
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI
RENDICONTI

ANTONIO FEDERICI, LINO GRANATA, ORESTE PINOTTI,
ANTONIO RIZZO

**Sul meccanismo della tachicardia prodotta da stimoli
emotivi naturali, nel cane**

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 63 (1977), n.5, p. 458–464.*
Accademia Nazionale dei Lincei

<http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1977_8_63_5_458_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. — *Sul meccanismo della tachicardia prodotta da stimoli emotivi naturali, nel cane*^(*). Nota di ANTONIO FEDERICI, LINO GRANATA, ORESTE PINOTTI e ANTONIO RIZZO, presentata^(**) dal Corrisp. O. PINOTTI.

SUMMARY. — In 5 unanesthetized dogs, previously trained to lie quietly, we have studied the patterns of heart rate (FC), arterial pressure (PA), mesenteric blood flow (FM) and mesenteric resistance ($RM = PA/FM$) during emotional stress induced by a sudden loud noise. The experiments have been repeated after chronic sympathetic blockade with guanethidine. Mean values of FC, PA and RM have been calculated during a 20 sec control period, and second by second during a 30 sec period after the stimulus.

The FC rises significantly and rapidly during the first 10 sec after the stimulus both in control and in treated dogs; in the latter, however, the rise in the first 7-8 sec after the stimulus is significantly smaller. In the control dogs RM and PA rise considerably together with FC. In the treated dogs RM and PA rise about 10 sec after the stimulus, probably as an effect of adrenal catecholamines.

It is suggested that during the first 10 sec after the stimulus the rise of FC is only partially due to a sympathetic action, a significant role being played by parasympathetic inhibition.

INTRODUZIONE

È ben noto che gli stati di eccitamento si accompagnano molto spesso ad un aumento della frequenza cardiaca; questo fenomeno è parte integrante di una serie di alterazioni cardio-circolatorie il cui significato funzionale è quello di « anticipare » le modificazioni della circolazione sanguigna che hanno luogo nell'esercizio fisico. In altre parole, tali reazioni vegetative devono essere considerate come una preparazione all'attacco o alla difesa di fronte ad un improvviso segnale di allarme.

La stimolazione elettrica dell'« area di difesa » dell'ipotalamo nell'animale in narcosi provoca quelle alterazioni circolatorie che sono tipiche nel lavoro muscolare (Corazza e Granata [3]) e negli stati di eccitamento. Per quanto attiene alla tachicardia indotta dalla stimolazione ipotalamica Bruno *et alii* [1] hanno potuto dimostrare che, almeno nell'animale in narcosi, essa è conseguente soltanto all'attivazione delle fibre simpatiche cardio-acceleratorie ma anche alla inibizione delle fibre vagali cardio-inibitrici.

Anche se la risposta finale, e cioè la tachicardia, è il risultato sia della stimolazione elettrica ipotalamica sia degli stati di eccitamento, non per questo è lecito concludere che un medesimo meccanismo di « innervazione reciproca »

(*) Lavoro eseguito negli Istituti di Fisiologia umana delle Università di Bari e di Torino col contributo del Consiglio Nazionale delle Ricerche.

(**) Nella seduta del 18 novembre 1977.

sia posto in atto a livello dei due centri antagonisti di regolazione cardiaca in ambedue le situazioni; quanto meno resta aperto il problema della importanza relativa di ciascuno dei due sistemi nel controllo della frequenza cardiaca.

Le due situazioni (stimolazione elettrica dell'ipotalamo nell'animale narcotizzato e stimolazione emotiva naturale) non sono sovrapponibili. È ben noto infatti che la narcosi altera sensibilmente la regolazione della frequenza cardiaca e che, d'altra parte, la stimolazione elettrica può attivare, nell'ipotalamo, cellule e/o vie nervose che non sono strettamente correlate con le reazioni emotive.

È per questo che si è ritenuto opportuno valutare l'importanza rispettiva delle fibre simpatiche e parasimpatiche cardiache iniziando tale studio con l'esame della tachicardia emotiva in animali normali ed in animali nei quali l'attività simpatica sia stata sicuramente e totalmente bloccata mediante farmaci che non alterano le loro condizioni fisiologiche.

METODO

La ricerca è stata condotta su 5 cani del peso di 16-25 kg, precedentemente allenati a rimanere tranquillamente coricati su di un fianco, su un materassino di gomma posto nel locale dove si sarebbero effettuati gli esperimenti. In anestesia generale (pentobarbitone sodico, 25 mg/kg) si praticava una laparotomia mediana per l'impianto di un catetere di polivinile nell'aorta, attraverso l'arteria frenico-addominale, per la derivazione della pressione arteriosa (PA), e di un trasduttore elettromagnetico (Biotronex) attorno all'arteria mesenterica superiore per la registrazione del flusso in tale vaso (FM). Distalmente al flussimetro veniva impiantata una cuffia pneumatica per effettuare, mediante la chiusura dell'arteria, l'azzeramento del flussimetro. Secondo una tecnica precedentemente descritta [6], attraverso il piloro veniva inserito a permanenza nel lume digiunale un sondino a due vie per la derivazione delle pressioni endointestinali. È infatti opinione comune che gli aumenti della pressione endointestinale causati dalla contrazione della parete del tubo digerente possano influenzare i valori del FM, con incremento della resistenza vascolare nell'arteria mesenterica (RM). È da notare tuttavia che, lo stress emotivo acuto nel cane si accompagna ad un'inibizione della motilità dell'intestino [7] e che, in ogni caso, la motilità spontanea intestinale provoca solo modesti aumenti della RM [4]. I cavi del trasduttore di flusso ed i cateteri, attraverso una incisione nella parete addominale laterale ed un tunnel sottocutaneo, venivano fatti fuoriuscire nella regione interscapolare. Veniva inoltre inserito a permanenza un catetere nella vena giugulare esterna per eventuali somministrazioni di farmaci. Dopo l'intervento veniva praticata terapia antibiotica. I cateteri erano quotidianamente lavati con soluzione fisiologica; dopo il lavaggio il catetere aortico era riempito di eparina. Le sedute sperimentali iniziavano circa dieci giorni dopo l'intervento, in ambiente silenzioso e in penombra. Tramite un amplificatore Biotronex e trasduttori di pressione Statham P 23, il FM, la PA e la pressione endointestinale venivano registrati

su un poligrafo EFM DR-8. Della PA e del FM era registrato il valore medio utilizzando lo smorzamento elettronico. In tutti gli esperimenti venivano registrati i movimenti respiratori utilizzando un pneumografo. Ad animale perfettamente tranquillo veniva prodotto un rumore violento e improvviso (per lo più colpi di pistola a salve) capace di suscitare uno stress emotivo acuto. Le manifestazioni comportamentali di tale stress sono state descritte in un precedente lavoro [2]. Per evitare fenomeni di abitudine la stimolazione non veniva effettuata più di quattro o cinque volte per ogni animale. Nei cinque cani studiati il medesimo esperimento è stato ripetuto dopo il blocco dell'ortosimpatico mediante guanetidina (5 mg/kg i.m. al giorno per 7-10 giorni). L'efficacia di tale trattamento nel bloccare la funzione simpatica è stata dimostrata da altri ricercatori [12]. Inoltre la guanetidina, che non attraversa la barriera ematoencefalica [5], non alterava nessuna delle reazioni comportamentali degli animali, nè il loro livello di vigilanza. Nei cinque cani sono stati provocati complessivamente 7 stress emotivi in condizioni basali e 10 dopo il trattamento con guanetidina. In ogni registrazione sono stati letti i valori medi della frequenza cardiaca (FC) e, mediante integrazione planimetrica, quelli della PA e del FM nei 20-30 sec immediatamente precedenti la stimolazione ed i valori, secondo per secondo, nei 30 sec subito seguenti. Dal 31° al 75° sec sono stati letti i valori medi su periodi di 5 sec. I valori della FC sono stati ricavati dalle curve della PA e del FM coll'ausilio di una lente «lupe» da 7 ingrandimenti dotata di una scala millimetrica. I valori di RM sono stati ricavati dividendo, in ognuno dei periodi di tempo considerati, il valore della PA (in mmHg) per quello del FM (in ml/min), ed espressi, trattandosi di rapporti, come variazioni percentuali rispetto al valore della RM trovato nel periodo immediatamente precedente lo stress. Dei sette esperimenti in condizioni basali e dei 10 dopo il trattamento farmacologico sono poi stati calcolati, per ognuno dei periodi di tempo presi in esame, le medie e gli intervalli fiduciali delle media ($P = 0.05$) di FC, RM e PA. I risultati sono riportati nella fig. 3 sotto forma grafica per meglio consentire l'analisi del loro andamento temporale. La non sovrapposizione dei segmenti indicanti gli intervalli fiduciali delle medie viene ritenuta indice di differenza significativa [9].

RISULTATI

Negli animali non trattati con guanetidina la stimolazione acustica era seguita da (figg. 1 e 3):

- a) un aumento rapido della PA già significativo al 3° sec rispetto alle condizioni di riposo, e ancora persistente al 75° sec;
- b) un notevole incremento della RM, con valori massimi al 4° e al 5° sec, seguito da una rapida caduta, da un secondo incremento e da un lento progressivo ritorno al valore di controllo;
- c) un notevole e rapido aumento della FC, significativo rispetto alle condizioni basali fra il 2° e l'8° sec, con picco massimo a 4° sec.

Nei medesimi animali, dopo il blocco adrenergico con guanetidina, in condizioni di riposo si aveva una modesta e non significativa diminuzione media di PA ed FC. Alla stimolazione acustica seguivano (figg. 2 e 3):

- a) oscillazioni non significative della PA;
- b) variazioni trascurabili della RM nei primi 10 sec e solo lievi aumenti di essa dal 10° al 30° sec;
- c) un pronto e protratto incremento della FC, significativo rispetto alle condizioni di riposo dal 2° al 14° sec, nettamente e significativamente inferiore a quello che si aveva prima del trattamento con guanetidina.

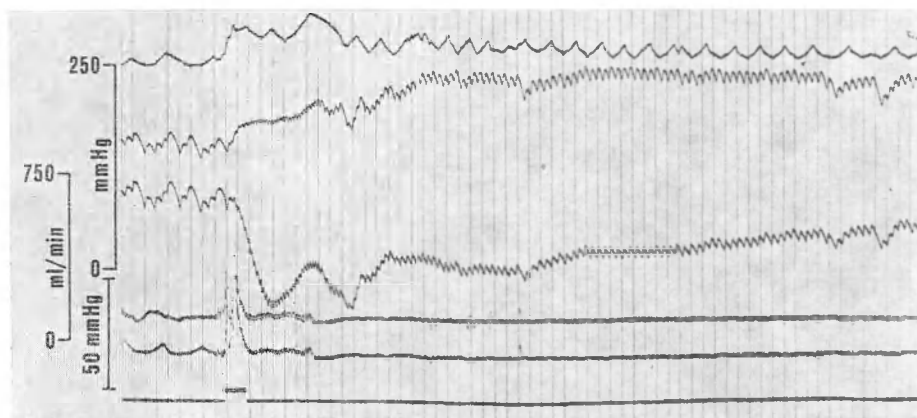


Fig. 1. - Cane di 22 kg. Dall'alto in basso: respirazione, pressione arteriosa media, flusso medio nell'arteria mesenterica superiore, pressioni endoluminali derivate da due punti del digiuno distanti tra loro 10 cm, linea di base sulla quale è segnato il momento dell'esplosione di due colpi di pistola. Distanza tra le linee verticali: 1 sec.

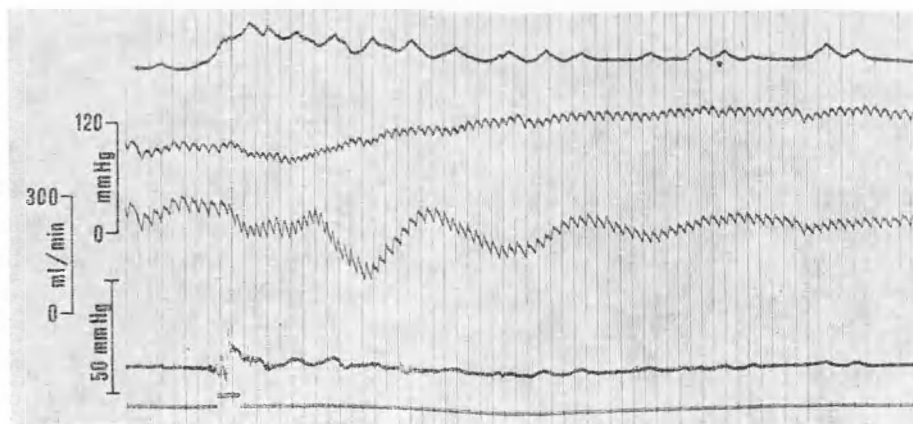


Fig. 2. - Dall'alto in basso: come nella fig. 1. Il cane è il medesimo, dopo trattamento con guanetidina. Distanza tra le linee verticali: 1 sec.

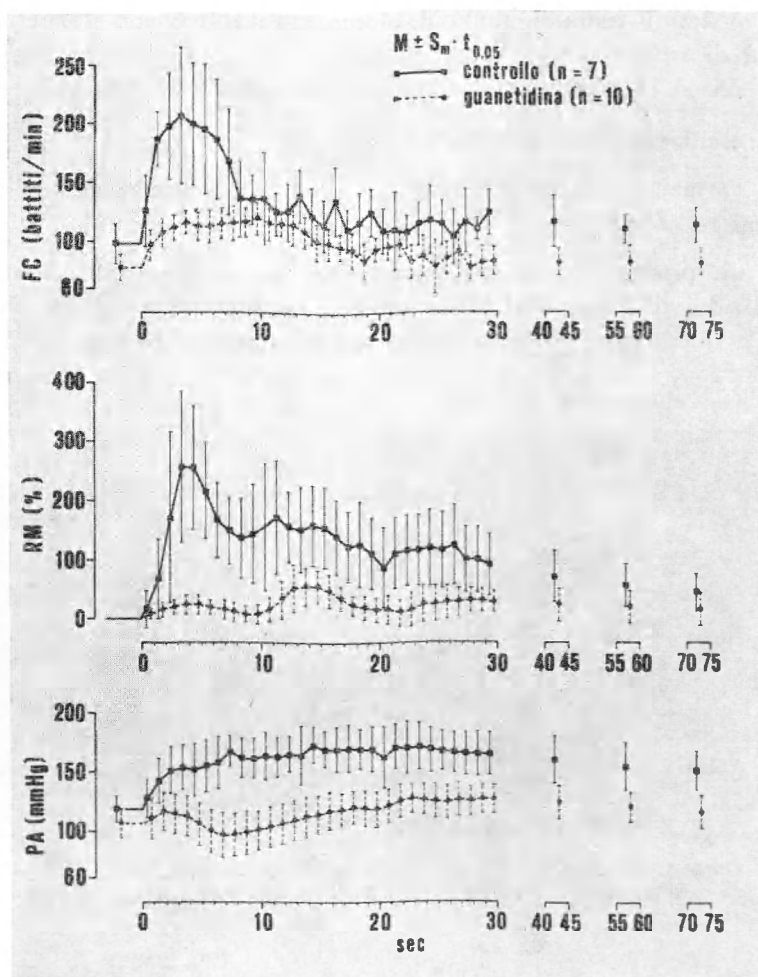


Fig. 3. - Andamento medio della FC, della RM e della PA, prima (7 esperimenti) e dopo (10 esperimenti) trattamento con guanetidina. Stress emotivo acuto prodotto al tempo zero.

CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI

I nostri dati indicano chiaramente che dopo lo stimolo acustico la FC aumenta in modo rilevante sia prima che dopo il trattamento con guanetidina, e che nei primi 7-8 sec tale aumento è significativamente differente nelle due condizioni sperimentali. In concomitanza coll'aumento della FC si registra prima del trattamento, un notevole incremento della RM insieme ad un più graduale e sostenuto aumento della PA. Negli animali trattati sia la RM che la PA aumentano solo dopo 10 sec dallo stimolo, quando la FC comincia ormai a tornare verso i valori di base. Considerando le variazioni di RM un buon indice della funzione ortosimpatica [2], possiamo ritenere che nei cani trattati con guanetidina tale funzione sia praticamente immodificata nei primi 10 sec

successivi allo stimolo acustico, e che pertanto l'aumento della FC occorrente nel medesimo lasso di tempo in questi animali si possa attribuire ad una inibizione del tono vagale indotta dallo stress emotivo. Tale opinione è anche avvalorata dalla prontezza, identica a quella riscontrata negli animali con funzione adrenergica integra, con la quale compare la tachicardia, essendo noto che solo un modificato tono vagale può provocare rapidi mutamenti della FC [11, 13]. D'altro canto non appare possibile che tale aumento della FC possa essere causato dalle catecolamine liberate dai surreni, essendo stato dimostrato che nel cane, dopo stimolo acustico, esse non influenzano la FC se non dopo 10 sec circa [10]. È probabile che esse siano invece responsabili dell'aumento della RM e della PA che, dopo il trattamento con guanetidina, compare appunto a distanza di 10 sec dalla stimolazione. L'aumento della FC, significativamente più rilevante, che si ha prima del trattamento con guanetidina sarebbe invece da attribuirsi all'interagire, in condizioni fisiologiche, dell'ortosimpatico e del parasimpatico. La forma delle curve esprimenti l'andamento della FC (fig. 3) farebbe pensare che, nell'animale intatto, la risposta vegetativa allo stress emotivo si componga di una attivazione ortosimpatica, di durata non superiore ai 10 sec, sovrapposta ad una inibizione parasimpatica più duratura, e che quest'ultima non venga modificata dal trattamento. Peraltro, tale ipotesi può essere sostenuta senza ulteriori sperimentazioni. In altri termini, se possiamo ragionevolmente ipotizzare che lo stress emotivo acuto produca sia una attivazione dell'ortosimpatico che un'inibizione del parasimpatico, almeno per quanto riguarda gli effetti cardiovascolari, i nostri dati preliminari non ci consentono di fare ipotesi sugli aspetti quantitativi del fenomeno. Gli effetti delle due branche neurovegetative a livello cardiovascolare non sembrano sommarsi algebricamente, quanto interagire con modalità poco note [8]. Non è quindi possibile affermare che la differenza tra gli aumenti della FC prima e dopo trattamento farmacologico rappresenti una misura degli effetti del solo ortosimpatico, né che l'aumento della FC dopo trattamento rappresenti una misura degli effetti dell'inibizione vagale.

BIBLIOGRAFIA

- [1] F. BRUNO, M. GUAZZI e O. PINOTTI (1961) - *On the mechanism of the tachycardia produced by electrical stimulation of the posterior hypothalamus*, « Arch. ital. Biol. », 99, 68-87.
- [2] E. CARAFFA BRAGA, L. GRANATA e O. PINOTTI (1973) - *Changes in blood-flow distribution during acute emotional stress in dogs*, « Pflügers Arch. », 339, 203-216.
- [3] R. CORAZZA e L. GRANATA (1963) - *Ipotalamo e riflessi carotidei nella regolazione del flusso ematico in alcuni territori vascolari*, « Arch. Sci. biol. », 47, 259-274.
- [4] A. FEDERICI, L. GRANATA, R. LEOMANNI, A. MARTINELLI, S. MARZOTTA, G. MONA, D. RUCCIA e G. SORRENTINO - *Intraluminal pressure of the jejunum and mesenteric vascular resistance in the conscious resting dog*, « Boll. Soc. it. Biol. sper. » (in stampa).
- [5] L. S. GOODMAN e A. GILMAN (1971) - *The pharmacological basis of therapeutics*. Mac Millan, London.
- [6] L. GRANATA, D. LEONE, F. PACCIONE e E. RUCCI (1973) - *Metodo per lo studio della funzione motoria dell'intestino in animali non narcotizzati*, « Boll. Soc. it. Biol. sper. », 49, 832-835.

-
- [7] L. GRANATA, D. LEONE, F. PACCIONE e D. RUCCIA (1973) - *Changes in jejunal motility during emotional reactions*, «Arch. Sci. biol.», 57, 87-97.
- [8] M. N. LEVY (1971) - *Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart*, «Circ. Res.», 29, 437-445.
- [9] L. LISON (1961) - *Statistica applicata alla biologia sperimentale*. Ambrosiana, Milano.
- [10] M. I. M. NOBLE, J. STUBBS, D. TRENCHARD, W. ELSE, J. H. EISELE e A. GUZ (1972) - *Left ventricular performance in the conscious dog with chronically denervated heart*, «Cardiovascular Res.», 6, 457-477.
- [11] A. M. SCHER e A. C. YOUNG (1970) - *Reflex control of heart rate in the unanesthetized dog*, «Amer. J. Physiol.», 218, 780-789.
- [12] S. F. VATNER, D. FRANKLIN, L. VAN CITTERS e E. BRAUNWALD (1970) - *Effects of carotid sinus nerve stimulation on the coronary circulation of the conscious dog*, «Circ. Res.», 27, 11-21.
- [13] H. R. WARNER e A. COX (1962) - *A mathematical model of heart rate control by sympathetic and vagus efferent information*, «J. appl. Physiol.», 17, 349-358.