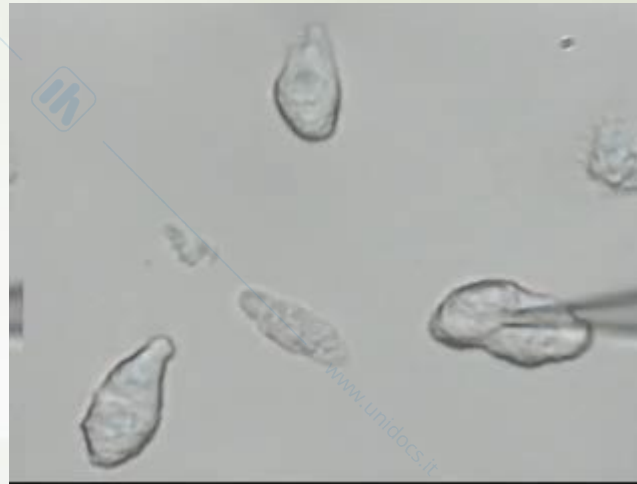
Cambio della resistenza della pipetta durante la formazione del SEAL (impulso di 1 mV e della durata di 10 ms)

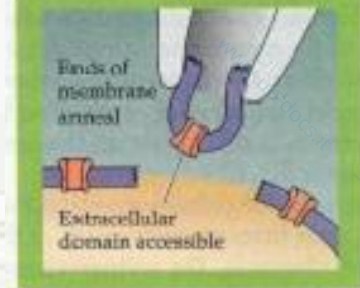
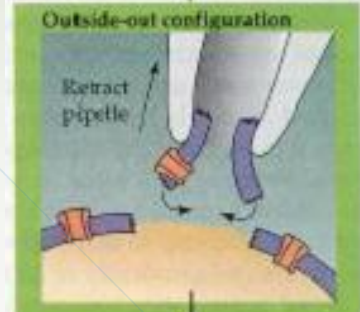
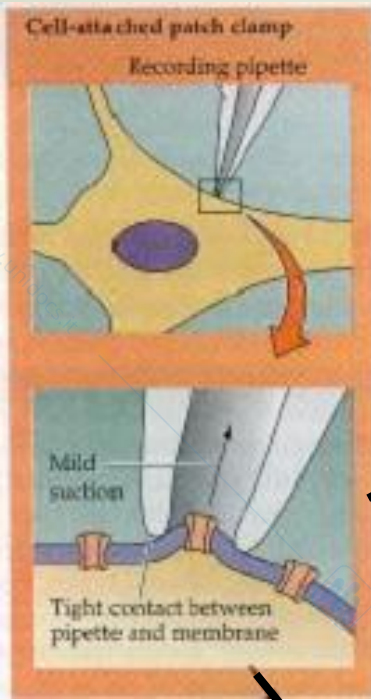
Il seal è un sigillo elettrico tra la pipetta-elettrodo e la membrana plasmatica, con un valore di resistenza dell'ordine dei GOhm che impedisce la fuoriuscita del materiale cellulare e la perdita di corrente.

Perforated



Whole-cell



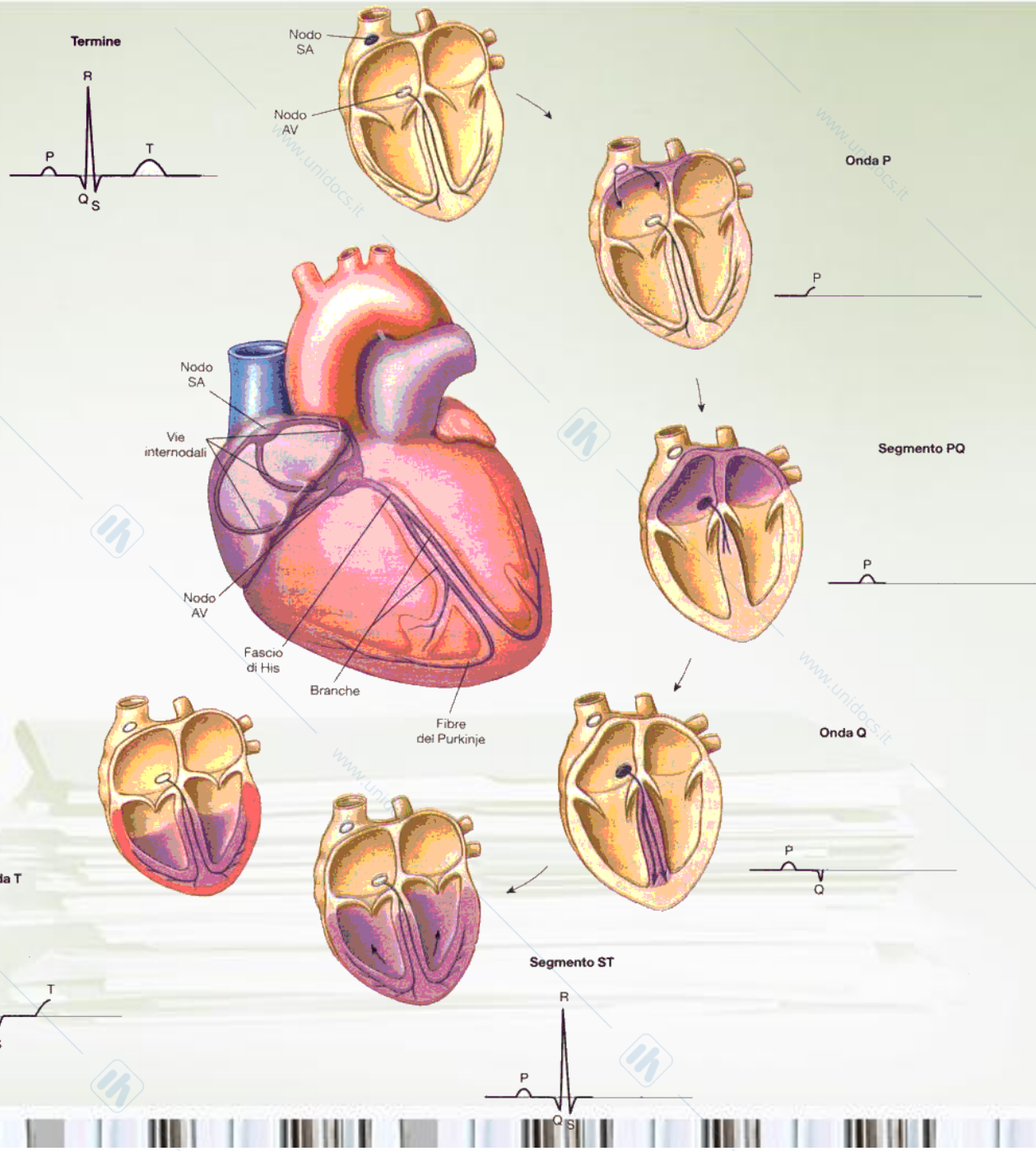


atrioventricular node (AV node)

sinoatrial node (SA node)



excitable fibers



Variazione durata potenziale d'azione

Frequenza Cardiaca

| | 75/min | 200/min |
|---|--------|---------|
| • Durata dell'intero ciclo cardiaco | 0,80 | 0,30 |
| • Durata della sistole | 0,27 | 0,16 |
| • Durata del potenziale d'azione | 0,25 | 0,15 |
| • Durata del periodo refrattario assoluto | 0,20 | 0,13 |
| • Durata del periodo refrattario relativo | 0,05 | 0,02 |
| • Durata della diastole | 0,53 | 0,14 |
| • Tutti i valori sono in secondi | | |

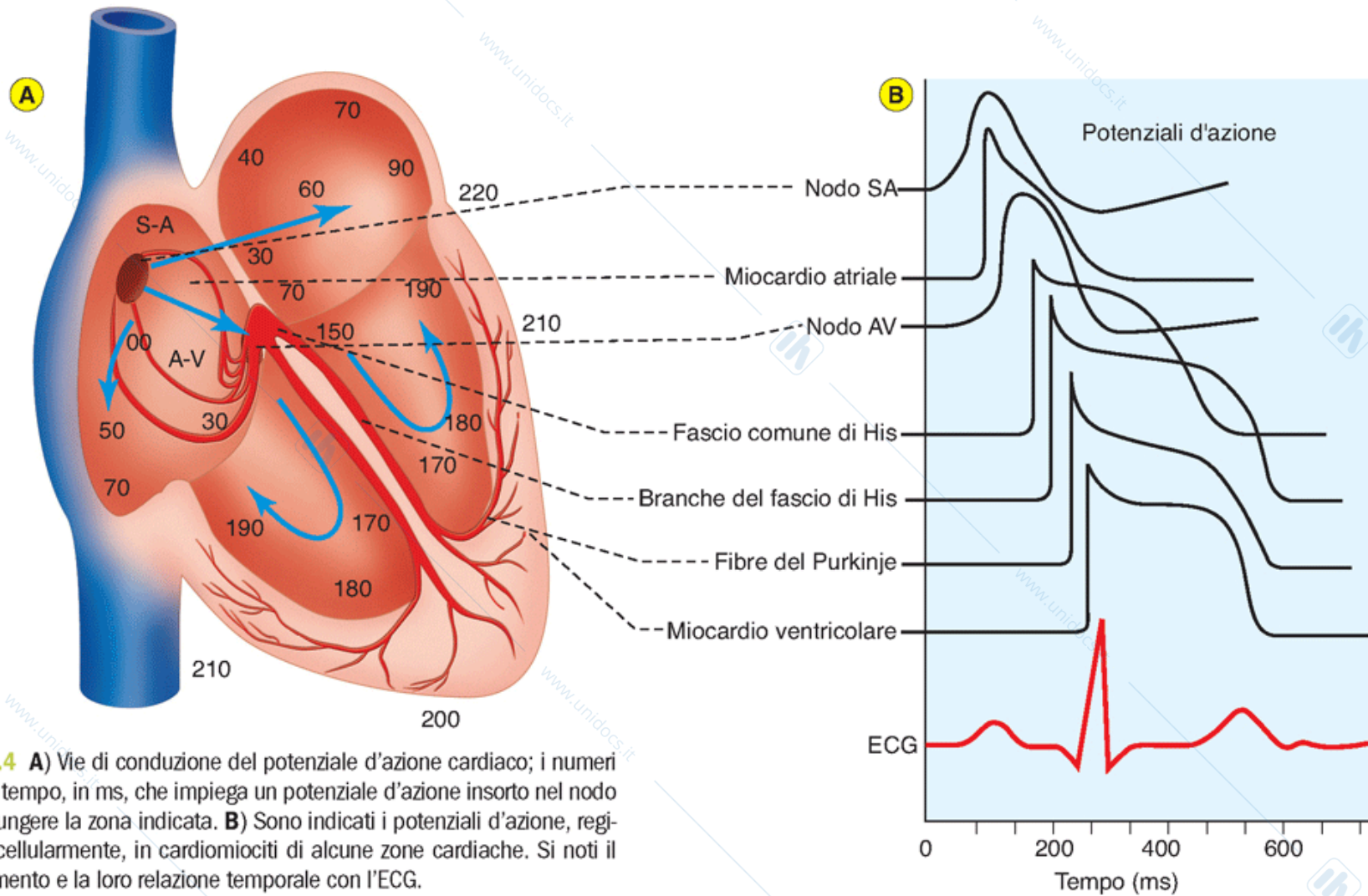
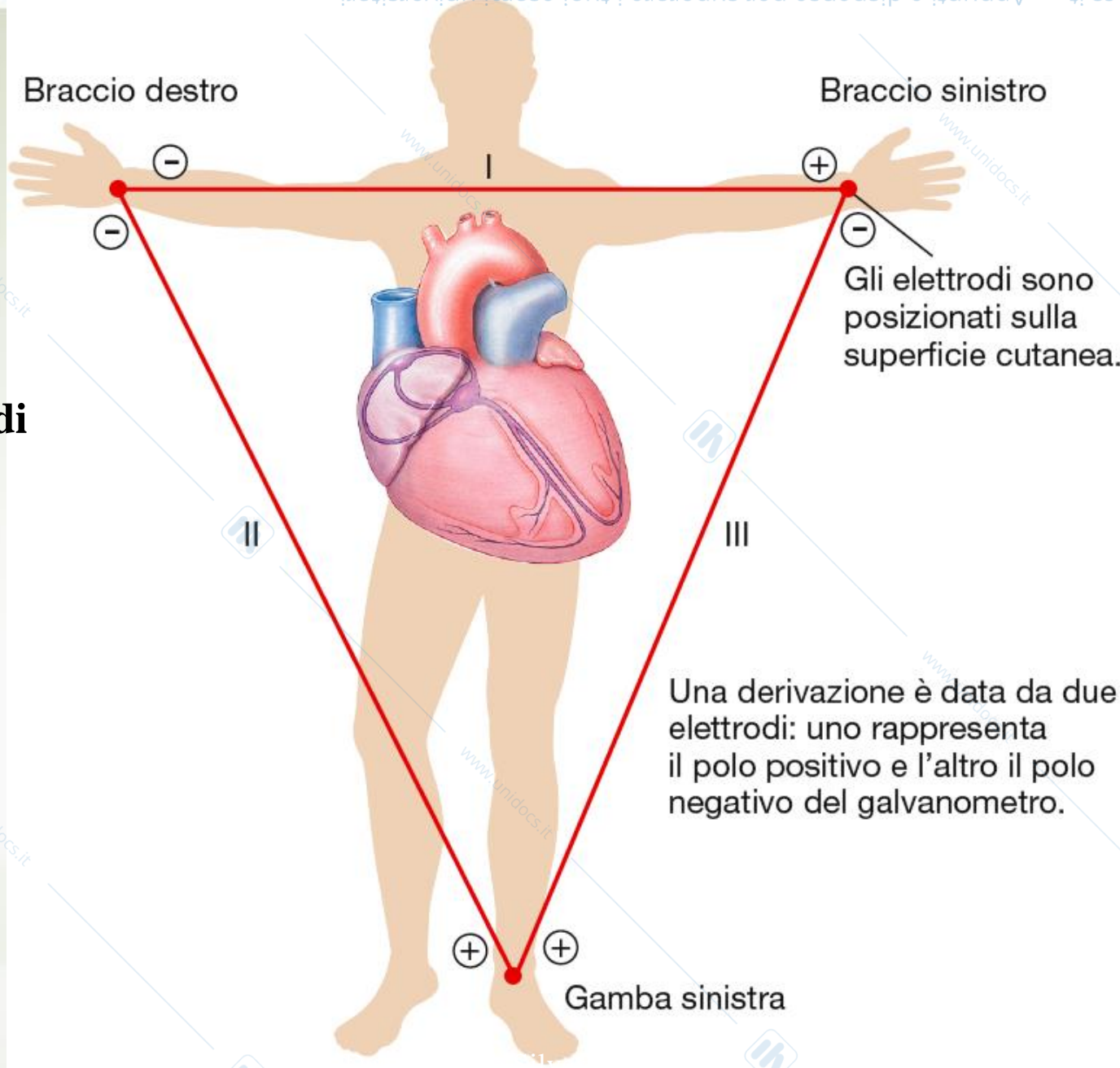
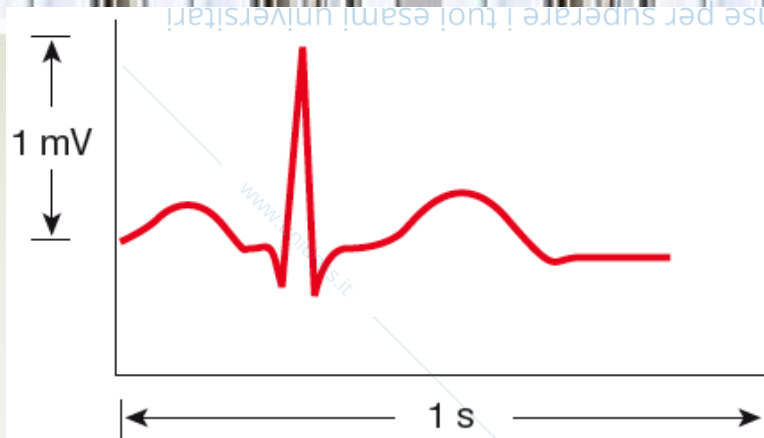


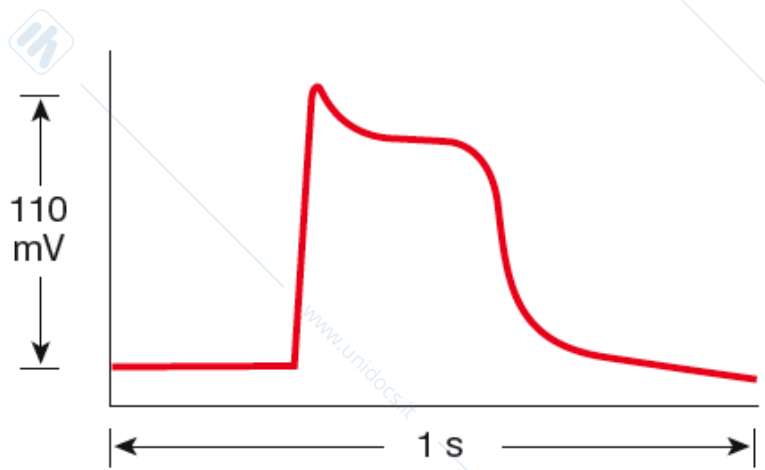
Figura 31.4 **A)** Vie di conduzione del potenziale d'azione cardiaco; i numeri indicano il tempo, in ms, che impiega un potenziale d'azione insorto nel nodo SA a raggiungere la zona indicata. **B)** Sono indicati i potenziali d'azione, registrati intracellularmente, in cardiomiociti di alcune zone cardiache. Si noti il loro sfasamento e la loro relazione temporale con l'ECG.

Triangolo di Einthoven





(a) L'elettrocardiogramma rappresenta la somma dell'attività elettrica di tutte le cellule registrata dalla superficie corporea.



(b) Il potenziale d'azione del ventricolo viene registrato da una singola cellula utilizzando un elettrodo intracellulare. Notate che la variazione di voltaggio è molto più grande quando registrata a livello intracellulare.

Figura 14.22

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

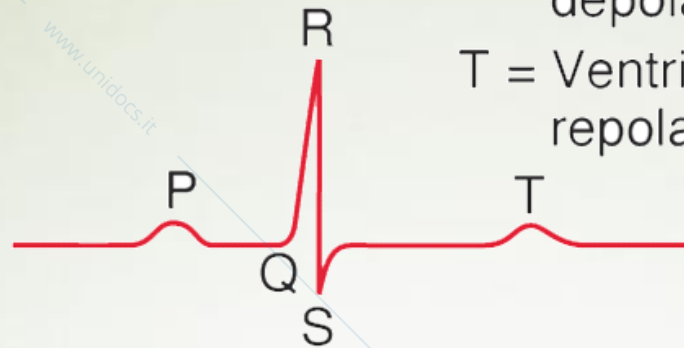
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Electrocardiogram

P = Atrial
depolarization

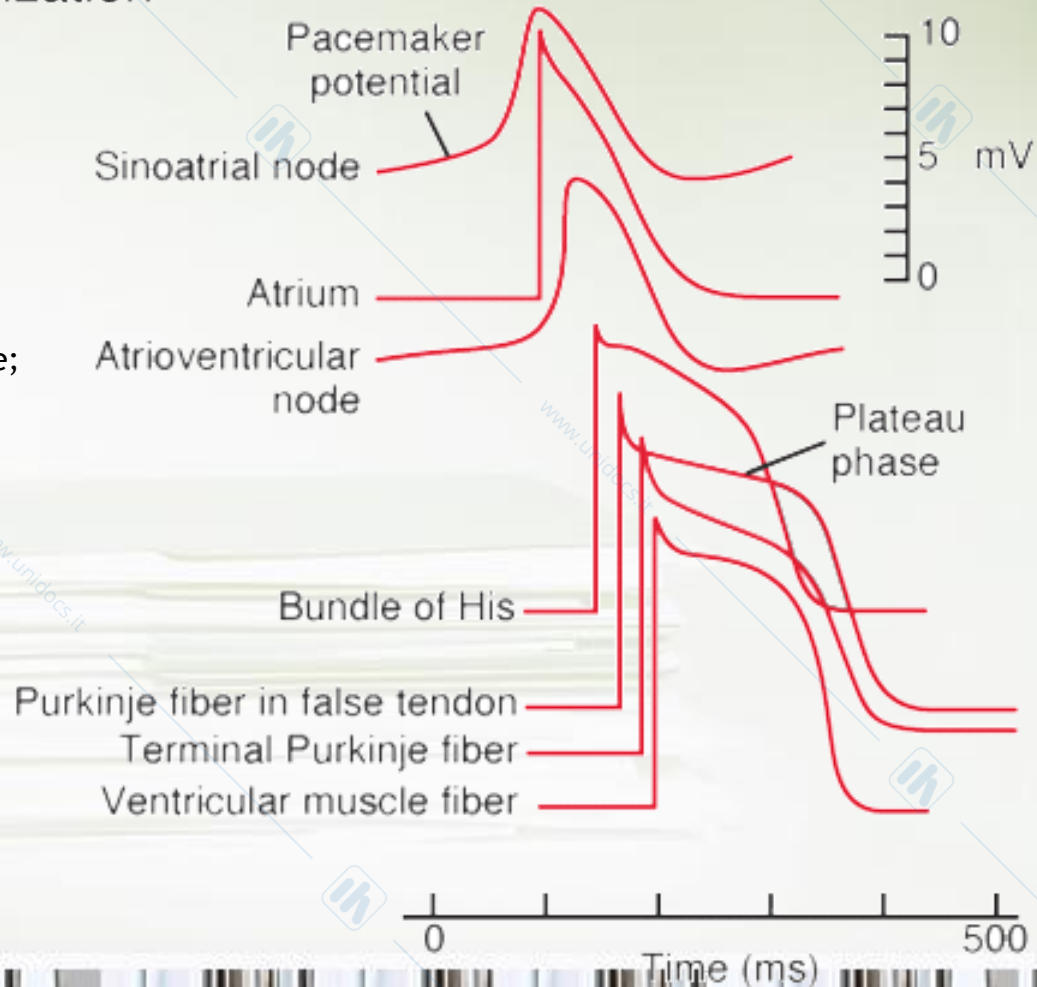
Q,R,S = Ventricular
depolarization

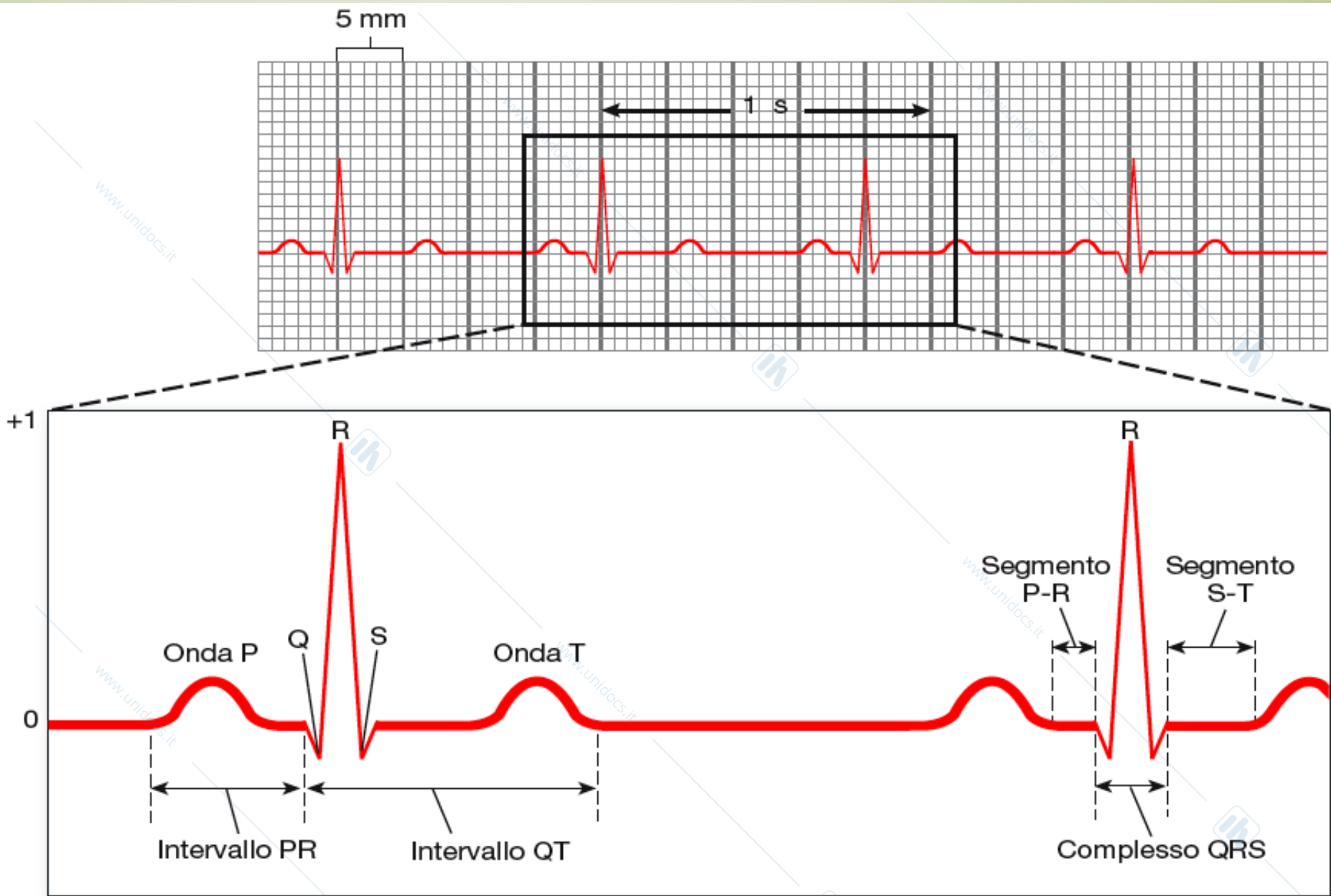
T = Ventricular
repolarization



Intervallo P-Q: tempo di conduzione atriale;
Onda Q: attivazione del setto interventricolare;
Onda R: attivazione dell'apice cardiaco;
Onda S: attivazione delle pareti ventricolari

(b) Cardiac action potentials





Dee Unglaub Silverthorn, *Fisiologia*

© 2010 Pearson Italia S.p.A.

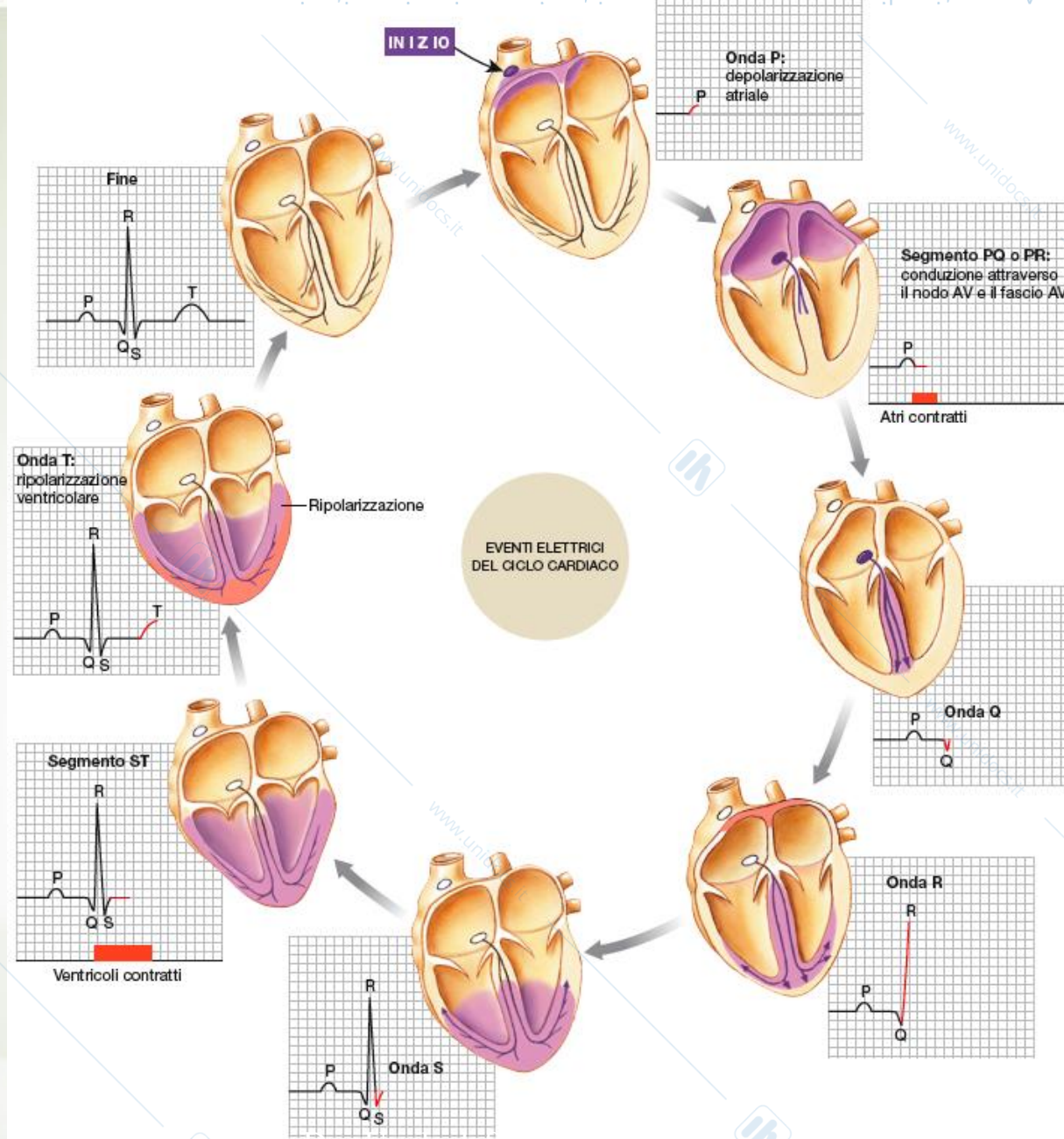
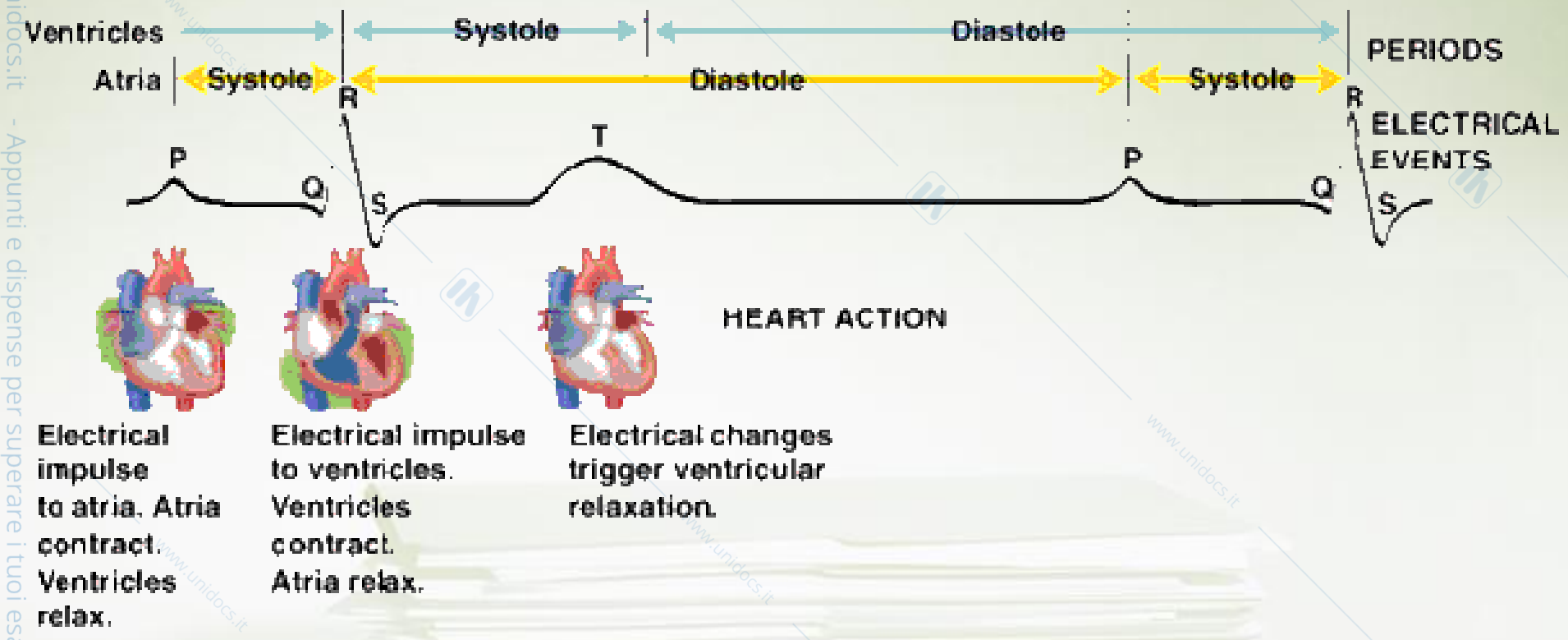
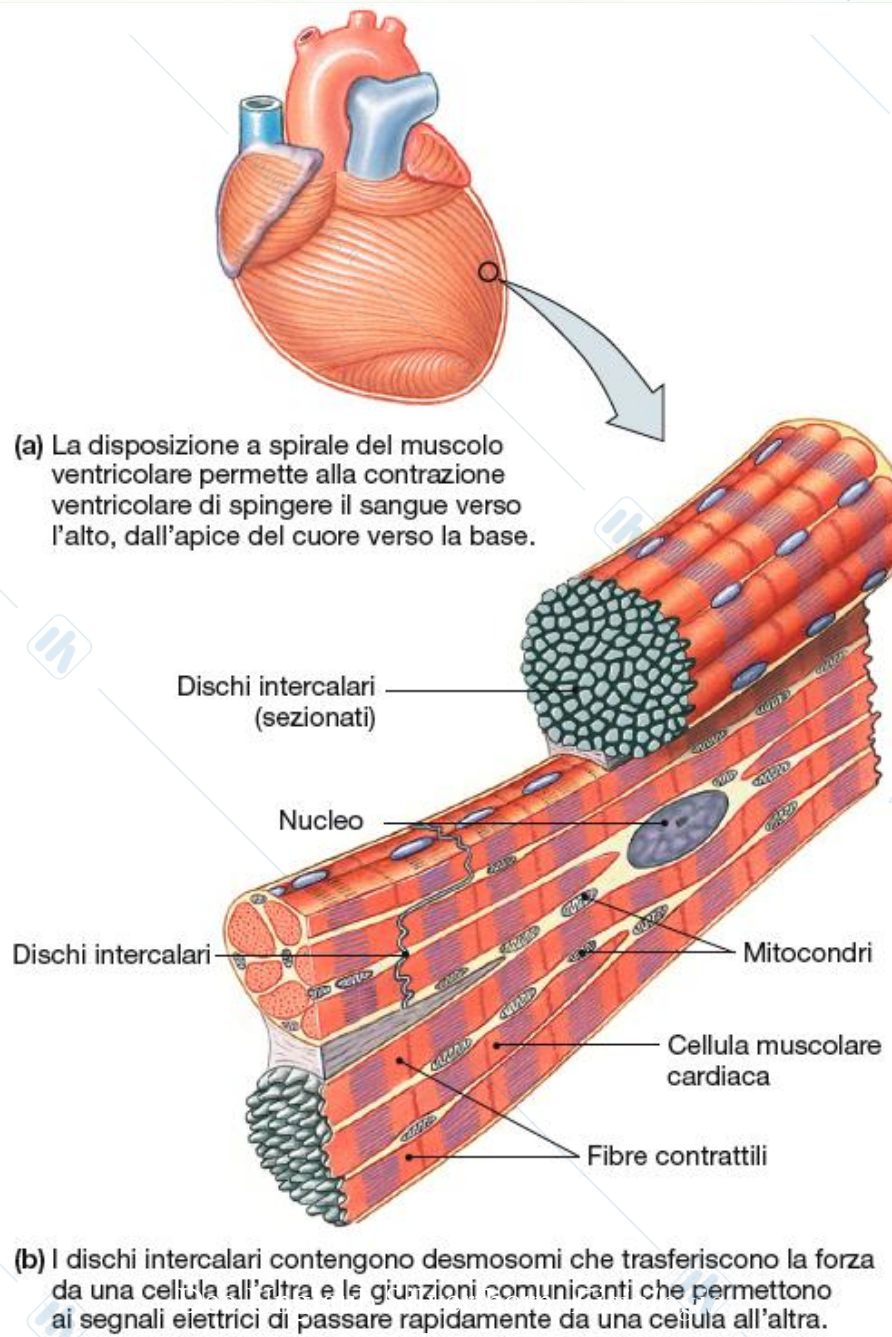
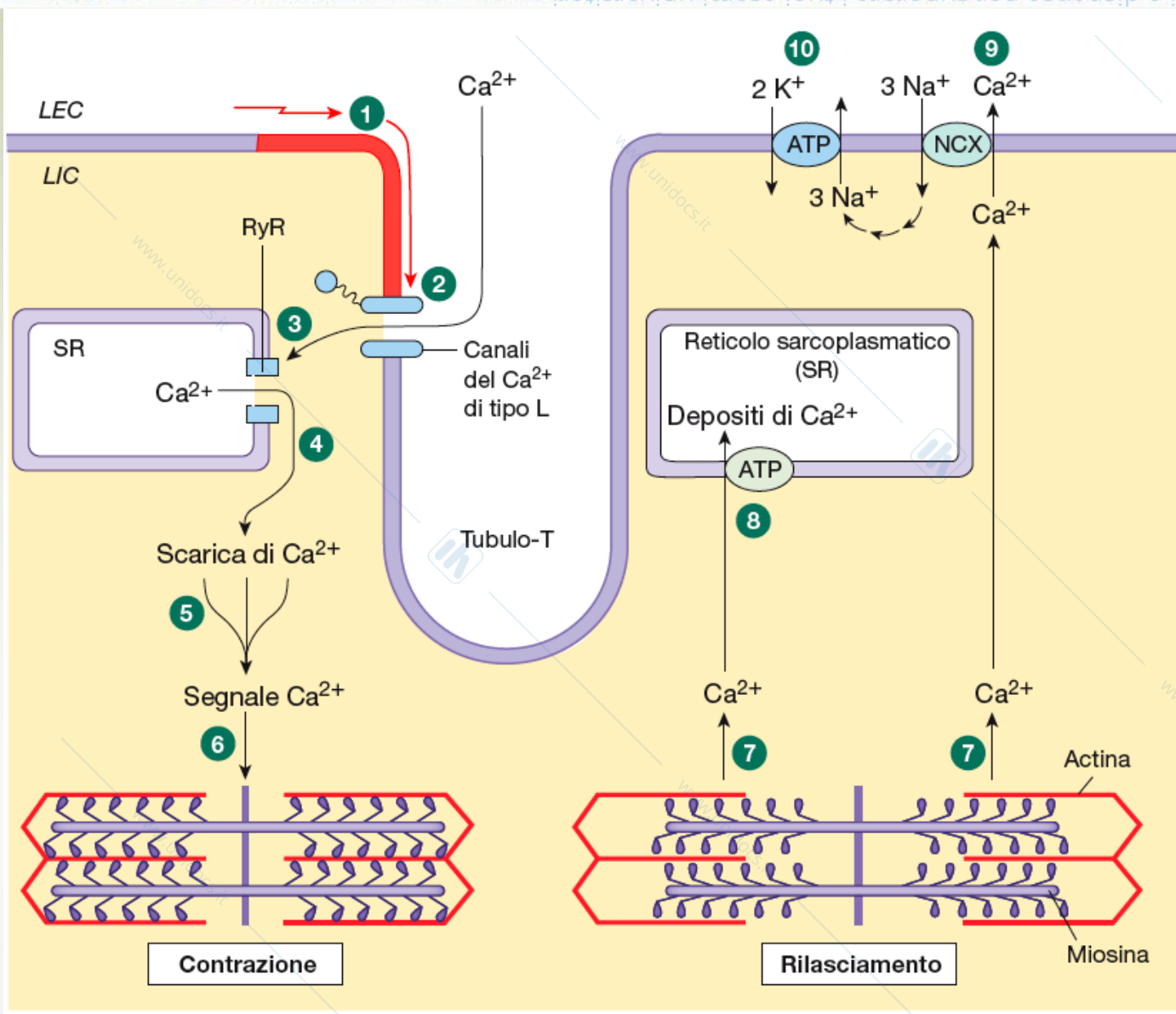


Figura 14.21



Accoppiamento eccitazione-contrazione





- 1 Un potenziale d'azione giunge da una cellula adiacente.
- 2 I canali voltaggio-dipendenti per il Ca²⁺ si aprono. Il Ca²⁺ entra nella cellula.
- 3 L'ingresso di Ca²⁺ induce il rilascio di altro Ca²⁺ attraverso i recettori-canali della rianodina (RyR).
- 4 Il rilascio localizzato di Ca²⁺ provoca la "scarica" di Ca²⁺.
- 5 Le scariche di Ca²⁺, sommate, generano un segnale di Ca²⁺.
- 6 Gli ioni Ca²⁺ si legano alla troponina per dare inizio alla contrazione.
- 7 Il rilasciamento si verifica quando il Ca²⁺ si stacca dalla troponina.
- 8 Il Ca²⁺ viene pompato nel reticolo sarcoplasmatico, nel quale viene immagazzinato.
- 9 Il Ca²⁺ viene scambiato con il Na⁺ per mezzo dell'antiporto NCX.
- 10 Il gradiente del Na⁺ è mantenuto dalla Na⁺-K⁺-ATPasi.

Figura 14.11

Dee Unglaub Silverthorn, *Fisiologia*

© 2010 Pearson Italia S.p.A.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

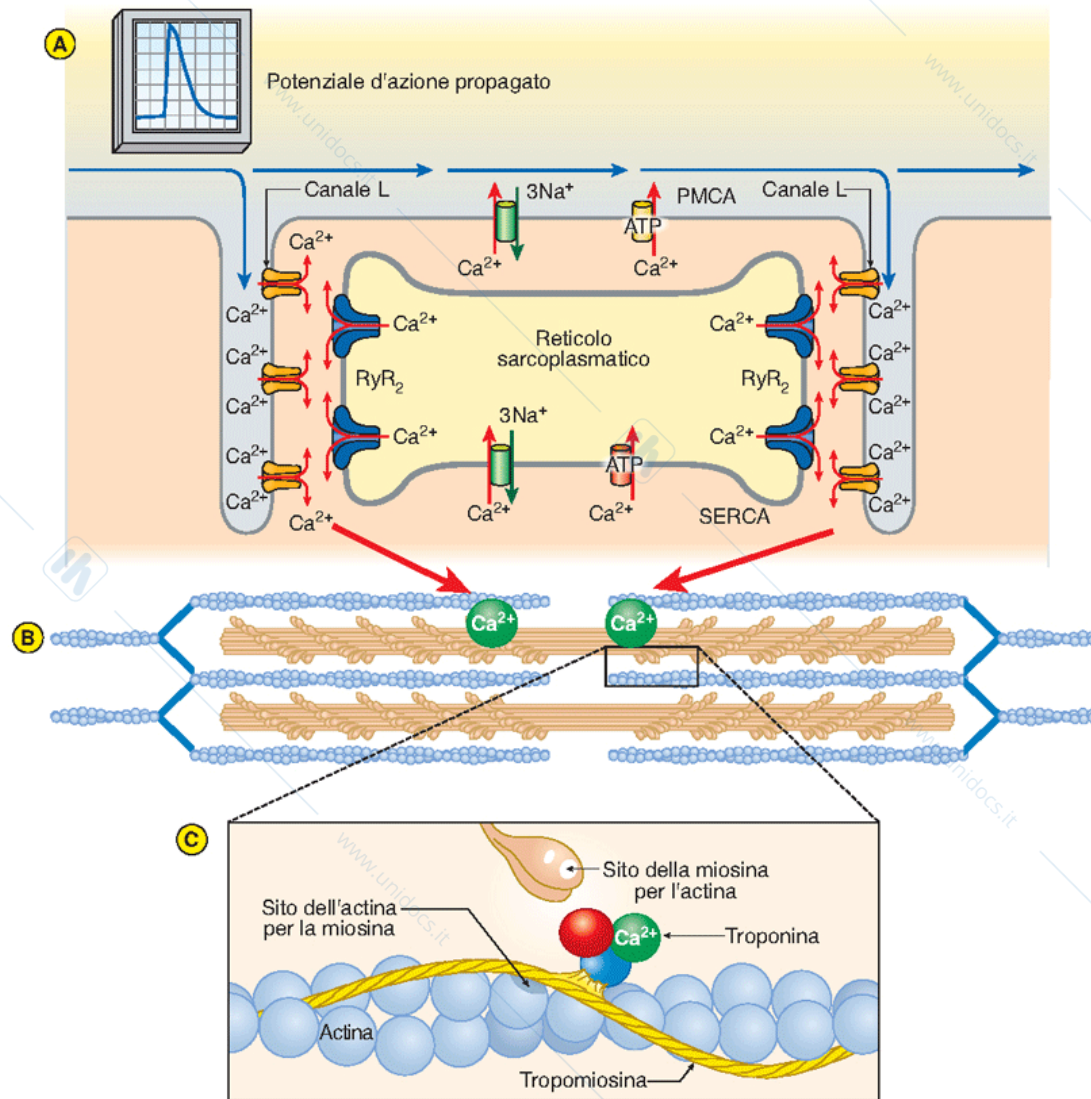


Figura 31.8 L'accoppiamento eccitazione-contrazione nel miocardio. In **(A)** sono indicate le strutture e proteine implicate (sarcolemma, canali del Ca^{2+} tubulari e recettori RyR_2 del reticolo sarcoplasmatico); si noti la presenza di diadi. **(B)** È illustrato un sarcomero, si noti che il tubulo T si trova in corrispondenza della linea Z (nel muscolo scheletrico è al limite della banda I ed A). In **(C)** sono indicate le proteine contrattili che quando attivate dal Ca^{2+} iniziano il ciclo dei ponti trasversali.

http://www.youtube.com/watch?v=Ct8AbZn_A8A

Le singole fibre muscolari cardiache sono in grado di graduare la contrazione e la forza generata

La concentrazione di calcio citoplasmatico modula l'attività cardiaca



Quando il muscolo cardiaco viene allungato si contrae con più forza.

Si aprono canali del calcio meccanicamente attivati (Legge di Starling)

Lunghezza ottimale dei sarcomeri

Summary: Comparison of Three Muscle Types

Table 12-3: Comparison of Three Muscle Types

| | SKELETAL | SMOOTH | CARDIAC |
|-----------------------------------|---|---|---|
| Appearance under light microscope | Striated | Smooth | Striated |
| Fiber arrangement | Sarcomeres | Longitudinal bundles | Sarcomeres |
| Fiber proteins | Actin, myosin; troponin and tropomyosin | Actin, myosin, tropomyosin | Actin, myosin; troponin and tropomyosin |
| Control | <ul style="list-style-type: none"> ■ Voluntary ■ Ca²⁺ and troponin ■ Fibers independent | <ul style="list-style-type: none"> ■ Involuntary ■ Ca²⁺ and calmodulin ■ Fibers electrically linked via gap junctions | <ul style="list-style-type: none"> ■ Involuntary ■ Ca²⁺ and troponin ■ Fibers electrically linked via gap junctions |
| Nervous control | Somatic motor neuron | Autonomic neurons | Autonomic neurons |
| Hormonal influence | None | Multiple hormones | Epinephrine |
| Location | Attached to bones; a few sphincters close off hollow organs | Forms the walls of hollow organs and tubes; some sphincters | Heart muscle |
| Morphology | Multinucleate; large, cylindrical fibers | Uninucleate; small spindle-shaped fibers | Uninucleate; shorter branching fibers |
| Internal structure | T-tubule and sarcoplasmic reticulum | No t-tubules; sarcoplasmic reticulum reduced or absent | T-tubule and sarcoplasmic reticulum |
| Contraction speed | Fastest | Slowest | Intermediate |
| Contraction force of single fiber | All-or-none | Graded | Graded |
| Initiation of contraction | Requires input from motor neuron | Can be autorhythmic | Autorhythmic |

Superior vena cava

Right pulmonary artery

Pulmonic valve

Interatrial septum

Pulmonary veins

Right atrium

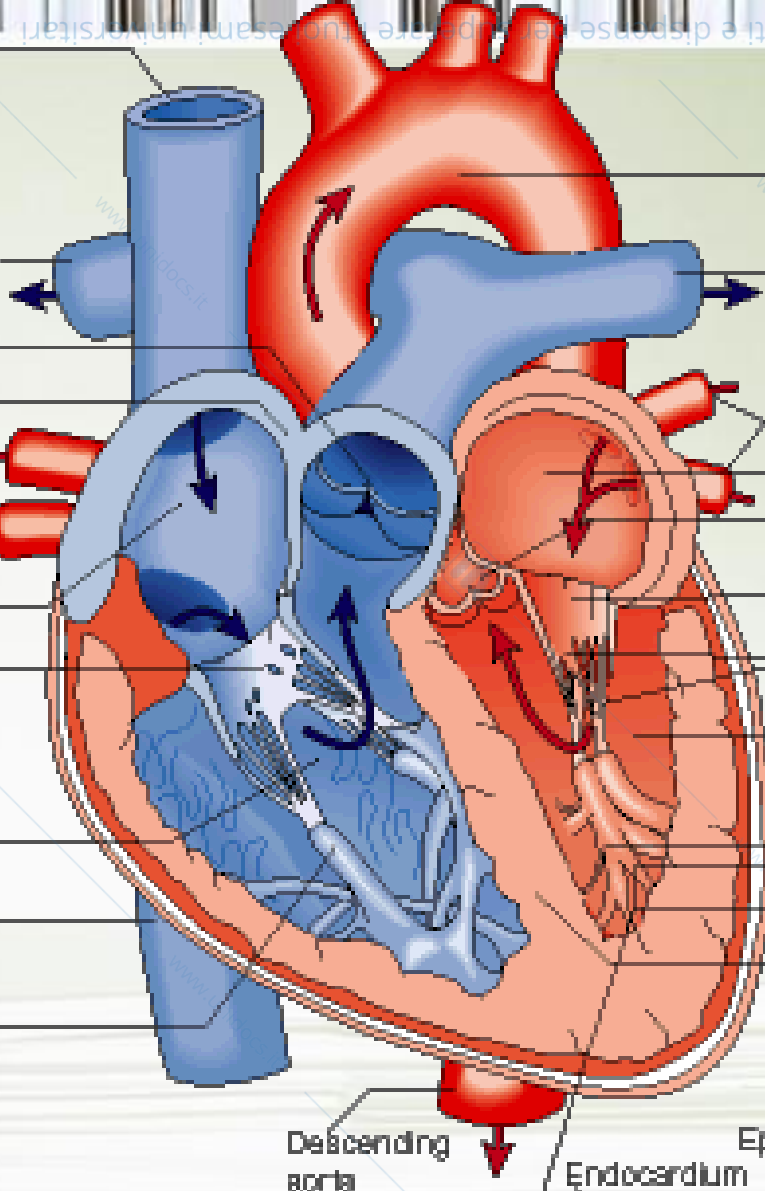
Tricuspid valve

Right ventricle

Inferior vena cava

Papillary muscles

Un氧genated blood
 Oxygenated blood



Aortic arch

Left pulmonary artery

Pulmonary veins

Left atrium

Aortic valve

Mitral valve

Chordae tendineae

Left ventricle

Papillary muscles

Interventricular septum

Visceral pericardium

Pericardial space

Epicardium

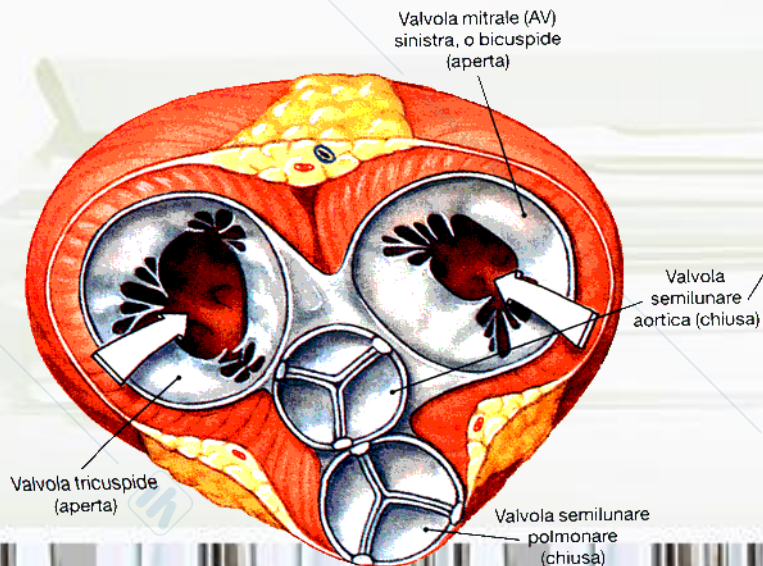
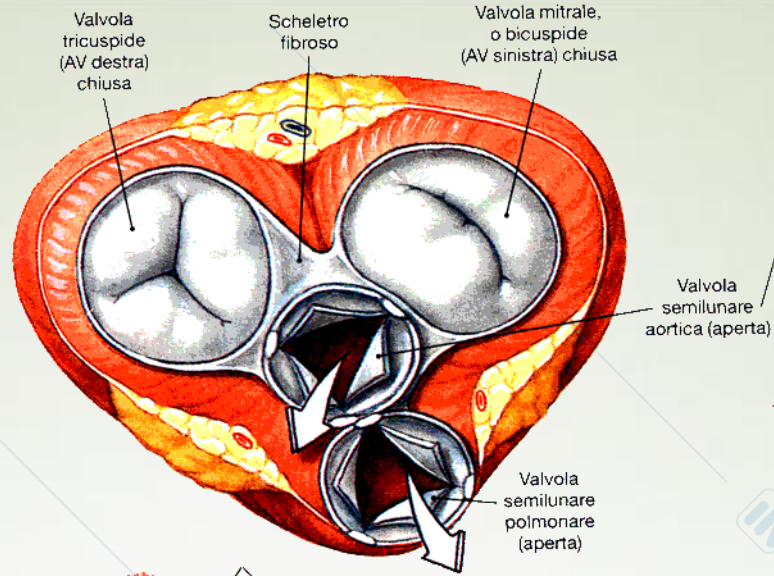
Endocardium

Myocardium

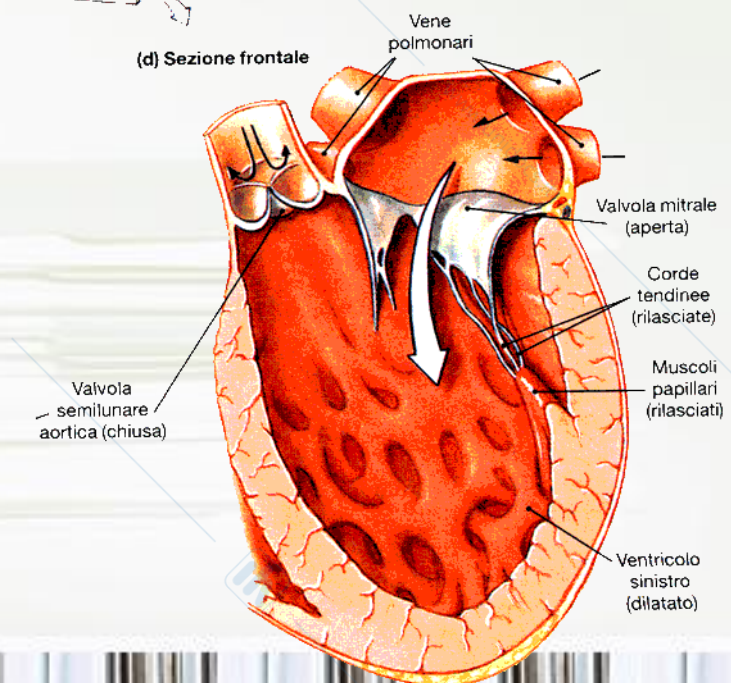
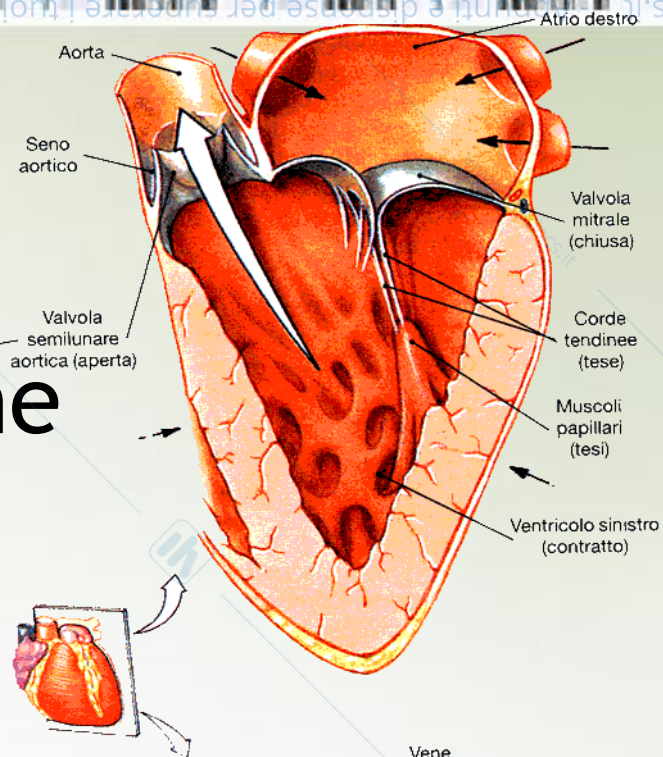
Parietal pericardium

Descending aorta

Le valvole cardiache



Le valvole cardiache



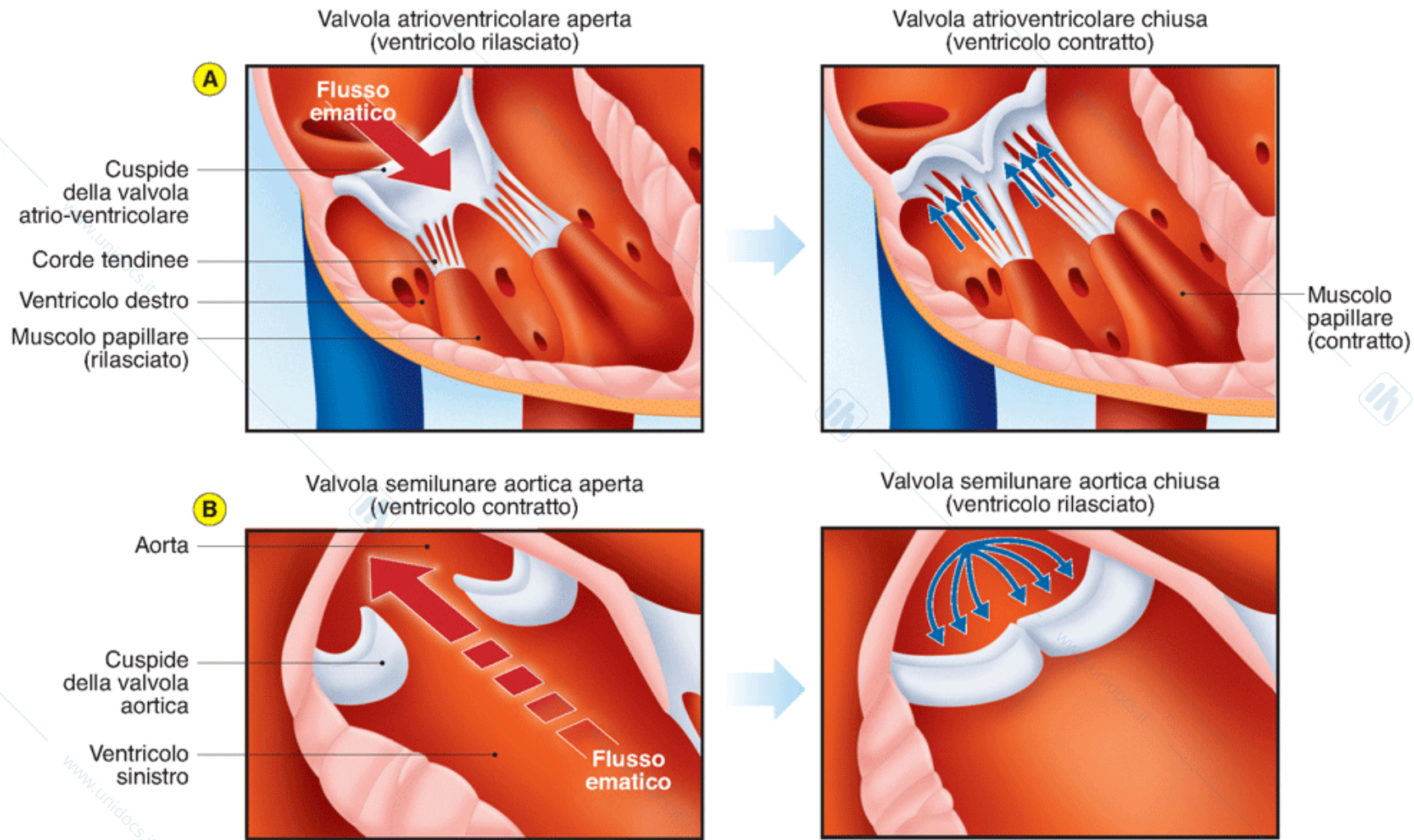


Figura 32.2 **A)** Le valvole AV (destra o tricuspide e sinistra o bicuspidale o mitrale) si aprono quando la pressione atriale è maggiore di quella ventricolare e si chiudono quando la pressione ventricolare è maggiore di quella atriale (sistole). **B)** Le valvole semilunari (aortica e polmonare) localizzate tra i ventricoli e le arterie si aprono quando la pressione ventricolare supera quella arteriosa e si chiudono quando la pressione arteriosa è maggiore di quella ventricolare durante la diastole.

Fasi del ciclo cardiaco

- **Diastole**
 - Rilasciamento Isovolumetrico
 - Riempimento
 - Contrazione Atriale
- **Sistole**
 - Contrazione Isovolumetrica
 - Eiezione ventricolare

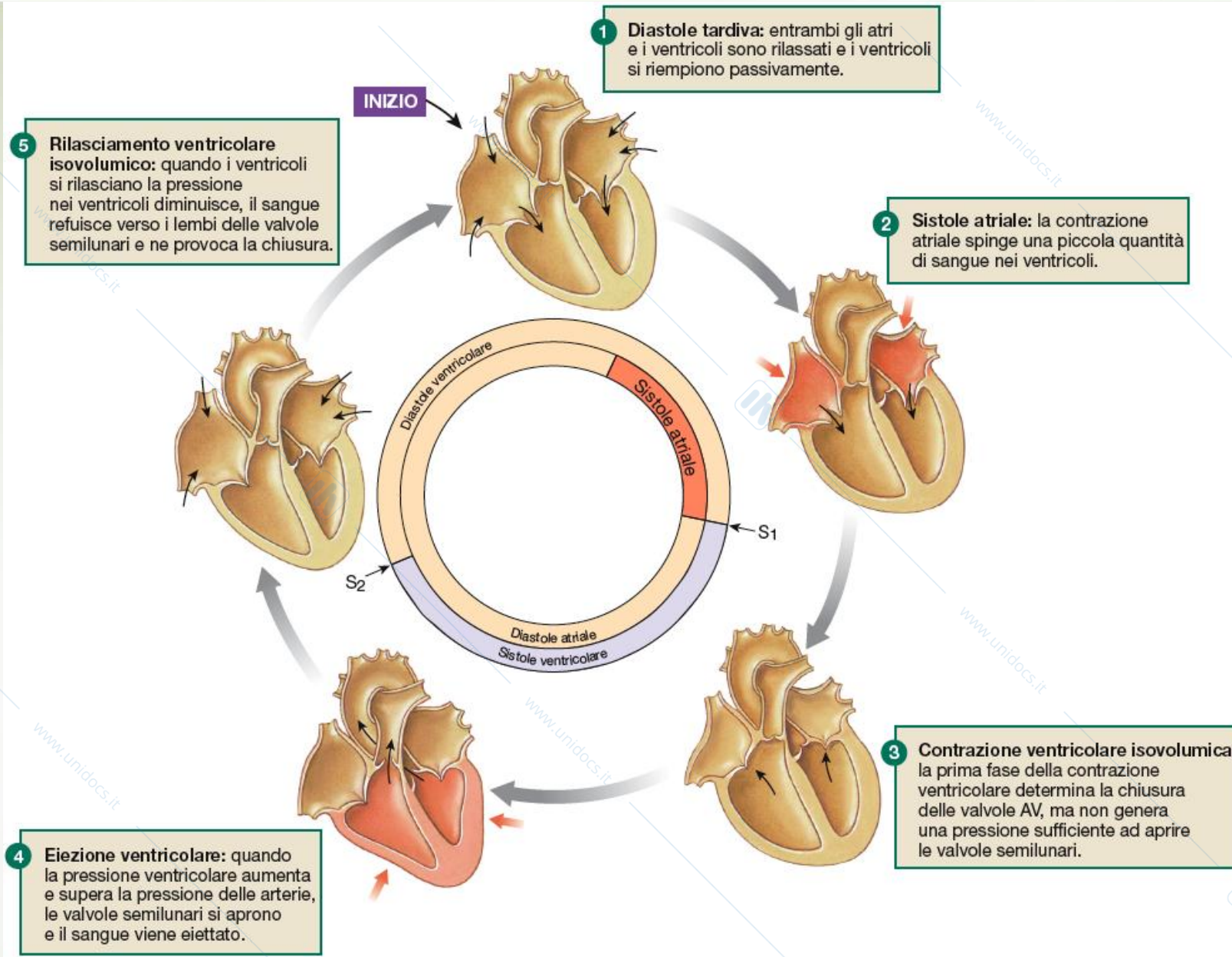
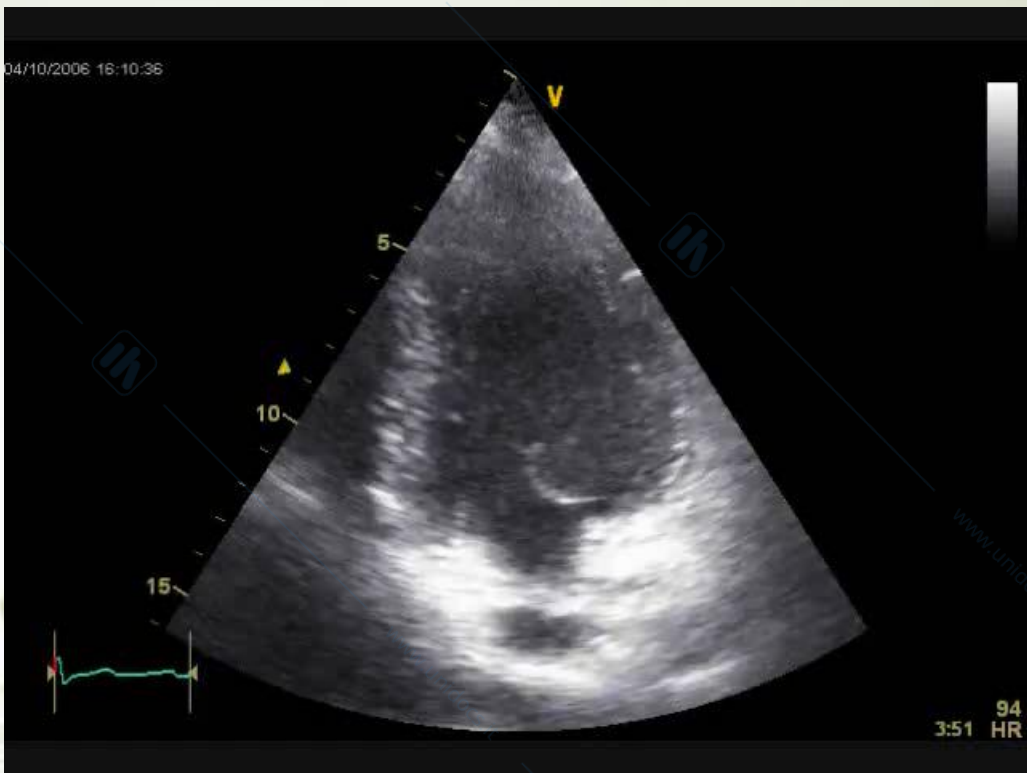
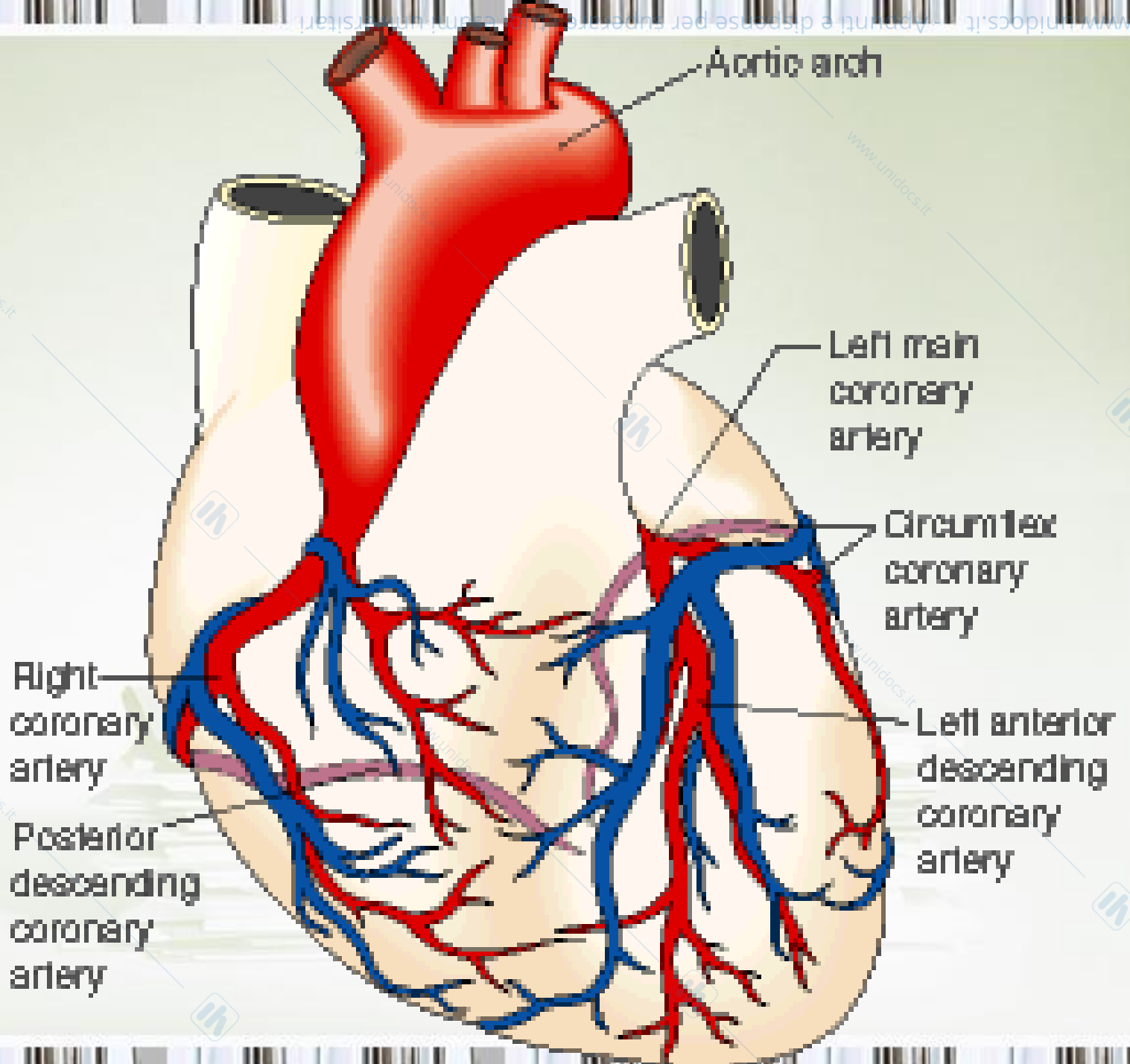


Figura 14.24

Dee Unglaub Silverthorn, *Fisiologia*

© 2010 Pearson Italia S.p.A.





Ciclo Cardiaco

Pressione (mmHg)

120
100
80
60
40
20
0

Relasciamento Isovolumetrico (Diastole)

Eiezione (Sistole)

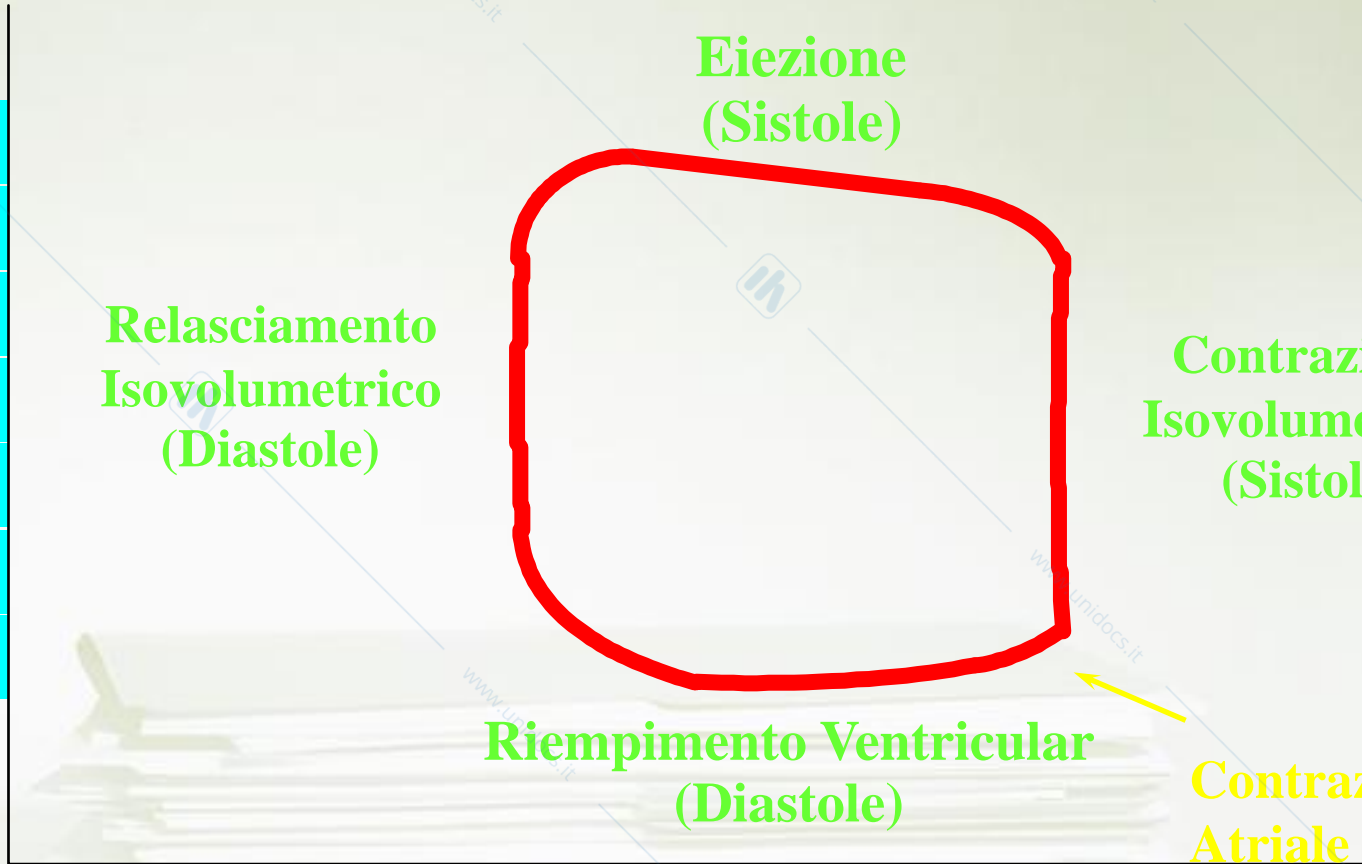
Contrazione Isovolumetrica (Sistole)

Riempimento Ventricular (Diastole)

Contrazione Atriale

50 70 90 110 130 150

Volume (ml)



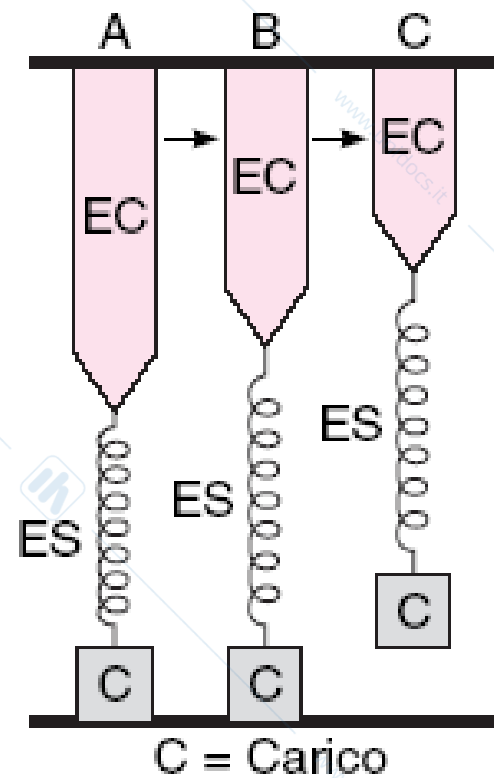
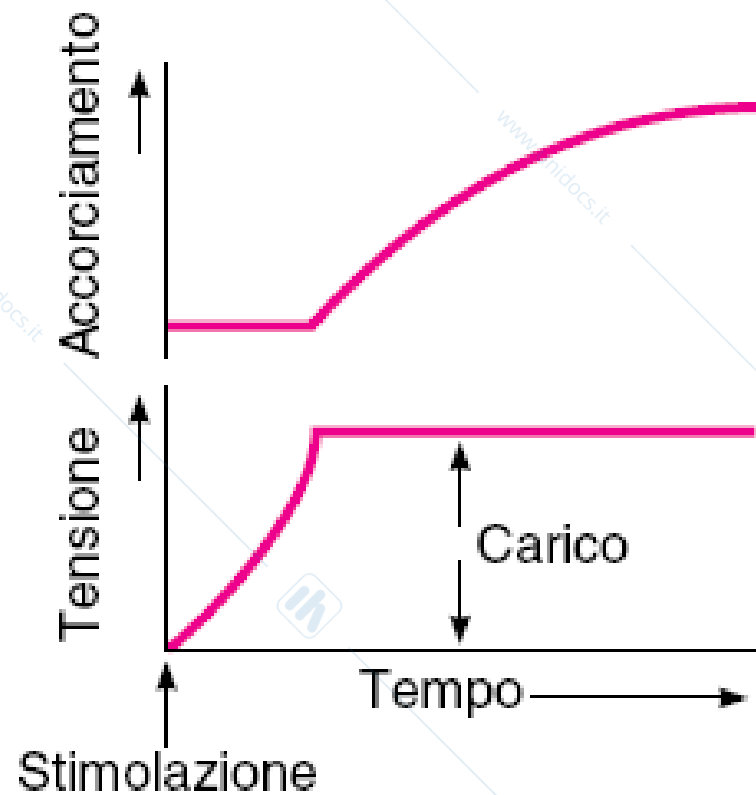
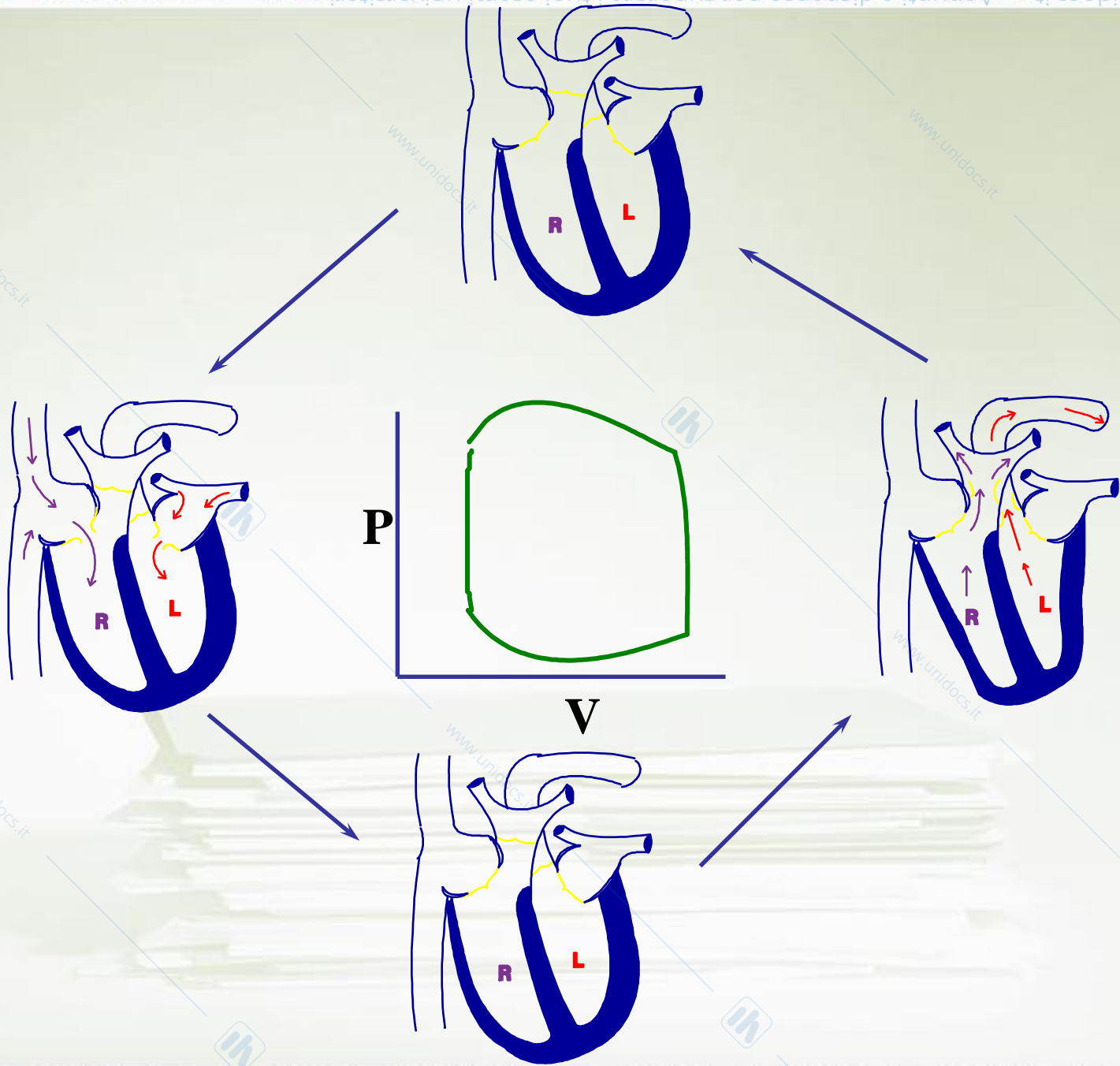
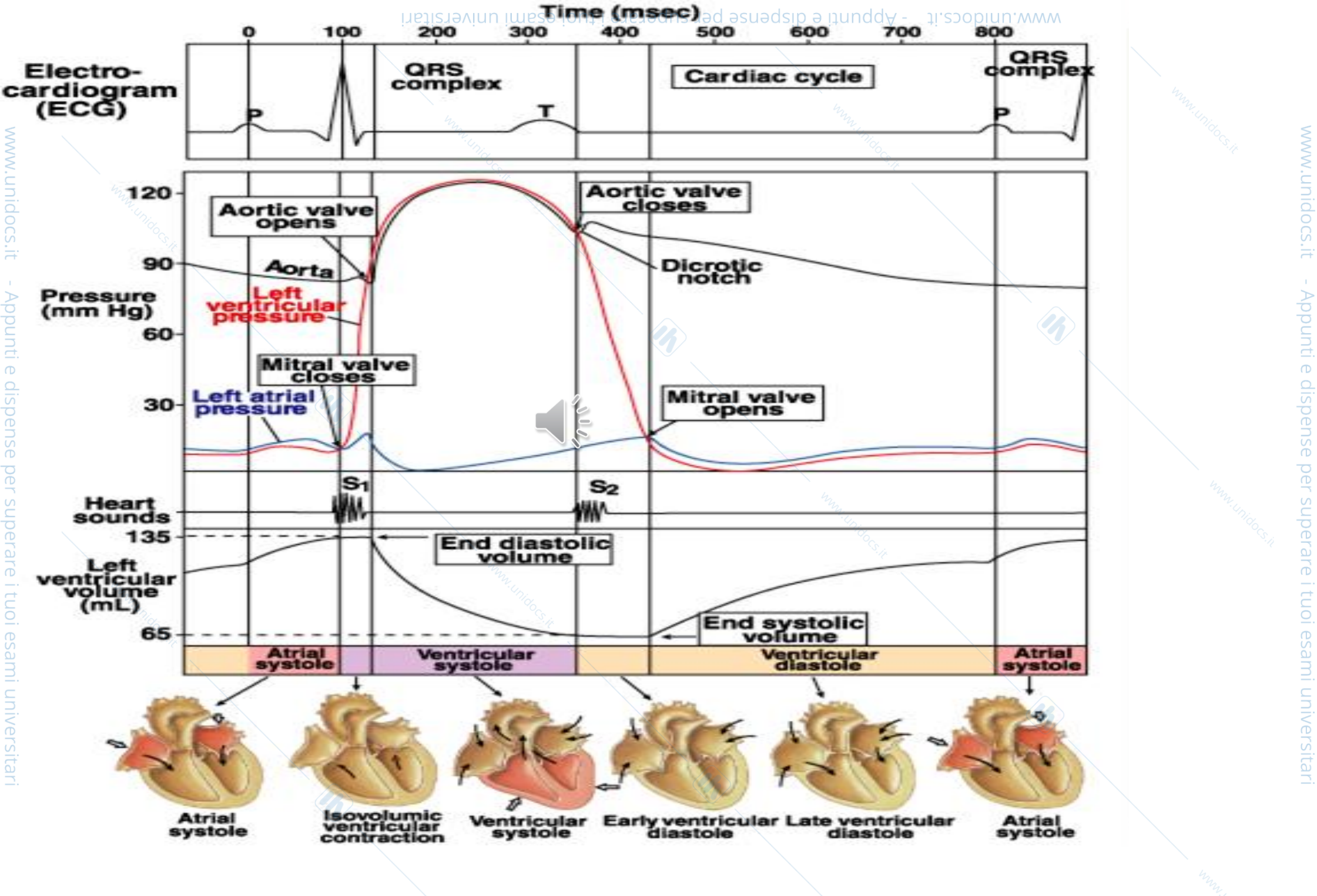


Figura 29-6. Modello di contrazione di muscoli “postcaricati”. **A:** riposo; **B:** contrazione parziale dell’elemento contrattile del muscolo (EC), con stiramento dell’elemento elastico in serie (ES), ma senza accorciamento; **C:** contrazione completa con accorciamento. (Riproduzione autorizzata, da Sonnenblick EH, in, *The Myocardial Cell: Structure, Function and Modification*. Briller SA, Conn HL (editors). Univ of Pennsylvania Press, 1966.)





Concetti Base: Accoppiamento Elettromeccanico

Eventi Elettrici (depolarizzazione)

Eventi Meccanici (contrazione)

- **pressione (P)**
- **volume (Q)**
 - **Gittata sistolica (a ciascun battito)**
 - **Gittata cardiaca (Q/min)**
 - **Indice cardiaco (normalizzato per la superficie corporea)**

Ciclo Cardiaco

- *sistole* \longleftrightarrow *diastole*
- *Gittata cardiaca* (Q) = volume pulsatorio (SV) \times *frequenza cardiaca* (HR)

esempi

- riposo: SV = 75 ml; HR = 60 bpm
 - Q = 4500 ml
- esercizio: SV = 110 ml; HR = 180 bpm
 - Q = 19800

Gittata sistolica o volume di eiezione ventricolare = $EDV - ESV = 135\text{ml} - 65\text{ ml} = 70\text{ ml}$

GITTATA CARDIACA = frequenza cardiaca x volume di eiezione = $72\text{ battiti/min} \times 70\text{ ml/battito} = 5\text{l/min}$

Vol sangue corporeo = 5 l

Durante esercizio fisico GC fino a 30 l /min

Ritmo di depolarizzazione spontanea del nodo SA è di 90-100 /MIN

le funzioni del cuore

- la frequenza cardiaca (effetto *cronotropo*),
- la velocità di conduzione del PA (effetto *dromotropo*),
- l'eccitabilità (effetto *batmotropo*)
- la gettata sistolica (effetto *inotropo*).

Regolazione Cardica

Controllo Intrinseco

- *Legge di Frank-Starling*

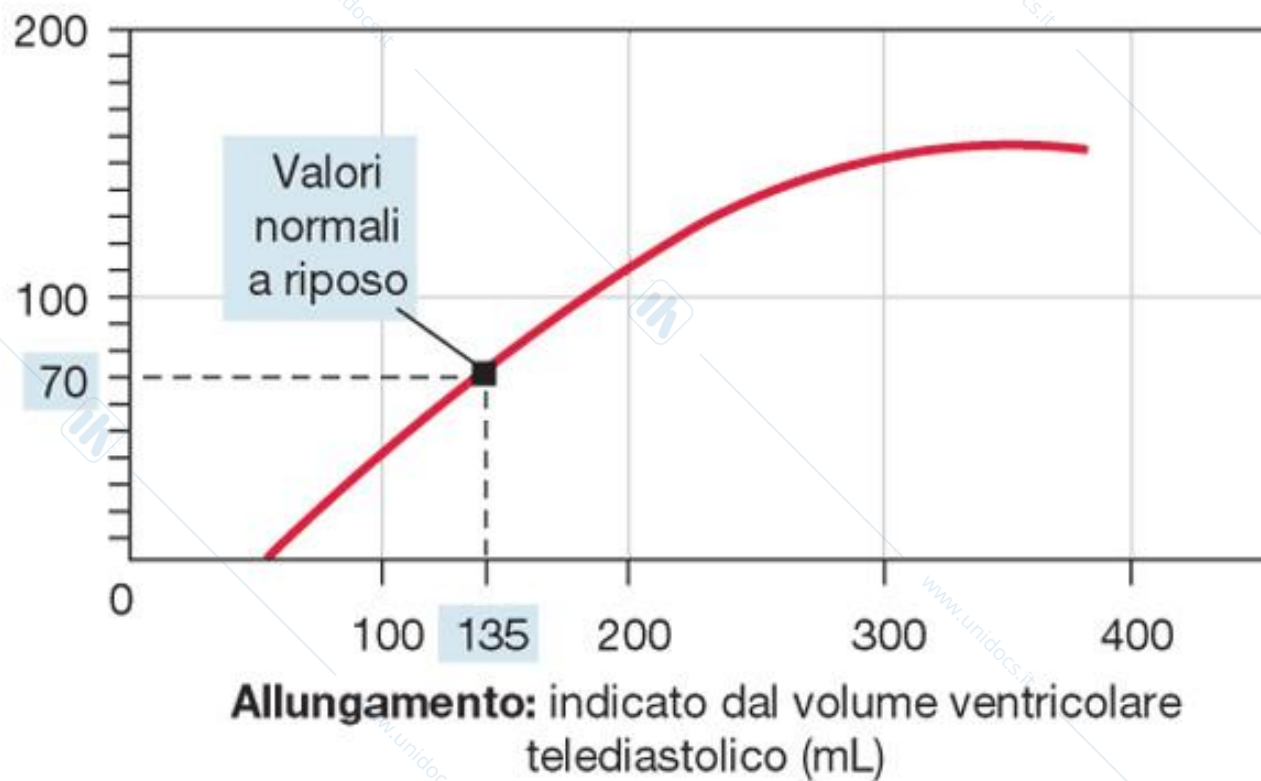
Controlli Estrinseci

- Sistema Nervoso Autonomo
 - Simpatico
 - Parasimpatico
- Ormoni

GC è direttamente correlata alla forza generata dal cuore durante la contrazione; la forza è influenzata da lunghezza fibra muscolare e contrattilità

LEGGI DI FRANK-STARLING:

Forza: indicata dalla gittata sistolica (mL)



www.unidocs.it

www.unidocs.it

www.unidocs.it

www.unidocs.it

www.unidocs.it

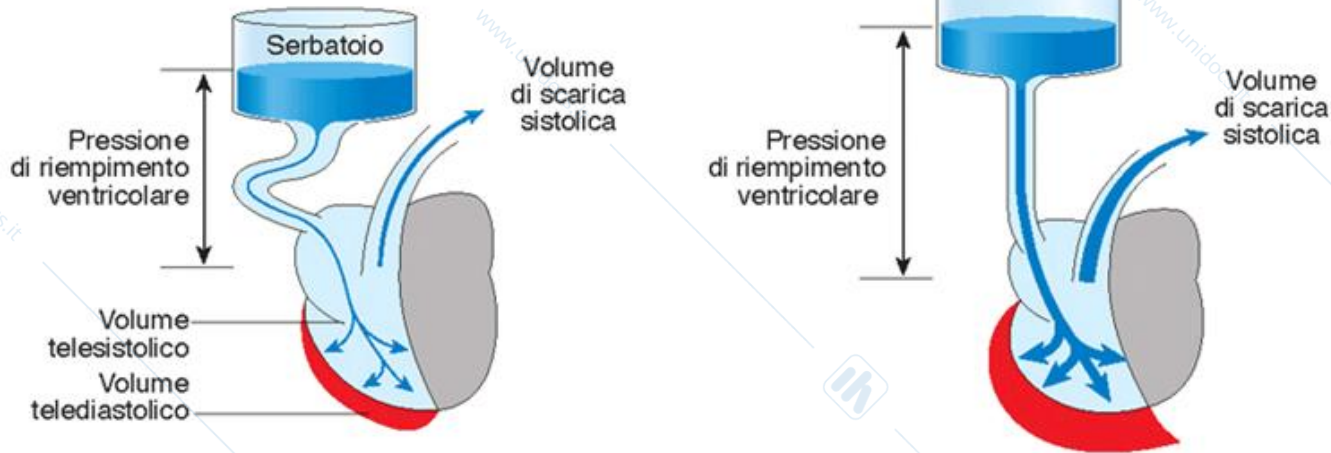
www.unidocs.it



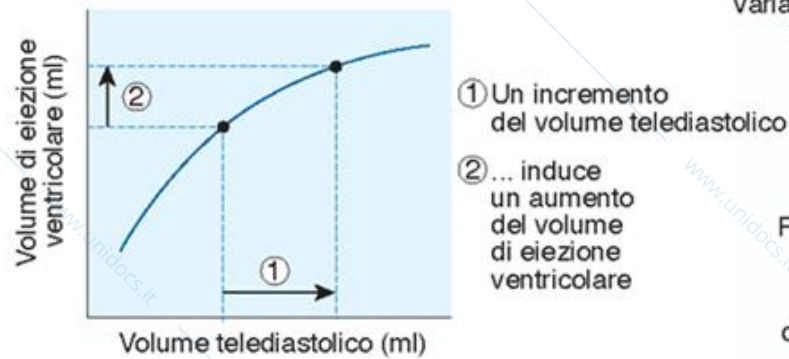
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Legge di Frank-Starling

A



B



C

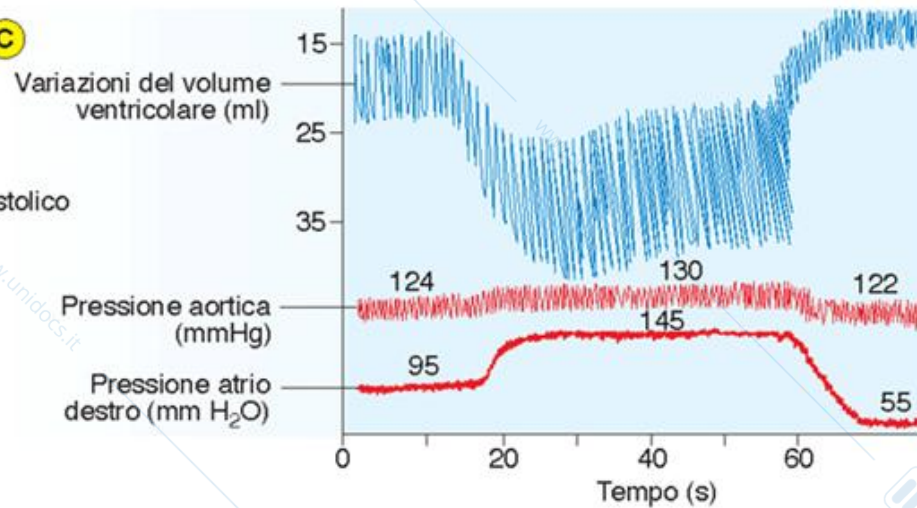
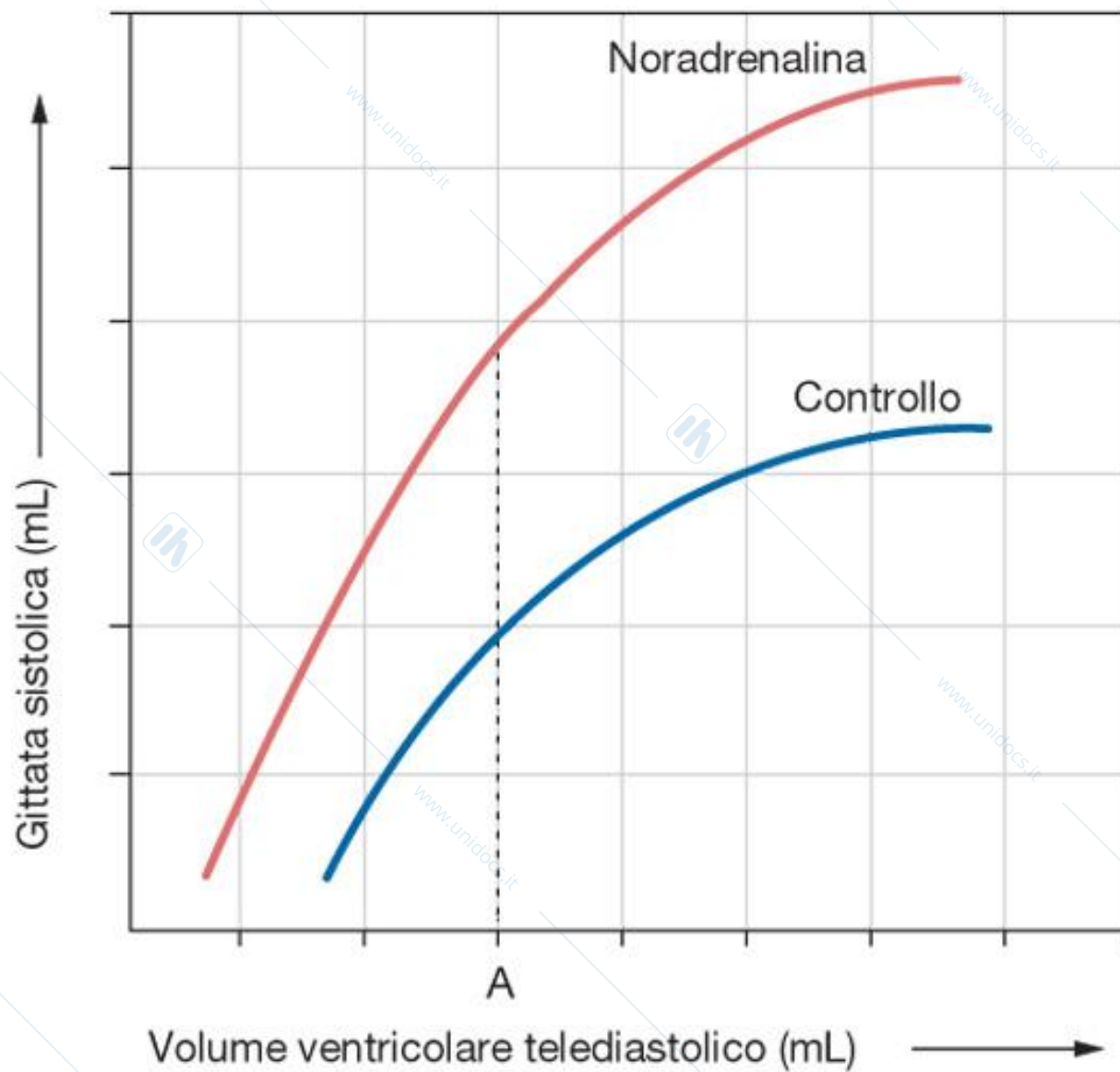
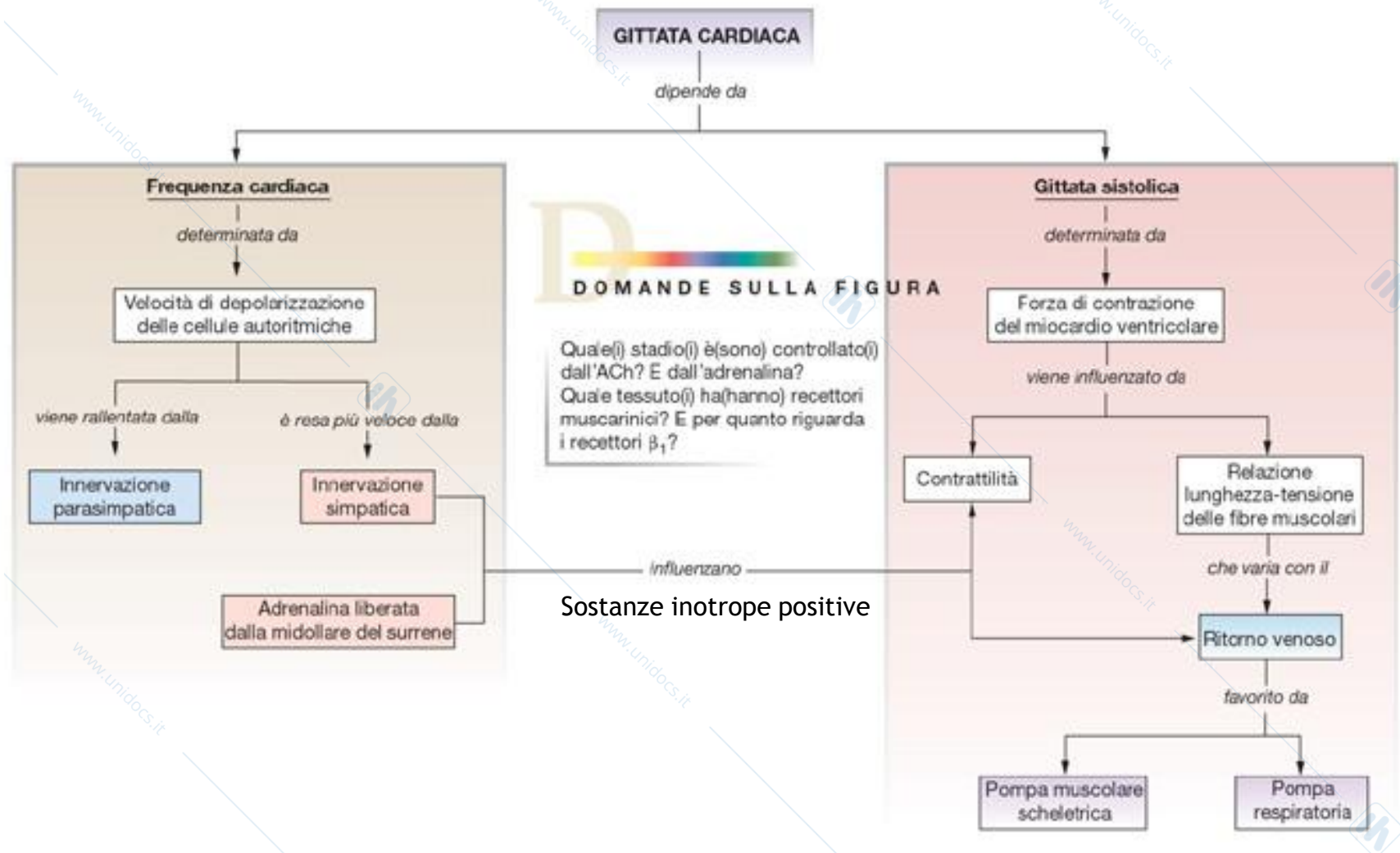


Figura 32.4 Legge del cuore di Frank-Starling: **A)** il volume di scarica sistolica aumenta all'aumentare della forza di contrazione derivante da una maggiore distensione diastolica ottenuta sollevando il serbatoio. **B)** All'aumentare del volume telediastolico aumenta il volume di eiezione ventricolare. **C)** Se si aumenta la pressione dell'atrio destro aumenta la variazione del volume ventricolare e la pressione aortica.





www.unidocs.it

www.unidocs.it

www.unidocs.it

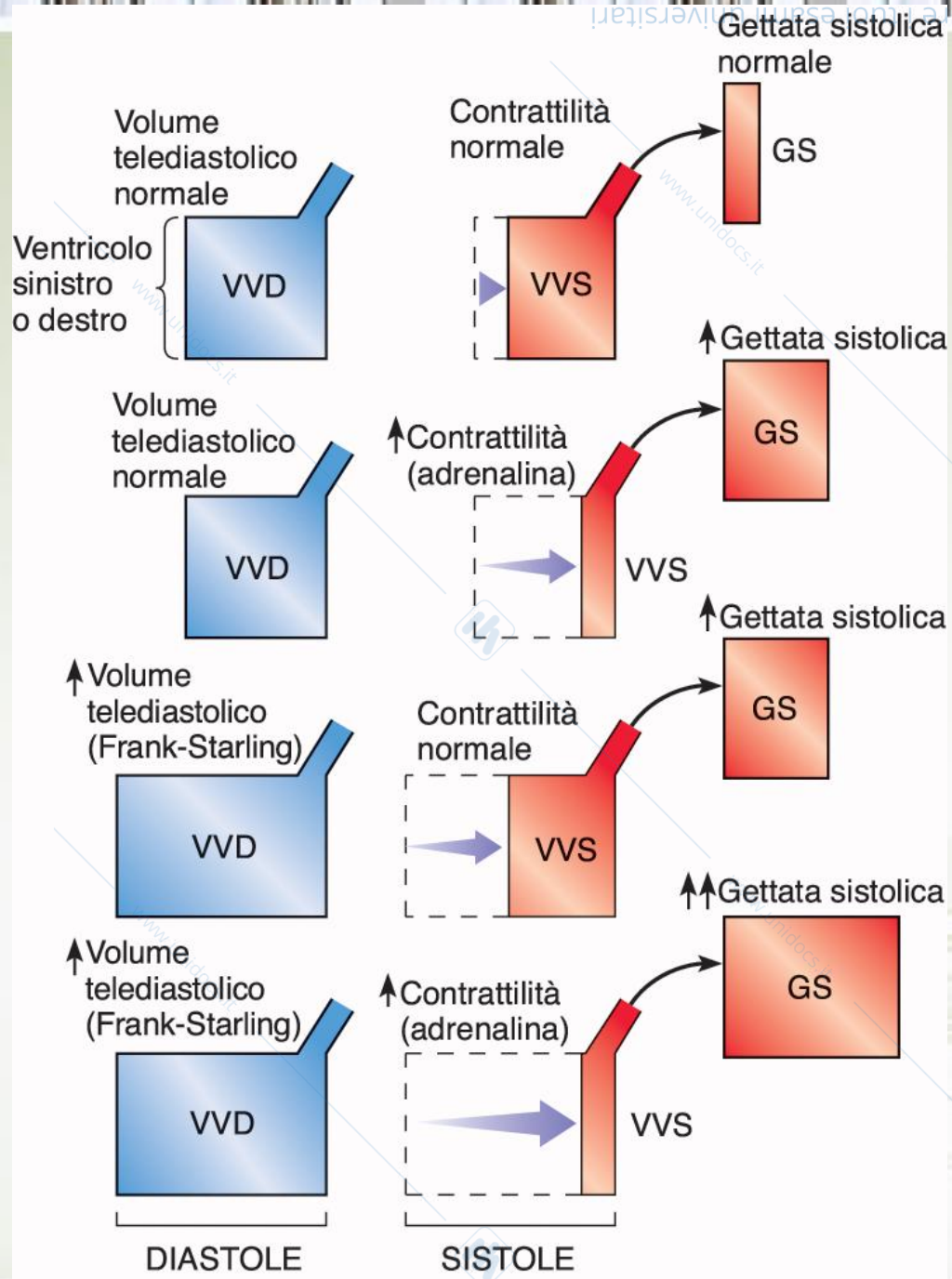
www.unidocs.it

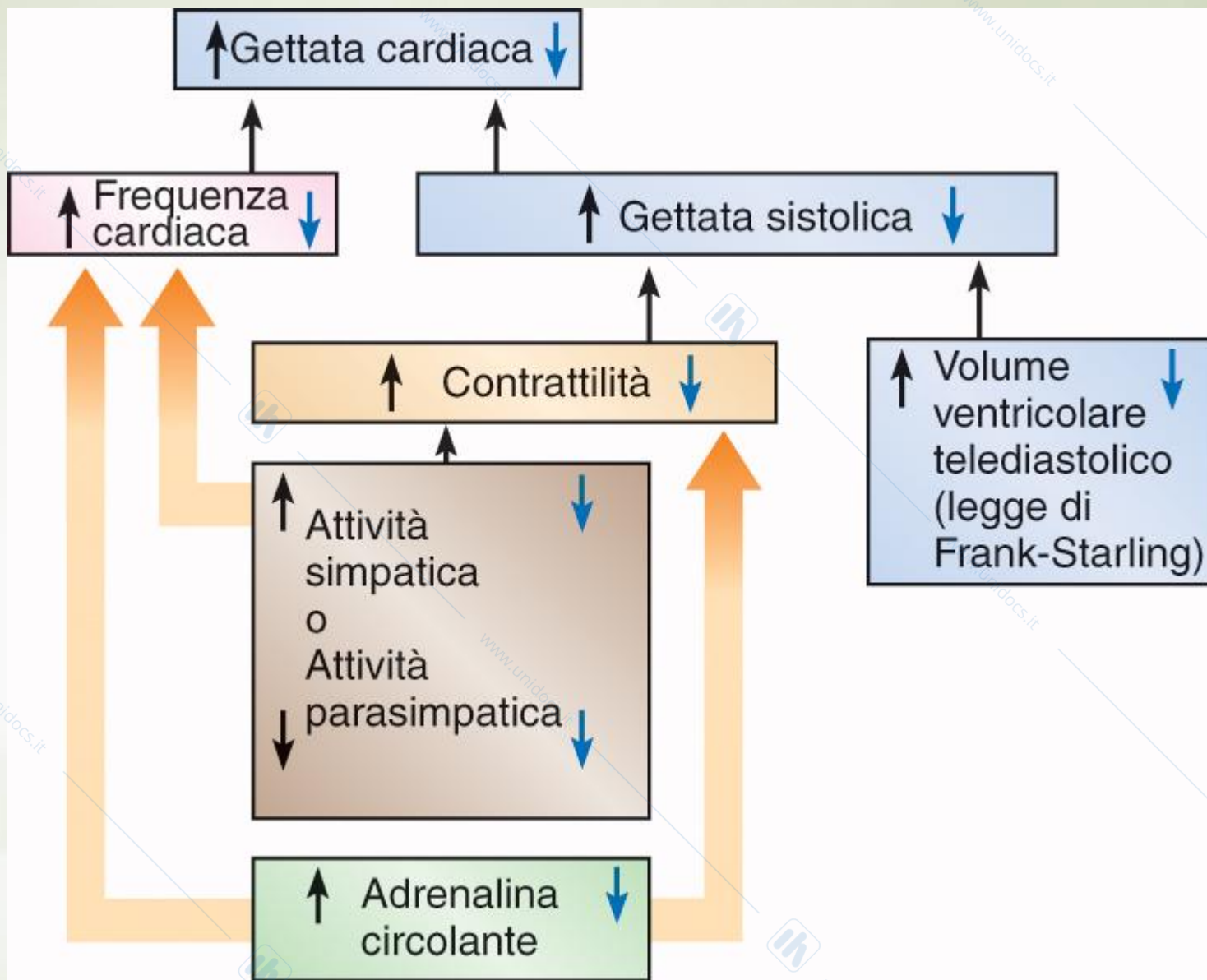
www.unidocs.it

www.unidocs.it

www.unidocs.it







CONTROLLO NERVOSO

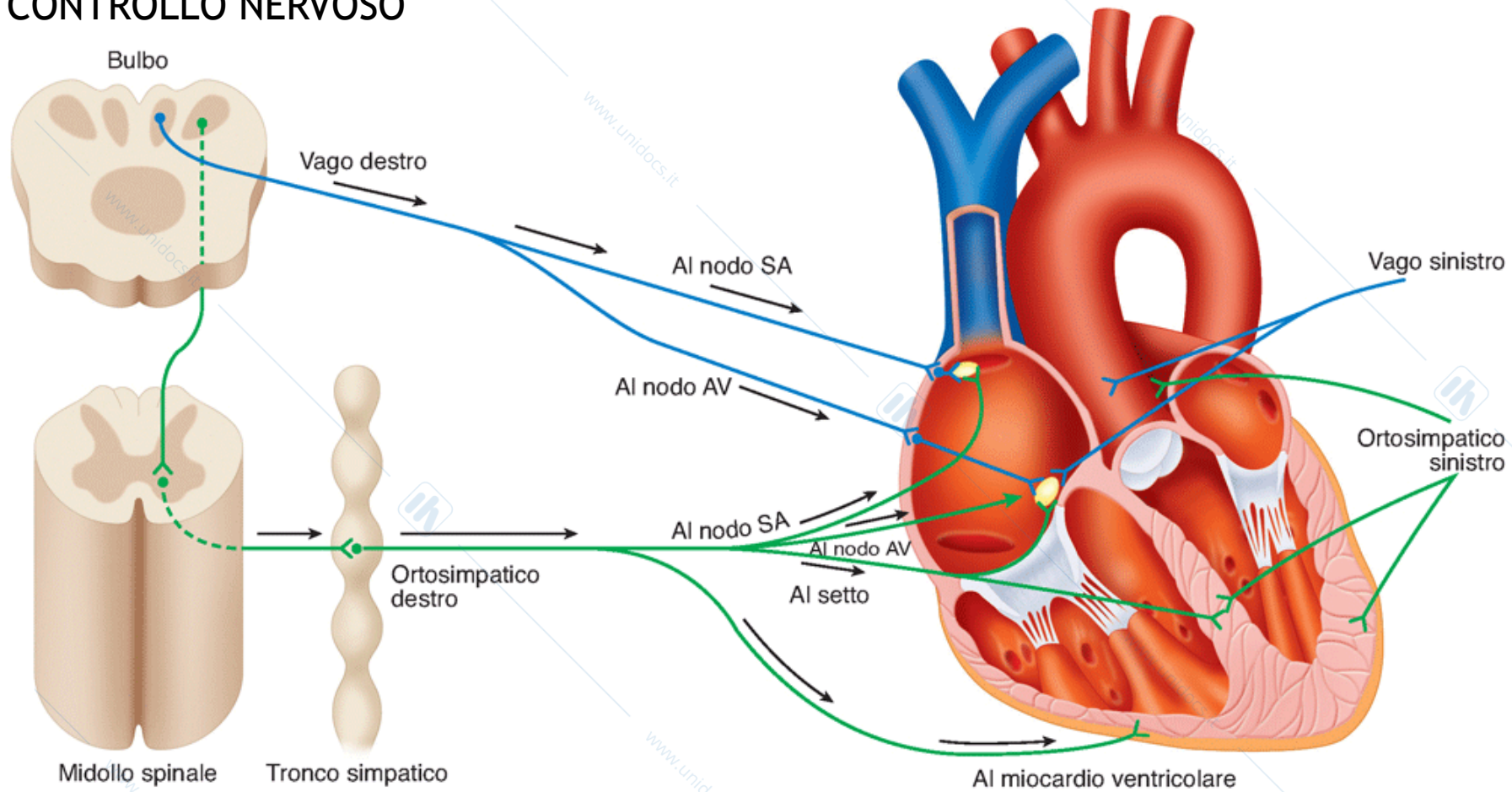


Figura 31.11 Innervazione del cuore dal vago e dall'ortosimpatico: è indicata soltanto l'origine dell'innervazione del vago e dell'ortosimpatico destri. Il vago destro innerva prevalentemente il nodo SA e l'atrio destro, mentre il vago di sinistra innerva l'atrio sinistro e il nodo AV. L'ortosimpatico destro innerva prevalentemente il cuore destro mentre l'ortosimpatico di sinistra innerva il cuore sinistro.

Vago

Recettori Acetilcolina Muscarinici (M_2)

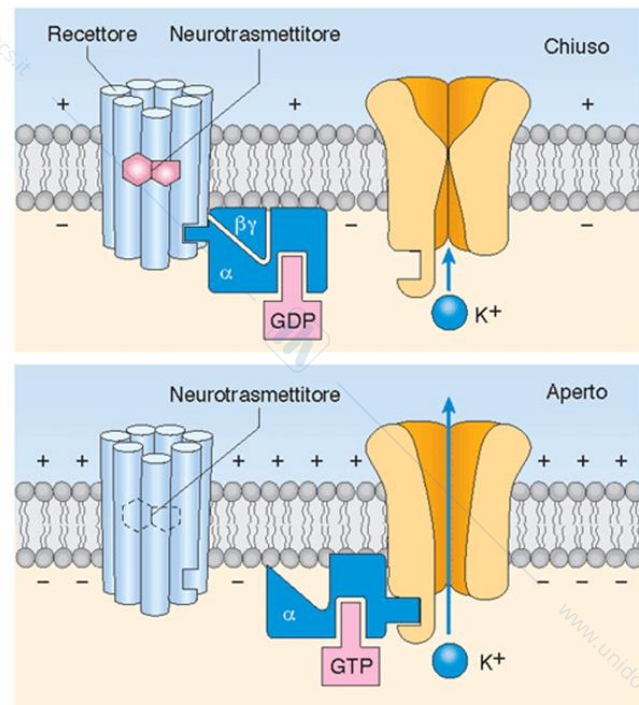


Figura 4.27 Esempio di azione inibitoria causata da attivazione del recettore muscarinico: apertura di un canale del K^+ (atriale) indotta dalla subunità α della proteina G stimolatoria.

Azioni del Sistema Nervoso Autonomo sul Cuore

| Sede/Funzione | SNA Simpatico (adrenergico) | SNA Parasimpatico (colinergico, <i>muscarinico</i>) |
|---|--------------------------------|---|
| gittata cardiaca | $\beta_1, (\beta_2): \uparrow$ | M2: \downarrow |
| Nodo SA frequenza (cronotropismo) | $\beta_1, (\beta_2): \uparrow$ | M2: \downarrow |
| Muscolo atriale: contrattilità (inotropismo) | $\beta_1, (\beta_2): \uparrow$ | M2: \downarrow |
| | Muscolo ventricolare | |
| contrattilità (inotropismo) | $\beta_1, (\beta_2): \uparrow$ | |
| automatismo | $\beta_1, (\beta_2): \uparrow$ | |
| Nodo AV conduzione | $\beta_1: \uparrow$ | M2: \downarrow |
| automatismo | $\beta_1: \uparrow$ | M2: $\downarrow \downarrow \downarrow$ |

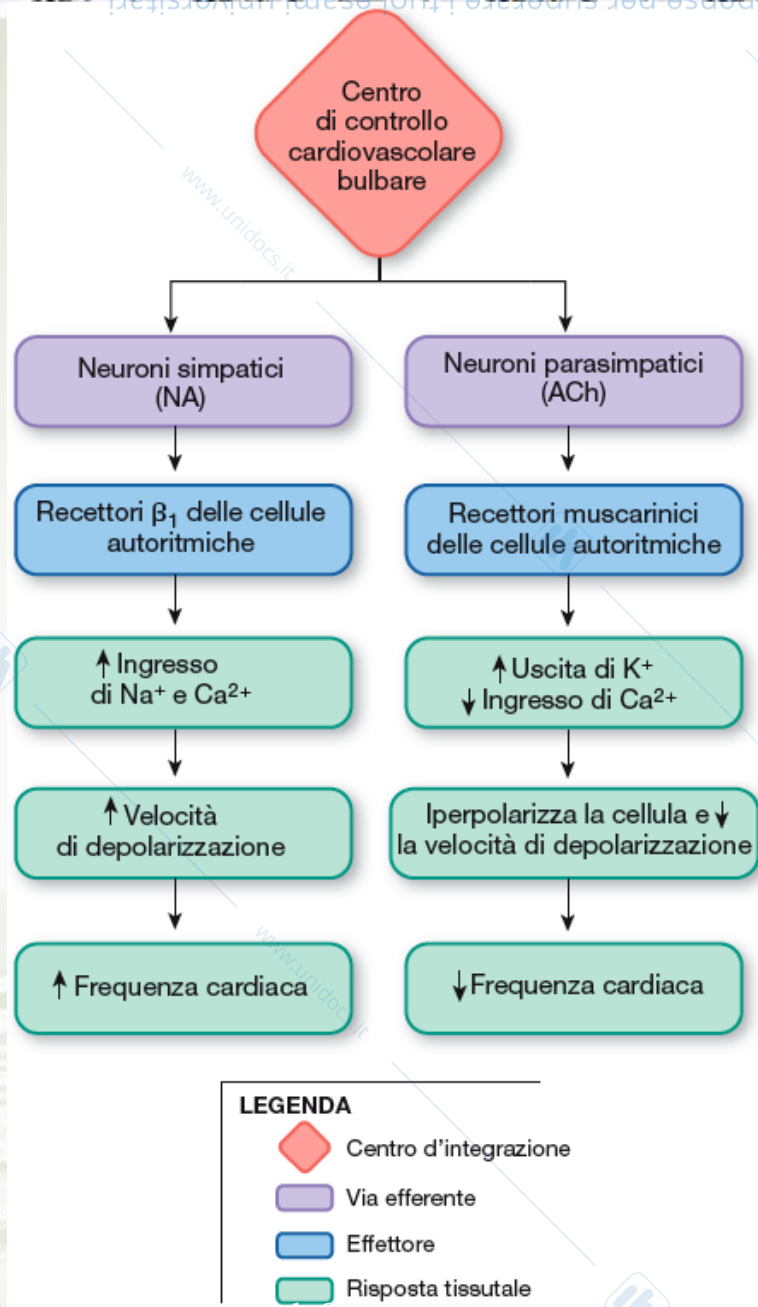


Figura 14.27

Dee Unglaub Silverthorn, *Fisiologia*

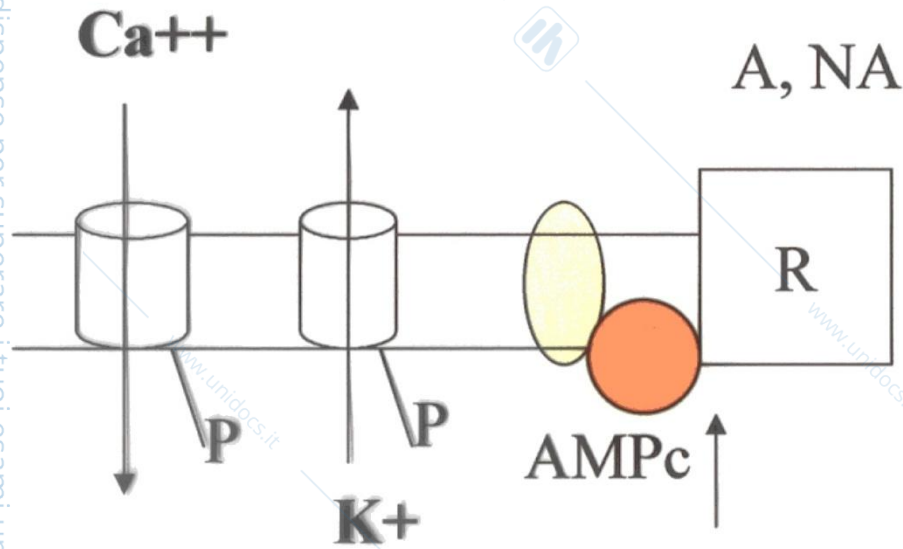
© 2010 Pearson Italia S.p.A.

Regolazione adrenergica cardiaca

Nel tessuto miocardico i recettori β mediano un aumento della frequenza (effetto cronotropo +) un aumento della velocità di conduzione A-V (effetto dromotropo +), un aumento della forza di contrazione (effetto inotropo +), e un aumento della eccitabilità (effetto batmotropo +)

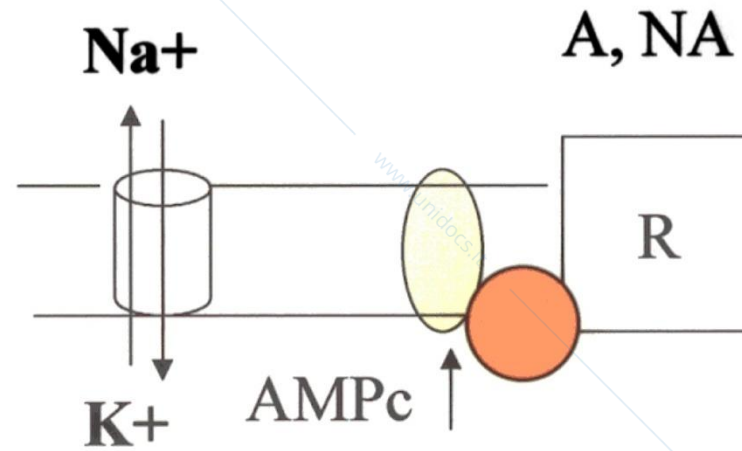
COME SI OTTENGONO QUESTI EFFETTI ?

Tessuto miocardico di lavoro



aumenta l'ingresso di Ca^{++} ed è più rapida la ripolarizzazione ad opera del K^+ che fuoriesce

Tessuto nodale



Aumenta la pendenza del prepotenziale

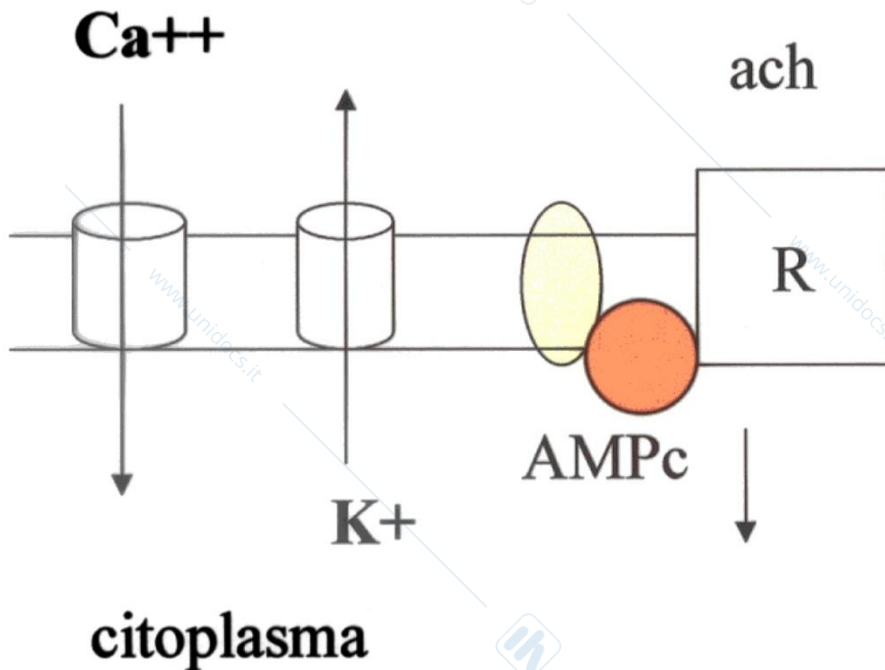
Adenilato ciclasi Proteina Gs

Regolazione vagale cardiaca

Nel tessuto miocardico i recettori dell'acetilcolina muscarinici mediano una diminuzione della frequenza (effetto cronotropo -) una diminuzione della velocità di conduzione A-V (effetto dromotropo -), una diminuzione della forza di contrazione (effetto inotropo -), e una diminuzione della eccitabilità (effetto batmotropo -)

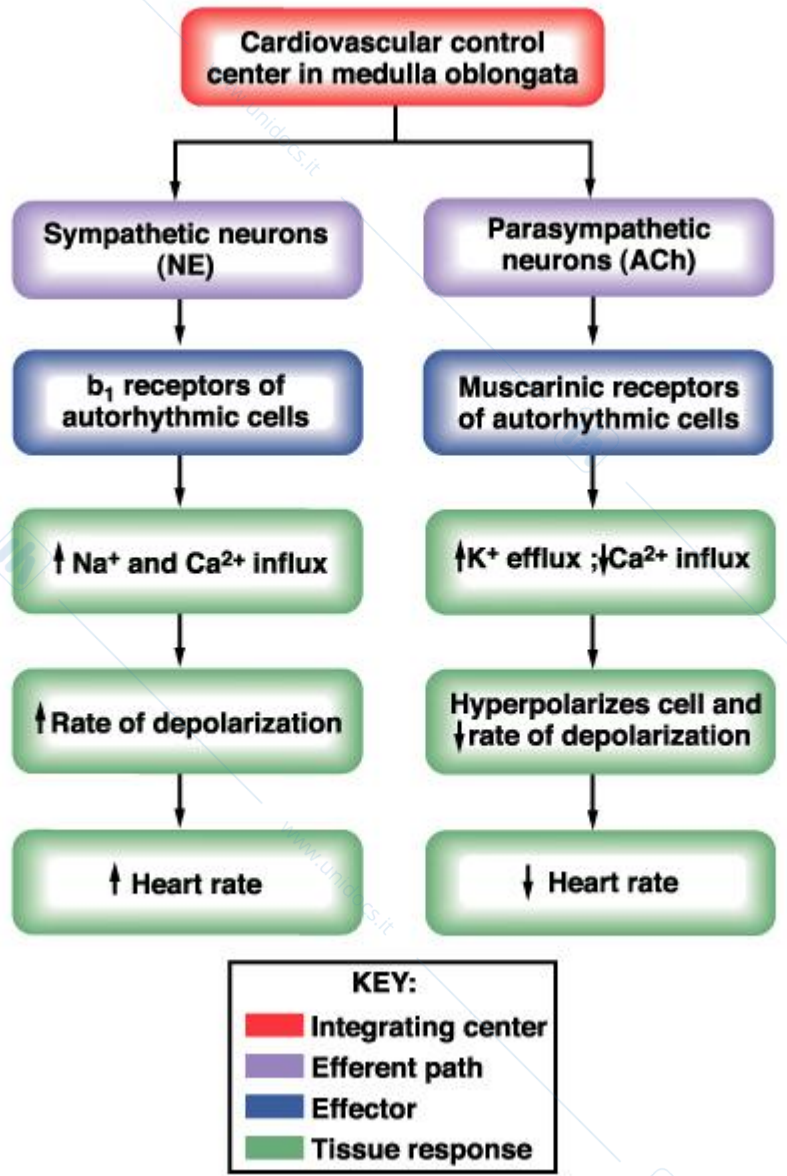
COME SI OTTENGONO QUESTI EFFETTI ?

Tessuto nodale



- aumenta la permeabilità del K⁺
- diminuisce la permeabilità del Ca⁺⁺
- diminuisce la pendenza del prepotenziale

Adenilato ciclasi Proteina G



noradrenalina

Recettori beta1

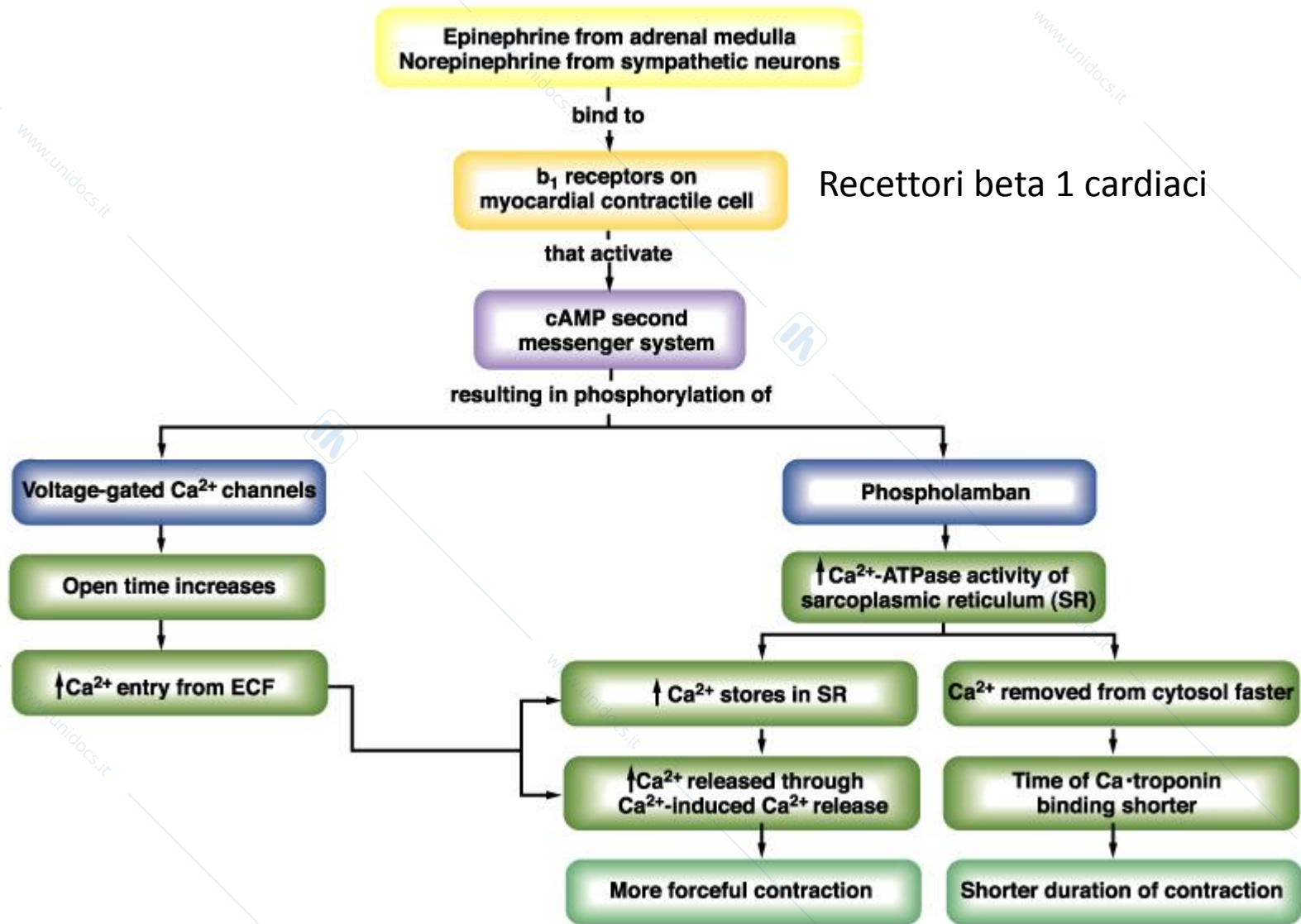
acetilcolina

R.muscarinici

Effetti:
 Cronotropo +
 Inotropo +
 Dromotropo +
 Batmotromo +

Effetti:
 Cronotropo -
 Inotropo -
 Dromotropo -
 Batmotromo -

Adrenalina e noradrenalina



Recettori beta 1 cardiaci

Aumento forza di contrazione e frequenza

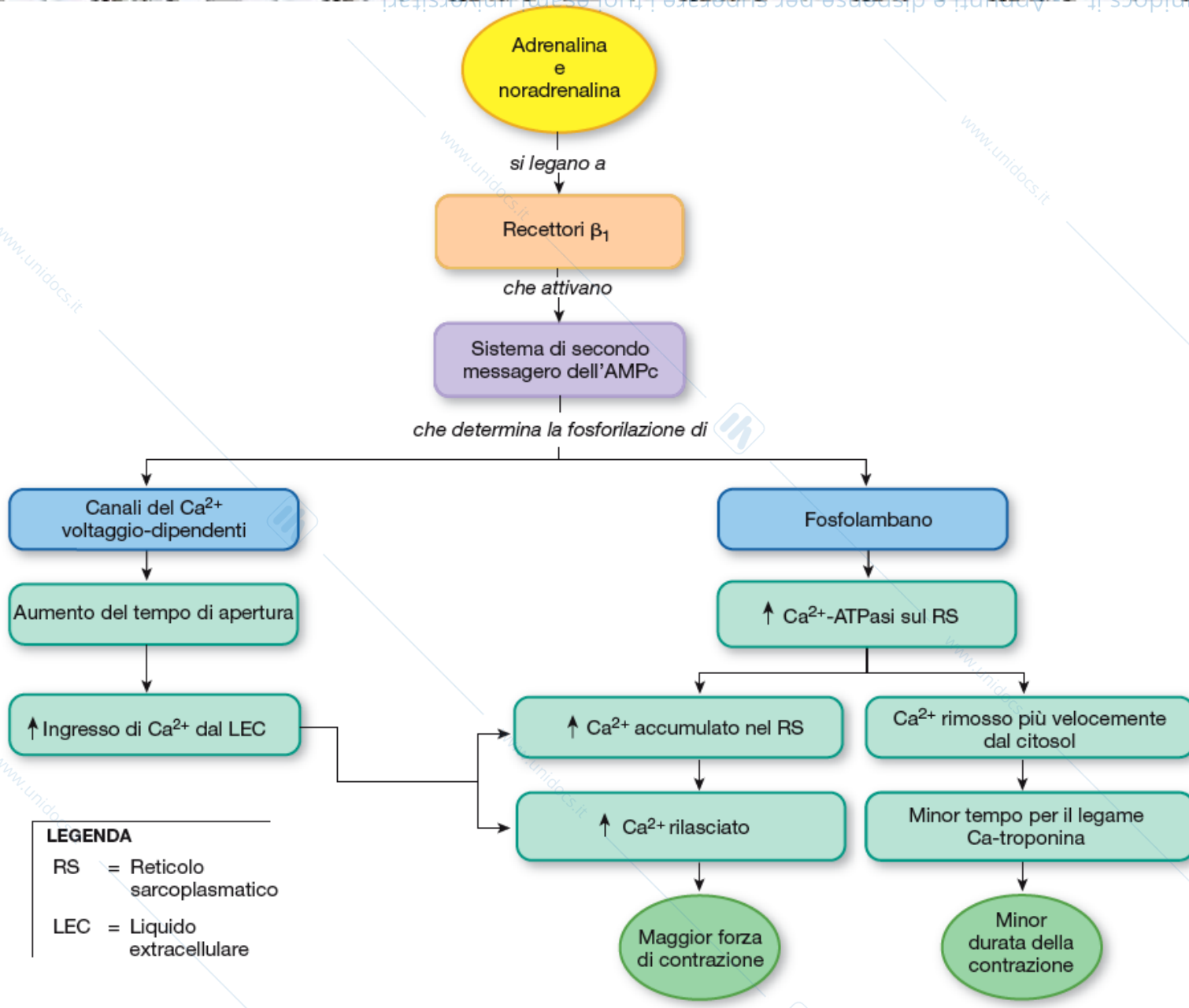


Figura 14.30

Dee Unglaub Silverthorn, *Fisiologia umana*

© 2010 Pearson Italia S.p.A.

Actions of the β_1 receptor (heart):

- ↑ cardiac output
- ↑ heart rate in sinoatrial node (SA node) (chronotropic effect)
- ↑ cardiac muscle contractility (inotropic effect)
- ↑ contractility and automaticity of ventricular cardiac muscle.
- ↑ conduction and automaticity of atrioventricular node (AV node)

Agonists:

Isoprenaline has higher affinity for β_1 than noradrenaline, which, in turn, binds with higher affinity than adrenaline.

A selective agonist to the beta-1 receptor is dobutamine

Antagonists (Beta-blockers) β_1 -selective are:

Acebutolol, Atenolol, Betaxolol, Bisoprolol, Esmolol, Metoprolol, Nebivolol...

β_1/β_2 -blocker are:

Alprenolol, Mepindolol, Metipranolol, Nadolol, Oxprenolol, Penbutolol, Pindolol, Propranolol, Sotalol, Timolol...

Mechanism

G_s renders adenylate cyclase activated, resulting in increase of cAMP

Actions of the β_2 receptor (heart):

- ↑ cardiac output (minor degree compared to β_1).
- ↑ heart rate in sinoatrial node (SA node) (chronotropic effect).
- ↑ atrial cardiac muscle contractility. (inotropic effect).
- ↑ contractility and automaticity of ventricular cardiac muscle.

Agonists:

Isoprenaline has higher affinity for β_2 than noradrenaline, which, in turn, binds with higher affinity than adrenaline.

Antagonists (Beta-blockers) β_2 -selective are:

Butaxamine

Mechanism

G_s renders adenylate cyclase activated, resulting in increase of cAMP;

Actions of the M2 receptor (heart):

- ↓ cardiac output
- ↓ heart rate in sinoatrial node (SA node) (chronotropic effect)
- ↓ atrial cardiac muscle contractility. (inotropic effect)
- contractility and automaticity of ventricular cardiac muscle

Agonists:

Acetylcholine

Antagonists (anticholinergic) are:

Atropine

Mechanism

Gi inactivates adenylate cyclase activated, resulting in decrease of cAMP;
In addition, M2 modulate potassium channels .

Controllo ormonale del cuore

- Le **catecolamine** (adrenalina e noradrenalina, liberate dalla midollare del surrene) hanno sul cuore effetti simili a quelli esercitati dall'ortosimpatico.
- Gli **ormoni tiroide** aumentano la frequenza cardiaca e la contrattilità del miocardio. Aumentano anche la sintesi proteica inducendo ipertrofia cardiaca. Nell'ipertiroidismo si ha tachicardia, aumento della gettata sistolica, palpitazioni e aritmie. L'opposto avviene nell'ipotiroidismo.
- L'**insulina** esercita sul cuore un effetto Ca^{2+} inotropo positivo che sembra sia dovuto ad una inibizione dei meccanismi di riassorbimento del Ca^{2+} nel reticolo sarcoplasmatico. La maggiore concentrazione del Ca^{2+} nel sarcolemma favorisce la contrazione.
- Il **glucacone** ha notevoli effetti inotropi e cronotropi positivi sul cuore simili alla stimolazione β -adrenergica delle catecolamine. Il glucagone attiva l'adenilato-ciclasi, questa aumenta la concentrazione di cAMP, che a sua volta incrementa l'entrata del Ca^{2+}

Il cuore come ghiandola endocrina:

Le cellule atriali hanno granuli secretori che contengono il peptide natriuretico atriale ANP;

La secrezione di ANP aumenta con l'aumento della volemia e della natriemia

ANP agisce a livello dei tubuli renali favorendo l'escrezione di sodio e inibendo la produzione di renina

ANP viene metabolizzato rapidamente da una endopeptidasi (tiorfan antipertensivo, la inibisce).

Regulation of Heart Rate: Autonomic Nervous System

- Sympathetic nervous system (SNS) stimulation is activated by stress, anxiety, excitement, or exercise
- Parasympathetic nervous system (PNS) stimulation is mediated by acetylcholine and opposes the SNS
- PNS dominates the autonomic stimulation, slowing heart rate and causing vagal tone

Atrial (Bainbridge) Reflex

Atrial reflex (Bainbridge Reflex) - a sympathetic reflex initiated by increased blood in the atria

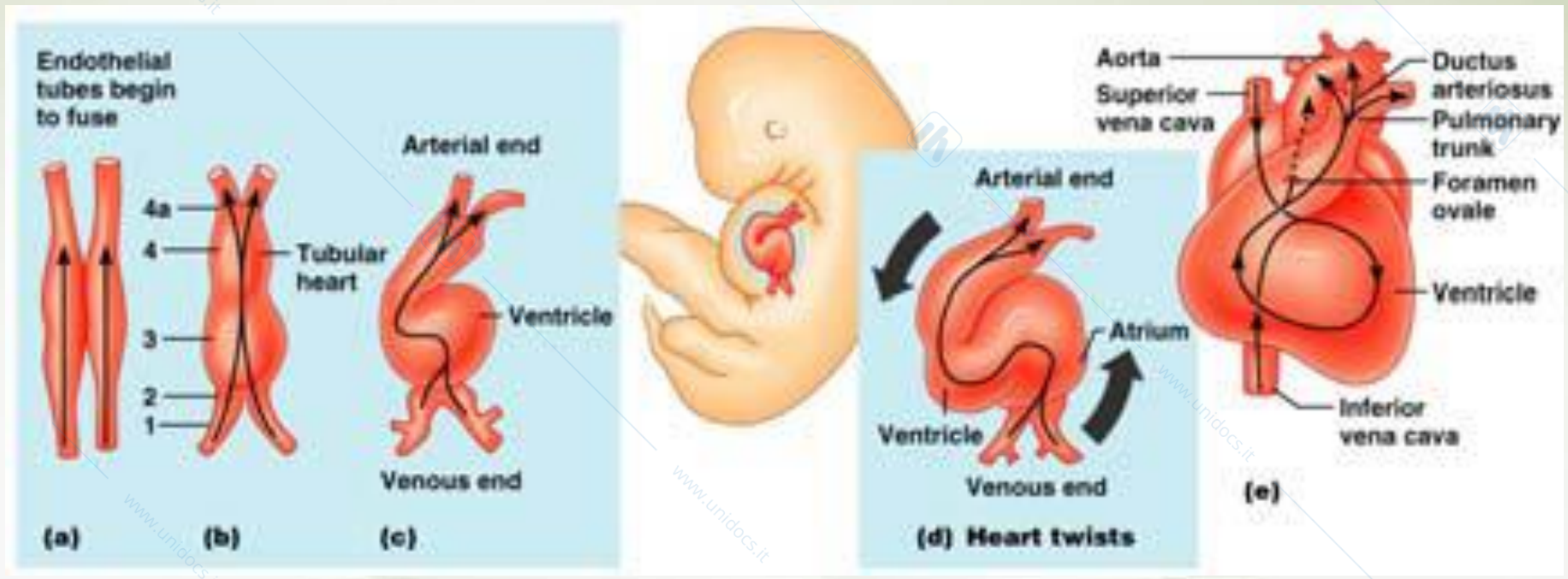
- Increased venous return
- Stimulates baroreceptors in the atria, causing increased sympathetic stimulation and thus increase Heart Rate through stimulation of SA node

Chemical Regulation of Heart Rate

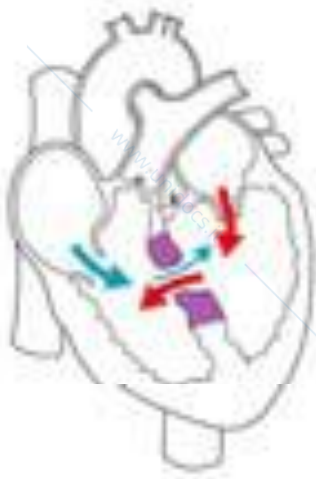
- The hormones epinephrine and thyroxine increase heart rate
- Intra- and extracellular ion concentrations must be maintained for normal heart function
- Hypocalcemia depresses the heart and hypercalcemia stimulates the heart
- Hyperkalemia cause heart block and hypokalemia causes arrhythmias

Other factors influencing heart rate

Age; Exercise; Body temperature; Tachycardia; Bradycardia

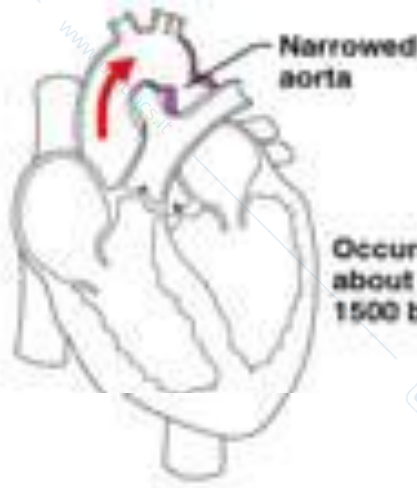


Congenital Heart Defects



Occurs in about 1 in every 500 births

(a) Ventricular septal defect. The superior part of the inter-ventricular septum fails to form; thus, blood mixes between the two ventricles, but because the left ventricle is stronger, more blood is shunted from left to right.



Occurs in about 1 in every 1500 births

(b) Coarctation of the aorta. A part of the aorta is narrowed, increasing the workload on the left ventricle.



Occurs in about 1 in every 2000 births

(c) Tetralogy of Fallot. Multiple defects (tetra = four): Pulmonary trunk too narrow and pulmonary valve stenosed, resulting in a hypertrophied right ventricle; ventricular septal defect; aorta opens from both ventricles; wall of right ventricle thickened from overwork.

Age-Related Changes Affecting the Heart

Sclerosis and thickening of valve flaps
Decline in cardiac reserve
Fibrosis of cardiac muscle
Atherosclerosis

