

A. MALLIANI - M. PAGANI - G. RECORDATI - P. J. SCHWARTZ

Istituto di Ricerche Cardiovascolari dell'Università, Milano

VARIAZIONI DI NATURA RIFLESSA
DELL'ATTIVITÀ SIMPATICA CARDIACA
INDOTTE DA AUMENTI DELLA PRESSIONE ARTERIOSA
NELL'ANIMALE SPINALE

Estratto da:

Bollettino della Società Italiana di Cardiologia

Volume XV

Sezione Lombarda: Seduta del 21 novembre 1969

A CURA DELLA SEGRETERIA DELLA SOCIETÀ
ROMA

Variazioni di natura riflessa dell'attività simpatica cardiaca indotte da aumenti della pressione arteriosa nell'animale spinale

di A. MALLIANI, M. PAGANI, G. RECORDATI e P. J. SCHWARTZ (*Istituto di Ricerche Cardiovascolari dell'Università, Milano*)

Sezione Lombarda: Seduta del 21 novembre 1969

In esperimenti su gatti abbiamo di recente dimostrato¹ che delle occlusioni di breve durata di un ramo arterioso coronarico possono modificare l'attività di fibre simpatiche pregangliari decorrenti nel terzo ramo comunicante bianco di sinistra (T3). Tale ramo è noto per partecipare in maniera rilevante all'innervazione efferente del cuore: la sua sezione provoca una netta riduzione dell'attività di scarica nei nervi simpatici cardiaci² mentre la sua stimolazione elettrica induce soprattutto un chiaro aumento della forza contrattile miocardica^{3,4}. Le modificazioni di attività nervosa da noi osservate in T3 erano di natura riflessa e consistevano quasi sempre in aumenti della scarica simpatica. Riteniamo che questa sia stata la prima dimostrazione di un riflesso simpatico cardio-cardiaco. Tale riflesso avveniva indipendentemente dall'innervazione vagale ed era presente in animali spinali (nei quali, tra l'altro, anche i riflessi seno-aortici erano interrotti), decerebrati o a sistema nervoso centrale intatto.

Allo scopo di indagare ulteriormente questi riflessi simpatici cardiaci e, in particolare, la loro organizzazione a livello spinale, abbiamo studiato gli effetti, sullo stesso ramo simpatico preganglionare (T3), di un evento emodinamico naturale (aumento della pressione arteriosa).

Gli esperimenti di cui riferiamo i risultati dimostrano che aumenti della pressione arteriosa sono in grado di modificare in via riflessa l'attività di fibre simpatiche decorrenti in T3 in animali spinali e vagotomizzati. Tali riflessi simpatici suggeriscono l'esistenza anche a livello spinale di meccanismi di regolazione delle funzioni cardiache.

METODI.

Gli esperimenti vennero condotti su gatti, anestetizzati per via intraperitoneale con pentobarbital sodico (35 mg/Kg), paralizzati con gallamina e ventilati artificialmente. In tutti gli animali il midollo spinale veniva sezionato a livello della prima vertebra cervicale ed in 10 di essi una seconda sezione fu praticata a livello della sesta vertebra toracica. Tutti i gatti furono vagotomizzati al collo. Venivano incannulate una vena femorale ed una arteria carotide e, in alcuni esperimenti, l'arteria coronaria di sinistra secondo la tecnica descritta da Brown⁵. Il ganglio stellato di sinistra veniva raggiunto per via retropleurica. In un bagno d'olio minerale venivano identificati i primi

quattro rami comunicanti simpatici di sinistra e, tra questi, il terzo (T3) veniva dissecato fino al punto di ingresso nel ganglio. Sotto un microscopio da dissezione veniva rimossa la guaina connettivale esterna e, successivamente, si procedeva alla progressiva suddivisione del ramo in sempre più esili filamenti: quest'ultimi, essendo sezionati distalmente non potevano essere percorsi che da attività nervosa di tipo efferente. Il più delle volte la dissezione veniva proseguita fino ad ottenere filamenti che contenevano una singola fibra attiva. Altre volte, veniva registrata l'attività di filamenti contenenti fino a circa 10 assoni attivi, e ciò per studiare il comportamento di una piccola popolazione neuronale. Secondo tecniche già descritte¹ si registravano contemporaneamente le seguenti variabili: attività nervosa simpatica, ECG, pressione arteriosa, frequenza cardiaca e cicli respiratori. In alcuni esperimenti furono anche registrate pressioni intracardiache sinistre e destre e la pressione nell'arteria coronaria di sinistra.

Gli aumenti della pressione arteriosa furono ottenuti stenosando od occludendo un tratto dell'aorta toracica (costrizioni ottenute per mezzo di un cappio passato attorno al vaso), oppure iniettando per via endovenosa sostanze pressorie (noradrenalina, Noradrec Recordati; angiotensina, Iperpensina Ciba).

RISULTATI.

Fu studiata l'attività di 54 fibre simpatiche preganglionari isolate e di 34 filamenti multiassonici. Delle 54 fibre singole, 30 modificarono la propria attività durante le salite pressorie (e, tra esse, 18 diminuirono la propria scarica mentre 12 l'aumentarono). Dei 34 filamenti multiassonici, 21 modificarono la propria attività (e, di questi, 16 ridussero la propria scarica mentre 5 l'aumentarono). Nel complesso, quindi, l'effetto ottenuto più di frequente fu una riduzione dell'attività di scarica. Va notato che per ciascuna fibra isolata o filamento multiassonico, il tipo di risposta (riduzione od aumento di scarica) fu costante nel corso di diversi aumenti pressori, comunque essi fossero prodotti (con costrizioni meccaniche dell'aorta o con sostanze pressorie).

La figura 1 mostra un esempio di riduzione dell'attività di scarica di una fibra isolata (attività rappresentata sotto forma di istogramma) nel corso di aumenti pressori ottenuti, in A, mediante occlusione dell'aorta e, in B, mediante iniezione endovenosa di noradrenalina. Nei casi in cui fu possibile studiare questo tipo di risposta in rapporto ad aumenti pressori di ampiezza diversa, essa risultò spesso graduata in rapporto all'entità dell'evento emodinamico.

Poichè una riduzione della scarica simpatica, ottenuta durante una salita pressoria, avrebbe potuto essere attribuita ad un effetto diretto della pressione arteriosa e della tensione di ossigeno sui neuroni simpatici spinali⁶, cercammo di dimostrare in modo inequivocabile la natura riflessa del feno-

meno. Ciò fu ottenuto in esperimenti nel corso dei quali tale risposta fu abolita dalla sezione bilaterale delle catene simpatichiche, dai gangli stellati a T 4, mentre proseguiva la registrazione da fibre di T 3. Tale resezione, interrompendo le fibre nervose afferenti, contenute nei nervi cardiaci simpatichici, nel loro passaggio attraverso i gangli stellati, aboliva l'arco afferente del riflesso.

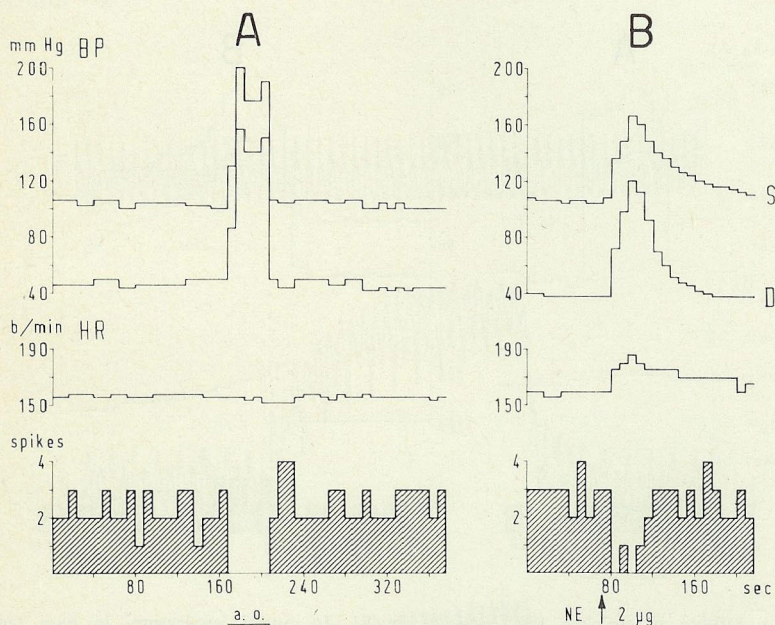


FIG. 1 - Attività di una fibra isolata da T3, rappresentata, negli istogrammi, in numero di potenziali d'azione (spikes) per periodi di 8 secondi durante aumenti della pressione arteriosa (BP) prodotti, in A, dall'occlusione dell'aorta toracica (a.o.) e, in B, dall'iniezione endovenosa di 2 μ g di noradrenalina. HR rappresenta la frequenza cardiaca in battiti/min.

Come già detto, l'altra risposta osservata fu un aumento dell'attività simpatica. La figura 2 mostra l'attività di una fibra isolata che aumentò sia durante l'occlusione dell'aorta toracica, A, che durante la salita pressoria susseguente all'iniezione di noradrenalina, B. Anche questo tipo di risposta si dimostrò graduabile a seconda dell'entità dell'aumento pressorio, comunque esso fosse prodotto.

Infine, anche per questo tipo di risposta fu dimostrata la natura riflessa del fenomeno provocandone la scomparsa dopo sezione bilaterale delle catene simpatichiche, dai gangli stellati a T 4.

DISCUSSIONE.

I riflessi qui riportati rappresentano la prima dimostrazione, in animali spinali, di risposte simpatiche di sicura natura riflessa provocate da variazioni emodinamiche.

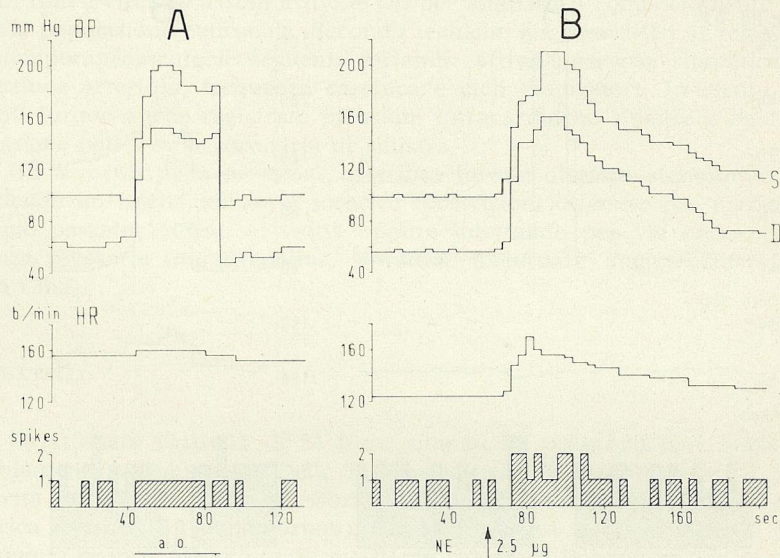


FIG. 2 - Attività di un'altra fibra isolata da T3. In questi istogrammi la base tempo è in periodi di 4 secondi. Gli aumenti della pressione arteriosa furono ottenuti, in A, con occlusione dell'aorta toracica (a.o.) e, in B, con l'iniezione endovenosa di 2,5 µg di noradrenalina.

Ben poco è noto sull'attività delle fibre afferenti decorrenti nei nervi cardiaci spinali^{7, 8} e sui recettori ad esse connessi. Tuttavia, per quanto riguarda i recettori responsabili dei fenomeni da noi osservati, pare plausibile l'ipotesi che essi si trovino soprattutto o nelle cavità cardiache di sinistra, o nel circolo coronarico od in alcuni dei grossi vasi. Un ruolo predominante di recettori situati nelle cavità cardiache di destra⁹ nel provocare questo tipo di risposta, parrebbe escluso dall'esame della figura 3. Essa mostra infatti una registrazione contemporanea della pressione intraventricolare destra (RVP), sinistra (LVP) e dell'arteria coronarica di sinistra (Cor. P): com'è facile osservare, una occlusione dell'aorta (a.o.) di entità tale da far raddoppiare la pressione intraventricolare sinistra, fa aumentare di valori assai simili anche la

pressione intracoronarica, mentre, viceversa, non modifica la pressione intraventricolare destra in maniera rilevante.

E' difficile allo stato attuale delle nostre conoscenze, stabilire il ruolo che tali riflessi possono avere in animali a sistema nervoso integro ed in possesso di tutti i meccanismi nervosi riflessi. D'altro canto, però, pare plausibile ammettere una funzione fisiologica ai riflessi qui descritti, considerando, ad esempio, che in alcuni casi essi furono evocati da aumenti pressori di 15-30 mm Hg.

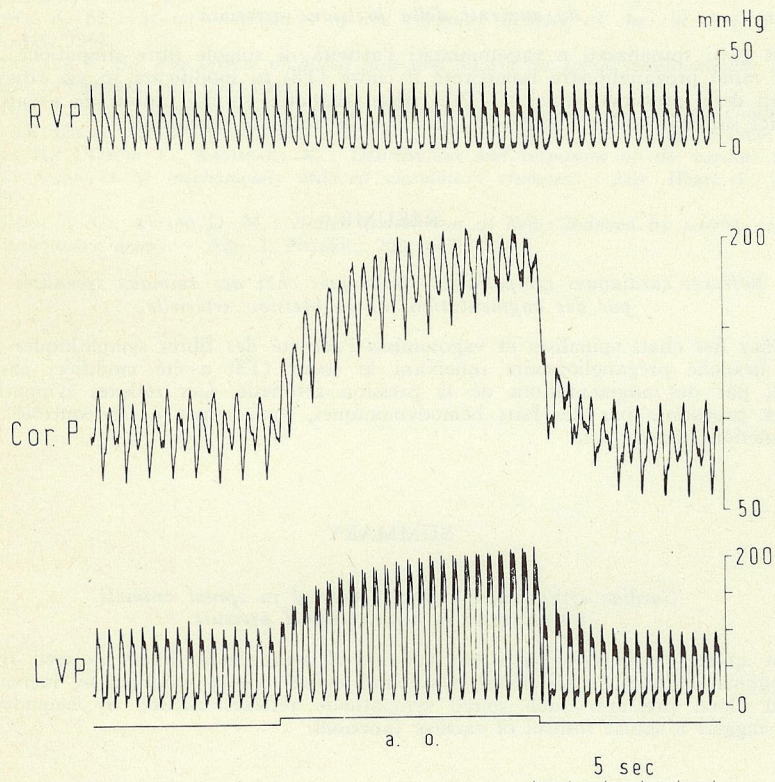


FIG. 3 - Registrazione contemporanea della pressione ventricolare destra (RVP), ventricolare sinistra (LVP) e dell'arteria coronarica di sinistra (Cor. P) durante occlusione dell'aorta toracica (a.o.).

Nel tentativo di indagare i meccanismi elementari di un sistema assai complesso, è d'altra parte, impossibile non ricorrere a semplificazioni sperimentali che potrebbero anche apparire mutilazioni prive di senso. Tuttavia

questo artificio tecnico e metodologico consente di dare evidenza a quei meccanismi elementari che di norma sono celati da una organizzazione multipla ed integrata e, non di meno, sono alla base del funzionamento dell'intero sistema.

RIASSUNTO

*Riflessi simpatici cardiaci indotti in animali spinali
da aumenti della pressione arteriosa*

In gatti spinalizzati e vagotomizzati l'attività di singole fibre simpatiche isolate da un ramo preganglionare innervante il cuore (T3) fu modificata in via riflessa da aumenti della pressione arteriosa. Tali riflessi simpatici spinali indotti da eventi emodinamici suggeriscono un controllo spinale delle funzioni cardiache.

RÉSUMÉ

*Réflexes cardiaques sympathiques provoqués chez des animaux spinalisés
par des augmentations de la pression artérielle*

Chez des chats spinalisés et vagotomisés l'activité des fibres sympathiques isolées d'une branche préganglionnaire innervant le coeur (T3) a été modifiée, par voie réflexe, par des augmentations de la pression artérielle. Ces réflexes sympathiques spinaux provoqués par des faits hémodynamiques, font penser à un contrôle spinal des fonctions cardiaques.

SUMMARY

*Cardiac sympathetic reflexes induced in spinal animals
by increases in arterial blood pressure*

In spinal vagotomized cats the activity of sympathetic fibers isolated from a preganglionic outflow to the heart was found to be reflexly modified by increases in arterial blood pressure. Such spinal sympathetic reflexes elicited by hemodynamic events suggest a spinal control of cardiac functions.

ZUSAMMENFASSUNG

An Wirbeltieren durch Blutdrucksteigerung verursachte sympathisch-kardiale Reflexe

In spinalisierten und vagotomisierten Katzen wurde die Aktivität einzelner sympathischer Fasern, die durch einen das Herz innervierenden präganglionären Zweig (T3) isoliert waren, infolge eines durch die Blutdrucksteigerung bewirkten Reflex verändert. Derartige durch hämodynamische Begebenheiten hervorgerufene sympathisch-spinale Reflexe lassen auf eine spinale Kontrolle der Herzfunktionen schliessen.

BIBLIOGRAFIA

1. MALLIANI A., SCHWARTZ P. J., ZANCHETTI A.: *A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion.* - Am. J. Physiol., 217, 703, 1969.
2. BRONK D. W., FERGUSON L. K., MARGARIA R., SOLANDT D. Y.: *The activity of the cardiac sympathetic centers.* - Am. J. Physiol., 117, 237, 1936.
3. PANNIER R.: *Contribution à l'innervation sympathique du coeur. Les nerfs cardioaccélérateurs.* - Arch. int. pharmacodyn., 73, 193, 1946.
4. RANDALL W. C., McNALLY H., COWAN J., CALIGUIRI L., ROHSE W. G.: *Functional analysis of the cardioaugmentor and cardioaccelerator pathways in the dog.* - Am. J. Physiol., 191, 213, 1957.
5. BROWN A. M.: *Motor innervation of the coronary arteries of the cat.* - J. Physiol., 198, 311, 1968.
6. ALEXANDER R. S.: *The effects of blood flow and anoxia on spinal cardiovascular centers.* - Am. J. Physiol., 143, 698, 1945.
7. BROWN A. M.: *Afferent innervation of the coronary arteries and cardiac chambers.* - Ph. D. Thesis. Middlesex Hospital Medical School, University of London, 1964.
8. UEDA H., UCHIDA Y., KAMISAKA K.: *Distribution and responses of the cardiac sympathetic receptors to mechanically induced circulatory changes.* - Jap. Heart J., 10, 70, 1969.
9. TAQUINI A. C., AVIADO D. M.: *Reflex stimulation of heart induced by partial occlusion of pulmonary artery.* - Am. J. Physiol., 200, 647, 1961.

