

CAPITOLO X

I Determinanti della Funzione Ventricolare nella Sistole

Frank L. Dini

Riassunto:

La funzione sistolica ventricolare dipende da fattori miocardici e da fattori collegati allo stato della circolazione a monte e a valle del ventricolo. Vengono presi in esame e discussi i determinanti della funzione ventricolare: precarico, postcarico e contrattilità, con particolare riferimento ai meccanismi molecolari, alle influenze sulla curve di funzione ventricolare e alle possibili applicazioni cliniche. Vengono sottolineate le interdipendenze tra i determinanti della funzione ventricolare sistolica e viene posta attenzione alle differenze tra la funzione contrattile e l'ino-tropismo. Da ultimo è stato affrontato il tema della frequenza cardiaca.

10.1. La funzione sistolica

La funzione miocardica ventricolare sistolica può essere definita come la capacità del ventricolo di immettere un certo volume di sangue nell'unità di tempo ad una certa pressione nella circolazione. La performance sistolica di ogni ventricolo dipende dalla funzione contrattile ventricolare che, trattandosi di una forma di lavoro meccanico, può essere espressa nei termini di forza ed accorciamento. Tanto nelle strisce di miocardio ventricolare che nel ventricolo integro, la funzione contrattile è influenzata dai seguenti fattori:

- a) il precarico,
- b) il postcarico,
- c) la contrattilità,

La frequenza cardiaca è un altro fondamentale determinante della funzione sistolica ventricolare, il cui ruolo nell'influenzare la prestazione ventricolare verrà analizzato separatamente [Tab. I].

Nel cuore isolato, interventi su ciascuno dei fattori descritti possono determinare variazioni della prestazione ventricolare senza influenzare gli altri 2, in quanto essi possono essere mantenuti artificialmente fissi. Al contrario, nel cuore in situ, le modificazioni della funzione ventricolare - indotte a seguito di modificazioni di uno dei fattori - dipendono non

Tab. I - Determinanti della funzione ventricolare sistolica e principali misure.	
Determinante	Indice misurabile
• Contrattilità	Indici isovolumetrici
	Massima derivata prima della pressione ventricolare rispetto al tempo (dp/dt max)
	Rapporto tra la pressione telesistolica e il volume telesistolico
• Precarico	Volume telediastolico ventricolare sinistro
	Pressione telediastolica ventricolare sinistra
	Pressione capillare polmonare
	Pressione atriale destra
• Postcarico	Pressione arteriosa media
	Resistenze vascolari sistemiche
	Stress telesistolico del ventricolo sinistro
• Frequenza cardiaca	Battiti al minuto

solo dai cambiamenti prodotti sul singolo determinate, ma anche dagli aggiustamenti che si instaurano a seguito delle modificazioni degli altri e che sono state indotte dall'intervento sul primo [Fig. 10.1]. Dato che singoli mutamenti del precarico, del postcarico o della contrattilità possono modificare i livelli della portata cardiaca anche attraverso alterazioni indirette degli altri, risulta spesso difficile estrapolare gli effetti sulla funzione di pompa delle variazioni di ciascun fattore. Nel complesso, vi è una capacità di modulazione reciproca dei fattori cardiaci intrinseci (contrattilità) e carico-dipendenti (precarico e postcarico), che consente al cuore di esercitare in modo armonico ed integrato l'azione pompa con un'elevata capacità di adattamento nei confronti delle perturbazioni dell'equilibrio emodinamico, come in presenza di variazioni delle condizioni di carico, delle proprietà contrattili miocardiche o delle esigenze metaboliche dell'organismo ⁽¹⁾.

10.1.1. Fattori cardiaci intrinseci. La funzione sistolica ventricolare dipende dalla contrattilità, che riflette la capacità intrinseca del cardiomiocita di contrarsi; essa è indipendente dalle condizioni di carico. Il termine contrattilità non è sinonimo di funzione contrattile ventricolare, giacché quest'ultima risulta influenzata tanto dal carico cui il ventricolo è sottoposto dopo l'inizio della contrazione (postcarico) che dallo stiramento telediastolico delle fibre (precarico).

Come abbiamo visto a proposito della legge della pompa, le fibre miocardiche sono particolarmente sensibili al carico sistolico cui sono sottoposte, se questo è troppo elevato si può assistere ad una caduta della prestazione ventricolare (che si manifesta dopo che i meccanismi di riserva cardiaca sono stati sovrastati). All'opposto, un ventricolo disfunzionante può ancora esibire una prestazione sistolica normale o supernormale quando sia stata opportunamente ottenuta una riduzione del postcarico, che, attraverso la diminuzione della resistenza all'eiezione, può condurre ad un miglioramento della sua capacità di svuotamento.

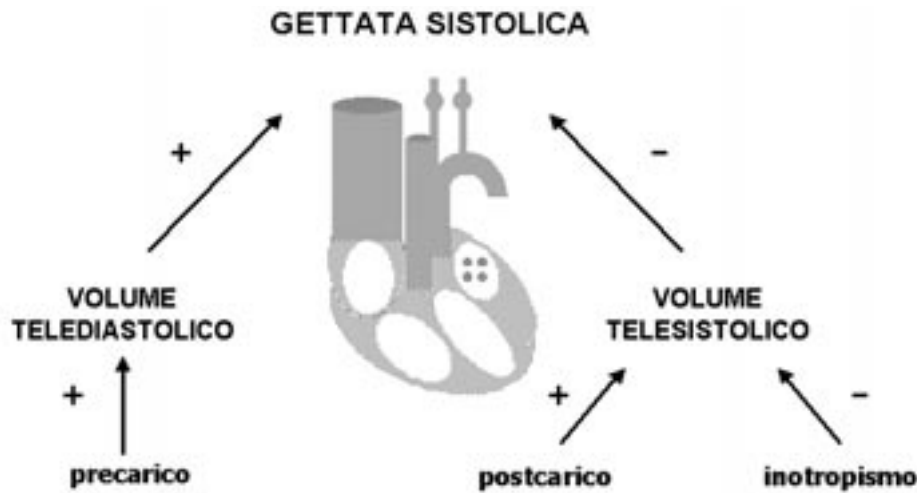


Fig. 10.1 - Effetti delle variazioni del precarico, del postcarico e della contrattilità sui volumi telediastolico e telesistolico e sulla contrattilità del ventricolo sinistro

Il reclutamento della riserva di precarico, attraverso l'intervento del meccanismo di Frank-Starling, può consentire ad un ventricolo con deficit di inotropismo di svolgere ancora efficacemente la sua funzione. Questo rappresenta un esempio paradigmatico dell'intervento dei meccanismi della riserva cardiaca e della loro capacità di opporsi alla caduta della portata nonostante il difetto di contrattilità.

Nella pratica clinica, una valutazione della contrattilità richiederebbe il ricorso ad indici che permettano di eliminare l'influenza dei fattori carico-dipendenti. Nella realtà, questo non è possibile e pertanto le misure della contrattilità devono essere eseguite utilizzando quei parametri che teoricamente sono i meno influenzabili dal precarico e dal postcarico.

10.1.2. Fattori cardiaci carico-dipendenti. Oltre che dalla contrattilità, la funzione sistolica ventricolare è influenzata dal carico imposto al cuore, questo si riflette nello stiramento telediastolico delle fibre (precarico) e nello stress esercitato sulle pareti ventricolari durante la contrazione (postcarico). Il precarico esprime la connessione funzionale tra ventricolo e sistema venoso durante il riempimento diastolico; in questa fase, alla forza di distensione dovuta al riempimento ventricolare si oppone la resistenza legata alla tensione passiva delle miofibre. Il postcarico, che interviene dopo che le fibre hanno cominciato a contrarsi, riflette lo sforzo delle miofibre che serve a vincere le forze che si oppongono alla contrazione. Esso è in parte espressione dell'accoppiamento tra la generazione di pressione ventricolare e il carico che proviene dal sistema arterioso (carico esterno); il postcarico è anche influenzato dal carico sistolico che deriva al ventricolo dalla geometria della camera ventricolare stessa (carico interno) ⁽²⁾.

Mentre il ritorno venoso al cuore è il maggiore determinante del precarico; il carico interno e il carico esterno in sistole sono i maggiori determinanti del postcarico. Le dimensioni ventricolari e gli spessori parietali sono i principali fattori da cui dipende il carico interno ⁽³⁾. Al carico esterno contribuiscono le resistenze periferiche, la compliance dell'aorta e

delle grandi arterie e le onde pressorie riflesse. In base alla legge della pompa, l'insieme del carico interno e del carico esterno controllano il volume di eiezione ed il flusso (cioè la portata cardiaca) che il ventricolo può immettere nell'albero circolatorio.

10.1.3. Regolazione integrata della funzione sistolica. L'integrazione tra i fattori miocardici intrinseci (contrattilità) e i fattori cardiaci carico-dipendenti (precarico e postcarico) permette un controllo battito-battito della funzione di pompa ventricolare. I determinanti della funzione sistolica, infatti, reagiscono in modo fasico e quasi immediato ai cambiamenti dell'equilibrio emodinamico prodotti dalle variazioni da loro stessi indotte in conseguenza di alterazioni delle variabili emodinamiche centrali e periferiche: il flusso, le pressioni e le resistenze. Tali risposte integrate si manifestano, ad esempio, nelle circostanze che comportano variazioni improvvise del ritorno venoso o cambiamenti del carico sistolico cui è sottoposto il ventricolo. Le modificazioni che i meccanismi emodinamici di controllo inducono sui determinati della funzione ventricolare sono la base della capacità di autoregolazione del cuore e della circolazione.

Gli incrementi della portata cardiaca in relazione alle aumentate richieste metaboliche dell'organismo derivano principalmente da variazioni dei determinanti della funzione ventricolare indotte da meccanismi di controllo sia intrinseci che estrinseci al cuore. La capacità di controllo intrinseco della funzione miocardica ventricolare è molto importante tutte le volte che sia richiesto un aumento fasico dell'attività di pompa ventricolare. Nel cuore sano, l'incremento fasico della portata cardiaca è soprattutto l'effetto dell'aumento del precarico (secondario al maggior riempimento ventricolare) e della diminuzione del postcarico (conseguente alla vasodilatazione periferica) [Fig. 10.2].

L'integrazione tra precarico, postcarico e contrattilità è fortemente condizionata da influenze esterne, che sono quasi sempre in rapporto al controllo nervoso e umorale del cuore e della circolazione. Esse comprendono: 1) la stimolazione inotropica (da parte di neurotrasmettitori, ormoni, farmaci), 2) la vasodilatazione e la vasoconstrizione arteriolare, 3) le variazioni del ritorno venoso. Questi 2 ultimi fattori sono perlopiù il risultato di modificazioni del tono vasomotore sul versante arterioso e/o venoso indotte da sostanze vasoattive.

I rapporti reciproci tra i vari determinanti nella regolazione fasica battito-battito permettono una regolazione fine ed integrata della funzione ventricolare che consente al cuore di sostenere cambiamenti anche estremi del ritorno venoso, delle resistenze vascolari e della capacità intrinseca delle miofibre di contrarsi [Tab. II]. Questa capacità, che dipende essenzialmente dalle proprietà meccaniche dei cardiomiociti, dalla loro organizzazione in fasci muscolari e dalle proprietà del cuore come pompa, permette il mantenimento di una portata cardiaca adeguata persino di fronte a variazioni pronunciate dello stato inotropo ventricolare o dei fattori carico-dipendenti ⁽⁴⁾.

10.2. Il precarico

Il precarico è letteralmente definito come la tensione muscolare che deriva dall'allungamento delle fibre miocardiche (e dei sarcomeri) prima della contrazione. Tale definizione è stata coniata a partire dagli studi sulla contrazione isometrica del muscolo

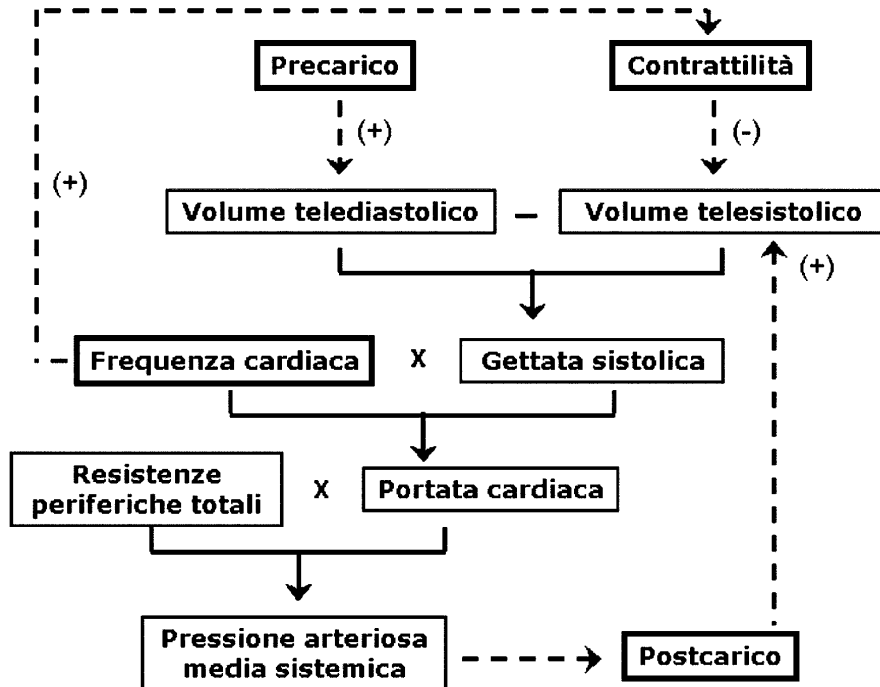


Fig. 10.2 - Rapporti tra i determinanti della funzione ventricolare (precarico, postcarico e contrattilità), gettata sistolica, frequenza cardiaca, portata cardiaca, resistenze vascolari periferiche e pressione arteriosa.

papillare isolato, quando il termine di precarico è stato attribuito alla forza che agisce stirando la striscia di muscolo a riposo in un miografo ⁽⁵⁾. Nel ventricolo intatto, il precarico dipende dal carico imposto al ventricolo prima dell'inizio della contrazione (tensione passiva telediastolica), che determina l'allungamento dei sarcomeri ⁽⁶⁾.

Siccome non è possibile ottenere determinazioni in vivo né della tensione telediastolica né della lunghezza telediastolica dei sarcomeri, per ricavare una misura approssimata del precarico si ricorre comunemente alla valutazione di altri parametri: la pressione telediastolica, il volume telediastolico e lo stress telediastolico. Tuttavia, tali misure di precarico non sono quelle ideali, giacché esse possono non riflettere la lunghezza reale dei sarcomeri. Dato che l'entità del precarico ventricolare dipende dal volume telediastolico ventricolare, esso risulta influenzato dalla somma del ritorno venoso e del volume telesistolico.

Precarico e curve di funzione ventricolare

Nel soggetto normale, ogni aumento del ritorno di sangue al cuore modifica l'equilibrio tra ritorno venoso e portata cardiaca. Perché l'equilibrio emodinamico venga presto ristabilito è necessario che agli innalzamenti del precarico corrispondano aumenti della gettata sistolica; questo è possibile in virtù della regolazione eterometrica delle fibre. Dunque,

Tab. II - Modalità di risposta dei determinanti della funzione ventricolare in presenza di una disfunzione sistolica. L'effetto finale è l'aumento della gettata sistolica.			
Obiettivo	Meccanismi intrinseci ed estrinseci	Denominazione	Effetti
• Aumento del precarico	Meccanismi eterometrici	Legge di Frank-Starling	Aumento del ritorno venoso
• Aumento della contrattilità	Meccanismi omeometrici	Effetto Anrep, fenomeno della scala (effetto Treppe)	Aumento della capacità intrinseca delle fibre di contrarsi
• Riduzione del postcarico	Meccanismi riflessi	Riflessi barocettivi, stimolazione dei sensori cardio-polmonari	Vasodilatazione

il concetto di precarico è strettamente legato al principio di Frank-Starling, ciò in quanto è la tensione telediastolica che, attraverso il fenomeno dell'attivazione delle fibre dipendente dalla lunghezza, dà luogo allo sviluppo di una più elevata energia di contrazione ^(7,8).

Gli aumenti del precarico si traducono anche in effetti sulla curva forza-velocità, questo perché, per ogni elevazione della tensione telediastolica (e dell'allungamento delle miofibre a riposo), la forza sviluppata dal ventricolo alla successiva contrazione deve aumentare in proporzione [Fig. 10.3]. Gli aumenti del precarico determinano lo spostamento della curva forza-velocità verso destra; ciò avviene soprattutto in ragione dell'aumento della capacità di generare forza (il precarico non sembra, invece, avere effetto sul valore della velocità massima di accorciamento delle fibre o V_{max}).

La relazione tra il precarico e la prestazione sistolica ventricolare può essere ben visualizzata in un grafico pressione-flusso, realizzato sulla base degli studi sperimentali di Guyton, che riporta la curva di ritorno venoso e quella di funzione ventricolare secondo Frank-Starling [Fig. 10.4]. In condizioni di riposo, tale equilibrio si verifica a livello del punto di intersezione della curva di ritorno venoso con quella della portata cardiaca, corrispondente nel soggetto normale ad un valore di pressione atriale destra di circa 0 mmHg. Ogni incremento del ritorno venoso modifica il suddetto punto di equilibrio e dà luogo ad una sequenza di cambiamenti che hanno come effetto l'aumento della capacità di svuotamento del ventricolo, così da elevare la portata cardiaca in modo da adattarla all'aumentato ritorno di sangue al cuore ⁽⁹⁾.

Precarico e compliance ventricolare

Non è sempre detto che gli aumenti della tensione telediastolica sulle fibre miocardiche si traducano in un vero e proprio stiramento delle stesse con allungamento dei sarcomeri. In tutti i casi, infatti, bisogna tenere in conto della resistenza offerta dal ventricolo al suo riempimento, che è collegata alla rigidità della camera ventricolare (o alla sua distensibilità o compliance) ⁽¹⁰⁾. Dunque, non è possibile fornire una stima attendibile del precarico

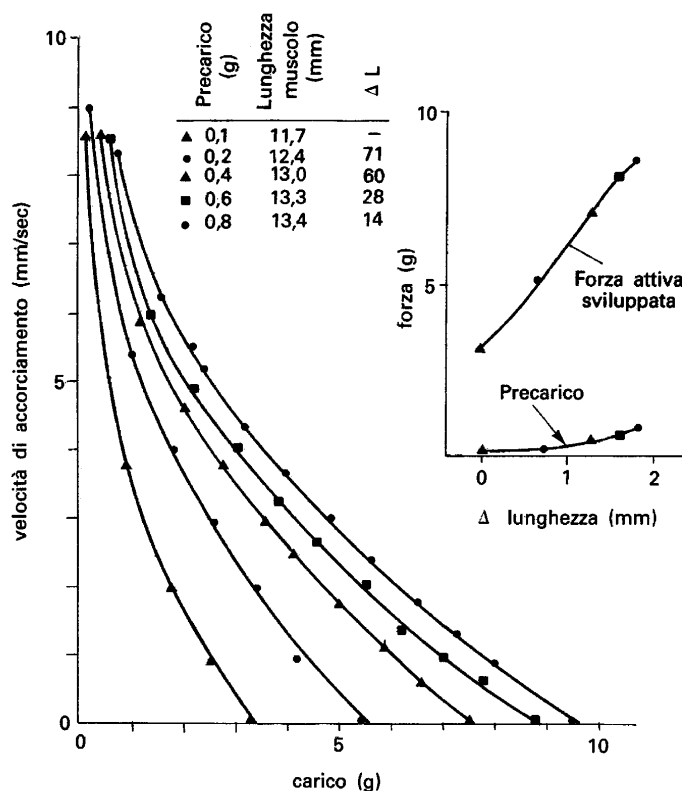


Fig. 10.3 - Effetti dell'incremento della lunghezza di riposo del muscolo papillare sulla relazione forza-velocità. Con l'aumento del precarico le curve si spostano progressivamente verso destra. Il V_{max} rimane pressoché inalterato (Levine HJ: *Clinical Cardiovascular Physiology*. New York: Grune & Stratton, 1976).

in clinica, giacché esso dipende non solo dalla pressione e dal volume telediastolico, ma anche dalla compliance ventricolare.

In presenza di una ridotta compliance delle pareti ventricolari, una maggiore forza di distensione si rende necessaria per ottenere l'allungamento delle miofibre. Insieme, la forza di distensione e la compliance ventricolare, influenzando le proprietà diastoliche del ventricolo, possono effettivamente condizionarne la capacità di riempimento a bassa pressione della camera ventricolare. In ventricoli con pareti particolarmente rigide, l'aumento della forza di distensione ventricolare, necessario per garantire il riempimento, richiede l'elevazione della pressione a monte.

Il fatto che ai livelli elevati di tensione telediastolica ventricolare non necessariamente debbano corrispondere stiramenti maggiori delle fibre, tali cioè da reclutare il meccanismo di Frank-Starling, ha importanti implicazioni fisiopatologiche e cliniche. È stato visto, infatti, che l'elevazione della pressione a monte di un ventricolo insufficiente non è quasi mai l'espressione del reclutamento del meccanismo eterometrico, essa, semmai, rispecchia una condizione di bassa compliance ventricolare. Questa osservazione è di notevole importanza pratica, giacché dimostra che un'elevata pressione di riempimento ventricolare può

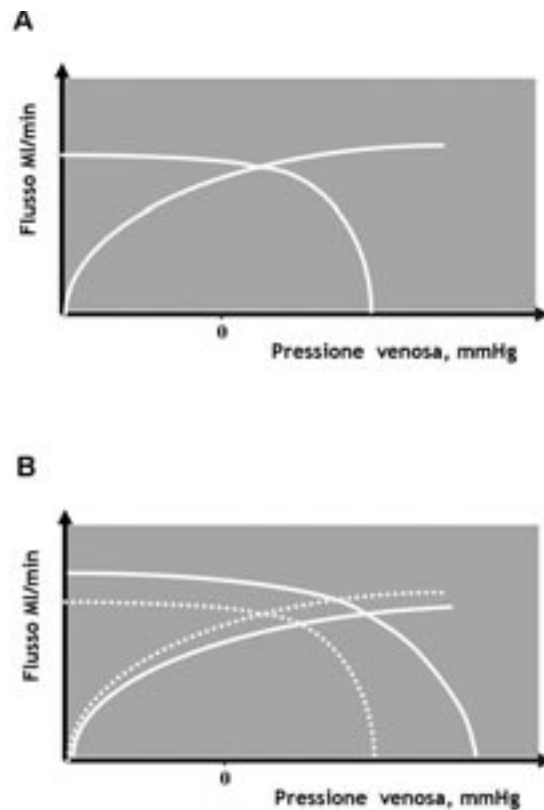


Fig. 10.4 - A. Curva che dimostra la dipendenza del ritorno venoso e della portata cardiaca dal livello della pressione atriale destra (diagramma di Guyton). L'intercetta della curva di ritorno venoso sull'asse delle ascisse corrisponde al valore di pressione atriale destra in corrispondenza del quale il flusso cessa. B. In presenza di un difetto di contrattilità, l'aumento del precarico, che è legato all'incremento del ritorno venoso, permette di ristabilire il livello di gettata nonostante la depressione della curva di Frank-Starling.

essere niente affatto necessaria per il mantenimento di una normale performance cardiaca anche in pazienti con avanzata compromissione della funzione sistolica; tale aumento di pressione può invece ripercuotersi sfavorevolmente sul sistema veno-capillare polmonare attraverso l'innalzamento del regime pressorio nel piccolo circolo.

In pazienti con scompenso cardiaco e un quadro di congestione polmonare, la riduzione del precarico, ottenuta attraverso gli effetti della terapia vasodilatatrice e diuretica, è generalmente associata ad un miglioramento dei parametri emodinamici. Nella maggior parte dei casi, infatti, il mantenimento della portata cardiaca non è precarico-dipendente, anzi la riduzione della pressione idrostatica microvascolare polmonare permette di ridurre il rischio di nuovi eventi avversi cardiovascolari ⁽¹¹⁾. Vi sono poi situazioni in cui il mantenimento della portata diviene precarico-dipendente, questa eventualità è piuttosto rara e si verifica specialmente negli anziani con ventricoli piccoli e rigidi in cui spesso la frazione di eiezione è conservata (disfunzione diastolica isolata).

Precarico e funzione atriale

Un contributo addizionale al precarico del ventricolo proviene dalla forza di spinta della contrazione atriale. Infatti, l'intervento atriale permette non solo di aumentare il riempimento ventricolare, ma anche di elevare la tensione telediastolica delle fibre ventricolari, così da aumentare il loro allungamento telediastolico. L'incremento della tensione delle miofibre ventricolari, che è prodotto dalla spinta atriale (atrial kick), può effettivamente portare ad un'elevazione della pressione telediastolica e con esso ad un aumento del grado di stiramento dei sarcomeri.

Con la contrazione atriale, il flusso di sangue dall'atrio al ventricolo può fornire un contributo al mantenimento della normalità della pressione atriale e della pressione a monte, riducendo così il rischio di inappropriate elevazioni delle pressioni capillari polmonari. L'importanza del contributo atriale al riempimento ventricolare è specialmente evidente quando, per la presenza di un'alterazione del processo di rilasciamento ventricolare, il flusso iniziale di riempimento diastolico ventricolare è ridotto. In questo caso, vi è un aumento della quota di riempimento ventricolare che dipende dalla sistole atriale.

10.2.1. Rapporti tra precarico e riserva di precarico. La capacità di ciascun ventricolo di incrementare la sua performance in risposta alla maggiore distensione delle pareti è definita riserva di precarico; essa consiste nella capacità di utilizzare il meccanismo di Frank-Starling⁽¹²⁾. Il fenomeno di attivazione dipendente dalla lunghezza può essere finalisticamente interpretato come un meccanismo di compenso legato alla capacità di reclutare la riserva di precarico, che permette al cuore di adattarsi alle modificazioni emodinamiche in numerose condizioni.

Tra i fattori che influenzano il precarico, quelli che hanno la capacità di spostare verso destra il punto dove opera il ventricolo sulla curva di funzione ventricolare determinano riduzione della riserva di precarico [Fig. 10.5], al contrario quelli che inducono lo spostamento verso sinistra aumentano la riserva di precarico [Fig. 10.6]. Quando, a fronte dell'aumento del precarico, il ventricolo diviene incapace di incrementare la gettata sistolica nonostante l'aumento del volume telediastolico si parla di esaurimento della riserva di precarico. È chiamata riduzione della riserva di precarico la condizione che deriva dalla diminuzione nella capacità di compenso legata al meccanismo di Frank-Starling.

Fattori funzionali e riserva di precarico

Numerosi sono i fattori che possono indurre modificazioni del precarico e quindi della riserva di precarico. Questi fattori influenzano tali variabili sia a livello del ventricolo destro che a livello del ventricolo sinistro. A questo proposito, le maggiori differenze tra i 2 ventricoli derivano dai differenti valori delle pressioni di riempimento vigenti nel cuore destro (0-4 mmHg) e nel cuore sinistro (8-10 mmHg). I principali di questi fattori sono qui elencati:

- Pressioni di riempimento: basse pressioni di riempimento si associano ad un basso precarico e al mantenimento della sua riserva.
- Posizione: in ortostatismo, il soggetto normale mostra una consistente riserva di precari-

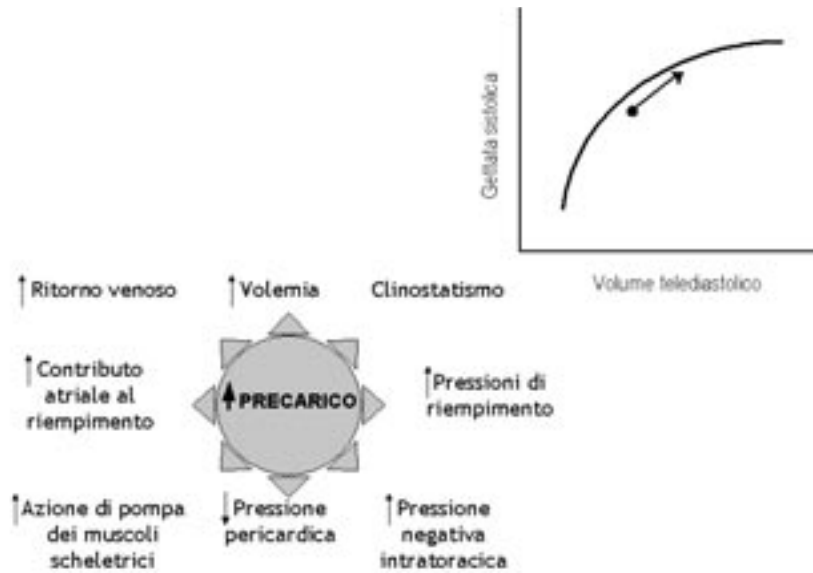


Fig. 10.5 - Fattori che determinano l'aumento del precarico e la riduzione della riserva di precarico. L'aumento dello stiramento dei sarcomeri comporta l'elevazione della gettata sistolica.

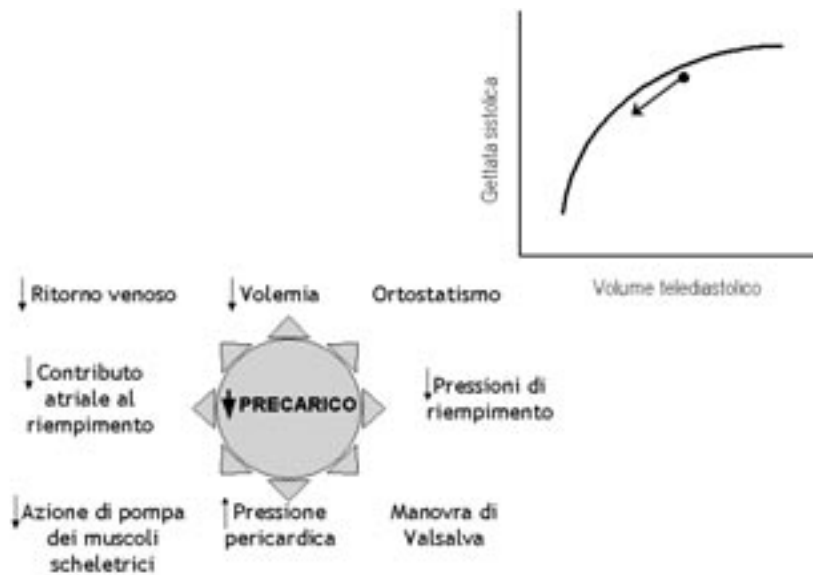


Fig. 10.6 - Fattori che determinano la riduzione del precarico e l'aumento della riserva di precarico. La diminuzione dello stiramento dei sarcomeri (e del volume ventricolare) comporta la riduzione del volume di gettata.

co, mentre in posizione supina tale riserva può essere significativamente ridotta, a causa dell'incremento del ritorno venoso che determina un aumento del precarico e una maggiore distensione delle pareti ventricolari ⁽¹³⁾.

- Volume ematico totale: il precarico (e la riserva di precarico) dipende in modo rilevante dal volume totale di sangue circolante: un incremento del volume ematico, ad esempio in condizioni di ipervolemia o di somministrazione endovenosa di liquidi, determina aumenti del ritorno venoso al cuore e del volume telediastolico (riduzione della riserva di precarico); al contrario, una riduzione della volemia, conseguente a disidratazione o a dosaggi consistenti o eccessivi di diuretici dell'ansa, determina riduzione del ritorno venoso e minore distensione delle miofibre ventricolari (aumento della riserva di precarico); in quest'ultimo caso, l'apporto o l'infusione di liquidi può essere sufficiente a ristabilire la gettata sistolica tramite il ricorso al meccanismo di Frank-Starling.
- Variazioni del tono venoso: la venodilatazione aumenta la riserva di precarico (e riduce il precarico) attraverso la diminuzione del ritorno di sangue al cuore. La venocostrizione riduce la riserva di precarico (e aumenta il precarico) tramite l'incremento del ritorno venoso.
- Effetti della contrazione atriale: quando è opportunamente sincronizzata, la sistole atriale contribuisce al riempimento ventricolare e al reclutamento della riserva di precarico attraverso la distensione delle fibre ventricolari in fase telediastolica. Nel cuore normale a riposo, l'influenza della sistole atriale sul precarico è modesta in quanto la maggior parte del riempimento ventricolare avviene in protodiastole. Il contributo atriale al riempimento del ventricolo sinistro diviene importante nei pazienti con disfunzione diastolica da alterazioni del rilasciamento (nell'ipertensione arteriosa, nella cardiopatia ischemica e nell'invecchiamento); in tali condizioni, infatti, il rallentamento del riempimento protodiastolico rende necessaria una contrazione atriale più vigorosa per mantenere il riempimento ventricolare. La perdita della sistole atriale (dovuta ad esempio a fibrillazione atriale) tende a ridurre l'entità del riempimento diastolico (e quindi il successivo volume di espulsione) e ad incrementare la pressione a monte.
- Effetti dell'esercizio muscolare: l'aumento del ritorno venoso durante l'attività fisica determina l'aumento dell'afflusso e della distensione ventricolare, cui consegue una maggiore gettata sistolica in grado di contribuire ad elevare la portata cardiaca; in questo modo, il cuore si adatta all'aumento del ritorno di sangue utilizzando la riserva di precarico e senza incrementi della pressione di riempimento. Durante l'esercizio muscolare, la contrazione dei muscoli scheletrici favorisce il drenaggio venoso e lo spostamento centripeto di sangue, cui consegue un maggior riempimento ventricolare con aumento del volume telediastolico.
- Effetti delle variazioni della frequenza cardiaca: l'aumento della frequenza cardiaca, riducendo la durata dell'intervallo diastolico, può limitare il riempimento ventricolare e favorire l'elevazione delle pressioni polmonari. Nello sforzo fisico, nonostante l'aumento della frequenza cardiaca, il soggetto normale possiede la capacità di utilizzare la riserva di precarico in virtù dell'aumento della velocità di rilasciamento del miocardio ventricolare; l'intolleranza allo sforzo che si manifesta nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra può essere dovuta alla trasmissione retrograda delle alte pressioni diastoliche. In questo caso, ogni ulteriore aumento del precarico espone il paziente con scompenso cardiaco ad un rischio elevato di edema polmonare acuto.
- Variazioni della pressione intratoracica: la riserva di precarico può venire reclutata secondariamente all'incremento della pressione negativa intratoracica a causa di un maggiore ritorno venoso al cuore destro. Al contrario, l'aumento della pressione positiva intratoracica, come nella manovra di Valsalva e nel pneumotorace, tende a ridurre il precarico e ad aumentare la riserva di precarico.

Fattori strutturali che limitano la riserva di precarico

La riserva di precarico di un ventricolo è variabile non solo in dipendenza di fattori funzionali (emodinamici), ma anche strutturali (miocardici); essa è grandemente influenzata dalla rigidità e dalla compliance del tessuto miocardico.

- Effetti delle variazioni della compliance ventricolare: se il ventricolo è troppo rigido, la capacità di utilizzare i meccanismi eterometrici in risposta all'aumento del precarico può ridursi fino all'annullamento. Questo si verifica perché la ridotta distensibilità del tessuto miocardico tende ad ostacolare la distensione dei sarcomeri operata dal ritorno venoso. In tal caso, l'entità del carico telediastolico deve aumentare al fine di ottenere il medesimo allungamento delle fibre e, quindi, lo stesso effetto meccanico. Questa limitazione nella riserva di precarico è dovuta ad una relazione diastolica pressione-volume abnormemente ripida. In cuori piccoli e con pareti rigide, l'aumento della pressione a monte può divenire un fattore critico necessario per garantire un adeguato riempimento ventricolare (ed il mantenimento della portata cardiaca). La brusca riduzione del precarico, mediante l'utilizzo di farmaci venodilatatori o diuretici, può essere causa di episodi lipotimici e sincopali dovuti alla caduta della portata cardiaca (da sottrazione di precarico).
- Variazioni della pressione intrapericardica: l'aumento della pressione intrapericardica, che si verifica in presenza di cospicui versamenti pericardici o di tamponamento cardiaco, tende a ridurre la capacità del cuore di utilizzare la relazione di Frank-Starling; ciò avviene attraverso l'ostacolo alla distensione diastolica delle pareti del cuore e la conseguente limitazione del ritorno venoso (ipodiastolia). A tale incapacità di adattamento, il ventricolo risponde inizialmente con aumenti delle pressioni a monte, successivamente, l'aumentata resistenza al riempimento conduce alla caduta della portata.

10.2.2. Valutazione clinica del precarico. Gli indici di precarico che abitualmente si utilizzano nella pratica clinica (la pressione telediastolica, lo stress telediastolico, le dimensioni ed il volume telediastolico) hanno delle limitazioni per quanto riguarda la stima di questa grandezza. Tali indici, se effettivamente ci informano circa la tensione telediastolica delle fibre ventricolari, nulla ci dicono su quanto effettivamente di questa tensione si traduca in un allungamento dei sarcomeri e dunque sul ricorso al meccanismo di Frank-Starling.

Un elevato volume telediastolico non è sempre suggestivo di aumentato precarico; nell'ipertrofia eccentrica, l'aumento delle dimensioni telediastoliche può non corrispondere ad un aumento dello stiramento telediastolico delle fibre (e dei sarcomeri). Analogamente, un valore di pressione telediastolica di 15 mmHg può associarsi sia ad uno stiramento telediastolico massimale delle fibre ventricolari (aumento del precarico) oppure ad un allungamento nullo o scarso delle stesse (precarico invariato) in presenza di una compliance ridotta.

Nella pratica clinica, sono soprattutto le variazioni del precarico, e non i valori assoluti di precarico, quelle che possono essere apprezzate attraverso la valutazione dei cosiddetti indici di precarico. Infatti, le variazioni di precarico sono più fedelmente rilevabili dalle modificazioni della pressione, dello stress e delle dimensioni telediastoliche; un cambiamento della pressione di riempimento ventricolare o l'aumento acuto delle dimensioni ventricolari sono verosimilmente legati a variazioni di precarico.

10.3. Il postcarico

Studi di meccanica muscolare condotti in strisce di tessuto miocardico collegate ad un peso da sollevare (carico) ed a un dinamometro hanno permesso la prima definizione di postcarico. Negli esperimenti eseguiti, esso è stato riferito allo sforzo necessario a sollevare il carico nella contrazione isotonica dopo che il muscolo era stato stimolato a contrarsi (in tale definizione non era contemplato lo sviluppo di forza isometrica) [Fig. 10.7]. Per cui è stato possibile definire il postcarico in termini di forza motrice che, vincendo il carico che interviene durante l'accorciamento, ne permette il sollevamento⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Dunque, dovendo lo sforzo (postcarico) bilanciare il carico nella contrazione isotonica, allora possiamo considerare i 2 termini intercambiabili⁽¹⁷⁾.

Nel ventricolo integro, il postcarico può essere definito come il carico contro cui il cuore deve contrarsi per eiettare il sangue. A differenza del muscolo papillare isolato, il carico che deve essere bilanciato e vinto è costituito da 2 componenti: 1) il carico esterno, che proviene dal sistema arterioso, 2) il carico interno, che deriva dalla geometria ventricolare (in particolare dal volume ventricolare)⁽¹⁸⁾ [Fig. 10.8]. La legge di Laplace fornisce la migliore espressione del postcarico in quanto riassume in sé il contributo del carico esterno e interno. Nel modello di ventricolo a parete sottile, il postcarico si esprime nei termini di una tensione di parete. Nel modello a parete spessa, esso si manifesta nello sviluppo di uno stress parietale.

Dal momento che le variabili costitutive della tensione e dello stress (pressione, volume e spessore parietale) mutano da istante a istante durante la contrazione, anche il postcarico è soggetto a variazioni istantanee. Esso raggiunge il valore massimo al termine della contrazione isovolumetrica (quando si è avuto sviluppo di pressione senza che siano intervenute variazioni del raggio e dello spessore parietale ventricolare) e va declinando per tutta la durata della contrazione isotonica. Tale discesa è da mettere in relazione all'entità e alla velocità dell'eiezione ventricolare, da cui dipendono l'entità e la velocità di riduzione del raggio e dell'incremento dello spessore di parete. Siccome non è facile ottenere una sequenza di valori di postcarico durante tutta la fase sistolica, il postcarico viene più spesso espresso in termini di tensione o stress parietale telesistolico.

Meccanismi molecolari

I meccanismi molecolari su cui è fondata la capacità del ventricolo di sviluppare e mantenere la tensione al fine di adeguare la forza contrattile all'entità del carico (esterno ed interno) non sono esattamente conosciuti. Si ritiene che il processo con cui il miocardio modifica la forza sviluppata in funzione del carico sia verosimilmente costituito da 2 stadi. Nel primo, che inizia con la fase isometrica della contrazione, i miociti apprendono l'entità del carico, successivamente, essi modificano il livello di attivazione rispetto a quello raggiunto alla fine del precedente processo di accoppiamento eccitazione-contrazione, presumibilmente aumentando il numero delle interazioni tra le proteine contrattili. In questo modo, l'apparato contrattile può aumentare la capacità di sostenere il carico attraverso un aumento del numero totale dei ponti crociati. È stato indicato nell'attivazione di canali sensibili allo stiramento il meccanismo attraverso cui l'incremento del postcarico si collega ad aumenti della concentrazione di calcio nel sarcoplasma (calcio transient)⁽¹⁹⁾.

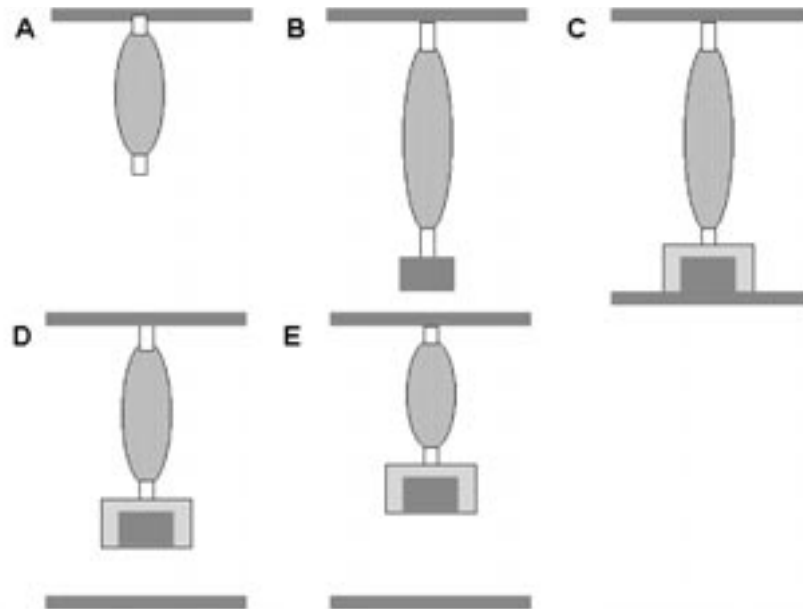


Fig. 10.7 - Rappresentazione schematica dei rapporti tra il pre-carico, il post-carico e la contrattilità in una striscia di fibre miocardiche. (A) Il primo pannello illustra le fibre a riposo. (B) Nel secondo pannello, la striscia è stata stirata attraverso il collocamento di un peso alla sua estremità. Questo rappresenta il pre-carico del muscolo. (C) Nel terzo pannello, un peso aggiuntivo è stato aggiunto al precedente. Il carico totale che il muscolo deve vincere per sollevare il peso è definito post-carico. (D) Nel quarto pannello, la tensione prodotta dalla contrazione delle fibre ha oltrepassato il post-carico e così il muscolo ha potuto accorciarsi. (E) Nel quinto pannello, la striscia è stata posta in contatto con una soluzione ad alto contenuto di ioni calcio e questo ha permesso un accorciamento più vigoroso delle fibre in virtù dell'aumento di contrattilità.

Postcarico e curva forza-velocità

Considerata la relazione inversa che esiste tra la velocità di accorciamento delle fibre miocardiche e postcarico (relazione forza-velocità), si comprende quali siano gli effetti sulla funzione eiettiva ventricolare dell'elevazione del postcarico. Nei preparati di muscolo papillare, ad un'elevazione del postcarico corrisponde un declino della velocità di contrazione e della performance muscolare; questa eventualità può verificarsi nel cuore in situ a condizione che siano stati esauriti i meccanismi della cosiddetta riserva cardiaca, in particolare il meccanismo di Frank-Starling.

Un aumento del postcarico tende a spostare il punto in cui il ventricolo si trova ad operare lungo la curva forza-velocità verso i carichi più elevati (e minori velocità di accorciamento) [Fig. 10.9]. Dall'andamento della curva forza-velocità appare evidente come la velocità di accorciamento delle fibre si riduca al crescere dello sforzo richiesto al miocardio ventricolare per bilanciare il carico. L'aumento della capacità di sviluppare tensione attiva è probabilmente legato al reclutamento e al mantenimento di un numero maggiore di legami trasversali nello stato di conformazione forte.

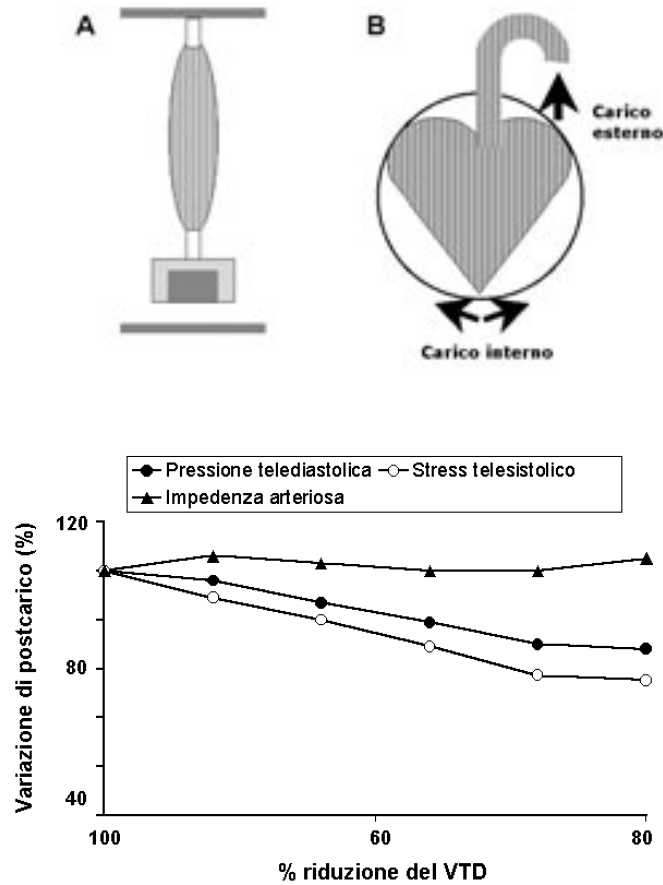


Fig. 10.8 - Sopra, confronto tra il postcarico di una striscia di miocardica (A) e quello del ventricolo integro (B). In quest'ultimo caso, il carico che il ventricolo si trova a sostenere dopo che ha cominciato a contrarsi riguarda le componenti di carico esterno (pressione di eiezione) e le componenti di carico interno. Sotto, modificazioni percentuali delle varie misure di postcarico in funzione del precarico. A differenza dello stress sistolico e della pressione telediastolica, l'impedenza arteriosa è scarsamente influenzata dalle variazioni del precarico.

La capacità delle miofibre di confrontarsi contro un carico crescente è anche correlata al progressivo reclutamento di meccanismi di adattamento. Tale riserva cardiaca prevede l'intervento di meccanismi intrinseci che non riguardano soltanto i meccanismi eterometrici (legge di Frank-Starling), ma coinvolge anche la riserva di postcarico e l'effetto Anrep. Questi ultimi dipendono probabilmente dalla capacità di apprendimento del carico e dal successivo adattamento da parte delle fibre miocardiche.

Il ventricolo può risentire tanto più negativamente degli effetti dell'aumento del postcarico quanto più la contrattilità è compromessa e quanto minore è la disponibilità dei descritti meccanismi della riserva cardiaca; tutto questo si manifesta dapprima in presenza della necessità di elevare la gettata cardiaca per aumento delle richieste energetiche periferiche e successivamente può svilupparsi anche a riposo. Lo sforzo richiesto al ventricolo può

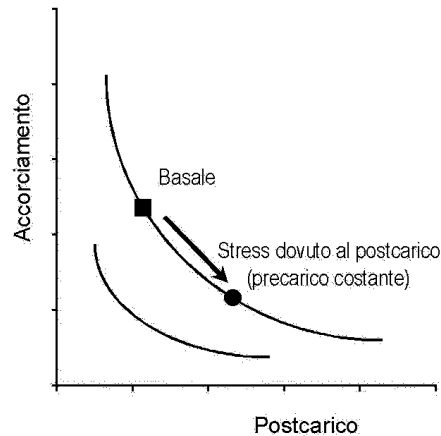


Fig. 10.9 - Correlazione tra postcarico ventricolare sinistro e accorciamento delle miofibre. Se il precarico è costante, un aumento acuto del postcarico provocherà una diminuzione dell'accorciamento. Un ventricolo insufficiente mostra una curva depressa con ridotto accorciamento. Pertanto, la frazione di eiezione e la gettata sistolica possono essere depresse nonostante la presenza di un normale postcarico.

divenire superiore alle sue capacità di risposta, per cui può manifestarsi una caduta della sua prestazione. Sono specialmente i ventricoli dilatati e con ridotta funzione sistolica che possono risentire sfavorevolmente di un'elevata pressione di eiezione, soprattutto se il grado di ipertrofia parietale non è sufficiente a normalizzare lo stress di parete. È evidente come in questi casi possa instaurarsi un circolo vizioso che conduce al potenziamento reciproco tra aumento del postcarico e diminuzione della funzione sistolica.

La riduzione del postcarico, ottenuta in risposta alla terapia vasodilatatrice, può consentire ad un ventricolo con inotropismo depresso e senza capacità di ricorrere ai meccanismi di riserva cardiaca di riprendere, almeno parzialmente, una funzione ventricolare accettabile. Difatti, una riduzione del postcarico può permettere al ventricolo di aumentare la gettata sistolica nonostante la compromissione della contrattilità.

Postcarico e funzione diastolica

Lo studio dei rapporti tra postcarico e funzione diastolica è una materia articolata e complessa. In generale, gli aumenti significativi del postcarico comportano un'alterazione del rilasciamento, che è tanto maggiore quanto più è elevata la compromissione della funzione diastolica. Ha rilevante importanza il momento dell'applicazione del carico addizionale; se questo avviene precocemente (carico di contrazione) allora il ventricolo ha la capacità di sostenere il carico senza che si abbiano ripercussioni negative sul rilasciamento, invece, se il ventricolo è sottoposto al carico supplementare tardivamente durante la sistole (carico di rilasciamento) allora la durata della contrazione ne risulta abbreviata e l'inizio del rilasciamento avviene prematuramente. Le basi molecolari di tali risposte dipendono dal fatto che, nel primo caso, il ventricolo ha potuto predisporre a sostenere adeguatamente il carico, nel secondo, non ha avuto il tempo di provvedere al reclutamento di un numero sufficiente di ponti crociati per fronteggiare l'aumento di postcarico ⁽²⁰⁾.

Gli aumenti del postcarico si possono ripercuotere negativamente sull'andamento della curva diastolica pressione-volume, influenzando così la distensibilità o compliance ventricolare. Questa eventualità trova i suoi presupposti nel fatto che influenze esterne possono alterare l'inclinazione della curva pressione-volume in diastole. Tali decrementi di compliance possono far seguito all'incremento del postcarico quando un numero consistente di ponti crociati rimane attivo anche in diastole (incompletezza del rilasciamento) ⁽²¹⁾.

Adattamenti all'aumento del postcarico: riserva di postcarico e riserva di precarico

È noto come il cuore possa a lungo conservare la capacità di reagire agli aumenti del postcarico senza che ciò si traduca in ripercussioni negative sulla gettata sistolica e sulla portata cardiaca. Questa capacità di adattamento si esercita battito-battito e non richiede l'intervento di fattori o influenze nervose esterne al cuore, essendo dipendente dai meccanismi intrinseci di riserva (precarico, postcarico e inotropismo) e dai rapporti che tra essi si instaurano.

Come è stato illustrato a proposito delle leggi del cuore, alla momentanea caduta della prestazione ventricolare, che fa seguito agli aumenti del postcarico, corrisponde il ricorso a meccanismi di regolazione intrinseca della fibra che consentono il ritorno al regime emodinamico precedente. Ciò si realizza, dapprima, attraverso il fenomeno denominato riserva di postcarico. Successivamente, intervengono i cosiddetti meccanismi eterometrici. Questi ultimi si instaurano come conseguenza dell'allungamento presistolico delle unità sarcomeriche che fa seguito all'aumento del volume telediastolico (riserva di precarico). Da ultimo vi può essere un aumento ulteriore della prestazione ventricolare che è svincolato dai fattori carico-dipendenti, essa sembra secondaria ad un aumento di inotropismo. Tale risposta, che è nota da molti anni, è stata denominata effetto Anrep ⁽²²⁾.

Il concetto di riserva di postcarico, che è stato introdotto da Ross e perfezionato da Gillebert, si riferisce al meccanismo che permette al ventricolo di sostenere un aumento protratto del postcarico ^(23,24). Esso consiste nella capacità del ventricolo di rispondere agli aumenti del postcarico senza che occorran variazioni delle dimensioni telediastoliche, della velocità di rilasciamento o che si manifesti una disfunzione diastolica.

Il fenomeno della scala di Bowditch o relazione forza-frequenza è un altro importante meccanismo che, attraverso l'aumento della contrattilità e della velocità di rilasciamento diastolico, permette al ventricolo di sostenere la portata cardiaca. Tale meccanismo consiste in un aumento dell'inotropismo che si instaura a seguito dell'aumento della frequenza cardiaca, in questo modo il cuore può aumentare la sua portata tanto per effetto dell'aumento della gettata sistolica che per l'elevazione della frequenza cardiaca. L'accelerazione del rilasciamento in risposta all'aumento della frequenza cardiaca è funzionale al mantenimento del normale riempimento anche quando la durata della diastole risulta abbreviata.

Come abbiamo visto, tanto la fibra che il ventricolo integro rispondono agli aumenti del postcarico con una precisa sequenza di meccanismi, comprendenti il reclutamento della riserva di postcarico, la riserva di precarico e gli aumenti dell'inotropismo. Questi possono essere interpretati come fenomeni adattativi a sostegno dello sforzo che impegna il ventricolo davanti agli aumenti del postcarico. Il cosiddetto fenomeno del postcarico incompatibile o afterload mismatch si manifesta quando i descritti meccanismi di riserva sono andati incontro ad esaurimento. Esso si riferisce a quella condizione in cui il cuore, non disponendo più dei sopra citati meccanismi adattativi, deve ridurre la sua capacità di svuotamento sistolico di fronte all'incremento del postcarico.

10.3.1. Fattori che influenzano il postcarico. Il livello di postcarico dipende dalle forze interne ed esterne che si oppongono allo svuotamento ventricolare.

- Aumento delle resistenze al flusso. L'aumento della resistenza all'eiezione ventricolare è responsabile dell'elevazione del postcarico. La presenza di un ostacolo all'eiezione ventricolare, situato a livello del tratto di efflusso del ventricolo o delle valvole semilunari, come nella stenosi sottoaortica o valvolare aortica o polmonare, o l'incremento delle resistenze vascolari periferiche, come nell'ipertensione arteriosa sistemica, possono comportare l'incremento del postcarico ventricolare. In ambedue i casi, la pressione ventricolare sinistra sistolica deve aumentare per equilibrare la pressione di eiezione. Questa componente del postcarico è quella che si richiama al carico esterno.
- Aumento del volume ventricolare. Le dimensioni ventricolari sono altrettanto importanti nel condizionare l'entità del postcarico. Gli aumenti della pressione e del volume ventricolare possono ambedue elevare il postcarico in quanto aumentano lo stress parietale sistolico. Il volume ventricolare è il principale dei fattori geometrici da cui dipende il carico interno. La riduzione della frazione di eiezione e l'aumento dei volumi ventricolari possono portare ad incrementi del postcarico per aumento della componente di carico interno. A parità di spessori parietali, un cuore ingrandito presenta un postcarico più elevato rispetto ad un cuore di piccole dimensioni.
- Aumento del precarico. Il precarico e il postcarico sono tra loro strettamente legati, ciò in quanto un innalzamento del precarico può determinare un aumento significativo delle dimensioni ventricolari, che può essere di entità tale da elevare sensibilmente il carico interno cui il ventricolo è sottoposto dopo l'inizio della contrazione. La volemia ed il ritorno venoso possono condizionare l'entità del postcarico attraverso gli effetti sul riempimento ventricolare. Uno svuotamento sistolico più energico e completo, attraverso la diminuzione del volume telesistolico, ha l'effetto di abbassare il postcarico cui il ventricolo è sottoposto nella contrazione successiva.
- Riduzione della compliance arteriosa. L'eiezione di sangue nell'aorta è responsabile di un aumento di pressione che dà luogo ad una deformazione elastica che si trasmette lungo la parete aortica. La deformazione elastica della parete permette all'arteria di ricevere sangue senza che vi sia un concomitante eccessivo innalzamento della pressione interna; tale proprietà di accogliere sangue senza aumentare la pressione è detta compliance. Vi è un'elevazione del postcarico quando la funzione di serbatoio elastico dell'aorta si riduce a causa della perdita della distensibilità della parete. In tal caso, si ha un aumento della pressione sistolica aortica e della pressione differenziale, mentre il ventricolo si trova a dover accelerare non solo la gettata sistolica, ma anche l'intero volume di sangue presente nel sistema arterioso.

10.3.2. Misura del postcarico. Non è facile individuare una grandezza che possa essere considerata una conveniente espressione del postcarico ventricolare ed essere applicabile alla pratica clinica. A tale proposito, sono stati numerosi i parametri proposti:

1) Pressione arteriosa

La pressione sistolica aortica (o la pressione ventricolare sistolica) costituisce un importante determinante del postcarico in quanto riflette il carico esterno cui è sottoposto il ventricolo (pressione di eiezione). Tuttavia, bisogna ricordare che gli aumenti della pressio-

ne sistolica possono derivare dall'aumento della portata cardiaca e non già rispecchiare gli effetti del carico proveniente dal sistema vascolare.

2) Resistenze vascolari periferiche totali

Lo sforzo cui il ventricolo è sottoposto durante la contrazione è grandemente influenzato dalle resistenze al flusso di sangue attraverso i vasi sanguigni. Nondimeno, la stima delle resistenze arteriolari periferiche non riflette la totalità delle componenti del postcarico; ciò in quanto le resistenze sono influenzate unicamente dal carico esterno (insieme degli ostacoli che il flusso di sangue deve vincere nel suo fluire verso la periferia). Non tenendo conto dell'importanza del carico interno, tanto la pressione arteriosa che le resistenze periferiche non possono rappresentare una misura accurata del postcarico.

Un ulteriore limite della valutazione del postcarico basata sulla misura delle resistenze periferiche dipende dal fatto che queste ultime sono legate ai valori della pressione arteriosa media, la quale è largamente influenzata dalla pressione diastolica secondo la relazione:

$$PAM = \frac{2 \times PAD + PAS}{3}$$

dove PAM è la pressione arteriosa media, PAD è la pressione arteriosa diastolica e PAS è la pressione arteriosa sistolica. Infine, un'esauriente valutazione del postcarico deve poter contemplare il contributo esercitato dagli altri fattori da cui dipende il carico esterno, come, l'impedenza aortica e la distensibilità (compliance) dell'albero arterioso.

3) Impedenza aortica

L'introduzione dell'impedenza aortica come misura del postcarico deriva dalla constatazione di come la prestazione ventricolare possa essere modificata non solo per mezzo di cambiamenti della pressione aortica media e delle resistenze vascolari, ma anche in virtù della capacità dell'aorta di accogliere il sangue pompato dal ventricolo sinistro ⁽²⁵⁾.

L'impedenza aortica è una grandezza che dipende dai seguenti fattori: a) le resistenze periferiche, b) la distensibilità arteriosa, c) la geometria distributiva del letto vascolare (che dà origine all'onda riflessa) e le proprietà del segmento prossimale dell'aorta. Diversamente della pressione sistolica e dalle resistenze al flusso, essa contempla i fattori inerziali ed elastici che si oppongono allo svuotamento ventricolare.

L'impedenza arteriosa svolge un'importante influenza sull'accoppiamento idraulico tra cavità ventricolare e albero arterioso. È la differenza di impedenza aortica che permette di spiegare come mai un soggetto con ipertensione sistolica isolata debba sviluppare una pressione maggiore rispetto ad un soggetto con livelli minori di pressione sistolica ma con uguali resistenze vascolari periferiche. Rapidi cambiamenti dell'impedenza arteriosa possono condurre ad importanti variazioni della gettata sistolica. La misura dell'impedenza aortica si ottiene attraverso complessi procedimenti matematici che consentono di scomporre le onde di pressione e di flusso nelle componenti armoniche attraverso l'analisi di Fourier ⁽²⁶⁾.

4) Tensione e stress parietali sistolici

Sebbene la pressione arteriosa, le resistenze vascolari e l'impedenza aortica vengano spesso utilizzate come espressione del postcarico, esse riflettono essenzialmente la componente di postcarico proveniente dal sistema arterioso (carico esterno), mentre prescindono dal carico che deriva dai fattori geometrici cardiaci, come le dimensioni e la geometria ventricolare, che sono i maggiori responsabili del carico interno.

Nel ventricolo integro, il postcarico può essere espresso in termini di tensione (forza per unità di lunghezza) o, più propriamente, di stress parietale (forza per unità di superficie in sezione trasversale) cui è sottoposto il ventricolo durante la sistole. Tra tutte le misure del postcarico, lo stress sistolico del ventricolo sinistro appare essere la più appropriata, in quanto tiene conto tanto delle componenti di carico esterno che di quelle di carico interno. Dal momento che la pressione, il raggio e lo spessore ventricolare si modificano nel corso della fase sistolica anche i valori di stress parietale sono variabili. Per non dover ricorrere a misurazioni complesse, il valore telesistolico o il valore di picco dello stress vengono convenzionalmente presi in considerazione come espressione del postcarico.

10.4. La contrattilità

La contrattilità o inotropismo (ino=fibra, tropos=muovere) è l'espressione meccanica dell'attivazione del processo contrattile, indipendentemente dal precarico e dal postcarico. Essa dipende dall'attivazione calcio-dipendente dei miofilamenti. A seconda che la contrazione si esprima secondo una modalità isometrica o isotonica, la contrattilità può svilupparsi o in variazioni della tensione attiva o in variazioni dell'accorciamento (estensione e velocità dell'accorciamento). Dal punto di vista emodinamico, la contrattilità è definibile come la capacità di aumentare la gettata sistolica senza incrementi del volume telediastolico né variazioni della tensione parietale sistolica (o dello stress sistolico). Sul piano energetico, la contrattilità può essere espressa come somma delle componenti carico-indipendenti del lavoro ventricolare: lavoro di espulsione e lavoro interno.

I cambiamenti della risposta contrattile che si manifestano a seguito di interventi sui fattori carico-dipendenti non riguardano le modificazioni della contrattilità. Il miglioramento della prestazione muscolare cardiaca che è secondario all'allungamento telediastolico delle fibre non riflette variazioni di contrattilità, ma semplicemente il ricorso alla riserva di precarico [Fig. 10.10]. Analogamente, un deterioramento della funzione miocardica che si osserva in un ventricolo sottoposto ad un eccesso di postcarico non significa che è intervenuto un peggioramento della contrattilità.

È difficile stimare le proprietà contrattili intrinseche del muscolo cardiaco in vivo. Solo in presenza di condizioni di carico costanti, di una contrazione sincrona e di una frequenza cardiaca stabile, un cambiamento della performance miocardica può essere ritenuto l'espressione di una variazione di inotropismo. La contrattilità è pertanto più semplice da definire e da studiare nel muscolo cardiaco isolato, quando le condizioni di carico vengono mantenute costanti [Tab. III].

10.4.1. Basi molecolari delle variazioni di contrattilità. L'inotropismo rappresenta l'espressione meccanica delle proprietà delle proteine contrattili e dei processi molecolari che, coinvolgendo le interazioni tra ioni calcio e miofilamenti, permettono all'apparato contrattile di determinare sviluppo di forza e accorciamento ⁽²⁷⁾. Le variazioni di inotropismo sono ascrivibili a meccanismi molecolari complessi e non ancora completamente delucidati.

I cambiamenti dello stato contrattile si manifestano sotto forma di variazioni nella capacità di utilizzare i processi biochimici responsabili dello sviluppo di forza e accorciamento nelle condizioni paradigmatiche di contrazione. Come è stato illustrato a proposito della relazione forza-velocità, il processo contrattile può assumere una connotazione differente a seconda delle modalità di contrazione cui la fibra è sottoposta. Quando la prestazione ventricolare richiede una maggiore componente isometrica - come quando la contrazione delle fibre deve confrontarsi con elevati livelli di carico esterno e carico interno - i meccanismi molecolari coinvolti riguardano in modo prevalente l'aumento del numero e della durata dei legami trasversali. Quando si tratta di spingere volumi elevati di sangue, come nei sovraccarichi di volume, il predominare dell'accorciamento sullo sviluppo di forza comporta un aumento prevalente della velocità del ciclo dei ponti crociati.

Calcio transient, sensibilizzazione al calcio, attività ATPasica miosinica

I principali meccanismi responsabili dei cambiamenti dello stato inotropo a livello delle interazioni tra le proteine contrattili riguardano:

1. la concentrazione di calcio in corrispondenza dei siti di interazione actino-miosinici (transient del calcio),

Meccanismo	Ruolo funzionale del muscolo scheletrico	Ruolo funzionale del muscolo cardiaco
Capacità di sommare singoli eventi contrattili (tetano parziale e completo)	Scarso	Nessuno
Capacità di variare il numero di unità motorie attive	Importante	Nessuno
Capacità di subire cambiamenti lunghezza-dipendenti delle proprietà contrattili (relazione lunghezza-tensione attiva, legge di Frank-Starling)	Solitamente scarso	Importante nella regolazione sistole per sistole; insignificante nelle modificazioni circolatorie persistenti
Capacità di cambiare le proprietà contrattili intrinseche	Scarsa	Importante nelle modificazioni circolatorie persistenti; scarso nella regolazione sistole per sistole

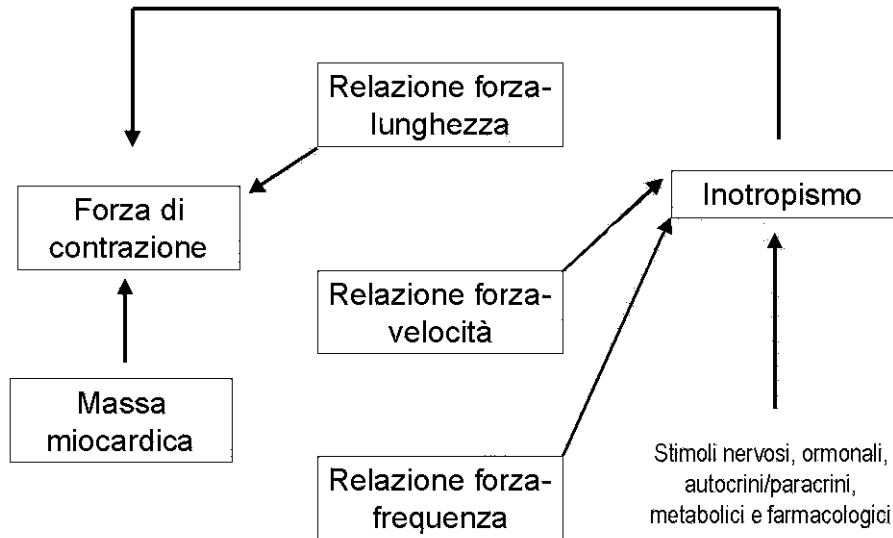


Fig. 10.10 - Principali meccanismi determinanti della forza di contrazione del miocardio.

2. le variazioni di affinità della troponina C per il calcio,
3. la velocità della formazione ciclica dei legami trasversali (attività ATPasica della miosina).

I primi 2 conducono ad un aumento di contrattilità attraverso le variazioni dei flussi di calcio e i cambiamenti del numero dei siti attivi tra le proteine contrattili [Fig. 10.11]; essi esercitano un controllo fasico del processo contrattile. Il terzo meccanismo agisce aumentando la velocità massima di liberazione di energia nel corso del turnover dei ponti crociati, ciò in virtù dell'aumento della velocità di idrolisi dei legami fosfati altamente energetici della molecola di ATP. Quest'ultimo meccanismo consente un controllo sulla contrazione che si instaura più lentamente, ma che ha effetti duraturi (controllo tonico).

Aumento del transient del calcio

La disponibilità del calcio per le proteine contrattili è considerato il meccanismo principalmente responsabile dei cambiamenti di contrattilità ⁽²⁸⁾. Gli aumenti della concentrazione di calcio libero intramiocitario in sistole condizionano il numero delle interazioni attive actino-miosiniche, il cui risultato è soprattutto la formazione di complessi forti in grado di sviluppare tensione attiva.

Il calcio reso disponibile per il legame alla troponina C non dipende solamente dalla concentrazione assoluta degli ioni calcio liberi nel citoplasma, ma anche dalla velocità dei flussi di calcio attraverso il sarcolemma o dai cambiamenti nella ripartizione del calcio tra citosol e depositi intracellulari. Durante l'accoppiamento eccitazione-contrazione, un incremento della velocità del flusso di calcio rilasciato dal reticolo sarcoplasmatico (attraverso i

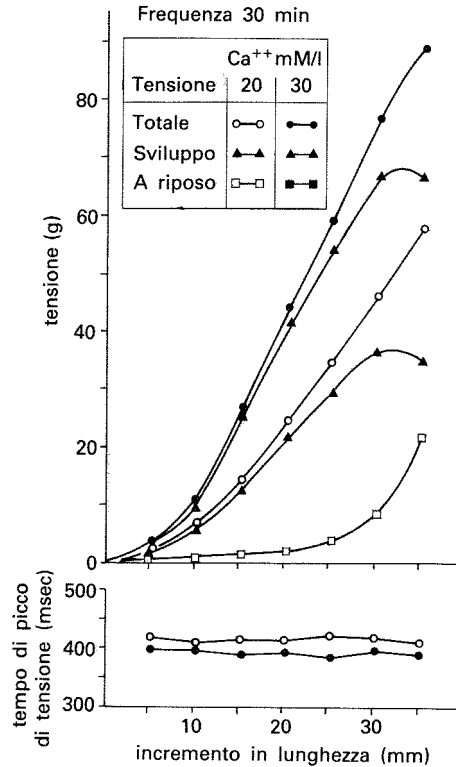


Fig. 10.11 - Effetti dell'aumento della concentrazione di calcio (aumento dello stato contrattile) nel liquido perfondente il muscolo papillare di gatto. La concentrazione dello ione è stata aumentata da 2 a 5 mM/litro (Levine HJ: *Clinical Cardiovascular Physiology*. New York: Grune & Stratton, 1976)

canali della ryanodina) è causa di un aumento del numero dei siti generanti forza attivati. La conseguenza è l'aumento della forza di contrazione in corrispondenza di velocità di accorciamento costanti.

L'aumento del numero assoluto dei ponti crociati attivati, che fa seguito agli incrementi del calcio transient, ha l'effetto di innalzare la spesa energetica necessaria per la contrazione, in quanto sono necessarie quantità più elevate di molecole di ATP da idrolizzare per sostenere il processo.

L'aumento della frequenza di stimolazione della fibra (fenomeno della scala), le catecolamine, i glucosidi digitalici e il potenziamento extrasistolico conducono ad un incremento dell'afflusso di calcio alle miofibrille. Un aumento del calcio transient può aversi per la stimolazione β -adrenergica e come effetto di certi farmaci inotropi non adrenergici (ad esempio, gli inibitori delle fosfodiesterasi), che determinano l'elevazione dello stato inotropo cardiaco attraverso l'innalzamento dei livelli intracellulari di AMP ciclico. Rispetto agli interventi inotropi che non agiscono incrementando l'AMP ciclico, queste modalità di stimolazione

dell'inotropismo comportano un dispendio energetico più elevato, poiché richiedono l'idrolisi di un numero maggiore di molecole di ATP per il funzionamento delle pompe del calcio.

Sensibilizzazione dell'apparato contrattile al calcio

L'aumento della sensibilità della troponina C al calcio è un meccanismo che interviene nelle variazioni di contrattilità; oltre ad essere coinvolto nei processi alla base della relazione lunghezza-tensione attiva. Questo meccanismo, determinando una modificazione conformazionale della tropomiosina, così da allontanarla dalle sedi di legame della miosina con l'actina, avrebbe l'effetto di aumentare la forza e la durata dei singoli ponti trasversali tra le proteine contrattili. Sul piano energetico, l'incremento della responsività dei miofilamenti al calcio – non comportando l'ulteriore idrolisi di fosfati altamente energetici – non implica alcuna accentuazione del dispendio energetico, come appare evidente dall'assenza di aumenti del calore liberato durante la contrazione e di variazioni del consumo miocardico di ossigeno.

L'aumento della sensibilizzazione dei miofilamenti al calcio è un processo evocabile per l'effetto di certi farmaci e mediatori chimici: farmaci calcio-sensibilizzanti (levosimendan) e agenti naturali che stimolano determinati tipi recettoriali (ad esempio, i recettori α -adrenergici e i recettori dell'endotelina-1). L'aumento della sensibilità al calcio della troponina C è un meccanismo che potrebbe essere coinvolto nell'influenzare la risposta contrattile agli aumenti del postcarico, in analogia a quanto osservato per la relazione lunghezza-tensione attiva (attivazione dipendente dalla lunghezza).

Velocità della formazione ciclica dei legami trasversali

La cinetica di scorrimento dei miofilamenti dipende dalla velocità con cui si verifica l'idrolisi dell'ATP necessario all'accorciamento del sarcomero. Tale velocità della reazione enzimatica è condizionata dalle caratteristiche delle catene pesanti della miosina, che a loro volta riflettono l'attività ATPasica della stessa. Aumenti dell'attività ATPasica miosinica sembrano portare ad una più rapida trasformazione dell'energia contenuta nei legami altamente energetici dell'ATP in energia meccanica; ciò si tradurrebbe in aumenti della velocità di accorciamento a carico costante.

Nel ratto, è stato dimostrato che esistono 3 isoenzimi della miosina. La forma prevalente in condizioni normali è quella caratterizzata dalla maggiore attività ATPasica, che genera le maggiori velocità di accorciamento (V1). Nel caso di un sovraccarico emodinamico cronico, si osserva una redistribuzione di questi isoenzimi verso le forme ad attività ATPasica lenta (V3) o intermedia (V2) in sostituzione delle forme di miosina cosiddetta veloce. Come conseguenza dello shift delle isomiosine si ridurrebbe la velocità di reazione tra le proteine contrattili ed il numero di legami trasversali da formare per ogni contrazione con conseguente diminuzione della velocità di accorciamento dei sarcomeri. Nell'uomo - sebbene nei sarcomeri sia presente prevalentemente la isoforma V3 - in risposta al sovraccarico emodinamico si ha un'ulteriore spostamento verso la sintesi di catene β , che sono i principali costituenti delle isomiosine lente. Nel cuore umano, sono state rilevate concentrazioni significative anche di isomiosine veloci ⁽²⁹⁾.

Le isoforme della miosina costituiscono i maggiori determinanti delle velocità di sviluppo della forza e dello svolgimento del rilasciamento da parte dei sarcomeri ⁽³⁰⁾. Il processo

di formazione ciclica dei legami trasversali è un meccanismo che richiede un rilevante consumo energetico, che è necessario per lo scorrimento dei miofilamenti. Se si riduce l'attività ATPasica della miosina, allora aumenta la permanenza del complesso actino-miosinico nello stato ad alta energia (complesso forte). In questo modo, la fibra, pur conservando la capacità di sviluppare forza contrattile, può operare un consistente risparmio energetico.

10.4.2. Effetti sulle curve di funzione ventricolare dei cambiamenti di contrattilità. La prestazione del miocardio può essere modulata attraverso una varietà di stimoli nervosi ed umorali che, influenzando i predetti meccanismi della contrattilità (calcio transient, sensibilizzazione al calcio e attività ATPasica miosinica), intervengono sull'inotropismo. Le modificazioni nei rapporti tra ioni calcio, proteine contrattili ed energia di contrazione indotti dai cambiamenti dello stato inotropo del miocardio appaiono evidenti dal comportamento delle curve di funzione ventricolare.

È possibile definire una modificazione di stato inotropo come uno spostamento di un'intera curva di funzione del muscolo cardiaco. Le variazioni di contrattilità possono determinare uno spostamento delle curve lunghezza-tensione attiva, lunghezza-tensione/accorciamento, forza-velocità e forza-accorciamento. Va tenuto conto che la contrattilità del cuore integro non è solo influenzata dalle interazioni tra i calcio-ioni e le proteine dei miofilamenti, essa dipende anche dalla eterogeneità della contrazione che deriva dall'attivazione asincrona delle pareti miocardiche, dalla geometria ventricolare, dall'architettura e dal supporto connettivale del cuore.

Effetti sulla curva di Frank-Starling

La relazione di Frank-Starling, che si basa sulla relazione lunghezza-tensione attiva, riflette in modo molto evidente le variazioni dello stato inotropo. Infatti, un aumento di contrattilità sposta la curva in alto e a sinistra, mentre un decremento di contrattilità sposta la curva in basso e a destra.

Il comportamento del ventricolo davanti alle variazioni di contrattilità ha portato all'elaborazione del concetto di famiglia di curve di funzione ventricolare, in cui ciascuna curva è espressione del particolare stato inotropo al livello del quale il ventricolo si trova ad operare in quel momento [Fig. 10.12]. Da studi più recenti, è stato evidenziato che non è solo l'aumento di contrattilità che porta il ventricolo ad operare su una curva di funzione ventricolare spostata in alto e a sinistra, lo stesso stiramento telediastolico delle fibre (allungamento dei sarcomeri) induce modificazioni della biochimica della contrazione che hanno aspetti comuni con l'aumento dell'inotropismo (attivazione dipendente dalla lunghezza)⁽²⁷⁾.

Effetti sulla relazione forza-velocità

Le variazioni di contrattilità possono modificare l'andamento della curva forza-velocità: un aumento della contrattilità sposta la curva a destra e verso l'alto; ciò si traduce in un aumento della velocità di contrazione per ogni livello di postcarico. Incrementi della contrattilità implicano soprattutto aumenti dell'estrapolazione a carico 0 della funzione forza-

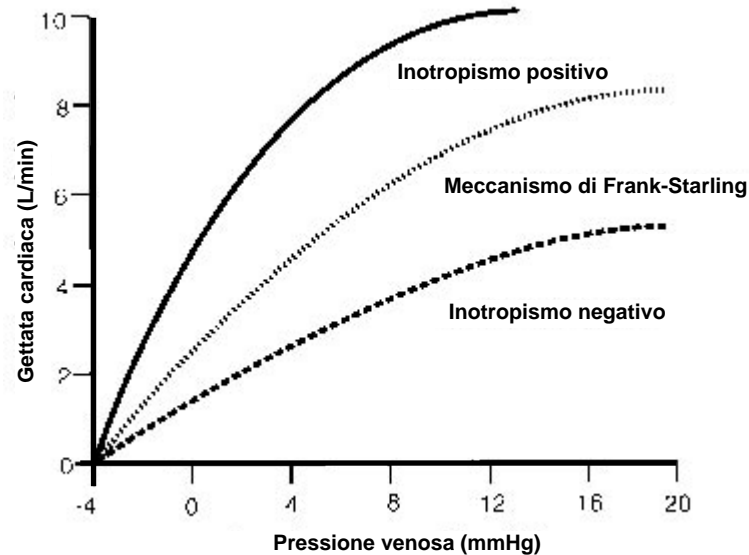


Fig. 10.12 - Famiglia di curve di Frank-Starling. Lo spostamento della curva in alto e a sinistra indica un aumento della contrattilità miocardica. Uno spostamento della curva in basso e a destra indica una riduzione della contrattilità miocardica.

velocità (V_{max}). Una riduzione di contrattilità determina lo spostamento della curva a sinistra e in basso; ciò è dovuto specialmente alla diminuzione della V_{max} . Come si nota, gli effetti degli stimoli inotropi sulla relazione forza-velocità sono diversi da quelli determinati dai cambiamenti della lunghezza iniziale delle fibre [Fig. 10.13].

L'influenza dei cambiamenti di contrattilità sulla curva forza-velocità dipende da precisi meccanismi biochimici. Lo spostamento dell'intersezione sull'asse delle velocità dipenderebbe dalle variazioni della velocità di scorrimento dei miofilamenti, mentre lo spostamento sull'asse della forza corrisponderebbe ad un numero maggiore di ponti crociati attivati. Sarebbe soprattutto l'aumento della velocità di idrolisi dell'ATP da parte delle teste globulari della miosina il meccanismo responsabile degli effetti inotropi positivi sulla curva forza-velocità⁽²⁷⁾.

10.4.3. Agenti inotropi positivi e negativi. I fattori in grado di aumentare la contrattilità sono detti inotropi positivi. La stimolazione adrenergica, il potenziamento post-extrasistolico, la digitale ed altri agenti farmacologici aumentano la contrattilità. La risposta rapida del cuore a cambiamenti della dinamica circolatoria (ad esempio quelli che accompagnano l'esercizio) è mediata in parte da cambiamenti della contrattilità.

Effetti inotropi positivi: agonisti adrenergici e non adrenergici

La stimolazione dei nervi simpatici cardiaci produce un effetto inotropo positivo. Alcuni ormoni, inclusi l'adrenalina, la noradrenalina, il glucagone e gli ormoni tiroidei, hanno

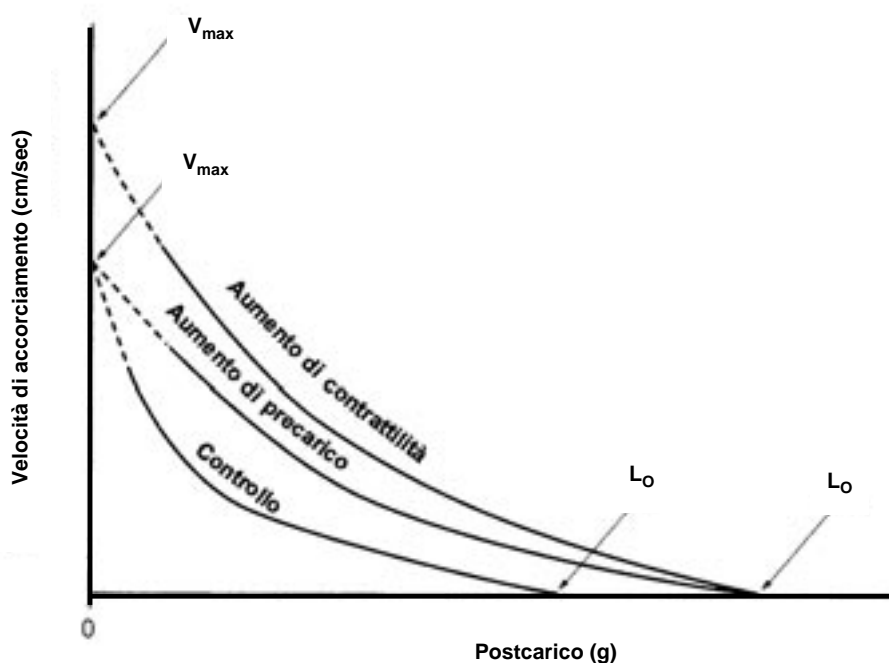


Fig. 10.13 - Effetti dell'aumento della contrattilità sulla curva forza-velocità. La somministrazione di noradrenalina sposta la curva verso destra indicando che, per ogni carico, la corrispondente velocità è aumentata e che pure sono aumentati P_0 e V_{max} . È riportato anche il comportamento della curva forza-velocità in risposta all'allungamento delle fibre a riposo.

effetti inotropi positivi. Numerosi farmaci adrenergici e non adrenergici hanno la capacità di stimolare l'inotropismo cardiaco: dopamina, dobutamina, salbutamolo, amrinone, milrinone, digitale e teofillina. L'aumento dell'inotropismo comporta generalmente un aumento del calcio transient e con esso del dispendio energetico; tra i farmaci, fa eccezione il levosimendan, il cui meccanismo inotropo è legato all'aumento dell'affinità del complesso troponina al calcio.

L'azione inotropa positiva degli agonisti dei recettori β -adrenergici cardiaci dipende essenzialmente da un aumento della disponibilità di calcio per le proteine contrattili; essa discende dall'aumento dell'ingresso dello ione nella cellula dovuta alla fosforilazione dei canali long-lasting del calcio da parte delle proteinchinasi AMP ciclico-dipendenti ⁽³¹⁾. All'effetto inotropo positivo della stimolazione β -adrenergica contribuisce la fosforilazione AMP-ciclico dipendente della troponina I con conseguente rimozione dell'effetto inibitorio sulla tropomiosina.

Oltre agli effetti inotropi, i simpaticomimetici possiedono un'azione lusitropa positiva. Gli agonisti adrenergici possono anche aumentare la velocità e l'entità del rilasciamento miocardico nella diastole diminuendo l'affinità della troponina C per il calcio durante questa fase del ciclo cardiaco ⁽³²⁾. Queste sostanze, attraverso la fosforilazione del fosfolambano e il sus-

seguito aumento di attività della pompa sarcoplasmatica del calcio o SERCA-2, aumentano la ricaptazione di calcio e il successivo rilascio di calcio da parte del sistema reticolare⁽³³⁾.

Effetti inotropi positivi: fattori cardiaci intrinseci

Vi sono condizioni in cui si può avere un aumento della funzione contrattile che sono indipendenti dalle variazioni della lunghezza iniziale delle fibre o da aumenti di contrattilità dovuti a stimolazione neuromorale o farmacologica. Queste sono rappresentate dal fenomeno della scala, dall'effetto Anrep e dal potenziamento post-extrasistolico:

1) *Fenomeno della scala di Bowditch*. Il fenomeno della scala o relazione forza-frequenza è evidenziabile dall'incremento progressivo della performance contrattile ventricolare che accompagna l'aumento della frequenza cardiaca. All'opposto, una riduzione della frequenza cardiaca è seguita da un fenomeno della scala negativo. Questa proprietà del miocardio ventricolare è legata ad un'aumentata disponibilità di calcio-ioni per le proteine contrattili indotto dall'aumento della frequenza cardiaca [Fig. 10.14].

Alla base del fenomeno è un incremento del calcio transient. Tale aumento della disponibilità di calcio-ioni per le proteine contrattili potrebbe dipendere da vari meccanismi: 1) aumento delle depolarizzazioni del sarcolemma, cui corrispondono incrementi dell'ingresso di calcio nella cellula attraverso i canali della membrana plasmatica e del rilascio del calcio indotto dal calcio da parte del reticolo sarcoplasmatico, 2) riduzione della quota dello ione ricaptata nel reticolo sarcoplasmatico o estromessa dalla cellula in diastole con lo scambiatore sodio/calcio sarcolemmatico.

Un rallentamento dell'attività della pompa sodio-potassio-ATPasi, che porta ad una riduzione del gradiente del sodio, può contribuire ad elevare il transient del calcio in presenza di aumenti della frequenza cardiaca⁽³⁴⁾. È stato anche ipotizzato che alla base dell'effetto Bowditch sia la liberazione di sostanze inotrope da parte dell'endocardio. Qualunque sia il meccanismo responsabile del fenomeno della scala, le variazioni del calcio transient, modificando la disponibilità del calcio per le proteine contrattili, influenzano le relazioni lunghezza-tensione attiva e forza-velocità determinandone lo spostamento nel senso di un aumento di contrattilità.

Diversi studi clinici e sperimentali hanno indicato che le alterazioni della relazione forza-frequenza rappresentano un caratteristico difetto funzionale osservato nel cuore umano insufficiente. Nel miocardio insufficiente, la relazione forza-frequenza è appiattita o addirittura presenta un andamento discendente^(35,36).

2) *Effetto Anrep*. Tale effetto consiste in un incremento della contrattilità che si instaura progressivamente in presenza di innalzamenti della resistenza all'eiezione ventricolare. Tale fenomeno è stato rilevato a seguito dell'osservazione, nel cuore isolato e perfuso, di un progressivo e graduale aumento della capacità contrattile che si verifica dopo che il cuore è stato sottoposto ad un aumento acuto del postcarico, escludendo il contributo della regolazione eterometrica⁽³⁷⁾. Gli studi sperimentali hanno chiaramente documentato che, all'aumento improvviso della pressione aortica, generalmente il cuore risponde dapprima con l'intervento del meccanismo di Frank-Starling, che fa seguito all'aumento acuto del volume ventricolare, successivamente si ha un ulteriore aumento della capacità contrattile del ventricolo che si instaura in modo lento, graduale e tardivo.

Diverse ipotesi sono state formulate nel tentativo di fornire una spiegazione dei meccanismi responsabili dell'effetto Anrep. Si ritiene che un lento incremento del transient del

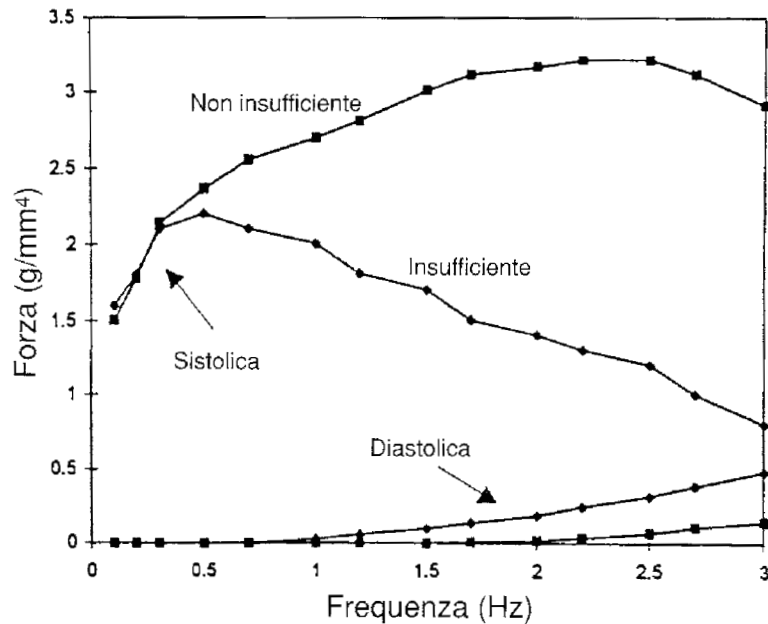


Fig. 10.14 - Relazione forza-frequenza in sistole ed in diastole nel miocardio insufficiente e nel miocardio non insufficiente. Con l'aumento della frequenza, la forza sviluppata dalla contrazione aumenta nel miocardio non insufficiente mentre si riduce nel miocardio insufficiente. La tensione diastolica resta pressoché invariata nel miocardio insufficiente per aumentare moderatamente ai livelli più elevati di frequenza di stimolazione (Schmidt U, Hajjar RJ, Gwathmey JK: The force-interval relationship in human myocardium. *J Cardiac Fail* 1995;1:311-321).

calcio costituisca il fondamento biomolecolare del fenomeno. È stato anche suggerito che l'effetto Anrep risulti da un miglioramento della perfusione sottoendocardica, che deriva dalla liberazione di adenosina come effetto di un aumento della scissione di ATP per la contrazione. Un'altra possibile interpretazione si basa sul fatto che gli accrescimenti della tensione parietale sistolica (e dello stress) – stimolando sensori miocardici sensibili alla distensione – possano attivare lo scambio sodio-calcio, in modo da condurre ad un aumento della disponibilità di calcio intracellulare⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. La liberazione di catecolamine dai depositi intramiocardici è stata chiamata in causa come ulteriore possibile spiegazione per l'effetto Anrep.

3) *Potenziamento post-extrasistolico*. Il cosiddetto potenziamento post-extrasistolico è un'altra modalità di risposta inotropica positiva. Essa consiste nell'incremento della forza contrattile in un battito che interviene dopo un battito extrasistolico. La forza sviluppata è tanto maggiore quanto più precoce è l'extrasistole. Le basi del potenziamento post-extrasistolico sono state attribuite al fatto che una depolarizzazione che avviene durante o subito dopo la fine del plateau del potenziale d'azione determina un aumento del grado e della durata dell'apertura dei canali del calcio⁽⁴¹⁾; il conseguente aumento del segnale al sistema reticolare determina un'elevazione del rilascio del calcio indotto dal calcio che è responsabile di una contrazione più vigorosa.

Effetti inotropi positivi sul muscolo cardiaco (non su quello scheletrico) possono osservarsi qualora sia aumentata la concentrazione di calcio extracellulare o sia aumentata quella di sodio all'interno della cellula. Tale incremento di contrattilità dipende dall'intervento dello scambiatore sodio/calcio che favorisce l'ingresso dei calcio-ioni nella cellula e la fuoriuscita di sodio.

Effetti inotropi positivi: fattori endoteliali

Attualmente, si ritiene che un ruolo rilevante nel controllo della performance contrattile ventricolare possa essere svolto direttamente da sostanze liberate dall'endocardio e dall'endotelio della microcircolazione coronarica. Tali sostanze, che comprendono vasodilatatori (come il nitrossido e le prostaglandine) e vasocostrittori (come l'endotelina-1), agirebbero tramite la formazione di sostanze cardioattive, le quali influenzerebbero la contrattilità miocitaria principalmente aumentando la responsività dei miofilamenti agli ioni calcio ⁽⁴²⁾.

Effetti inotropi negativi

Un flusso insufficiente di sangue (ischemia) al miocardio determina un effetto inotropo negativo. Ciò potrebbe dipendere dall'ipossia, dall'acidosi e da altri fattori. Secondo alcune interpretazioni, la carenza di ATP non costituirebbe una causa importante di deficit di contrattilità, ciò in quanto sono sufficienti quantità relativamente modeste della sostanza per saturare le ATPasi miofibrillare e del reticolo sarcoplasmatico ^(43,44). La depressione della contrattilità dovuta all'acidosi sembra dipendere, in primo luogo, dalla competizione dei protoni nei confronti del calcio per il legame alla troponina C. I maggiori effetti negativi del deficit di ATP si esplicano sul rilasciamento diastolico e ciò a causa dell'effetto plasticizzante svolto dal nucleotide nella dissociazione delle proteine contrattili.

La causa principale della riduzione dell'inotropismo è rappresentata dall'insufficienza miocardica. In questo caso, la riduzione della contrattilità può dipendere da numerosi fattori, come una deplezione di energia o una riduzione della sua utilizzazione; anche l'eccesso o la carenza di calcio citoplasmatico possono essere alla base del difetto inotropo. L'acetilcolina liberata dalle terminazioni del parasimpatico cardiaco può produrre uno stimolo inotropo negativo sul muscolo atriale. Alcuni farmaci, come taluni β -bloccanti, calcio-antagonisti, anti-aritmici, anestetici generali, anti-depressivi e anti-tumorali, agendo con meccanismi d'azione diversi, possono essere causa di depressione della contrattilità. La perdita cellulare e i difetti genetici strutturali dei cardiomiociti sono importanti cause di depressione dell'inotropismo.

10.5. La frequenza cardiaca

La frequenza cardiaca, che è il numero di battiti nell'unità di tempo, corrisponde al numero di depolarizzazioni che interessano le fibre miocardiche nella stessa unità di tempo. Essa è calcolata come numero di contrazioni (battiti cardiaci) del cuore in un minuto. Normalmente la frequenza a riposo varia da 50 a 90 battiti al minuto.

10.5.1. Frequenza cardiaca e durata del ciclo cardiaco. È grazie al processo di eccitazione-contrazione che ogni depolarizzazione si traduce in un ciclo contrazione-rilasciamento. Il ciclo cardiaco è il risultato dello svolgimento ordinato e sequenziale dei cicli contrazione-rilasciamento dei cardiomiociti.

La frequenza cardiaca aumenta in risposta all'aumento dell'intensità dello sforzo

fisico cui il soggetto è sottoposto; la risposta cronotropa positiva rappresenta una delle principali modalità di adattamento allo sforzo allo scopo di mantenere la gettata cardiaca adeguata sostenere le esigenze metaboliche periferiche. L'aumento della frequenza cardiaca comporta un parallelo incremento del consumo miocardico di ossigeno [Fig. 10.15].

Il miocardio ha la particolarità di contrarsi e di rilassarsi tanto più rapidamente quanto più è rapida la frequenza cardiaca. All'aumentare della frequenza cardiaca, l'accorciamento del ciclo cardiaco avviene in gran parte a spese della diastole. La durata della diastole si riduce da 0,6 secondi alla frequenza di 65 battiti/min a 0,14 secondi a 200 battiti/min. La durata della sistole decresce da 0,3 secondi alla frequenza di 65 battiti/min a 0,16 secondi a 200 battiti/min. Sia il periodo di preeiezione che il tempo di eiezione si riducono all'aumentare della frequenza cardiaca. Il tempo di eiezione ventricolare sinistra dipende soprattutto dalla frequenza cardiaca e secondariamente dal volume sistolico e dalla pressione aortica.

La riduzione della durata della sistole all'aumentare della frequenza cardiaca deriva dalla diminuzione della durata del potenziale d'azione dei cardiomiociti. Tale fenomeno dipende strettamente dal precedente intervallo diastolico (relazione intervallo-durata). La

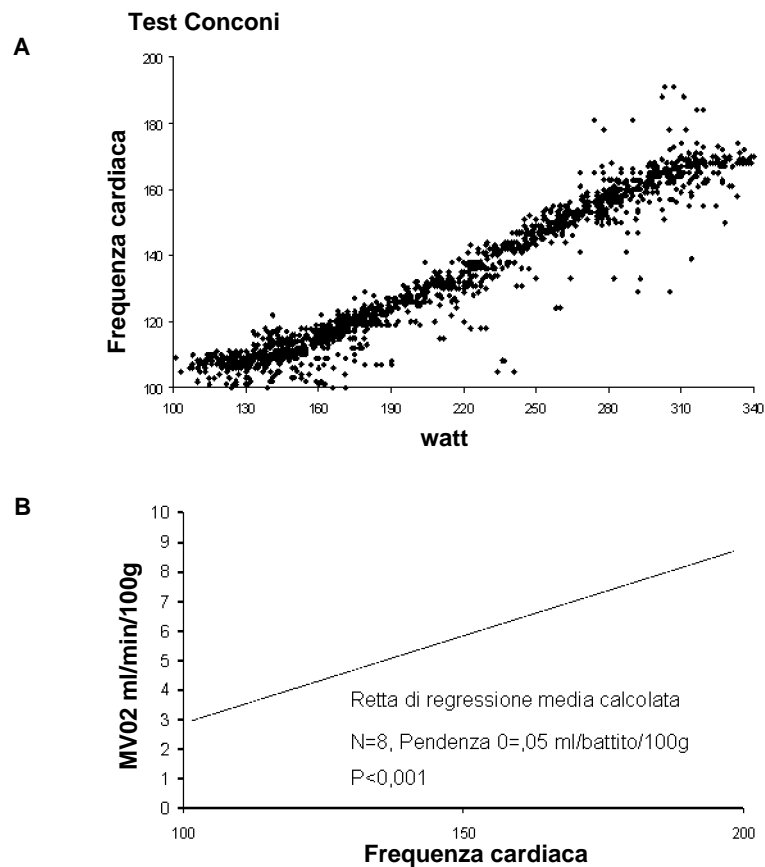


Fig. 10.15 - Sopra, correlazione tra frequenza cardiaca e potenza sviluppata in un individuo sottoposto ad uno sforzo fisico di entità crescente. Sotto, rapporti tra frequenza cardiaca e consumo di ossigeno miocardico in un individuo normale.

relazione intervallo-durata spiega l'esistenza del rapporto di inversa proporzionalità tra la frequenza cardiaca e la durata dell'intervallo QT sull'elettrocardiogramma. I meccanismi responsabili dell'accorciamento del potenziale d'azione non sono esattamente noti; probabilmente, derivano dall'aumento delle concentrazioni di sodio e di calcio nel sarcoplasma che si hanno a seguito delle frequenti depolarizzazioni della membrana sarcolemmatica. È stato visto che l'aumento delle concentrazioni citosoliche di calcio porta all'accelerazione della ripolarizzazione cellulare attraverso l'apertura dei canali del potassio.

10.5.2. Controllo della frequenza cardiaca. Nel controllo della frequenza cardiaca, vi è una costante competizione tra l'attività simpatica e vagale. Tale competizione può essere messa in evidenza con l'eliminazione chirurgica o farmacologica dell'uno o dell'altro sistema, rispettivamente. Data la prevalenza del tono vagale, la denervazione del cuore si accompagna ad un aumento della frequenza del battito cardiaco.

L'adrenalina e la noradrenalina possiedono effetti cronotropi positivi diretti sul cuore; talvolta, il marcato effetto pressorio della noradrenalina dà luogo alla stimolazione dei barocettori arteriosi e provoca una bradicardia riflessa che maschera l'azione cardioacceleratrice delle catecolamine. Gli ormoni tiroidei accelerano il battito cardiaco, in quanto potenziano l'azione delle catecolamine. L'accelerazione del cuore con l'inspirazione (aritmia sinusale) è dovuta, in parte, ad impulsi provenienti dai recettori di stiramento dei polmoni che inibiscono il centro cardioinibitore e, in parte, all'aumento dell'attività simpatica dovuta alla trasmissione di impulsi dal centro respiratorio al centro cardioacceleratore. Al contrario delle catecolamine, l'atropina non esercita la sua azione anti-colinergica nel cuore denervato; ciò in quanto il farmaco ha necessità dell'integrità dell'innervazione parasimpatica per agire.

10.5.3. Frequenza cardiaca e portata cardiaca. In generale, l'elevazione della frequenza cardiaca si accompagna ad un incremento della portata cardiaca, ciò in quanto l'aumento del numero dei battiti aumenta il numero di volte che nell'unità di tempo un volume di sangue pari alla gettata sistolica è immesso da ciascun ventricolo nella circolazione.

L'incremento della frequenza cardiaca di origine simpatica rappresenta un meccanismo fondamentale che è capace di produrre aumenti del volume minuto cardiaco. Sotto sforzo, l'aumento della frequenza cardiaca è il fattore più importante ai fini dell'aumento della portata cardiaca. A frequenze ventricolari più elevate, quali si possono osservare nelle tachiaritmie, il riempimento ventricolare può essere compromesso e con ciò il mantenimento della gettata sistolica.

Durante l'attività fisica, ad ogni valore di frequenza cardiaca corrisponde un flusso ventricolare più elevato rispetto alle condizioni di riposo, la relazione tra frequenza e portata cardiaca è, pertanto, spostata verso l'alto. In presenza di depressione dell'inotropismo, sono sufficienti modesti incrementi della frequenza cardiaca perché il valore di portata cardiaca si collochi sulla branca discendente della relazione frequenza-portata. I motivi della riduzione della portata cardiaca all'aumentare della frequenza dei battiti in pazienti con compromissione contrattile saranno esaminati più avanti.

Nell'individuo sano, la portata cardiaca cresce all'aumentare della frequenza cardiaca fino a valori di circa 160-180 battiti al minuto, dopodiché viene raggiunto un livello di plateau, oltre il quale la portata cardiaca non varia nonostante l'aumento del numero di battiti. Tale comportamento è dettato dal fatto che ulteriori innalzamenti della portata cardiaca sono prevenuti dalla riduzione della durata della diastole, che impedisce che avvenga un

adeguato riempimento ventricolare ⁽⁴⁵⁾. A frequenze cardiache mediamente elevate, l'accorciamento della diastole non comporta riduzioni della portata cardiaca nonostante che il tempo a disposizione per il riempimento ventricolare si riduca sensibilmente; ciò dipende essenzialmente dall'accelerazione del rilasciamento (effetto lusitropo positivo) che accompagna l'accelerazione della frequenza dei battiti.

A frequenze cardiache particolarmente basse (inferiori a 40 battiti/min), si può avere una caduta della portata cardiaca, che al di sotto di 30 battiti/min può compromettere la perfusione tissutale. Nonostante il compenso esercitato dall'aumento del volume di espulsione, che deriva dal maggiore riempimento ventricolare, il livello di portata cardiaca a frequenza così basse non è sufficiente a garantire una pressione arteriosa adeguata.

Ruolo del ritorno venoso

Nei soggetti normali, le modificazioni della frequenza cardiaca svolgono un ruolo di primo piano nell'aumentare la portata cardiaca; ciò è soprattutto evidente in corso di esercizio fisico. In ogni caso, il ritorno venoso deve aumentare per permettere che l'incremento della frequenza cardiaca si traduca effettivamente in un'elevazione del volume minuto cardiaco.

Che l'adeguamento del ritorno venoso sia presupposto necessario affinché l'aumento della frequenza cardiaca comporti un incremento della portata cardiaca è stato dimostrato in studi condotti in soggetti sottoposti a pacing in cui la portata era misurata per valori di frequenza cardiaca differenti ⁽⁴⁵⁾. In tale ricerca, è stato osservato che i valori di portata cardiaca non si modificavano significativamente in un ampio intervallo di ritmi indotti quando il ritorno di sangue al cuore non subisce variazioni significative. Dunque, è necessario che vi sia un aumento del ritorno venoso affinché l'innalzamento della frequenza cardiaca si possa tradurre in un incremento di portata; l'aumento dell'afflusso di sangue al cuore richiede spesso l'intervento dei meccanismi regolatori riflessi ed umorali. Ad aumentare il ritorno di sangue al cuore contribuiscono tanto l'elevazione della gettata sistolica che la venocostrizione associata alla spremitura dei depositi di sangue venoso [Fig. 10.16].

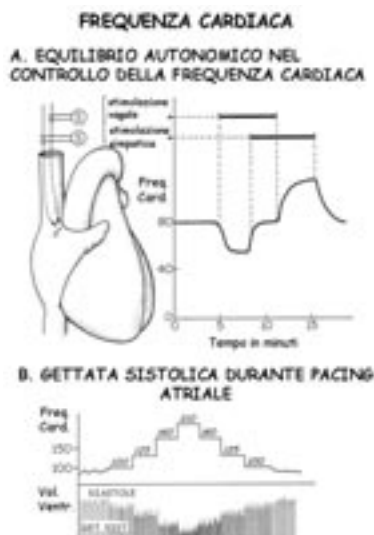


Fig. 10.16 - A. Gli impulsi vagali sul nodo del seno tendono a rallentare la frequenza cardiaca, mentre la scarica simpato-adrenergica esercita l'effetto opposto. Pertanto, il valore della frequenza cardiaca è il risultato dell'equilibrio tra le azioni sul cronotropismo del simpatico e del parasimpatico. B. L'aumento della frequenza cardiaca indotto dal pacing determina una progressiva diminuzione delle dimensioni cardiache e una riduzione della gettata sistolica; ciò ad indicare che la tachicardia da sola non è un efficace meccanismo per innalzare la portata cardiaca, a meno dell'intervento di un aumento del ritorno venoso al cuore (Rushmer RF: *Cardiovascular Dynamics*. Philadelphia: Saunders, 1961).

10.5.4. Frequenza cardiaca e contrattilità. La contrattilità miocardica è una proprietà intrinseca del cardiomiocita ed è indipendente dall'intensità dello stimolo che dà origine al potenziale d'azione. Essa è invece dipendente dalla frequenza di stimolazione. Nei cuori normali, l'aumento della frequenza cardiaca induce un aumento dell'inotropismo.

Nei preparati di muscolo cardiaco, quando aumenta la frequenza di stimolazione si ottiene un'accelerazione della velocità di contrazione e dell'entità della forza sviluppata; al contrario, in risposta ad una diminuzione della frequenza di stimolazione, la velocità di accorciamento e la forza contrattile prodotta si riducono. Siccome la stimolazione dell'inotropismo avviene in modo graduale con l'aumento della frequenza delle depolarizzazioni, a tale fenomeno è stato dato il nome di scala di Bowditch o effetto Treppe⁽³⁶⁾.

Il meccanismo coinvolto nell'aumento della contrattilità per effetto dell'incremento della frequenza cardiaca è correlato principalmente all'incremento della disponibilità di calcio per l'apparato contrattile miofibrillare. Ciò avviene come risultato di un aumentato ingresso di calcio nella cellula attraverso i canali sarcoplasmatici, di una riduzione del re-uptake da parte del sistema reticolare e della sua estrusione tramite lo scambiatore sodio/calcio. Gli effetti dell'elevazione della frequenza di stimolazione sull'inotropismo e sul rilasciamento sono molto importanti nelle condizioni di aumentato postcarico, ad esempio durante esercizio.

Nella disfunzione e nella insufficienza miocardica, la risposta forza-frequenza è marcatamente attenuata⁽³⁵⁾. In tali condizioni, il cuore può esprimere livelli di contrattilità ancora normale soltanto alle frequenze di pulsazioni più basse. L'anormale risposta del cuore insufficiente all'aumento della frequenza cardiaca sembra dovuta alla ridotta capacità del reticolo sarcoplasmatico di ricattare calcio durante la diastole. In tale situazione, la riduzione della durata della diastole porterebbe ad un decremento dei calcio-ioni nel reticolo sarcoplasmatico, così la quantità di calcio disponibile per essere liberato alla successiva depolarizzazione (e la forza generata durante la sistole) si riduce drasticamente. In tali circostanze, valori ridotti di frequenza cardiaca possono consentire una migliore prestazione ventricolare, in quanto, allungando la durata della diastole, fanno sì che si verifichi una maggiore ricaptazione di calcio da parte del sistema reticolare.

10.5.5. Frequenza cardiaca e stress parietale. Con l'aumentare della frequenza cardiaca, la riduzione della durata del ciclo cardiaco avviene soprattutto a scapito della durata della diastole. In conseguenza del progressivo accorciamento dell'intervallo diastolico, il cuore si trova a spendere una percentuale crescente del ciclo cardiaco in sistole. Pertanto, gli aumenti della frequenza cardiaca comportano aumenti del tempo in cui un elevato stress sulle pareti ventricolari deve essere mantenuto. A parità di pressione ventricolare, dimensioni e spessori parietali, l'aumento della frequenza cardiaca implica un aumento delle richieste energetiche necessarie a soddisfare il lavoro interno del cuore.

10.5.6. Frequenza cardiaca e funzione diastolica. Nei soggetti sani, l'aumento della frequenza cardiaca è associato all'incremento della velocità di rilasciamento ventricolare. Questo comporta un miglioramento della capacità del ventricolo di accogliere il sangue refluo dal sistema venoso, in modo tale che vengano bilanciati gli effetti negativi sul riempimento della riduzione della durata della diastole. La possibilità di mantenere il riempimento ventricolare nonostante l'accorciamento del periodo di riempimento diastolico si deve anche ad un aumento del contributo atriale al riempimento. L'accelerazione del rilasciamento diastolico in risposta all'accelerazione dei battiti è stata ben documentata clinicamente.

L'accelerazione del rilasciamento durante l'esercizio è legata sia alla stimolazione simpatica sia all'aumento della frequenza cardiaca. I cambiamenti della funzione diastolica indotti dall'incremento della frequenza delle pulsazioni sono importanti al fine di permettere al cuore di sostenere l'aumento del ritorno venoso senza che ciò comporti un aumento significativo delle pressioni di riempimento ventricolare. Un aumento della velocità di rilasciamento ventricolare è essenziale per garantire un adeguato riempimento diastolico in corso di tachicardia. L'importanza di questo meccanismo diviene evidente nei pazienti con disfunzione diastolica da alterato rilasciamento; in questo caso, infatti, l'aumento eccessivo della frequenza cardiaca può essere mal sopportato e ciò può condurre ad improprie elevazioni delle pressioni a monte delle camere cardiache. In una fase successiva, se il riempimento diastolico diviene insufficiente a garantire la portata cardiaca, si può manifestare una caduta della pressione arteriosa e della perfusione dei tessuti.

BIBLIOGRAFIA

1. Ross J, jr: Mechanisms of cardiac contraction: What roles for preload, afterload and inotropic state in heart failure? *Eur Heart J* 1983;4:19-28.
2. Braunwald E, Ross J, Jr, Sonnenblick: *Mechanisms of Contraction of the Normal and Failing Heart*. Boston: Little Brown, 1976.
3. Ross J, Jr, Sonnenblick EH, Covell JW, et al: Architecture of the heart in systole and in diastole: Technique of rapid fixation and analysis of left ventricular geometry. *Circ Res* 1967;21:409-421.
4. Schiller NB, Foster E: Analysis of left ventricular systolic function. *Heart* 1996;75 (Suppl 2):17-26.
5. Sonnenblick EH, Skelton CN, Spotnitz WD, Feldman D: Redefinition of the ultrastructural basis of cardiac-length-tension relations. *Circulation* 1973;48 (Suppl 4):65.
6. Katz AM: *Physiology of the Heart*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
7. Sarnoff SJ, Berglund E: Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. *Circulation* 1954;9:706.
8. Braunwald E, Frahm CJ: Studies on Starling's law of the heart. IV. Observations on hemodynamic functions of left atrium in man. *Circulation* 1961;24:633-642.
9. Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Graphical analysis of cardiac output regulation. Guyton AC, Jones CE, Lobwan TG (eds). *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia: WB Saunders, 1973:237-252.
10. Gilbert JC, Glantz SA: Determinants of left ventricular filling and of diastolic pressure-volume relation. *Circ Res* 1989;64:827-852.
11. Stevenson LW: Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999;1:251-257.
12. Shimizu G, Zile MR, Blaustein AS, Gaasch WH: Left ventricular chamber filling and midwall fiber lengthening in patients with left ventricular hypertrophy: Overestimation of fiber velocities by conventional midwall measurements. *Circulation* 1985;71:266-272.
13. Poliner LR, Deheer GJ, Lewis SE, et al: Left ventricular performance in normal subjects: A comparison of the responses to exercise in upright and supine position. *Circulation* 1980;62:528-534.
14. Ross J, jr: *Understanding the Heart and its Diseases*. New York; McGraw Hill 1976.
15. Ross J, Jr, Covell JW, Sonnenblick EH, Braunwald E: Contractile state of the heart characterized by force-velocity relations in variably afterloaded and isovolumic beats. *Circ Res* 1966;18:149-163.
16. Burns JW, Covell JW, Ross J, Jr: Mechanisms of isotonic left ventricular contractions. *Am J Physiol* 1973;224:725-732.
17. Landsberg A, Sideman S: Mechanical regulation of cardiac muscle by coupling calcium kinetics with cross-bridge cycling. *Am J Physiol* 1994;267:H779-H795.
18. Laskey WK, Kussmaul WG, Martin JL, et al: Characteristics of vascular hydraulic load in patients with heart failure. *Circulation* 1985;72:61-71.
19. Ford LE: Mechanical manifestations of activation in cardiac muscle. *Circ Res* 1991;68:621-637.

20. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Gillebert TC: Load dependence of left ventricular contraction and relaxation. Effects of caffeine. *Basic Res Cardiol* 1999;94:284-293.
21. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Gillebert TC: Afterload-induced changes in myocardial relaxation: A mechanism of diastolic dysfunction. *Cardiovasc Res* 1999;43:344-353.
22. Von Anrep G: On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body. *J Physiol (Lond)*; 1912;45:307-317.
23. Ross J, jr: Afterload mismatch and preload reserve: A conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Prog Cardiovasc Dis* 1976;18:255-164.
24. Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG: Relaxation-systolic pressure relation. A load-independent assessment of left ventricular contractility. *Circulation* 1997;95:745-752.
25. Nichols WW, Edwards DG: Arterial elastance and wave reflection augmentation of systolic blood pressure: deleterious effects and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001;6:5-21.
26. Milnor WR: Arterial impedance as ventricular afterload. *Circ Res* 1975;36:565-570.
27. Opie LH: Regulation of myocardial contractility. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995 26 (Suppl 1):S1-S9.
28. Beuckelmann DJ, Nabauer M, Erdmann E: Intracellular calcium handling in isolated ventricular myocardium. *Circulation* 1992;85:1046-1055.
29. Nakao K, Minobe W, Roden R, et al: Myosin heavy chain gene expression in human heart failure. *J Clin Invest* 1997;100:2362-2370.
30. Fitzsimons DP, Patel JR, Moss RL: Role of myosin heavy chain composition in kinetics of force development and relaxation in rat myocardium. *J Physiol* 1998;513:171-183.
31. Trautwein W, Heshler J: Regulation of cardiac L-type calcium current by phosphorylation and G proteins. *Annu Rev Physiol* 1990;52:257-274.
32. Zhang R, Zhao J, Mandveno A, Potter JD: Cardiac troponin I phosphorylation increases the rate of cardiac muscle relaxation. *Circ Res* 1995;76:1028-1035.
33. Solaro RJ, Moir AJR, Perry AV: Phosphorylation of troponin I and the inotropic effect of adrenaline in the perfused rabbit heart. *Nature* 1976;262:615-617.
34. Wier WG, Yue DT: Intracellular calcium transients underlying the short-term force-interval relation in ferret ventricular myocardium. *J Physiol* 1986;376:507-530.
35. Mulieri LA, Hasenfuss G, Leavitt B, Allen PD, Alpert NR: Altered myocardial force-frequency relation in human heart failure. *Circulation* 1992;85:1743-1750.
36. Hasenfuss G, Holubarsh C, Hermann HP, Astheimer K, Pieske B, Just H: Influence of the force frequency-relation on hemodynamics and left ventricular function in patients with nonfailing hearts and patients with failing dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1994;15:164-170.
37. Vatner SF, Monroe RG, McRitchie RJ: Effects of anesthesia, tachycardia, and autonomic blockade on the Anrep effect in intact dogs. *Am J Physiol* 1974;226:1450-1456.
38. Gamble WJ, La Farge CG, Fyler DC, Weisul J, Monroe RG: Regional coronary venous oxygen saturation and myocardial oxygen tension following abrupt changes in ventricular pressure in the isolated dog heart. *Circ Res* 1974;34:672-681.
39. Allens DG, Kentish JC: The cellular basis of the length-tension relationship in cardiac muscle. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17:821-840.
40. Nichols CG, Hanck DA, Jewell BR: The Anrep effect: An intrinsic myocardial mechanism. *Can J Physiol Pharmacol* 1988;66:924-929.
41. Wood EH, Hepner RL, Weidmann S: Inotropic effects of electrical currents. *Circ Res* 1969;24:409-445.
42. Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Shah AM: Paracrine coronary endothelial control of left ventricular function in humans. *Circulation* 1995;92:2119-2126.
43. Quinones MA, Gaasch WH, Alexander JK: Influence of acute changes in preload, afterload, contractile state, and heart rate on ejection and isovolumic indices of myocardial contractility in man. *Circulation* 1976;53:293-302.
44. Mahaler F, Ross J, Jr, O'Rourke RA, Covell JW: Effects of changes in preload, afterload, inotropic state on ejection and isovolumic phase measures of contractility in the conscious dog. *Am J Cardiol* 1975;35:626-634.
45. Ross J, jr, Linhart JW, Braunwald E: Effects of changing heart rate by electrical stimulation of the right atrium in man: Studies at rest, during muscular exercise, and with isoproterenol. *Circulation* 1965;32:549-558.