

ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΜΥ
ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΚΑΙ ΟΜΟΚΕΝΤΡΗΣ Η' ΕΚΚΕΝΤΡΗΣ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑΣ

Αλκιβιάδης Τσάμης και Νίκος Στεργιόπουλος

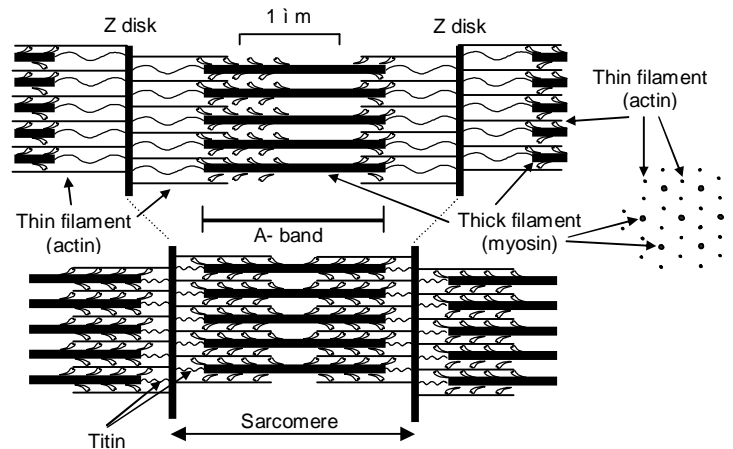
Laboratory of Hemodynamics and Cardiovascular Technology
Ecole Polytechnique Federale de Lausanne
AI 1140, Station 15
CH-1015, Lausanne, Switzerland
Phone: +41 (0)21 69 38342
Fax: +41 (0)21 69 39635
alkiviadis.tsamis@epfl.ch

Τα αποσπάσματα αυτού του κειμένου έχουν βασιστεί στο βιβλίο:
Nico Westerhof, Nikos Stergiopoulos, Mark I. M. Noble. 2005. "Snapshots of Hemodynamics.
An Aid for Clinical Research and Graduate Education". Springer Science + Business Media,
Inc., USA.

Μάρτιος 2008

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

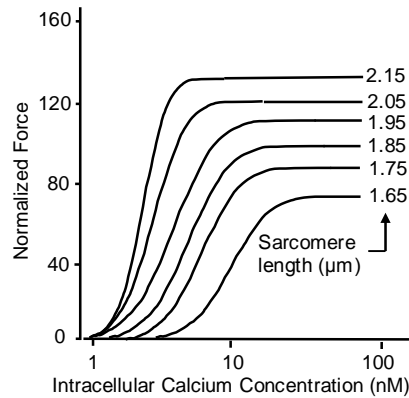
Τα κύτταρα του καρδιακού μυ (ή ίνες) διακλαδώνονται και συναρμολογούνται. Το μήκος τους είναι περίπου 40 μm και η διάμετρός τους περίπου 10 μm . Οι ίνες περιέχουν ινίδια, τα οποία ενώνονται μεταξύ τους μέσω της κύριας συστατικής υπομονάδας που ονομάζεται σαρκομέριο (sarcomere). Κάθε σαρκομέριο (Σχ. 1) περιορίζεται στα άκρα του από Z-δίσκους που βρίσκονται σε απόσταση περίπου 2 μm . Τα λεπτά νημάτια ακτίνης (actin) έχουν μήκος περίπου 1 μm , προσκολλώνται πάνω στους Z-δίσκους και εκτείνονται προς το κέντρο του σαρκομερίου. Τα νημάτια ακτίνης έρχονται σε επαφή στο κέντρο του σαρκομερίου όταν το σαρκομερικό μήκος SL είναι περίπου 2 μm , ή αλληλοεπικαλύπτονται όταν $SL < 2 \mu\text{m}$, ή δεν ακουμπούν μεταξύ τους όταν $SL > 2 \mu\text{m}$. Στο κέντρο του σαρκομερίου βρίσκονται τα χοντρά νημάτια μυοσίνης (myosin), μήκους 1.6 μm , τα οποία συναρμολογούνται με τα λεπτά νημάτια ακτίνης. Τα νημάτια μυοσίνης συνδέονται πάνω στους Z-δίσκους μέσω ενός μορίου τιτίνης (titin). Η ολίσθηση νηματίων ακτίνης ανάμεσα στα νημάτια μυοσίνης μεταβάλλει το σαρκομερικό μήκος. Ολίσθηση επιτυγχάνεται μέσω δράσης της ενεργής βαριάς μερομυοσίνης (meromyosin) ATPase που είναι γνωστή ως “cross-bridges”. Τα cross-bridges προβάλλονται πλαγίως από τα χοντρά νημάτια μυοσίνης στα λεπτά νημάτια ακτίνης πέρα από μία απογυμνωμένη κεντρική περιοχή που έχει έκταση περίπου 0.2 μm . Το φυσιολογικό εύρος σαρκομερικού μήκους είναι 1.6 - 2.3 μm .



Σχήμα 1. Το σαρκομέριο και τα βασικά μηχανικά στοιχεία.

ΑΣΒΕΣΤΙΟ

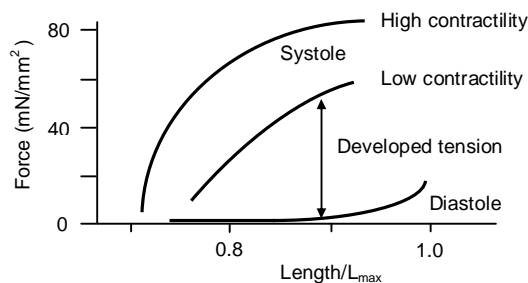
Άρση της πολικότητας της μεμβράνης των κυττάρων του καρδιακού μυ προκαλεί συρροή ιόντων ασβεστίου Ca^{2+} στην κυτταρική μεμβράνη. Αυτή η αύξηση σε ασβέστιο προκαλεί επιπλέον απελευθέρωση Ca^{2+} από το σαρκοπλασματικό δίκτυο (Sarcoplasmic Reticulum, SR) που είναι γνωστή ως “calcium induced calcium release”. Το ασβέστιο αντιδρά με τη μυοσίνη ATPase για να προκαλέσει συστολή. Το μέγεθος της συσταλτικής δύναμης F_0 όταν το σαρκομερικό μήκος δεν αλλάζει (ισομετρικό σαρκομέριο) εξαρτάται από το σαρκομερικό μήκος SL και την ενδοκυτταρική συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου $[\text{Ca}]_i$. Η σχέση ανάμεσα στην ισομετρική δύναμη F_0 , στο μήκος SL και στη συγκέντρωση $[\text{Ca}]_i$ απεικονίζεται στο Σχ. 2.



Σχήμα 2. Ισομετρική δύναμη σαν συνάρτηση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου για διάφορα σαρκομερικά μήκη.

Παρατηρούμε ότι για ένα συγκεκριμένο μήκος SL, η σχέση που συνδέει την ισομετρική δύναμη F_0 με τη συγκέντρωση $[Ca]_i$ είναι σιγμοειδής. Στο επικλινές τμήμα της καμπύλης, αύξηση στη συγκέντρωση $[Ca]_i$, που οφείλεται σε αυξημένη απελευθέρωση ιόντων Ca^{2+} , προκαλεί αύξηση στην ισομετρική δύναμη F_0 που είναι γνωστή ως συσταλτική αύξηση ή θετικό ινοτροπικό φαινόμενο. Πρέπει να ξεχωρίσει κανείς αυτή την αύξηση δύναμης από εκείνη που προκαλείται όταν μεγαλώνει το σαρκομερικό μήκος, η οποία οφείλεται σε αυξημένη ευαισθησία των συσταλτών νηματίων στα ιόντα Ca^{2+} . Αυξημένη ευαισθησία συνεπάγεται μετακίνηση προς τα πάνω και αριστερά της καμπύλης $F_0 - [Ca]_i$. Αυτό το φαινόμενο αποτελεί τη βάση του νόμου Frank-Starling σύμφωνα με τον οποίο “η συσταλτική ενέργεια είναι συνάρτηση του αρχικού μήκους των ινών”. Το φαινόμενο αυτό προκαλείται από την παρουσία ρυθμιστικών πρωτεϊνών (τροπομυοσίνη, σύμπλεγμα τροπονίνης) στα λεπτά νημάτια. Επίσης, άλλες πρωτεΐνες και παράγοντες παίζουν ρόλο στο φαινόμενο όπως η τιτίνη και η αραΐωση του πλέγματος.

Η δύναμη F_0 σαν συνάρτηση του μήκους SL για συγκεκριμένη συγκέντρωση $[Ca]_i$ απεικονίζεται στο Σχ. 3. Παρατηρούμε ότι η καμπύλη $F_0 - SL$ μετατοπίζεται προς τα πάνω καθώς αυξάνεται η συγκέντρωση $[Ca]_i$.



Σχήμα 3. Ισομετρική δύναμη σαν συνάρτηση του σαρκομερικού μήκους για διάφορα επίπεδα ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου.

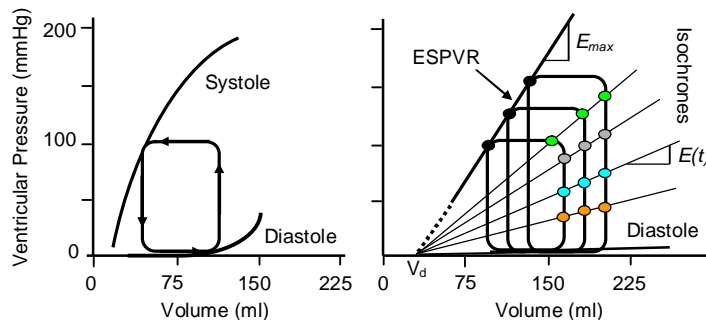
ΣΧΕΣΗ ΔΥΝΑΜΗΣ-ΜΗΚΟΥΣ

Η καμπύλη $F_0 - SL$ που απεικονίζεται στο Σχ. 3 αποτελεί τη βάση της κοιλιακής (ventricular) σχέσης πίεσης - όγκου. Η σχέση ανάμεσα στην πίεση και στην (τοπική) τάνυση μπορεί κατά βάση να προκύψει από το νόμο του Laplace. Έχουν προταθεί όμως πιο εξελιγμένες μέθοδοι λόγω των παρακάτω προβλημάτων:

- η (τοπική) τάση στο τοίχωμα δεν μπορεί να μετρηθεί στην άθικτη καρδιά και γι' αυτό είναι αδύνατη η επαλήθευση των μοντέλων (Huisman et al., 1980). Η υπενδοκάρδια σμίκρυνση είναι μεγαλύτερη από την υπεπικάρδια σμίκρυνση, αλλά οι δυνάμεις μπορεί να είναι ίδιες ή διαφορετικές.
- η καρδιακή γεωμετρία είναι περίπλοκη. Τα κυλινδρικά ή ελλειψοειδή μοντέλα είναι μόνο προσεγγίσεις της πραγματικότητας.
- οι σχέσεις ανάμεσα στον κοιλιακό όγκο και (τοπικό) μήκος ίνας, καθώς επίσης ανάμεσα στη μεταβολή όγκου και μεταβολή μήκους ίνας, είναι πολύ δύσκολο να βρεθούν λόγω ανομοιογένειας και γεωμετρικής πολυπλοκότητας. Η πιο απλή προσέγγιση θα ήταν να θεωρήσει κανείς ότι η καρδιά είναι ένας κύλινδρος, με τον όγκο να είναι ανάλογος του τετραγώνου του μήκους της ίνας, ή μία σφαίρα, με τον όγκο να είναι ανάλογος του κύβου του μήκους της ίνας. Γι' αυτό το λόγο, ποιοτικά, η σχέση $F_0 - SL$ του μυ είναι ανάλογη της σχέσης πίεσης - όγκου της καρδιάς.

ΜΟΝΤΕΛΟ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗΣ ΕΛΑΣΤΟΤΗΤΑΣ

Οι κύκλοι πίεσης - όγκου (Σχ. 4) μπορούν να αναλυθούν σημειώνοντας χρονικά σημεία πάνω τους. Ενώνοντας τα σημεία που αντιστοιχούν σε ίδιες χρονικές στιγμές προκύπτουν ισόχρονες γραμμές (Σχ. 4 δεξιά). Η κλίση μιας ισόχρονης γραμμής είναι η ελαστικότητα $E(t)$ που αντιστοιχεί σε αυτή τη χρονική στιγμή. Δηλαδή κατά τη διάρκεια κάθε καρδιακού κύκλου η ελαστικότητα αυξάνεται από τη διαστολική της τιμή E_{min} στη συστολική της τιμή E_{max} και μετά επιστρέφει πίσω στη διαστολική της τιμή.



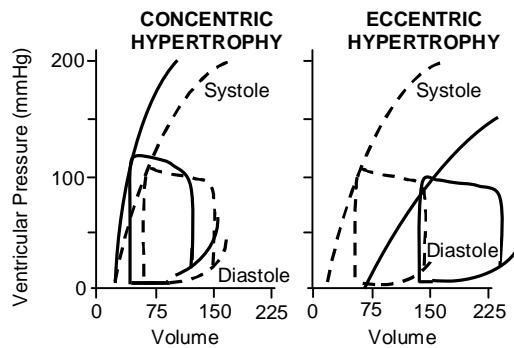
Σχήμα 4. Κύκλοι πίεσης - όγκου και στιγμιαία ελαστικότητα $E(t)$.

ΟΜΟΚΕΝΤΡΗ ΚΑΙ ΕΚΚΕΝΤΡΗ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑ

Στην ομόκεντρη υπερτροφία αυξάνεται το πάχος του καρδιακού τοιχώματος διατηρώντας τον όγκο της εσωτερικής κοιλότητας σταθερό. Αυτό συνεπάγεται σκλήρυνση του τοιχώματος κατά τη διαστολή και συστολή με αποτέλεσμα οι ελαστικότητες E_{min} και E_{max} να αυξάνονται (Σχ. 5 αριστερά). Η αύξηση της μέγιστης ελαστικότητας E_{max} δε σημαίνει απαραίτητα αύξηση της συσταλτικότητας του συσταλτικού μηχανισμού του μυ, αλλά είναι κυρίως αποτέλεσμα παράλληλης σύνδεσης σαρκομερίων, παχύτερων ινών και παχύτερου τοιχώματος. Η ομόκεντρη υπερτροφία προκαλεί αύξηση στη διαστολική και συστολική πίεση, αλλά δεν επηρεάζει τον όγκο αίματος που εκτοξεύει η καρδιά σε κάθε κύκλο (stroke volume, SV).

Στην έκκεντρη υπερτροφία αυξάνεται ο όγκος της εσωτερικής κοιλότητας, σαρκομέρια συνδέονται σε σειρά και μεγαλώνει το μήκος των ινών, ενώ το πάχος του τοιχώματος παραμένει αμετάβλητο ή αυξάνεται ελάχιστα. Η έκκεντρη υπερτροφία

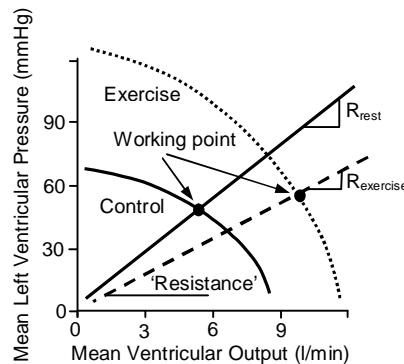
προκαλεί μετακίνηση του διαγράμματος πίεσης - όγκου προς μεγαλύτερους όγκους (Σχ. 5 δεξιά) και αυτό συνεπάγεται αύξηση των δυνάμεων στο τοίχωμα σύμφωνα με το νόμο του Laplace.



Σχήμα 5. Κύκλοι πίεσης - όγκου σε ομόκεντρη (αριστερά) και έκκεντρη (δεξιά) υπερτροφία.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΝΤΛΙΑΣ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ

Το γράφημα λειτουργίας αντλίας (Pump Function Graph) περιγράφει την καρδιακή λειτουργία ως λειτουργία αντλίας υπό σταθερό διαστολικό γέμισμα, καρδιακό ρυθμό και συσταλτικότητα και μας διδάσκει ότι η καρδιά δεν είναι ούτε αντλία πίεσης ούτε αντλία παροχής (Σχ. 6). Η καρδιά μοντελοποιούνται ως αντλία παροχής μέχρι τη δεκαετία του '60. Η καρδιακή συσταλτικότητα υπό σταθερή πίεση δε φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την καρδιακή παροχή. Η τελευταία όμως επηρεάζεται σημαντικά από το ρυθμό της καρδιάς και το διαστολικό γέμισμα.



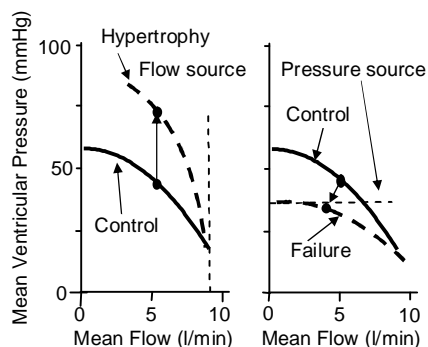
Σχήμα 6. Γράφημα λειτουργίας αντλίας σε συνθήκες μέτριας άσκησης.

Στο Σχ. 6 φαίνεται η επίδραση συνθηκών μέτριας άσκησης στο γράφημα λειτουργίας αντλίας. Η άσκηση επιφέρει αύξηση στο καρδιακό ρυθμό, στη συσταλτικότητα και στο διαστολικό γέμισμα, με αποτέλεσμα η καμπύλη αντλίας να μετακινείται προς τα έξω και να στρέφεται λίγο δεξιόστροφα. Η αύξηση του καρδιακού ρυθμού είναι ο κύριος λόγος μετακίνησης της καμπύλης προς τα έξω. Η αγγειακή αντίσταση του κυκλοφοριακού συστήματος μειώνεται, η παροχή αίματος αυξάνεται, ενώ η πίεση σημειώνει μικρή αύξηση.

ΟΜΟΚΕΝΤΡΗ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Στο Σχ. 7 απεικονίζεται το γράφημα λειτουργίας αντλίας κάτω από συνθήκες ομόκεντρης υπερτροφίας και καρδιακής ανεπάρκειας. Στην περίπτωση ομόκεντρης

υπερτροφίας η καρδιά λειτουργεί περισσότερο σαν αντλία παροχής, ενώ στην περίπτωση ανεπάρκειας η καρδιά λειτουργεί περισσότερο σαν αντλία πίεσης (Elzinga and Westerhof, 1985). Αυτές οι αλλαγές έχουν επίδραση στα ανακλώμενα κύμματα πίεσης και παροχής που επιστρέφουν στην καρδιά από την περιφέρεια.



Σχήμα 7. Γράφημα λειτουργίας αντλίας σε ομόκεντρη υπερτροφία (αριστερά) και καρδιακή ανεπάρκεια (δεξιά).

Στην ομόκεντρη υπερτροφία, όπου η καρδιά λειτουργεί περισσότερο σαν αντλία παροχής αίματος, η παροχή δεν επηρεάζεται από τα ανακλώμενα κύμματα παροχής. Τα ανακλώμενα κύμματα πίεσης όμως που επιστρέφουν στην καρδιά από την περιφέρεια προστίθενται στα κύμματα πίεσης που εκπέμπει η καρδιά με αποτέλεσμα η πίεση να αυξάνεται. Αυτός είναι ένας λόγος εξαιτίας του οποίου η υπερτροφική καρδιά συνοδεύεται από υπέρταση.

Στην καρδιακή ανεπάρκεια, όπου η καρδιά λειτουργεί περισσότερο σαν αντλία πίεσης αίματος, η πίεση δεν επηρεάζεται από τα ανακλώμενα κύμματα πίεσης. Τα ανακλώμενα κύμματα παροχής όμως που επιστρέφουν στην καρδιά από την περιφέρεια αφαιρούνται από τα κύμματα παροχής που εκπέμπει η καρδιά με αποτέλεσμα η παροχή να μειώνεται.

Η κατανόηση της καρδιακής συνεισφοράς στα ανακλώμενα κύμματα πίεσης και παροχής μπορεί να παραστεί αναγκαία σε κάποια πιθανή θεραπεία της νόσου της καρδιακής ανεπάρκειας (Westerhof and O'Rourke, 1995).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Elzinga, G., Westerhof, N., 1985. Workload as a determinant of ventricular hypertrophy. *Cardiovasc Res* 19, 524.
- Huisman, R.M., Elzinga, G., Westerhof, N., Sipkema, P., 1980. Measurement of left ventricular wall stress. *Cardiovasc Res* 14, 142-53.
- Westerhof, N., O'Rourke, M.F., 1995. Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical therapy. *J Hypertens* 13, 943-52.