
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

RENDICONTI

ETTORE FADIGA, LUCIO SEGATA

Ricerche elettrofisiologiche sull'attivazione di recettori del tratto cervicale dell'utero di Coniglio

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 33 (1962), n.1-2, p. 87-92.*

Accademia Nazionale dei Lincei

http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1962_8_33_1-2_87_0

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

Fisiologia. — *Ricerche elettrofisiologiche sull'attivazione di recettori del tratto cervicale dell'utero di Coniglio* (*). Nota (**) di ETTORE FADIGA e LUCIO SEGATA (***), presentata dal Socio G. C. PUPILLI.

Indagini compiute da vari Autori [Stella⁽¹⁾, Evans⁽²⁾, Talaat⁽³⁾, Iggo^(4,5), Paintal⁽⁶⁾, Nijjima⁽⁷⁾] applicando tecniche elettrofisiologiche allo studio della innervazione vegetativa afferente della vescica⁽¹⁻⁴⁾ e di tratti del tubo digerente⁽⁴⁻⁷⁾ hanno permesso importanti conclusioni riguardo alla attualità di un collegamento nervoso tra tali visceri e i centri, alle caratteristiche dei messaggi con cui detto collegamento si stabilisce, infine al significato funzionale dei recettori intramurali da cui i messaggi stessi hanno origine. Per quanto invece concerne il problema della innervazione centripeta dell'utero e della natura degli eventuali recettori nervosi uterini, ben pochi dati sperimentali esistono nella letteratura [Bower⁽⁸⁾, Garmasheva e Kryzhanovskaya-Kaplun⁽⁹⁾]. Il presente studio è stato appunto intrapreso a fine di indagare con procedimento elettrofisiologico tale problema.

Rammentiamo che secondo le ricerche di Langley e Anderson⁽¹⁰⁾ circa il 10% delle fibre del N. ipogastrico nel Gatto e nel Coniglio sono sicuramente di natura afferente; inoltre che vari studi microscopici [Keiffer⁽¹¹⁾, Moricard e Giro⁽¹²⁾; vedasi letteratura in Debiasi⁽¹³⁾ e Spoto⁽¹⁴⁾] avrebbero dimostrato nel miometrio umano e in quello di Gatto e di Coniglio elementi morfologicamente accostabili a recettori. Sperimentando nel Coniglio in condizioni che permettevano di escludere l'intervento di recettori situati in altri visceri pelvici o nel peritoneo parietale, abbiamo voluto accertare se la disten-

(*) Lavoro eseguito, col sussidio del Consiglio Nazionale delle Ricerche, nell'Istituto di Fisiologia umana dell'Università di Bologna.

(**) Pervenuta all'Accademia il 1° agosto 1962.

(***) Ricercatore proveniente dall'Istituto di Clinica ostetrica e ginecologica dell'Università di Bologna.

(1) G. STELLA, « J. Physiol. », LXXXII, 22 P (1934).

(2) J. P. EVANS, « J. Physiol. », LXXXVI, 396, (1936).

(3) M. TALAAT, « J. Physiol. », LXXXIX, 1 (1937).

(4) A. IGGO, « J. Physiol. », CXXVIII, 593 (1955).

(5) A. IGGO, « Quart. J. exp. Physiol. », XLII, 398 (1957).

(6) A. S. PAINTAL, « J. Physiol. », CXXVI, 271 (1954).

(7) A. NIJJIMA, « Jap. J. Physiol. », XII, 25 (1962).

(8) E. A. BOWER, « J. Physiol. », CXLVIII, 2 P (1959).

(9) N. L. GARMASHEVA a. E. F. KRYZHANOVSKAYA-KAPLUN, « Sechenov physiol. J. USSR », XLVI, 1717 (1960).

(10) J. N. LANGLEY a. H. K. ANDERSON, « J. Physiol. », XX, 372 (1896).

(11) J. H. KEIFFER, « Bull. Acad. Méd. Belg. », XVI, 508 (1936).

(12) R. MORICARD a. C. GIRO, « Ann. Endocrinol. », XIX, 548 (1958).

(13) E. DEBIASI, « Atti Soc. it. Ost. Ginecol. », XLVII, 1 (1959).

(14) P. SPOTO, « Atti Soc. it. Ost. Ginecol. », XLIX, 279 (1962).

sione passiva delle pareti uterine (tratto cervicale) esercitasse effetti sull'attività elettrica derivabile dal capo periferico del N. ipogastrico.

Gli esperimenti sono stati eseguiti in Conigli femmine, narcotizzati mediante pentobarbital (30 mg/kg i.p. prima dell'intervento preparatorio e 10 mg/kg i.v. come dose di mantenimento, 2 h dopo la prima somministrazione), curarizzati con Flaxedil (5 mg/kg i.v.) e soccorsi con la respirazione artificiale; si trattava in maggioranza di esemplari vergini. Eseguita un'ampia incisione laparatomica mediana, il N. ipogastrico veniva reciso caudalmente al suo ingresso nei gangli mesenterici inferiori, dopo averlo isolato, in prossimità del margine mediale dello psoas, per circa 1 cm del suo decorso tra i due foglietti mesenteriali [cfr. Schofield ⁽¹⁵⁾]. Oltre ai criteri topografici, per la sua identificazione ricorrevamo spesso anche alla osservazione della tipica vasocostrizione uterina ottenibile stimolando elettricamente il capo periferico del nervo stesso [Langley e Anderson ⁽¹⁶⁾]; nei casi in cui le fibre ipogastriche, non riunite in un singolo tronco nervoso ben individuabile, mantenevano un decorso plessiforme fino in prossimità dei gangli mesenterici sopra ricordati, ricercavamo i fascicoli capaci di produrre l'effetto vasocostrittore descritto. La stimolazione dei recettori uterini avveniva gonfiando la porzione cervicale del viscere con aria, la quale veniva insufflata mediante un catetere introdotto per via vaginale ovvero per un'apertura effettuata in uno dei due corni uterini, la tenuta essendo assicurata con opportune legature; il valore della pressione raggiunta era misurato da un elettromanometro, collegato con uno dei due canali dell'oscillografo impiegato per le registrazioni (*vide infra*). Particolare cura veniva posta nell'accertare che la distensione uterina avvenisse senza che stimolazioni meccaniche fossero portate ad altri visceri o al peritoneo parietale: vescica, sigma e ampolla rettale erano perciò escissi e il tratto cervicale dell'utero veniva disposto in modo che potesse espandersi liberamente nella pelvi; di alcuni controlli eseguiti per escludere altre possibili cause di errore sarà detto poi. La derivazione dell'attività elettrica del N. ipogastrico (capo periferico) era compiuta con tecnica monopolare mediante elettrodi di cotone imbevuto di soluzione fisiologica; dopo conveniente amplificazione, i potenziali venivano registrati mediante un oscillografo Du Mont 321 a due canali e un fotochimografo Grass C4C. Nei casi in cui il neurogramma fosse troppo complesso, si procedeva alla sua semplificazione disseccando il N. ipogastrico in fascicoli via via più piccoli (stereomicroscopio Zeiss, $\times 6$ e $\times 10$) e montando sull'elettrodo uno di questi. In ogni caso, la dissezione non è mai stata spinta fino al punto da ottenere una *single-fibre preparation*, giacché in queste prime ricerche è stato nostro proposito studiare più gli effetti globali della distensione uterina che le risposte originate da singoli recettori.

Nelle condizioni sperimentali ora esposte, quando l'utero è in riposo, dal capo periferico del N. ipogastrico si registra un'attività continua costi-

(15) B. M. SCHOFIELD, « J. Physiol. », CXVII, 317 (1952).

(16) J. N. LANGLEY a. H. K. ANDERSON, « J. Physiol. », XIX, 122 (1895-96).

tuita da treni regolari di *spikes* negativi, positivi o difasici, di ampiezza piuttosto scarsa (20–30 μV) e della frequenza di 30–40/sec (fig. 1, A); durante le contrazioni spontanee che talora si notano nelle pareti del viscere, la frequenza complessiva delle punte aumenta fino a 80–90/sec (fig. 1, B), sia per l'accelerazione della scarica di riposo, sia per la comparsa di *bursts* di maggiore ampiezza (40–50 μV). *Bursts* di caratteristiche simili compaiono anche durante le contrazioni che seguono all'applicazione di stimoli meccanici.

La distensione passiva delle pareti del tratto cervicale uterino, provocata dalla insufflazione di aria, accresce chiaramente (fig. 1, C e C_1) la frequenza delle scariche centripete nel N. ipogastrico, in una misura massima

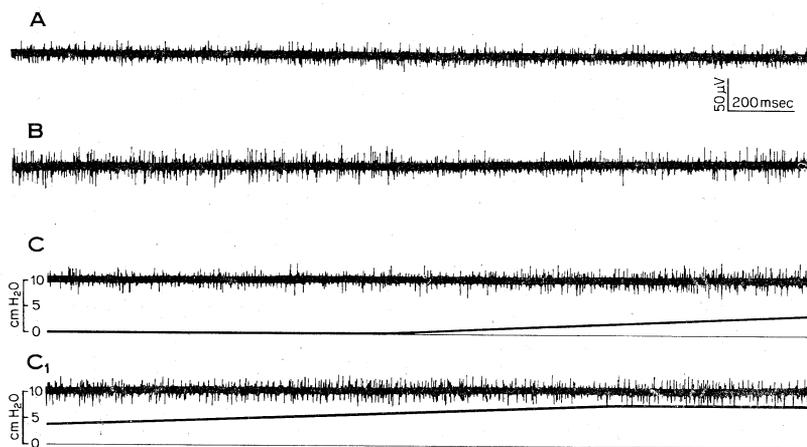


Fig. 1. — Attività elettrica derivata dal capo periferico del N. ipogastrico di Coniglio durante varie condizioni funzionali dell'utero.

A, in mancanza di contrazioni uterine spontanee; B, durante e subito dopo una contrazione spontanea; C, durante la distensione progressiva delle pareti del tratto cervicale, ottenuta mediante insufflazione di aria; C_1 , continuazione di C. Le calibrazioni dei voltaggi e dei tempi riportate in A valgono anche per B, C e C_1 ; la polarità negativa è espressa dalla deflessione del neurogramma verso l'alto. Oltre al neurogramma, in C e C_1 , è riprodotta anche la curva delle variazioni della pressione intracervicale, registrata contemporaneamente al tracciato dell'attività nervea.

che corrisponde pressappoco a quella osservata durante le contrazioni spontanee, ossia circa tre volte la frequenza basale⁽¹⁷⁾. Nel descrivere i risultati è opportuno considerare separatamente i fenomeni rilevabili durante l'aumento della pressione intrauterina (fase di stimolazione auxobarica) e quelli manifesti dopo che la pressione ha raggiunto stabilmente il livello di cui si intendono saggiare gli effetti (fase di stimolazione isobarica).

(17) Dato il carattere complesso dei neurogrammi ottenibili nelle nostre condizioni di esperimento, è ovvio che tale variazione non corrisponde necessariamente all'aumento della frequenza di scarica che di fatto ha luogo nelle singole fibre del nervo, ma va piuttosto interpretata come espressione globale dell'aumentato livello funzionale di quest'ultimo: come durante le contrazioni spontanee, anche durante la distensione, spesso si rileva infatti la comparsa di *bursts* costituiti da punte di ampiezza diversa da quella osservata a riposo, e pertanto riferibili a elementi (o a gruppi di elementi) prima inattivi.

La velocità con cui la pressione intrauterina aumenta, cioè la rapidità della distensione, è un parametro di grande importanza per la risposta studiata nelle presenti ricerche. Di regola, se tale velocità è inferiore a 2 cm H₂O/sec, non si osserva nessuna risposta, indipendentemente dal livello finale di pressione raggiunto; superata questa soglia, e fino a valori di circa

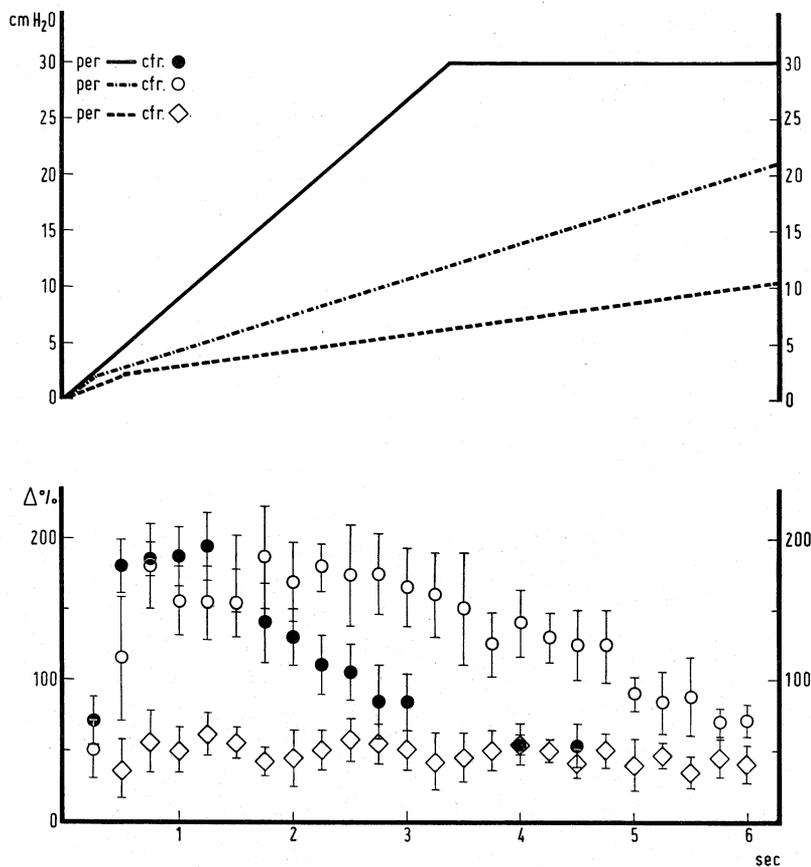


Fig. 2. - Relazioni tra pressione intracervicale e frequenza delle scariche derivabili dal capo periferico del N. ipogastrico, nel Coniglio.

Dei due diagrammi, che hanno comune l'asse dei tempi, quello superiore si riferisce alla pressione, quello inferiore alla frequenza di scarica, indicata coi valori medi e coi rispettivi errori standard. Si rileva dai grafici come alle diverse velocità dell'incremento pressorio corrispondano diversi andamenti della risposta del N. ipogastrico.

10 cm H₂O/sec, l'aumento di frequenza dei potenziali registrati dal nervo è tanto più marcato quanto più alta è la velocità (fig. 2); per distensioni ancora più rapide non si osservano ulteriori aumenti, anzi si nota spesso che la frequenza di scarica viene diminuendo. L'analisi di tale frequenza durante la fase di stimolazione auxobarica mostra inoltre che col crescere della velocità si manifestano in misura crescente anche fattori accomodativi, i quali tendono a limitare la durata delle scariche in misura tanto più sensibile

quanto più elevata è la cadenza delle punte che le compongono. Secondo le nostre osservazioni, le scariche ottimali, rispetto alla cadenza e alla durata, si ottengono per velocità di 4-5 cm H₂O/sec (fig. 1, C e C₁): in questo caso la frequenza si mantiene entro valori corrispondenti al 240-280 % di quella di riposo per un tempo di 3-4 sec dall'inizio della variazione pressoria. Si deve per altro rilevare che i fattori accomodativi testé menzionati non riconducono la frequenza di scarica ai valori di riposo, ma a quelli caratteristici delle risposte ottenute facendo aumentare la pressione a velocità di poco superiori a quella soglia. Dette risposte sono contraddistinte da frequenze pari a circa il 140-150 % di quella basale e rivelano una scarsissima accomodazione.

Quanto ai fenomeni che si osservano durante la fase di stimolazione isobarica, esiste una correlazione precisa tra i vari livelli pressori raggiunti nella cavità cervicale (cioè i vari gradi di distensione) e la frequenza delle scariche registrabili dal N. ipogastrico. Per distensioni corrispondenti a livelli inferiori a 2-3 cm H₂O, detta frequenza non aumenta rispetto ai valori di riposo. Si tratta di una soglia che entro larghi limiti è indipendente dalle caratteristiche della fase di stimolazione auxobarica e che in uno stesso preparato è assai costante e netta: in un animale, per esempio, essa è risultata sempre pari a 2,3 cm H₂O, nonostante nelle varie stimolazioni essa fosse stata raggiunta in 70, 150, 300 e 500 msec. Oltre la soglia, i valori di frequenza dipendono non solo dal livello assoluto di pressione ma anche, come si è detto, dalla rapidità con cui esso è stato raggiunto; tuttavia, in ogni caso gli effetti sono dapprima tanto maggiori quanto più alta è la pressione che vige nella cavità cervicale, poi decrescono bruscamente. Per livelli pressori raggiunti con velocità ottimali (4-5 cm H₂O/sec: vedi sopra) i massimi effetti si osservano con pressioni di 20-25 cm H₂O, valori che rappresentano il livello critico oltre il quale la risposta decresce; essa scompare del tutto quando, in fase di stimolazione isobarica, la pressione si aggira intorno ai 30-35 cm H₂O.

Le risposte da noi studiate rivelano che anche in fase di stimolazione isobarica l'accomodazione è nell'insieme piuttosto scarsa e, in ogni caso, più evidente per le alte che per le basse frequenze: dopo che la pressione intracervicale si è stabilizzata, le risposte di bassa frequenza si potraggono praticamente immutate per almeno 5-6 sec, cioè per tutta la durata delle più lunghe stimolazioni saggiate nelle presenti ricerche; le risposte che all'inizio della stabilizzazione pressoria sono costituite da scariche di cadenza più elevata, (250-300 % di quella basale), tendono invece ad attenuarsi dopo 1-1,5 sec circa. Per altro, come per i fenomeni descritti a proposito della fase auxobarica dello stimolo, anche in quest'ultimo caso la frequenza non torna subito ai valori di riposo: uno stato di attivazione a bassa frequenza permane assai più a lungo (almeno 5-6 sec: vedi sopra).

L'asportazione preliminare della vescica e dell'ampolla rettale, la esclusione di ogni contatto tra la cervice uterina e il peritoneo delle pareti pelviche durante le insufflazioni, i bassissimi valori di soglia delle reazioni ottenute, infine le strette relazioni quantitative tra le reazioni stesse e le variazioni

pressorie nella cervice, inducono ad ammettere che le risposte ora descritte siano specificamente legate ad effetti mediati o immediati della distensione meccanica delle pareti cervicali. Come ulteriore controllo, abbiamo voluto accertare se esse non potessero dipendere: (a) dall'attivazione secondaria di recettori della contigua vagina, dalla quale secondo Langley e Anderson⁽¹⁸⁾ si dipartono anche fibre che entrano nel N. ipogastrico; ovvero (b) dall'eccitazione di meccanorecettori contenuti nei legamenti larghi ed attivati dagli stiramenti che nella porzione paracervicale di questi ultimi devono necessariamente aver luogo durante le insufflazioni. I risultati di queste prove dimostrano che entrambi questi effetti accrescono la intensità delle risposte da noi studiate, ma non ne costituiscono fattori condizionanti. In preparati predisposti per l'insufflazione attraverso uno dei corni, in effetti si è visto che dopo aver eseguito per via retroperitoneale e tra due legature la separazione chirurgica della cervice uterina del tratto vaginale la risposta del N. ipogastrico all'aumento della pressione endocervicale si attenua, ma persiste in modo assai chiaro; si è visto inoltre che lo stesso avviene dopo aver profondamente inciso i due legamenti larghi in corrispondenza delle loro inserzioni cervicali.

Anche a voler prescindere dalle ovvie considerazioni anatomiche che rendono l'ipotesi assai improbabile *a priori*⁽¹⁹⁾, la lenta accomodazione e la bassissima soglia delle risposte da noi studiate induce ad escludere che esse siano dovute all'attivazione antidromica di fibre motrici a seguito di eventuali *injury discharges* provocate dallo stiramento dei tratti intramurali: sembra quindi doversi ammettere che le risposte dipendano dall'attivazione di recettori propri delle pareti cervicali. Quantunque per accertare in modo definitivo la natura e la sede dei recettori attivati siano necessarie ulteriori ricerche, le caratteristiche delle scariche analizzate nel presente studio si discostano da quelle comunemente attribuite alle scariche originate da corpuscoli di tipo paciniano: parrebbe quindi giustificata la ipotesi che si tratti di elementi propriocettivi del miometrio. Si possono ricordare a questo proposito le osservazioni istologiche di Keiffer⁽²⁰⁾, che nella tonaca muscolare del collo dell'utero umano descrisse corpuscoli terminali di aspetto simile ai propriocettori del muscolo scheletrico.

(18) J. N. LANGLEY a. H. K. ANDERSON, « J. Physiol. », XIX, 85 (1895-96).

(19) È noto che secondo gli Autori più reputati [LANGLEY e ANDERSON, « J. Physiol. », XX, 372 (1896); CUSHNY, « J. Physiol. », XXXV, 1 (1906); per la letteratura cfr. GRUBER, « Physiol. Rev. », XIII, 497 (1933) e SCHOFIELD⁽¹⁵⁾] quasi tutte le fibre motrici per l'utero che decorrono nel N. ipogastrico sono da ritenersi pregangliari.