
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

RENDICONTI

ETTORE FADIGA, TIZIANA GESSI, TULLIO MANZONI

Le vie centrali dell'effetto vagale inibitore della inspirazione

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 35 (1963), n.1-2, p.
105–112.*

Accademia Nazionale dei Lincei

<http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1963_8_35_1-2_105_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. — *Le vie centrali dell'effetto vagale inibitore della inspirazione* (*). Nota (**) di ETTORE FADIGA, TIZIANA GESSI e TULLIO MANZONI, presentata dal Socio G. C. PUPILLI.

È noto che in determinate condizioni la distensione polmonare esercita un'azione inibitrice sull'attività dei neuroni inspiratori romboencefalici, e che tale effetto è provocato in via riflessa da impulsi originatisi dai tensocettori polmonari a lento adattamento [Adrian ⁽¹⁾] e trasmessi ai centri mediante fibre vagali. Tale fenomeno, descritto per la prima volta nel Coniglio da Hering e Breuer ⁽²⁾, insieme con la intermittente inibizione esercitata dal *feedback* pneumotassico sull'attività tonica dei centri inspiratori, viene generalmente posto alla base del meccanismo di autoregolazione nervosa del respiro, almeno per le forme più evolute di Mammiferi [vedasi la letteratura in Pitts ⁽³⁾; cfr. anche Wyss ⁽⁴⁾ e Liljestrand ⁽⁵⁾].

È anche noto che il riflesso di Hering e Breuer non è evocabile dopo avere reciso il nevrasse al limite tra ponte e bulbo, mentre ad esso si dà evidenza tanto nell'animale decerebrato secondo Sherrington quanto nel preparato rostro-pontino, nel quale le connessioni tra il centro pneumotassico e i centri apneustico pontino e inspiratorio bulbare sono interrotte [dati e letteratura in Wang, Ngai e Frumin ⁽⁶⁾]. Sul fondamento di questi dati si ammette dai più che gl'impulsi inibito-inspiratori destati nelle fibre afferenti del N. vago dalla distensione polmonare provochino il riflesso di Hering e Breuer inibendo direttamente il centro apneustico, che dovrebbe quindi considerarsi l'unica stazione centrale dei riflessi vagali inibito-inspiratori [cfr. ⁽⁶⁾]. Per altro, non si può escludere che lo stesso effetto venga in atto anche in modo indiretto, cioè mediante la eccitazione primaria del centro pneumotassico e la inibizione secondaria di quello apneustico. Invero, mancando ricerche intese ad accertare eventuali differenze quantitative tra il riflesso di Hering e Breuer dell'animale mesencefalico e quello dell'animale rostopontino, il fatto che l'ablazione chirurgica del centro pneumotassico di per sé non abolisca tale riflesso non è un dato cruciale per convalidare l'ipotesi che il riflesso medesimo sia dovuto esclusivamente alla inibizione diretta del centro apneustico: i due meccanismi ora prospettati, infatti, non si escludono a vicenda e potrebbero

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

(**) Pervenuta all'Accademia il 18 luglio 1963.

(1) E. D. ADRIAN, « J. Physiol. (London) », LXXIX, 332 (1933).

(2) E. HERING u. F. BREUER, « Sitzber. Akad. Wiss. (Wien) », LVII, 672 (1868).

(3) R. F. PITTS, « Physiol. Rev. », XXVI, 609 (1946).

(4) O. A. M. WYSS, « Helv. Physiol. Acta », XXII, suppl. 10,5 (1954).

(5) A. LILJESTRAND, « Physiol. Rev. », XXXVIII, 691 (1958).

(6) S. C. WANG, S. H. NGAI a. M. J. FRUMIN, « Amer. J. Physiol. », CXC, 333 (1957).

essere concomitanti. Questo parrebbero del resto suggerire gli schemi funzionali proposti vari anni or sono da Lumsden ⁽⁷⁾, a conclusione della sua lunga serie di ricerche.

Con le ricerche di cui riferiamo nella presente Nota abbiamo appunto inteso di chiarire le vie centrali dell'effetto inibito-inspiratorio di origine vagale. Ci è parso che la tecnica usuale delle transrecisioni del nevrasso a vari livelli, associata col blocco elettivo di alcuni tipi di sinapsi, potesse tornar utile alla soluzione del quesito prospettato. Tenuto conto della natura inibitoria del riflesso di Hering e Breuer e del fatto che l'indagine intracellulare, in questi ultimi anni, ha in modo soddisfacente provato che il meccanismo d'azione di alcuni « classici » farmaci eccitanti è essenzialmente disinibitore, abbiamo studiato gli effetti provocati sul riflesso medesimo dall'ablazione del centro pneumotassico, effettuata rispettivamente in animali non trattati con farmaci e in animali trattati con picrotossina (0,9-1 mg/kg i.v.) o con stricnina (0,10-0,30 mg/kg i.v.), due sostanze il cui meccanismo disinibitore è tra i più certi [Eccles, Fatt e Koketsu ⁽⁸⁾, Elliott e Jasper ⁽⁹⁾, Eccles ⁽¹⁰⁾, Toman ⁽¹¹⁾].

Abbiamo eseguito gli esperimenti su Gatti decerebrati, curarizzati (Sincurarina 5 mg/kg i.v.) e soccorsi con la respirazione artificiale, registrando l'attività inspiratoria mediante la derivazione dell'elettro-neurogramma dal capo centrale di una delle radici del N. frenico, isolata e recisa a livello cervicale. Gli elettrodi (metodo monopolare) erano costituiti da batuffoli di cotone imbevuti di soluzione fisiologica; per l'amplificazione, la rivelazione e la registrazione abbiamo usato le comuni tecniche della oscillografia catodica. Provocavamo il riflesso di Hering e Breuer chiudendo la branca espiratoria della cannula tracheale ed insufflando nell'albero respiratorio, sotto controllo manometrico, da 50 a 100 ml di aria, sufficienti per stabilire una pressione intrapolmonare di 8-12 cm di H₂O; di regola venivano saggiati due diversi livelli pressori (circa 8 e 12 cm di H₂O), protraendo ciascuna insufflazione per circa 20 sec. All'asportazione del centro pneumotassico si provvedeva mediante una sezione trasversa rostopontina, eseguita senza ledere il cervelletto, affondando nel nevrasso, circa 1-2 mm dietro ai collicoli posteriori, un sottile bisturi dal manico opportunamente piegato e sospingendolo obliquamente in senso ventro-rostrale in modo da raggiungere la superficie ventrale del nevrasso stesso al limite tra ponte e mesencefalo. Dopo aver effettuato la sezione, si lasciavano trascorrere circa 10 min avanti di effettuare nuove insufflazioni polmonari. Mediante la registrazione dell'emodinamogramma (A. femorale), eseguita per tutta la durata dell'esperimento, era controllato

(7) T. LUMSDEN, « J. Physiol. (London) », LVIII, 111 (1923-24).

(8) J. C. ECCLES, P. FATT a. K. KOKETSU, « J. Physiol. (London) », CXXVI, 524 (1954).

(9) K. A. C. ELLIOTT a. H. H. JASPER, « Physiol. Rev. », XXXIX, 383 (1959).

(10) J. C. ECCLES, *Proceedings of the first International Pharmacological Meeting*. VIII, p. 157. Oxford, Pergamon Press (1962).

(11) J. E. P. TOMAN, « Ann. Rev. Pharmacol. », III, 153 (1963).

il livello della pressione intrarteriosa, che veniva mantenuto costante infondendo goccia a goccia per via intravenosa, quando fosse necessario, soluzione fisiologica contenente arterenolo 0,01-0,02%. I risultati ottenuti possono riassumersi come segue.

Negli esperimenti eseguiti per studiare gli effetti della sezione rostrorontina sul riflesso vagale inibito-inspiratorio dell'animale non trattato con farmaci disinibitori, abbiamo potuto confermare il dato qualitativo ricordato più sopra, secondo il quale tale riflesso è presente tanto nell'animale mesencefalico quanto in quello operato di transrecisione rostrorontina; nell'aspetto quantitativo abbiamo per altro osservato come in mancanza del centro pneumotassico gli effetti inibito-inspiratori della distensione polmonare siano netti solo per i livelli pressori intrapolmonari più elevati. Infatti, mentre per pressioni intrapolmonari di 10-12 cm H₂O detta inibizione è completa in entrambe le condizioni, pressioni minori (8 cm H₂O) bloccano interamente le salve del N. frenico solo nell'animale mesencefalico, mentre dopo la sezione rostrorontina non impediscono la comparsa di qualche *burst* inspiratorio isolato. Anche sul solo fondamento di questi risultati, ritenere che per il normale effettuarsi del riflesso di Hering e Breuer la presenza del centro pneumotassico sia del tutto irrilevante non appare quindi conforme ai dati di fatto.

Ma che le vie centrali del riflesso in esame includano anche una importante stazione rostrorontina è dimostrato con evidenza assai maggiore dai risultati ottenuti ricorrendo all'uso della picrotossina e della stricnina: come risulta dai nostri esperimenti, quella stessa ablazione del centro pneumotassico che negli animali non trattati con farmaci disinibitori importa una diminuzione più o meno ragguardevole del riflesso vagale inibito-inspiratorio solo per i livelli pressori intrapolmonari più bassi, nei preparati trattati con picrotossina o stricnina induce costantemente modificazioni profonde negli effetti centrali della distensione polmonare. Fin da ora facciamo presente che le modificazioni comparse negli animali trattati con uno dei due farmaci sono di segno opposto rispetto a quelle riscontrate negli animali trattati con l'altro.

Si deve anzitutto aver presente come nel Gatto decerebrato a livello mesencefalico entrambi i farmaci, nonostante il loro meccanismo d'azione, ostacolano scarsamente l'effetto inibito-inspiratorio di origine vagale: paragonando tra loro i grafici A-A₁ e B-B₁, riprodotti nelle Figg. 1 e 2 si vede che anche dopo la somministrazione di dosi elevate di picrotossina (Fig. 1) o di stricnina (Fig. 2) il riflesso di Hering e Breuer risulta bloccato solo in modo parziale⁽¹²⁾. Negli animali trattati con picrotossina, il blocco diviene

(12) La pressione intrapolmonare provocata dalle distensioni poste in atto in questi esperimenti era sempre assai notevole (10-12 cmH₂O), e largamente sufficiente a provocare il riflesso negli animali non trattati. Quanto alla intensità del trattamento farmacologico, le dosi massime sistematicamente saggiate (1 mg/kg i.v. per la picrotossina e 0,3 mg/kg i.v. per la stricnina) sono tali da garantire l'attuazione degli effetti disinibitori. In alcuni esperimenti di controllo abbiamo del resto saggiato dosi anche più elevate, fino a provocare la comparsa di grossolane alterazioni di tipo convulsivo nel frenicogramma, ma non abbiamo mai potuto osservare, nel preparato mesencefalico, la soppressione completa del riflesso di Hering e Breuer.

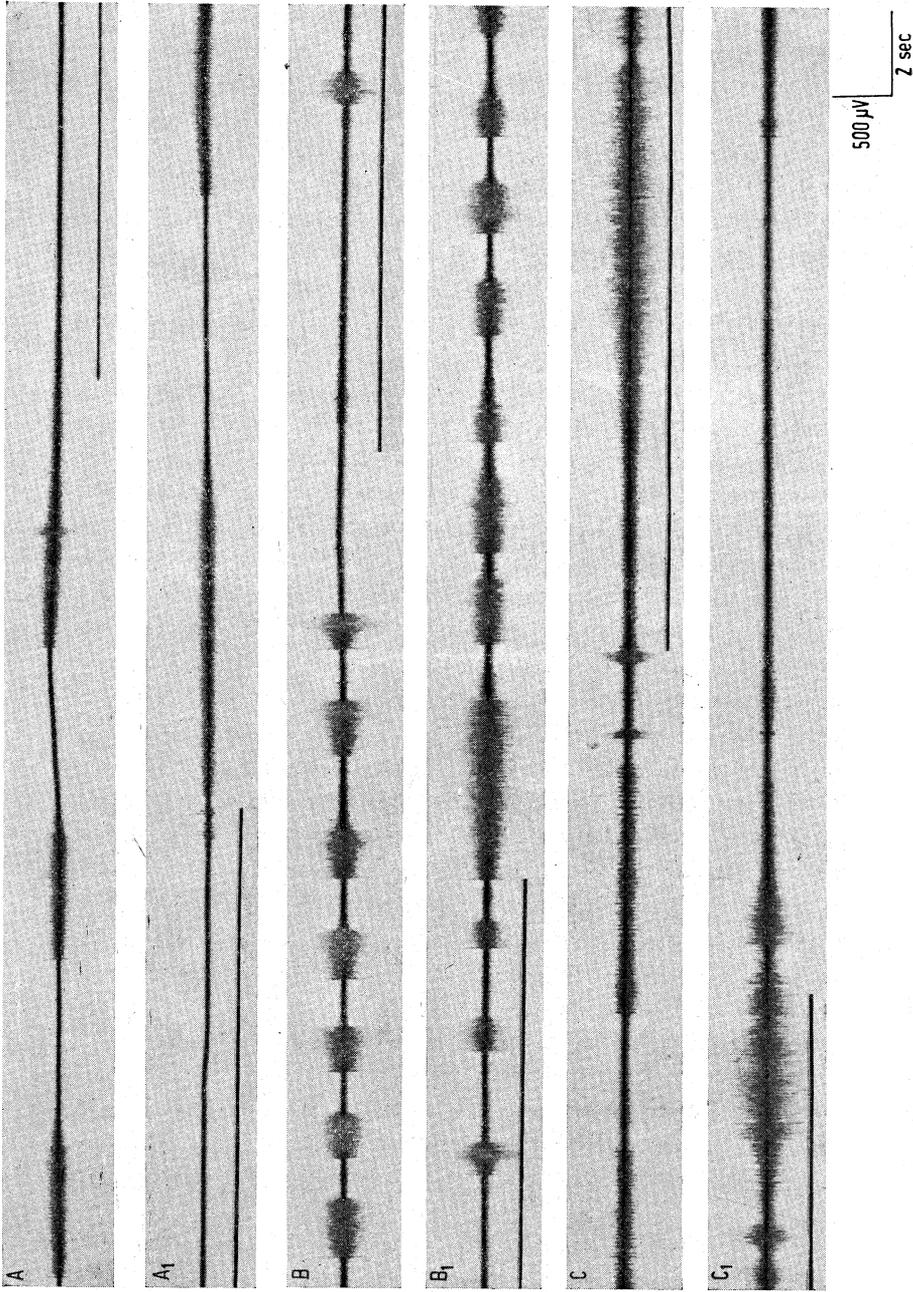


Fig. 1. - Effetti provocati dalla distensione polmonare sull'attività elettrica del N. frenico di Gatto nel preparato mesencefalico e in quello rostrontino, prima e dopo il trattamento con picrotossina.

I grafici A₁, B₁, C₁ sono la continuazione diretta di A, B e C. A-A₁, animale decerebrato a livello intercollicolare: la insufflazione di aria nei polmoni (linea continua) provoca il riflesso di Hering e Breuer. B-B₁, lo stesso animale, 10 min dopo la somministrazione di picrotossina nella dose di 1 mg/kg i.v.; il riflesso di Hering e Breuer è parzialmente bloccato. C-C₁, lo stesso animale, 16 min dopo B₁ e 10 min dopo la transsezione del nervese a livello rostrontino: il riflesso di Hering e Breuer è completamente soppresso, e sostituito da un effetto eccito-inspiratorio. La pressione intrapolmonare determinata dalla insufflazione è uguale nelle tre prove e corrisponde a 12 cm di H₂O. Le calibrazioni dei tempi e dei voltaggi sono uguali in tutti gli elettrogrammi. Si noti come dopo la sezione rostrontina (C-C₁) la fase inspiratoria del ritmo spontaneo del respiro subisca il tipico prolungamento dovuto all'ablazione del centro pneumotattico.

invece completo non appena si sia proceduto alla transrecisione rostrale del ponte. Nel grafico C-C₁ della Fig. 1 si vedono gli effetti che una distensione uguale a quelle precedentemente poste in atto nello stesso animale provoca, senza ulteriori somministrazioni di farmaco, dopo la sezione rostopontina: in mancanza del centro pneumotassico, il riflesso di Hering e Breuer è del tutto abolito e addirittura sostituito da un effetto eccito-inspiratorio⁽¹³⁾ per azione della picrotossina. Negli animali trattati con stricnina, le conseguenze della ablazione del centro pneumotassico sono invece opposte: nel grafico C-C₁ della Fig. 2, registrato in condizioni identiche a quelle del corrispondente tracciato della Fig. 1, si osserva il ripristino completo del riflesso, che nell'animale mesencefalico appariva parzialmente bloccato. Questi effetti sono assai netti e costanti; il loro opposto segno basta ad escludere che gli effetti stessi siano dovuti a fattori generici connessi col trauma dell'intervento.

Una discussione esauriente dei risultati ora riferiti non è semplice, richiedendo un'indagine analitica approfondita, che verrà fatta nel lavoro *in extenso*. In questa sede ci limitiamo ad osservare in generale come, una volta accettata per i due farmaci saggiati la ipotesi del meccanismo d'azione disinibitorio, sul fondamento dei nostri dati si debba ammettere che: *a*) nelle vie centrali del riflesso inibito-inspiratorio esistano *relais* sinaptici inibitori che sono bloccati dalla stricnina ma non dalla picrotossina, ed altri che sono bloccati dalla picrotossina ma non dalla stricnina; *b*) i *relais* sensibili all'uno o all'altro farmaco siano inclusi in circuiti che si spingono a differenti livelli del tronco encefalico; *c*) nell'animale non trattato entrambi i circuiti siano utilizzati dal riflesso di Hering e Breuer.

Accostando queste induzioni ai dati della letteratura ricordati all'inizio, si può dunque pensare che: *a*) vie centrali collegate con quelle afferenti vagali, dotate di effetto finale inibito-inspiratorio, giungano non solo al centro apneustico, ma anche a quello pneumotassico; *b*) in quest'ultimo caso dette vie agiscano indirettamente eccitando il meccanismo con cui il centro pneumotassico inibisce il tono inspiratorio degli aggregati neuronici più caudali; *c*) l'effetto inibitorio bloccato dalla picrotossina sia quello esercitato dalle vie centrali del vago sul centro apneustico pontino in via diretta; *d*) l'effetto inibitorio bloccato dalla stricnina sia quello esercitato dalle vie vagali sul centro apneustico in via indiretta, cioè attraverso il *relais* pneumotassico.

Mentre la schematizzazione ora delineata dà chiaramente conto di tutti i fenomeni osservati dopo il trattamento con la picrotossina, per la stricnina

(13) È assai probabile che questo effetto sia da riferire ad un'azione esercitata dalle afferenze vagali sui centri bulbari: a questo livello sono stati infatti individuati neuroni inspiratori nettamente facilitati dalla stimolazione del N. vago [COHEN, « Fed. Proc. », XXI, 349 (1962)], e noi stessi, in esperimenti collaterali, abbiamo osservato che se si saggiano gli effetti della insufflazione di aria nei polmoni nell'animale bulbare si ottengono sempre risposte eccito-inspiratorie. Di questo problema, che non pertiene direttamente all'argomento della presente Nota, tratteremo in altra sede.

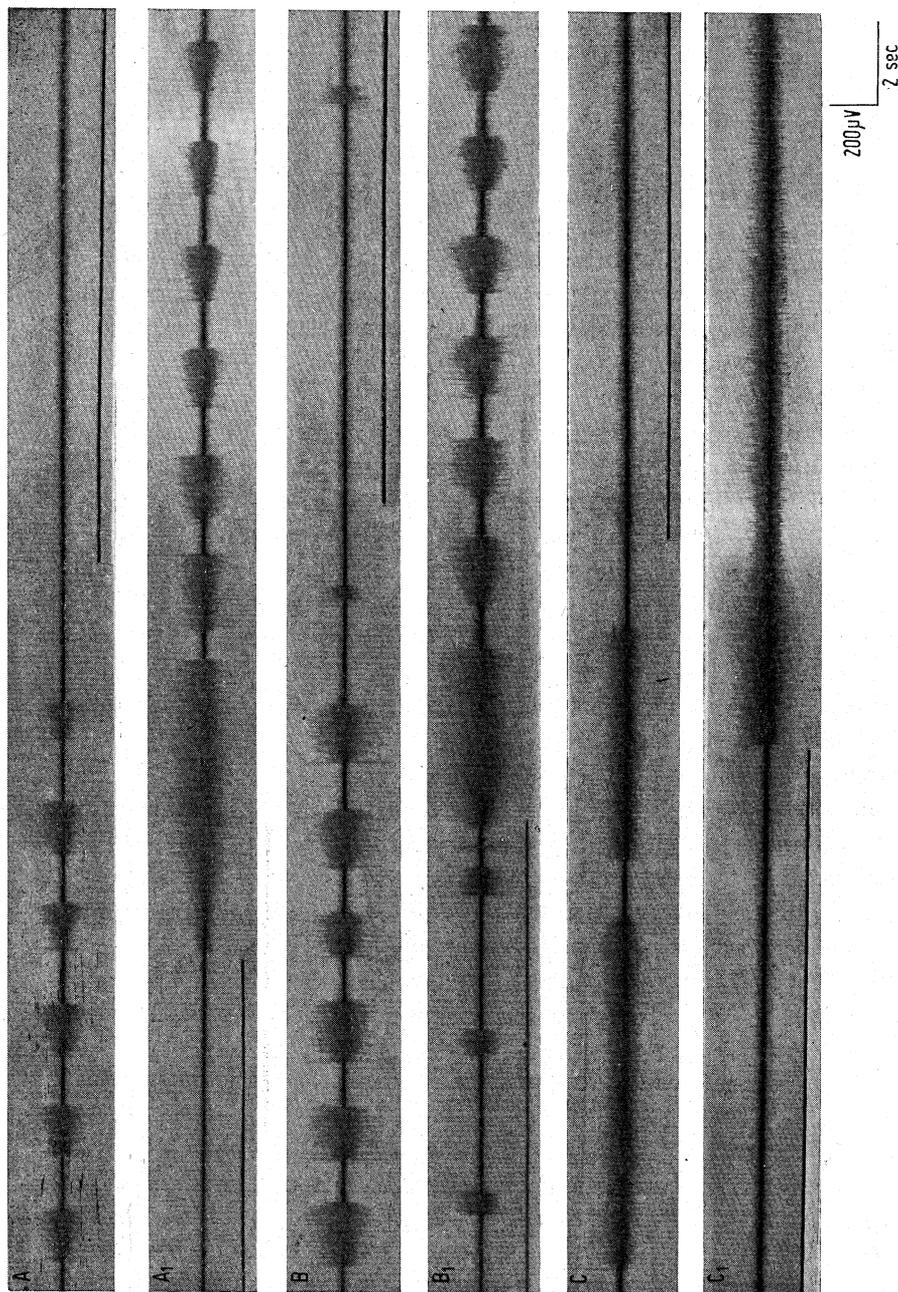


Fig. 2. - Effetti provocati dalla distensione polmonare sull'attività elettrica del N. frenico di Gatto nel preparato mesencefalico e in quello rostrontino, prima e dopo il trattamento con stricina.

I grafici A₁, B₁, C₁ sono la continuazione diretta di A, B e C. A-A₁, animale decerebrato a livello intercollicolare: la insufflazione di aria nei polmoni (linea continua) provoca il riflesso di Hering e Breuer. B-B₁, lo stesso animale, 10 min dopo la somministrazione di stricina nella dose di 0,3 mg/kg i.v.: il riflesso di Hering e Breuer è parzialmente bloccato. C-C₁, lo stesso animale, 20 min dopo B₁ e 10 min dopo la transcrizione del neurasse a livello rostrontino: il riflesso di Hering e Breuer è di nuovo presente. La pressione intrapolmonare determinata dalla insufflazione è uguale nelle tre prove e corrisponde a 12 cm di H₂O. Le calibrazioni dei tempi e dei voltaggi sono uguali in tutti gli elettrogrammi. Si noti come dopo la sezione rostrontina (C-C₁) la fase inspiratoria del ritmo spontaneo del respiro subisca il tipico prolungamento dovuto all'ablazione del centro pneumotassico.

si richiede un breve commento ulteriore. Siccome nell'animale rostopontino trattato con stricnina il riflesso di Hering e Breuer si evoca in modo apparentemente normale, bisogna per certo ammettere che sia bloccata dal farmaco non l'inibizione vagale esercitata sul centro apneustico direttamente, ma quella stabilita indirettamente attraverso il *relais* pneumotassico. Tuttavia, questo non è sufficiente a spiegare perché un blocco parziale del riflesso di Hering e Breuer, come quello che si ottiene trattando con stricnina l'animale mesencefalico, scompaia completamente dopo una sezione rostopontina, giacché la unica conseguenza di tale intervento sarebbe, stando a quanto si è detto, la esclusione chirurgica di un meccanismo inibito-inspiratorio già bloccato dal trattamento farmacologico. In vero, ci sembra che per dare adeguato conto dei risultati forniti dagli animali stricninizzati si debba supporre che nel tratto di nevrasse che viene asportato dalla sezione rostopontina siano presenti anche neuroni eccito-inspiratori. Si tratta di una ipotesi conforme a risultati già ottenuti da altri Autori mediante esperimenti di stimolazione^(14, 15, 16) ovvero di derivazione⁽¹⁷⁾: diversamente dagli esperimenti di ablazione, quelli eseguiti coi metodi anzidetti hanno infatti dato evidenza anche a livello del centro pneumotassico del Gatto [per il Coniglio, cfr. Meier e Bucher⁽¹⁸⁾], non solo a neuroni che inibiscono la inspirazione ma anche ad unità dotate dell'azione opposta, tanto che la « regione pneumotassica » è stata riguardata da alcuni⁽¹⁷⁾ come la sede di una organizzazione complessa a carattere integrativo. Ora, se si tengono presenti questi dati e si ammette che la stricnina agisca bloccando i circuiti inibito-inspiratori di origine rostopontina, i rari *bursts* inspiratori che dopo la stricninizzazione e durante la distensione polmonare si osservano nel frenicogramma del preparato mesencefalico potrebbero riferirsi all'attività di un meccanismo eccito-inspiratorio localizzato nella « regione pneumotassica », il cui equilibrio per effetto del trattamento sarebbe appunto « spostato » in senso facilitatore. La ricomparsa del riflesso di Hering e Breuer dopo la sezione rostopontina sarebbe quindi dovuta alla eliminazione chirurgica di una componente eccito-inspiratoria sulla quale il farmaco non agisce.

Prima di concludere, è opportuno considerare brevemente il significato funzionale dei nostri dati. A questo riguardo, il risultato che più interessa non è la dimostrazione della esistenza di un controllo vagale anche a livello del centro pneumotassico e della presenza a tale livello di neuroni eccito-inspiratori: come già abbiamo fatto notare, non mancano nella letteratura dati raccolti in altre condizioni di esperimento, i quali già inducono ad ammettere questa disposizione anatomo-fisiologica, sia pure in modo meno deciso. Ci sembra invece di dover richiamare l'attenzione sul fatto che la selettività

(14) F. H. JOHNSON a. G. V. RUSSEL, « Anat. Rec. », CXII, 348 (1952).

(15) S. U. NGAI a. S. C. WANG, « Amer. J. Physiol. », CXC, 343 (1957).

(16) D. W. BAXTER a. J. OLSZEWSKY, « J. Neurophysiol. », XVIII, 276 (1955).

(17) M. J. COHEN a. S. C. WANG, « J. Neurophysiol. », XXII, 33 (1959).

(18) R. MEIER u. K. BUCHER, « Helv. physiol. Acta », II, 35 (1944).

palesata rispetto alla picrotossina o alla stricnina dai due circuiti inibito-inspiratori schematizzati più sopra suggerisce la diversa natura delle sinapsi inibitrici incluse nell'uno e nell'altro. È noto che l'azione disinibitrice della stricnina si esplica a livello postsinaptico ⁽⁸⁾, mentre da recenti indagini [Eccles ⁽¹⁰⁾; cfr. Toman ⁽¹¹⁾] risulterebbe che l'azione della picrotossina sia quella di bloccare specificamente la inibizione presinaptica. Appare quindi giustificato concludere che nelle vie centrali del riflesso di Hering e Breuer vengano in atto entrambi questi processi d'inibizione e, più precisamente, che il meccanismo dell'azione inibitrice esercitata dal centro pneumotassico sul centro apneustico pontino sia postsinaptico, mentre presinaptico sarebbe il meccanismo dell'inibizione effettuata direttamente sul centro apneustico dalle vie centrali collegate con quelle afferenti vagali. Ricerche di derivazione focale e intracellulare eseguite a questo livello potrebbero controllare questa induzione.