

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA DI TECNICO DELLA FISIOPATOLOGIA
CARDIOCIRCOLATORIA E PERFUSIONE CARDIOVASCOLARE

***PROTEZIONE MIOCARDICA :
TECNICHE E SOLUZIONI IMPIEGATE***

Relatore: **chiar.mo prof. Paolo Biglioli**
Correlatore: **Fabiana Rossi**

TESI DI LAUREA di
FRANCESCO GIGLIARANO
Matricola n. 648133

ANNO ACCADEMICO 2004/2005

Indice

Capitolo I

Introduzione cardioplegia.....pag. 5

Capitolo II

Introduzione anatomia e fisiologia del cuore.....pag. 6

2.1 Cenni di anatomia del cuore.....pag. 7

2.2 Struttura del cuore.....pag. 9

2.3 Vascolarizzazione del cuore.....pag.10

2.4 Anatomia del sistema di conduzione del cuore...pag.12

2.5 Fisiologia della contrazione cardiaca.....pag.15

2.6 Contrazione del ventricolo in toto.....pag.19

2.7 Regolazione della gittata cardiaca.....pag.21

2.8 Fisiologia della circolazione coronarica.....pag.23

2.9 Fisiologia del sistema di conduzione del cuore..pag.27

Capitolo III

Ischemia miocardica e danno da riperfusione.....pag.33

3.1 Fisiopatologia dell'ischemia miocardica.....pag.33

3.2 Fattori determinanti dell'ischemia miocardica....pag.34

3.3 Effetti dell'ischemia a livello miocardico.....pag.35

3.4 Effetti sulla funzione diastolica.....pag.38

3.5 Sindrome da riperfusione.....pag.40

3.5 Fenomeno del calcio paradossoso.....pag.41

3.6 Ruolo dei radicali liberi nel danno da

riperfusion.....pag.42

Capitolo IV

4.1 Storia della cardioplegia.....pag.43

Capitolo V

Metodiche di cardioplegia e diverse soluzioni adottate...

.....pag.47

5.1 Soluzioni cardioplegiche e vie di somministrazione...

.....pag.47

5.2 Fasi dell'arresto cardioplegico.....pag.49

5.3 Soluzione Custudiol.....pag.50

5.4 Soluzione Buckberg.....pag.54

5.5 Soluzione St. Thomas.....pag.59

5.6 Soluzione Calafiore.....pag.63

Capitolo VI

6.1 Conclusioni.....pag.66

Bibliografia.....pag.67

Dedico questo lavoro , ai miei genitori che in questi tre anni , lontano da casa , non mi hanno mai fatto mancare il loro affetto . Ringrazio i miei fratellini , alla famiglia Rizzo per la loro presenza , sempre costante nella mia vita .

Ringrazio Fabiana , la mia correlatrice e tutti i perfusionisti del Monzino , per gli insegnamenti ricevuti e per avermi sopportato per tutti questi anni .

E infine ringrazio gli amici del Modena , per il costante supporto "morale" .

Introduzione

Nell'ambito della cardiocirurgia , la cardioplegia , ha suscitato sempre un notevole interesse ed è stato campo di ricerca scientifica .

Al fine di una corretta riuscita di un intervento cardiocirurgico e' necessario raggiungere due obiettivi:

1. realizzare un'adeguata correzione chirurgica ;

2. limitare o evitare il danno miocardio intraoperatorio .

Per raggiungere tali risultati è necessario isolare la circolazione coronarica , mediante clampaggio aortico , in modo da ottenere un campo operatorio esangue .

Per ovviare le problematiche correlate al clampaggio aortico è necessario indurre l'arresto cardiaco , mediante cardioplegia , offrendo protezione al tessuto miocardio durante il periodo ischemico .

La cardioplegia permette di ridurre al minimo il metabolismo del miocardio , attraverso l'infusione di soluzioni prevalentemente fredde nel letto vascolare coronarico .

Metodiche alternative relative alla protezione coronarica , sono state sviluppate nel corso del tempo ma la pratica della cardioplegia è risultata essere quella che più di tutte risponde all'obiettivo di un rapido arresto del miocardio , evitando il rischio di un danno ischemico significativo .

Le tre componenti della protezione miocardica , mediante l'uso di soluzioni farmacologiche , sono :

1. la scelta di una soluzione efficace ;
2. il mantenimento di un'inattività elettromeccanica ;
3. l'uso dell'ipotermia profonda locale .

Una corretta perfusione cardioplegica deve essere sicura , ripetibile , semplice , controllabile nei suoi parametri .

Nel corso del tempo , si è assistito ad uno sviluppo di tecniche e di nuove soluzioni che sono orientate ad annullare o almeno a migliorare il danno ischemico .

Lo scopo di questo lavoro sarà quello di definire i passi che hanno segnato lo sviluppo di questa pratica e quello di descrivere le diverse metodiche che oggi vengono impiegate nella maggior parte dei diversi centri di cardiocirurgia nel mondo .

Introduzione di anatomia e fisiologia del cuore

Organo aerobio, il cuore trae dal sangue che lo perfonde , i substrati energetici necessari per la sua funzione contrattile ; soprattutto dalla estrazione degli acidi grassi e del glucosio .

Il consumo di ossigeno cardiaco (MV_{O_2}) è dunque un metodo accurato di misura del metabolismo in toto del cuore che batte . Tale metabolismo consiste essenzialmente , in una serie di reazioni chimiche che , attraverso la demolizione dei vari substrati , portano

alla formazione di H₂O e di CO₂ , in presenza di ossigeno . La liberazione dell'energia intrinseca contenuta nei substrati , porta alla produzione di calore ed energia chimica, l'ATP , l'elemento essenziale per la contrazione cardiaca . Questo processo avviene inizialmente nel citoplasma , poi soprattutto nella matrice mitocondriale .

Mediante l'utilizzazione dei substrati , il cuore è in grado di svolgere la sua attività , che consiste nell'utilizzo del ritorno venoso in diastole per sviluppare nella sistole seguente tensione attiva per perfondere sangue alla circolazione , polmonare , coronarica e soprattutto sistemica .

Per questa azione il meccanismo fondamentale , è l'unione dei filamenti di actina con quelli di miosina , unione resa possibile dai movimenti ionici che ritmicamente si verificano attraverso la membrana cellulare .

Cenni di anatomia del cuore

Il cuore è un organo cavo , posto nella parte mediana della cavità toracica , circondato da un sacco fibroso , il pericardio , e situato nel mediastino anteriore fra i due polmoni . Il cuore ha la forma di un cono con base superiore e asse obliquo in avanti , in basso e a sinistra . Pesa nell'adulto 250/300 g. e misura 13/15 cm in lunghezza , 9/10 cm in larghezza e circa 6 cm di spessore. Questi dati variano naturalmente con l'età il sesso e la costituzione fisica . Il cuore si divide in due cavità , la destra dove circola sangue venoso e la sinistra dove circola sangue arterioso . Ciascuna di queste cavità è costituita

da una parte superiore , l'atrio , a pareti sottili , e da una parte inferiore , il ventricolo , a pareti più spesse . Ciascun atrio comunica con il ventricolo corrispondente per mezzo di specifiche valvole e attraverso un'ampia apertura , l'orificio atrio-ventricolare ; il cuore destro è separato dal cuore sinistro da un setto longitudinale chiamato interatriale , in corrispondenza degli atri ed interventricolare , in corrispondenza dei ventricoli . Il cuore all'esterno presenta una faccia sternocostale , una faccia diaframmatica , una base rivolta in dietro ed in alto , un margine destro , un margine sinistro e un apice inferiore ; la porzione atriale è divisa da quella ventricolare dal solco coronario che circonda ad anello tutto il cuore . Le cavità atriali hanno una forma molto irregolare , una capacità di 150/200 ml ed una parete sottile e liscia , eccetto in corrispondenza delle auricole dove si notano dei rilievi muscolari disposti parallelamente e denominati muscoli pettinati . Il setto interatriale presenta una porzione fibrosa priva di tessuto muscolare che corrisponde al foro ovale del feto ; la parete anteriore di ogni atrio è occupata dall'orificio atrioventricolare . L'atrio destro presenta nella parete superiore l'orificio di sbocco della vena cava superiore , del diametro di 18-22 mm ; nella parete posteriore l'orificio di sbocco della vena cava inferiore del diametro di circa 30 mm ; inferiormente a questo orificio quello del seno coronario di 10-12 mm; nella parete laterale si trova l'auricola . L'atrio sinistro presenta sulla parete posteriore lo sbocco delle quattro vene polmonari del diametro di circa 15 mm e sulla parete laterale l'apertura dell'auricola . Le cavità ventricolari hanno una forma di cono , appiattito nella faccia settale con una capacità di 150/200 ml e pareti assai più spesse di quelle degli atri . Il ventricolo sinistro è quello che possiede , tra tutte le sezioni cardiache la parete più spessa in quanto necessita maggiore forza per eiettare il sangue nella circolazione arteriosa sistemica (vedi successivamente legge di Laplace) . La loro superficie interna è assai irregolare per la presenza di rilievi muscolari denominati colonne carnose , la base di ciascun ventricolo è occupata dall'orificio atrioventricolare e davanti a questo l'orificio arterioso ; tutti questi orifici sono provvisti di valvole . Le valvole atrioventricolari hanno la forma di un imbuto membranoso inserito al contorno dell'orificio e sporgente nel ventricolo ; alcune incisore tre a destra e uno a sinistra , dividono la parete dell'imbuto in cuspidi alla cui faccia esterna si inseriscono , fino ai margini liberi , le corde tendinee dei muscoli papillari ; vi sono perciò tre cuspidi a destra (valvola tricuspide) e due cuspidi a sinistra (valvola bicuspidale o mitrale) . Queste strutture fanno in modo che il sangue possa defluire dagli atri ai ventricoli , ma non possa fare il percorso inverso durante la contrazione dei ventricoli .

Struttura del cuore

Il cuore è costituito da tre tuniche , l'epicardio , il miocardio e l'endocardio ; l'epicardio è il foglietto viscerale del pericardio ed è costituito da una sottile lamina connettivale ricoperta da mesotelio ; l'endocardio è una membrana sottile che tappezza le cavità cardiache ed è costituita da una lamina connettivale ricoperta da endotelio . Il miocardio è lo strato più spesso delle pareti cardiache ed è costituito da uno scheletro fibroso al quale sono ancorate le lamine di tessuto muscolare miocardio . Lo scheletro del cuore è costituito da quattro anelli di tessuto fibroso compatto che delimitano gli orifici arteriosi e venosi della base dei ventricoli e che in parte sono collegati fra di loro da connettivo fibroso (trigoni fibrosi) . Gli anelli fibrosi venosi danno attacco alle cuspidi delle valvole atrioventricolari , mentre quelli arteriosi danno attacco ai lembi delle valvole semilunari aortica e polmonare .

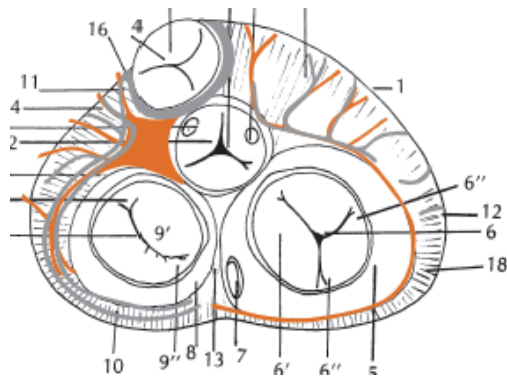


Fig. 1.11. Base dei ventricoli, vista dall'alto, per dimostrare gli orifici atrio-ventricolari e gli orifici arteriosi. (1) Pericardio, uncinato e spostato lateralmente; (2) orifizio aortico con le sue valvole semilunari; (2') nodulo di Aranzio; (3) orifizio dell'arteria coronaria sinistra; (3') orifizio dell'arteria coronaria destra; (4) orifizio del tronco polmonare con le sue valvole semilunari; (4') noduli di Morgagni; (5) atrio destro; (6) orifizio atrio-ventricolare destro, con: (6') cuspidi della valvola tricuspide; (6'') linguette valvolari accessorie; (7) orifizio del seno coronario, con la valvola di Tebesio; (8) atrio sinistro; (9) orifizio atrio-ventricolare sinistro, con 9' le due cuspidi della mitrale; (9'') linguette valvolari accessorie; (10) vena cardiaca magna; (11) piccole vene cardiache; (12) vene di Galeno; (13) sezione del setto interatriale; (14) ventricolo sinistro; (15) ventricolo destro; (16) ramo interventricolare dell'arteria coronaria sinistra; (17) ramo circonflesso della stessa arteria; (18) arteria coronaria destra.

Vascolarizzazione del cuore

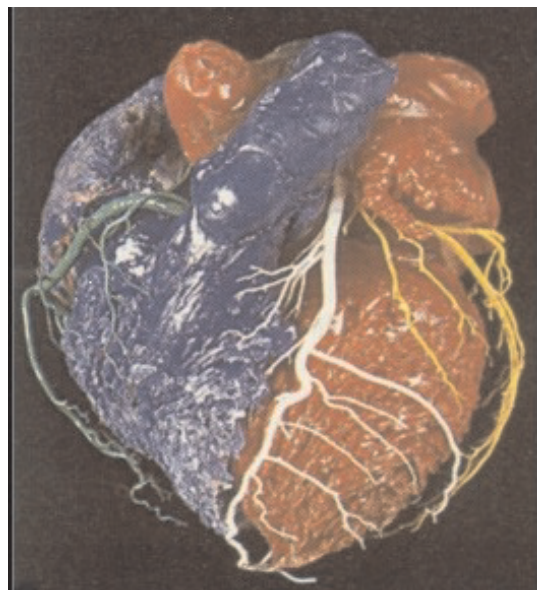
Il cuore riceve il sangue dalle arterie coronarie , destra e sinistra , che nascono dall'aorta in corrispondenza delle valvole semilunari . L'arteria coronaria di sinistra si dirige per breve tratto verso sinistra dando dei rami per l'atrio sinistro e poi si divide in due rami , l'arteria interventricolare sinistra che scende nel solco interventricolare anteriore , contorna il margine destro del cuore e termina sulla faccia posteriore e l'arteria circonflessa che si porta orizzontalmente verso sinistra e dà dei rami per l'atrio sinistro e dei rami discendenti per il ventricolo sinistro .

L'arteria coronaria destra si porta orizzontalmente a destra e raggiunge il solco interventricolare posteriore fin quasi all'apice dando rami per l'atrio e il ventricolo destro . Le arteriose degli atri sono relativamente lunghe e flessuose ; il setto interatriale è irrorato dal ramo striale destro ; le arteriole dei ventricoli penetrano nel miocardio dove terminano formando piccoli ciuffi ; il setto interventricolare è irrorato nel terzo

posteriore dall'arteria coronaria destra e nei due terzi anteriori dall'arteria coronaria sinistra .

Riassumendo , l'arteria coronaria sinistra irroro quasi tutto il ventricolo sinistro , la porzione anteriore del setto e un piccolo tratto della parete anteriore del ventricolo destro ; l'arteria coronaria destra irroro la inoltre i muscoli papillari posteriori sinistri e anteriori maggior parte del ventricolo destro , la porzione posteriore del setto e gran parte della parete posteriore del ventricolo sinistro ; destri ricevono sangue da ambedue le arterie coronarie ed il sistema di conduzione possiede vasi sanguigni propri forniti principalmente dall'arterie coronarie destra . Le vene coronarie decorrono generalmente in parallelo con i rami delle arterie coronarie e confluiscono nel seno coronario , voluminoso tronco venoso posto nel solco coronario della faccia diaframmatici del cuore che sbocca nell'atrio destro . Il principale affluente del seno coronario è la grande vena cardiaca che inizia all'apice , percorre il solco interventricolare anteriore , raggiunge il solco coronario dove piega a sinistra per imboccare a pieno canale il seno coronario . La vena cardiaca media nasce anch'essa alla punta del cuore , percorre la parte posteriore del solco coronario e raggiunge il seno coronario alla sua estremità distale ; altre vene sboccano nel seno coronario , ma alcune si aprono direttamente nelle cavità cardiache , nell'atrio e nel ventricolo destro (vene di Tebesio) .

I vasi linfatici del cuore sono molto numerosi ; vi è una fitta rete sottoendocardica , disposta su due piani nei ventricoli , che si estende anche alle strutture valvolari ; da questa rete prendono origine numerosi vasi che attraversano il miocardio e raggiungono l'epicardio . A sua volta il miocardio ha una fitta rete linfatica che decorre nel connettivo interstiziale , circondando le fibre muscolari , e che comunica anch'essa con una terza rete disposta nell'epicardio dalla quale si formano grossi tronchi collettori che percorrono i solchi interventricolari anteriori posteriori ed il solco coronario .



Anatomia del sistema di conduzione e innervazione del cuore

L'attivazione normale del cuore inizia dal nodo del seno . Il nodo del seno è una struttura cilindrica lunga 15 x 5 mm , situata a livello della giunzione fra vena cava superiore e atrio destro . Esso è costituito da almeno tre tipi di cellule , di cui quelle funzionalmente più importanti sono le cellule P , pacemaker o segnalassi .

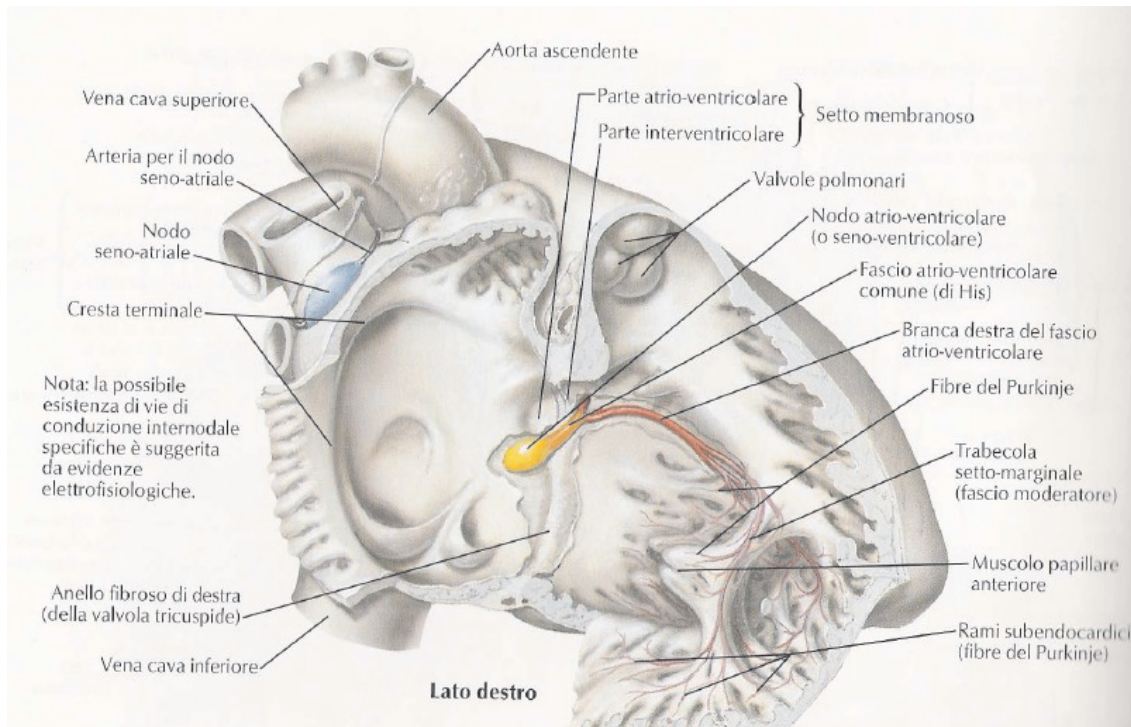
Queste cellule hanno la proprietà di depolarizzarsi spontaneamente a intervalli regolari , con una frequenza che è condizionata principalmente da due fattori : dalla attività del sistema nervoso autonomo e dalle richieste emodinamiche dell'organismo . L'impulso sorto a livello del nodo del seno si diffonde negli atri e raggiunge il nodo atrioventricolare .

È stata affermata , ma non compiutamente dimostrata , l'esistenza a livello atriale di alcuni fasci costituiti da cellule specializzate (distinte da quelle contrattili) ; lungo queste "vie internodali" , che connetterebbero il nodo del seno con il nodo atrioventricolare , l'impulso procederebbe più velocemente che nel miocardio comune . Specializzate , ma sede di rallentamento della velocità di conduzione , sono le cellule che costituiscono il nodo atrioventricolare (A-V) attraverso il quale l'impulso proveniente dagli atri può giungere ai ventricoli . Il nodo A-V , unica struttura muscolare che unisce fisiologicamente atri e ventricoli , è sito alla base del setto

interatriale , a ridosso dell'anulus tricuspideale , 1-2 cm avanti al seno coronarico . Superato il nodo A-V , l'impulso prosegue attraverso il fascio di His , le sue due branche ed il sistema di Purkinje . Fascio di His , branche sistema di Purkinje sono costituiti da tessuto di conduzione specializzato , in particolare le cellule di Purkinje . L'insieme formato dal nodo atrioventricolare e dal tronco comune del fascio di His viene spesso denominato "giunzione atrioventricolare" . Il fascio di His è lungo circa 15 mm : nasce dal bordo antero-inferiore del nodo A-V e , correndo lungo la parte membranosa del setto interventricolare , raggiunge la sua struttura muscolare .

Qui originano le branche . La branca destra è un fascio sottile , ben individualizzato , che scende lungo il lato destro della porzione muscolare del setto interventricolare . La branca sinistra è rappresentata invece da una serie di fibre che si diramano dal fascio di His correndo lungo il lato sinistro del setto interventricolare muscolare . L'anatomia della branca sinistra mostra una spiccata variabilità individuale . Anche se ai fini clinici è utile considerare la presenza di due principali fascicoli (rispettivamente il fascicolo anteriore e il fascicolo posteriore) , è per lo più impossibile individuare nell'ambito della branca sinistra suddivisioni costanti e ben definite da un punto di vista anatomico . In prossimità dell'apice dei due ventricoli , branca destra e branca sinistra si suddividono in molti fascetti , che danno origine a una fitta rete di fibre , la quale si distribuisce sulla superficie endocardica dei ventricoli : è il sistema di Purkinje .

Il sistema di Purkinje è in stretta connessione con le cellule miocardiche contrattili : a loro trasmette finalmente l'impulso dal quale prenderà l'avvio l'attività meccanica dei ventricoli . La funzione emodinamica del cuore si realizza in maniera ottimale solo quando la contrazione atriale e la contrazione ventricolare si susseguono con la sequenza che risulta dall'ordinata trasmissione dell'impulso dal nodo del seno ai ventricoli attraverso il tessuto atriale , il nodo A-V , il fascio di His , le branche e la rete di Purkinje . Il nodo del seno viene irrorato da una arteria centrale , che prende origine in circa la metà dei casi dalla coronaria destra , nell'altra metà dalla arteria circonflessa della coronaria sinistra . Il nodo A-V è irrorato da una arteria che origina dalla coronaria destra . Il fascio di His è irrorato per lo più da vari rami della coronaria sinistra .



Il miocardio è costituito da tessuto muscolare striato involontario , caratterizzato sul piano fisiologico dall'insorgenza spontanea della contrazione che è ritmica ed è determinata dal sistema di conduzione atrioventricolare . Il cuore riceve una duplice innervazione , parasimpatica attraverso il nervo vago , con azione rallentante sul ritmo cardiaco , e ortosimpatica con azione accelerante .

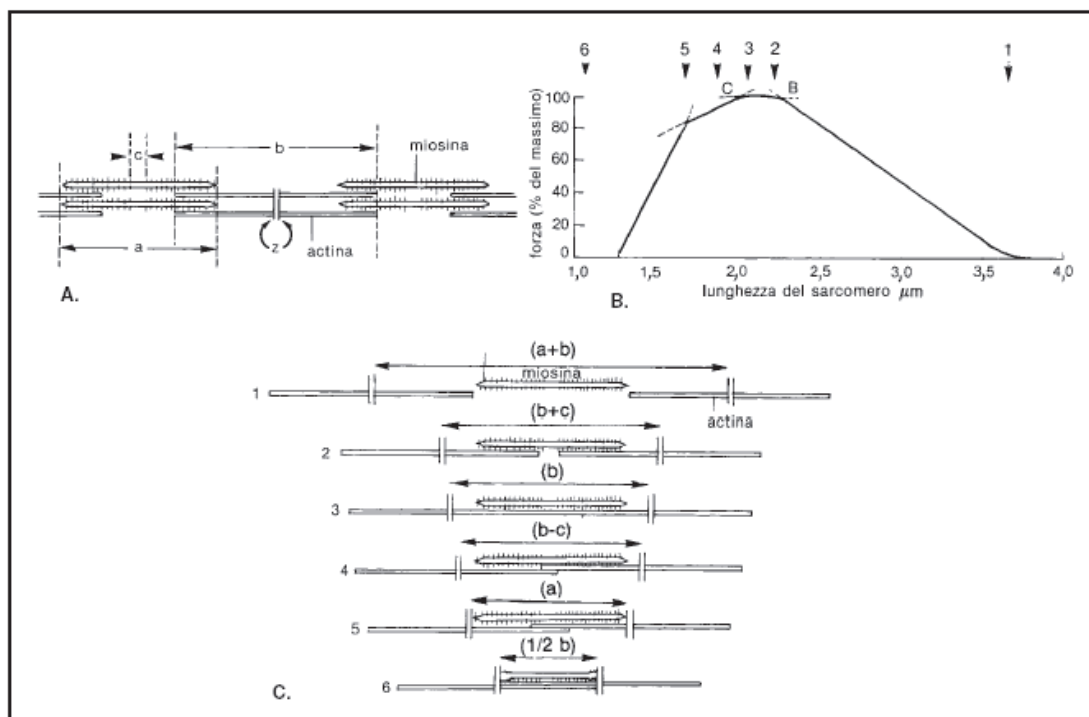
Essi formano il plesso cardiaco che presenta una parte superficiale nella regione ventro-caudale dell'arco aortico ed una parte profonda dietro all'arco dell'aorta .

Fisiologia della contrazione cardiaca

Le proprietà descritte delle fibre muscolari cardiache sono interpretabili a livello cellulare e molecolare . Le cellule miocardiche contengono fasci di miofibrille , disposte lungo l'asse maggiore della cellula . Le miofibrille sono costituite da una serie di *sarcomeri* , minuscoli cilindri che rappresentano la più piccola unità contrattile del miocardio.

Il sarcomero è costituito essenzialmente da due proteine filamentose , l'actina e la miosina , disposte parallelamente all'asse maggiore del sarcomero . I filamenti di miosina occupano il centro del sarcomero . I filamenti di actina sono invece saldamente fissati alle due estremità del sarcomero stesso , le bande Z . In condizioni di riposo , actina e miosina si sovrappongono in parte , costituendo la banda scura A visibile al microscopio . Le bande chiare I sono invece costituite da filamenti di actina soltanto che contengono un enzima capace di scindere l'ATP . Durante la contrazione , grazie all'energia liberata dall'ATP , questi ponti si saldano e si sciolgono ciclicamente , facendo scorrere con forza i filamenti di actina verso quelli di miosina . In tal modo le bande Z si avvicinano , il sarcomero si accorcia e così pure si accorciano in toto le fibre miocardiche . La velocità e la forza dello scivolamento dipendono dal numero di ponti che si possono attivare contemporaneamente . Il numero di ponti dipende a sua volta dalla sovrapposizione reciproca di actina e miosina all'inizio della contrazione e quindi

dalla lunghezza iniziale del sarcomero . La lunghezza ottimale è compresa tra 2,0 e 2,2 m . Al di sotto di tale lunghezza i filamenti di actina tendono a sovrapporsi tra loro al centro del sarcomero , riducendo così la possibilità di ponti con la miosina . Al di sopra di 2,2 m i filamenti di actina si allontanano dal centro del sarcomero e anche in questo caso si riduce la sovrapposizione con la miosina (vedi grafico) .



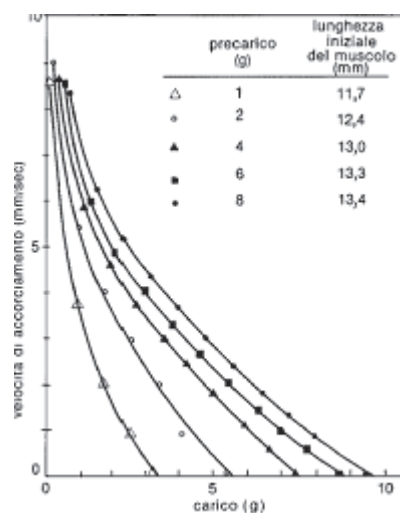
In condizioni di rilasciamento (diastole) la formazione dei ponti è inibita da due proteine associate ai filamenti di astina : tropomiosina e troponina .

Quando la cellula miocardica viene eccitata , questa inibizione viene rimossa , grazie all'azione degli ioni calcio , che si legano alla troponina e ne modificano la struttura .

Più in dettaglio la successione degli eventi è la seguente :

durante la fase di plateau del potenziale d'azione elettrico , una piccola quantità di Ca^{++} attraversa la membrana cellulare e raggiunge il reticolo sarcoplasmatico , un sistema di tubuli intracellulari che avvolge le miofibrille . Eccitato dal modesto flusso di Ca^{++} proveniente dall'esterno , il reticolo libera massicciamente gli ioni calcio che contiene , lasciandoli diffondere verso le miofibrille , dove appunto si legano alla troponina e disinibiscono la formazione di ponti . In sostanza si verifica un'amplificazione a cascata , che libera la quantità di Ca^{++} necessaria per avviare la contrazione . L'accoppiamento tra eccitazione elettrica della cellula e contrazione meccanica dipende dunque da un

flusso di Ca^{++} verso le miofibrille . Poi il reticolo sarcoplasmatico , grazie a una pompa ionica che consuma ATP , riprende ad accumulare attivamente Ca^{++} , riducendone la concentrazione nelle miofibrille , sino a che prevale nuovamente l'inibizione di troponina e tropomiosina : ha inizio così la distensione . Contemporaneamente anche attraverso la membrana cellulare viene espulsa la piccola quota di Ca^{++} entrata in precedenza , sempre con processi attivi che consumano energia , sino a quando la cellula è pronta per una nuova contrazione . Si deve sottolineare un preciso rapporto : quanto maggiore è il flusso di Ca^{++} verso le miofibrille , tanto maggiore è la velocità con cui si formano e si sciolgono ciclicamente i ponti tra actina e miosina . Ciò equivale a una maggiore velocità di contrazione a parità di altri fattori . È facile a questo punto tracciare le corrispondenze tra le proprietà meccaniche delle fibre miocardiche e gli eventi cellulari che le determinano . La curva forza-velocità dipende dalla lunghezza iniziale delle fibre perché da questa dipende il grado di sovrapposizione di actina e miosina . Aumentando la lunghezza iniziale delle fibre (sino a che il sarcomero raggiunge 2,2 μm) aumenta il numero di ponti che si formano e quindi la forza della contrazione a parità di velocità . Al di sopra di 2,2 μm tornano a ridursi di numero i ponti e quindi anche la forza sviluppata . La curva forza-velocità dipende anche , come si è visto , dalla stimolazione isotropa . Questa agisce aumentando il flusso di Ca^{++} verso le miofibrille e quindi aumentando la velocità dello scorrimento di actina e miosina . Perciò la stimolazione inotropa aumenta anche la velocità massima di contrazione (a carico zero) per qualsiasi lunghezza iniziale delle fibre .



Il grafico riporta cinque curve di forza-velocità ottenute stirando progressivamente il muscolo cardiaco a riposo con un piccolo peso (precarico).

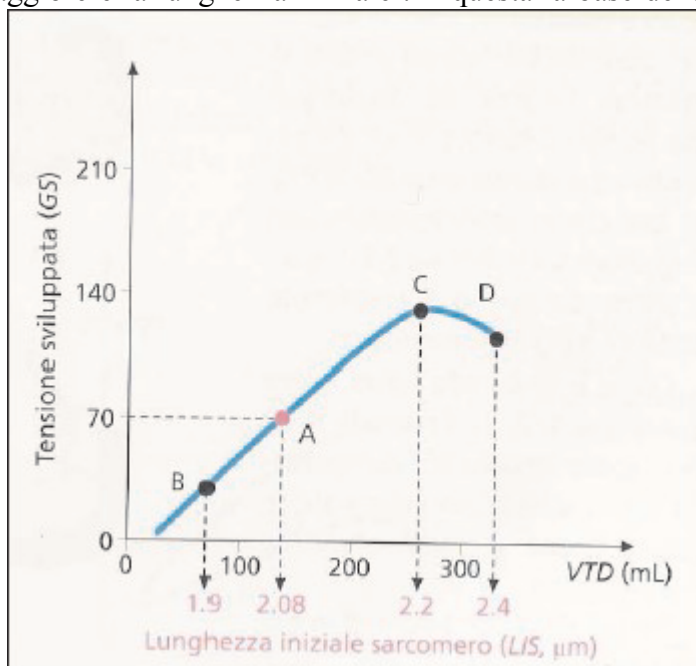
In tal modo la lunghezza iniziale del muscolo aumenta progressivamente, dalla curva con (basale) a quella con • (massima lunghezza iniziale). Per ogni determinato carico cui il muscolo è sottoposto durante la contrazione, la velocità di accorciamento risulta tanto maggiore quanto maggiore è la lunghezza iniziale. È questa la base della legge di Starling.

La legge di Frank Starling afferma appunto che la tensione attiva sviluppata nel passaggio dalla fase di rilasciamento a quella di contrazione, dipende dalla lunghezza iniziale delle fibre del miocardio. Questo aumento della tensione sviluppata viene causato da:

- aumento della sensibilità del meccanismo contrattile

- indotto dallo stiramento del sarcomero;

- aumento della corrispondenza spaziale tra siti di actina e miosina che interagiscono nella contrazione muscolare.



Contrazione del ventricolo in toto

Per passare dalla contrazione “lineare” del muscolo papillare isolato a quella “tridimensionale” dei ventricoli *in toto* , è necessario illustrare alcuni concetti . Il volume e la pressione delle cavità ventricolari sono analoghi rispettivamente alla lunghezza e alla tensione delle fibre nel muscolo isolato . Oltre a ciò , occorre tener conto della geometria ventricolare , che nella trattazione che segue , per semplicità , verrà ricondotta a quella di una sfera . Nel ventricolo *in toto* la lunghezza delle fibre a riposo dipende dal volume di riempimento ventricolare in telediastole , che assume perciò il significato fisiologico di *precarico* (preload) . Quanto più aumenta il riempimento in diastole , tanto maggiore è l'accorciamento successivo delle fibre e quindi l'espulsione . Inoltre , per ovvie ragioni geometriche , un ventricolo dilatato espelle una gettata sistolica maggiore anche a parità di accorciamento delle fibre che lo costituiscono . Il volume di riempimento è a sua volta in relazione con la pressione ventricolare in telediastole (pressione di riempimento) , che è più facile da misurare e viene perciò spesso utilizzata come espressione del precarico . La relazione tra pressione e volume di riempimento dipende dalle caratteristiche di distensibilità del ventricolo in diastole , di cui si parlerà più avanti . Lo *stato isotropo* , o contrattilità del ventricolo *in toto* , è quello medio delle singole fibre e dipende essenzialmente dalle condizioni metaboliche dei vari elementi ; dipende però anche dal sincronismo nella contrazione dei diversi settori ventricolari . Più complessa è la definizione del carico sopportato dalle fibre durante la contrazione del ventricolo *in toto* o *postcarico* (afterload) : in sostanza è l'insieme delle resistenze che il ventricolo deve superare per espellere il sangue . In termini più rigorosi esso equivale allo stress o *sforzo* di parete (forza per unità di superficie trasversa della parete) . Lo sforzo di parete (secondo una legge fisica che porta il nome del grande fisico francese settecentesco Pierre Simon de Laplace) è uguale al prodotto della pressione endocavitaria P per il raggio della cavità r , diviso per 2 volte lo spessore della parete h . In formula :

$$\sigma = Pr / 2h .$$

Un concetto basilare per la comprensione del **lavoro cardiaco** è la considerazione che la P all'interno della camera cardiaca (cioè di una struttura cava) non dipende solo dalla tensione presente

nella parete muscolare della stessa, ma dipende anche dalla geometria della camera, cioè il valore di P è espresso dalla **legge di Laplace**.

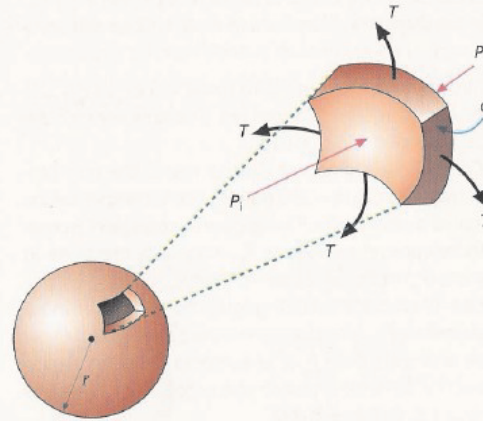
La legge di Laplace descrive la relazione fra pressione (P trasmurale: P_t) che tende a distendere la parete di una struttura cava e tensione (T) nella parete che le fa equilibrio:

$$T = P_t \cdot r / (2d)$$

$r/(2d)$ è la caratterizzazione geometrica della struttura cava

$P_t = P_i - P_e$ è la pressione trasmurale

T è la tensione che agisce per unità di area trasversa della parete.



Se ne deduce che il ventricolo sopporta un aumento di postcarico , sia per un aumento di pressione P (sovraccarico di pressione) , sia per un aumento del raggio r (cioè di volume V , sovraccarico di volume) . L'aumento di spessore della parete (h) riduce invece il postcarico .

Regolazione della gittata cardiaca

Il cuore adatta costantemente la propria gittata ai bisogni metabolici dell'organismo grazie al gioco combinato dei tre fattori che determinano la gittata sistolica (precarico , inotropismo , postcarico) e di un quarto fattore : la frequenza cardiaca .

In sintesi , il cuore aumenta la propria gittata , quando occorre (per es. , in corso di esercizio fisico) , soprattutto attraverso un aumento della frequenza cardiaca e della contrattilità , mentre il riempimento dei ventricoli viene mantenuto a valori normali grazie a un aumento del ritorno venoso . Gli ambiti entro cui possono avvenire utili aumenti della frequenza o della contrattilità prendono il nome di *riserva di frequenza* e *riserva di contrattilità* . Numerosi meccanismi di redistribuzione della massa di sangue circolante contribuiscono a impedire , in ogni circostanza , che il riempimento ventricolare (precarico) scenda al di sotto dei valori che garantiscono una normale efficienza della contrazione . All'inverso , il cuore può far fronte alle riduzioni della contrattilità o agli aumenti del postcarico attraverso un aumento del riempimento (precarico) che consenta di mantenere comunque a livelli adeguati l'efficacia della contrazione . Ovviamente esiste un limite , oltre il quale l'aumento di riempimento dei ventricoli è impossibile o per lo meno controproducente (perché lo stiramento delle fibre miocardiche è eccessivo e l'aumento di diametro ventricolare fa crescere troppo il postcarico) . L'ambito entro cui il riempimento può utilmente aumentare prende il nome di *riserva di precarico* .

A. Frequenza cardiaca . La gittata cardiaca è il prodotto della gittata sistolica per la frequenza cardiaca : perciò la frequenza cardiaca contribuisce in misura considerevole ad adeguare la gittata cardiaca in condizioni fisiologiche . Durante un esercizio fisico moderato , per esempio , la frequenza cardiaca aumenta parallelamente all'entità dello sforzo , mentre la gittata sistolica resta quasi costante o aumenta di poco . La frequenza cardiaca dipende dalla velocità di scarica del nodo del seno , il quale è sottoposto all'azione stimolante delle terminazioni nervose simpatiche e all'azione frenante di quelle vagali . La stimolazione nervosa del nodo del seno è opera di centri posti nel tronco cerebrale , a loro volta regolati da riflessi provenienti da varie zone del sistema

cardiovascolare . I centri cardiovascolari sono sottoposti anche a influenze provenienti da centri nervosi superiori e dalla corteccia cerebrale . La stimolazione simpatica del cuore , oltre ad aumentare la frequenza cardiaca , produce un aumento della forza contrattile del miocardio , cioè dell'inotropismo . Quando la frequenza cardiaca supera i 150-160 battiti/ min , la durata della diastole diviene troppo breve per consentire un buon riempimento del cuore . Di conseguenza la gettata sistolica diminuisce e ciò impedisce ulteriori aumenti della gettata cardiaca . È questo il limite della riserva di frequenza .

B. Precarico . Nell'esercizio fisico l'aumento di frequenza cardiaca produce , come si è detto , un cospicuo aumento della gettata : ciò avviene perché contemporaneamente aumenta il ritorno venoso . Infatti , se si fa aumentare artificialmente la frequenza cardiaca in un soggetto a riposo (per es. , stimolando elettricamente la contrazione del cuore con un catetere introdotto da una vena sino all'atrio destro) , la gettata cardiaca resta pressoché invariata sino alla frequenza di 150-160 battiti/min (dopo tale valore la gettata cardiaca comincia a diminuire): a riposo infatti il ritorno venoso resta costante e si suddivide perciò su di un numero maggiore di battiti al minuto , facendo diminuire il precarico e quindi la gettata sistolica , ragion per cui il prodotto dei due fattori non varia ($\text{frequenza} \times \text{gettata sistolica} = \text{gettata cardiaca}$) .

Fisiologia della circolazione coronarica

La circolazione coronarica nei suoi aspetti fisiologici e in quelli patologici costituisce uno dei più importanti argomenti dell'intero campo della medicina . Questo concetto è deducibile dal momento che le malattie delle arterie coronarie rappresentano circa un terzo di tutte le cause di morte .



In condizioni di riposo il flusso coronario nel soggetto umano è di circa 225 ml di sangue al minuto , corrispondenti a circa 0,8 ml /grammo di muscolo cardiaco , o al 4-5% della gittata cardiaca totale . Nello sforzo intenso il cuore aumenta la sua gittata fino a quattro ed anche sei volte e , per pompare questo sangue , deve vincere una pressione nelle arterie più alta di quella normale . In queste condizioni , il lavoro cardiaco può risultare aumentato anche di 6-8 volte . Il flusso sanguigno coronario , d'altra parte , aumenta fino a 4-5 volte per fornire quel maggior apporto nutritivo di cui il cuore ha bisogno . Ovviamente questo aumento non è dello stesso ordine di quello relativo a lavoro cardiaco , il che significa che il rapporto tra flusso sanguigno coronario e spesa energetica del cuore si riduce . Tuttavia per compensare questa deficienza relativa di apporto sanguigno , l'efficienza della contrazione aumenta .

Il flusso lungo il circolo coronarico è controllato pressoché interamente da una risposta vascolare intrinseca correlata alle esigenze nutritive della muscolatura cardiaca . Questo meccanismo funziona altrettanto bene sia nel cuore a normale innervazione che in quello denervato . Ogni volta che la forza aumenta , qualunque ne sia la causa , aumenta

simultaneamente la velocità del flusso sanguigno coronarico e , al contrario , quando l'attività cardiaca si riduce anche il flusso coronarico diminuisce .

Il flusso sanguigno nelle coronarie è regolato quasi esattamente in rapporto alle esigenze di ossigeno del muscolo cardiaco . In condizioni basali il consumo di O₂ (MVO₂) del ventricolo sinistro è di circa 6-8 ml al minuto per 100 g di tessuto . Questo consumo è fondamentale per il mantenimento della pompa ionica (NA , CA) e per la sintesi proteica . Esso è condizionato da una serie di fattori che presentano peso e quindi effetti differenti a seconda della condizione fisiopatologia in cui si trova il cuore . Questi aspetti sono stati approfonditi sia in campo fisiologico sia patologico e hanno portato all'identificazione dei fattori determinanti il MVO₂ del cuore .

Essi sono rappresentati da :

Consumo basale ;

Pressione sistolica (stress parete ventricolare) ;

Frequenza cardiaca ;

Stato isotropo ;

Accorciamento della parete muscolare contro carico .

Esiste una relazione quasi lineare tra il consumo di O₂ , la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa ; il raddoppio di una di queste variabili comporta un aumento del 100% del MVO₂ . Ed è importante ricordare che in condizioni normali la circolazione coronaria ha riserve sufficienti a soddisfare una domanda metabolica anche massimale . Uno degli aspetti che differenziano il circolo coronario da altri circoli distrettuali è , in particolare , la capacità di estrazione di O₂ . Ciò comporta che un aumento metabolico richiede come conseguenza un adeguato aumento di flusso e ciò spiega perché il flusso coronario può in determinate condizioni assumere valori specifici molto elevati (almeno quattro volte il valore basale) .

Sono stati individuati alcuni fattori determinanti il flusso coronario :

pressione di perfusione coronaria ;

resistenze arteriolari (autoregolazione) ;

resistenza compressiva (sistolica) e dei vasi coronarici intramurali ;

regolazione arteriolare neurogena o farmacologia .

A parità di pressione arteriosa media il fattore più importante è rappresentato dal tono arteriolare , che è controllato da meccanismi metabolici , neurogeni e miogeni . L'albero coronario possiede un controllo adrenergico costrittore e colinergico dilatatore . Questo meccanismo è verosimilmente poco importante in condizioni normali . Il ruolo principale è certamente svolto dal controllo metabolico , in particolare dai seguenti substrati : l'O₂ , la CO₂ , l'acido lattico , l'osmolarità , le prostaglandine , l'adenosina , e gli aden-nucleotidi . Per quanto riguarda il fattore miocentrico esistono prove di esistenza , anche se il suo ruolo non sembra dominante . Il flusso coronario durante il ciclo cardiaco ha un andamento bifasico ; due importanti componenti durante la sistole e la diastole sono in rapporto dinamico , che variano a seconda dello stato funzionale , in particolare della frequenza , il cui incremento opera principalmente accorciando la durata della diastole . La componente diastolica per ovvie ragioni rappresenta la componente di gran lunga più importante, ma tende a perdere il suo significato preponderante in situazioni estreme in termini di frequenza e pressione .

In condizioni basali il flusso tende ad assumere valori stazionari , parzialmente svincolato dalla pressione arteriosa media e controllato solo dalle resistenze arteriolari . La pressione arteriosa assume un particolare ruolo in presenza di una caduta di pressione sistolica sui 60 mmHg , che comporta una perdita dei sistemi di autoregolazione con un flusso proporzionale soltanto al gradiente pressorio . Questo aspetto può spiegare il particolare comportamento del flusso coronario riscontrato negli stati di shock .

La compressione che avviene durante la sistole e che coinvolge in maniera più importante gli strati subendocardici rispetto a quelli subepicardici rende ragione della vulnerabilità dei primi agli insulti ischemici , spesso frequenza-dipendenti , e giustifica l'importante vasodilatazione che avviene in diastole . La circolazione coronarica è completata dall'intervento di circoli collaterali , che possono essere considerati come potenziali condotti accessori che divengono operativi in presenza di un'evidente insufficienza dell'offerta circolatoria del vaso distrettuale naturale . Morfologicamente essi presentano un diametro molto vario , da 40 a 50 μ m . Le caratteristiche del circolo collaterale variano a seconda della specie studiata (più rilevanti del cane rispetto al maiale) e non è ancora chiarito il meccanismo di controllo del circolo collaterale , anche se è stato osservato che lo sviluppo è favorito da una lenta progressione della stenosi del vaso coronario distrettuale . Sulla base di quanto descritto , si può comprendere come l'insufficienza mitralica , anche se rilevante , molto raramente possa

provocare una discrepanza tra richiesta e offerta metabolica che è alla base della crisi di angina in assenza di lesioni coronariche , mentre la stenosi aortica per effetto dell'importante sovraccarico sistolico spesso si presenta con crisi di angina da sforzo . Nella malattia coronaria cronica , dove esiste una riduzione della riserva coronaria per effetto della stenosi dei vasi epicardici , l'angina da sforzo e' la logica conseguenza dell'aumento dei determinati il consumo di O₂ .

Fisiologia del sistema di conduzione del cuore

Il normale ciclo cardiaco prende origine dalla spontanea insorgenza della eccitazione nel nodo del seno ; da qui l'eccitazione si propaga a tutto il miocardio . Sia la formazione degli impulsi sia la propagazione dello stato di eccitazione derivano da caratteristiche funzionali delle cellule , che possono essere descritte analizzando il potenziale d'azione di esse . Per potenziale d'azione , si intende la curva che descrive le variazioni che subisce il potenziale elettrico esistente all'interno di ogni singola cellula

in relazione alle fasi del ciclo cardiaco . A riposo , durante la diastole elettrica , l'interno delle cellule miocardiche ha un potenziale elettrico negativo , cioè inferiore a quello che esiste sulla superficie esterna della membrana cellulare (e nei liquidi circostanti) : se in questi il potenziale è 0 , all'interno di esso è di circa -90 mV . Tale **potenziale di transmembrana a riposo** dipende dal fatto che in questa fase del ciclo cardiaco la cellula è dotata di un patrimonio di ioni negativi che è leggermente maggiore del patrimonio di ioni positivi . Il contrario si verifica nel liquido extracellulare che circonda le cellule : esso contiene, cioè , un leggero eccesso di cariche positive . Per attrazione elettrostatica , il plus di cariche negative endocellulari si dispone in gran parte a ridosso della faccia interna della membrana cellulare , mentre il plus di cariche positive esocellulari si dispone a ridosso della faccia esterna della stessa membrana . È il “doppio strato” di cariche , che caratterizza la membrana “polarizzata” . Se , per influenze esterne , cariche positive esterne si allontanano , anche le cariche negative interne , non subendo più l'attrazione elettrostatica , si allontanano dalla membrana (che perde così la sua polarizzazione) . L'eccesso di cariche negative all'interno della cellula è conseguenza della struttura della membrana cellulare e del fatto che fisiologicamente le cellule hanno una distribuzione di ioni che è diversa da quella dei liquidi interstiziali . In particolare , dentro alle cellule vi è una concentrazione di ioni potassio (K) 30 volte superiore a quella che vi è all'esterno delle cellule: la concentrazione degli ioni sodio (Na) è 15 volte inferiore , quella degli ioni calcio (Ca) è 10.000 volte inferiore . L'ineguale distribuzione di questi ioni è controllata dall'attività di pompe scambiatrici di ioni che , usando energia , espellono ioni non voluti dalla cellula , scambiandoli con altri . Occorre energia perché questo scambio avvenga contro la tendenza degli ioni stessi , che tenderebbero a parificare le rispettive concentrazioni ai due lati della membrana cellulare . Un eventuale deficit metabolico cellulare altera necessariamente i rapporti ottimali degli ioni in questione fra esterno ed interno delle cellule . L'attività delle pompe non sarebbe certo sufficiente a mantenere lo squilibrio descritto , se la membrana cellulare fosse liberamente permeabile agli ioni . Una descrizione semplificata ma sufficiente dei fenomeni permette di dire che in effetti la membrana è impermeabile agli ioni , salvo che in corrispondenza di particolari strutture proteiche , dette “canali” :

Questi possono essere chiusi , oppure più o meno aperti , e in questo caso il passaggio degli ioni attraverso la membrana è possibile . Si conoscono tre tipi di canali fisiologicamente molto importanti : per il Na , per il Ca , per il K .

Dato che gli ioni sono dotati di carica elettrica , si può esprimere la chiusura o l'apertura di canali in termini di conduttanza di membrana rispetto ai singoli ioni ; per esempio : conduttanza al Na nulla , scarsa , elevata .

Vi sono due tipi fondamentali di cellule miocardiche : le cellule del miocardio comune o "da lavoro" (atriali e ventricolari) e le cellule pacemaker . Entrambi i tipi di cellula sono caratterizzati da tre proprietà : la eccitabilità , la conducibilità e la refrattarietà . Solo le cellule pacemaker hanno una quarta proprietà , che è l'automatismo .

Per **eccitabilità** si intende l'attitudine di una cellula miocardica a sviluppare il potenziale d'azione . L'eccitazione subentra criticamente alla fase di riposo quando il potenziale di transmembrana viene ridotto dal valore (indicativo) di -90 mV a un valore (indicativo) di -60 mV : a questo livello di potenziale , che si chiama **potenziale-soglia** , scatena la serie di variazioni che determina il potenziale di azione e che si traduce in perdita completa della polarizzazione caratteristica delle cellule a riposo .

Per **conducibilità** si intende la velocità con la quale l'eccitazione di una cellula del miocardio si trasmette alle cellule vicine . Questa trasmissione avviene perché la cellula eccitata è completamente depolarizzata , cioè priva di cariche elettriche positive in superficie ; questo "vuoto" di cariche positive attrae le cariche elettriche positive che tappezzano la faccia esterna della membrana delle cellule vicine . In conseguenza , il potenziale di transmembrana di tali cellule diventa minore di -90 , e quando raggiunge -60 le cellule si eccitano a loro volta . È evidente che la velocità con cui l'eccitazione si propaga da un punto all'altro del miocardio , è in funzione della velocità con cui si depolarizzano le singole cellule .

Per **refrattarietà** si intende un fenomeno intrinseco delle cellule miocardiche : se una cellula opportunamente stimolata entra in stato di eccitazione , occorre del tempo perché essa possa essere nuovamente eccitata . In un primo periodo nessuno stimolo potrà rieccitarla (periodo refrattario assoluto effettivo) ; in un secondo periodo la rieccitazione è possibile , ma solo a opera di stimoli molto forti (periodo refrattario relativo) . Si può dire che durante il primo periodo la cellula , essendo depolarizzata , non può ovviamente eccitarsi ; che durante il secondo periodo la cellula , che ha recuperato solo in parte la polarizzazione di riposo , si eccita lentamente e fornisce un potenziale d'azione imperfetto . Tutto ciò può essere trasferito in termini di conduzione nell'ambito del cuore .

Se un tratto di miocardio M (per es. i ventricoli) è stato eccitato da uno stimolo 1 , esso può rieccitarsi ad opera di uno stimolo 2 solo se è trascorso un certo tempo . In particolare , se lo stimolo 2 segue lo stimolo 1 dopo un intervallo di tempo molto breve , il miocardio M tuttora in periodo refrattario effettivo , non risponde affatto ; se lo stimolo 2 segue lo stimolo 1 un po' più tardi , quando M è in periodo refrattario relativo , M si eccita , ma lentamente ; se lo stimolo 2 segue lo stimolo 1 quando M ha recuperato completamente , M si eccita subito . Nel primo caso la velocità di conduzione dell'eccitamento nell'ambito del miocardio M è zero , nel secondo caso è rallentata rispetto alla norma , nel terzo caso è normale .

Per **automatismo** (caratteristica esclusiva delle cellule pacemaker) si intende la capacità che queste cellule hanno di autoeccitarsi , mentre tutte le altre cellule miocardiche si eccitano solo se ricevono uno stimolo dall'esterno . Le cellule non pacemaker in stato di riposo , infatti , tendono a mantenere questo stato per un periodo indefinito . Le cellule pacemaker , invece , non hanno un potenziale di transmembrana a riposo stabile : questo potenziale tende a ridursi spontaneamente col tempo e , quando raggiunge il valore-soglia , la cellula si eccita . Nel cuore umano ci sono cellule con proprietà pacemaker nel nodo del seno , qua e là negli atri (specie vicino al nodo atrioventricolare , lungo le presunte vie internodali) , nel nodo atrioventricolare e ve ne sono nel fascio di His con relative diramazioni , fino al sistema di Purkinje . In più , vi sono cellule appartenenti al sistema di conduzione (specie a livello fascio di His e distalmente a questo) che non sono pacemaker in condizioni normali, ma che possono acquisire automatismo in condizioni patologiche (per es. ischemia) . Nell'ambito delle cellule pacemaker, esiste una fisiologica differenza fra i vari gruppi di cellule sopra citati : la rapidità con cui avviene la depolarizzazione spontanea durante la fase di riposo è maggiore nelle cellule del nodo del seno , è intermedia nelle cellule del nodo atrioventricolare , è minore nei rami periferici del tessuto di Purkinje . In relazione a ciò , la frequenza base di autoeccitazione è 70/min a livello del nodo del seno , 60 a livello della giunzione A-V , 30 a livello della rete di Purkinje . In condizioni normali la proprietà dell'automatismo si esprime solo a livello del nodo del seno . Le cellule degli altri pacemaker , infatti , vengono eccitate dall'impulso che origina dal nodo del seno prima di potersi autoeccitare . Questi pacemaker vengono definiti “sussidiari” o “latenti” . Lo svolgimento fisiologico del ciclo cardiaco trae origine dalla ritmica autoeccitazione di cellule pacemaker nel nodo del seno . Ogni volta , la depolarizzazione di queste cellule sottrae cariche elettriche positive dalla superficie

esterna delle cellule circostanti ; questo fatto riduce il potenziale di membrana di tali cellule fino al potenziale-soglia . A questo punto le cellule in questione si eccitano depolarizzandosi e ciò sottrae cariche positive dalla superficie delle cellule successive e così via : così si realizza la conduzione , che finisce per coinvolgere nell'eccitamento tutto il muscolo cardiaco . Per comprendere bene lo svolgimento dei fenomeni fisiologici e le possibili alterazioni patologiche , conviene ora descrivere il potenziale d'azione , che è già stato definito come una successione di eventi critici . Questi sono un po' diversi nelle cellule pacemaker e in quelle che non lo sono; conviene cominciare con queste ultime . Le cellule in questione (tutto il miocardio comune atriale e ventricolare e buona parte delle cellule costituenti il tessuto di conduzione) hanno , come ripetutamente spiegato , un potenziale di membrana a riposo stabile di circa -90 mV . Quando l'eccitazione delle cellule vicine sottrae cariche dalla superficie cellulare , il potenziale si riduce passivamente fino verso i -60 mV (potenziale-soglia) . A questo punto si scatena una serie di eventi rapidi e importantissimi . Il primo di essi è costituito dalla improvvisa apertura dei canali per il Na della membrana cellulare . Attraverso questi "canali veloci" , nel giro di pochissimi millisecondi una certa quantità di ioni Na entra nelle cellule annullando il preesistente deficit di cariche positive intracellulari fino a un leggero eccesso di cariche positive . Il potenziale di membrana passa perciò rapidissimamente (fase 0 del potenziale d'azione) da -60 mV a $+20$ mV . A un certo punto i canali del Na si chiudono e il Na non può più entrare . Intanto , però (per un comando potenziale-dipendente) , si sono aperti i canali "lenti" del Ca , che permettono l'ingresso (un ingresso più lento ma che dura più a lungo) di altre cariche positive nelle cellule . Questo ulteriore squilibrio è peraltro controbilanciato da una quasi contemporanea apertura dei canali per il K , che , in relazione al rapporto di concentrazione fra interno ed esterno della membrana di questo ione, permette l'uscita di ioni K . In termini di potenziale di membrana questi fenomeni portano a :

una breve fase 1 del potenziale d'azione in cui prevale l'uscita di K^+ sull'ingresso dei Ca^{++} , sicché il potenziale scende attorno a zero ;

una fase 2 del potenziale in cui l'afflusso di Ca^{++} e l'efflusso di K^+ si bilanciano , per cui il potenziale resta più o meno sullo zero (fase di plateau) ;

una fase 3 durante la quale cessa l'afflusso di Ca^{++} mentre prosegue l'efflusso di K^+ : al termine di questa fase (detta di ripolarizzazione) il potenziale di membrana a riposo si è ripristinato ; durante questa fase 3 si ripristina pure

l'eccitabilità cellulare , che passa dal periodo di refrattarietà effettiva a quello di refrattarietà relativa , verso la normalizzazione ;

finita la fase 3 , inizia la fase 4 , che dura finché la cellula non venga eccitata di nuovo . Il potenziale è stabile intorno a -90 mV , ma con oscillazioni , dovuta alla fase di refrattarietà relativa , l'eccitabilità può essere superiore alla norma (fase supernormale) . Questa fase 4 non vede la cellula inoperosa , perché essa , con l'aiuto delle pompe scambiatrici di ioni (e con impiego di energia) , provvede a ripristinare la composizione qualitativa del patrimonio ionico intracellulare : in particolare espelle ioni Na e Ca , scambiandoli con ioni K .

Nelle cellule pacemaker le vicende sono un po' diverse , perché in queste cellule non vi sono i canali veloci per il Na . Al momento in cui viene raggiunto il potenziale-soglia , si aprono i canali lenti del Ca, con ingresso di Ca^{++} : essendo però questo ingresso relativamente lento , la fase 0 del potenziale d'azione non è quasi verticale , ma obliqua . La variazione di potenziale è alquanto graduale e non oltrepassa il valore 0 (per cui mancano la breve fase di positività intracellulare e la successiva fase 1 del potenziale d'azione) . Anche la fase 2 è breve, e la 3 è più graduale e prolungata . La 4 , poi , è caratterizzata dal fatto che il potenziale di membrana non si mantiene : da un valore massimo iniziale , il potenziale si riduce lentamente , fino ad arrivare al potenziale-soglia .

Da quanto si è detto risulta anche comprensibile come diverse parti del cuore possono avere una diversa velocità di conduzione : nel nodo A-V , dove buona parte delle cellule non ha canali per il Na , la velocità di conduzione è di circa 200 mm/sec ; nel fascio di His , branche e la rete di Purkinje , dove le cellule tipo Purkinje hanno numerosi canali del Na , la conduzione è 4000 mm/sec ; nei ventricoli è intermedia , 400 mm/sec . Tutto ciò perché , se la fase 0 di una cellula è rapida , essa sottrae cariche elettriche positive dalla superficie delle cellule vicine e quindi le fa eccitare in poco tempo ; se la fase 0 è obliqua , la propagazione dello stimolo sarà rallentata .

Vi sono vari sottotipi di cellula cardiaca e in ognuno i passaggi sopra descritti sono concatenati fra loro ; è evidente che se un qualunque fattore (stimolazione nervosa , stimolazione ormonale , farmaco , processo patologico) altera uno qualunque dei processi connessi con l'eccitazione cellulare , ciò può determinare varie e talora impreviste ripercussioni .

Per esempio , la stimolazione del sistema nervoso simpatico aumenta la frequenza di autoeccitazione del nodo del seno , ma aumenta anche la velocità di conduzione , diminuisce la durata dei periodi refrattari e aumenta (facendo aprire più canali per il Ca) la contrattilità . La stimolazione simpatica non agisce allo stesso modo su tutte le cellule cardiache : alcune sono molto influenzate da questa stimolazione , altre molto di meno (per es., le cellule pacemaker intraventricolari non aumentano la frequenza di autoeccitazione) . La generalizzazione di questo concetto permette di capire come gli effetti di un singolo evento morboso o di un farmaco possano essere molteplici e spesso variabili da caso a caso .

Ischemia miocardica e danno da riperfusione

Fisiopatologia dell'ischemia miocardica

Con questo termine s'intende un deficit reversibile e relativo del flusso regionale coronario che comporta , quando assume determinate dimensioni e durata , delle alterazioni metaboliche con conseguenze biochimiche , funzionali , ed elettrocardiografiche . Quando questo disturbo risulta persistente , tale da realizzare la perdita irreversibile delle funzioni vitali della fibra muscolare , si parla di necrosi che trova il suo equivalente clinico nell'infarto acuto del miocardio . È evidente che la possibilità di riconoscimento di queste due situazioni è strettamente correlata alla capacità di identificare e differenziare la lesione ischemica nelle due modalità : **transitoria e persistente** . Il meccanismo elementare comune è dovuto alla caduta a livelli critici della pO₂ tissutale che comporta una serie di modificazioni metaboliche (riduzione della creatin fosfato , dell'ADP , aumento della CO₂) che esitano , se protratte nel tempo , nel danno cellulare irreversibile che si realizza con la rottura della

membrana cellulare . La necrosi delle fibre può essere immaginata come un evento che nasce in un punto che tende a diffondersi in funzione dei livelli critici della PO₂ tissutale . Il meccanismo che tende ad opporsi a questo fenomeno , a parità di richieste metaboliche , è rappresentato dal circolo collaterale coronarico che tenderà a ritardare lo sviluppo della necrosi , in quanto consente il rifornimento tissutale di O₂ anche in presenza di grave e relativa riduzione del flusso del vaso principale . Il miocardio di cavia , per esempio , ha la caratteristica di avere un circolo collaterale tanto sviluppato da impedire la comparsa di una necrosi in presenza di un'occlusione di un ramo coronarico importante . Una volta realizzata , la necrosi miocardica comporta una serie di modificazioni che sono rappresentate dalla distruzione del sarcolemma , delle strutture mitocondriali e miofibrillari che caratterizzano la fase irreversibile e che corrisponde in termini clinici alla dimissione di enzimi specifici come , la frazione MB del CK e altri maker di necrosi cellulare più o meno precocemente identificabili nel plasma .

Fattori determinanti dell'ischemia miocardica

Il cuore è un organo aerobio e , in condizioni fisiologiche , la determinazione del fabbisogno miocardico di O₂ fornisce un indice accurato del suo metabolismo complessivo . La quantità di energia richiesta per i processi metabolici basali e per l'attivazione elettrica dell'organo è minima .

I principali fattori determinanti il consumo miocardico di O₂ sono invece :

2. frequenza cardiaca ;
 3. contrattilità ;
 4. tensione di parete .
1. L'aumento della frequenza cardiaca aumenta il MVO₂ ; inoltre la tachicardia agisce anche riducendo il flusso coronarico (si veda capitolo preced.) .
 2. Quanto essa è maggiore , tanto più alto è il consumo di O₂ .
 3. La tensione della parete di una cavità cardiaca o *postcarico* è dipendente direttamente da due fattori :
 - a) la pressione sviluppata al suo interno ;

b) il raggio medio della cavità .

La pressione sviluppata è determinata dalle resistenze all'eiezione del sangue . Il raggio medio è determinato dal riempimento della cavità , cioè sarà maggiore quanto più alto è il ritorno venoso o *precarico* . Quindi la tensione parietale dipende tanto dalla *pressione endocavitaria* quanto dal *precarico* ; in pratica essa aumenta sia quando aumentano le resistenze , sia quando aumenta il ritorno venoso .

Inoltre un aumento della tensione della parete di una cavità cardiaca (*postcarico*) determina la sua ipertrofia e quindi l'aumento della massa miocardica , a cui consegue un incremento del consumo di O₂ .

Effetti dell'ischemia a livello miocardico

Gli effetti indotti dall'ischemia a livello miocardico sono di tre tipi :

- . **alterazioni metaboliche** ;
- . **alterazioni elettriche** ;
- . **alterazioni meccaniche** .

A . Alterazioni metaboliche

In condizioni di normale ossigenazione , il miocardio ha un metabolismo strettamente aerobio e catabolizza gli acidi grassi e il glucosio a CO₂ e H₂O . In presenza di ischemia gli acidi grassi non possono essere ossidati e il glucosio viene metabolizzato in lattato . Ciò comporta una diminuzione del pH intracellulare e una riduzione delle riserve di fosfati ad alta energia : l'adenosin-trifosfato (ATP) e il creatin-fosfato (CP) . La riduzione delle riserve di ATP interferisce con lo scambio ionico a livello del sarcolemma , con aumento del Na⁺ e riduzione del K⁺ intracellulare . L'aumento del Na⁺ intracellulare ha come conseguenza un incremento del Ca⁺⁺ intracellulare attraverso un aumentato scambio Na⁺-Ca⁺⁺ .

La ridotta disponibilità di ATP abbassa anche l'assunzione di Ca^{++} da parte del reticolo sarcoplasmatico e riduce l'estrusione di Ca^{++} dalla cellula . L'aumento del Ca^{++} intracellulare produce un sovraccarico di Ca^{++} a livello dei mitocondri e ciò deprime ulteriormente la produzione di ATP . Il Ca^{++} risulta avere un ruolo centrale nel circolo vizioso che porta al danno irreversibile della cellula in caso di ischemia persistente . A livello del tessuto ischemico si producono anche radicali liberi derivati dall'ossigeno , cioè molecole di ossigeno con un eccesso di elettroni che le rendono chimicamente reattive . I radicali dell'ossigeno , per mezzo di fenomeni di perossidazione , possono danneggiare la membrana cellulare e quindi contribuire al danno ischemico . Un fenomeno interessante e curioso è il fatto che il miocardio che ha subito una ischemia diviene metabolicamente più resistente a una ischemia successiva . Questo fenomeno , che è indipendente dalla neovascolarizzazione delle ramificazioni coronariche , viene chiamato *precondizionamento ischemico* . Questo stato ha una fase precoce , che si verifica entro 2 ore da un episodio ischemico che non abbia condotto ad infarto, e una tardiva , che ha luogo 24 ore dopo e può durare da 1 a 3 giorni . Sembra che tanto la fase precoce quanto quella tardiva dipendano , almeno in parte , dalla liberazione locale di adenosina come conseguenza della degradazione di ATP nelle cellule miocardiche .

B . Alterazioni elettriche

Secondariamente alle alterazioni metaboliche , l'anossia altera le proprietà elettriche delle cellule miocardiche ; queste modificazioni possono essere rilevate all'elettrocardiogramma .

I segni elettrocardiografici caratteristici sono quelli di "ischemia" , "lesione" , "necrosi". È importante ricordare che questi termini sono utilizzati in elettrocardiografia clinica per definire degli aspetti morfologici dell'elettrocardiogramma , senza necessariamente corrispondere in maniera precisa allo stato anatomico o fisiopatologico che essi suggeriscono .

C . Alterazioni meccaniche

Effetti sulla contrazione ventricolare

In presenza di ischemia la funzione contrattile del miocardio risulta depressa ; nella zona di miocardio ventricolare ischemico si manifesta un'asinergia segmentaria e una riduzione o abolizione del normale ispessimento sistolico . Indipendentemente dal fatto che l'ischemia sia transitoria o prolungata , se l'area ischemica è sufficientemente ampia , si ha una depressione della funzione globale del ventricolo sinistro con riduzione della gettata sistolica , della portata cardiaca e della frazione di eiezione . Se l'ischemia interessa il 20-25% della massa ventricolare sinistra , si ha evidenza clinica di scompenso . Se infine l'ischemia interessa i muscoli papillari o altri segmenti del miocardio , responsabili del normale funzionamento dell'apparato mitralico , si *può* instaurare un'insufficienza mitralica dovuta a necrosi papillare . Questi dati appaiono meglio spiegabili se si tiene conto che l'ischemia provoca *apoptosi* a carico delle cellule ischemiche . L'*apoptosi* è una forma di morte programmata nella quale le cellule si frammentano in piccoli corpiccioli , detti corpi apoptotici , ancora avvolti da una membrana cellulare . I corpi apoptotici sono particolarmente adatti , grazie a particolari modificazioni della membrana cellulare che li limita , ad essere fagocitati da altre cellule . Questo è utile per evitare gli effetti locali lesivi degli enzimi litici lisosomiali che vengono riversati nell'ambiente quando le cellule vanno incontro a necrosi .

In passato si pensava che l'alterata funzione miocardica , che può causare scompenso cardiaco nella cardiopatia ischemica , fosse dovuta al sommarsi di minute lesioni necrotiche con successiva riparazione sclerotica (onde il termine ormai abbandonato , di "miocardiosclerosi") . Oggi si comprende invece che questo dipende dalla successione di apoptosi di alcune cellule miocardiche e successivo rimodellamento ventricolare .

Effetti sulla funzione diastolica

L'ischemia miocardica altera anche il rilasciamento ventricolare, come dimostra il rallentamento della riduzione della pressione (dp/dt negativo); altera inoltre l'assottigliamento della parete in diastole e prolunga il periodo di rilasciamento isovolumetrico. Queste alterazioni delle proprietà diastoliche ostacolano il normale riempimento del ventricolo e, assieme alla disfunzione contrattile, provocano un aumento della pressione diastolica che conduce ad una congestione venosa a monte. Per motivi non ancora ben chiari, le alterazioni meccaniche conseguenti all'ischemia possono protrarsi anche a lungo, dopo la risoluzione dell'ischemia stessa.

In alcuni casi sono sufficienti anche solo 15 min di ischemia, ovviamente senza danno necrotico conseguente, per dare luogo ad una depressione meccanica che può durare ore o giorni. Questo fenomeno è stato chiamato "miocardio contuso" (stunned myocardium).

Come si è detto, i due fattori che intervengono nella genesi dell'ischemia miocardica sono da una parte la riduzione del flusso coronarico e dall'altra l'aumento del consumo miocardico di ossigeno (MVO_2). In condizioni basali nel cuore l'estrazione di O_2 è molto alta (circa il 70%); ne consegue che se la domanda metabolica aumenta, l'unico meccanismo di compenso è rappresentato da un proporzionale aumento del flusso

coronarico , che si attua attraverso la vasodilatazione del distretto coronarico arteriolare (vasi di resistenza) . La capacità massima di vasodilatazione secondaria a uno stimolo metabolico è definita riserva coronarica . I fattori che regolano il circolo coronarico sono molteplici . Tra essi il più importante è sicuramente rappresentato dalla richiesta metabolica del muscolo cardiaco . Quando questa aumenta , si determina idrolisi di ATP e conseguente liberazione di adenosina nell'interstizio . Essa induce una vasodilatazione soprattutto a livello dei vasi di resistenza , con un conseguente aumento del flusso coronarico proporzionale all'aumento delle richieste metaboliche . L'adenosina non è la sola sostanza implicata nel processo , ma è verosimilmente la principale . Tra gli altri elementi che contribuiscono all'omeostasi della circolazione coronarica , sono particolarmente importanti quelli di tipo neuroumorale , quali per esempio le interazioni simpatico-parasimpatico e le prostaglandine . Gli strati subendocardici sono generalmente i più esposti all'ischemia , soprattutto perché maggiormente esposti alla pressione diastolica endocavitaria . Il flusso coronarico si attua soprattutto in diastole , poiché in sistole i rami intramurali vengono virtualmente occlusi dalla contrazione ventricolare .

A questo proposito va ricordato che la tachicardia predispone allo sviluppo di ischemia , poiché , accorciando la durata della diastole , diminuisce il tempo disponibile al flusso coronarico . L'ischemia va quindi concepita come un meccanismo dinamico che culmina con la morte cellulare solo dopo aver superato una serie di eventi biochimici . Se , per una qualche ragione , la riduzione del flusso s'interrompe prima della fase irreversibile , il ripristino della funzione metabolica e meccanica può non essere immediato e possono comparire altri danni , detti appunto da **riperfusione** . Il danno da riperfusione non è semplice da definire poiché dipende dalla durata dell'episodio ischemico , dallo stato del circolo coronarico nativo e dallo sviluppo del circolo collaterale , a parità di livello metabolico .

Il meccanismo del danno sarebbe legato a un eccesso di calcio citosodico e di radicali liberi , con conseguente grave e transitoria riduzione della funzione meccanico (stupore) e comparsa di aritmie ventricolari .

Sindrome da riperfusione

Per riperfusione si intende la restaurazione del flusso sanguigno al tessuto miocardico che è stato ischemico . Infatti la riossigenazione non riporta il tessuto alle condizioni biochimiche di normalità ma innesca una serie di fenomeni biochimici potenzialmente negativi , aggravanti i fenomeni ischemici . E' altrettanto chiaro però che la riperfusione va considerata una tappa obbligata sulla via della risoluzione dell'ischemia senza la quale il tessuto ischemico è destinato alla necrosi e quindi al mancato recupero cellulare .

I danni che avvengono nei primi minuti di riperfusione , evidenziabili con un microscopio ottico sono : modificazioni ultrastrutturali , disintegrazioni di miociti , esplosione delle cellule tumefatte , danni microvascolari , alterazioni nella struttura mitocondriale , necrosi delle bande di contrazione .

Associati a questi danni sono : l'aumento di acqua nei tessuti , del contenuto di sodio e calcio e , in caso di danni severi , una riduzione del contenuto di potassio .

Molti di questi danni sono legati al massimo ingresso di calcio nelle cellule , che può portare alla morte cellulare attraverso l'attivazione enzimatica , la produzione di sostanze lesive per la membrana cellulare e l'interferenza con la membrana mitocondriale .

Fenomeno del calcio paradosso

Il ruolo critico del calcio, è messo in evidenza da quel fenomeno meglio conosciuto come “Paradosso del calcio”, termine originariamente coniato per descrivere l’aumento intracellulare di calcio in cuori trattati con soluzioni cardioplegiche, prive di questo ione. Normalmente il calcio è sequestrato nel reticolo sarcoplasmatico attraverso un processo energia – dipendente; ma l’inefficacia di questa pompa, dovuta alla deplezione di ATP, può causare un aumento del calcio citosolico, che, a sua volta, può aumentare la permeabilità della membrana cellulare consentendo un rapido ingresso di calcio nella cellula. La variazione istologica, caratteristica del calcio paradosso è la separazione della membrana basale dal sarcolemma. Quando la concentrazione di calcio extracellulare è bassa, esso filtra attraverso la membrana; ma quando tale concentrazione ritorna alla norma, si verifica un rapido rientro del calcio nella cellula. Il fenomeno del calcio paradosso, tuttavia, non avviene in modo irreversibile, suggerendo che molte di queste alterazioni possono modificarsi. Nelle situazioni in cui si verifica, l’ingresso del calcio porta a sequestro preferenziale nei mitocondri (inibendo la formazione di fosfati ricchi di energia) ed a un rigonfiamento cellulare, a rottura e alla comparsa delle striscie di contrattura, caratteristiche di danno ischemico grave nelle fibre miocardiche. Le strie di contrattura sono causate dall’anormale sovrapposizione di filamenti di actina e miosina nei sarcomeri per l’insufficiente rilassamento. Negli ultimi anni si è cercato di prevenire il fenomeno del calcio paradosso attraverso l’utilizzo di calcioantagonisti ma i risultati sono stati deludenti.

Ruolo dei radicali liberi nel danno da riperfusione

Si ritiene che attualmente i radicali liberi , derivati dall'ossigeno abbiano un ruolo fondamentale nel danno miocardio , sia durante l'ischemia che durante la riperfusione .

La riossigenazione nei tessuti soggetti ad ischemia , porta ad un fenomeno chiamato "Paradosso dell'ossigeno" che e' associato ad un severo danno cellulare . Il danno da ossigeno viene principalmente ascritto alla produzione di radicali liberi durante il periodo di ischemia , o al momento subito dopo l'inizio della riperfusione .

La xantina-deidrogenasi e' un enzima chiave nella degradazione dell'ATP . Questo enzima una volta convertito nella sua forma ossidata , utilizzando l'ossigeno e al momento della riossigenazione dei tessuti , formerà radicali superossidi O_2^- .

La pericolosità dei radicali liberi sta nella loro reattività chimica . I danni più importanti a loro imputati sono quelli a carico delle strutture lipidiche di membrana , che conducono a gravi alterazioni della permeabilità cellulare ed a lesioni lisosomiali con fuoriuscita di enzimi litici .

Sono state studiate varie tecniche che impiegano terapie antiossidanti per migliorare il trauma mediato dal superossido . Sono ben sviluppati nel muscolo cardiaco meccanismi di difesa contro il danno ischemico mediato dal superossido , essi prendono la forma di enzimi purificati che posso essere antiossidanti , quali la glutatione perossidasi e la catalasi , o antiossidanti rompitori di catene quali il SOD , l'ascorbato (vitamina C) e l'α-tocofenolo (vitamina E) .

Storia della Cardioplegia

In corso di CEC , l'assenza di flusso ematico nel cuore in seguito al clampaggio aortico , impedisce la circolazione coronarica .

Come accennato nel capitolo precedente, in queste condizioni , il cuore , soffre per il mancato apporto di metaboliti e va incontro a ischemia .

Questa condizione , se prolungata , può portare a una irreversibile insufficienza contrattile del miocardio , con conseguente incapacità di ripresa della sua attività .

Nel corso del tempo si e' cercato di sviluppare diverse soluzioni al problema , varie tecniche perfezionate negli anni , fino alla odierna pratica della protezione sistematica del miocardio e l'utilizzo di soluzioni cardioplegiche .

Risale a Gibbon , nel 1937 , la realizzazione del primo by-pass totale cardiopolmonare con sopravvivenza dell'animale da esperimento . Gibbon utilizzò pompe arteriose ideate da De Bakey e come ossigenatore un ingegnoso sistema a reti metalliche . Sempre Gibbon , nel dopoguerra , nel 1953 , utilizzò per la prima volta il bypass cardiopolmonare su una giovane donna , per riparare una pervietà del setto interatriale . Da traguardo di Gibbon , evocare la storia della CEC , significa evidenziare le tappe evolutive della fisiologia , biochimica , chirurgia e tutte le odierne risorse della biotecnologia .

Prima dell'avvento dell'ipotermia e dell'utilizzo della cardioplegia , la cardiochirurgia era realizzata mediante diverse metodiche .

Una era quella di attuare una perfusione coronarica continua , con una derivazione dal circuito arterioso , attraverso due cateteri introdotti negli osti coronarici .

Altra soluzione era quella di lasciare l'aorta declampata quando si operava su altre valvole , esclusa quella aortica integra , ma in questo modo il cuore si muoveva continuamente e la quantità di sangue fluente dal seno coronarico imponeva una forte aspirazione con grandi difficoltà per il chirurgo .

Nel frattempo i pionieri della ipotermia Bigelow , Boerema , Lewis e Swan dimostrarono che si poteva ridurre temporaneamente la temperatura corporea per diminuire il metabolismo e , di conseguenza , la perfusione necessaria durante l'intervento .

Le ricerche sperimentali sulla ipotermia corporea di superficie da parte di Bigelow (Toronto 1949) hanno consentito l'applicazione clinica di questa metodica e la successiva realizzazione di interventi cardiocirurgici a cuore aperto nell'uomo . Boerema (Amsterdam 1950) dimostrò che l'arresto cardiocircolatorio totale può essere tollerato per 15 minuti senza effetto biologico morboso. Mediante l'impiego dell'ipotermia corporea di superficie , a 32° C , ebbero esito positivo i primi due interventi correttivi a cuore aperto della storia , due comunicazioni interatriali , eseguiti da Lewis il 2 settembre 1952 e da Swan il 3 gennaio 1953 .

Sealy , Brown e Young nel 1958 eseguirono molteplici interventi cardiaci associando ipotermia e bypass cardiopolmonare con l'utilizzo di scambiatori di calore , per permettere la realizzazione dell'ipotermia selettiva per il cuore .

Nel 1959 Drew riferisce i significativi risultati ottenuti con l'impiego della CEC associata alla ipotermia corporea profonda a 12°-15° , che consentì un totale arresto di circolo per 30-40 minuti ed una ripresa successiva di tutte le funzioni dopo il riscaldamento fino alla normotermia .

Nello stesso anno , Norman Shumway arrivò a determinare che l'ipotermia miocardica , indotta dalla perfusione di sangue freddo o dalla irrigazione della superficie cardiaca con soluzione fisiologica fredda , poteva causare l'arresto cardiaco .

Nonostante questa scoperta , il cuore poteva continuare a fibrillare , consumando ossigeno .

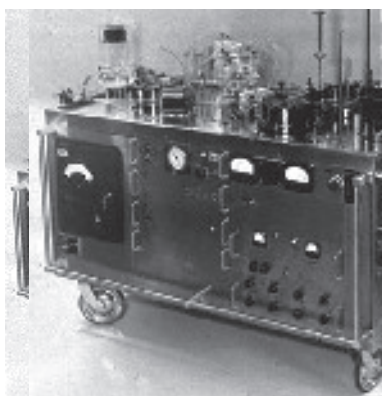
Fu Houwenhover nel 1955 a dimostrare che un cuore fibrillante poteva essere convertito in ritmo sinusale attraverso uno shock elettrico . La scoperta di Houwenhover diede vita alla tecnica della fibrillazione indotta .

Metodiche alternative sono state la fibrillazione ventricolare con perfusione continua delle coronarie attraverso l'aorta , e il clampaggio aortico intermittente .

Nonostante queste innumerevoli scoperte , alcuni problemi , quali la sindrome di bassa portata o la sindrome del miocardio stuporoso , la "stone heart sindrome" (Braunwald e Kloner 1982) , complicavano la chirurgia cardiaca con aumento del tasso di mortalità . Si arriva a focalizzare il problema , riuscire a fermare il cuore in diastole permettendo a

quest'ultimo di preservare le scorte energetiche e facilitare la ripresa funzionale al termine dell'arresto indotto . La scoperta di questo processo e' ad opera di Melrose , nel 1955 con la "cardioplegia chimica" , e di Bretshneider con la "cardioplegia farmacologia".

Si accosta , nella pratica della circolazione extracorporea , il concetto di pretrattamento del muscolo cardiaco , aumentandone o modificandone il metabolismo per resistere meglio all'ischemia , con l'utilizzo di soluzioni ioniche .



Il sogno di una macchina che sostituisse le funzioni del cuore e dei polmoni esisteva da tempo, ma i primi prototipi costruiti in Inghilterra dettero risultati disastrosi fino al 1958 quando furono perfezionate delle macchine cuore polmone efficienti ed il dott. Dennis Melrose di Londra mise a punto una tecnica che permetteva di iniettare nelle coronarie del paziente una particolare soluzione che era in grado di fermare il battito cardiaco (cardioplegia).

Dubost , nel 1960 , si farà portavoce dell'uso dell'ipotermia profonda , nella chirurgia cardiaca .

Risale al 1985 la tecnica della cardioplegia normotermica continua o intermittente di Lichtenstein –Menaché (1985-1990) .

Le cardioplegie esistenti oggi sono diverse, ma si possono principalmente dividere in due gruppi : cristalloidi ed ematiche.

Il sangue, come veicolo per cardioplegia, è associato al nome Buckberg , che la introdusse nel 1978 ; la soluzione extracellulare cristalloide , nata nell'ospedale St. Thomas , da cui prende il nome , nel 1987 .

C.E.C e Metodiche di protezione del miocardio :

- | | |
|--|---------------|
| ❖ 1955 fibrillazione | KOUWENHOVEN |
| ❖ 1957 arresto cardiaco provocato in diastole | MELROSE- |
| EFFLEN | |
| ❖ 1958 associazione cec+ipotermia + scambiatori termici | SEALY , BROWN |
| ❖ 1958 Ipotermia selettiva irrigaz. fredda del pericardio | SHUMWAY |
| ❖ 1959 ipotermia profonda generale a 15°-18° | DREW |
| ❖ 1959 ipotermia selettiva + irrigazione fredda pericardio | SHUMWAY |
| ❖ 1960 ipotermia profonda | DUBOST |
| ❖ 1975 arresto cardiaco in diastole | BRETSCHNEIDER |
| ❖ 1980 cardioplegia ipotermica anterograda | BUCKBERG |
| ❖ 1985 cardioplegia normotermica continua o interm. | MENACHE' |

Metodiche di cardioplegia e diverse soluzioni adottate

Soluzioni cardioplegiche e vie di somministrazione

Varie sono le classificazioni entro le quali si possono considerare le differenti “cardioplegie” ; in rapporto alla composizione si possono distinguere : cardioplegia **ematologica o cristalloide** , la prima costituita o da sangue in toto, o da sangue con agenti farmacologici , la seconda da una soluzione farmacologica cristalloide .

In rapporto alla **via di somministrazione** si distinguono :

1. **anterograda** : la soluzione cardioplegica è iniettata nel bulbo aortico ad aorta clampata o direttamente nei seni coronarici ;
2. **retrograda** : la soluzione cardioplegica è iniettata nel seno coronarico , punto di confluenza delle vene coronariche ad eccezione delle vene di Tebesio .

Nel primo caso la soluzione è somministrata attraverso una cannula situata nella radice aortica ed è pertanto infusa negli osti coronarici mediante l'utilizzo di una pompa a rulli o di una sacca a pressione . La tecnica della perfusione anterograda non è utilizzabile in presenza di un'insufficienza significativa della valvola aortica . Vi è da registrare un certo rischio di danneggiare gli osti coronarici a seguito dell'incannulazione diretta . La perfusione anterograda è limitata anche nei casi di stenosi coronarica significativa o di occlusione . Si debbono evitare valori di perfusione molto elevati , non più di 80/100 mmHg nella radice aortica per evitare lesioni anatomiche .

La perfusione retrograda , invece , è una tecnica utile nel caso di interventi che comportino un lungo periodo di ischemia o negli interventi di rivascolarizzazione coronarica . In soggetti con una grave e diffusa malattia coronarica , questa tecnica , associata alla perfusione anterograda , ci permette di proteggere un'ampia superficie di tessuto miocardico , irrorando il tessuto a monte e a valle delle stenosi coronariche . Nel

caso di riparazione della valvola mitrale , l'esposizione chirurgica della stessa , produce inevitabilmente un'insufficienza aortica , rendendo in questo modo difficile la somministrazione attraverso la radice aortica di dosi cardioplegiche efficaci . Il cuore , con la cardioplegia retrograda si arresta più lentamente , rendendo più favorevole il mantenimento dell'arresto . Pertanto , può essere utile somministrare una dose iniziale per via anterograda , per poi successivamente passare all'infusione retrograda . Per la cardioplegia retrograda , la pressione di perfusione , non deve superare i 60/80 mmHg , onde evitare lesioni al seno coronarico e al sistema di conduzione .

In rapporto alla **modalità di somministrazione** si distinguono due forme :

- intermittente , la più diffusa in cui la soluzione cardioplegica è infusa sistematicamente a dose fissa ogni 15/20 minuti ;
- continua , in cui la perfusione cardioplegica avviene continuamente per tutto il tempo dell'arresto cardiaco .

In relazione alla **temperatura della soluzione somministrata** si hanno :

- soluzione ipotermica , infondendo la soluzione a temperatura di 4°C ;
- soluzione normotermica , infondendo la soluzione a temperatura di 37°C .

Fasi dell'arresto cardioplegico :

Induzione : è la prima fase , in cui viene indotto l'arresto cardiaco in diastole .

Mantenimento : è la fase più prolungata durante la quale l'aorta è clampata e il cuore non viene per fuso . La durata di questo periodo è pari al tempo tecnico della fase centrale dell'intervento cardiocirurgico vero e proprio . La soluzione cardioplegica viene somministrata regolarmente ad intervalli di 15/20 minuti .

Riperfusione : è la fase finale dell'arresto cardioplegico . Si induce la ripresa dell'attività elettromeccanica del cuore , infondendo nel circolo coronarico , una soluzione farmacologia contenente substrati energetici , ad una temperatura di 37° C .

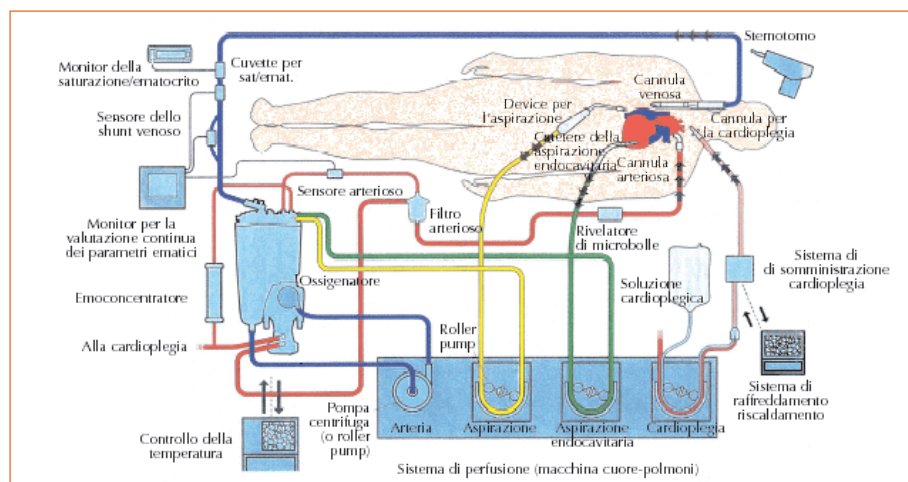


Fig. 2.1. Schema della circolazione extracorporea (per gentile concessione di Terumo Cardiovascular, mod.).

In quasi tutti i centri di cardiocirurgia vengono impiegati , per l'infusione di cardioplegia , appositi circuiti, così composti :

- pompa roller ;
- scambiatore di calore ;
- doppia linea d'infusione ;
- linee e di monitoraggio delle pressioni ;
- trasduttore di pressione .

Soluzione Custodiol

Indicazioni :

Nata come soluzione di scelta per la conservazione di organi espantati , è stata successivamente utilizzata come soluzione cardioplegica .

E' indicata per interventi di lunga durata ed estremamente complessi . Patologie trivalvolari , malformazioni congenite cardiache , trapianti , resezioni tumorali , condizioni dove è richiesto un tempo di arresto cardiaco più prolungato . Questa garantisce infatti , un tempo di protezione miocardica di circa 180 minuti .

La Custodiol è una soluzione cardioplegica di tipo intracellulare , contenente una soluzione elettrolitica a bassa concentrazione di sodio e potassio e con il calcio alla stessa concentrazione fisiologica intracellulare .

L'effetto della soluzione HTK (Istidina – Triptofano – Chetoglutarato) si basa sull'inattivazione della funzione cellulare in virtù dell'estrazione di sodio e di calcio , combinato con l'intenso tamponamento dello spazio extracellulare tramite istidina idrocloride , per ottenere una prolungata tolleranza ischemica . L'aggiunta di Triptofano garantisce una protezione superiore alle membrane cellulari e aumenta la capacità di tamponamento . L'alfa – cheto glutarato serve da substrato per produrre energia aerobica durante l'induzione di cardioplegia e al momento del ripristino della contrattilità cardiaca .

La pressione osmotica e' bilanciata dall'aggiunta di mannitolo che contrasta l'edema cellulare e rimuove o inibisce gli intermedi attivi dell'ossigeno come il superossido ed i radicali liberi .

La Custodiol viene infusa ad una temperatura di 4°C , sfruttando l'effetto ipotermico per ridurre il dispendio metabolico .

Composizione :

1000 ml contengono:

principi attivi

0,8766 g di cloruro di sodio	15,0	mmol
0,6710 g di cloruro di potassio	9,0	mmol
0,8132 g di cloruro di magnesio x 6 H ² O	4,0	mmol
3,7733 g di istidina cloridrato monoidrato	18,0	mmol
27,9289 g di istidina	180,0	mmol
0,4085 g di triptofano	2,0	mmol
5,4652 g di mannitolo	30,0	mmol
0,0022 g di cloruro di calcio x 2 H ² O	0,015	mmol
0,1842 g di potassio idrossi 2-chetoglutarato	1,0	mmol

Farmacodinamica :

1. Inibizione generale di tutti i processi di attivazione muscolare , nervosa a livello delle strutture stimolabili di membrana .
2. Tamponamento intenso dell'intero compartimento extracellulare e conseguente ritardo dell'istaurarsi di una critica acidosi intracellulare .
3. Prevenzione dell'edema intracellulare derivante dalla perdita della regolazione osmotica cellulare .

PROTOCOLLO :

Il protocollo Custodiol prevede il monitoraggio di diversi valori indicativi . L' infusione avviene per via anterograda , a una temperatura di 4°C . Il volume della perfusione è di 1 ml di soluzione al minuto per grammo di peso stimato del cuore . La somministrazione può avvenire con sacca di Custodiol infusa mediante pressione idrostatica , a caduta , controllando il tempo e l'altezza sopra il livello del cuore .

Un'altra metodica è l'infusione mediante pompa a rulli , monitorando dosi e pressioni d'infusione . Si infonde ad una pressione di 100 mmHg fino ad arresto del cuore (1000 ml circa) ; si continua poi , sino a terminare la dose , infondendo ad una pressione di 40/50 mmHg .

Il tempo di perfusione con questo regime pressorio deve comunque raggiungere i 6-8 minuti complessivi , al fine di ottenere un equilibrio omogeneo nell'arresto del miocardio di circa 3 ore .

DOSI SUCCESSIVE :

Qualora , le condizioni lo richiedano è possibile ripetere una dose successiva a una pressione di 40/50 ml per 2/3 minuti , sempre per via anterograda .

Controindicazioni :

Per la sua composizione , la soluzione HTK , non ha mai mostrato effetti tossici . Esistono comunque precauzioni d'impiego e avvertenze da seguire .

La Custodiol non è indicata per uso intravenoso o interatriale , ma è destinata esclusivamente alla perfusione selettiva del cuore in stato di cardioplegia , non quindi per infusione sistemica .

Per ovviare alla emodiluizione elevata , è opportuno che la soluzione cardioplegica venga aspirata dall'atrio destro e dal ventricolo del cuore .

A seconda del vizio cardiaco sul quale si interviene , del metodo adottato , della durata dell'intervento e della superficie corporea del paziente , si possono infondere fino ad un massimo di 3 litri di soluzione cardioplegica ; ciò può comportare una diminuzione del livello sierico di calcio ed è pertanto necessario eseguire gli opportuni controlli di laboratorio .

L'utilizzo di un emoconcentratore può rilevarsi utile in caso di elevate dosi di soluzione somministrata .

Soluzione Buckberg

Indicazioni :

La cardioplegia Buckberg è una fra le metodiche più utilizzate nel mondo . La soluzione ideata da Buckberg , offre il vantaggio di utilizzare un veicolo ematico per la somministrazione della soluzione cardioplegica . Il protocollo di somministrazione

prevede l'impiego di tre diverse soluzioni con concentrazioni elettrolitiche differenti e con relative fasi : induzione , mantenimento , riperfusione .

La soluzione è composta essenzialmente da sangue arterioso , prelevato da un'apposita uscita dell'ossigenatore , e miscelato con una soluzione cristalloide in rapporto 4:1 .

Il protocollo risulta essere efficace soprattutto durante periodi ischemici lunghi ed in pazienti con frazioni di eiezione ridotte . In queste situazioni i vantaggi farmacodinamici , indotti dalla cardioplegia , risultano notevoli .

I presupposti per ottenere i vantaggi desiderati sono che la cardioplegia sia distribuita uniformemente a tutte le regioni miocardiche , infondendola sia per via anterograda , che per via retrograda .

Composizione B 1:

KCL	15 mEq/l
pH	7.5-7.6
CPD	0.15 - 0.25 mmol/l
Citrati	25.6 mmol/l
Glucosio	4gr/l al 5%
Tham	200 ml
Kcl	30 mEq (15 ml)
mEq / l = Na 57.5 ; K 48.8 ; Cl 83,2	

Composizione B 2 :

KCL	15 mEq/l
pH	7.5-7.6
CPD	0.15 - 0.25 mmol/l
Fosfati	1.3 mmol/l
Citrati	25.6 mmol/l
Glucosio	4gr/l al 5%
Tham	200 ml
mEq / l = Na 57.5 ; K 48.8 ; Cl 83,2	

Composizione B 3 :

KCL	15 mEq/l
CPD	0.15 - 0.25 mmol/l
pH	7.5-7.6
Trometamolo	66.83 mmol / l
Aspartato-glutammato	56.75 mmol/l
Citrati	70.80 mmol/l
Glucosio	4gr/l al 5%
Na	177,98 mEq
K+	27 mEq
Cl-	27 mEq

Farmacodinamica :

La cardioplegia Buckberg offre i seguenti vantaggi :

1. capacità tampone ;
2. reologia e benefici antiossidanti per la sua capacità di aumentare l'apporto di ossigeno ;
3. capacità di prevenire il danno ischemico con il costante apporto di metabolici ;
4. maggiore pressione colloidale-osmotica data dalla presenza delle proteine plasmatiche ;

Modalità di somministrazione :

CIRCUITO :

Il circuito di somministrazione è composto da un apposito sistema concepito per la somministrazione di fluido cardioplegico con sangue .

Vi sono due linee di diverso calibro , in rapporto 4:1 , che prelevano sangue e soluzione ; una pompa peristaltica che permette di avere il controllo totale dei parametri relativi all'infusione ; un'unità caldo-freddo , dal quale dipende , attraverso uno scambiatore di calore , la temperatura del fluido di perfusione ; e una linea di pressione per il monitoraggio della pressione di infusione .

Le tre diverse fasi d'induzione sono :

INDUZIONE FREDDA (4/8° C):

Si utilizza la soluzione cardioplegica B1 , infondendo 250/350 ml/min per 3 minuti (per cuori ipertrofici anche 4 minuti) : metà dose per via anterograda a una pressione di 80/100 mmHg , e metà per via retrograda a una pressione inferiore ai 50/60 mmHg .

In alcuni casi , se il cuore ha una funzione molto compromessa , oppure si è in presenza di una coronaria destra completamente chiusa si può associare cooling esterno per migliorare la protezione miocardica che non potrebbe essere ottimale neppure con la perfusione retrograda .

MANTENIMENTO (4/8° C):

Si utilizza la soluzione cardioplegica B2 . Il mantenimento prevede la ripetizione di una dose fredda ogni 15/20 minuti di clampaggio aortico : la quantità prevista per ogni dose è di 200ml/min per 2 minuti , alternando la via retrograda a quella anterograda mantenendo la pressione di perfusione corretta .

RIPERFUSIONE (37° C) :

Viene utilizzata la soluzione B3 . Il riscaldamento del paziente dovrà essere iniziato 3-4 minuti prima della somministrazione della soluzione da riperfusione , che sarà mantenuta intorno ai 37 gradi . Si dovrà quindi provvedere al riscaldamento della stessa attraverso lo scambiatore di calore e allo spurgo della soluzione di mantenimento .

Si procede all'infusione a 150 ml/min per 3 minuti e poi , si continua la perfusione solo con sangue caldo (wash out) , prima di declampare l'aorta .

INDUZIONE CALDA :

Nel caso di shock cardiogeno , o marcata instabilità emodinamica prima della C.E.C. , o ancora di grave deterioramento ventricolare , è bene che il cuore venga rifornito di substrati energetici prima di sottoporlo all'arresto ischemico .

Si utilizza la stessa soluzione usata per la riperfusione con aspartato-glutammato . In questo caso , dovendo arrestare il cuore , la concentrazione di potassio sarà maggiore (50 mEq) .

La soluzione deve essere calda e somministrata ad un flusso di 250/300 ml/min , senza mai superare i 50 mmHg , per via retrograda . Quando il cuore cessa l'attività elettrica e meccanica , si rallenta il flusso della somministrazione a 150 ml/min . Si continua così , poi con la soluzione fredda per induzione come da protocollo (flussi di 250-300 ml per 3 minuti alternando la via anterograda a quella retrograda) .

Controindicazioni :

Non sono stati riscontrati effetti tossici della soluzione Buckberg nell'attività clinica .

Tuttavia esistono svantaggi da un punto di vista economico e tecnico nell'utilizzo di questa pratica . Il costo delle soluzioni è elevato in rapporto alle altre in uso .

Da un punto di vista tecnico è opportuno osservare come sia importante la temperatura della soluzione ematica . La maggior viscosità del sangue a bassa temperatura , riduce la

capacità di raffreddare alcune zone di miocardio sottese a coronarie stenotiche , attraverso vie collaterali .

Soluzione Saint Thomas

Indicazioni :

La cardioplegia St.Thomas è la soluzione più diffusa e utilizzata nella pratica chirurgica , soprattutto negli Stati Uniti .

La facilità di preparazione , la composizione costante , la minor viscosità sono parametri indicativi dell'efficacia della soluzione St. Thomas . Il suo uso risulta semplice economico ed efficace .

La razionalità nell'uso della cardioplegia fredda , per la protezione miocardica , è che con questa tecnica , durante il clampaggio aortico , il consumo di ossigeno viene ridotto

a livelli così bassi che l'energia di scorta dei tessuti è sufficiente a mantenere la struttura cellulare e le pompe energetico-dipendenti delle membrane cellulari .

La cardioplegia cristalloide si è dimostrata sicura ed efficace nel proteggere il miocardio dall'insulto ischemico ed è tuttora utilizzata largamente . Nella sua formulazione , diverse sostanze , quali ossigeno , fosfati , aminoacidi , glutammato , aspartato , calcio antagonisti , sono state proposte come additivi per migliorare gli effetti cardioprotettivi , con risultati non sempre convincenti . La St.Thomas è una soluzione ionica , il cui effetto si basa sulla variazione delle concentrazioni extracellulari . Essa agisce principalmente per mezzo di un aumento della concentrazione di potassio , producendo una iperpolarizzazione di membrana che arresta il cuore in diastole e mantiene uno stato di riposo elettrico di membrana . Bloccando la contrazione fibrocellulare si viene a ridurre la spesa energetica .

Si trovano in commercio soluzioni già pronte oppure si possono preparare modificando delle soluzioni elettrolitiche bilanciate . Le soluzioni pronte commercializzate riducono il rischio di errore nella preparazione farmacologia della soluzione stessa . Alcune soluzioni disponibili in commercio sono a pH variabile e a queste possono essere aggiunti bicarbonato o Tham . Le concentrazioni potassio variano tra i 20/25 mEq/L e . Una pratica è quella di ossigenare la soluzione con ossigeno al 100% ; altri studi promuovono un mix di gas contenente una piccola quantità di biossido di carbonio che conferiscono un pH più fisiologico . Infine la soluzione viene raffreddata a 2/4°C , attraverso l'impiego di uno scambiatore di calore .

Composizione :

Composizione della soluzione cardioplegia St. Thomas Hospital

Na ⁺	110
K ⁺	16
Ca ⁺⁺	1.2
Mg ⁺⁺	16
Cl ⁻	160
S. Bicarbonato	10
pH	7.8

Farmacodinamica :

La soluzione cristalloide basa il suo effetto cardioplegico sulla variazione delle concentrazioni ioniche extracellulari , agendo principalmente mediante un aumento della concentrazione del potassio .

I sistemi di azione sono i seguenti :

1. temperatura della soluzione > 4°C , impedendo il deterioramento dell'ATPasi (10°C media) , mantenendo la temperatura corporea in C.E.C. a 28-32°C ;
2. iperpolarizzazione di membrana con arresto del miocardio in diastole ;
3. mantenimento costante dello stato di riposo elettrico di membrana .

La presenza del magnesio offre i seguenti vantaggi :

- riduzione del gradiente transmembrana ;
- riduzione della fuga del K⁺ e del conseguente ingresso del Ca⁺⁺ ;
- riduzione degli eventi aritmici ;
- concentrazione ottimale del Mg⁺⁺ 16 mmol/l ;
- concentrazione ottimale della procaina 0,05 mmol/l .

Modalità di somministrazione :

Temperatura della soluzione : 2 / 4° C .

Infusione per via anterograda e retrograda .

La modalità di somministrazione può avvenire attraverso due tecniche :

Infusione idrostatica con sacca a pressione ;

Infusione mediante pompa di perfusione con controllo del tempo e della pressione nella radice dell'aorta .

PRIMA DOSE :

La prima infusione è di 10-12 ml/Kg (1 l di soluzione circa) che porta la temperatura miocardica ad un minimo di 15°C .

Pressione di perfusione a 100/110 mmHg nella radice dell'aorta .

Il tempo di perfusione con questo regime pressorio deve essere di circa 2–3 minuti fino ad arresto cardiaco , per via anterograda , poi si continua per via retrograda sino a completare la dose . Una ipotermia sistemica moderata (33/34°C) aiuta il raffreddamento miocardico e ne previene il riscaldamento .

DOSI SUCCESSIVE :

Durante la fase di arresto cardioplegico , il cuore , per la presenza del circolo collaterale non coronarico e delle collaterali bronchiali , tende a riscaldarsi ed a riacquistare attività elettromeccanica .

Per questo motivo quando , per esigenze chirurgiche , sono richiesti tempi lunghi di clampaggio aortico , si rendono necessarie periodiche reinfusioni di cardioplegia (ogni 15/20 minuti circa) .

Controindicazioni :

Le complicanze della cardioplegia sono principalmente correlate agli effetti concentrazione-dipendenti sulla depolarizzazione di membrana .

Una concentrazione inadeguata di potassio extracellulare determina un'incompleta inattività cardiaca ed una minima conservazione di energia . Una eccessiva concentrazione di potassio extracellulare promuove l'ingresso di calcio intracellulare e favorisce pertanto la contrazione miocardica , l'aumento della tensione di parete e l'utilizzazione delle scorte energetiche .

Nella pratica clinica non è ancora possibile calcolare la precisa concentrazione di potassio necessaria per raggiungere l'inattività elettromeccanica .

Altro fattore aggravante è l'eccessiva emodiluizione che comporta la cardioplegia cristalloide .

Questa caratteristica la rende meno consigliata in pazienti che hanno valori di ematocrito ridotti nel preoperatorio .

Cardioplegia Ematica Calafiore

Indicazioni :

La metodica Calafiore è oramai una pratica in uso in molti centri , alcuni dei quali ne hanno apportato delle modifiche , riguardanti i tempi di somministrazione e l'utilizzo di farmaci (magnesio) .

Prerogativa di questa metodica è la sua applicazione esclusivamente nella warm – surgery , in quanto l'infusione viene attuata in condizioni normotermiche (37° C) .

La cardioplegia ematica calda iperpotassica , prevede un'infusione di sangue caldo con aggiunta di potassio , per via anterograda e retrograda . Si basa sul principio della prevenzione dell'ischemia e sulla resuscitazione dei miociti ischemici , storditi , ma ancora vitali .

Infatti , con l'utilizzo di questa cardioplegia , si è riscontrata una riduzione nell'incidenza di infarti perioperatori e di sindromi da bassa portata così come un ridotto utilizzo del contropulsatore aortico , rispetto alla cardioplegia ematica fredda .

La cardioplegia ematica a 37°C ottimizza la biochimica e le proprietà biofisiche del sangue . La migliore cessione dell'ossigeno dall'emoglobina avviene a 37°C . Quindi la somministrazione della cardioplegia normotermica ematica è preferita per la migliore utilizzazione dell'ossigeno , per i processi riparativi e lascia potenzialmente spazio per la ripresa (resuscitation) del cuore danneggiato durante il clampaggio aortico .

Questa metodica trova il fondamento teorico nel fatto che il solo arresto elettromeccanico del cuore a 37°C , diminuisce in modo sostanziale le richieste miocardiche di ossigeno (da 10 ml/100g/min a 1 ml/100g/min) . Viene dunque preservato il metabolismo aerobico e evitato il problema della formazione dei radicali liberi .

Modalità di somministrazione :

La tecnica di somministrazione di questa soluzione può avvenire attraverso due diverse metodiche :

Perfusione Continua ;

Perfusione Intermittente .

La perfusione continua si basa sul concetto teorico che un flusso ematico continuo potrebbe evitare il processo ischemico .

Questo vantaggio teorico non è stato confermato nel tempo e la tecnica è stata abbandonata a favore della cardioplegia ematica normotermica intermittente .

Quest'ultima può essere utilizzata anche immediatamente prima dell'avvio della C.E.C. come induzione calda allo scopo di preconditionare attivamente il cuore ad aumentare la sua tolleranza all'intervento ischemico successivo .

La somministrazione avviene attraverso l'utilizzo di un circuito , con pompa roller , a cui viene collegata una pompa-siringa per regolare l'infusione di potassio .

L'infusione è realizzata per via anterograda e per via retrograda , seguendo un protocollo , che ne regola la velocità e il tempo di somministrazione , correlato alle dosi di potassio da somministrare .

Dose	Sangue ml/min	Pompa siringa ml/h	Durata min.	mEq/l
1	300	bolo 2 ml più 150	2	18-20
2	200	120	2	20
3	200	90	2	15
4	200	60	3	10
5	200	40	4	6.3
6	200	40	5	6.3

Farmacodinamica :

I vantaggi indotti dalla cardioplegia ematica sono :

1. La possibilità di mantenere una C.E.C. normotermica elimina i possibili effetti deleteri sulla coagulazione e sulla funzionalità multiorgano ;
2. La retroperfusione continua consente di mantenere le condizioni di normotermia e di aerobiosi ;
3. Possibilità di evitare il processo di liberazione dei radicali liberi dell'ossigeno .

Controindicazioni :

L'utilizzo della warm surgery deve essere valutata anche in relazione agli effetti sistemici che questo tipo di strategia può determinare . Alcuni autori hanno riportato un maggior numero di eventi neurologici , mentre altri hanno segnalato un incrementato uso di farmaci vasopressori . Inoltre la normotermia non consente periodi sicuri di arresto della perfusione locale o sistemica , con un aumento del rischio di ischemia miocardica , celebrale e di disfunzione multiorgano .

Alcuni casi clinici hanno riportato situazioni di iperpotassiemia , successivamente curate con l'utilizzo di diuretici e soluzioni glucosata-insulina .

Conclusioni

Dallo studio descrittivo di questo elaborato è apparso evidente come sia possibile ottenere un'adeguata protezione miocardica mediante diverse soluzioni cardioplegiche . Ogni soluzione presenta differenti caratteristiche e include differenti vantaggi e limiti . Alla base della scelta della soluzione cardioplegica più adatta , vi deve essere un attento e meticoloso studio preoperatorio del paziente . Sapere se si prevede un intervento , di breve o lunga durata , è fondamentale per la scelta del tipo di protezione miocardica . Nel primo caso infatti la scelta verterà sulla Buckberg , sulla Calafiore o sulla St. Thomas , mentre escluderemo a priori la Custodiol . Al contrario la previsione di un intervento di lunga durata ed estremamente complicato , predispone all'utilizzo della Custodiol , per le sue caratteristiche di preservazione del cuore per un tempo di 180 minuti . Altri fattori determinanti nella scelta della cardioplegica sono i parametri ematochimici del paziente . Un valore di ematocrito basso è un fattore che indica l'utilizzo della Buckberg o della Calafiore , a discapito della St.Thomas e della Custodiol , così come in presenza di un'insufficienza renale , è consigliabile utilizzare una cardioplegia con ridotti volumi di soluzione . Valori ematochimici che presentano

una condizione di iperpotassiemia inducono alla esclusione della Calafiore . La conduzione della C.E.C in ipotermia moderata predispone alla scelta di una cardioplegia fredda . Mentre con una C.E.C. normotermica la cardioplegia ematica calda è sicuramente la soluzione più logica . In presenza di pazienti in stato di shock cardiogeno o di marcata instabilità emodinamica , cardioplegie come la Buckberg o l'ematica calda , permettono di rifornire il miocardio di substrati energetici , prima dell'arresto ischemico . La scelta ottimale della soluzione cardioplegica , si ottiene solamente attraverso l'attenta analisi di ogni singolo caso clinico e una precisa conoscenza dei principi fisiologici di base .

Occorre pertanto che tutti i principali metodi di protezione , debbano fare parte della preparazione tecnica di ogni perfusionista .

Per ottenere una cardioprotezione ideale , sarebbe utile adattare , ad ogni singolo caso un tipo specifico e personalizzato di protezione del miocardio in rapporto alla patologia cardiaca individuale .

Bibliografia

- Agnati L. F. ,
La Biofisica della Circolazione .
Atlante di Fisiologia Umana . 55:66; 2000 .
Badeer HS. ,
Contractile Tension in the Miocardium .
Am Heart J . 66:462; 1963 .
Balboni G.C. ,
Anatomia Umana .
Apparato Circolatorio . 370:390; 2004 .
Bregman D. MD , Casthely P. A. MD ,
Composizione delle Soluzioni Cardioplegiche .
Circolazione Extracorporea . 190:194;1993 .
Bretschneider H.J. ,
Myocardial Protection .
Thorac. Surg . 28:295; 1980 .

Calafiore AM. , Acciai N. , Verna AM. ,
 La Cardioplegia ematica calda anterograda intermittente ;
 Tecniche e risultati immediati .
 In Bypass 10:417; 1997 .
 Chan A. Y. , Hong P.
 Intermittent Delivery of Warm Blood Cardioplegia
 Surg . Forum 43:210; 1992 .
 Danovitch G.M. , Hakim S.N. ,
 Transplantation Surgery .
 Preservation Solutions . 275:279; 1992 .
 Gott VL. , Barlett H. , Long DM. ,
 Elective Cardial Arrest : preliminary communication .
 Lancet . 2:21; 1955 .
 Kay H. P. ,
 Intraoperative myocardial protection .
 Techniques in Extracorporeal Circulation . 93:110; 1996 .
 Kenneth M. Taylor ,
 Protezione Miocardica .
 Principi e Tecniche della Circolazione Extracorporea . 363:383; 1983 .
 Layer MB. ,
 Myocardial Ischemia : dilemma between information available and information
 demand .
 Br Heart . 50:222; 1983 .
 Lichstein SV. , Abel JC. , Salerno TA. ,
 Warm Heart Surgery and Result of Operation for Recent Myocardial
 Infarction .
 Ann. Thorac. Surg. .52:422; 1991 .
 Marrin CAS. , Spotnitz HM. ,
 Myocardial Preservation .
 Curr Probl Surg . 477:538; 1981 .
 Menachè P. MD ,
 Cardioplegic Solution Challenger .
 J Thorac Cardiovasc Surg . 2001 .

Mora T. ,
Physiology and Protection of the Myocardium
Cardiopulmonary Bypass . 25:37; 1995 .
Netter F.H. MD ,
Atlante di Anatomia Umana .
Sistema di Conduzione del cuore . 220:224; 2003 .
Ookado A. , Hachida M. , Koyanagi H. ,
Effect of Htk Solution for Miocardial Preservation .
J. Cardiovasc Surg . 37:74; 1996 .
Presse C.J. ,
Ischemia in Cardiac Surgery .
Cardioplegia with an intracellular formulation 107:134; 1993 .
Rugarli C. ,
Medicina Interna Sistematica .
Cardiopatia Ischemica . 151:180; 2000 .
Salerno T.A. ,
Cardioplegia Delivery Systems for Warm Blood Cardioplegia .
Warm Heart Surgery . 50:57; 1995 .

Sitografia

www.encarta.msn

www.italheartj.org

www.medline.com

www.perfusion.com

www.questmedical.com

www.wikipedia.org

