
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI
RENDICONTI

GIUSEPPINA AMBROSOLI, PAOLO CERRETELLI, PAOLO
MAGRASSI, EMILIO RESPIGHI

Il bilancio energetico del miocardio durante ischemia

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 46 (1969), n.5, p. 619–625.*

Accademia Nazionale dei Lincei

<http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1969_8_46_5_619_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. — *Il bilancio energetico del miocardio durante ischemia* (*). Nota di GIUSEPPINA AMBROSOLI, PAOLO CERRETELLI, PAOLO MAGRASSI (**) e EMILIO RESPIGHI (**), presentata (***) dal Socio R. MARGARIA.

SUMMARY. — The energy balance of the myocardium during anoxia following the arrest of the coronary circulation has been evaluated in dogs and in 5 men during surgery on the heart.

L. A. may be produced in anoxia in much greater amounts, up to 30-40 mMoles/kg of tissue, by the myocardium than by the skeletal muscle when stimulated to exhaustion: this is related to its higher glycogen content.

PC concentration in the heart of the animal at rest is only about 1/5 of the concentration of the resting skeletal muscle: therefore the energy that may be drawn from phosphagen is reduced correspondingly.

The resistance to anoxia of the myocardium is sustained mainly by the high capacity of this tissue to build L. A.

Quando si arresti l'apporto di ossigeno al miocardio, bloccando la circolazione coronarica, la resintesi dell'Adenosintrifosfato (ATP), ossia della sorgente primaria di energia, avviene, come per il muscolo scheletrico, a spese *a*) delle riserve di ossigeno del tessuto, *b*) della scissione della fosfocreatina (PC) e *c*) della glicolisi anaerobica, la cui entità è indicata dalla produzione dell'acido lattico (A.L.). La sopravvivenza del cuore ischemico dipende pertanto dalla disponibilità delle suddette riserve energetiche.

La presente ricerca consiste in una analisi del bilancio energetico del miocardio in anaerobiosi; essa ha anche lo scopo di fornire indicazioni sui fattori limitanti la sopravvivenza del miocardio all'ischemia nel corso di interventi chirurgici sul cuore.

MATERIALI E METODI.

Si sono eseguite analisi con metodo enzimatico di ATP [16], PC [7] e di A.L. [5] su campioni di tessuto miocardico durante anossia; alcuni campioni sono stati analizzati anche per la creatina [6], il glucosio e il glicogeno [15].

I prelievi di tessuto miocardico sono stati compiuti:

a) dal ventricolo destro di 5 pazienti, di età variabile dai 6 ai 17 anni, narcotizzati con N₂O e fluotano, su cui si era deciso di intervenire chirurgi-

(*) Questa ricerca è stata effettuata con il contributo del Consiglio Nazionale delle Ricerche.

(**) Della divisione di Chirurgia Toracica e Cardiovascolare dell'Ospedale Maggiore di Milano.

(***) Nella seduta del 10 maggio 1969.

camente a cuore aperto e mediante circolazione extracorporea per correggere una malformazione cardiaca congenita (4 casi di tetralogia di Fallot, 1 caso di stenosi polmonare ipertrofica).

b) dal ventricolo sinistro di 4 cani sani di peso variabile tra 15 e 25 kg, anestetizzati con pentobarbital sodico (20 mg/kg).

La temperatura del cuore durante i prelievi era compresa tra 36 e 38°C.

I campioni venivano prelevati nello spessore del miocardio mediante un'apposita pinza a margini taglienti, immersa precedentemente in azoto liquido (-195°C). Il frammento di miocardio, del peso di 10-50 mg, veniva immediatamente posto in azoto liquido.

Nell'uomo, i campioni di tessuto venivano prelevati a partire da 2-5 min. dopo l'inizio della circolazione extracorporea, immediatamente prima della chiusura dell'aorta. Venivano poi eseguiti per ogni paziente altri 2 prelievi a tempi successivi entro 30-40 min. dall'instaurazione dell'ischemia. Nel cane, i prelievi venivano effettuati con la stessa procedura, ad intervalli di 5 min circa, protraendo l'ischemia fino a circa 60 min.

La frequenza cardiaca che, immediatamente prima della chiusura dell'aorta, era di circa 60-70/min nell'uomo e di 100-110/min nel cane, dopo un transitorio aumento cui segue una fase di aritmia (extrasistoli ventricolari e/o fibrillazione ventricolare), si riduceva a zero dopo circa 8-12 minuti di ischemia.

RISULTATI E DISCUSSIONE.

Nella fig. 1 (A e B) sono indicate, rispettivamente per l'uomo e per il cane, le variazioni in mMoli/kg di tessuto in concentrazione dell'acido lattico nel miocardio a vari tempi dall'inizio della ischemia rispetto alla concentrazione precedente l'ischemia (Δ A.L.).

Le concentrazioni dell'ATP e del PC in funzione del tempo di anossia sono indicate nella fig. 2, rispettivamente per l'uomo (A) e per il cane (B).

Nell'uomo, la concentrazione dell'acido lattico che si riscontra al tempo zero ($10,4 \pm 5,1$ mMoli/kg), aumenta in funzione del tempo di anossia, dapprima in modo rapido (circa 2 mMoli/kg·min), per raggiungere poi un incremento costante (0,6 mMoli/kg·min). I valori assoluti più elevati di concentrazione riscontrati nel miocardio umano sono di circa 40 mMoli/kg. La concentrazione dell'acido lattico nel miocardio, prima dell'instaurarsi dell'ischemia (tempo zero), nei pazienti da noi studiati, risulta di circa il 40% superiore al valore medio di 6,4 mMoli/kg riscontrato da Sebening e Coll. (1966) [14] sul miocardio di soggetti in analoghe condizioni morbose. Tali valori di concentrazione dell'A.L. risultano più elevati di quelli riscontrati nel muscolo scheletrico a riposo (3 mMoli/kg) e potrebbero essere attribuiti ad una condizione ipossica derivante dalla situazione morbosa. A sostegno di tale ipotesi è il fatto che nel miocardio del cane sano la concentrazione di acido lattico risulta essere, prima dell'inizio dell'ischemia, circa 3 mMoli/kg, dello stesso

ordine di grandezza cioè, di quella riscontrata nel muscolo scheletrico. La concentrazione dell'A.L. aumenta, nel miocardio del cane, con un andamento simile a quello osservato nell'uomo: l'incremento di concentrazione, che è, nel primo minuto di ischemia, di 2,4 mMoli/kg·min, si riduce, dopo circa 10 min. ad un valore costante di circa 0,3 mMoli/kg·min, circa il 50 % di quello riscontrato sull'uomo. Il massimo valore assoluto di concentrazione di A.L. raggiunta dopo 60 min. di anossia ammonta a circa 30 mMoli/kg.

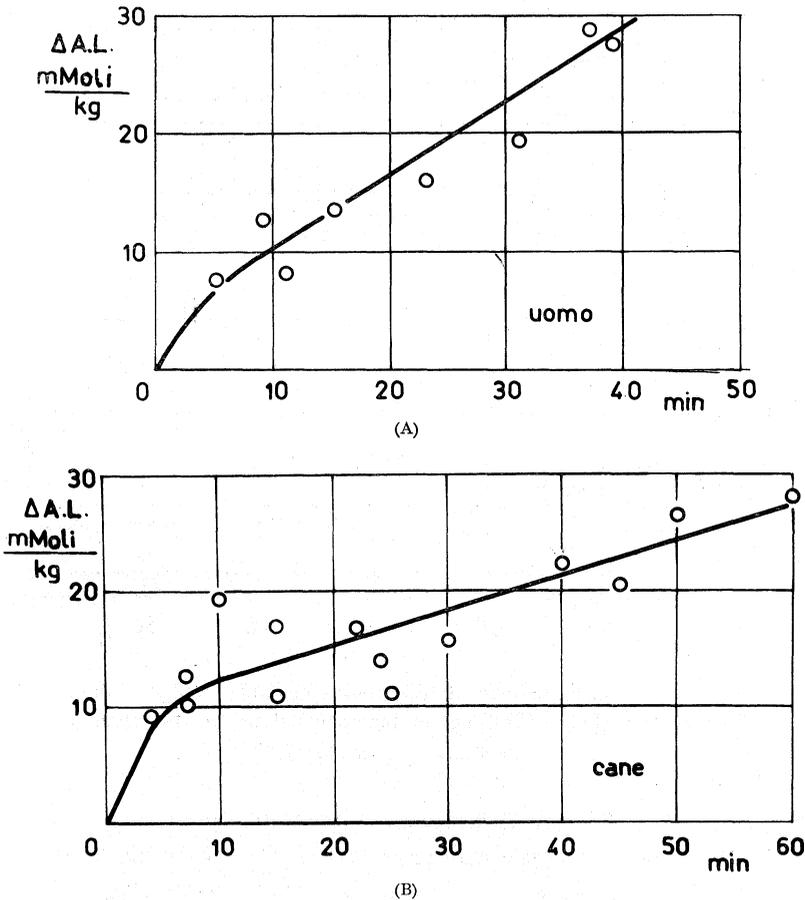


Fig. 1. - Aumento della concentrazione dell'acido lattico nel miocardio rispetto al valore di base in mMoli/kg in funzione del tempo di ischemia (min.). Al tempo 0 viene arrestato il circolo coronarico.

(A): paziente affetto da ipertrofia miocardica secondaria a malformazione congenita; (B): cane.

La concentrazione dei fosfati altamente energetici prima dell'ischemia ($3,86 \pm 0,88$ mMoli/kg di ATP e $1,69 \pm 1,01$ mMoli/kg di PC) è, nei nostri soggetti dello stesso ordine di grandezza di quella riscontrata da Sebening in condizioni analoghe ($4,63$ mMoli/kg di ATP e $2,84$ mMoli/kg di PC) [14]. Tali valori sono sensibilmente inferiori a quelli ottenuti nel muscolo scheletrico umano

da Bergström [1], (6,6 mMoli/kg per l'ATP e 18,3 mMoli/kg per il PC), in particolare per quanto riguarda la concentrazione della fosfocreatina.

Nel miocardio del cane, prima dell'inizio dell'ischemia, le concentrazioni assolute dei fosfati altamente energetici risultano essere di 3,8 mMoli/kg per l'ATP e di 3,9 mMoli/kg per il PC. Tali valori sono analoghi a quelli indicati

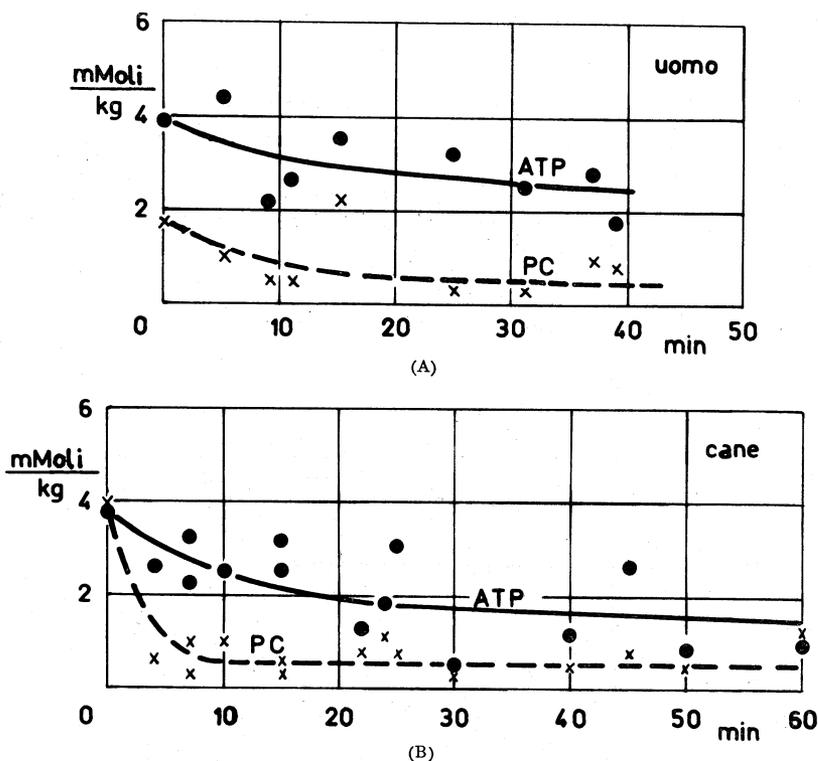


Fig. 2. - Concentrazione dell'adenosintrifosfato (ATP) e della fosfocreatina (PC) (mMoli/kg) in funzione del tempo di ischemia.

(A): nell'uomo; (B): nel cane.

da altri Autori [3, 4, 8]; essi differiscono invece da quelli relativi al muscolo scheletrico del cane [2], essenzialmente per la concentrazione della fosfocreatina che, nel muscolo scheletrico, è di circa 13 mMoli/kg.

DISCUSSIONE.

Dall'acido lattico liberatosi, quando ne sia noto l'equivalente calorico (22 cal/mMole) [2, 11] e dal fosfageno scisso, quando sia noto il costo calorico della resintesi (18,7 cal/mMole), può essere calcolato il dispendio energetico totale del miocardio: l'andamento a partire dall'inizio dello stato anossico, è illustrato, sia per l'uomo che per il cane, nelle figg. 3 e 4.

Il consumo calorico (cal/kg·min) del miocardio nei primi minuti di anossia è, nel cane, di circa 100 cal/kg·min, dello stesso ordine di grandezza di

quello di riposo in condizioni aerobiche [9, 10]; esso diminuisce progressivamente fino a raggiungere un valore costante di circa 7 cal/kg·min con l'arrestarsi dell'attività contrattile che si verifica intorno al decimo minuto dall'instaurarsi dell'ischemia.

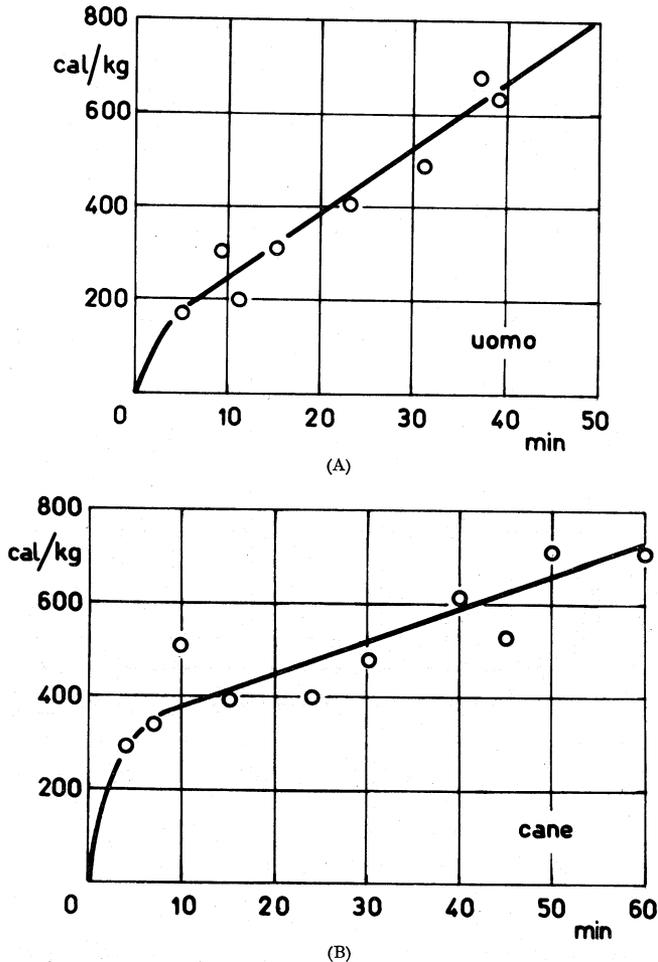


Fig. 3. - Energia liberata in cal/kg dalla produzione di acido lattico e dalla scissione del fosfagene dal momento dell'arresto della circolazione coronarica.

(A): nell'uomo; (B): nel cane.

Nei pazienti da noi esaminati il dispendio energetico del miocardio risulta essere al tempo 0 di 35 cal/kg·min e cioè un terzo circa del valore riscontrato nel cane: anche nell'uomo esso scende gradatamente fino a raggiungere, a cuore completamente fermo un valore di 14 cal/kg·min, circa doppio cioè di quello riscontrato nel cane.

Il maggior consumo energetico al tempo 0 nel cane potrebbe essere attribuito alla più elevata frequenza cardiaca di riposo che è quasi due volte maggiore. Il minor consumo del miocardio di cane dopo l'arresto dell'atti-

vità contrattile, al contrario, è di difficile interpretazione; esso potrebbe derivare da una caratteristica intrinseca del tessuto miocardico dovuta alla specie o, alternativamente, il più elevato consumo dell'uomo potrebbe essere in relazione alla particolare condizione patologica del miocardio dei pazienti in esame.

Dalle figg. 3 e 4 appare anche che la quantità totale di energia anaerobica a disposizione del miocardio è pressoché stessa nell'uomo e nel cane ed ammonta circa 700 cal/kg. Questo corrisponde ad una capacità di contrarre un debito di ossigeno totale di 140 ml/kg di tessuto miocardico, mentre

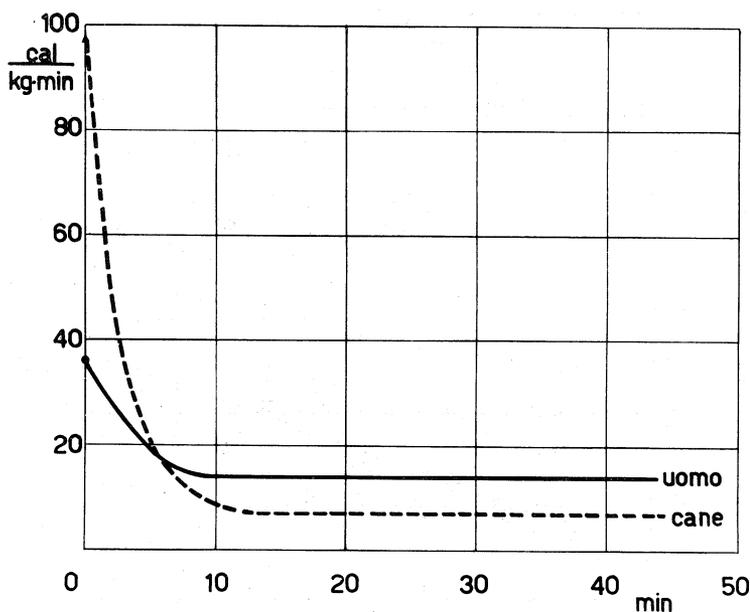


Fig. 4. - Consumo energetico totale (cal/kg·min) nel corso dell'ischemia seguente all'arresto della circolazione coronarica nell'uomo e nel cane.

il massimo debito di ossigeno lattacido ed alattacido dell'organismo in toto ammonta a circa 65 ml/kg di peso corporeo [12]. Se si parte dal presupposto che le masse muscolari scheletriche sono poco meno della metà del corpo, la capacità energetica anaerobica del miocardio è circa eguale a quella del muscolo scheletrico.

Il massimo livello raggiunto dall'acido lattico nel miocardio (sia nell'uomo che nel cane) è circa doppio dei massimi valori di concentrazione di A.L. ottenuti nel muscolo gastrocnemio di cane ischemico stimolato fino all'esaurimento [2]. Esso sembra dipendere dalla concentrazione iniziale di glicogeno che è doppia nel miocardio rispetto al muscolo scheletrico [2]. La concentrazione del glicogeno nel miocardio del cane è stata da noi riscontrata essere di circa 6,8 g per kg, pari a 37,5 mM/kg di glucosio, valore simile a quello riscontrato da altri Autori sia nel cane che nell'uomo [3, 14].

Mentre il livello della concentrazione dell'ATP nel miocardio risulta essere compreso nei limiti medi normali riscontrati nel muscolo scheletrico, il livello del PC al tempo 0 è circa un quinto di quello dell'omologo muscolo scheletrico a riposo, sia nel cane che nell'uomo. Questo risultato può essere interpretato considerando che a differenza del muscolo scheletrico il miocardio non è mai a riposo: l'attività induce una diminuzione del PC tanto maggiore quanto maggiore è l'attività stessa. Da esperimenti eseguiti sul muscolo scheletrico è possibile calcolare che ad un valore di PC di 4 mMoli/kg corrisponde un consumo di ossigeno di 60-70 ml/kg·min che è circa la metà del massimo consumo di ossigeno del miocardio. In effetti il consumo di ossigeno del miocardio di un animale a riposo non ammonta che a circa 30 ml/kg·min [9, 10].

D'altra parte si poteva supporre che il miocardio contenesse meno fosfocreatina del muscolo scheletrico. Per altro la creatina totale (PC + C) nel miocardio è circa eguale a quella del muscolo scheletrico. Bisogna quindi ammettere che la reazione $PC \rightleftharpoons C + P$, nell'animale a riposo, è, nel miocardio spostata a destra, come in un muscolo scheletrico che venga sottoposto ad un lavoro più intenso.

Per effetto di questo notevole spostamento a destra della reazione, la quantità di energia che può provenire da una maggior scissione del PC, in altre parole il debito alattacido, è notevolmente minore per il miocardio che per il muscolo scheletrico. La massima caduta del fosfageneo nel miocardio di cane nel corso dell'ipossia sperimentale è stata infatti di circa 6 mMoli/kg, cioè circa il 40 % della massima caduta osservata nel muscolo scheletrico che si contrae fino all'esaurimento [2]. La glicolisi anaerobica appare essere la sorgente di gran lunga predominante per fornire l'energia per il metabolismo del miocardio in condizioni di anossia. E mentre il rapporto fra debito alattacido e lattacido nell'organismo in toto è di circa 1/2, nel miocardio ammonta a circa 1/6. Si può pertanto presumere che la capacità di produrre A.L. costituisca il fattore di gran lunga più importante nel mantenere in vita il miocardio in condizioni di anossia e quello sul quale si deve fare sostanziale affidamento per il suo recupero funzionale.

BIBLIOGRAFIA.

- [1] BERGSTRÖM J., *Local changes of ATP and Phosphorylcreatine in human muscle tissue in connection with exercise*, «Circ. Res.», XX-XXI Suppl. I 91-96 (1967).
- [2] CERRETELLI P., P. E. di PRAMPERO and J. PIIPER, *Energy balance of anaerobic work in the dog gastrocnemius muscle*, «Am. J. Physiol.» 1969, in press.
- [3] DANFORTH, H. W., S. NEAGLE and R. J. BING, *Effect of ischemia and reoxygenation on glycolytic reactions and Adenosintriphosphate in heart muscle*, «Circ. Res.», 8, 965-971 (1960).
- [4] FAWAZ G. and E. MANOUKIAN, *Steady state level of phosphocreatine in the heart*, «Circ. Res.», II, 115-118 (1962).
- [5] GERCKEN G. *Die quantitative enzymatische Dehydrierung von L(+) Lactat für die Mikroanalyse*, «Z. Physiol. Chem.», 320, 180-186 (1960).

- [6] GERCKEN G. *Stoffwechsel und Funktion des Gehirns und des Herzens in Abhängigkeit von der Durchblutung und Substratversorgung*. Hamburg: Habilitationsschrift 1964.
- [7] GERCKEN G. und P. HÜRTER; *Stationäre Metabolit-Konzentrationen im insuffizienten Säugetierherzen nach Monojodacetat und Natrium-fluorid-Vergiftung*, « Pflügers Arch. », 292, 100–117 (1966).
- [8] LAMPRECHT W., KLARWEIN, M. und LOHMANN E., *Untersuchungen über den Herzstoffwechsel. IV Der Stoffwechsel des Herzens bei experimentellem Kammerflimmern*, « Z. Physiol. Chem. », 328, 41 (1962).
- [9] LOCHNER W. und M. NASSERI, *Über den venosen Sauerstoffdruck, die Einstellung der Coronardurchblutung und den Kohlenhydratstoffwechsel des Herzens bei Muskelarbeit*, « Pflügers Arch. », 269 » (1959).
- [10] LOCHNER, W. und M. NASSERI, *Untersuchungen über den Herzstoffwechsel und die Coronardurchblutung insbesondere bei Dinitrophenolvergiftung*, « Pflügers Arch. », 271, 405–419 (1960).
- [11] MARGARIA R., P. CERRETELLI, P. E. di PRAMPERO, C. MASSARI and G. TORELLI, *Kinetics and mechanism of oxygen debt contraction in man*, « J. Appl. Physiol. », 18, 371–377 (1963).
- [12] MARGARIA R., P. CERRETELLI and F. MANGILI, *Balance and kinetics of anaerobic energy release during strenuous exercise in man*, « J. App. Physiol. », 19, 623–628 (1964).
- [13] MICHAL G., S. NEAGLE, H. W. DANFORTH and R. J. BING, *Metabolic changes in heart during anoxia*, « Am. J. Physiol. », 197, 1147–1151 (1959).
- [14] SEBENING F. (citato da LAMPRECHT W., *Substrate and energy metabolism in heart failure « Coronary circulation and energetics of the myocardium »*, pp. 186–199 (Karger, Basel–New York), (1967).
- [15] THORN W., ISSELHARD und B. MÜLDENER, *Glycogen-Glucose-und Milchsäuregehalt in Warmblüterorganen bei unterschiedlicher Versuchsanordnung und anoxischer Belastung, mit Hilfe optischer Fermentteste ermittelt*. « Biochem. Z. », 331, 545–562 (1959).
- [16] THORN W., G. PFLEIDERER, R. A. FROWEIN und I. ROSS., *Stoffwechselvorgänge im Gehirn bei akuter Anoxie akuter Ischämie und in der Erholung*, « Pflüg. Arch. », 261, 334–360 (1955).