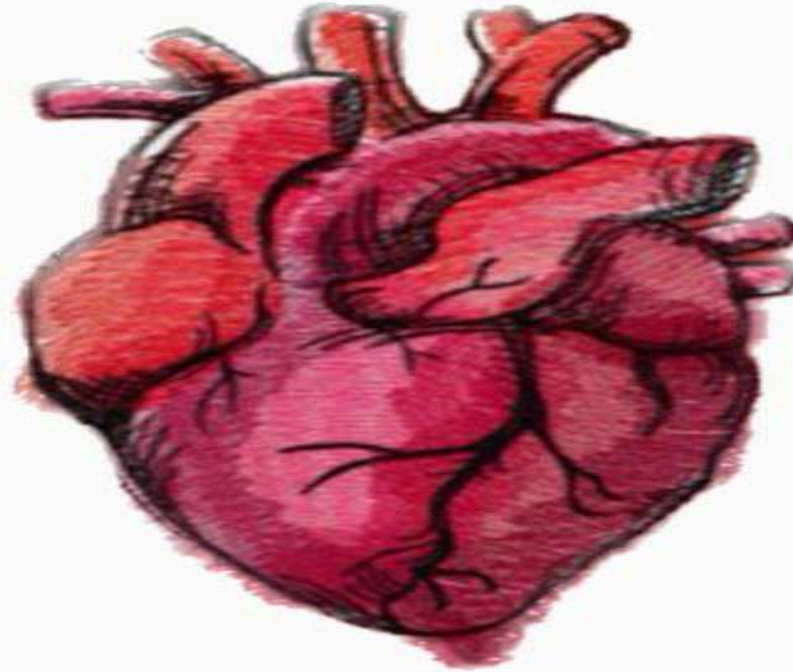




CARDIOVASCULAR SYSTEM



SUBJECT :

فيسو

LEC NO. :

Lec2

DONE BY :

Raneem & mass

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا

Properties of cardiac muscle

Dr. Waleed R. Ezzat



Lecture Objectives:

1. Describe automaticity and conduction of the conductive system of the heart; the control role of the ANS
2. Describe cardiac muscle action potential and its components.
3. Describe certain fundamental properties of cardiac muscle such as conductivity, refractory period and excitation contraction coupling.

The Pacemaker and the conducting system of the heart

spontaneous
initiation of action
potential

← قُدوة يصدر الإشارة والقلب يتبعه

كيف رح توصل ال **action potential** من القلب الى باقي اجزاء الجسم →

Sinoatrial
node

- ⊙ SA node – specialized cardiac muscle, have almost **no contractile muscle filaments**, connected directly with the atrial muscle fibers, responsible for autorhythmicity (*self-excitation*). It is the **pacemaker** of the heart. The **normal rate** of the SA node is **70 to 80 times** per minute.

↙ **action potential** يعني كم يطلق في وحدة الزمن

← هو نفسه ال **average**

- ⊙ Internodal and interatrial bands – responsible for conduction (velocity is about 1m/sec).
- ⊙ AV node – located in the posterior wall of the right atrium immediately behind the tricuspid valve, *delay* conduction due to diminished numbers of gap junctions (acts as a *physiological blocker*), conduction is unidirectional (*one-way conduction*).

ثقب في ال **fibrous skeleton** يعني ال **AV node** كانت فوق ال **fibrous** لانها في جهة الأذينات احنا هون بدنا نروح للبطينات عشان هيك لازم نخترق ال **fibrous skeleton** وتعتبر حيادية لا تنحاز لأي جهة وانما موجودة في **septum** وبمجرد دخولها ال **septum** تنقسم الى فرعين حتى هاي الفروع ما زالت موجودة في **septum** ولا تخرج عنه يعني بعبارة اخرى موجودة تحت ال **Endocardium**

- ⊙ **Bundle of His** – conduction.
- ⊙ **Rt. and Lt. Bundle Branch** – conduction, lie beneath the endocardium.
- ⊙ **Purkinje fibers** – have the highest rate of conduction (4m/sec, average in myocardium is 0.3-0.5 m/sec). *Prevent fibrillation*. Cardiac impulse travels from the endocardial surface to the epicardial surface of the ventricle.

لانه **endocardium** سميك ال **branches** لازم تغذي هاي السماكة كاملة عشان هيك ينتحرف بمقدار ٩٠ درجة وتشكل اخر فرغ يغذي ال **endocardium** او اخر فرغ ال **conduction system** وهو ما يسمى ب **purkinji**

بالمحاضرات السابقة حكينا انه ال **myocardium** الموجود في الأذينات غير متصل مع ال **myocardium** في البطينات لوجود ال **fibrous tissue** ، وطيب كيف رح يتكون **action potential** في الأذنين وينتقل للبطين اذا كان موجود حاجز يمنع الانتشار لهذا السبب الله سبحانه وتعالى خلق منظومة توصيل او ما يسمى **pacemaker conducting system of the heart**

لازم نتذكر انه القلب ما يحتاج **nerve** . حتى ينبض والإثبات عملياً من واقع الحياة هو في عمليات نقل قلب حيث ان نقل القلب من شخص لآخر يتطلب قطع ال **nerve** واكيد الجراح بعد نقل القلب للشخص الاخر ما رح يربط ال **nerves** لانهم **microscopic** وانما يربط ال **major vessels** بعد وضع القلب في الثلج لتقليل ال **metabolism** بقدر الإمكان . وبعدها بعطي للمريض صعقات كهربائية طيب كيف اشتغل وهو ما في **nerve** هاي كلها رح نحكي عنها بمحاضرة اليوم

⊙ **SA node** – specialized cardiac muscle, have almost no contractile muscle filaments, connected directly with the atrial muscle fibers, responsible for autorhythmicity (self-excitation). It is the **pacemaker** of the heart. The normal rate of the SA node is 70 to 80 times per minute.

هون رح نحكي عن شي اسمه **sinoatrial node** هي عبارة عن **node** موجودة على ال **right atrium** قريبة من فتحة ال **SVC** هاي ال **node** بيترها شي كثير مهم وهو انه هي القدوة للقلب يعني هي يلي بتصدر ال **action potentials** والقلب يتبع اوامرها عشان هي كسمنها **pacemaker** ومن الاشياء يلي بتميزها برضه انه ما فيها **actin / myosine** وبسميها **modified myocardium** وهذا هو المقصود ب **no contractile muscle filaments** يعني هي **myocardium** وظيفتها ليست **contraction** وانما **initiation of action potential** او توصيل ال **action potential**

⊙ **Internodal and interatrial bands** – responsible for conduction (velocity is about 1m/sec).

بعد ما ال **SA** اعطتني **Action potential** هل رح ينتقل بالجدار لل **right atrium**؟ نعم لوجود ال **gap junctions** بين الخلايا ورح يوصل للبقعة الثانية يلي هي **AV** ولكن الفرق انه السرعة في الجدار تكون 5متر بالثانية بينما في ال هاي ال **bands (internal / intranodal)** تكون السرعة 1متر بالثانية يعني الهدف منها هو التسريع ، حتى لو كانت ال **band** مقطوعة ال **action potential** رح توصل لل **AV node** ولكن بسرعة أقل

⊙ **AV node** – located in the posterior wall of the right atrium immediately behind the tricuspid valve, **delay** conduction due to diminished numbers of gap junctions (acts as a **physiological blocker**), conduction is unidirectional (**one-way conduction**).

هون رح نحكي عن **AV node** وبرضه هون لساتنا بال **right atrium** ولكن بالقرب من **tricuspid valve** عشان هي كسمنها العمليات الجراحية التي تستهدف ال **tricuspid valve** تؤثر على **AV** ، ال **AV node** بتقوم ب 3 وظائف رئيسية لازم نكون حافظينها وفاهمينها : الوظيفة الأولى هي **Delay** او تعطيل يعني قبل شوي حكينا انه سرعة انتقال **action potential** في الجدار تساوي نص متر في الثانية ولكن في ال **AV node** هي فقط 10سم بالثانية وبالتالي يحتاج فترة أطول لأنه لو كان سريع رح يكون تقلص الأذنين والبطين بنفس الوقت وهو غير مرغوب ولكن المطلوب هو أن يبدأ تقلص الأذنين ينتهي ثم يبدأ تقلص البطين ، الوظيفة الثانية انه يسمح لل **action potential** ينتقل من الأذنين للبطين ويمنع العكس يعني لو صار **action potential** غير طبيعي بالبطين لا يستطيع ان يصعد للأذنين ولكن اذا كان غير طبيعي في الأذنين بإمكانه انه ينزل للبطين (**unidirectional**) واخر شي انه يشتغل ك **physiological blocker** وهون لازم نكون عارفين انه البطين لا يستطيع العمل بسرعة عالية جداً ، لان البطين بفتح بعدها بمتلي م ثم يتقلص ليضخ الدم بينما لو تقلص بسرعة كبيرة ما رح يكون عنده وقت انه يمتلي دم وهي ك ما رح يكون عنده ضخ كفاية لذلك غير مسموح ان تزداد ال **heart rate** في

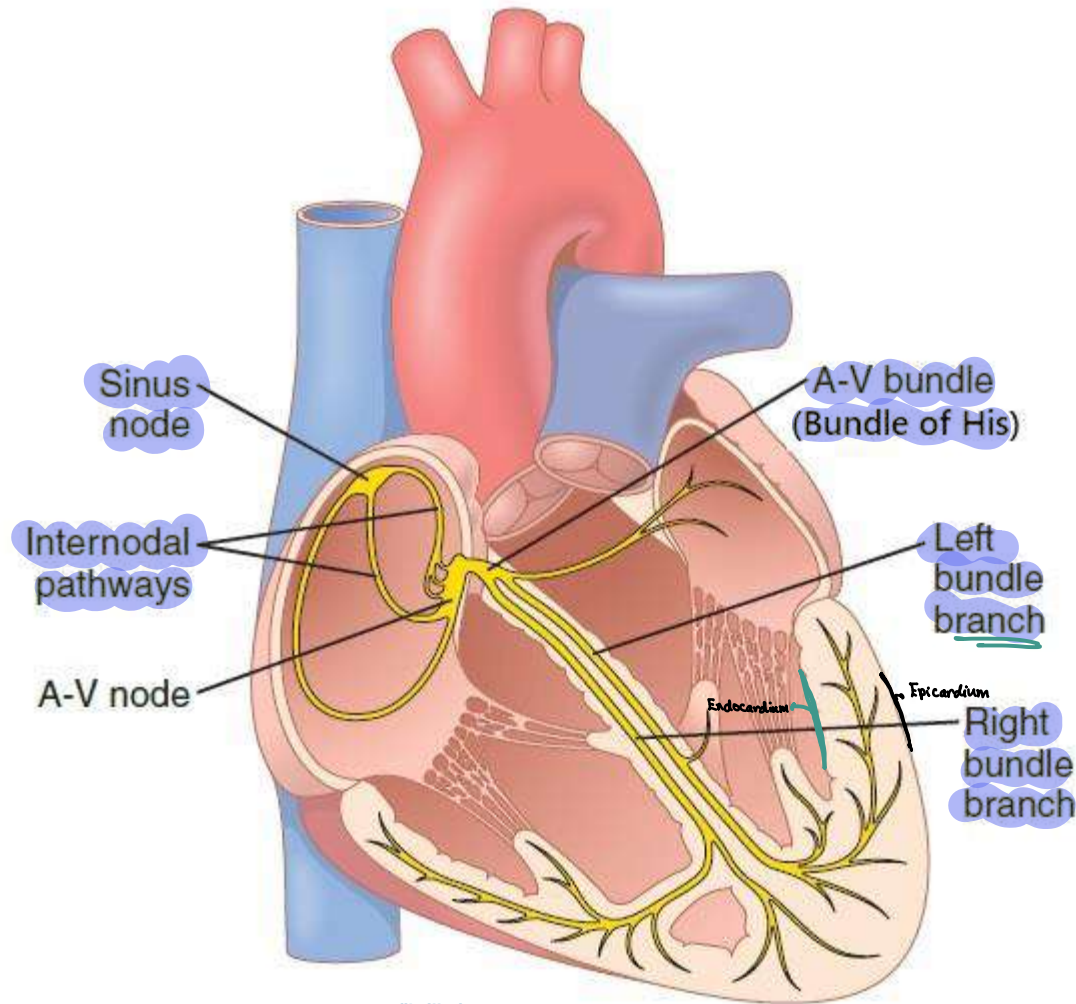
كوسيلة حماية في حال زيادة **heart rate** انه يحدث **physiological block**

بنسبة 1:2 يعني يدخل ال **AP** الأول بينما الثاني لا ، الثالث مسموح ، الرابع لا وهكذا يعني يمكن الأذنين ينبض بمعدل 200 في الدقيقة بينما البطين فقط 100

ال **purkenji** رح يوزع ال **action potential** بحيث يتقلص كلا البطينين معاً ولكن تقلص البطينين بتأخر قليلاً عن تقلص الأذنين

حكينا انه السرعة في **AV node** = 10cm/s ولكن بمجرد دخول **bundle of His** تعود الى 1م/ث وتبدأ بعدها بالزيادة وعليه تكون اعلى **conduction** في القلب موجودة في **purkenji** وتشكل 4م/ث

The conducting system of the heart



Sinus node and the Purkinje system of the heart, showing also the atrioventricular (A-V) node, atrial internodal pathways, and ventricular bundle branches.

Autonomic Nerves Control of Cardiac Rhythmicity and Impulse Conduction

- The heart is supplied with both sympathetic and parasympathetic nerves.
- The parasympathetic nerves are distributed mainly to the SA and AV nodes, and to a lesser extent to the muscle of the two atria.
- The sympathetic nerves, conversely, are distributed to *all parts* of the heart.
- Parasympathetic (vagal) stimulation **slows** the cardiac rhythm and conduction. This effect is mediated through the action of acetylcholine (Ach) on muscarinic receptors. In other words, vagal stimulation to the heart causes;

يقفل من قوة تقلص ال **myocardium** الموجودة في الأذنين فقط لذلك الله سبحانه وتعالى منع وصوله لل **ventricle** لأنه لو وصل الهم هذا يعني انه واحنا مرتاحين ال **ventricle** واقفة وما فيها تقلص وهذا شي خطأ

Heart rate
Negative chronotropic effect = ↓ heart rate (i.e. *Bradycardia*)
Negative dromotropic effects = ↓ AV nodal conduction = ↑ AV nodal delay
action potential
ال **parasympathetic** يفرز في نهاياته **acetylcholine** يرتبط بـ **muscarinic**

- Sympathetic stimulation **increases** the overall activity of the heart through the activation of β_1 adrenergic receptors. In other words, sympathetic stimulation to the heart causes;
 - Positive chronotropic effect = ↑ heart rate (i.e. *Tachycardia*)
 - Positive dromotropic effects = ↑ AV nodal conduction = ↓ AV nodal delay
 - Positive **inotropic** effect = ↑ myocardial *contractility*

Myocardial activity ←

- Sympathetic stimulation **increases** the overall activity of the heart through the activation of β_1 adrenergic receptors. In other words, sympathetic stimulation to the heart causes;
 - Positive chronotropic effect = \uparrow heart rate (i.e. *Tachycardia*)
 - Positive dromotropic effects = \uparrow AV nodal conduction = \downarrow AV nodal delay
 - Positive inotropic effect = \uparrow myocardial *contractility*

بالنسبة لل **myocardium** ما بنحكي انه زاد ال **contraction** وانما زاد ال **contractility** لانه **contraction** تقتصر فقط على قوة بينما **contractility** تشمل قوة وسرعة

يلبي بصير هون تماماً عكس ال **parasympathetic** يعني ال **sympathetic** يفرز في نهاياته **norepinephrine** يرتبط ب **Beta 1** فقط لان ال **myocardium** لا تحتوي على سطحها إلا **beta 1 receptors** والنتيجة النهائية تكون **tachycardia** ويزيد السرعة في **AV node Delay** وبالتالي قلل الوقت الذي يحتاجه ال **Action potential** للوصول وهو ما يطلق عليه

هل معنى ذلك ان الزيادة في **contractility** تحدث فقط في حالة ال **sympathetic**؟ لا لانه يلبي ذكرناه هو مثال على **physiological** ولكن ممكن اشياء طبيعية او ادوية تزيدها مثلاً الدخان والقهوة

شبهنا ال **sympathetic** بدواسة البنزين بالسيارة



لازم ننتبه انه مش المقصود انه **right vagus** يوصل للجزء الايمن وال **left** للجزء الايسر لانه احياناً يحدث **interconnection**

ال **nerve** المسؤول عن **parasympathetic** هو **vagus nerve** ويمكن نحكي عنه (بتاع كله) بعطي لل **heart ,pharynx ,larynx ,brain ,intestine** , لحد ال **transverse colon** ولانه وصل لكل هاي المناطق بالتالي ما قدروا يقرروا هو لأي **organ** رايج سموه العصب التائه في حين ما تبقى يكمله ال **vagus** جاي من **brain** بينما ال **sacral** من **sacrum**

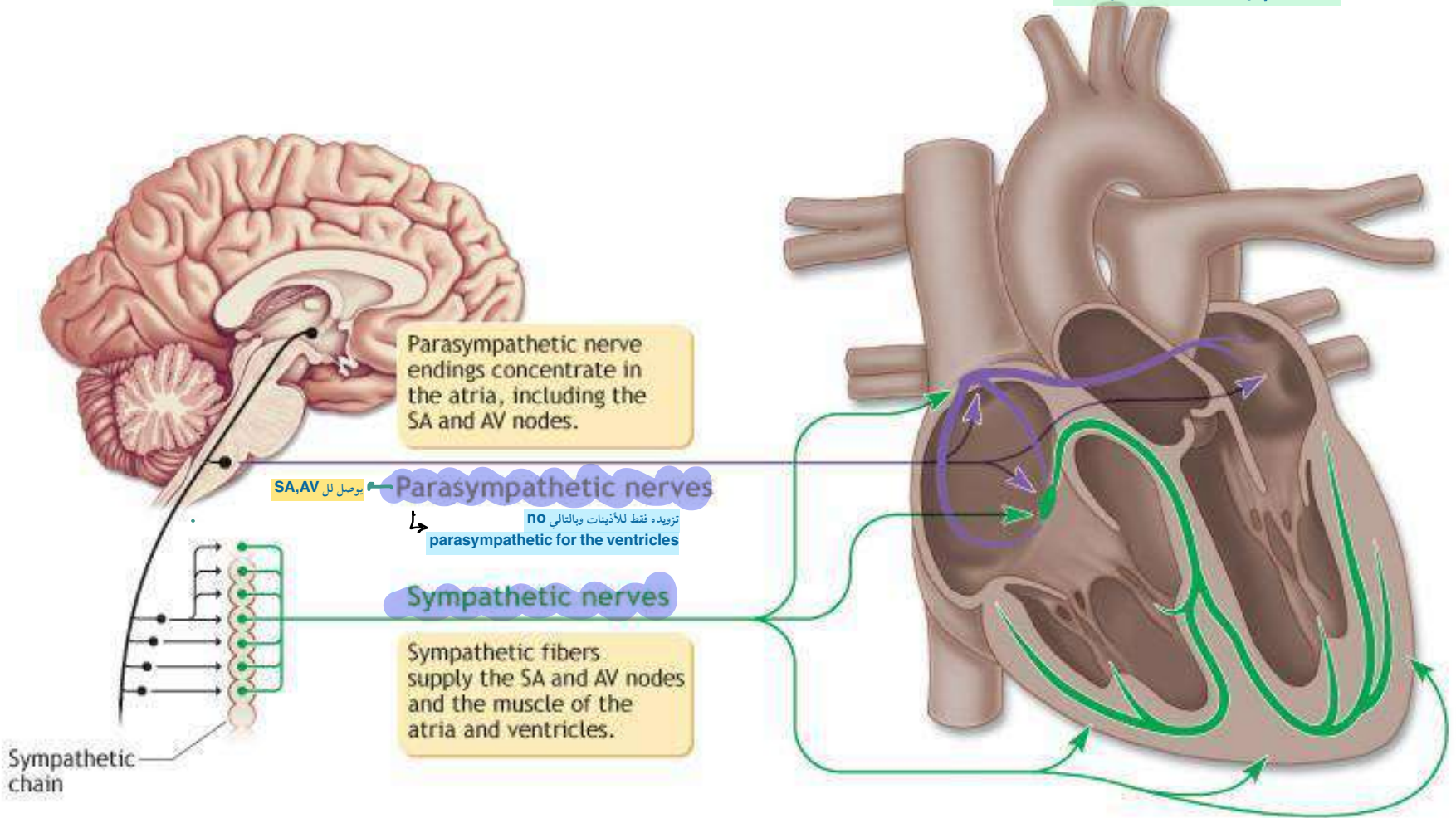
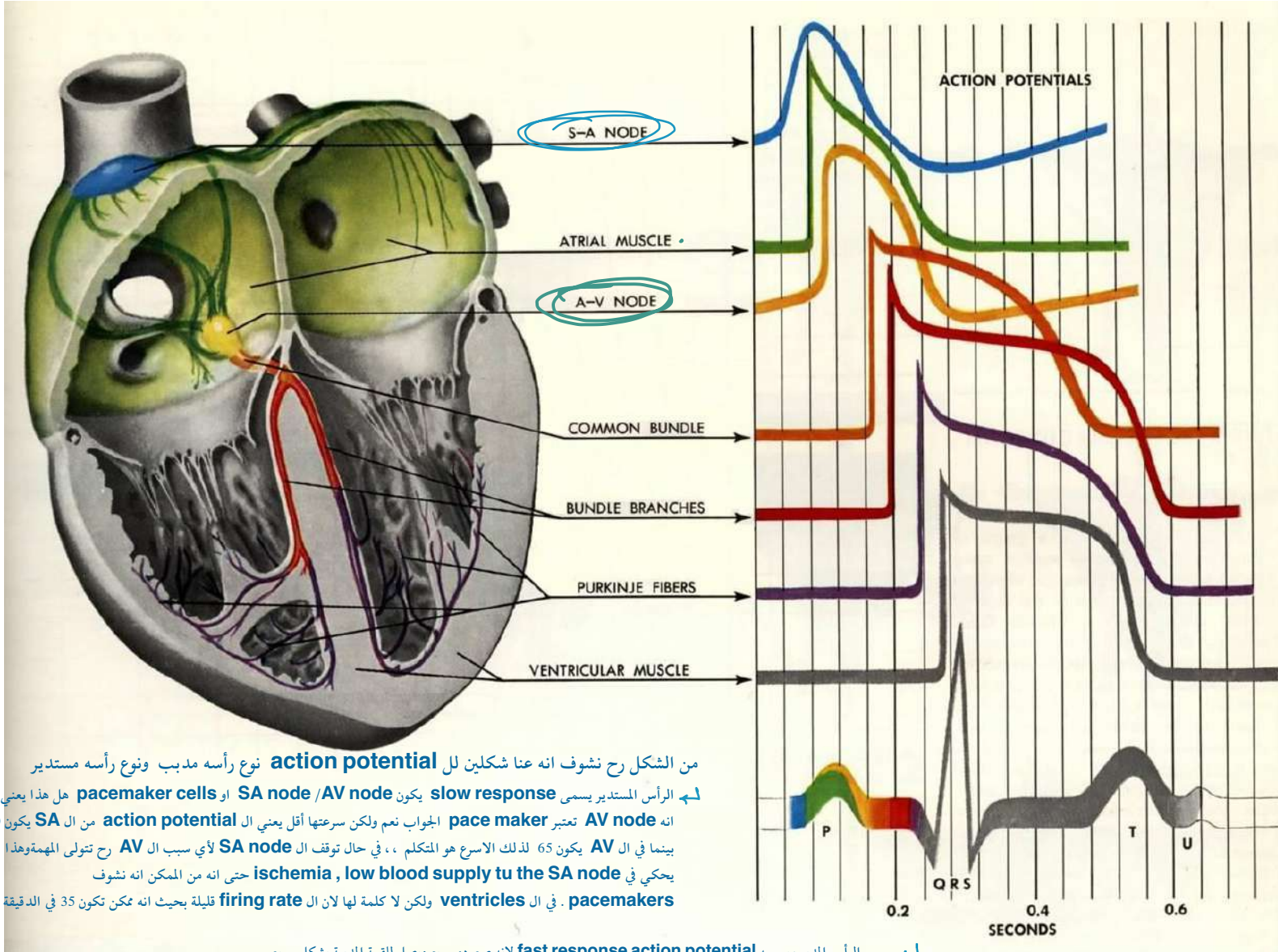


Figure Distribution of sympathetic and parasympathetic nerve fibers to the myocardium. Sympathetic nerve fiber endings secrete the neuro-hormone epinephrine. Sympathetic fibers supply the SA and AV nodes and the muscle of the atria and ventricles. Parasympathetic nerve endings secrete acetylcholine. These fibers concentrate in the atria, including the SA and AV nodes.

The Cardiac Action Potentials

بدنا نلاحظ انه ال heart action potential يختلف من منطقة الى اخرى



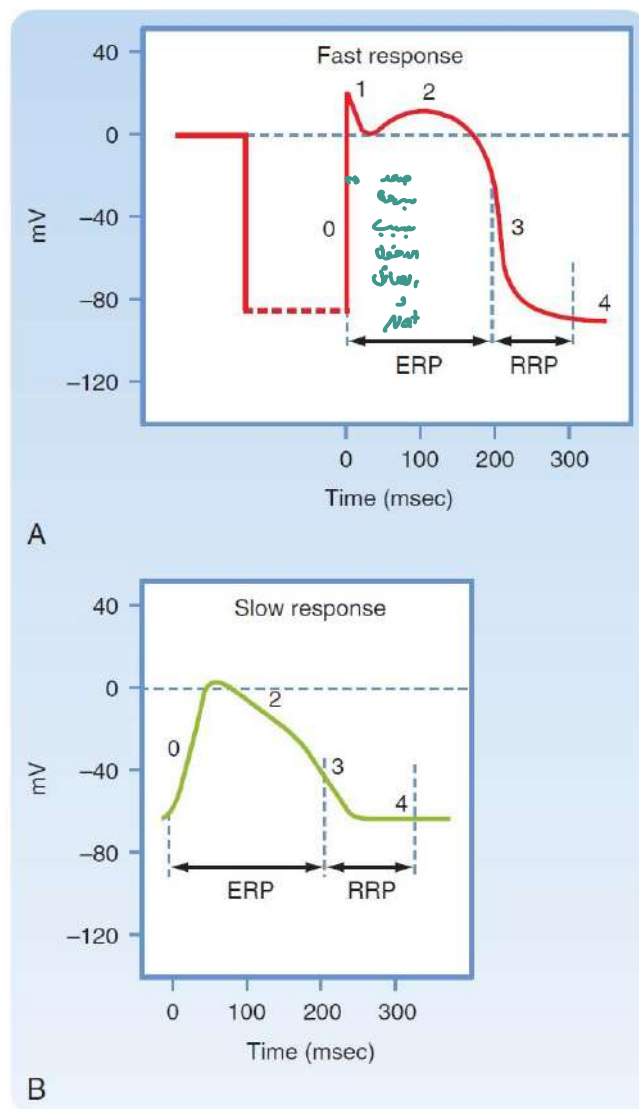
من الشكل رح نشوف انه عنا شكلين لل action potential نوع رأسه مديب ونوع رأسه مستدير له الرأس المستدير يسمى slow response يكون SA node /AV node او pacemaker cells هل هذا يعني انه AV node تعتبر pace maker الجواب نعم ولكن سرعتها أقل يعني ال action potential من ال SA يكون 70 بينما في ال AV يكون 65 لذلك الاسرع هو المتكلم ، في حال توقف ال SA node لأي سبب ال AV رح تتولى المهمة وهذا يحكي في ischemia , low blood supply tu the SA node حتى انه من الممكن انه نشوف pacemakers . في ال ventricles ولكن لا كلمة لها لان ال firing rate قليلة بحيث انه ممكن تكون 35 في الدقيقة

له الرأس المديب بسميه fast response action potential لانه صعوده سريع ويصل للقمة المديبة بشكل سريع

The pacemaker and non-pacemaker action potential

Non-pacemaker AP (Fast response AP):

1. Divided into five phases; 0, 1, 2, 3, and 4.
2. Found in normal atrial and ventricular myocytes and in the specialized conducting fibers (e.g. Purkinje fibers)



Action Potentials of Cardiac Fibers

A, Fast-response cardiac fibers.

B, Slow-response cardiac fibers.

The phases of the action potentials are labeled, as are the effective refractory period (ERP) and the relative refractory period (RRP). Note that in comparison with fast-response fibers, the resting potential of slow fibers is less negative, the upstroke (phase 0) of the action potential is less steep, the amplitude of the action potential is smaller, phase 1 is absent, and the RRP extends well into phase 4 after the fibers have fully repolarized.

Components of The Non-pacemaker Action Potential

بقنوات الصوديوم هي نوع

واحد ببوابتين ولكن

قنوات البوتاسيوم تم

اكتشاف اكثر من ٤-٥

انواع كل وحدة منهم

بتشغل بقولتية معينة

سبب حدوث هذا ال phase بسيط جداً هو مجرد فتح Fast Na channels التي تتميز ب electrogenic effectv تؤدي الى الوصول الى membrane potential الذي يشكل -٩٠ تماماً كما في skeletal ثم الى threshold وتساوي -٦٥ ويبدأ هجوم الصوديوم

- Phase 0 (*The rapid depolarization phase*). Is due to rapid influx of Na^+ when the resting membrane potential (V_m), is suddenly depolarized from -90 mV to the threshold level of approximately -65 mV. The voltage-activated fast sodium channels will be inactivated (closed) at the end of phase 0 (at about $+20$ mV) and will not be fully reactivated only when V_m has returned to the resting level (phase 4).
- Phase 1 (*early repolarization phase*). Is due to activation of a transient outward potassium current (i_{to}) → brief efflux of K^+ .
- Phase 2 (*plateau*). Is due to Ca^{2+} enters myocardial cells through slow calcium-sodium channels (mainly L-type). The influx of Ca^{2+} is counterbalanced by the efflux of K^+ . K^+ exits through channels that conduct mainly the i_{to} , i_{K1} , and i_{K} currents. Excessive loss of K^+ from the cell during the plateau phase is achieved by a sudden decrease in K^+ conductance, a phenomenon called *inward rectification*. L-type channels are activated during phase 0 when V_m reaches approximately -20 mV. L-type channels are blocked by **calcium channel antagonists** such as verapamil, amlodipine, and diltiazem. The adrenergic neurotransmitter norepinephrine and other β -adrenergic receptor agonists enhance Ca influx, whereas the parasympathetic neurotransmitter acetylcholine decreases Ca influx. Enhancement of Ca influx is the principal mechanism by which they enhance cardiac muscle contractility (i.e. positive inotropic effect).

نزول قليل عن القمة المدببة يعني بدل 20 بنكون صفر وذلك لخروج

يسمح للبوتاسيوم انه يخرج لفترة قصيرة
to transient outside
ionic channel

كلمة منضية تعني منضية

نحترق حبراً

بالنسبة ل **phase 2** تكون القولية فيه ثابتة ما بتزيد ولا بتقل بسبب حدوث شيئين متعاكسين الأول هو دخول كالسيوم من بوابات الكالسيوم والثاني هو فتح نوعين جدد من قنوات البوتاسيوم تؤدي إلى خروج البوتاسيوم بكميات قليلة جداً يعني اذا دخل مليون شحنة موجبة من الكالسيوم تسمح بخروج مليون شحنة موجبة من البوتاسيوم وبالتالي تسير بشكل افقي وبهذا لا نقول انه حدث **depolarisation / repolarisation** وهذا هو المقصود ب **inward rectification**

يوجد انواع كثيرة من قنوات البوتاسيوم لان كل نوع منها يعمل بشولية معينة مثلاً **ito** تعمل في الجهة الموجبة وكلما اتجهنا نحو ال **negativity** يتم فتح انواع جديدة من قنوات البوتاسيوم

بعد هذا وصلنا ل **negativity** مناسبة ل **Ki** ادت الى فتحها وخروج البوتاسيوم بكميات كبيرة والسبب في الخروج هو انه الصوديوم عادل الشحنة السالبة واصبحت صفر وبالتالي لا يوجد شحنة سالبة تجذب البوتاسيوم للداخل (يحدث في نهاية **phase 2**) ويؤدي الى حدوث **phase 3**

احيانا نحتاج للتحكم وتقليل كمية الكالسيوم الخارجة لذلك يوجد **Ca channels blockers** وهي



درسنا بالجينرال **Nernst equation** وهون رح نشوف التطبيق العملي عليها بدايةً بدنا نعرف انه **membrane potential** يعتمد على **potassium in the extra cellular fluid** بحيث انه زيادة البوتاسيوم في الخارج رح تزيد من نسبته في الداخل لانه حكينا انه ال **permeability** عالية وهيك رح تقل ال **negativity** يعني ما رح نوصل ل -90 وبهاي الحالة ال **h gate** ما رح ترجع لطبيعتها يعني **can't induce another action potential** وهذا يؤدي الى **stoppage of heart (heart arrest)** بسبب ال **potassium toxicity** وهذه الحالة تسمى **cardiac stand still in the case of diastole**

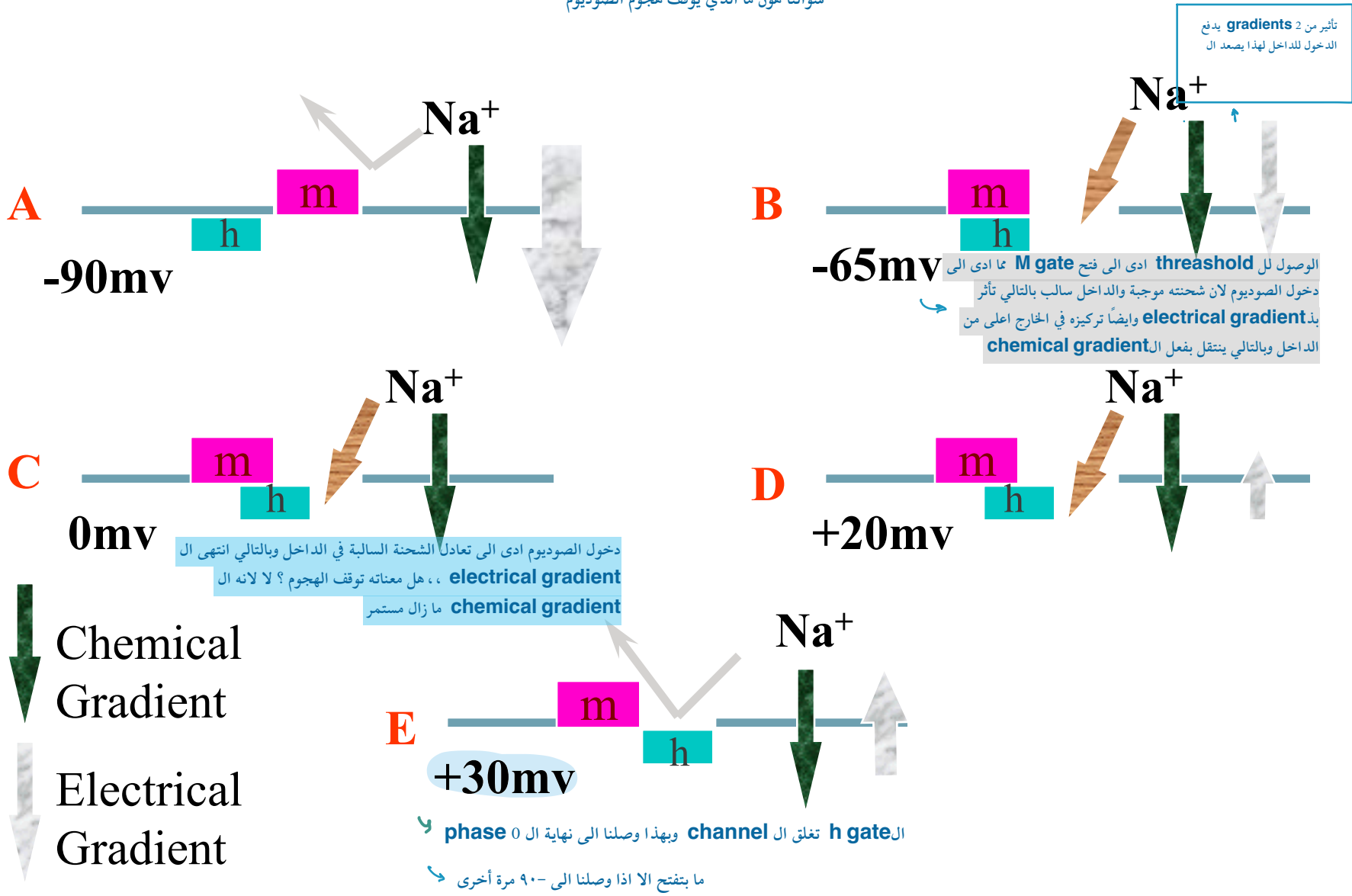
extracellular $[K^+]$ can significantly change V_m . Hypokalemia causes hyperpolarization, and hyperkalemia causes depolarization. In

هاي المعلومة رح تفيدنا بال **clinical** يعني **?is it safe to give normal saline rapidly** الجواب هو **Yes** بدون خوف لو كان القلب ما فيه **failure** ولكن **is it safe to give potassium unit rapidly** اكيده اكيده لا لانه رح يؤدي الى **cardiac arrest** خلال دقيقتين لذلك **never ever give potassium unit as one shunt** عشان هيك بخلطه مع اشياء ثانية وممنوع اعطيه

بأقل من ساعتين

Phase 0 of The Fast Fiber Action Potential

سؤالنا هون ما الذي يوقف هجوم الصوديوم



جدار ال **myocardium** يحوي نوعين من **channels** احدهما للصوديوم واخرى للكالسيوم ولكن من النوع **slow /L(long standing) type**

قنوات الكالسيوم بالوضع الطبيعي بتكون مغلقة وتفتح عند نهاية **phase 0** وتأثيرها يكون بعد نهاية **phase 0** لان دخول الكالسيوم يكون بطيء

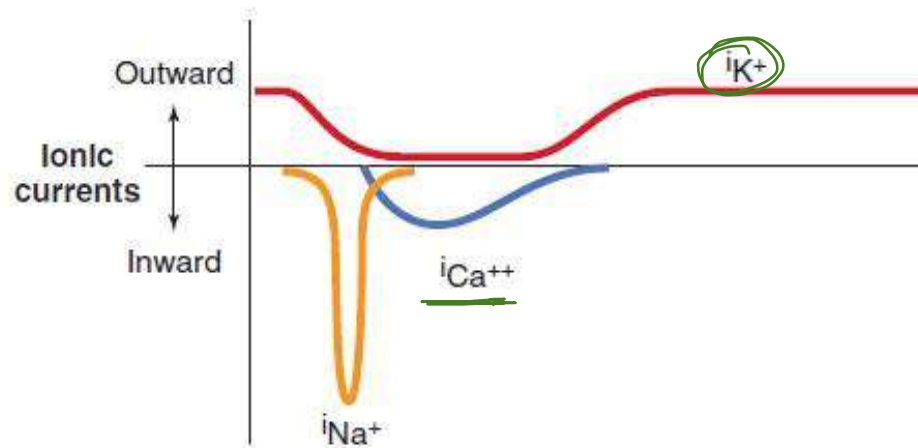
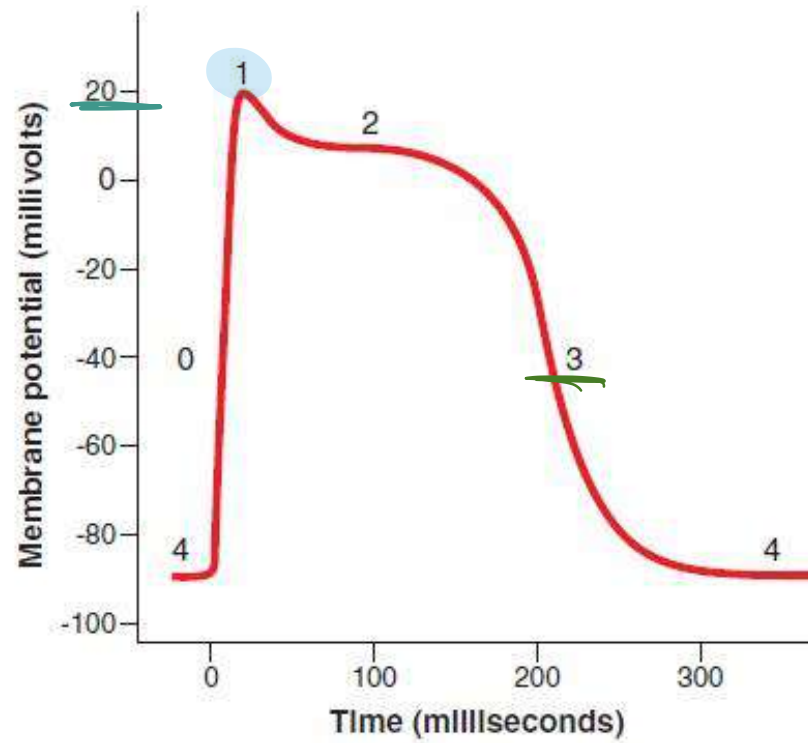


Figure Phases of action potential of cardiac ventricular muscle cell and associated ionic currents for sodium (i_{Na^+}), calcium ($i_{Ca^{++}}$), and potassium (i_{K^+}).

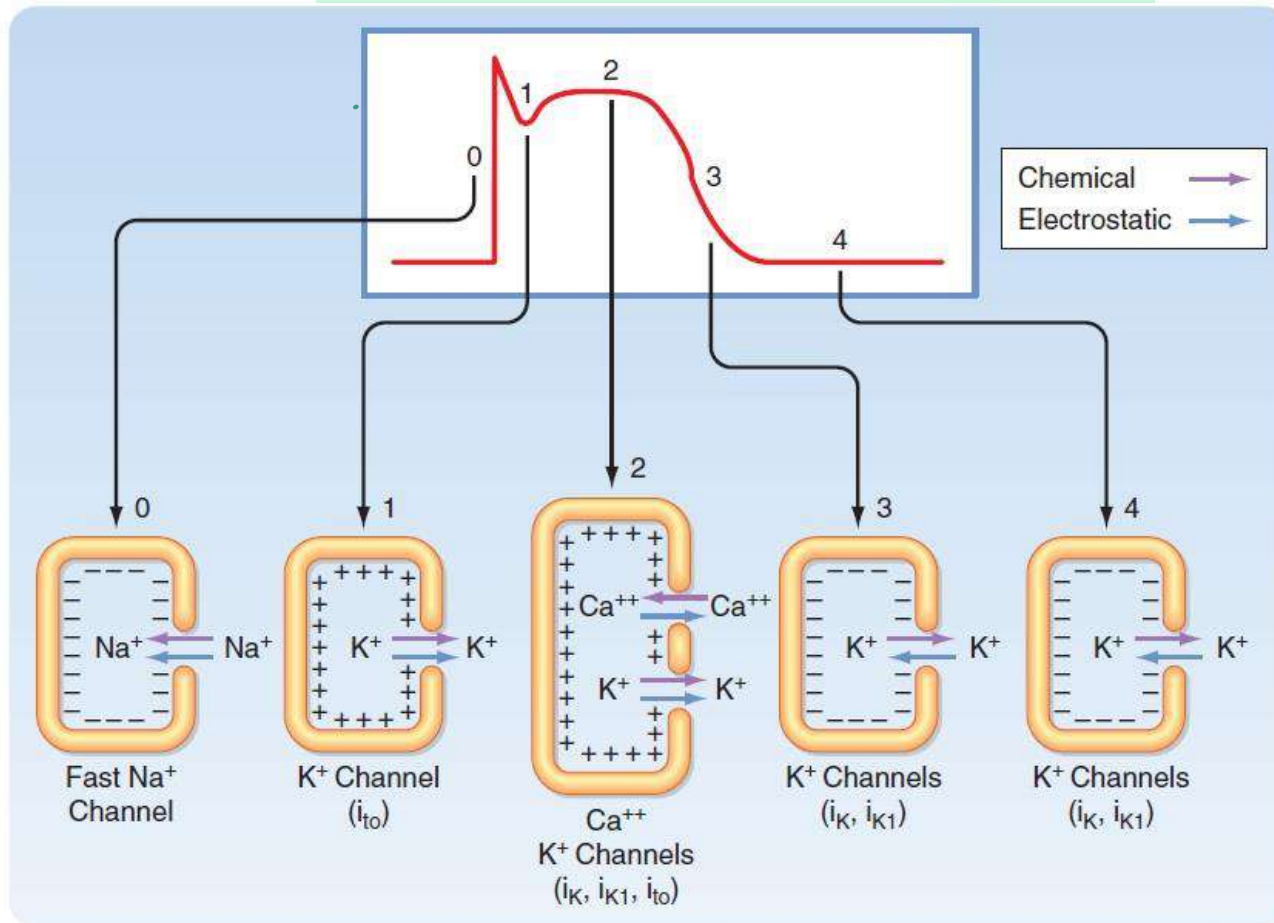
Components of The Non-pacemaker Action Potential (cont.)



- Phase 3 (*rapid repolarization phase*). Starts at the end of phase 2, when efflux of K^+ from the cardiac cell begins to exceed influx of Ca^{2+} . The i_{to} and i_K currents help initiate repolarization. The i_{K1} channels contribute substantially to the rate of repolarization once phase 3 has been initiated. As V_m becomes increasingly negative during phase 3, the conductance of the channels that carry the i_{K1} current progressively increases and thereby accelerates repolarization.
- Phase 4 (*resting membrane potential*). In a resting cardiac cell, K^+ conductance is approximately 100 times greater than Na^+ conductance. Therefore, membrane potential (V_m) is similar to the Nernst equilibrium potential for K^+ . As a result, alterations in extracellular $[K^+]$ can significantly change V_m . Hypokalemia causes hyperpolarization, and hyperkalemia causes depolarization. In contrast, because Na^+ conductance is so small in the resting cell, changes in extracellular $[Na^+]$ do not significantly affect V_m . Most of the excess Ca^{2+} ions that had entered the cell mainly during phase 2 are eliminated principally by a $3Na^+-Ca^{2+}$ antiporter, which exchanges three Na^+ ions for one Ca^{2+} ion. However, some of the Ca^{2+} ions are eliminated by an ATP-driven Ca^{2+} pump.

الوضع مقلوب لانه الصوديوم والكالسيوم كثير داخل الخلية وبالبوتاسيوم داخل الخلية بالتالي الكالسيوم يخرج عن طريق countertransport وهي احدى طرق secondary active transport وتخرج واحد كالسيوم مقابل ادخال 3 صوديوم وهذا

Potassium permeability is too much higher than that of Sodium



Principal Ionic Currents and Channels That Generate the Various Phases of the Action Potential in a Cardiac Cell. **Phase 0**, The chemical and electrostatic forces both favor the entry of Na^+ into the cell through fast sodium channels to generate the upstroke. **Phase 1**, Both the chemical and electrostatic forces favor the efflux of K^+ through transient outward current (i_{to}) channels to generate early, partial repolarization. **Phase 2**, During the plateau, the net influx of Ca^{++} through calcium channels is balanced by the efflux of K^+ through outward rectifying current (i_k), inward rectifying current (i_{k1}), and i_{to} channels. **Phase 3**, The chemical forces that favor the efflux of K^+ through i_k and i_{k1} channels predominate over the electrostatic forces that favor the influx of K^+ through these same channels. **Phase 4**, The chemical forces that favor the efflux of K^+ through i_k and i_{k1} channels very slightly exceed the electrostatic forces that favor the influx of K^+ through these same channels.

The pacemaker AP (Slow response AP)

- ⦿ The slow response type of action potential occurs in the sinoatrial (SA) node and in the atrioventricular (AV) node.
- ⦿ The slow-response cells lack the early repolarization phase (phase 1).
- ⦿ The slope of the upstroke (phase 0), the amplitude of the action potential, and the overshoot are greater in the fast-response cells than in the slow-response cells.
- ⦿ The plateau is less prolonged and not as flat, and the transition from the plateau to the final repolarization is less distinct.
- ⦿ Depolarization is achieved mainly by influx of Ca^{2+} through L-type calcium channels instead of influx of Na^{+} through fast sodium channels.
- ⦿ Repolarization is accomplished in these fibers by inactivation of the calcium channels and by the increased K^{+} conductance through the i_{K1} and i_K channels.



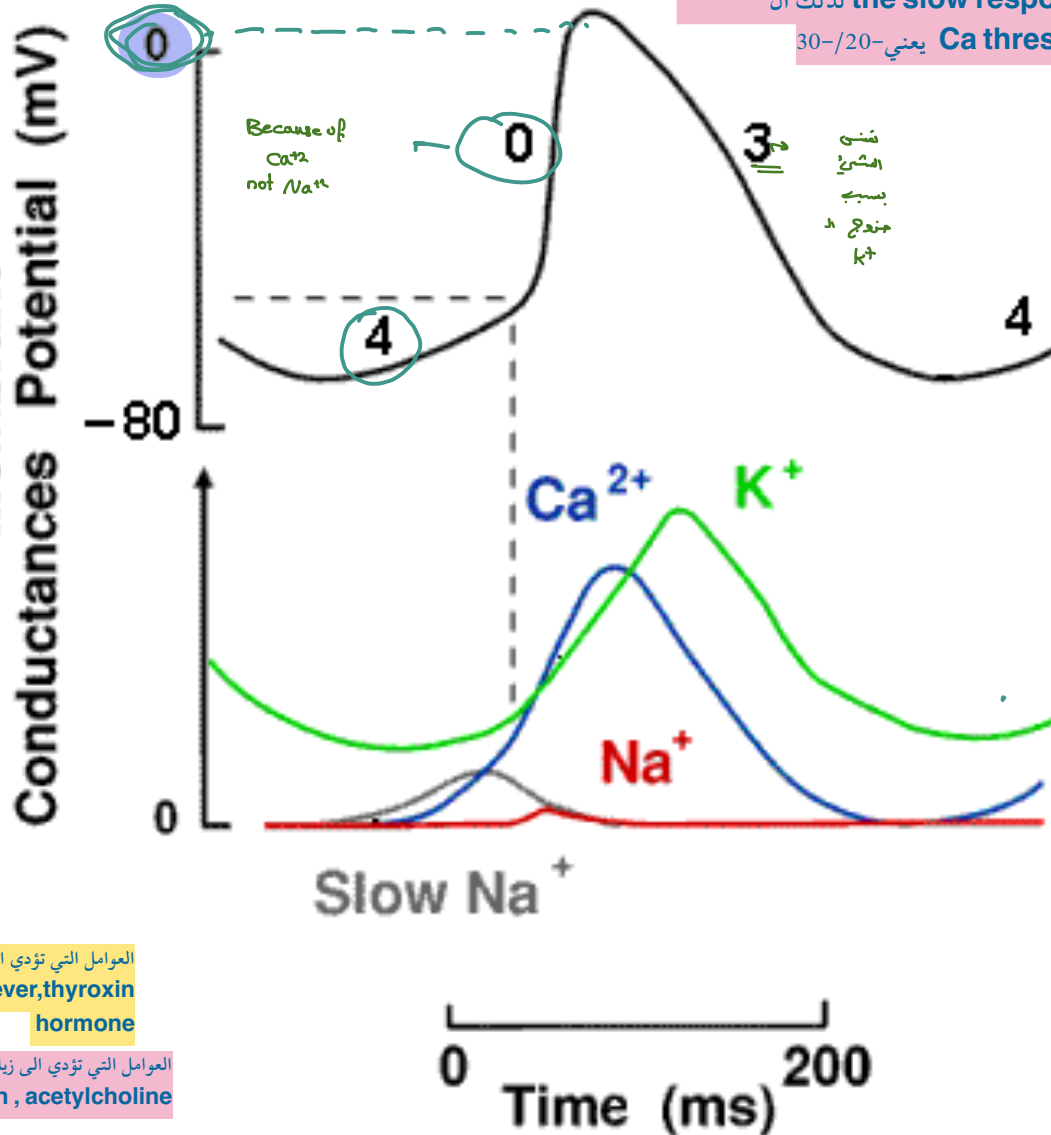
هناك فرقين وحيد بين **slow** , **fast response** وهي انه ال **slow response** لا يوجد فيها **Na channels** لذلك **action potential** that happens in **Ca** **threshold** لا تكون 65- وانما قريبة من **Ca threshold** يعني 20-30

هذا هو اساس زيادة وتقصان ال **heart rate** يعني لو ادى اي عامل الى زيادة ال **slope** وصار **more vertical** رح يؤدي الى ال الوصول الى ال **action potential** اسرع وحدوث اسرع وبالتالي

وكلما كان **more horizontal** ادى الى **bradycardia**

العوامل التي تؤدي الى زيادة ال **slope** ليصبح **more vertical** :: **sympathetic, fever, thyroxin hormone**

العوامل التي تؤدي الى زيادة ال **horizontal** :: **parasympathetic, digoxin, acetylcholine**



الفرق الثاني هو ال **phase 4** كانت في ال **fast** افقية بين 85-90 ولكن هنا تبدأ في 70- وليست افقية وتسمى في البداية **slow diastolic** او **prepotential** **depolarisation** وتكون مائلة بسبب وجود قنوات صوديوم ليست **electrogenic** وتكون مفتوحة جداً وتسمح بدخول الصوديوم بكميات قليلة جداً للدخل ، دخول الصوديوم يقلل ال **negativity** وهكذا يصعد بالاتجاه الموجب حتى يصل الى **Ca threshold** وبعدها يؤدي الى ال **spontaneous action potential** **funny** او **leaky channel** او **channel**

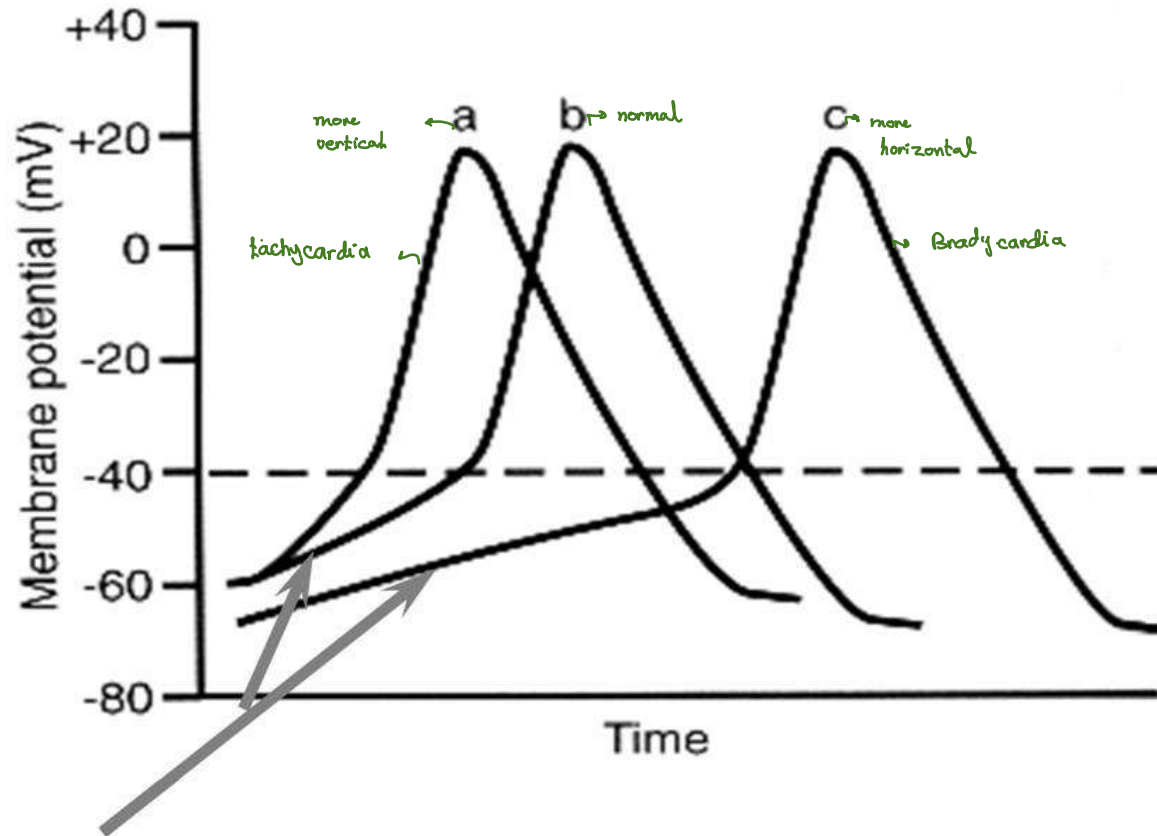
The pacemaker AP (Slow response AP) cont.

- ⊙ The principal parameters of the pacemaker action potential are;
 1. The threshold potential (about -40 mV)
 2. The slow diastolic depolarization throughout phase 4 (Prepotential)
 3. The maximal repolarization potential (maximal negativity during phase 4, about -55 to -60 mV)
- ⊙ The progressive diastolic depolarization is mediated by the funny current, i_f and i_{Ca} currents, which oppose the repolarizing effect of the i_K current.
- ⊙ The inward current i_f is activated near the end of repolarization and is carried mainly by Na⁺ through specific channels that differ from the fast sodium channels. This current is activated as the membrane potential becomes hyperpolarized beyond -50 mV. The more negative the membrane potential at this time, the greater the activation of i_f .
- ⊙ Pacemaker cell frequency may be varied by a change in any of the above three parameters

Note:

1. Ach hyperpolarizes nodal membranes and decreases the slope of the prepotentials. This effect is due to increased K^+ conductance of nodal tissue (mediated by M_2 muscarinic receptors stimulation) → decreased firing rate
2. Temperature and Thyroxin → increase discharge frequency
3. Digitalis → depresses nodular tissue and exerts an effect similar to vagal stimulation especially on AV node

Characteristics of The Pacemaker Potential



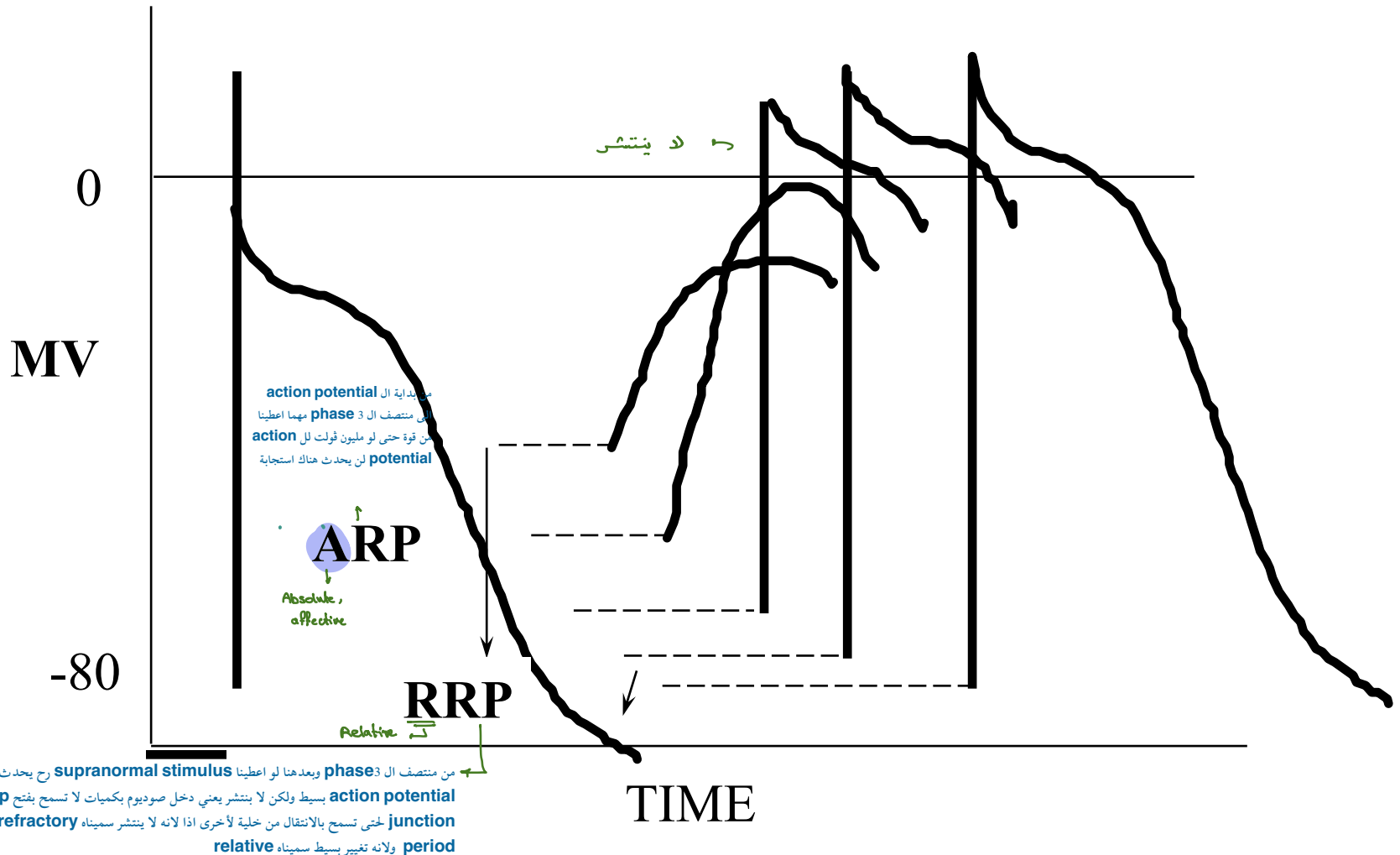
Recall: **Phase 4** Pacemaker Potential Observed Here.

Frequency Depends on: Threshold, Max. Repolarization Potentials and Slope of The Prepotential

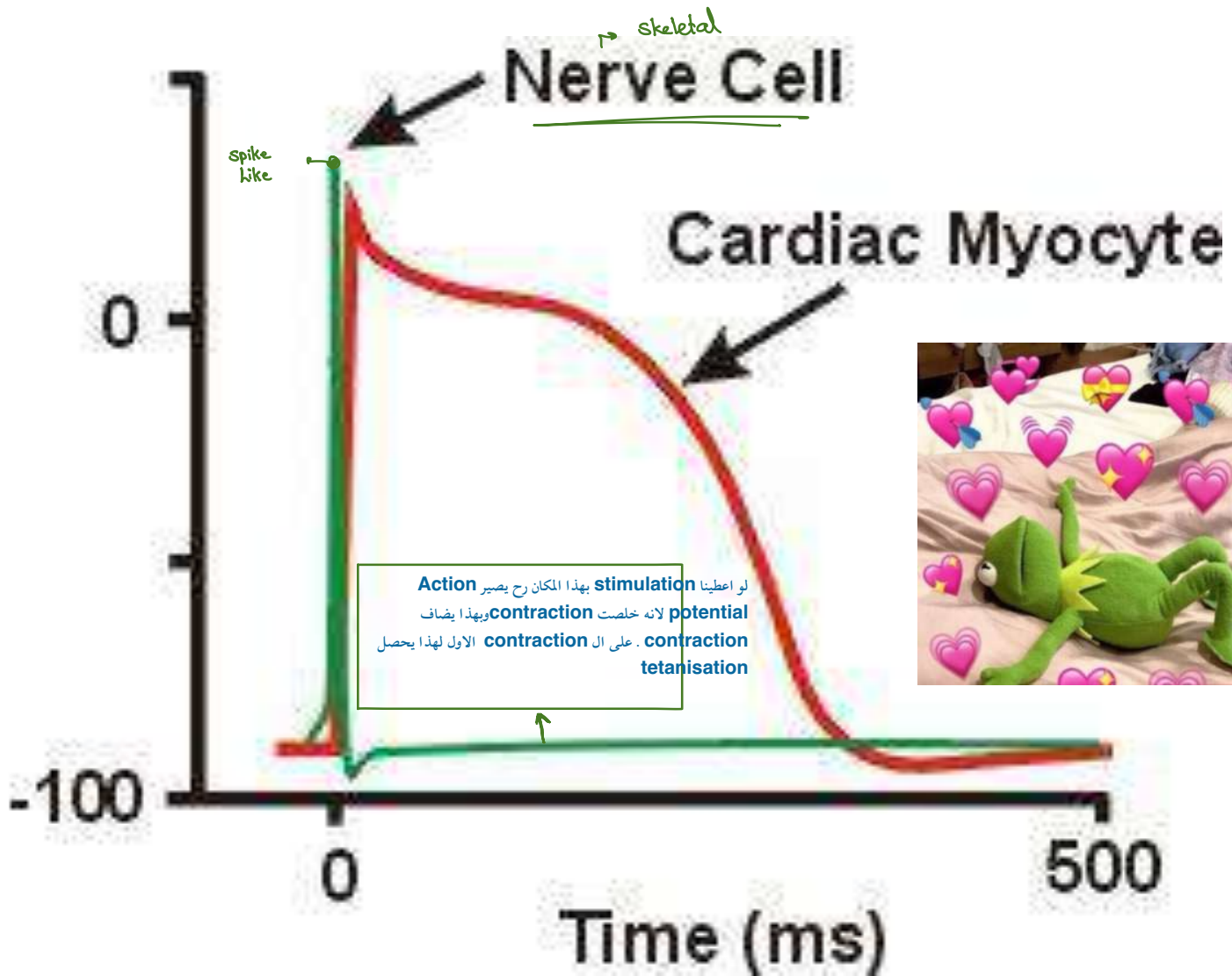
The Cardiac refractory periods

1. In the fast response, the effective (or Absolute) refractory period, ERP (0.25-0.30 sec) extends from the beginning of phase 0 to a point in phase 3 at which repolarization has reached approximately -50 mV. The myocardium is no longer excitable during this interval.
2. The relative refractory period (0.05 sec) extends from the end of ERP till complete repolarization. An action potential may be evoked only when the stimulus is stronger than a stimulus that could elicit a response during phase 4.
Effective ERP
3. In slow-response fibers, the relative refractory period frequently extends well beyond phase 3. Even after the cell has completely repolarized, it may be difficult to evoke a propagated response for some time.
 - Refractory period of atrial muscle is shorter than that for ventricles (0.15 versus 0.25-0.30 sec).
 - The refractory period prevents the chance of tetanization.

The Effective or Absolute Refractory Period (Fast Fiber)



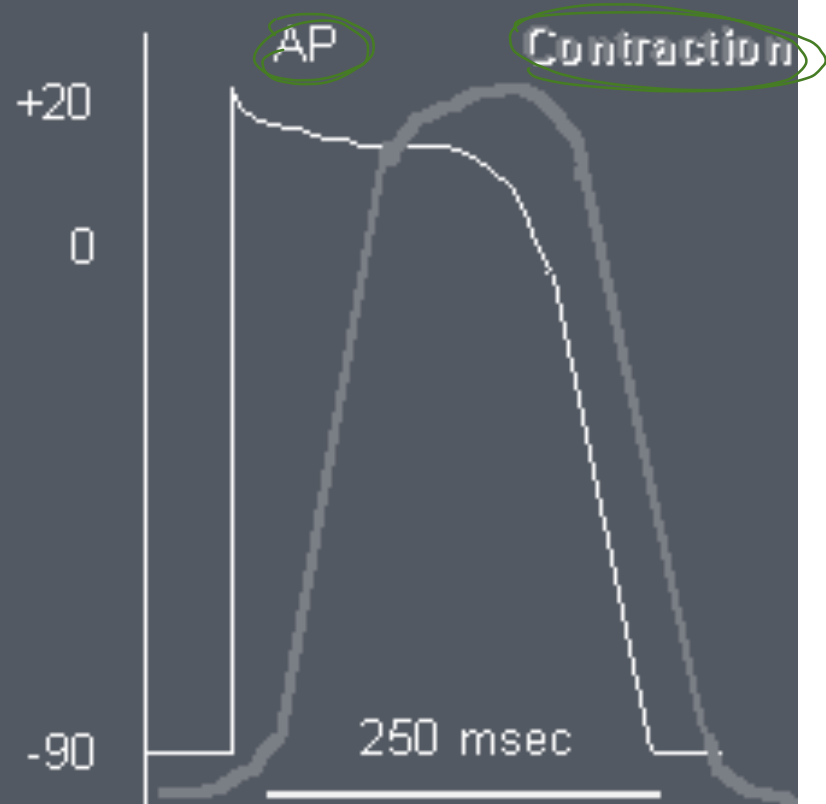
Membrane Potential (mV)



Refractory Period

- ◆ **LONG** (*250 msec*)
- ◆ membrane is refractory to further stimulation until the contraction is over

➔ NO SUMMATION OR TETANY POSSIBLE!



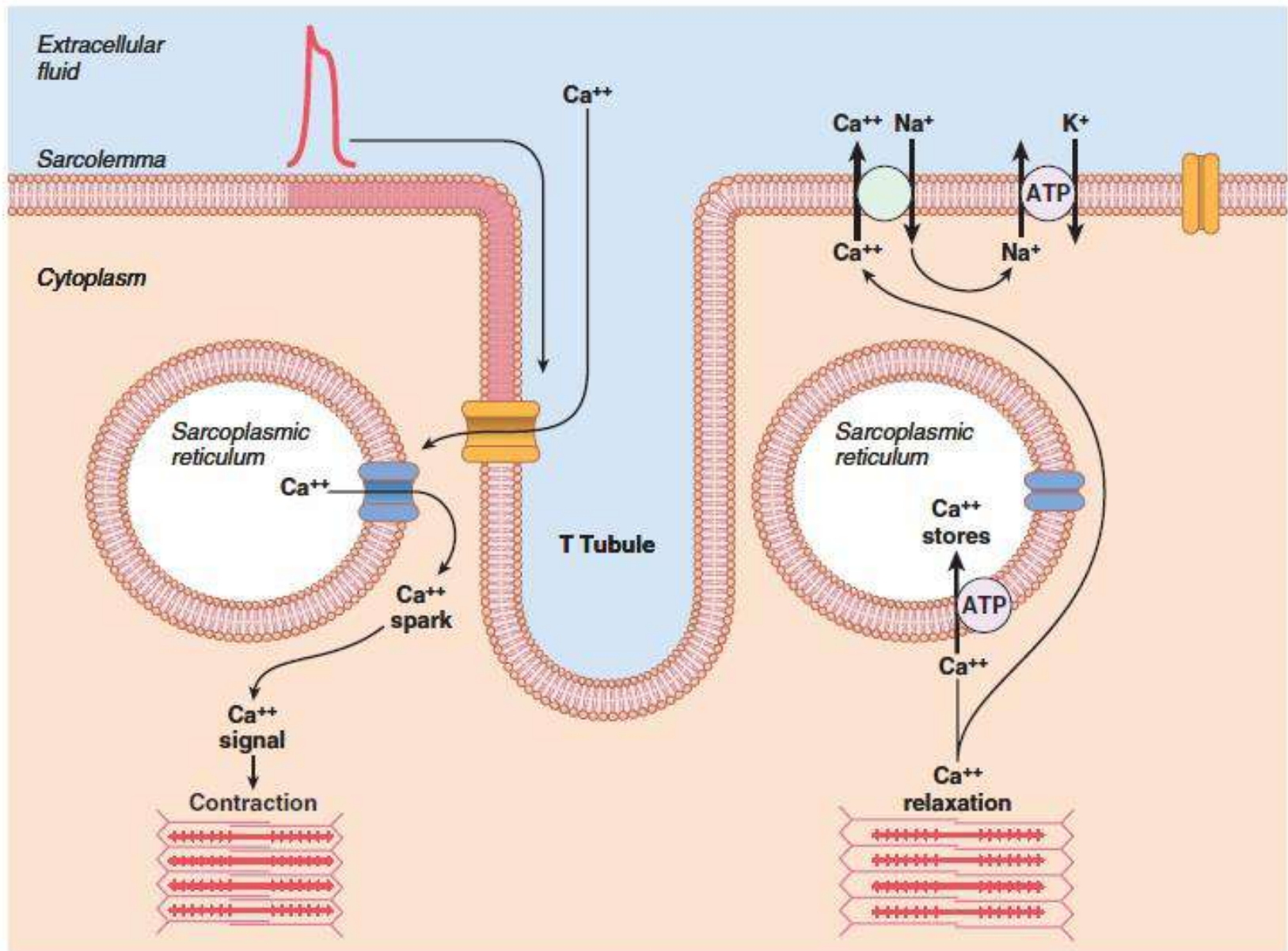
حتى تعطي **action potential** جديد بتكون خلصت لهذا القلب ينقبض ثم ينسط وبهذا التتابع لانه لو تقلص واستمر بالتقلص رح يوقف الدم وتوقف الدورة الدموية وتؤدي الى الموت

Excitation-Contraction Coupling (role of Ca^{2+} kinetics)

- ⊙ The mechanism of the excitation-contraction coupling in cardiac muscle is the same as that for skeletal muscle with some differences that have important effects on the characteristics of heart muscle contraction.
- ⊙ Large quantity of extracellular Ca^{2+} ion diffuses into the myocardial sarcoplasm from the wide T- tubules.
- ⊙ Calcium entering the cell (via L-type calcium channel) then activates *calcium release channels*, also called *ryanodine receptor channels*, in the sarcoplasmic reticulum membrane, triggering the release of calcium into the sarcoplasm. This is referred to as *Calcium induce-Calcium release mechanism*..
- ⊙ Cytoplasmic $[\text{Ca}^{2+}]$ increases from a resting level of approximately 10^{-7} mol to levels of approximately 10^{-5} mol during excitation. This Ca^{2+} then binds to the protein troponin C.
- ⊙ *Strength of contraction is directly related to the extracellular calcium* and rate of calcium influx (e.g. as during sympathetic stimulation)
- ⊙ The duration of contraction of cardiac muscle is mainly a function of the duration of the action potential, *including the plateau*.
- ⊙ Both cardiac contraction and relaxation are accelerated by catecholamines. Catecholamines increase intracellular cAMP levels, which then leads to activation of cAMP-dependent protein kinase A.

Protein kinase A → phosphorylation of L-type calcium channels → ↑ calcium influx

Protein kinase A → phosphorylation of phospholamban → ↑ calcium uptake into the sarcoplasmic reticulum



Mechanisms of excitation-contraction coupling and relaxation in cardiac muscle. ATP, adenosine triphosphate.

Test Question:

Q. Action potential of the SA nodal fiber is usually caused by?

- A. Closure of fast sodium channels.
- B. Opening of fast sodium channels.
- C. Opening of potassium channels.
- D. Opening of slow calcium-sodium channels.
- E. Opening of sodium and potassium channels.

الجواب:

بالنهايه عيب ما
نحكي مبروك 🙏

