

# Φυσιολογία της Καρδιακής Λειτουργίας

ΑΝΤΙΓΟΝΗ ΜΠΑΚΟΛΑ

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χάλαση και η σύσπαση του καρδιακού μυός βασίζεται στην αλληλεπίδραση έξι πρωτεϊνών δηλαδή της ακτίνης, της μυοσίνης, της τροπομυοσίνης, της τροπονίνης C, της τροπονίνης I και της τροπονίνης T. Από αυτές η μυοσίνη και η ακτίνη (ακτομυοσίνες) χαρακτηρίζονται ως κινητικές πρωτεΐνες και προκαλούν την σύσπαση και την ανάπτυξη τάσης στον καρδιακό μύ. Η τροπομυοσίνη και το σύμπλεγμα των τροπονινών είναι πρωτεΐνες ρυθμιστικές της σύσπασης και περιέχουν τις θέσεις σύνδεσης του Ca (τροπονίνη C). Στην καρδιά το φορτίο των μυοκυττάρων επηρεάζεται από το σχήμα και το μέγεθος των κοιλοτήτων καθώς και από την αιμοδυναμική της κυκλοφορίας. Αυτό γίνεται επειδή οι γεωμετρικού νόμοι ρυθμίζουν την σχέση ανάμεσα στην σμίκρυνση των μυοκυττάρων στα τοιχώματα της καρδιάς και τον όγκο του αίματος που εξωθείται σε κάθε καρδιακό παλμό καθώς και επειδή το stress των τοιχωμάτων εξαρτάται από τον όγκο της κοιλότητας καθώς και από το πάχος του τοιχώματος της και την πίεση εντός αυτής (νόμος Laplace).

Η ρύθμιση της λειτουργίας της καρδιάς πρέπει να υποστηρίξει διάφορα φυσιολογικά stress του οργανισμού όπως π.χ την ανάγκη αύξησης της καρδιακής παροχής κατά την άσκηση. Επίσης η καρδιακή λειτουργία πρέπει να προσαρμόζεται σε χρόνιες παθολογικές καταστάσεις που προκαλούνται από χρόνια αιμοδυναμικά φορτία και από καρδιακές νόσους.

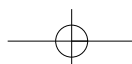
Η πάλλουσα καρδιά αναπτύσσει πιέσεις και εξωθεί όγκο και η σχέση μήκους-τάσης μετατρέπεται σε σχέση πίεσης-όγκου.

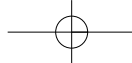
Η καρδιά παράγει δύο τύπους έργου, το εξωτερικό έργο (εξώθηση του αίματος στην αορτή και την πνευμονική αρτηρία) και το εσωτερικό έργο (υπερνίκηση, κατά τη διάρκεια της συστολής, των ενδογενών αντιστάσεων του καρδιακού μυός). Το εξωτερικό έργο ή έργο παλμού εξαρτάται από την πίεση στις κοιλίες και τον όγκο παλμού. Ο τελοδιαστολικός όγκος εξαρτάται από τρεις παραμέτρους που ορίζουν το προφορτίο και είναι η φλεβική επιστροφή, ο τελοσυστολικός όγκος και η διαστολική λειτουργία των κοιλιών. Ο τελοσυστολικός όγκος εξαρτάται από τον τελοδιαστολικό όγκο και τον όγκο παλμού. Ο τελευταίος, με την σειρά του, αντανακλά την ινότροπη κατάσταση του μυοκαρδίου και το μεταφορτίο.

Το προφορτίο και το μεταφορτίο, τα οποία εκφράζονται καλύτερα σαν stress των τοιχωμάτων, σχετίζονται αλλά δεν ταυτίζονται με τις συστολικές και διαστολικές πιέσεις εντός των κοιλιών. Η σχέση των δύο εκφράζεται από τον νόμο του Laplace. Η αύξηση του μεταφορτίου είναι εξαιρετικά ενεργοβόρα καθώς, στην περίπτωση αυτή, μεγάλο μέρος της κατανάλωσης ενέργειας δαπανάται ως εσωτερικό έργο κατά την διάρκεια της ισομετρικής συστολής. Την ίδια φυσιολογική συνέπεια έχει και η διάταση των κοιλοτήτων καθώς και η αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Η αύξηση του προφορτίου αυξάνει τον όγκο παλμού και σε μικρότερο βαθμό, αυξάνει τις πιέσεις στις κοιλίες.

Η ινότροπη κατάσταση του μυοκαρδίου, δηλαδή η ικανότητα του να παράγει έργο κάτω από δεδομένες συνθήκες φορτίου, εκφράζεται από τις καμπύλες του Starling. Κάθε καμπύλη εκφράζει την επίδραση των μεταβολών του μήκους ηρεμίας του καρδιακού μυός στην μυοκαρδιακή απόδοση για ένα δεδομένο επίπεδο συσταλτικότητας ενώ η μεταβολή της συσταλτικότητας δημιουργεί μια νέα καμπύλη Starling. Έτσι οι μεταβολές της συσταλτικότητας δημιουργούν μια ομάδα καμπυλών Starling κάθε μια από τις οποίες περιγράφει την επίδραση των μεταβολών του τελοδιαστολικού όγκου στην καρδιακή λειτουργία για κάθε επίπεδο συσταλτικότητας.

**Λέξεις Κλειδιά:** Φυσιολογία της καρδιακής λειτουργίας, νόμος των Frank - Starling





## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιά λειτουργώντας ως μηχανική αντλία εκπληρώνει την κύρια λειτουργία της που είναι η κυκλοφορία του αίματος σε όλο το σώμα. Ωστόσο, γίνεται μεγάλος όγκος ερευνών προκειμένου να γίνει κατανοητή αυτή η λειτουργία. Ο σκοπός είναι να κατανοήσουμε το πώς οι μοριακές διεργασίες στο κάθε κύτταρο της καρδιάς καταλήγουν στην αδρή εξώθηση του αίματος. Για να γίνει αυτό πρέπει να αναλυθεί πώς ενεργοποιείται το καρδιακό κύτταρο, πώς αναπτύσσεται η τάση και προκύπτει η σμίκρυνση σε κυτταρικό επίπεδο και πώς η γεωμετρική διάταξη των ινών που συσπώνται προς μία κατεύθυνση συνδυάζεται με την ανάπτυξη πίεσης στις κοιλότητες της καρδιάς και την εξώθηση του αίματος από αυτές.

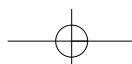
## Η ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΤΗΣ ΣΥΣΠΑΣΗΣ

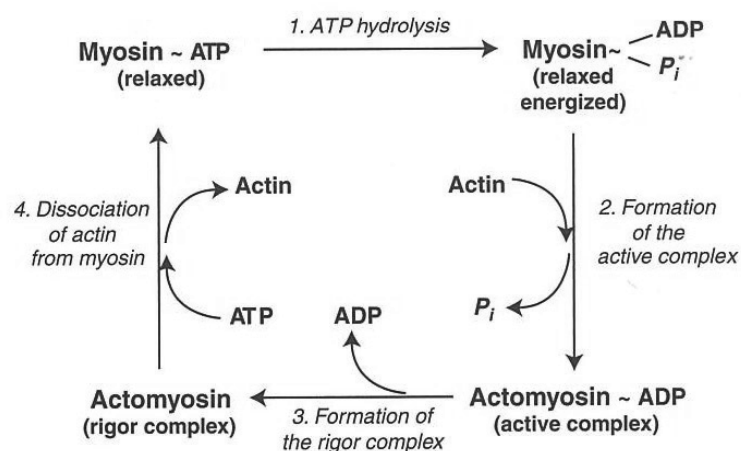
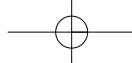
Η μυοσίνη συνδέεται με το ATP με πολύ ισχυρό δεσμό σχηματίζοντας το σύμπλεγμα μυοσίνης-ATP στο οποίο η ενέργεια του νουκλεοτιδίου βρίσκεται στο τελευταίο ( τρίτο) μόριο φωσφόρου. Στο επόμενο βήμα (σχήμα 1) η υδρόλυση του ATP δεν διαχωρίζει αμέσως τα προϊόντα που παράγονται. Αντί για αυτό δημιουργείται ένα ενεργοποιημένο σύμπλεγμα όπου το ADP και ο P παραμένουν συνδεδεμένα στην μυοσίνη. Η απελευθέρωση του ADP και του P από την μυοσίνη είναι αργή λόγω της χαμηλής δράσης της ATPασης της μυοσίνης. Με την σύνδεση της ακτίνης η δραστηριότητα της ATPασης της μυοσίνης αυξάνει και διευκολύνεται η αποδέσμευση των προϊόντων αυτών από την μυοσίνη. Οι κυριότερες αντιδράσεις ενός κύκλου σχηματισμού γεφυρών ακτίνης- μυοσίνης (cross-bridge cycle), ή σύσπασης - χάλασης, ή αλλιώς συστολής - χάλασης μπορεί να συνοψισθεί σε τέσσερα βήματα. Διαλέγοντας το σημείο εισόδου στον κύκλο επιλέγουμε την σύμβαση της φυσιολογίας που ξεκινά τον καρδιακό κύκλο με την χάλαση (σχήμα 2). **Βήμα1:** Η υψηλή συγκέντρωση ATP στην ήρεμη καρδιά σχηματίζει ένα σύμπλεγμα μυοσίνης-ATP, στην περιοχή της κεφαλής της μυοσίνης, που κρατά σε απόσταση τα παχιά από τα λεπτά νημάτια (relaxed). Ο κύκλος αρχίζει όταν το καταλυτικό τμήμα της μυοσίνης υδrolύει το ATP που είναι συνδεδεμένο μαζί της. Με την υδρόλυση η ενέργεια του τρίτου μορίου φωσφόρου του ATP μεταφέρεται στην μυοσίνη δημιουργώντας μια κατάσταση ενεργοποίησης-χάλασης (relaxed-energized) κατά την οποία η ενέργεια παραμένει στην μυοσίνη και δεν χρησιμοποιείται για την παραγωγή έργου. Τα προϊόντα της υδρόλυσης ADP και P παραμένουν συνδεδεμένα στην μυοσίνη. **Βήμα 2:** Η σύνδεση της ακτίνης στο σύμπλεγμα μυοσίνης-προϊόντων υδρόλυσης του ATP (active complex) απελευθε-

ρώνει το μόριο του φωσφόρου. Ακόμη και σε αυτό το ενεργό στάδιο η ενέργεια από την υδρόλυση του ATP δεν χρησιμοποιείται για την παραγωγή έργου αλλά παραμένει στο σύμπλεγμα ακτίνη-μυοσίνη-ADP. Η ενέργεια αυτή απελευθερώνεται στο επόμενο βήμα και τροφοδοτεί την κίνηση των κεφαλών της μυοσίνης οι οποίες έλκουν τα λεπτά ινίδια προς το κέντρο του σαρκομεριδίου. **Βήμα 3:** Η καρδιά παράγει μηχανικό έργο όταν η απελευθέρωση του ADP από την μυοσίνη επιτρέπει στην ενέργεια του ενεργού συμπλέγματος να μετακινήσει τις κεφαλές της μυοσίνης. Έτσι σχηματίζεται το άκαμπτο σύμπλεγμα (rigor complex) στο οποίο οι κεφαλές της μυοσίνης, στενά συνδεδεμένες με την ακτίνη, βρίσκονται σε κατάσταση χαμηλής ενέργειας. Το άκαμπτο σύμπλεγμα είναι επομένως διαφορετικό από το ενεργό. Τα άκαμπτα συμπλέγματα παραμένουν όταν η καρδιά βρίσκεται σε κατάσταση μεγάλης έλλειψης ενέργειας. Στον καρδιακό μυ ο σχηματισμός άκαμπτων συμπλεγμάτων προκαλεί ισχαιμική σύσπαση (ischemic contracture). Πριν την ανακάλυψη αποτελεσματικών καρδιοπληγικών παραγόντων οι οποίοι σταματούν την καρδιά στο στάδιο της χάλασης, κατά την διάρκεια των επεμβάσεων ανοικτής καρδιάς, μερικές φορές σχηματίζονταν ισχαιμική σύσπαση όταν η διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης ήταν μεγάλη (stone heart syndrome). Λιγότερο δραματική, αλλά συχνή στην κλινική πράξη, είναι η ελάττωση της διαστολικής ευενδοτότητας που οφείλεται στον σχηματισμό άκαμπτων συμπλεγμάτων στις ισχαιμικές και ανεπαρκείς καρδιές. **Βήμα 4:** Η ολοκλήρωση του κύκλου απαιτεί να συνδεθεί και πάλι ATP στην μυοσίνη. Αυτό γίνεται με μια γρήγορη αντίδραση κατά την οποία η επανασύνδεση του ATP στο άκαμπτο σύμπλεγμα αποσυνδέει τους δεσμούς που συνδέουν τις κεφαλές της μυοσίνης με τα λεπτά ινίδια. Ο διαχωρισμός των άκαμπτων συμπλεγμάτων συνιστά την πλαστική ιδιότητα του ATP που περιγράφηκε παραπάνω.

Οι αντιδράσεις που περιγράφηκαν δείχνουν ότι το ATP συμμετέχει και στην σύσπαση και στην χάλαση. Η υδρόλυση του ATP ενεργοποιεί την σύσπαση (βήμα 1-3), ενώ η σύνδεσή του με την μυοσίνη είναι απαραίτητη για την χάλαση. Μεγάλες ποσότητες ATP χρειάζονται για την αποσύνδεση της μυοσίνης από την ακτίνη και πολύ λιγότερες για την ενεργοποίηση της ATPασης της μυοσίνης.

Στο σχήμα 2 φαίνεται ο ρόλος του ασβεστίου στην ενεργοποίηση της σύσπασης. Στο πρώτο στάδιο (άνω αρ.) το ασβέστιο είναι αποσυνδεδεμένο από την τροπονίνη C με αποτέλεσμα το σύμπλεγμα τροπονίνης-τροπομυοσίνης να αναστέλλει την σύνδεση μυοσίνης και ακτίνης. Αυτό κρατά τον κύκλο σε ένα σημείο όπου η





**Σχήμα 1.** Η αντίδραση ακτίνης, μυοσίνης και ATP κατά την διάρκεια ενός καρδιακού κύκλου

μυοσίνη είναι ενεργοποιημένη αλλά δεν είναι συνδεδεμένη με την ακτίνη. Η σύνδεση του ασβεστίου με την τροπονίνη C επιτρέπει την έναρξη του κύκλου καθώς οι ανασταλτικές πρωτεΐνες δεν αναστέλλουν πλέον την σύνδεση ακτίνης και μυοσίνης.

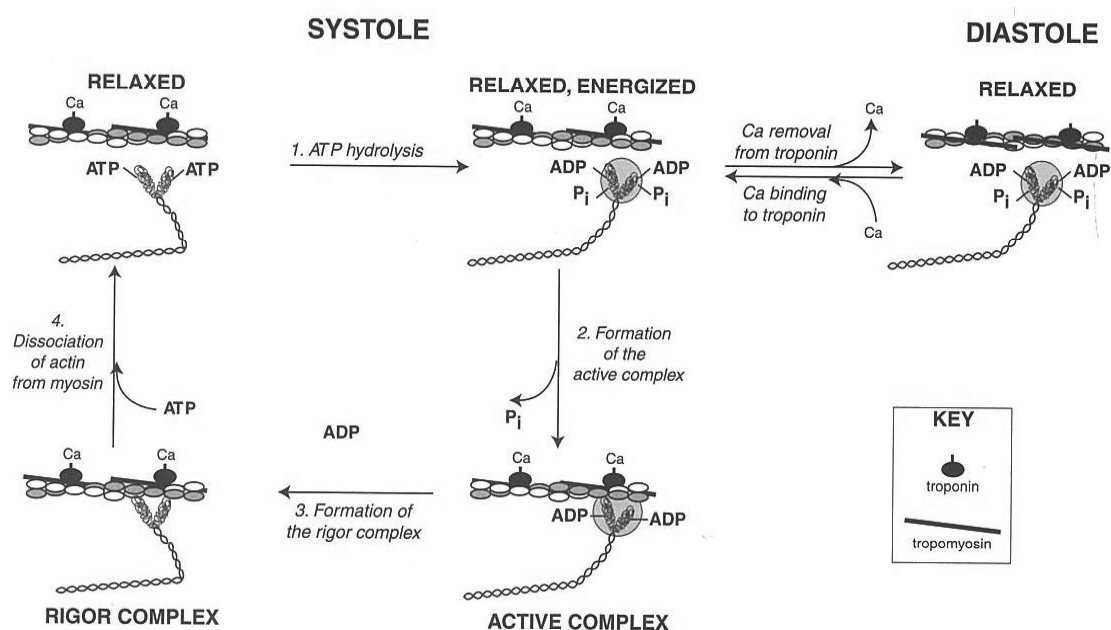
### Η ΣΥΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΜΥΟΣ

Η καρδιά λειτουργεί σαν αντλία όταν τα μυοκαρδιακά κύτταρα συσπώνται και προκαλούν την προς τα μέσα κίνηση των τοιχωμάτων των κοιλιών. Αυτή η κίνηση προκαλεί αύξηση της πίεσης του αίματος που περιέχουν οι κοιλίες και το εξωθεί. Μετά από αυτό το αίμα

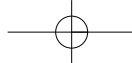
κινείται, ανάλογα με τις διαφορές πίεσης, κατά μήκος των δομών του κυκλοφορικού συστήματος. Εξαιτίας της γεωμετρικής διάταξης των μυϊκών ινών στο κοιλιακό τοίχωμα, υπάρχει άμεση σχέση ανάμεσα στην γραμμική ανάπτυξη τάσης στην κάθε μεμονωμένη καρδιακή ίνα και στην ανάπτυξη πίεσης μέσα στις κοιλίες.

### Η σχέση μήκους-τάσης

Η σχέση μήκους- τάσης (Length-Tension Relationship) αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της μηχανικής του μυός. Στο σχήμα 3 φαίνεται η σχέση τάσης- μήκους μιας καρδιακής ίνας. Υπάρχουν τρεις καμπύλες στο

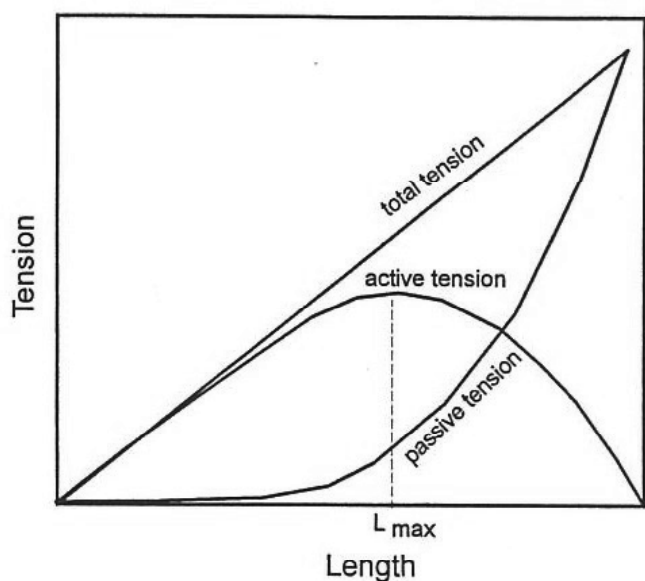


**Σχήμα 2.** Σχηματική αναπαράσταση των τεσσάρων βημάτων αντίδρασης μεταξύ ακτίνης-μυοσίνης και ATP. Ο ρόλος των ρυθμιστικών πρωτεϊνών τροπονίνης και τροπομυοσίνης. Ο ρόλος του Ca στην ενεργοποίηση της σύσπασης



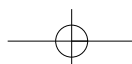
γράφημα. Η πρώτη είναι η παθητική καμπύλη τάσης (passive tension) και αντιπροσωπεύει την κατάσταση χάλασης του μυός. Ο μυς, στα μικρά μήκη, μπορεί ελεύθερα να διαταθεί (δηλαδή να αυξήσει το μήκος του) χωρίς να αυξηθεί ιδιαίτερα η τάση που αναπτύσσεται εντός του αλλά γίνεται αρκετά σκληρός (stiff) καθώς διατείνεται περισσότερο. Αυτή η αύξηση της τάσης που προκύπτει στα μεγαλύτερα μήκη φαίνεται ότι οφείλεται στον συνδετικό ιστό που περιβάλλει τα μυοκαρδιακά κύτταρα καθώς και στα σκελετικά στοιχεία του ίδιου του κυττάρου. Η άνω αριστερά καμπύλη αντιπροσωπεύει την ολική τάση (total tension) που αναπτύσσεται όταν ο μυς συσπάται. Ονομάζεται ολική διότι συνιστά το άθροισμα της τάσης που προέρχεται από τον συσπαστικό μηχανισμό του κυττάρου και της τάσης από τα ελαστικά στοιχεία του. Η τρίτη καμπύλη δεν μετράται αλλά προκύπτει από τις δύο προηγούμενες με αφαίρεση. Το αποτέλεσμα της αφαίρεσης είναι η καμπύλη ενεργούς τάσης (active tension) η οποία θεωρητικά αντιπροσωπεύει την τάση που αναπτύσσεται από τα συσπαστικά στοιχεία του κυττάρου και μόνο. Δύο πράγματα είναι φανερά. Πρώτον η μέγιστη ενεργός τάση αναπτύσσεται σε ένα μέσο μήκος της μυϊκής ίνας που ονομάζεται  $L_{max}$ . Δεύτερον η ενεργός τάση πλησιάζει το μηδέν και στα δύο άκρα της καμπύλης. Φυσιολογικά η καρδιά λειτουργεί σε μήκη μυός μικρότερα του  $L_{max}$  όπου η αύξηση του μήκους ηρεμίας του μυός έχει σαν αποτέλεσμα την πιο δυνατή σύσπαση.

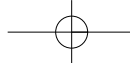
Γίνεται μεγάλη συζήτηση ως προς το ποιοι είναι οι παράγοντες που ρυθμίζουν την σχέση μήκους-τάσης. Ο Gordon *et al* (1966) έδειξε ότι η σχέση μήκους-τάσης,



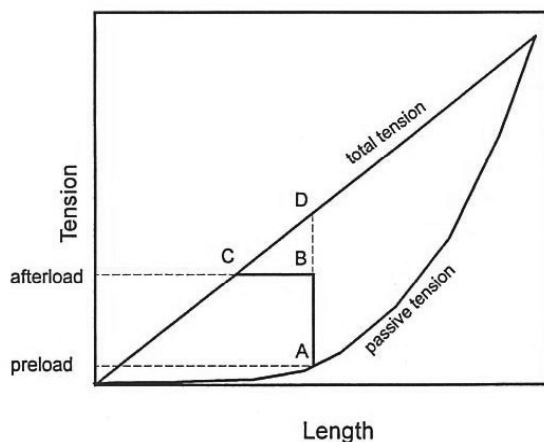
Σχήμα 3. Η σχέση μήκους- τάσης σε μια μυοκαρδιακή ίνα

τουλάχιστον εν μέρει, προέρχεται από την γεωμετρική επικάλυψη των λεπτών ινών της ακτίνης και των παχιών ινών της μυοσίνης. Πράγματι, η διάταξη των λεπτών και παχιών ινιδίων στην καρδιακή ίνα εξηγεί την πτώση της τάσης σε μήκη της ίνας μεγαλύτερα του  $L_{max}$ . Στα μήκη αυτά η επικάλυψη είναι μικρότερη και στο σημείο που η τάση γίνεται μηδέν δεν υπάρχει καμία επικάλυψη. Το ανιόν σκέλος της καμπύλης όμως είναι πιο ενδιαφέρον από φυσιολογική άποψη καθώς αυτή είναι η περιοχή που λειτουργεί η καρδιά. Δυστυχώς είναι και η περιοχή που δύσκολα μπορεί να εξηγηθεί. Παλιότερα πιστευόνταν ότι είναι αποτέλεσμα της γεωμετρίας της επικάλυψης των λεπτών και παχιών ινιδίων που μπορεί να αλλάζε την απόσταση ανάμεσα στα ινίδια της ακτίνης και της μυοσίνης. Όμως από μελέτες σε καρδιακές ίνες, στις οποίες είχε αφαιρεθεί λειτουργικά το σαρκείλημα, αποδείχθηκε ότι αυτό που μεταβαλλόταν, παράλληλα με τις μεταβολές του μήκους, ήταν η ευαισθησία των συσταλικών πρωτεϊνών στο ασβέστιο. Επίσης την σχέση μήκους-τάσης επηρεάζουν και οι μεταβολές στο δίκτυο επάνω στο οποίο επικάθονται οι συσταλικές πρωτεΐνες που προκύπτουν με την μεταβολή του μήκους της ίνας, καθώς και αλληλεπιδράσεις με τις σκελετικές πρωτεΐνες όπως η τιτίνη και η συνδεδεμένη με την μυοσίνη πρωτεΐνη C. Ο μηχανισμός είναι πολύπλοκος και δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός. Έχει επικρατήσει, οι μυϊκές συσπάσεις να χαρακτηρίζονται σαν ισομετρικές ή ισοτονικές. Αν, σε ένα πείραμα, οι δύο άκρες ενός μυός στερεωθούν, τότε το μήκος της ίνας δεν μπορεί να μεταβληθεί. Η σύσπαση που προκύπτει μετά τον ηλεκτρικό ερεθισμό προκαλεί μόνο αύξηση της τάσης και ονομάζεται ισομετρική. Οι καμπύλες του σχήματος 3 κατασκευάστηκαν με ισομετρικούς μυς μεταβάλλοντας το μήκος του μυός ανάμεσα στις συσπάσεις και μετρώντας την τάση που αναπτύσσεται κατά την σύσπαση και την χάλαση. Όμως, αν ο μυς συσπάται αντιμετωπίζοντας ένα συγκεκριμένο φορτίο, τότε θα σμικρυνθεί όταν η ικανότητά του να αναπτύξει δύναμη υπερβεί την δύναμη του φορτίου που αντιμετωπίζει. Αν το φορτίο παραμένει σταθερό καθ' όλη την διάρκεια της σύσπασης (όπως συμβαίνει στο εργαστήριο) τότε αυτή η σύσπαση χαρακτηρίζεται ισοτονική. Ας δούμε το παράδειγμα στο σχήμα 4. Ένα τμήμα μυός, στο μήκος εκκίνησής του, έχει μια τάση ηρεμίας που ονομάζεται προφορτίο. Όταν προκληθεί σύσπαση μετακινείται από το σημείο Α στο Β με ισομετρικό τρόπο. Στο σημείο αυτό ο μυς έχει την ικανότητα να αναπτύξει πολύ μεγαλύτερη δύναμη (D) από το φορτίο (μεταφορτίο) που αντιμετωπίζει. Επομένως στο σημείο Β αρχίζει να σμικρύνεται, με ισοτονικό τρόπο, προς το σημείο C. Η σχέση μήκους-τάσης μας βοηθά να





προσδιορίσουμε πόσο θα μειώσει ο μυς το μήκος του κατά την σύσπαση. Στο σχήμα φαίνεται ότι ο μυς θα σμικρυνθεί μέχρι το μήκος να φθάσει στο σημείο όπου η συνολική τάση που αναπτύσσει, αποκτήσει τιμή ίση με το φορτίο που αντιμετωπίζει (C). Περαιτέρω σμικρυνση είναι αδύνατη διότι, ο μυς δεν μπορεί να υποστηρίξει αυτό το μεταφορτίο με αυτό (το μικρότερο) μήκος.



**Σχήμα 4.** Μια ισοτονική σύσπαση μυοκαρδιακής ίνας σε ένα διάγραμμα μήκους- τάσης

Ο καρδιακός μυς έχει μικρή ενδοτικότητα και η καμπύλη μήκους-τάσης κατά την διαστολή (passive tension) παρουσιάζει απότομη άνοδο. Η υψηλή τάση ηρεμίας προφυλάσσει την καρδιά από το να μετακινηθεί στο κατιόν σκέλος της καμπύλης μήκους-τάσης, όπου δεν μπορεί να απαντήσει στην αύξηση της πλήρωσης με αύξηση της ικανότητάς της να εξωθήσει. Η αύξηση της φλεβικής επιστροφής σε μια καρδιά που λειτουργεί στο κατιόν σκέλος της καμπύλης θα μείωνε παραπάνω την ικανότητά της για εξώθηση και θα αύξανε περισσότερο τον τελοσυστολικό όγκο. Έτσι θα εγκαθίστατο ένας φαύλος κύκλος επιδείνωσης. Επίσης η μικρή ενδοτικότητα αποτρέπει την μεγέθυνση των κοιλοτήτων η οποία έχει καταστροφικές συνέπειες σύμφωνα με το νόμο του Laplace που θα δούμε παρακάτω.

#### Ο νόμος Frank - Starling

Η σχέση μήκους-τάσης μπορεί να επεκταθεί και στην καρδιά ως όργανο. Ο Otto Frank έδειξε ότι η πίεση που αναπτύσσονταν στις κοιλίες της συσπώμενης καρδιάς ενός βατράχου εξαρτιόνταν από τον όγκο του υγρού που περιείχαν οι κοιλίες στο τέλος της διαστολής. Σε μελέτες με καρδιά σκύλου ο Άγγλος Ernest Starling επεξέτεινε την παραπάνω διαπίστωση για να

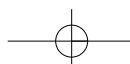
δείξει ότι η εξάρτηση της σύσπασης από το μήκος είναι αυτή που εξασφαλίζει ότι η καρδιά θα εξωθήσει όγκο αίματος ίσο με αυτό που θα δεχθεί. Χάρης στην εργασία αυτών των δύο φυσιολόγων αναφερόμαστε σήμερα στην αρχή ότι ο όγκος που εξωθείται/ή η δύναμη της εξώθησης κατά την συστολή είναι ανάλογη από το μήκος των μυϊκών ινών ή τον βαθμό πλήρωσης στο τέλος της διαστολής και η αρχή αυτή ονομάζεται νόμος των Frank-Starling. Δηλαδή, αυτό που διατύπωσαν οι δύο πρωτοπόροι της έρευνας είναι η σχέση μήκους-τάσης αλλά αυτή τη φορά στην καρδιά σαν όργανο. Έτσι εφαρμόζουμε τις φυσιολογικές αρχές που διδαχθήκαμε για ένα τμήμα του καρδιακού μυός σε ολόκληρη την καρδιά αλλάζοντας τους άξονες τάσης και μήκους με αυτούς της πίεσης και του όγκου μέσα στις κοιλίες.

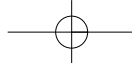
#### Η ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Η καρδιακή λειτουργία ρυθμίζεται από τρεις βασικούς και διαφορετικούς μεταξύ τους τύπους προσαρμοστικών απαντήσεων (πίνακας 1). Οι δύο είναι λειτουργικοί και ο τρίτος είναι βλαστικός. Οι ρυθμοί με τους οποίους λειτουργούν αυτές οι προσαρμοστικές απαντήσεις διαφέρουν. Οι φυσιολογικές απαντήσεις εμφανίζονται γρήγορα, συχνά από σφυγμό σε σφυγμό, ενώ οι βιοχημικές και βιοφυσικές χρειάζονται μερικά δευτερόλεπτα ή λεπτά για να τροποποιήσουν την καρδιακή λειτουργία. Οι βλαστικές απαντήσεις, οι οποίες είναι υπεύθυνες για τις μεταβολές της καρδιακής λειτουργίας σε χρόνια επιβαρυνμένες και ασθενείς καρδιές, προκαλούνται από μακροχρόνιες δομικές μεταβολές που χρειάζονται ημέρες, εβδομάδες ή και χρόνια για να αναπτυχθούν. Οι φυσιολογικές απαντήσεις βοηθούν την καρδιά να προσαρμοσθεί στις άμεσες αιμοδυναμικές μεταβολές όπως μια αύξηση της φλεβικής επιστροφής, ενώ οι βιοχημικές και βιοφυσικές απαντήσεις επιτρέπουν στην καρδιά να προσαρμοσθεί σε πιο παρατεταμένες αιμοδυναμικές μεταβολές όπως η άσκηση. Η τελευταία περιλαμβάνει μεταβολές της συσταλτικότητας και της χάλιασης που προκαλούνται από τροποποιήσεις στην διακίνηση του ασβεστίου μεταξύ του εξωκυτταρίου υγρού, του κυτταροπλάσματος και του σαρκοπλασματικού δικτύου. Οι μοριακές απαντήσεις μεταβάλλουν το μέγεθος, το σχήμα και την σύσταση της καρδιάς σαν απάντηση σε μακροχρόνια αιμοδυναμικά φορτία.

#### Ρύθμιση μέσω μεταβολών του τελοδιαστολικού όγκου

Ο νόμος Frank-Starling είναι ένας μηχανισμός που διατηρεί την αιμοδυναμική ισορροπία επιτρέποντας στις μεταβολές του προφορτίου και του μεταφορτίου να τροποποιήσουν την καρδιακή λειτουργία.





### Πίνακας 1. Μηχανισμοί ρύθμισης της καρδιακής λειτουργίας

#### ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΙ

Φυσιολογικοί: Μεταβολές στην λειτουργία των οργάνων, πχ νόμος Frank-Starling

Βιοχημικοί & Βιοφυσικοί: Μεταβολές στην λειτουργία των κυττάρων,

πχ συσταλτικότητα & χάλαση

#### ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΤΙΚΟΙ

Μοριακοί: Μεταβολές στην αρχιτεκτονική & την σύσταση, πχ επιστροφή στον

εμβρυϊκό φαινότυπο

Οι μεταβολές του προφορτίου: η αύξηση της φλεβικής επαναφοράς αυξάνει την πίεση στον δεξιό κόλπο η οποία μεταδιδόμενη άμεσα μέσω της τριγλώχινας προκαλεί αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου της δεξιάς κοιλίας. Σύμφωνα με τον νόμο Frank-Starling το αυξημένο προφορτίο αυξάνει την ικανότητα της δεξιάς κοιλίας να εξωθήσει και έτσι επιτυγχάνεται η ισορροπία ανάμεσα στην αύξηση του προφορτίου και την παροχή της δεξιάς κοιλίας. Αυτή η ικανότητα της καρδιάς να τροποποιεί την παροχή της ανάλογα με τις μεταβολές της πλήρωσης αποτελεί ένα θετικό feed-back μέσω του οποίου οι μεταβολές της ροής του αίματος προς την καρδιά ακολουθούνται από αντίστοιχες μεταβολές της ροής έξω από την καρδιά. Όταν η αύξηση της φλεβικής επιστροφής προκαλεί αύξηση της παροχής της δεξιάς κοιλίας η αύξηση της ροής μέσω της πνευμονικής κυκλοφορίας προκαλεί αύξηση του προφορτίου της αριστεράς κοιλίας η οποία σύμφωνα με τον ίδιο νόμο αυξάνει την ικανότητά της για εξώθηση και έτσι εξισορροπούνται οι παροχές των δύο κοιλιών. Το αντίστροφο συμβαίνει όταν η πλήρωση της δεξιάς κοιλίας μειώνεται.

Οι μεταβολές του μεταφορτίου: Μια ξαφνική αύξηση της αρτηριακής πίεσης (μεταφορτίο) μειώνει την κοιλιακή εξώθηση και αυξάνει τον όγκο αίματος που παραμένει μέσα στην αριστερά κοιλία στο τέλος της συστολής (τελοσυστολικός όγκος). Όταν στο τέλος της επόμενης διαστολής η φλεβική επιστροφή προστίθεται στον αυξημένο τελοσυστολικό όγκο, ο τελοδιαστολικός όγκος αυξάνει και αυτό, σύμφωνα με τον νόμο Frank-Starling αυξάνει την ικανότητα για εξώθηση και αντισταθμίζει την μείωση στην εξώθηση που προηγήθηκε. Αυτό επίσης εξισορροπεί την ποσότητα του αίματος που εξωθείται κατά την συστολή με αυτό της φλεβικής επιστροφής κατά την διαστολή.

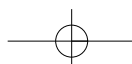
#### Ρύθμιση μέσω μεταβολής της συσταλτικότητας

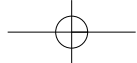
Στοιχεία ότι και άλλοι παράγοντες, εκτός του τελοδια-

στολικού όγκου, ρυθμίζουν την καρδιακή λειτουργία υπάρχουν και στις αρχικές μελέτες του Starling στις οποίες διαπιστώνεται μια θετική ινότροπη δράση που ονομάστηκε ομοιομετρική αυτορύθμιση (homeometric autoregulation) ή Anrep effect. Αλλά μόνο το 1955, όταν ο Sarnoff κατασκεύασε μια ομάδα καμπυλών του Starling έγινε σαφής ο ρόλος της συσταλτικότητας. Η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου είναι σχεδόν αδύνατο να ορισθεί αφού αποτελεί την έκφραση όλων των παραγόντων, εκτός του προφορτίου και του μεταφορτίου, οι οποίοι επηρεάζουν την αλληλεπίδραση μεταξύ των συσταλτικών πρωτεϊνών. Ο απλούστερος ορισμός είναι ότι εκφράζει την ικανότητα της καρδιάς να παράγει έργο για ένα συγκεκριμένο προφορτίο και μεταφορτίο. Αυτό σημαίνει ότι οι όγκοεξαρτώμενες μεταβολές της καρδιακής λειτουργίας δεν αποτελούν μεταβολές της συσταλτικότητας αλλά ένα διαφορετικό τρόπο με τον οποίο ένας μυς παράγει έργο σε ένα συγκεκριμένο επίπεδο συσταλτικότητας. Στην κλινική πράξη αποδίδουμε στην συσταλτικότητα οποιαδήποτε μεταβολή, (θετική ή αρνητική), της λειτουργίας της καρδιάς που δεν οφείλεται σε μεταβολή του προφορτίου ή της αρτηριακής πίεσης (μεταφορτίο). Παρά το γεγονός ότι οι μέθοδοι μέτρησης της συσταλτικότητας δεν είναι ακριβείς, η έννοια της έχει σημαντική κλινική σημασία. Κάθε προσπάθεια να προσδιορίσουμε τι μπορεί να έχει συμβεί σε ένα ασθενή που παρουσιάζει μια ξαφνική αιμοδυναμική μεταβολή, π.χ μια πτώση της πίεσης, απαιτεί να κατανοήσουμε την πιθανή συμβολή των μεταβολών του προφορτίου, του μεταφορτίου και της συσταλτικότητας. Αυτός είναι και ο μόνος τρόπος για να σχεδιασθεί αλλά και να αξιολογηθεί η θεραπεία που θα εφαρμόσουμε στον κάθε ασθενή.

#### Ρύθμιση μέσω μεταβολών της διαστολικής λειτουργίας

Η κλινική σημασία των μεταβολών της διαστολικής λειτουργίας διαπιστώθηκε 20 χρόνια μετά την αναγνώρι-





ση της σημασίας της συστολικής λειτουργίας. Μόνο όταν αναπτύχθηκαν η υπερηχοκαρδιογραφία και οι πυρηνικές τεχνικές μπόρεσε να μελετηθεί και να μετρηθεί η περίοδος χάλασης του μυοκαρδίου και της πλήρωσης των κοιλιών.

### **Ρύθμιση μέσω μεταβολών στην διακίνηση του ασβεστίου**

Ένας από τους κυριότερους ρυθμιστές της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου είναι οι μεταβολές στην ποσότητα του ασβεστίου που εισέρχεται στο καρδιακό κύτταρο από το εξωκυττάριο υγρό μέσω των L-type διαύλων του ασβεστίου (υποδοχείς διυδροπυριδίνης). Αυτό το ασβέστιο εξυπηρετεί μια σειρά λειτουργιών: συνδέεται στις συσταλτικές πρωτεΐνες, προκαλεί το άνοιγμα των ενδοκυττάρων καναλιών απελευθέρωσης ασβεστίου και συνεισφέρει στην πλήρωση των ενδοκυττάρων αποθηκών ασβεστίου στο σαροπλασματικό δίκτυο. Οι θετική ινότροπη δράση των β-αδρενεργικών αγωνιστών και των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης, που αμφότερες πραγματοποιούνται μέσω του κυκλικού AMP, οφείλονται, εν μέρει, στην φωσφορυλίωση των L-type διαύλων από την εξαρτώμενη από το AMP πρωτεϊνική κινάση (PKA). Επειδή η φωσφορυλίωση προκαλεί άνοιγμα των καναλιών, περισσότερο ασβέστιο εισέρχεται στο κύτταρο και προκαλεί αύξηση της συσταλτικότητας. Αντίστροφα, ο άμεσος αποκλεισμός των L-type διαύλων προκαλεί αρνητική ινότροπη δράση. Οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές επίσης προκαλούν αρνητική ινότροπη δράση μειώνοντας το άνοιγμα των διαύλων του ασβεστίου αλλά στην περίπτωση αυτή η αναστολή είναι έμμεση και προκαλείται από το γεγονός ότι η μειωμένη αδρενεργική δραστηριότητα μειώνει την πιθανότητα του ανοίγματος των L-type διαύλων. Η είσοδος του ασβεστίου στο κύτταρο μειώνεται στις ισχαιμικές και ανεπαρκείς καρδιές όπου η έλλειψη ενέργειας μειώνει τα επίπεδα του ATP και εμποδίζει το νουκλεοτίδιο αυτό να διευκολύνει το άνοιγμα των διαύλων.

### **Ρύθμιση μέσω του φαινομένου της κλίμακας**

Η πίεση που μπορεί να αναπτύξει η καρδιά αυξάνει όταν αυξάνει η συχνότητα της διέγερσης και μειώνεται όταν η συχνότητα της διέγερσης μειώνεται (Bowditch 1871). Η κλιμακωτή αύξηση της τάσης που παρατηρείται στις υψηλότερες συχνότητες ονομάστηκε θετικό φαινόμενο κλίμακας και αποτελεί μια έκφραση της εξάρτησης της συσταλτικότητας από την συχνότητα (force - frequency relationship). Το θετικό φαινόμενο κλίμακας επιτρέπει το συχνότερο άνοιγμα των διαύλων ασβεστίου και την αύξηση της ποσότητας του ασβεστίου στο κύτταρο.

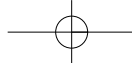
Ένα άλλο φαινόμενο κλίμακας κατά το οποίο η αύξηση της συχνότητας διέγερσης προκαλεί μείωση της συσταλτικότητας και αντίστροφα (Woodworth 1902) ονομάζεται αρνητικό φαινόμενο κλίμακας και εκδηλώνεται στις πολύ υψηλές συχνότητες και οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι η σύντομη περίοδος της διαστολής μειώνει την αποθήκευση του ασβεστίου στο σαροπλασματικό δίκτυο μειώνοντας τον χρόνο της επαναπρόσληψης του από το αυτές τις εσωτερικές μεμβράνες του κυττάρου.

Τα δύο φαινόμενα (Bowditch και Woodworth) μπορούν να εμφανισθούν ταυτόχρονα όταν ο ρυθμός της διέγερσης μεταβάλλεται. Η σχέση δύναμης- συχνότητας αλλάζει στις ανεπαρκείς καρδιές όπου το θετικό φαινόμενο κλίμακας εξασθενεί ή εξαφανίζεται τελείως.

### **Ρύθμιση μέσω μεταβολών στις συσταλτικές πρωτεΐνες**

Η καρδιακή λειτουργία μπορεί να ρυθμισθεί μέσω μεταβολών στο ρυθμό ανακύκλωσης των γεφυρών της μυοσίνης και των μεταβολών της ευαισθησίας των συσταλτικών πρωτεϊνών στο ασβέστιο. Ανάμεσα στους πιο σημαντικούς φυσιολογικούς μηχανισμούς είναι η απάντηση της καρδιάς στην αδρενεργική διέγερση η οποία γίνεται μέσω των εξαρτώμενων από το ATP πρωτεϊνικών κινασών (PKA). Αυτά τα ένζυμα καταλύουν την φωσφορυλίωση των ελαφρών αλύσεων της μυοσίνης η οποία αυξάνει την συσταλτικότητα επιταχύνοντας την ανακύκλωση των γεφυρών της μυοσίνης. Επίσης καταλύουν την φωσφορυλίωση της τροπονίνης I που μειώνει την ευαισθησία των συσταλτικών πρωτεϊνών στο ασβέστιο. Η τελευταία δράση διευκολύνει την χάλαση και βοηθά την πλήρωση της καρδιάς στις υψηλότερες συχνότητες που προκαλεί η συμπαθητική διέγερση. Αυτή η αρνητική ινότροπη απάντηση στην συμπαθητική διέγερση υπερκαλύπτεται από την θετική ινότροπη απάντηση που οφείλεται αύξηση του ανοίγματος των διαύλων ασβεστίου που αναφέρθηκε παραπάνω. Επιπλέον η συμπαθητική διέγερση διευκολύνει την χάλαση του μυοκαρδίου αυξάνοντας την επαναπρόσληψη του ασβεστίου από το σαροπλασματικό δίκτυο.

Ουσίες όπως η αγγειοτενσίνη II, η ενδοθηλίνη καθώς και η α1 αδρενεργική διέγερση προκαλούν μια ασθενή θετική ινότροπη δράση ενεργοποιώντας ενδοκυττάρια οδούς που απελευθερώνουν διαγλυκερόλη (DAG) και ινοσιτόλη (InsP3). Οι ουσίες αυτές αυξάνουν τα επίπεδα του ασβεστίου στο κύτταρο ανοίγοντας ενδοκυττάρια διαύλους απελευθέρωσης ασβεστίου. Η θετική ινότροπη απάντηση που προκύπτει έχει το πλεονέκτημα της αποφυγής των αρρυθμιών που οφείλονται στην



διακίνηση των ιόντων Na/Ca εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης αλλά έχει και το μειονέκτημα του ότι εμποδίζει την χάλαιση.

Οι λειτουργικές απαντήσεις που περιγράφηκαν παραπάνω επιτρέπουν στην καρδιά να αντιμετωπίσει μικρής χρονικής διάρκειας αιμοδυναμικές προκλήσεις όπως η άσκηση και η αιμορραγία αλλά σπάνια διαρκούν περισσότερο από μερικές ώρες ή ημέρες. Όταν η καρδιά αντιμετωπίζει χρόνια φορτία οι μηχανισμοί προσαρμογής του μυοκαρδίου είναι διαφορετικοί και ονομάζονται βλαστικοί ή υπερπλαστικοί.

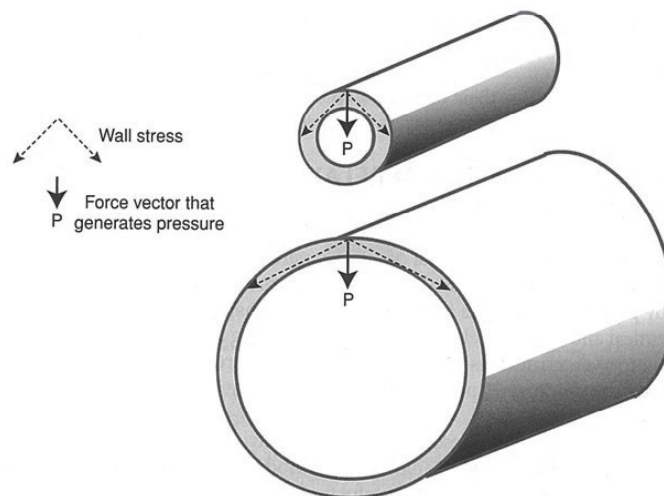
### Η ΚΑΡΔΙΑ ΩΣ ΜΥΪΚΗ ΑΝΤΑΓΙΑ

Η πάλλουσα καρδιά αναπτύσσει πιέσεις και εξωθεί όγκο αίματος. Για τον λόγο αυτό όταν εξετάζουμε την λειτουργία αυτού του κοίλου οργάνου οι όροι μήκος (length) και τάση (tension) επανα-ορίζονται σαν όγκος και πίεση.

### Ο νόμος του Laplace

Η πίεση που αναπτύσσεται μέσα σε μια κοιλότητα της καρδιάς προσδιορίζεται από το stress εντός του τοιχώματος (wall stress) της κοιλότητας, τις διαστάσεις της και το πάχος των τοιχωμάτων της. Ο όρος stress διαφέρει από τον όρο τάση γιατί δηλώνει μια δύναμη που ασκείται επί μιας επιφάνειας (dynes/cm<sup>2</sup>), ενώ η τάση εκφράζει δύναμη που ασκείται κατά μήκος μιας γραμμής (dynes/cm). Η πίεση μέσα σε μια κοιλότητα όπως και το stress που αναπτύσσεται από τα τοιχώματα της μετράται επίσης σε dynes/cm<sup>2</sup> επειδή είναι μια δύναμη που ασκείται σε μια επιφάνεια. Η διαφορά είναι ότι το stress του τοιχώματος είναι δύναμη παράλληλη με την περιφέρεια του τοιχώματος ενώ η πίεση είναι διατείνουσα δύναμη των τοιχωμάτων. Η σχέση ανάμεσα στην πίεση μέσα σε μια κοιλότητα, το stress του τοιχώματος, το μέγεθος της κοιλότητας και το πάχος του τοιχώμα-

τος περιγράφεται από τον νόμο του Laplace σύμφωνα με τον τύπο:  $\sigma = r p / h$  όπου  $r$  η ακτίνα της κοιλότητας,  $p$  η πίεση εντός της και  $h$  το πάχος του τοιχώματος. Όταν δηλαδή υπάρχει διάταση χρειάζεται μεγαλύτερο τοιχωματικό stress για να επιτευχθεί μια συγκεκριμένη πίεση σε μια κοιλότητα, επειδή, όταν η διάμετρος αυξάνει μικρότερο ποσοστό της δύναμης που αναπτύσσει το τοίχωμα μεταφέρεται προς το κέντρο της κοιλότητας (σχήμα 5). Η περίπλοκη γεωμετρία των κοιλιών κάνει τον υπολογισμό του stress δύσκολο αλλά ο νόμος του



**Σχήμα 5.** Ο νόμος του Laplace σε έναν κύλινδρο με τοιχωματικό πάχος. Το stress του τοιχώματος σε διαφορετική ακτίνα κυλίνδρου.

Laplace δείχνει ότι η διάταση αυξάνει το stress που πρέπει να αναπτύξει το τοίχωμα της καρδιάς για να επιτευχθεί μια συγκεκριμένη πίεση και ότι για κάθε δε-

**Πίνακας 2.** Παράγοντες που καθορίζουν το έργο της καρδιάς

#### Η ΚΑΡΔΙΑ

Καρδιακή συχνότητα

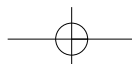
Συσταλτικότητα (inotropy)

Χάλαιση (lucitropy)

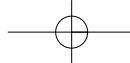
#### Η ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Φλεβική επιστροφή (preload)

Αρτηριακή πίεση (afterload)







δομένη πίεση στην κοιλότητα, η αύξηση του πάχους του τοιχώματος (υπερτροφία) μειώνει το ποσό του stress που πρέπει να αναπτύξει το τοίχωμα και επομένως και την τάση που πρέπει να αναπτύξει η κάθε ίνα χωριστά. Η διάταση είναι καταστροφική επειδή αυξάνοντας το stress του τοιχώματος αυξάνει και το έργο που πρέπει να κάνει η καρδιά κατά τη συστολή προκειμένου να υπερνικήσει τα ελαστικά και ιξώδη στοιχεία του τοιχώματος. Αυτό σημαίνει ότι περισσότερη ενέργεια καταναλώνεται για την διαδικασία αυτή και λιγότερη για την παραγωγή εξωτερικού έργου δηλαδή εξώθησης.

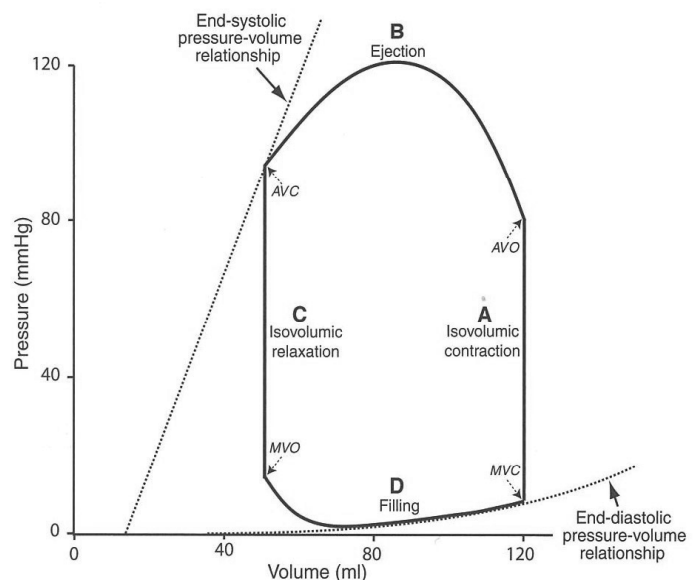
### ΤΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΠΙΕΣΗΣ - ΟΓΚΟΥ (PRESSURE - VOLUME LOOP) ΚΑΙ Ο ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ

Στον πίνακα 2 φαίνονται οι παράγοντες που προσδιορίζουν την καρδιακή λειτουργία και το έργο που παράγει η καρδιά. Από αυτούς οι τρεις αποτελούν ιδιότητες της καρδιάς και οι δύο εξαρτώνται από την κυκλοφορία.

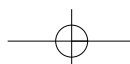
#### Το διάγραμμα πίεσης - όγκου

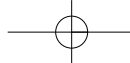
Τα διαγράμματα πίεσης - όγκου περιγράφουν τις μεταβολές της πίεσης μέσα στις κοιλίες σαν συνάρτηση του όγκου των κοιλιών και αποτελούν χρήσιμο εργαλείο ανάλυσης των αιμοδυναμικών ανωμαλιών στην καρδιακή νόσο. Για να είναι κατανοητά αυτά τα διαγράμματα πρέπει να ορίσουμε ως προφορτίο ένα μικρό φορτίο που υποστηρίζεται από ένα μυ, πριν αυτός διεγερθεί προς σύσπαση και ως μεταφορτίο ένα βαρύτερο φορτίο που αντιμετωπίζεται (π.χ ανυψώνεται) από τον μυ όταν η τάση που αναπτύσσεται εντός του υπερβαίνει το μεταφορτίο. Το διάγραμμα πίεσης - όγκου μιας φυσιολογικής καρδιάς φαίνεται στο σχήμα 6. Ένα διάγραμμα πίεσης - όγκου περιέχεται ανάμεσα σε δύο καμπύλες σχέσης πίεσης - όγκου: την τελοσυστολική καμπύλη πίεσης - όγκου, η οποία εξαρτάται από την ινότροπη κατάσταση του μυοκαρδίου (end - systolic pressure - volume relationship) και την τελοδιαστολική καμπύλη πίεσης - όγκου (end - diastolic pressure - volume relationship) η οποία εξαρτάται από την διαστολική λειτουργία του μυοκαρδίου, δηλαδή τις ιδιότητες του καρδιακού μυός που βρίσκεται σε χάλαση. Ο τελοδιαστολικός όγκος, που κινείται κατά μήκος της τελοδιαστολικής καμπύλης πίεσης - όγκου, εξαρτάται από την φλεβική επαναφορά, τον τελοσυστολικό όγκο της προηγούμενης συστολής και τις διαστολικές ιδιότητες του μυοκαρδίου. Ο τελοσυστολικός όγκος ο οποίος εξαρτάται από τον τελοδιαστολικό όγκο, από την αντίσταση της αορτής και την συσταλτικότητα κινείται κατά μήκος της τελοσυστολικής καμπύλης πίεσης - όγκου (πίνακας

3). Η πρώτη φάση του διαγράμματος πίεσης - όγκου είναι η ισομετρική (ισοογκαιμική) συστολή που αρχίζει όταν η σύσπαση των μυοκυττάρων αυξάνει την τάση μέσα στο τοίχωμα των κοιλιών (wall stress). Η προκαλούμενη αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης κλείνει την μιτροειδή βαλβίδα και μετά η πίεση αυξάνει μέχρι να υπερβεί την πίεση της αορτής οπότε ανοίγει η αορτική βαλβίδα. Μέχρι να συμβεί αυτό το αίμα δεν μπορεί ούτε να εισέλθει ούτε να εγκαταλείψει τις κοιλίες και αυτή η αύξηση της πίεσης χωρίς να μεταβάλλεται ο όγκος ανταποκρίνεται στο τμήμα Α του διαγράμματος. Η δεύτερη φάση της εξώθησης όταν η πίεση στις κοιλίες υπερβαίνει αυτή της αορτής και τότε το αίμα εξωθείται μέσα στην αορτή. Η ελάττωση του όγκου των κοιλιών στρέφει το διάγραμμα προς τα αριστερά, (τμήμα Β). Η πίεση στην αορτή αρχικά κατά την εξώθηση αυξάνει επειδή το αίμα εισέρχεται στην αορτή από τις αριστερή κοιλία πιο γρηγορότερα από ότι αυτό απάγεται από την αορτή προς τους ιστούς και μετά, καθώς η εξώθηση μειώνεται, η πίεση μειώνεται και αυτή επειδή το αίμα εγκαταλείπει την αορτή γρηγορότερα από ότι εισέρχεται σε αυτήν. Παρά το γεγονός ότι η πίεση στην αορτή αυξάνει και μειώνεται κατά την εξώθηση, η τάση στο τοίχωμα της κοιλιών μειώνεται καθ' όλη την διάρκεια της εξώθησης επειδή ο όγκος της κοιλότητας μειώνεται και το πάχος του τοιχώματος αυξάνει (νόμος του Laplace). Η συστολή τελειώνει όταν φθάνει στο σημείο συνάντησης της με την καμπύλη τελοσυστολικής σχέσης πίεσης - όγκου. Η διαστολή αρχίζει με την ισομε-



**Σχήμα 6.** Διάγραμμα πίεσης- όγκουφυσιολογικής αο. Κοιλίας. Η τελοδιαστολική και τελοσυστολική σχέση πίεσης- όγκου





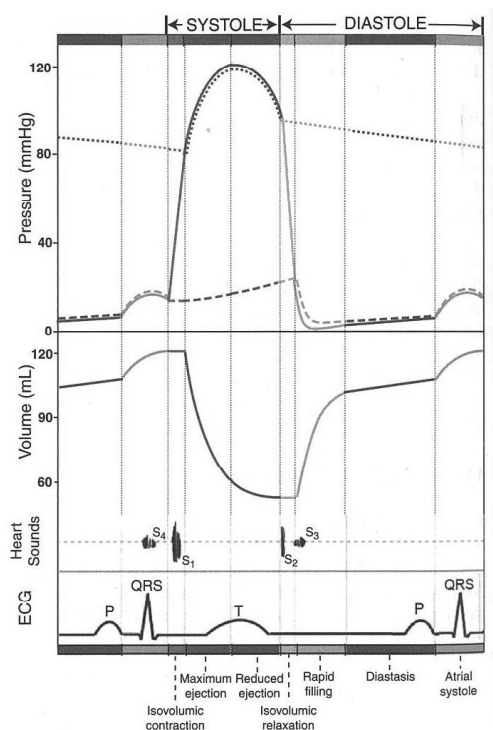
τρική χάλαση (ισοογκαιμική χάλαση) μετά το κλείσιμο της αορτικής βαλβίδας (τμήμα C). Η αορτική και η μιτροειδής βαλβίδα είναι κλειστές και επομένως η διαστολή ξεκινά με σταθερό όγκο μέχρι το σημείο που η πίεση στην κοιλία γίνει μικρότερη από την πίεση του κόλπου οπότε και ανοίγει η μιτροειδής βαλβίδα. Με το άνοιγμα της μιτροειδούς αρχίζει η φάση της πλήρωσης

κατά την οποία το αίμα ρέει από τον κόλπο στην κοιλία στην οποία η διαδικασία της χάλασης συνεχίζεται (τμήμα D). Η πίεση και ο όγκος αυξάνονται σταδιακά στην φάση αυτή καθώς το αίμα που επιστρέφει από τους πνεύμονες δημιουργεί το προφορτίο της επόμενης συστολής. Η διαστολή τελειώνει όταν φθάνει στο σημείο συνάντησης με την καμπύλη τελοδιαστολικής σχέσης πίεσης - όγκου.

**Πίνακας 3.** Η διάρκεια των φάσεων του καρδιακού κύκλου

Ισοογκαιμική σύσπαση	0.05
Μέγιστη εξώθηση	0.09
Μειωμένη εξώθηση	0.17
<b>Ολική συστολή</b>	<b>0.31</b>
Ισοογκαιμική χάλαση	0.08
Ταχεία πλήρωση	0.11
Διάσταση	0.19
Κολπική συστολή	0.11
<b>Ολική διαστολή</b>	<b>0.49</b>

Χρόνος σε sec, καρδιακή συχνότητα 75/min

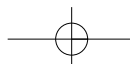


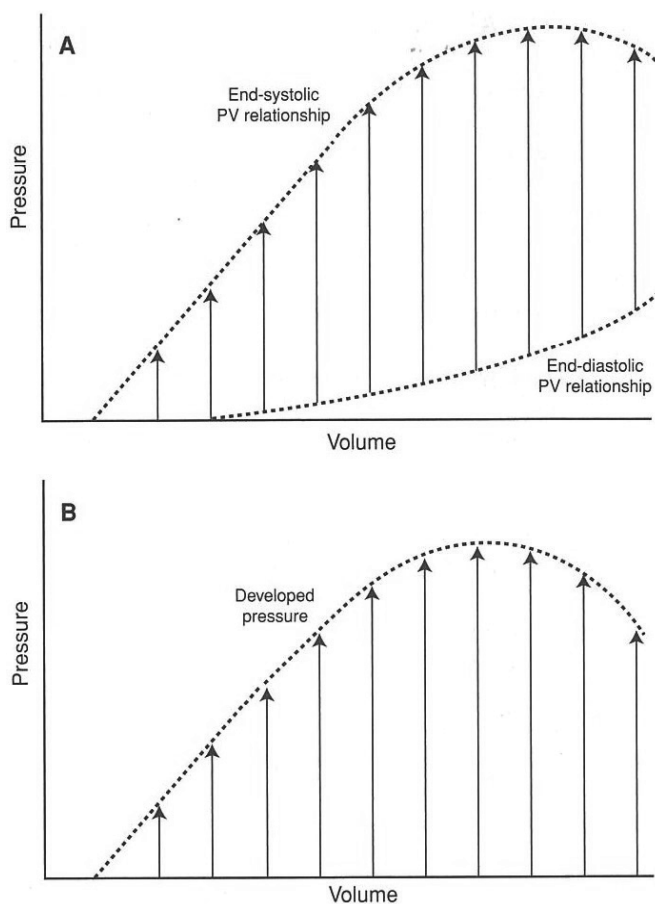
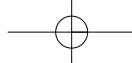
**Πίνακας 7.** Ο καρδιακός κύκλος (διάγραμμα Wiggers). Η πίεση στην αορτή, την αρ. Κοιλία και τον αρ. Κόλπο. Ο όγκος της αρ. κοιλίας, οι καρδιακοί τόνοι και το ΗΚΓ

### Ο καρδιακός κύκλος

Τα ηλεκτρικά και μηχανικά φαινόμενα του καρδιακού κύκλου καταγράφονται στο διάγραμμα του Wiggers στο σχήμα 7. Στο διάγραμμα αυτό φαίνεται το ηλεκροκαρδιογράφημα και τον καρδιακό κύκλο. Το κύμα P δηλώνει την εκπόλωση των κόλπων ενώ το QRS την εκπόλωση των κοιλιών. Τα φαινόμενα αυτά προηγούνται των μηχανικών φαινομένων. Το κύμα T δηλώνει την επαναπόλωση των κοιλιών. Οι φάσεις του καρδιακού κύκλου και η διάρκεια τους φαίνονται στον πίνακα 3.

Την απόδοση του κάθε καρδιακού κύκλου και της καρδιάς συνολικά ρυθμίζει ο νόμος του Frank - Starling, που εξηγήθηκε παραπάνω, και φαίνεται και στο σχήμα 8 σαν καμπύλη Frank - Starling. Στο τμήμα A του σχήματος φαίνεται η αύξηση της πίεσης που αναπτύσσεται στην κοιλία καθώς αυξάνεται ο τελοδιαστολικός όγκος του αίματος. Στους πολύ υψηλούς όγκους η πίεση που μπορεί να αναπτύξει η κοιλία μειώνεται. Φυσιολογικά η καρδιά λειτουργεί στο αριστερό τμήμα της καμπύλης και αυτό της επιτρέπει να ανταποκριθεί στην αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου αυξάνοντας την πίεση εξώθησης, τον όγκο παλμού ή και τα δύο. Σε πολύ υψηλούς, μη φυσιολογικούς, όγκους η καρδιά θα μπορούσε να μετακινηθεί στο κατιόν σκέλος της καμπύλης αλλά αυτό αποτρέπεται από την μικρή ενδοτικότητα του καρδιακού μυός και την παρουσία του περικαρδίου. Αυτή η ρύθμιση είναι πολύ σημαντική επειδή η καρδιά πρέπει, προκειμένου να επιτύχει μια σταθερή κατάσταση λειτουργίας, να εξωθήσει όλο τον όγκο αίματος που δέχθηκε κατά την διαστολή. Ο Starling υποστήριζε ότι η καρδιά δεν μπορεί να λειτουργήσει στο κατιόν σκέλος της καμπύλης επειδή θα έμπαινε στον φαύλο κύκλο της μείωσης της ικανότητας για εξώθηση και της συνεχούς αύξησης του τελοδιαστολικού όγκου. Το αποτέλεσμα θα ήταν να υπερπληρωθεί και να διαρραγεί όπως ένα μπαλόνι. Όμως η καρδιά που λειτουργεί στο κατιόν σκέλος δεν ρήγνυται. Αντί γι' αυτό η αύξηση των διαστολικών πιέσεων γρήγορα φθάνει στο σημείο όπου υγρό από τα πνευμονικά τριχοειδή εξαγγειώνεται στις κυψελίδες και καταλήγει σε αυτό που ονομάζουμε σήμερα πνευμονικό οίδημα και παλιότερα ονομαζόταν οξεία διάταση. Αντιμετωπίζοντας έναν ασθενή στην





**Πίνακας 8.** Ο νόμος Starling της καρδιάς. **A.** Η αύξηση της πίεσης της αρ. κοιλίας με την αύξηση του όγκου της και η μείωση της πίεσης στους πολύ μεγάλους όγκους. **B.** Το ανιόν και το κατιόν σκέλος της καμπύλης του Starling

κατάσταση που περιγράφηκε πρέπει να γίνουν προσπάθειες μείωσης του τελοδιαστολικού όγκου. Αυτό παλιότερα γινόταν ακόμα και με φλεβοτομίες, για να μειωθεί το προφορτίο, μαζί με μορφίνη (που είναι αγγειοδιασταλτική) για να μειωθεί το μεταφορτίο και να διευκολυνθεί η εξώθηση. Αυτές οι παρεμβάσεις βοηθούσαν την καρδιά να επανέλθει και να λειτουργήσει στο ανιόν σκέλος της καμπύλης. Σήμερα η θεραπεία του οξέος πνευμονικού οιδήματος περιλαμβάνει και διουρητικά για να μειώσει το προφορτίο και αγγειοδιασταλτικά για την μείωση του μεταφορτίου.

Το περικάρδιο περιορίζει την οξεία διάταση αλλά ο περικαρδιακός σάκος μπορεί να μεγαλώσει αργά όταν διαταθεί χρόνια. Για τον λόγο αυτό παίζει μικρό ρόλο στην διάταση της ανεπαρκούς καρδιάς. Ο περικαρδιακός όγκος μπορεί να μειωθεί από την χρόνια φλεγμονή (περιοριστική περικαρδίτιδα). Επίσης η περικαρδιακή κοιλότητα μπορεί να γεμίσει με υγρό (περικαρδιακή συλλογή). Και στις δύο περιπτώσεις εμποδίζεται

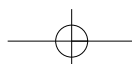
η πλήρωση των κοιλιών και αυξάνουν οι φλεβικές πιέσεις. Ο περικαρδιακός επιποματισμός που μπορεί να εμφανισθεί αν το υγρό αναπτυχθεί γρήγορα ή αίμα εισέλθει στην περικαρδιακή κοιλότητα μετά από ρήξη της κοιλίας ή διαχωρισμό της αορτής μπορεί να είναι και μοιραίος.

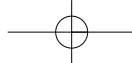
Η συστολή των κόλπων προωθεί στις κοιλίες ένα μικρό όγκο αίματος στο τέλος της διαστολής. Αυτός ο χρονικός συγχρονισμός επιτρέπει στους κόλπους να αυξήσουν τον τελοδιαστολικό όγκο χωρίς να προκαλούν αύξηση της πίεσης των κοιλιών καθ' όλη την διάρκεια της διαστολής. Βοηθούν την πλήρωση των κοιλιών στο τέλος της διαστολής χωρίς να χρειάζεται να διατηρούν υψηλή πίεση εντός τους καθ' όλη την διάρκεια της διαστολής. Η απώλεια της κοιλιακής συστολής, όπως στην περίπτωση της κοιλιακής μαρμαρυγής, έχει δύο κακές συνέπειες: η καρδιακή παροχή μειώνεται ενώ οι υψηλότερες πιέσεις στους κόλπους αυξάνουν τις φλεβικές πιέσεις και μειώνουν την φλεβική επιστροφή. Αυτά είναι ανεκτά σε ασθενείς με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία αλλά όταν η καρδιακή λειτουργία είναι επηρεασμένη, τότε η απώλεια της κοιλιακής συστολής προκαλεί αιμοδυναμική απορρύθμιση.

### ΤΟ ΕΡΓΟ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Η καρδιά παράγει δύο τύπους έργου: το εξωτερικό έργο που προωθεί το αίμα από την αριστερή κοιλία στην αορτή και από την δεξιά κοιλία στην πνευμονική κυκλοφορία, καθώς επίσης και εσωτερικό έργο που καταναλώνεται κατά την συστολή για να μεταβληθεί το σχήμα της και να υπερνικηθούν οι ελαστικές και άλλες αντιστάσεις του τοιχώματος των κοιλιών.

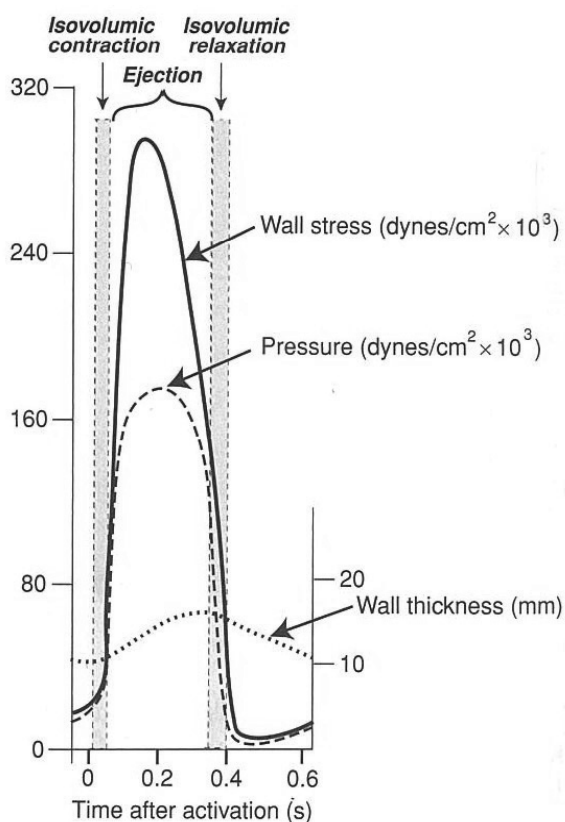
Το έργο που παράγεται σε κάθε καρδιακό κύκλο για να εξωθηθεί με πίεση όγκος αίματος στην αορτή ονομάζεται έργο παλμού (stroke work) και μπορεί να εκτιμηθεί πολλαπλασιάζοντας τον όγκο παλμού (stroke volume ή SV) με την μέση πίεση με την οποία το αίμα εξωθείται (P):  $\text{Stroke work} = P \times SV$ . Επειδή οι πιέσεις στην αορτή και την πνευμονική αρτηρία κατά την συστολή αυξάνουν και μετά μειώνονται είναι πιο ακριβές το έργο να υπολογίζεται σαν το μαθηματικό ολοκλήρωμα της πίεσης και του όγκου:  $\text{Stroke work} = \int P dV$ . Η εξίσωση του έργου παλμού μπορεί να γραφεί και σαν:  $\text{Stroke work} = P \times (EDV - ESV)$ . Κάθε στοιχείο της εξίσωσης ρυθμίζεται διαφορετικά. Ο τελοδιαστολικός όγκος (EDV) προσδιορίζεται από τρεις παραμέτρους οι δύο από τους οποίους προσδιορίζουν το προφορτίο και είναι η φλεβική επιστροφή και ο τελοσυστολικός όγκος (ESV) και από έναν τρίτο που είναι η κατάσταση της διαστολικής λειτουργίας της καρδιάς. Ο ESV προσδιορίζεται από τον EDV και τον όγκο παλμού ο οποίος, με την σειρά του, αντανακλά την ινότροπη κα-





τάσταση του μυοκαρδίου και το μεταφορτίο. Σε κάθε σταθερή κατάσταση οι όγκοι παλμού των δύο κοιλιών είναι ίδιοι αλλά επειδή οι πιέσεις στην πνευμονική κυκλοφορία είναι περίπου το ένα πέμπτο από τις πιέσεις της συστηματικής κυκλοφορίας, το έργο της δεξιάς κοιλίας είναι πολύ μικρότερο από αυτό της αριστεράς κοιλίας.

Το προφορτίο και το μεταφορτίο αλληλοεξαρτώνται και εκφράζονται καλύτερα σαν τάση του τοιχώματος των κοιλιών (wall stress) σύμφωνα με τον νόμο του Laplace που αναλύθηκε παραπάνω. Οι παράμετροι του νόμου αυτού μεταβάλλονται καθώς η καρδιά εξωθεί. Το μέγεθος της κοιλότητας μικραίνει και το πάχος του τοιχώματος αυξάνει και αυτά τα δύο μειώνουν την τάση του τοιχώματος. Η πίεση η οποία αρχικά αυξάνει και μετά μειώνεται έχει ανάμικτη επίδραση. Συνολικά πάντως υπάρχει σημαντική πτώση της τάσης στο τοίχωμα κατά την εξώθηση και αυτό έχει μεγάλη σημασία για την αποτελεσματικότητα της καρδιακής λειτουργίας (σχήμα 9).



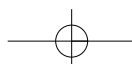
**Πίνακας 9.** Οι μεταβολές του stress του τοιχώματος, της πίεσης και του πάχους του τοιχώματος της φυσιολογικής αρ. κοιλίας κατά την εξώθηση

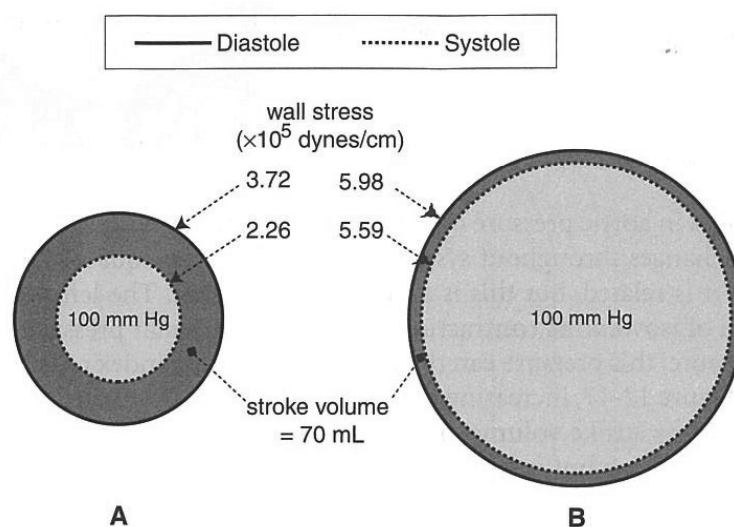
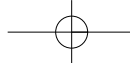
### Το ενεργειακό κόστος του έργου της καρδιάς και η αποτελεσματικότητα της καρδιακής συστολής

Η ενέργεια που καταναλώνει η καρδιά μπορεί να εκτιμηθεί από την κατανάλωση του οξυγόνου αφού το μυοκάρδιο ικανοποιεί τις ενεργειακές του ανάγκες με την οξειδωση λίπους, υδατανθράκων και σε μικρότερο βαθμό πρωτεϊνών. Η ενέργεια που απελευθερώνεται για κάθε λίτρο οξυγόνου που καταναλώνεται είναι περίπου ίδια για όλα τα υποστρώματα. Το εξωτερικό έργο που παράγεται από την καρδιά και η ενέργεια που δαπανάται για την παραγωγή του συνιστούν την αποτελεσματικότητα της καρδιακής συστολής η οποία μπορεί να εκφραστεί σύμφωνα με την εξίσωση: Καρδιακή αποτελεσματικότητα = εξωτερικό έργο / ενεργειακό ισοδύναμο καταναλωθέντος οξυγόνου. Η σχέση αυτή είναι ένας χρήσιμος δείκτης της οικονομίας της καρδιάς. Οι Evans και Matsuoka έδειξαν ότι η κατανάλωση οξυγόνου της καρδιάς αυξάνει όταν η καρδιά παράγει περισσότερο έργο. Επίσης έδειξαν ότι η κατανάλωση οξυγόνου και η αποτελεσματικότητα εξαρτώνται από το πώς παράγεται το έργο καθώς επίσης και από το ποσό του έργου που παράγεται. Η αύξηση της πίεσης και του όγκου παλμού απαιτούν επιπλέον κατανάλωση οξυγόνου αλλά η επιπλέον ενέργεια που απαιτείται είναι μεγαλύτερη όταν η καρδιά συσπάται απέναντι σ' ένα αυξημένο μεταφορτίο παρά όταν εξωθεί μεγαλύτερο όγκο παλμού. Αυτό σημαίνει ότι η αύξηση της πίεσης που αναπτύσσει η καρδιά είναι ενεργειακά πιο δαπανηρή απ' ό,τι μια παρόμοια αύξηση έργου που προκαλείται από ένα μεγαλύτερο όγκο παλμού.

Στη συνέχεια θα αναφερθούμε στην επίδραση που έχουν στην αποτελεσματικότητα της καρδιακής συστολής η αύξηση του μεταφορτίου, η διάταση των κοιλιών και η καρδιακή συχνότητα.

Η πίεση στην αορτή εξαρτάται από το ποσό του αίματος που εξωθείται προς αυτήν από την αριστερά κοιλία και την παρεμπόδιση που αυτή προβάλλει στην εξώθηση (aortic impedance). Ο όρος αυτός συχνά εξισώνεται με τις αντιστάσεις (resistance) αλλά οι δύο αυτοί όροι δεν ταυτίζονται. Οι περιφερικές αντιστάσεις είναι ο κυριότερος ρυθμιστής του ρυθμού της ροής του αίματος από τις αρτηρίες προς τους ιστούς και εξαρτώνται από την διάμετρο των μικρών αρτηριολίων που συχνά ονομάζονται αγγεία αντίστασης και ρυθμίζουν την ροή του αίματος προς τα τριχοειδή. Οι αγγειακές αντιστάσεις ορίζονται σαν η αναλογία ανάμεσα στην διαφορά των πιέσεων από το αρτηριακό στο φλεβικό σκέλος του αγγειακού δικτύου ( $\Delta P$ ) και της ροής του αίματος μέσω αυτού ( $Q$ ):  $Resistance = \Delta P / Q$ . Η αορτική παρεμπόδιση που προσδιορίζει την μέγιστη τιμή της πίεσης όταν το αίμα εξωθείται από την αριστερά κοιλία, εξαρτάται





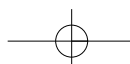
**Σχήμα 10.** Η επίδραση της διάτασης της αρ. κοιλίας στην σχέση της πίεσης της κοιλότητας και του stress του τοιχώματος. Α. Φυσιολογική αρ.κοιλία. Β. Διατεταμένη αρ. κοιλία. Η μείωση του stress του τοιχώματος της φυσιολογικής και της διατεταμένης αρ. κοιλίας.

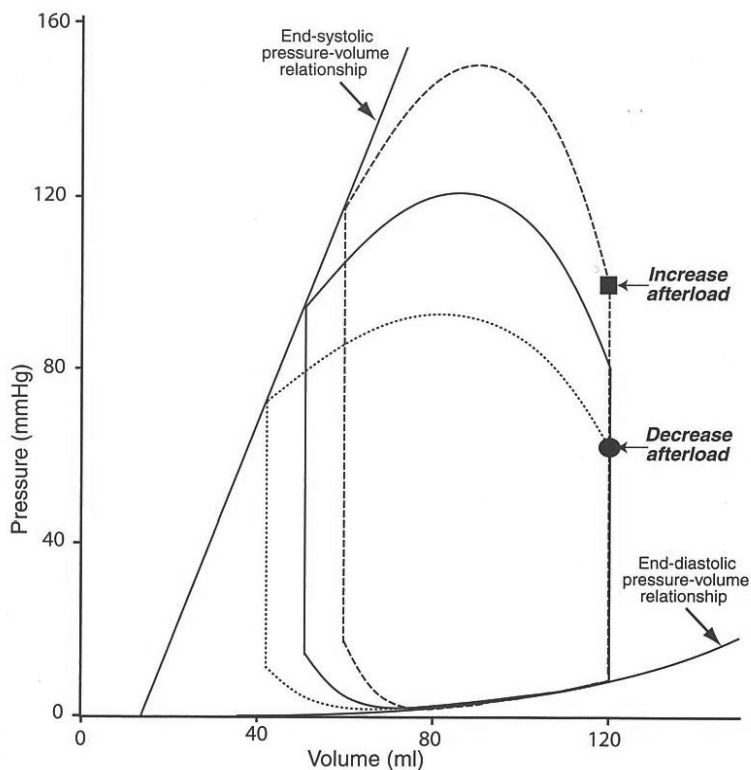
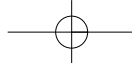
από την ελαστικότητα της αορτής και των άλλων μεγάλων αρτηριών καθώς και από την διάμετρο των αρτηριολίων αντίστασης. Αντίθετα με τις αντιστάσεις που περιγράφουν την σχέση ανάμεσα στην καρδιακή παροχή και την διαφορά των μέσων πιέσεων των αρτηριών και των φλεβών, η αορτική παρεμπόδιση επηρεάζεται από τις μεταβολές της πίεσης και της ταχύτητας ροής που προκύπτουν καθ' όλη την διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Για παράδειγμα η συστολική αρτηριακή πίεση αυξάνει και η διαστολική πίεση μειώνεται όταν η αορτική παρεμπόδιση αυξάνει λόγω της απώλειας της ελαστικότητας των μεγάλων αρτηριών που επέρχεται με το φυσιολογικό γήρας και επιδεινώνεται με την αθηρωματική νόσο. Επειδή ο υπολογισμός της αορτικής παρεμπόδισης είναι δύσκολος για τους κλινικούς υπολογισμούς χρησιμοποιούνται οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις. Η διάκριση ανάμεσα στις δύο προαναφερθείσες έννοιες έχει κλινική σημασία. Για παράδειγμα ως θεωρήσουμε δύο ασθενείς στους οποίους η καρδιακή παροχή και η φλεβική πίεση είναι ίδιες αλλά των οποίων οι αρτηριακές πιέσεις είναι 110/80 και 170/50 mmHg (η δεύτερη θεωρείται αρτηριακή υπέρταση). Επειδή η μέση αρτηριακή πίεση (αορτική διαστολική πίεση + 1/3 της πίεσης σφυγμού) είναι περίπου 90 mmHg, οι αγγειακές τους αντιστάσεις είναι επίσης ίδιες. Όμως η αριστερά κοιλία του ασθενούς με την υπέρταση εξωθεί απέναντι σε μεγαλύτερο μεταφορτίο. Το μεγάλο ενεργειακό κόστος του αυξημένου μεταφορτίου αντανακλάται στο μεγάλο ποσό ενέργειας που καταναλώνεται κατά την φάση της ισομετρικής συστολής. Είναι φανερό ότι όταν το μεταφορτίο είναι τόσο

υψηλό ώστε η αριστερά κοιλία να μην μπορεί να ανοίξει την αορτική βαλβίδα, τότε κανένα εξωτερικό έργο δεν μπορεί να παραχθεί. Η αύξηση του μεταφορτίου αυξάνει το ενεργειακό κόστος της συστολής αυξάνοντας και το ποσό της ενέργειας που απαιτείται για την υπερνίκηση των ελαστικών αντιστάσεων του μυοκαρδίου.

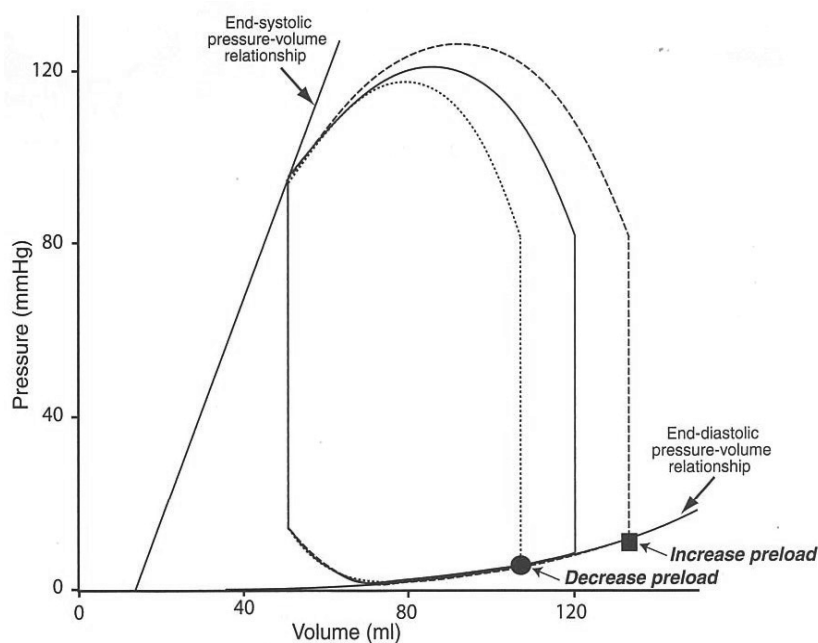
Παρόμοια επίδραση, στην αποτελεσματικότητα της καρδιακής συστολής, με αυτή της αύξησης της αρτηριακής πίεσης έχει και η διάταση των κοιλιών όπως φαίνεται στο σχήμα 10. Η διάταση αυξάνει την τάση του τοιχώματος των κοιλιών και ελαττώνει το ποσό της ελαστικής ενέργειας που αποθηκεύεται στο μυοκάρδιο και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή εξωτερικού έργου. Η διάταση επίσης αυξάνοντας το μέγεθος της κοιλότητας, ελαττώνει την πτώση της τάσης του τοιχώματος που όπως αναφέρθηκε παραπάνω, προκύπτει φυσιολογικά κατά την συστολή.

Το μεγάλο ενεργειακό κόστος του εσωτερικού έργου εξηγεί και την μείωση της αποτελεσματικότητας της που σχετίζεται με την αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Επειδή το εσωτερικό έργο πρέπει να παραχθεί κάθε φορά που αναπτύσσεται πίεση κατά την ισομετρική συστολή περισσότερη ενέργεια καταναλώνεται για εσωτερικό έργο όταν ο αριθμός των ισομετρικών συστολών είναι μεγαλύτερος ανά μονάδα χρόνου. Ένας άλλος λόγος που η αύξηση της συχνότητας είναι δαπανηρός τρόπος να αυξηθεί το έργο της καρδιάς είναι το γεγονός ότι πρέπει να καταναλώνεται ενέργεια σε κάθε καρδιακό κύκλο για να αποκαθίστανται τα ιοντικά πρηνή εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης και να





**Σχήμα 11.** Η επίδραση της αύξησης του μεταφορτίου της αο. κοιλίας σε ένα διάγραμμα πίεσης- όγκου



**Σχήμα 12.** Η επίδραση της αύξησης του τελωδιαστολικού όγκου της αο. κοιλίας σε ένα διάγραμμα πίεσης- όγκου

επαναπροσλαμβάνεται το ασβέστιο στο σαρκοπλασματικό δίκτυο.

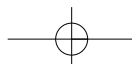
Το γινόμενο της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης σχετίζεται στενά με την κατανάλωση του οξυγόνου από την καρδιά σύμφωνα με την εξίσωση: κατανάλωση ενέργειας = καρδιακή συχνότητα X αρτηριακή πίεση. Το γινόμενο αυτό είναι γνωστό και σαν το διπλό γινόμενο (double product). Παρ' ότι το διπλό γινόμενο δεν λαμβάνει υπ' όψη όλες τις παραμέτρους που προσδιορίζουν το ενεργειακό κόστος χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη π.χ. στον προσδιορισμό της κατανάλωσης ενέργειας κατά την δοκιμασία της κόπωσης.

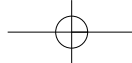
### Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΣΤΑ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ ΠΙΕΣΗΣ - ΟΓΚΟΥ

Τα διαγράμματα πίεσης - όγκου βοηθούν να κατανοήσουμε την επίδραση των μεταβολών των αντιστάσεων και του προφορτίου στην καρδιακή λειτουργία. Αυτές οι μεταβολές στο κυκλοφορικό σύστημα δεν επηρεάζουν την τελωσυτολική και την τελωδιαστολική σχέση της πίεσης με τον όγκο, η οποία προσδιορίζεται από τις ιδιότητες του μυοκαρδίου. Αντίθετα οι αιμοδυναμικές μεταβολές αλλάζουν τις πιέσεις και τους όγκους μέσα στα όρια των σχέσεων αυτών.

#### Οι μεταβολές του μεταφορτίου

Οι επίδραση των μεταβολών της αορτικής πίεσης στο μεταφορτίο είναι σύνθετες επειδή η τάση του τοιχώματος των κοιλιών αλλάζει κατά την διάρκεια όλης της συστολής. Το μεταφορτίο συχνά εξισώνεται με την πίεση των κοιλιών, με την οποία σχετίζεται αλλά αυτό αποτελεί υπεραπλούστευση. Η αριστερά κοιλία, "συναντά" το μεταφορτίο της στο τέλος της ισομετρικής συστολής, όταν η πίεση της γίνεται ίση με την διαστολική πίεση της αορτής. Αυτή η πίεση επομένως μπορεί να ένας δείκτης του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας. Όπως φαίνεται στο σχήμα 11 η αύξηση του μεταφορτίου αυξάνει την πίεση της αριστεράς κοιλίας καθ' όλη την διάρκεια της εξώθησης αλλά μειώνει τον όγκο παλμού. Το αντίθετο συμβαίνει όταν το μεταφορτίο μειώνεται.





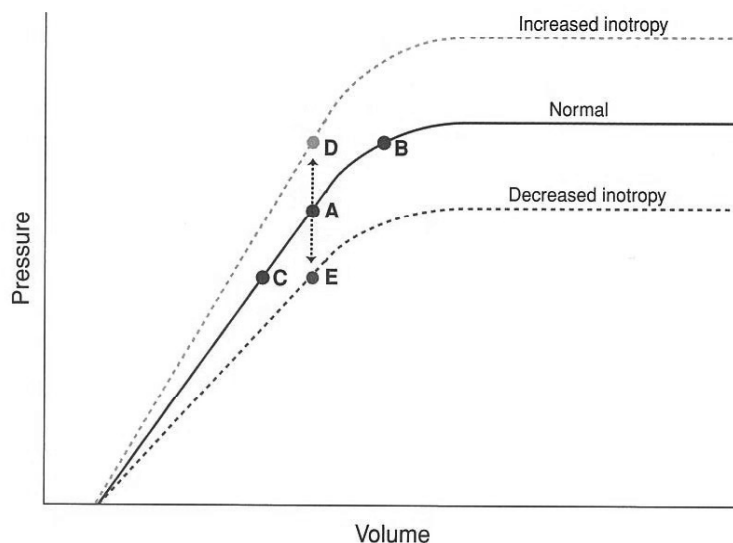
### Οι μεταβολές του προφορτίου

Οι μεταβολές του προφορτίου, το οποίο εκφράζεται ακριβέστερα σαν η τάση του τοιχώματος της κοιλίας στο τέλος της διαστολής, σχετίζεται με την τελοδιαστολική πίεση και τον όγκο της αριστεράς κοιλίας. Η αύξηση του προφορτίου αυξάνει τον όγκο παλμού και σε μικρότερο ποσοστό την πίεση της κοιλίας καθ' όλη την διάρκεια της εξώθησης και το αντίθετο όπως φαίνεται στο σχήμα 12.

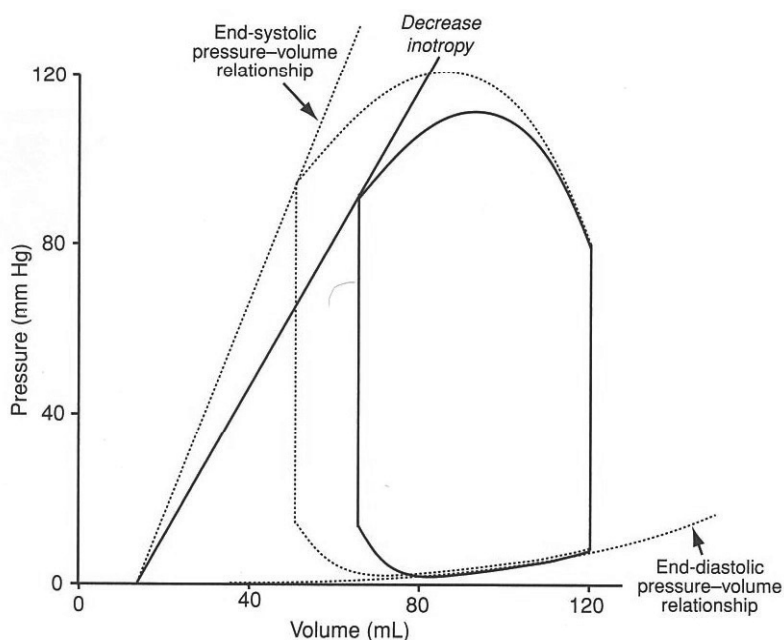
### Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΗΣ ΣΥΣΤΑΛΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΤΗΣ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΑ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ ΠΙΕΣΗΣ - ΟΓΚΟΥ

#### Η επίδραση των μεταβολών της συσταλτικότητας

Οι καμπύλες του Starling, οι οποίες περιγράφουν τη επίδραση των μεταβολών του όγκου της κοιλότητας στην ικανότητα της κοιλίας να αναπτύξει πίεση, είναι παρόμοιες με την τελοσυστολική σχέση πίεσης- όγκου. Κάθε καμπύλη του Starling δείχνει την επίδραση της μεταβολής του μήκους στην λειτουργία του μυοκαρδίου για κάθε επίπεδο συσταλτικότητας, ενώ μια μεταβολή στο επίπεδο της συσταλτικότητας δημιουργεί μια νέα καμπύλη του Starling. Η επίδραση των μεταβολών της συσταλτικότητας επομένως μπορεί να περιγραφεί σαν μια ομάδα καμπυλών του Starling, όπως φαίνεται στο σχήμα 13. Στο σχήμα τα σημεία C, A και B βρίσκονται κατά μήκος της καμπύλης ελέγχου και ορίζουν ένα επίπεδο συσταλτικότητας. Οι μεταβολές του τελοδιαστολικού όγκου αυξάνουν (A προς B) ή μειώνουν (A προς C) την ικανότητα της καρδιάς να αναπτύξει πίεση. Μια θετική ινότροπη παρέμβαση, η οποία εξ' ορισμού αυξάνει την ικανότητα της καρδιάς να παράγει έργο για κάθε δεδομένο τελοδιαστολικό όγκο, μετακινεί την καμπύλη προς τα επάνω (A προς D). Το αντίθετο συμβαίνει με μια αρνητική ινότροπη παρέμβαση. Αυτές οι μεταβολές αποτυπώνονται και στα διαγράμματα πίεσης- όγκου (σχήμα 14). Η αύξηση της συσταλτικότητας μετακινεί την τελοσυστολική σχέση πίεσης-όγκου προς τα αριστερά. Αν η αορτική διαστολική πίεση παραμείνει ίδια στην πρώτη συστολή μετά την θετική ινότροπη παρέμβαση, η αυξημένη ικανότητα της κοιλίας για εξώθηση προκαλεί αύξηση του όγκου παλμού. Η πίεση εξώθησης επίσης αυξά-

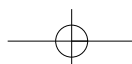


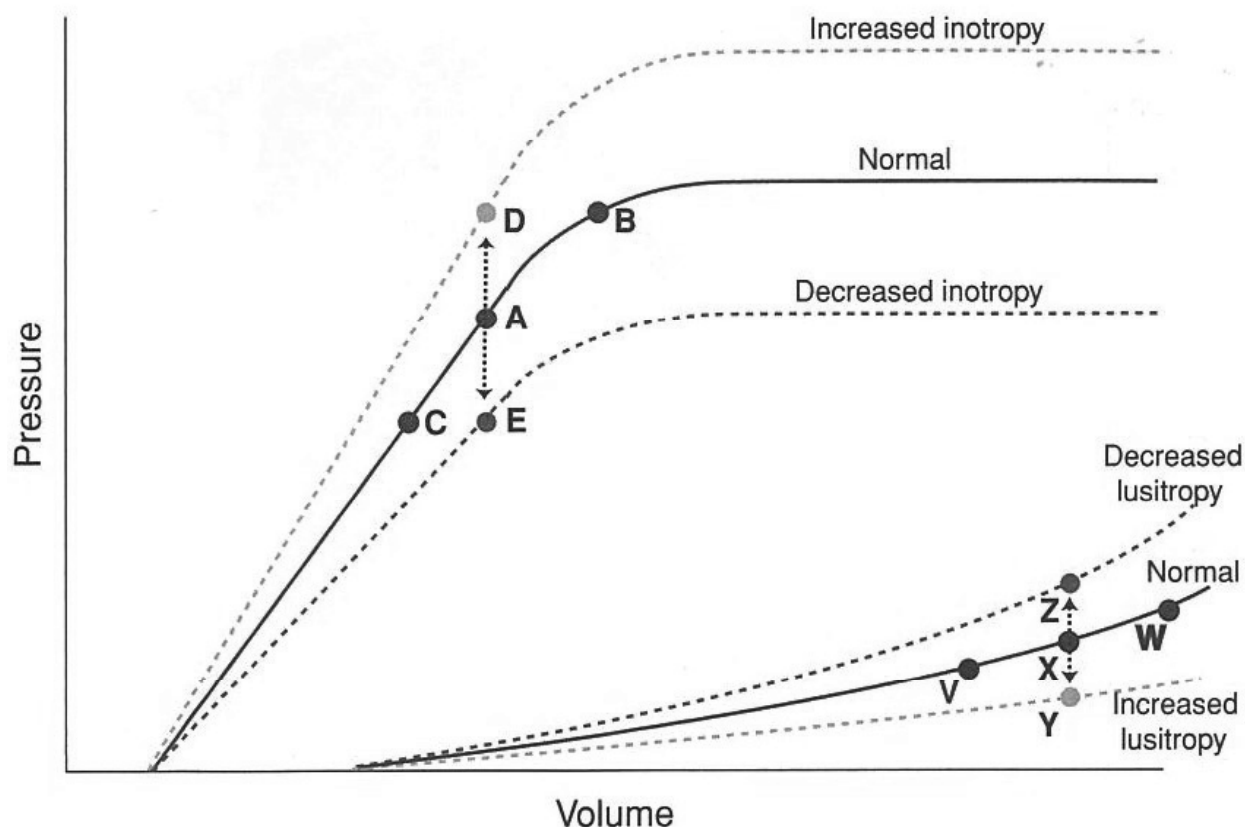
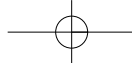
Σχήμα 13. Ομάδα καμπυλών Starling



Σχήμα 14. Η μεταβολή της ινότροπης κατάστασης εκφρασμένη σε ένα διάγραμμα πίεσης-όγκου

νεται επειδή η εξώθηση στην αορτή είναι πιο γρήγορη. Η μείωση του τελοσυστολικού όγκου που προκύπτει, προκαλεί μείωση του τελοδιαστολικού όγκου των επόμενων συστολών και αυτό τις μετακινεί σε χαμηλότερους όγκους κατά μήκος της ίδιας τελοδιαστολικής σχέσης πίεσης-όγκου (δεν φαίνεται στο σχήμα). Το τελευταίο σύμφωνα με τον νόμο του Starling μειώνει την εξώθηση και επαναφέρει τον όγκο παλμού στο επίπεδο ελέγχου.





Σχήμα 15. Ομάδα καμπυλών πλήρωσης(κάτω). Ομάδα καμπυλών Starling (επάνω)

### Η επίδραση των μεταβολών της διαστολικής λειτουργίας

Οι μεταβολές της διαστολικής λειτουργίας δημιουργούν μια ομάδα καμπυλών πλήρωσης και δείχνουν την επίδραση των μεταβολών του προφορτίου στην πίεση των κοιλιών για ένα δεδομένο επίπεδο διαστολικής λειτουργίας (σχήμα 15). Η βασική τελοδιαστολική σχέση πίεσης - όγκου περιέχει τα σημεία V, X και W. Μια παρέμβαση που βελτιώνει την ικανότητα της καρδιάς να πληρωθεί κατά την διαστολή, μετακινεί την καμπύλη της διαστολικής λειτουργίας προς τα κάτω από το σημείο X στο σημείο Y. Αντίθετα κάθε επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας μετακινεί την καμπύλη προς τα επάνω από το σημείο X προς το σημείο Z. Η αποτύπωση αυτής της λειτουργίας στο διάγραμμα πίεσης-όγκου φαίνεται στο σχήμα 16 όπου η επιδείνωση της διαστολικής λειτουργίας, δηλαδή η μειωμένη ικανότητα της καρδιάς να πληρωθεί κατά την διαστολή, μετακινεί την καμπύλη της τελοδιαστολικής σχέσης πίεσης-όγκου προς τα πάνω και αριστερά. Αυτό σημαίνει ότι μια μεταβολή του όγκου της κοιλίας προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση της πίεσης της. Αν η πρώτη συστολή, μετά την μεταβολή στην χάλαση του μυοκαρδίου, αρχίσει με την ίδια τελοδιαστολική πίεση και αντιμετωπίσει την

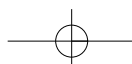
ίδια αορτική διαστολική πίεση, ο όγκος παλμού θα μειωθεί.

### ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΣΥΣΤΑΛΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΧΑΛΑΣΗΣ

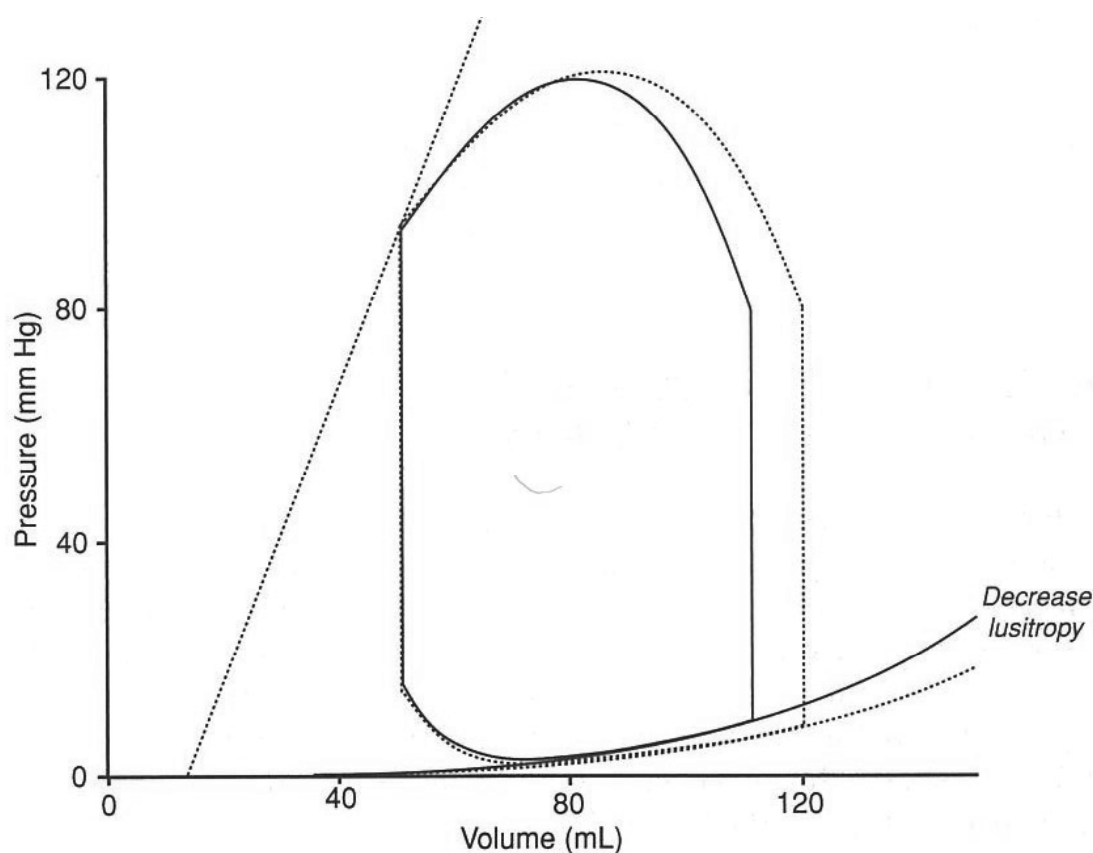
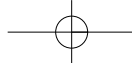
Οι προσπάθειες να βρεθούν κλινικοί δείκτες της συσταλτικότητας εντάθηκαν την δεκαετία του 1960 από την ανάγκη να βρεθεί ο καταλληλότερος χρόνος χειρουργικής παρέμβασης για τις παθήσεις των βαλβίδων. Αν μια βαλβίδα αντικατασταθεί πρόωρα τότε ο ασθενής εκτίθεται αναίτια στους κινδύνους της αντικατάστασης όπως η εμβολή, η λοίμωξη και η επιδείνωση της λειτουργίας της νέας βαλβίδας, ενώ αν η επέμβαση καθυστερήσει πολύ τότε, αν και μπορεί να είναι τεχνικά άρτια, δεν μπορεί να βοηθήσει τον ασθενή επειδή η χρόνια επιβαρυνόμενη καρδιά έχει υποστεί μη αναστρέψιμες βλάβες.

### Δείκτες της συσταλτικότητας με βάση τις πιέσεις

Η μέτρηση της διαστολικής πίεσης της αριστεράς κοιλίας δεν είναι ακριβές μέτρο της καρδιακής λειτουργίας επειδή επηρεάζεται και από τις περιφερικές αντιστάσεις και από την φλεβική επιστροφή. Όμως αρκετοί κλινικοί δείκτες της συσταλτικότητας βασίζονται στην





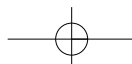


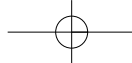
**Σχήμα 16.** Η διαστολική δυσλειτουργία εκφρασμένη σε ένα διάγραμμα πίεσης-όγκου

ανάλυση των πιέσεων που καταγράφονται κατά την φάση της ισομετρικής συστολής. Το πλεονέκτημα αυτών των μετρήσεων είναι ότι γίνονται πριν το άνοιγμα της αορτικής βαλβίδας και επομένως δεν επηρεάζονται από το μεταφορτίο. Ο πιο απλός ισοογκαιμικός δείκτης της συσταλτικότητας της αριστεράς κοιλίας είναι η  $dP/dt_{max}$ , δηλαδή ο μέγιστος ρυθμός ανόδου της πίεσης. Όμως ταυτόχρονα επηρεάζεται από τον τελοδιαστολικό όγκο, το πάχος του τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας, τις διαταραχές της κινητικότητας του τοιχώματος, την τυχόν ανεπάρκεια της μιτροειδούς και την απώλεια του συγχρονισμού της συστολής. Το πηλίκον  $(dP/dt)/P$ , όπου  $P$  η στιγμιαία πίεση της αριστεράς κοιλίας, επηρεάζεται λιγότερο από το προφορτίο αλλά είναι ευαίσθητο στις μεταβολές της συσταλτικότητας. Δείκτες της συσταλτικότητας με βάση τον όγκο και τις διαστάσεις.

Οι μετρήσεις του όγκου της αριστεράς κοιλίας και της κίνησης των τοιχωμάτων της δίνουν πολύ χρήσιμες πληροφορίες για την αρχιτεκτονική της, ειδικά στην ισχαιμική νόσο όπου η απόφραξη μιας ή περισσότερων στεφανιαίων αρτηριών προκαλεί περιοχικές διαταραχές της κινητικότητας. Είναι επίσης χρήσιμες στην διάγνωση και την κατάταξη της καρδιακής ανεπάρκειας αλλά

έχουν μικρή αξία για την εκτίμηση της συσταλτικότητας. Το κλάσμα εξώθησης (ejection fraction, EF) είναι το κλάσμα του τελοδιαστολικού όγκου που εξωθείται σαν όγκος παλμού και ισούται με:  $EF = SV/EDV$ . Είναι επομένως η αναλογία ανάμεσα σε μια φυσιολογική παράμετρο (όγκος παλμού) και μιας αρχιτεκτονικής μεταβλητής (τελοδιαστολικός όγκος). Στον άνθρωπο το κλάσμα εξώθησης είναι φυσιολογικά μεγαλύτερο του 50%. Ανάλογο με το κλάσμα εξώθησης είναι και κλάσμα σμίκρυνσης του τοιχώματος (fractional wall shortening) που μετριέται μετρώντας τις διαστάσεις της αριστεράς κοιλίας με την υπερηχοκαρδιογραφία. Το κλάσμα εξώθησης επηρεάζεται από τον όγκο παλμού και επομένως από αιμοδυναμικές παραμέτρους όπως η καρδιακή συχνότητα, το προφορτίο και το μεταφορτίο. Αυτό όμως που προσδιορίζει το κλάσμα εξώθησης στους ασθενείς με καρδιακή νόσο, είναι ο παρονομαστής του κλάσματος. Η κύρια αιτία του μικρού EF στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια δεν είναι ο μικρός όγκος παλμού αλλά ο μεγάλος EDV. Οι ασθενείς αυτοί λέγεται ότι έχουν συστολική καρδιακή ανεπάρκεια (systolic heart failure).





### Δείκτες της χάλασης (διαστολική λειτουργία)

Η διαστολική λειτουργία μπορεί να εκτιμηθεί κλινικά με απλό τρόπο με την ακρόαση της καρδιάς, όπου ένας τρίτος ή τέταρτος ήχος υποδηλώνει ότι η κοιλία έχει γίνει ανένδοτη (stiff). Οι δείκτες Doppler αποτελούν χρήσιμους δείκτες της χάλασης του μυοκαρδίου. Αυτοί περιλαμβάνουν και την αναλογία E/A, δηλαδή την αναλογία της πρώιμης και της αψώτερης μέγιστης ταχύτητας πλήρωσης. Η πρώτη χαρακτηρίζει την φάση της ταχείας πλήρωσης της κοιλίας μετά το άνοιγμα της μιτροειδούς (E) και η δεύτερη την φάση της κολπικής σύσπασης (A). Οι διαταραχές της διαστολικής λειτουργίας επηρεάζουν τον ρυθμό πτώσης της πίεσης κατά την ισομετρική χάλαση ( $-dP/dt$ ), τον ρυθμό της ταχείας πλήρωσης ( $dV/dt$ ) και την κλίση της καμπύλης που συσχετίζει την αύξηση του όγκου με την αύξηση της πίεσης στο τέλος της διαστολής. Η σχέση αυτή ονομάζεται

άλλοτε ευενδοτότητα (compliance) ή, το αντίστροφο, σκληρότητα (stiffness).

### ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Όσα αναφέρθηκαν παραπάνω αποτελούν ορισμένα μόνο από τα βασικά στοιχεία της λειτουργίας της καρδιάς. Οι έρευνες, καθώς βρισκόμαστε στον εικοστό πρώτο αιώνα, επεκτείνονται στα πεδία της ερμηνείας της μεταγωγής των σημάτων που μεταβάλλουν την αρχιτεκτονική της καρδιάς σαν απάντηση στα χρόνια φορτία και της μοριακής βιολογίας. Έτσι επεκτείνονται οι γνώσεις για την παθοφυσιολογία, την θεραπεία και την πρόληψη τόσο της καρδιακής ανεπάρκειας όσο και των αρρυθμιών, του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και της αγγειακής νόσου.

### ABSTRACT

#### Cardiac Physiology Antigoni Bakola

Cardiac contraction and relaxation depend on interactions among six proteins which are myosin, actin, tropomyosin, troponin I, troponin C and troponin T. Myosin along with actin (actomyosins) are characterized as "motor proteins". Tropomyosin and the troponin complex are regulatory proteins and troponin C contains the calcium-binding sites that participate in excitation-contraction coupling and relaxation.

In the heart, which contracts without pause, myocyte load is influenced by chamber size and shape as well as by circulatory hemodynamics. This is because geometrical laws determine the relationship between myocyte shortening in the wall of the heart and the volume of blood ejected in each beat and because the wall stress in the heart is determined by chamber volume, as well as by wall thickness and chamber pressure (Laplace law).

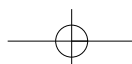
Regulation of cardiac muscle performance must meet sustained physiological stresses, such as the need to increase cardiac output during exercise and also has to adapt to more prolonged pathological stresses caused by chronic hemodynamic overload and heart disease.

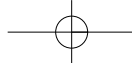
The beating heart generates pressure and ejects volume therefore, when describing the work of this hollow muscular structure, changes in length and tension are redefined as changes in pressure and volume. The heart performs two types of work. External work that propels blood into the aorta and the pulmonary artery and internal work which is expended during systole to alter the shape of the heart and to stretch elasticities and lengthen viscous elements in the wall of the ventricles. The external work during each cardiac cycle is the product of stroke volume and the pressure generated into the cavity. End-diastolic volume is determined by three variables. Two of them together defining the preload, are venous return and end-systolic volume, and the third is the lusitropic state of the ventricle. End-systolic volume is determined by end-diastolic volume and stroke volume, which in turn reflects the inotropic state of the ventricle and the afterload.

Preload and afterload, which is more accurately defined as wall stresses, are related but are not the same as systolic and diastolic chamber pressures. Their relationship is determined by the law of Laplace. Increasing afterload causes a large amount of energy expended to do internal work during isovolumic contraction. Of the same physiological consequence is dilatation of the ventricles and increases in heart rate. Increases in preload increase stroke volume and, to a lesser extent, ventricular pressure throughout ejection.

Starling curves define the effect of changing rest length on myocardial performance at any level of contractility whereas a change in contractility generates a new Starling curve. The effect of changing inotropic state can create a "family of Starling curves" each of which describes the effects of changing end-diastolic volume on cardiac performance at a given inotropic state.

**Key words:** Cardiac physiology, Frank - Starling law





---

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

---

1. Solaro RJ, Regulation of Cardiac Contractility. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences, 2011.
2. Young DB, Control Of Cardiac Output. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences,2010.
- 3 .Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 11Th edition.Elsevier Saunders,Philadelphia, 2006.
4. Opic,LH. Heart Physiology. From Cell to Circulation. Lippincot Williams & Wilkins. 4Th Ediyion, 2004.
5. Braunwald. Heart Disease. Saunders,An Imprint of Elsevier. 8Th ed 2007.
6. Sperelekis N. Heart Physiology and Pathophysiology. Academic Press 4th 2001.

