
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI
RENDICONTI

ARNALDO ARDUINI, MARIA-GRAZIA ARDUINI

**Attività del n. genicolato laterale dorsale di Coniglio
in stati di anossia ed ipossia**

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 54 (1973), n.2, p. 299–304.*
Accademia Nazionale dei Lincei

<http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1973_8_54_2_299_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. — *Attività del n. genicolato laterale dorsale di Coniglio in stati di anossia ed ipossia* (*). Nota di ARNALDO ARDUINI e MARIA-GRAZIA ARDUINI, presentata (**) dal Socio G. C. PUPILLI.

SUMMARY. — In the rostrorhombic curarized Rabbit the effects of asphyxia (arresting the artificial ventilation) and of hypoxia (breathing O₂ 8% in N₂ 92%) on the unit activity of the lateral geniculate nucleus and on the EEG of the visual cortex have been investigated. Confirming the data of the literature, asphyxia induces electrical silence in a short time. Hypoxia, on the contrary, brings the activity in a stationary state characterized by a continuous firing of short bursts of spikes in the lateral geniculate, while the EEG activity shows only minor changes. This state may last as long as the hypoxia is maintained, up to 15 min in this research. Recovery, even respiring Oxygen, may require long time and be incomplete. A pattern of activity similar to that induced by hypoxia can be found occasionally during respiration with air. In this case hypoxia is no more apparently effective and the picture can be modified only by asphyxia which brings about electrical silence as usual. It is concluded with the working hypothesis that hypoxia may induce a change in the metabolism of the brain stabilizing it on a new level from which it can be displaced only by large disturbances, as total anoxia, or less predictably, by breathing air and oxygen.

Nella presente ricerca lo studio dell'attività di singoli neuroni in differenti stati di ossigenazione è stato intrapreso con lo scopo di studiare come la disponibilità di ossigeno influenzi la scarica di impulsi. Studi su questo problema, benchè non numerosi, non sono mancati (vedi bibliografia in [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]) ma le grandi differenze nelle tecniche e nei preparati utilizzati rendono questi risultati d'interpretazione controversa e ci hanno indotto a riprendere le ricerche. In questa Nota viene descritto solo un particolare aspetto delle conseguenze dell'ipossia sull'attività neuronale, la scarica a *burst* che compare caratteristicamente ad un certo stadio della evoluzione dell'ipossia [1, 3, 4]. Gli esperimenti sono stati condotti nel n. dorsale del corpo genicolato laterale del coniglio preparato con una sezione rostrorhombica del tronco dell'encefalo praticata in anestesia eterica. L'esperimento poteva, quindi, venire condotto nell'animale senza anestesia, immobilizzato con Sincurarina ed in respirazione artificiale (a circuito aperto). L'attività di singoli neuroni veniva registrata con microelettrodi di tungsteno, mentre l'elettrocorticogramma dell'area visiva dello stesso lato era registrato monopolarmente con elettrodo di cotone-AgCl.

L'anossia totale veniva ottenuta tramite l'arresto della pompa respiratoria. In tal caso, ovviamente, l'anossia era accompagnata da ipercapnia. L'ipossia veniva ottenuta facendo respirare all'animale Ossigeno all'8% in Azoto a pressione atmosferica. Occasionalmente, dopo un periodo di anossia od ipossia veniva fatto respirare Ossigeno al 30% in aria, sempre a pressione atmosferica, per facilitare il restaurarsi dell'attività normale.

(*) Lavoro eseguito nell'Istituto di Fisiologia Umana dell'Università di Parma.

(**) Nella seduta del 10 febbraio 1973.

Nel coniglio rostopontino l'attività elettrocorticale non differisce apprezzabilmente da quella del gatto nelle stesse condizioni. In assenza di stimolazione, nel genicolato laterale la scarica unitaria a *burst*, che è l'oggetto particolare di questo studio, sembra essere più frequente nel coniglio che nel gatto, poiché *bursts* possono essere presenti anche con elettrocorticogramma completamente desincronizzato.

Gli effetti della anossia ipercapnica, prodotta dalla interruzione della respirazione artificiale, sono quelli descritti nel gatto [1, 3, 4]. Essi compaiono precocemente, entro 15-20 sec in alcuni casi, o al massimo entro 45 sec. L'attività corticale mostra generalmente un progressivo rallentamento dei ritmi con un appiattimento che termina nel silenzio elettrico. L'attività unitaria non mostra che pochi cenni di attivazione iniziale (a differenza del Gatto *encéphale isolé* dove l'attivazione è di regola, ed a somiglianza del gatto con sezione diencefalica [5]) e diminuisce gradualmente, mentre le scariche isolate vengono progressivamente rimpiazzate da brevi *bursts*; 10-15 sec di

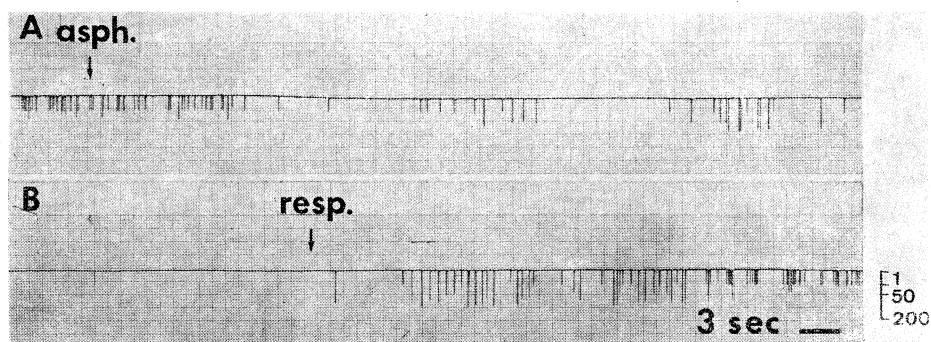


Fig. 1. - Tracciato su poligrafo a penna calda. In questa, e nelle successive figure, l'attività unitaria derivata dal microelettrodo attraversava un circuito Schmitt ed un generatore di impulsi rettangolari e, infine, un circuito integratore operativo con costante di tempo di 15 msec. Si ottenevano così impulsi di ampiezza proporzionale, non linearmente, alla frequenza oltre 50/sec. Ciò serviva a mettere in evidenza l'attività a *bursts* la cui frequenza era sempre elevata.

A: alla freccia inizio della asfissia per arresto della pompa respiratoria. B: di séguito ad A; alla freccia ripresa della respirazione artificiale. Da notare l'attività a *bursts* prima e dopo il silenzio elettrico.

silenzio in genere precedono la fase dei *bursts*. Tale attività può continuare per 10-30 sec, poi subentra il silenzio elettrico totale. Con la ripresa della respirazione l'attività unitaria ricompare, in genere, entro 10-20 sec. Anche questa prima attività postanossica è quasi totalmente rappresentata da *bursts*, una caratteristica già descritta per il Gatto [3]. Il tipo normale di scarica impiega 10-30 sec in più a comparire (fig. 1). Ovviamente, quando l'attività a *burst* è presente in abbondanza fin dall'inizio, soprattutto in presenza di ritmi elettrici sincronizzati, in respirazione normale, le modificazioni del tipo di scarica in anossia non sono visibili e si assiste unicamente alla graduale scomparsa dell'attività.

L'ipossia senza ipercapnia, ottenuta con miscela di Azoto 92 %-Ossigeno 8 %, produce risultati alquanto differenti da quelli osservati nel Gatto con le stesse miscele [3]. Innanzitutto, né l'attività corticale né quella unitaria giungono, se non raramente, al silenzio elettrico ma si stabiliscono, piuttosto, modificazioni della attività a carattere stabile. Dall'inizio dell'ipossia alla comparsa dei primi segni di mutamento intercorre un intervallo « libero » di variabile durata, in genere tra 1 e 2 min. Poi, mentre l'attività corticale viene di poco influenzata e mostra solo un rallentamento con comparsa di onde atipiche, segno di generica sofferenza cerebrale, l'attività unitaria viene

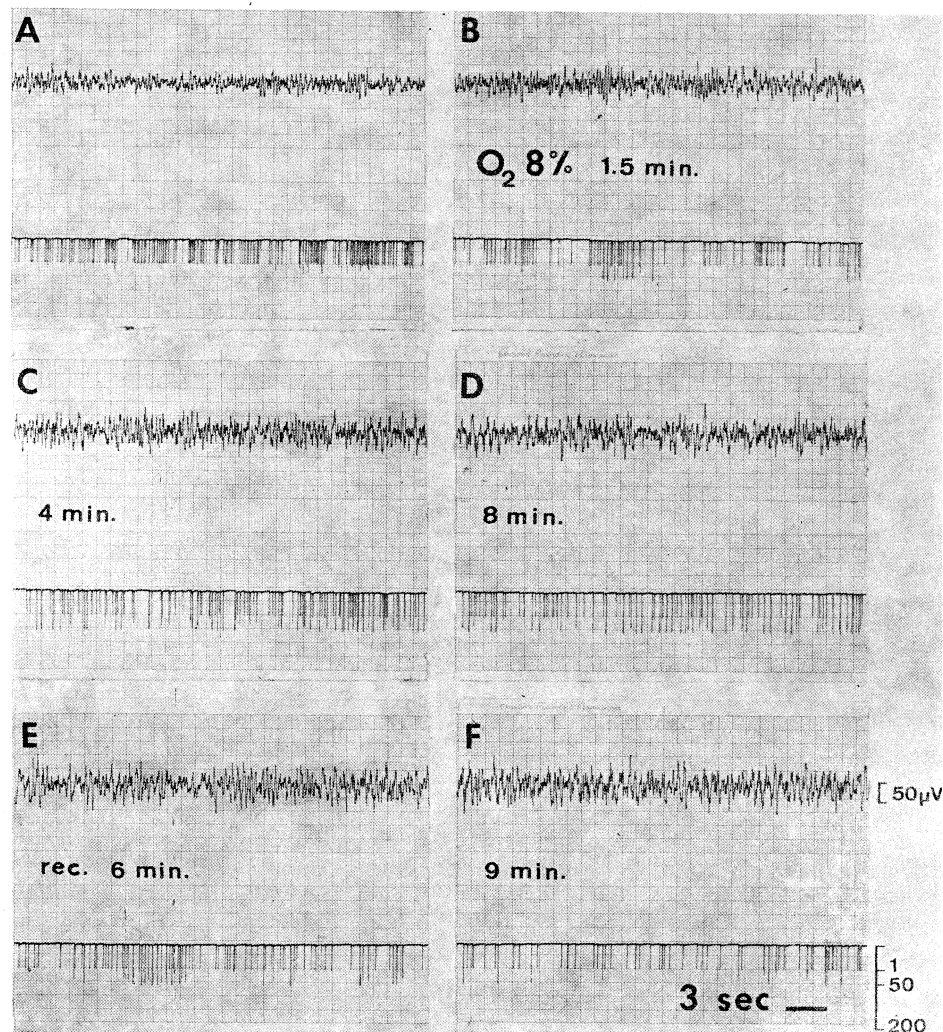


Fig. 2. — Tracciati superiori: elettrocorticogramma. Tracciati inferiori: attività unitaria integrata.

A: controllo. Tra A e B inizio della respirazione con O₂ 8 % in Azoto. B: dopo 1.5 min compaiono *bursts*. C: dopo 4 min attività a *burst* intensa. D: dopo 8 min attività a *burst* sempre intensa come in C. Tra D e E riprende la respirazione con Aria. E: in fase di recupero (rec.) dopo 6 min. F: dopo 9 min. L'attività a *burst* è molto diminuita.

ad essere progressivamente costituita da soli *bursts*. Questo stadio pare non progredire ulteriormente, almeno per le durate di ipossia mantenute in questi esperimenti, vale a dire da 3 a 15 min (fig. 2). Con la ripresa della respirazione in aria, anche se arricchita con Ossigeno, gli effetti regrediscono molto lentamente, tanto più quanto più lunga è stata la durata dell'ipossia e, talvolta, l'attività non accenna a tornare alla norma, almeno nel periodo di osservazione di 15-20 min.

In alcuni casi in cui già in respirazione con aria l'attività unitaria è quasi totalmente raggruppata in *bursts* la respirazione con Ossigeno 8 % non sembra introdurre mutamenti di sorta, così che non è possibile differenziare tra loro i quadri dell'attività prima, durante e dopo l'ipossia (fig. 3 A, B, C). In qualche caso si è proceduto a deafferentare il genicolato laterale enucleando l'occhio controlaterale due giorni prima della registrazione. L'attività a *bursts* è ancora presente nel genicolato così deafferentato, l'ipossia non riesce a modificarla, mentre l'anossia ipercapnica blocca ancora totalmente sia l'attività unitaria del genicolato deafferentato sia l'attività corticale (fig. 3 D, E, F).

La comparsa di attività a *bursts* sia dell'anossia ipercapnica sia nell'ipossia da respirazione di Ossigeno 8 % in Azoto è stata osservata come caratteristica costante dei neuroni delle cortecce visiva e motoria nel Gatto [1, 3], e dei neuroni spinali nel Ratto [7]. La uguale comparsa dei *bursts* nell'attività unitaria del genicolato laterale del Coniglio ci pare confermare come ci si trovi dinanzi ad una tappa obbligata nelle modificazioni indotte dalla carenza di Ossigeno e che questa, per di più, come nel Gatto, non sia legata alla presenza di ipercapnia. L'esclusione di buona parte del tronco dell'encefalo che, come nel Gatto [5], abolisce quasi interamente l'attivazione iniziale dell'attività unitaria conferma che questa particolare reazione a *bursts* è legata a modificazioni indotte dalla carenza di Ossigeno a livello dei singoli neuroni di ogni struttura [7] e non è legata all'interessamento di strutture attivanti (o deattivanti) ad azione generalizzata, quanto meno non a quelle troncoencefaliche. La presenza di attività a *burst* nel genicolato deafferentato può essere presa a prova che non si tratta di attivazione d'origine retinica. Non è impossibile, tuttavia, che la predominanza di attività a *burst* possa essere anche facilitata dall'ipossia del tronco dell'encefalo e dalla deafferentazione.

Di altra portata sembra l'osservazione che, nel Coniglio, lo stadio di attività a *bursts* può essere mantenuto per lungo tempo, mentre nel Gatto, sebbene le modificazioni dell'attività nell'ipossia da Ossigeno 8 % si sviluppano più lentamente [3], lo stadio a *bursts* è pur sempre un momento di passaggio nell'evoluzione dei mutamenti che portano al silenzio elettrico. In altre parole, nel Coniglio l'attività neuronale si stabilisce su uno stato stazionario per valori di ipossia che non sono tollerati dai neuroni del Gatto. La differenza potrebbe essere legata alla specie, indicando una maggiore vulnerabilità del Gatto all'ipossia nei confronti del Coniglio. D'altro lato, il raggiungimento di uno stato stazionario in ipossia, sulle cui caratteristiche funzionali al momento non possiamo che far congetture, fa supporre l'esistenza nei neuroni di un livello metabolico quantitativamente, o qualitativamente, diverso

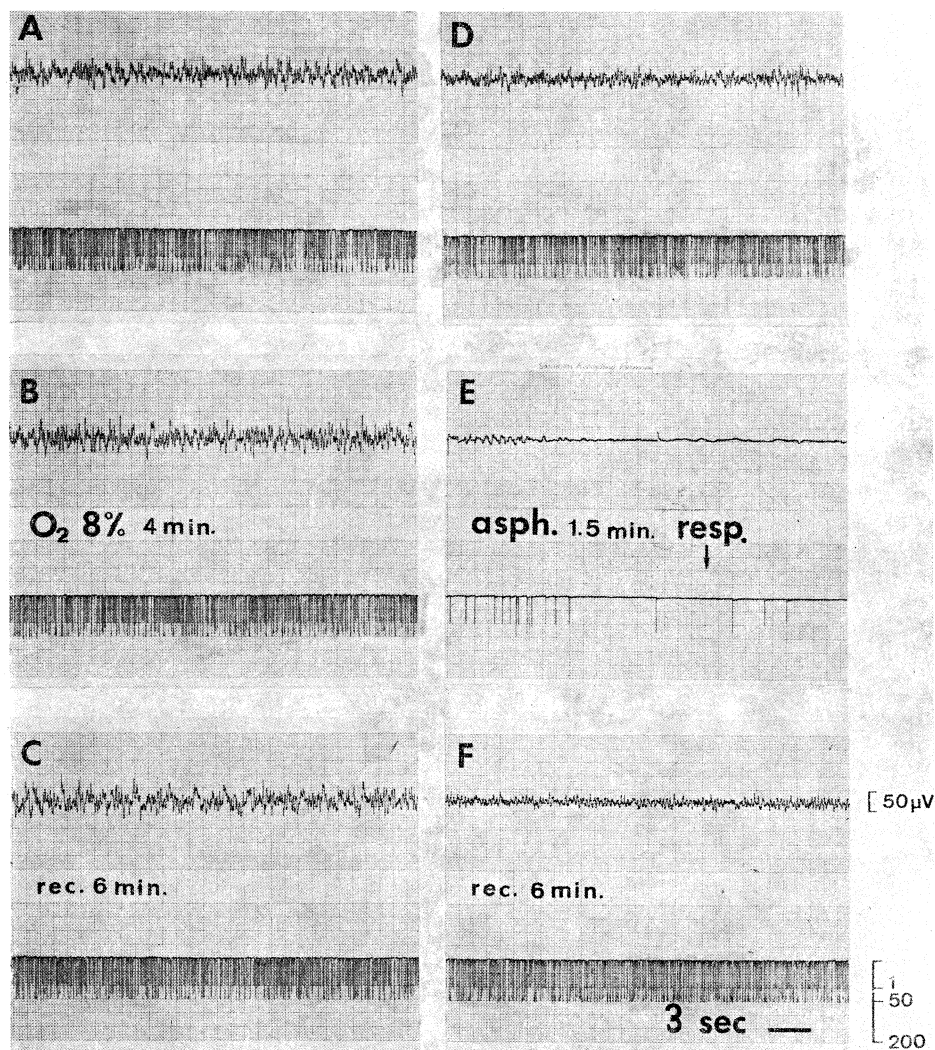


Fig. 3. — Tracciati come nella figura precedente.

A: controllo. Notare l'intensa attività a *burst* presente in respirazione con Aria. B: dopo 4 min. di respirazione con O₂ 8% in Azoto. L'attività elettrocorticografica è solo di poco rallentata ed aumentata d'ampiezza mentre l'attività unitaria non sembra aver subito modifiche. C: dopo 6 min di respirazione con Aria. Quadro di attività immutato. D-E-F: stesso animale dopo 30 min. Registrazione dalla corteccia e dal genicolato controlaterali all'occhio enucleato. D: controllo. E: dopo 1.5 min di asfissia per arresto della pompa respiratoria. Alla freccia riprende la respirazione artificiale. Notare l'estrema riduzione dell'attività che giunge fino al silenzio elettrico. F: dopo 6 min di recupero, confrontare con D.

e la possibilità di mantenerlo per lungo tempo apre svariate possibilità allo studio del metabolismo neuronale. Di conseguenza, un commento, ancora, merita l'osservazione dell'assenza di effetti dell'ipossia nei preparati che già in respirazione con aria mostrano attività neuronale predominante a tipo *burst*. Questo tipo di comportamento può essere conseguente a precedenti cicli di anossia o di ipossia, ma può anche comparire primitivamente. In

questi ultimi casi, ovviamente, la responsabilità di una inadeguata respirazione artificiale potrebbe essere preponderante. Tuttavia, questo fatto apre la interessante prospettiva che, già in partenza, in questi preparati alcune popolazioni di neuroni possano trovarsi in un particolare momento metabolico, per ipossia locale od altre cause, paragonabile a quello indotto dall'ipossia intenzionalmente provocata. Questo stato parrebbe essere notevolmente stabile, tanto da non essere ulteriormente modificabile, in modo prevedibile, che dà una anossia totale, mentre la respirazione con aria e Ossigeno molto spesso si dimostra inefficace.

BIBLIOGRAFIA

- [1] O. CREUTZFELDT, A. KASAMATSU e A. VAS-FERREIRA, *Aktivitätsänderungen einzelner corticaler Neurone im akute Sauerstoffmangel und ihre Beziehungen zum EEG bei Katzen*, « Pflüger's Arch. ges. Physiol. », 263, 647 (1957).
- [2] G. M. KOLMODIN e C. R. SKOGLUND, *Influence of asphyxia on membrane potential level and action potentials of spinal motor- and interneurons*, « Acta physiol. Scand. », 45, 1 (1959).
- [3] G. BAUMGARTNER, O. CREUTZFELDT e R. JUNG, *Microphysiology of cortical neurones in acute anoxia and in retinal ischemia*. In: J. S. Meyer e H. Gastaut (Eds) « Cerebral anoxia and the Electroencephalogram », pp. 5-34, Thomas, Springfield (1961).
- [4] O. CREUTZFELDT, J. BARK e G. H. FROMM, *Alterations in activity of cortical neurones during anesthesia compared with hypoxia*. In: J. S. Meyer e H. Gastaut (Eds) « Cerebral anoxia and the Electroencephalogram », pp. 35-45, Thomas, Springfield (1961).
- [5] P. DELL, A. HUGELIN e M. BONVALLET, *Effects of hypoxia on the reticular and cortical diffuse systems*. In: J. S. Meyer e H. Gastaut (Eds) « Cerebral anoxia and the Electroencephalogram », pp. 46-58, Thomas, Springfield (1961).
- [6] R. M. ECCLES, Y. LØYNING e T. OSHIMA, *Effects of hypoxia on the monosynaptic reflex pathway in the cat spinal cord*, « J. Neurophysiol. », 29, 315 (1966).
- [7] E. J. SPECKMANN, H. CASPARS e W. SOKOLOV, *Aktivitätsänderungen spinaler Neurone während und nach einer Asphyxie*, « Pflüger's Arch. ges. Physiol. », 319, 122 (1970).