

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

*Istituto Ricerche Cardiovascolari dell'Università
Centro Ricerche Cardiovascolari del C.N.R., Milano*

ATTIVITÀ DI FIBRE AFFERENTI VAGALI CARDIACHE
DURANTE ISCHEMIA MIOCARDICA SPERIMENTALE

Estratto da:

*Bollettino della Società Italiana di Cardiologia
Volume XVI*

*Comunicazioni svolte al XXXII Congresso
della Società Italiana di Cardiologia
Taormina, 30 maggio - 2 giugno 1971*

A CURA DELLA SEGRETERIA DELLA SOCIETÀ
ROMA

ATTIVITÀ DI FIBRE AFFERENTI VAGALI CARDIACHE DURANTE ISCHEMIA MIOCARDICA SPERIMENTALE

Attività di fibre afferenti vagali cardiache durante ischemia miocardica sperimentale

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

INTRODUZIONE

Gli effetti prodotti sull'attività cardiaca da una riduzione del flusso coronarico sono stati oggetto di numerosi studi dopo i primi di Erichsen nel 1842⁸. Tuttavia, nonostante le continue acquisizioni sull'importanza del sistema nervoso nel regolare le funzioni del cuore, non furono molti i tentativi di indagare il ruolo di tale innervazione cardiaca nel corso di quei complessi fenomeni circolatori che accompagnano l'ischemia miocardica. I primi lavori che cercarono di dare una risposta a questo problema paragonarono alcuni degli effetti indotti dall'ischemia miocardica su cuori normalmente innervati e su cuori denervati^{6, 12}.

Una più approfondita analisi del problema deve però basarsi sulle seguenti informazioni: *a*) quali modificazioni vengono prodotte dall'ischemia miocardica sull'attività delle fibre nervose, provenienti dal cuore, decorrenti nei nervi vaghi ed in quelli simpatici; *b*) quali modificazioni nervose riflesse fanno seguito a tali variazioni dell'attività nervosa afferente.

A tale riguardo è già noto che l'attività afferente dei nervi cardiaci simpatici aumenta durante l'ischemia miocardica^{2, 4, 11} e che puri riflessi simpatici possono accompagnare tali eventi^{4, 10}.

Nonostante invece si sappia che l'ischemia miocardica provochi la comparsa di riflessi depressori aboliti dalla vagotomia^{5, 7}, non si conoscono ancora quali variazioni l'ischemia miocardica può produrre nell'attività afferente delle fibre vagali provenienti da recettori cardiaci.

Affrontando, con il presente lavoro, questo problema, abbiamo potuto dimostrare che l'ischemia miocardica sperimentale è in grado di eccitare l'attività afferente vagale cardiaca; tuttavia, lo stimolo responsabile di questa eccitazione non è l'ischemia stessa, ma la dilatazione cardiaca che ad essa si accompagna.

METODI

Gli esperimenti vennero condotti su 26 gatti anestetizzati con pentobarbital sodico, paralizzanti con gallamina (Sincurarina, Farmitalia) e ventilati artificialmente.

Vennero isolati segmenti dei vasi: arteria polmonare, aorta toracica, vena cava inferiore, arteria coronaria sinistra e seno coronarico. Attorno

a tali distretti vasali furono passati dei fili, gli estremi dei quali sporgevano da tubicini rigidi di polietilene: in tal modo era possibile stenosare od occludere meccanicamente il vaso sottostante.

Il circolo coronarico artificiale venne adottato in 19 esperimenti, seguendo il metodo di Brown³. Descrivendolo in breve: il sangue, prelevato da una carotide comune, veniva spinto da una pompa (Holter Company) all'altra estremità del circolo artificiale in cui era inserita una cannula di acciaio. Questa cannula, attraverso l'arteria succlavia, veniva fatta passare nell'arco aortico, inserita nel primo tratto dell'arteria coronaria sinistra ed ivi legata. Il flusso coronarico artificiale veniva mantenuto a 6-8 ml/min. Gli animali erano eparinizzati (1000 u.i./h Eparina Vister). Su di un poligrafo (Grass P7) venivano registrati: pressione arteriosa sistemica, pressione atriale destra (con trasduttori Statham P23 Dc e P23 De), ECG (preamplificatore Grass P511), frequenza cardiaca (tacografo Grass 7P4C), movimenti respiratori, e pressione nel circolo coronarico artificiale (Statham P23 Dc).

L'attività nervosa era registrata con elettrodo bipolare di platino (collegato con un preamplificatore Grass P511) da filamenti isolati dal vago cervicale di destra, sotto un microscopio da dissezione (Wild M5).

Cinque variabili registrate, compresa l'attività nervosa, potevano essere fotografate dallo schermo di un tubo catodico messo in parallelo con un oscilloscopio Tektronix 565. Tutte le variabili misurate, inoltre, venivano contemporaneamente raccolte su di un registratore a nastro magnetico (Hewlett-Packard 3900).

RISULTATI

L'attività delle fibre afferenti vagali veniva identificata come proveniente dagli atri e dai ventricoli in base a metodi già noti^{9, 13, 14}. Successivamente, la localizzazione nelle cavità di destra e di sinistra del cuore era basata sulla risposta all'occlusione dell'arteria polmonare e dell'aorta. L'occlusione dell'arteria polmonare faceva infatti aumentare l'attività delle fibre provenienti da recettori cardiaci di destra, mentre diminuiva l'attività delle fibre provenienti da sinistra; l'occlusione dell'aorta eccitava le fibre provenienti da recettori cardiaci di sinistra, mentre faceva variare l'attività delle fibre provenienti da destra, con latenze dipendenti dalle modificazioni indotte sulle pressioni intracavitarie cardiache.

L'ischemia miocardica veniva prodotta sia interrompendo il flusso nel circolo coronarico artificiale, sia occludendo l'arteria meccanicamente. Quest'ultima tecnica, pur avendo lo svantaggio di produrre distorsioni meccaniche, diede risultati simili a quelli ottenuti arrestando il flusso della pompa.

Studiammo gli effetti prodotti dall'ischemia miocardica su 37 fibre vagali afferenti. Di queste, 31 variarono la propria attività di scarica, mentre 6, tutte studiate durante occlusioni meccaniche, non modificarono la loro scarica (vedi tab. I).

TABELLA I

FIBRE VAGALI AFFERENTI CARDIACHE STUDIATE DURANTE ISCHEMIA MIOCARDICA

		N° Fibre	Localizzazione				Durata ischemia miocard. (sec)	Latenza effetto (sec)	P.A. (mm Hg) inizio ischemia	P.A. (mm Hg) fine ischemia	P.A. (mm Hg) variazioni
			A/dx.	A/sin.	V/dx.	V/sin.					
Pompa	Modificate	21	13	4	-	4	105,1 ± 17,3	41,8 ± 17,3	72,1 ± 22,9	24,5 ± 20,7	47,6
	Modificate	10	4	4	2	-	37,1 ± 34,8	21,3 ± 9,5	99 ± 27,5	72,5 ± 24,3	26,5
Occlusione Meccanica	Non Modificate	6	3	2	1	-	23 ± 3,3		106,7 ± 8,2	91,7 ± 7,5	15,0

« Pompa » indica quegli esperimenti in cui l'ischemia è stata prodotta interrompendo il flusso del circolo coronarico artificiale (vedi metodi).

« Occlusione meccanica » indica quegli esperimenti in cui l'ischemia è stata prodotta occludendo meccanicamente l'arteria coronaria (vedi metodi).

Le variazioni nell'attività delle fibre poterono essere schematicamente suddivise in due gruppi: 1) marcato aumento nell'attività di scarica (26 fibre); 2) dispersione e leggero aumento nella attività di scarica (5 fibre).

L'ischemia meccanica ottenuta tramite interruzione del flusso nel circolo coronarico artificiale ebbe, rispetto a quella ottenuta con occlusione meccanica, un effetto più completo sull'attività delle fibre. Infatti tutte le fibre studiate con il primo metodo variarono la loro attività. E' probabile inoltre che le 6 fibre che non modificarono la loro attività durante l'occlusione meccanica avrebbero anch'esse risposto all'occlusione se questa fosse stata mantenuta più a lungo come in media avveniva per le ischemie ottenute interrompendo il circolo di perfusione coronarica.

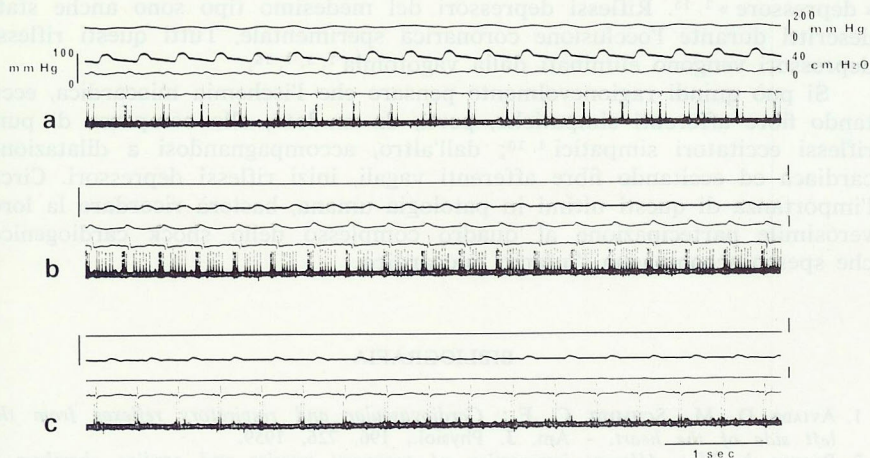
Un esempio dell'attività di una fibra proveniente dall'atrio sinistro è mostrato nella fig. 1, dove in *a* è raffigurata l'attività spontanea di questa fibra. In *b* si vede un chiarissimo aumento di attività, 60 sec. dopo l'inizio dell'ischemia miocardica (provocata da interruzione del flusso nel circolo coronarico artificiale).

In genere, la latenza della risposta delle fibre all'ischemia fu più breve di quella della fibra mostrata in figura. La latenza media per le fibre stu-

diate mediante interruzione del flusso nel circolo coronarico artificiale, fu di circa 42 sec. (vedi tabella), mentre per le fibre studiate tramite occlusione meccanica la latenza fu di circa 21 sec., probabilmente a causa della già accennata componente di distorsione meccanica.

L'ischemia miocardica, comunque prodotta, oltre che una variazione sull'attività delle fibre afferenti vagali, causava, in un periodo variabile dai 30 ai 60 sec. (in dipendenza probabilmente dal flusso coronarico collaterale, dalla pressione sanguigna, PO_2 , PCO_2 , ecc.), ipotensione e aumento progressivo delle pressioni atriali e delle pressioni telediastoliche ventricolari, con conseguente dilatazione delle camere cardiache. La dilatazione cardiaca, che si accompagnava invariabilmente alla ischemia miocardica prolungata, poteva perciò di per sé essere lo stimolo responsabile della variazione di attività delle fibre registrate, essendo d'altra parte noto come queste fibre rispondano soprattutto agli stimoli meccanici^{9, 13, 14}.

Pertanto, al fine di studiare se lo stimolo responsabile dell'eccitazione delle fibre era rappresentato dall'ischemia miocardica o dalla concomitante dilatazione cardiaca, successivamente paragonammo gli effetti della riduzione del flusso coronarico (causa di ischemia miocardica e di dilatazione del cuore) e dell'emorragia (causa di ischemia miocardica, ma non di dilatazione del cuore).



LEGGENDA: - Effetto dell'ischemia miocardica sull'attività di scarica di un recettore atriale sin. Le tracce, dall'alto in basso, rappresentano: la pressione nel circolo di perfusione coronarica (mm Hg), la pressione arteriosa sistemica (mm Hg), la pressione atriale dx (cm H₂O), l'ECG (D_1), l'attività di scarica della fibra: a) attività spontanea della fibra afferente vagale; b) 60 secondi dopo l'arresto della pompa di perfusione coronarica (l'attività della fibra è chiaramente aumentata); c) al termine di un'emorragia di 30 ml (l'attività della fibra è chiaramente inibita).

Nella figura 1, in *c* si vede come durante emorragia, l'attività della fibra sia inibita, contemporaneamente alla marcata ipotensione. Questo stesso risultato fu ottenuto per 5 altre fibre afferenti vagali.

E' perciò molto probabile che l'eccitazione delle fibre afferenti cardiache vagali durante l'ischemia miocardica sia da attribuire non all'ischemia stessa, ma alla dilatazione cardiaca concomitante.

DISCUSSIONE

In precedenti esperimenti studiammo le variazioni che l'ischemia miocardica, prodotta sempre con la tecnica dell'interruzione del flusso nel circolo coronarico artificiale, provocava sulle attività di fibre afferenti contenute nei nervi simpatici provenienti dal cuore^{4, 11}. Anche l'attività di queste fibre, spontaneamente non sincrona con il ritmo cardiaco, fu eccitata dall'ischemia miocardica, ma con una latenza di 10-20 sec., cioè senz'altro inferiore a quella misurata per l'eccitazione delle fibre afferenti vagali cardiache. E' probabile perciò che lo stimolo responsabile dell'eccitazione delle fibre afferenti simpatiche sia l'ischemia stessa e non la dilatazione cardiaca che invece costituisce lo stimolo per l'eccitazione delle fibre afferenti vagali.

La dilatazione delle camere cardiache, non accompagnata da ischemia rappresenta, di per sè, uno stimolo capace di provocare riflessi di tipo « depressore »^{1, 15}. Riflessi depressori del medesimo tipo sono anche stati descritti durante l'occlusione coronarica sperimentale. Tutti questi riflessi depressori vengono eliminati dalla vagotomia^{1, 5, 7, 15}.

Si può quindi ragionevolmente pensare che l'ischemia miocardica, eccitando fibre afferenti simpatiche, porti, da un lato, alla comparsa di puri riflessi eccitatori simpatici^{4, 10}; dall'altro, accompagnandosi a dilatazione cardiaca ed eccitando fibre afferenti vagali, inizi riflessi depressori. Circa l'importanza di questi ultimi in patologia umana, basterà ricordare la loro verosimile partecipazione al quadro complesso dello shock cardiogenico che spesso accompagna l'infarto miocardico.

BIBLIOGRAFIA

1. AVIADO D. M., SCHMIDT C. F.: *Cardiovascular and respiratory reflexes from the left side of the heart.* - Am. J. Physiol., 196, 726, 1959.
2. BROWN A. M.: *Afferent innervation of coronary arteries and cardiac chambers.* - Ph. D. Thesis, University of London, 1964.
3. BROWN A. M.: *Motor innervation of the coronary arteries.* - J. Physiol. (London), 198, 311, 1968.

Ringraziamo il Signor Ugo Boccaccini, Aiutante di Laboratorio CNR, per l'assistenza tecnica prestata.

4. BROWN A. M., MALLIANI A.: *Spinal sympathetic reflexes initiated by coronary receptors.* - J. Physiol. (London), 212, 635, 1971.
5. COSTANTIN L.: *Extracardiac factors contributing to hypotension during coronary occlusion.* - Am. J. Cardiol., 11, 205, 1963.
6. COX W. V., ROBERTSON H. F.: *The effect of stellate ganglionectomy on the cardiac function of intact dogs, and its effect on the extent of myocardial infarction and on cardiac function following coronary artery occlusion.* - Am. Heart J., 12, 285, 1936.
7. DOKUKIN A. V.: *Blood pressure and pulse changes in normal and vagotomized animals during acute myocardial ischemia.* - Fed. Proc. Transl., suppl., 23, T 583, 1964.
8. ERICHSEN J. E.: *On the influence of the coronary circulation on the action of the heart.* - The London Medical Gazette, 2, 561, 1842.
9. HEYMANS C., NEIL E.: *Reflexogenic areas of the cardiovascular system.* - London, Churchill, 1958.
10. MALLIANI A., SCHWARTZ P. J., ZANCHETTI A.: *A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion.* - Am. J. Physiol., 217, 703, 1969.
11. MALLIANI A., BROWN A. M.: *Reflexes arising from coronary receptors.* - Brain Research, 24, 352, 1970.
12. MENDLOWITZ M., SCHAUER G., GROSS L.: *Hemodynamic studies in experimental coronary occlusion. III. Denervated heart experiments.* - Am. Heart J., 14, 21, 1937.
13. NEIL E., JOELS N.: *The impulse activity in cardiac afferent vagal fibres.* - Arch. exp. Path. Pharmac., 240, 453, 1961.
14. PAINTAL A. S.: *Vagal afferent fibres.* - Ergebn. Physiol., 52, 74, 1963.
15. SALISBURY P. F., CROSS C. E., RIEBEN P. A.: *Reflex effects of left ventricular distension.* - Circ. Res., 8, 530, 1960.

