

Effetto eccitatorio degli inibitori dell'enzima di conversione sull'attività nervosa simpatica post-ganglionare efferente al rene nel ratto

di S. GENOVESI, D. CERATI, R. DI CINTIO, P. GEROMETTA, F. ROBATTO e G. RECORDATI (*Istituto e Centro di Ricerche Cardiovascolari Università C.N.R., Milano*)

INTRODUZIONE.

È noto che gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina I in angiotensina II (CEI), oltre ad interferire con il meccanismo di formazione dell'angiotensina II, potenziano il sistema callicreine-chinine renale e sistemico¹ e attivano la sintesi delle prostaglandine². Date le complesse interazioni tra questi sistemi, la funzione renale e le resistenze periferiche, il meccanismo dell'azione ipotensiva del CEI non è stato ancora completamente chiarito. Sulla base del dosaggio delle catecolamine plasmatiche in pazienti, era stato finora negato che il sistema nervoso autonomo avesse una partecipazione nelle variazioni cardiovascolari indotte dal CEI³. Recentemente, d'altra parte, è stato descritto che nei ratti SHR il Captopril inibisce a livello pre-sinaptico il rilascio di noradrenalina che segue la stimolazione nervosa simpatica⁴. Nel nostro lavoro abbiamo voluto indagare ulteriormente l'azione dei CEI sul sistema nervoso simpatico, registrando direttamente l'attività elettrica di fibre simpatiche efferenti post-ganglionari nei nervi renali del ratto. I risultati ottenuti indicano che l'iniezione endovena di CEI (Teprotide e Captopril) è seguita da una marcata attivazione della attività dei nervi renali, sia nei ratti con midollo spinale intatto, che in quelli spinalizzati a livello di T₆.

METODI.

Diciannove ratti maschi Sprague-Dawley (200-300 gr, Charles River Italia) sono stati anestetizzati con una iniezione di pentobarbital sodico (5 mg/100 gr). In sette di questi ratti il midollo spinale era stato sezionato a livello del sesto segmento toracico, uno o due giorni prima. Tramite un catetere di polietilene inserito nella vena giugulare esterna, veniva mantenuta una infusione costante di NaCl 0,85% a 20 µl/min (antidiuresi). La pressione arteriosa veniva registrata tramite un catetere posto nell'arteria femorale. Il rene destro e la sua innervazione venivano esposti tramite un'incisione paravertebrale. L'uretere destro veniva incannulato con un catetere di polietilene presso la giunzione uretero-pelvica.

In quindici ratti un nervo renale, che decorreva lungo l'arteria, veniva

Comunicazione presentata al Congresso Italiano di Cardiologia, Roma, 23-26 maggio 1981.

dissecato dai tessuti circostanti, tagliato presso l'ilo renale e la sua estremità centrale posta su un elettrodo bipolare per registrare l'attività nervosa simpatica efferente. In quattro esperimenti era l'estremità periferica del nervo renale che veniva posta sull'elettrodo, per registrare l'attività afferente dal rene. L'attività nervosa (amplificatore Ortec 4660), la pressione arteriosa (trasduttore di pressione Gould P23D) e l'ECG (amplificatore Ortec 4660) venivano registrate su un nastro magnetico e su un poligrafo a raggi ultravioletti. L'analisi successiva dell'attività nervosa veniva eseguita con l'aiuto di un calcolatore digitale, contatore di impulsi nervosi.

La frequenza cardiaca veniva misurata con un contatore di frequenza istantanea (Ortec 4672) dall'ECG. L'attività simpatica efferente al rene destro era espressa come scarica media di impulsi per secondo (imp/sec) per i due o tre minuti che precedevano l'iniezione endovena del CEI (periodo di controllo) e per i dieci minuti successivi (periodo di prova). La differenza tra la media del numero di impulsi durante la prova e durante il controllo, veniva espresso come percentuale di variazione della frequenza di scarica e venivano calcolate le medie per tutti gli animali di ciascun gruppo.

RISULTATI.

Sono stati studiati tre gruppi di ratti in stato di anti-diuresi.

I Gruppo. In otto ratti con midollo spinale intatto, all'iniezione endovena di 0,5 o 1 mg/Kg di SQ20881 (2 ratti) o di SQ14225 (6 ratti) seguivano una lieve tachicardia e ipotensione e un marcato aumento dell'attività simpatica efferente post-ganglionare al rene destro. L'aumento di attività nervosa era massimo dopo quattro minuti, con una media di $101 \pm 21\%$ al di sopra della scarica di controllo. L'attività nervosa calava lentamente verso i livelli che precedevano l'iniezione e alla fine del periodo di prova (dieci minuti), raggiungeva il valore medio di $11 \pm 4\%$ di aumento rispetto al controllo.

II Gruppo. In sette ratti con il midollo spinale sezionato a livello di T₆ uno o due giorni prima, l'iniezione endovena di 0,5 o 1 mg/Kg di Teprotide (quattro ratti) e Captopril (tre ratti) provocava tachicardia (picco medio di aumento della frequenza cardiaca 24 ± 5 battiti/min), ipotensione (diminuzione media della pressione sistolica femorale 22 ± 8 mmHg) e un aumento medio dell'attività nervosa simpatica efferente al rene destro di $166 \pm 41\%$ rispetto alla scarica di controllo, al quarto minuto dall'inizio della prova. Come negli animali con sistema nervoso intatto, l'attività nervosa decresceva lentamente e dopo dieci minuti era di $83 \pm 43\%$ superiore al controllo.

III Gruppo. In quattro ratti con sistema nervoso intatto è stata registrata l'attività nervosa afferente dal rene. Dopo l'iniezione endovena di 1 mg/Kg di captopril le variazioni di scarica nervosa erano irrilevanti, mentre la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca variavano in maniera analoga a quanto visto nel I gruppo.

DISCUSSIONE.

I nostri risultati mostrano che l'iniezione endovena di CEI è seguita da una marcata e prolungata eccitazione delle fibre simpatiche post-ganglionari efferenti al rene, che non può essere attribuita ad un riflesso barocettivo, essendo presente anche nei ratti con midollo spinale sezionato a livello di T₆. È possibile che i CEI stessi o una sostanza la cui concentrazione varia dopo somministrazioni dell'inibitore dell'enzima di conversione, siano responsabili dell'effetto eccitatorio agendo direttamente su strutture nervose centrali o periferiche.

È noto che i CEI prolungano l'emivita e quindi l'azione delle chinine le quali, oltre ad avere azione vasodilatante e di aumento della permeabilità capillare, eccitano i nocicettori viscerali e somatici. L'attivazione del sistema nervoso autonomo da noi registrata, potrebbe pertanto essere dovuta alla attivazione di riflessi spinali eccitatori viscero-viscerali o somato-viscerali, di cui è stata ampiamente provata l'esistenza, iniziati dalla stimolazione di nocicettori periferici da parte delle chinine⁵⁻⁸. A questo proposito è opportuno ricordare che le chinine stimolano la sintesi delle prostaglandine che a loro volta potenziano l'azione eccitatoria della bradichinina sulle terminazioni nervose sensitive⁹.

La mancanza di eccitazione delle fibre nervose afferenti dal rene, sensibili a variazioni meccaniche o chimiche intrarenali^{10,11} sembra però escludere la partecipazione diretta di riflessi reno-renali¹².

È possibile che l'accumulo di angiotensina I prodotto dai CEI sia una ulteriore causa di eccitazione delle fibre nervose efferenti; infatti essa può esercitare sulle strutture nervose pre e post-ganglionari un effetto facilitatorio simile a quello prodotto dall'angiotensina II¹³.

La somministrazione per os o endovena del CEI è accompagnata da un'apprezzabile aumento di attività reninica plasmatica che è stato attribuito alla diminuzione del feed-back negativo esercitato dall'angiotensina II sulla secrezione di renina¹⁴. Dati preliminari indicano, comunque, che il rilascio di renina nel cane, dopo somministrazione di CEI è maggiore in presenza di un rene con innervazione intatta, piuttosto che dopo denervazione¹⁵. Quindi l'effetto eccitatorio sul sistema nervoso simpatico efferente prodotto dal CEI potrebbe provocare un aumento compensatorio del rilascio di renina tramite un'azione sull'apparato iuxtaglomerulare, mediata dall'innervazione simpatica.

BIBLIOGRAFIA

1. CARRETERO O. A., SCICLI A. G.: *The renal kallikrein-kinin system*. Am. J. Physiol., 238, F247, 1980.
2. MEGGS L. G., HOLLENBERG N. K.: *Converting enzyme inhibition and the kidney*. Hypertension, 2, 551, 1980.
3. MORGANTI A., PICKERING T. G., LOPEZ-OVEJERO J. A., LARAGH J. H.: *Endocrine and car-*

- diouascular influences of converting enzyme inhibition with SQ 14225 in hypertensive patients in the supine position and during head-up tilt before and after sodium depletion. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 50, 748, 1980.
4. ANTONACCIO M. J., KERWIN L.: Evidence for pre-junctional inhibition of norepinephrine release by captopril in spontaneously hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 68, 209, 1980.
 5. BEACHAM W. S., PERL E. R.: Background and reflex discharge of sympathetic preganglionic neurones in the spinal cat. *J. Physiol.*, 172, 400, 1964.
 6. KHAYUTIN V. M., BARAZ L. A., LUKOSHKOVA E. V., SONINA R. S., CHERNILOVSKAYA P. E.: Chemosensitive spinal afferents: thresholds of specific and nociceptive reflexes as compared with thresholds of excitation for receptors and axons. *Progr. Brain Res.*, 43, 293, 1974.
 7. COOTE J. H.: Somatic sources of afferent input as factors in aberrant autonomic, sensory and motor function. In *The Neurobiologic Mechanisms in Manipulative Therapy*. KOTT I. M., Ed. Plenum Press, New York, pp. 91-127, 1978.
 8. BESSON J. M., CONSEILLER C., HAMANN K. F., MAILLARD M.: Modifications of dorsal horn cell activities in the spinal cord, after intra-arterial injection of bradykinin. *J. Physiol., Lond.*, 221, 189, 1972.
 9. NASSLETTI A., MALIK K. V.: Relationships between the kallikrein-kinin and prostaglandin systems. *Life Sci.*, 25, 99, 1979.
 10. RECORDATI G., MOSS N. G., GENOVESI S., ROGENES P.: Renal receptors in the rat sensitive to chemical alterations of their environment. *Circ. Res.*, 46, 395, 1980.
 11. RECORDATI G., MOSS N. G., GENOVESI S., ROGENES P.: Renal chemoreceptors. *J. Aut. Nerv. Syst.*, 3, 237, 1981.
 12. RECORDATI G., GENOVESI S., CERATI D., DI CINTIO R.: Reno-renal and reno-adrenal reflexes in the rat. *Clin. Sci.*, 59, suppl. 6, 323s, 1980.
 13. PEACH M. J.: Renin-angiotensin system: biochemistry and mechanism of action. *Physiol. Rev.*, 57, 313, 1977.
 14. VANDER A. J., SEELHAED G. W.: Inhibition of renin secretion by angiotensin II. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 120, 399, 1965.
 15. GIROLAMI J. P., ADER J. L., DURAND D., TRAN VAN T., CAVALIER M. P., SUC J. M.: Renin secretion by intact and denervated kidney in response to captopril in the dog. *Proceedings of the 15th Annual Meeting of the European Society for Clinical Investigation*, p. 12, 1981.