

75. A. CARPI e M. VIRNO. — Effetti delle iniezioni intra-arteriose di adrenalina, istamina e acetilcolina sulla circolazione cerebrale ed extra-cerebrale del cane.

Riassunto. — Nel cane cloralosato sono state somministrate piccole dosi di adrenalina, istamina, acetilcolina per via intra-arteriosa (carotide interna, vertebrale e linguale) e per via endovenosa: gli effetti esercitati da queste sostanze sul territorio extra e intracranico sono stati studiati con la registrazione del pletismogramma nasale, del flusso ematico linguale e della pressione giugulare periferica (misurata con un catetere introdotto nella vena giugulare esterna e spinto in direzione periferica fino in prossimità del foro temporale).

In accordo con i risultati precedentemente descritti le reazioni vasomotrici extracraniche non determinano alcuna significativa modificazione della pressione giugulare periferica la quale, al contrario, è un indice sensibile e selettivo delle reazioni vascolari intracraniche.

Résumé. — Les recherches ont été réalisées dans le but de comparer les effets vasomoteurs provoqués par l'administration de faibles doses d'adrénaline, d'histamine et d'acétylcholine, introduites dans la carotide interne, l'artère vertébrale, l'artère linguale ou la veine saphène du chien, sur différents territoires vasculaires intra- et extra-crâniens, chez des chiens chez lesquels on enregistrait simultanément la pression veineuse jugulaire périphérique (mesurée à travers un cathéter pénétrant au voisinage de l'embouchure de la veine cérébrale supérieure), le débit de la veine linguale inférieure, et le phéthysmogramme des cavités nasales.

Les résultats obtenus permettent de conclure que, conformément aux résultats précédemment rapportés, les réactions vasomotrices des territoires extracrâniens n'exercent pratiquement aucune influence sur la pression jugulaire périphérique, qui constitue au contraire un test sensible des variations de la circulation cérébrale.

Summary. — In the dog under chloralose anesthesia have been injected small doses of adrenaline, histamine and acetylcholine in the internal carotid-, lingual-, vertebral artery or in the saphenous vein. The effects exerted by the intra-arterial and intravenous injections on the intra- and extra-cranial vessels have been studied by registering the nasal cavity plethysmogram, the tongue venous outflow and the peri-

pheral jugular pressure. This latter was measured by means of a catheter introduced in the external jugular vein and manipulated for entering in the internal maxillary vein in order to reach as near as possible the orifice of the temporal foramen.

According to the previously reported observations the results obtained show that the vasomotor reactions of the extracranial vessels did not exert any influence on the peripheral jugular pressure. This latter enables, on the contrary, variations in the cerebral circulation to be registered.

Zusammenfassung. — Die Wirkung am intra- und extra-craniellen Kreislauf kleiner Dosen Adrenalin, Histamin, Acetylcholin in der Arteria carotis interna, Arteria vertebralis, Arteria lingualis und Vena sapheua verabreicht, wurde beim Hund in Chloralose Narkose untersucht; der Blutausfluss der Zunge und das Nasenhöhlenplethysmogramm wurden gleichzeitig registriert mit dem peripherischen jugularis Venendruck der, durch einen in Vena jugularis externa eingeführten und peripherisch neben dem Foramen temporalis vorgeschobenen Katheter, gemessen wurde.

Uebereinstimmend mit früheren Beobachtungen, haben die Reaktionen des extracraniellen Kreislaufs keinen Einfluss auf den peripherischen jugularis Venendruck, dessen Schwankungen, in Gegenteil, mit den intracraniellen Kreislaufreaktionen eng verbunden sind.

Lo studio sperimentale della circolazione cerebrale ha sempre offerto notevoli difficoltà di realizzazione dipendenti in primo luogo dalle particolarità anatomiche del distretto circolatorio cefalico. La molteplicità delle vie ematiche afferenti ed efferenti e le ampie comunicazioni anastomotiche fra distretto circolatorio intracranico ed extracranico hanno costretto lo sperimentatore ad applicare tecniche di registrazione del flusso ematico sempre più complesse e traumatizzanti [BOUCKAERT e JOURDAN ⁽¹⁾; GREEN e DENISON ⁽²⁾; SCHMIDT e coll. ⁽³⁾]: se queste hanno il vantaggio di permettere una sicura misura del flusso ematico endocranico è indubbio che il significato fisiologico e farmacologico dei risultati così ottenuti possa essere messo in discussione quando si consideri la grande labilità non solo di alcune funzioni del sistema nervoso centrale [INGVAR ⁽⁴⁾], ma anche di varie reazioni vascolari cerebrali [INGVAR e SÖDERBERG ⁽⁵⁾; SCHMIDT e coll. ⁽³⁾; SÖDERBERG ⁽⁶⁾].

Molte di queste difficoltà sono state superate con l'introduzione nella pratica clinico-sperimentale della tecnica al protossido di azoto [KETY (7)]; essa d'altra parte ha lo svantaggio di non permettere una misura continua del flusso ematico cerebrale e delle sue variazioni istantanee indotte da agenti fisiologici o farmacologici: probabilmente per questa ragione e per alcuni problemi di ordine tecnico (difficoltà del prelievo di sangue venoso endocranico) tale metodo ha finora trovato scarsa applicazione nel campo della sperimentazione animale [ABREU e coll. (8); FERUGLIO e coll. (9); RUJU (10)].

Per queste ragioni siamo stati indotti a rivalutare ed a perfezionare un metodo di studio che, pur essendo di facile esecuzione e non comportando alcun grave traumatismo chirurgico, permette di ottenere chiare indicazioni sul comportamento della circolazione cerebrale del cane: la misura della pressione venosa intracranica non solo offre infatti la possibilità di conoscere il tipo di risposta vascolare che diversi agenti fisiologici o farmacologici determinano a livello cerebrale, ma rappresenta anche una indicazione in un certo senso « assoluta » e confrontabile quindi nei diversi animali, dell'entità del regime circolatorio cerebrale. Queste conclusioni si basano su alcune osservazioni sperimentali [BOVET e coll., (11); CARPI e VIRNO (12)] che si possono sintetizzare nei seguenti punti:

1) i farmaci vasoattivi (adrenalina, istamina) determinano variazioni opposte della pressione arteriosa e di quella venosa cefalica senza modificare i valori pressori venosi sistemici: questo indica una genesi periferica delle modificazioni della pressione venosa intracranica;

2) esiste uno stretto parallelismo fra i valori della pressione venosa cefalica e quelli del deflusso ematico cerebrale: è dunque evidente il legame che unisce la pressione venosa intracranica al regime circolatorio cerebrale;

3) diversi farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (analettici, narcotici) hanno un'influenza sulla pressione venosa cefalica e possono modificare le sue risposte ai farmaci vasoattivi senza influenzare le reazioni vascolari extracraniche agli stessi farmaci: è questo un valido indizio che la pressione venosa cefalica è in rapporto esclusivamente con il regime circolatorio endocranico.

E' comunque evidente che una ulteriore documentazione sperimentale il più possibile diretta delle conclusioni finora tratte dalle osservazioni già pubblicate può certamente riuscire utile per dirimere eventuali

obbiezioni soprattutto nei riguardi dell'indipendenza della pressione venosa cefalica dalle reazioni vascolari extracraniche. Ad ulteriore sostegno di queste conclusioni è ora possibile portare una serie di documenti sperimentali ottenuti con la somministrazione intra-arteriosa di farmaci dotati di azione vascolare diretta.

METODI

Come nei nostri precedenti lavori la pressione venosa cefalica è stata misurata nel cane cloralosato (80-120 mg/Kg e.v.) mediante un catetere in polietilene introdotto nella giugulare esterna e spinto in direzione periferica, attraverso la mascellare interna, in prossimità dello sbocco della vena cerebrale superiore. Il catetere era collegato con un manometro ad acqua: gli spostamenti di livello della colonna liquida manometrica erano registrati con metodo ottico [CONDORELLI (¹³)] insieme agli spostamenti della penna di un manometro a mercurio connesso con l'arteria femorale.

Il pletismogramma delle cavità nasali è stato ottenuto secondo una modificazione del classico metodo di François Frank [BOVER e coll. (¹¹)].

Il deflusso ematico linguale è stato misurato nel cane trattato con una sostanza eparino-simile (X 50 Geygy, 20 mg/Kg) mediante un contagocce a relais elettronico collegato alla vena linguale inferiore tramite un catetere in polivinile; il sangue defluente, dopo aver attraversato il contagocce, veniva reinfuso nell'animale ad una velocità mantenuta automaticamente adeguata al ritmo del deflusso. La registrazione era ottenuta mediante un sommatore di Fleisch comandato dal contagocce e regolato per un ritorno a zero ogni 15 secondi.

Le iniezioni intra-arteriose sono state praticate, in una prima serie di esperienze, per mezzo di un catetere in polivinile del diametro interno di 1 mm introdotto nella parte periferica dell'arteria vertebrale (Fig. 1) che veniva isolata alla base del collo a livello del processo trasverso della VII vertebra cervicale. Il catetere, della lunghezza di 12 cm. veniva spinto il più possibile in direzione periferica: data l'assenza di circolazione attiva nell'arteria così incannulata, l'iniezione delle sostanze studiate veniva fatta seguire da una somministrazione di soluzione fisiologica in quantità sufficiente a introdurre il farmaco nel torrente circolatorio sostenuto dalla vertebrale controlaterale; il volume totale dei liquidi iniettati non ha mai superato i 2 cm³.

In una seconda serie di esperienze sono state praticate iniezioni nel-

l'arteria carotide interna e nell'arteria linguale omolaterali (Fig. 1). Entrambi i vasi venivano raggiunti mediante cateteri del diametro interno di 0.5 mm introdotti attraverso l'arteria tiroidea nella carotide

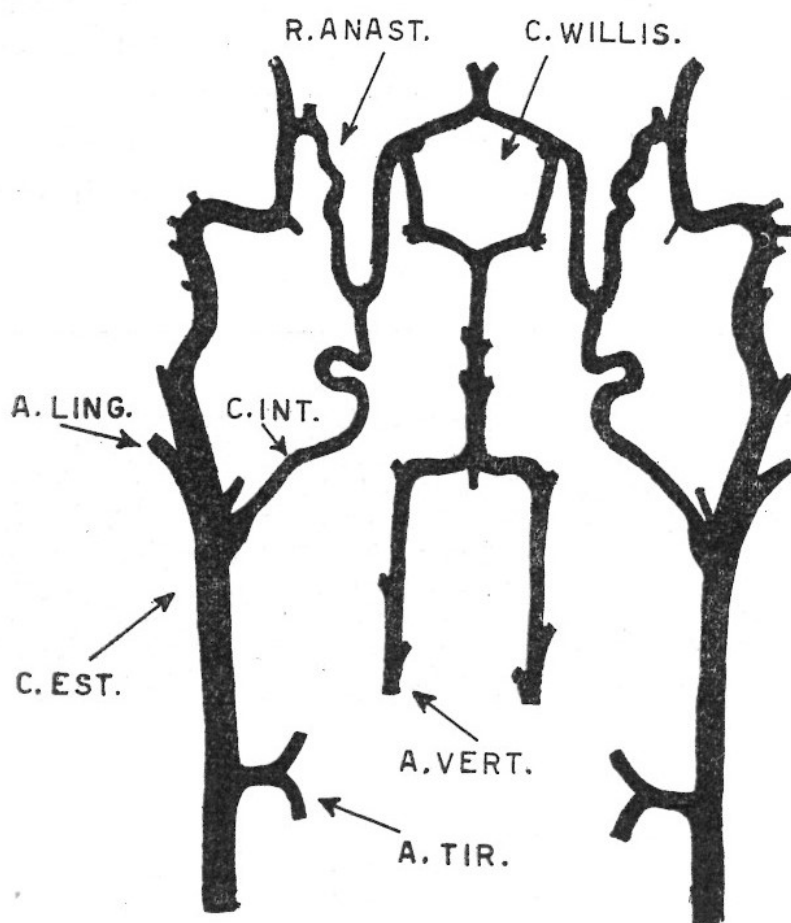


Fig. 1. - Schema del sistema arterioso cefalico del cane.

comune e guidati poi in direzione periferica fino a penetrare per un tratto di 2 cm nell'arteria carotide interna o, rispettivamente, nell'arteria linguale. In questo caso, essendo ancora presente una attiva circolazione nei vasi incannulati, il volume totale del liquido iniettato non è mai stato superiore ai 0,8 cm³.

In tutte le esperienze sono state praticate ripetute iniezioni intra-arteriose di controllo con soluzione fisiologica, per escludere l'eventuale sovrapposizione di effetti aspecifici di natura idrodinamica: essi sono sempre stati assenti quando le quantità di liquido iniettate erano contenute nei limiti già detti e quando la durata dell'iniezione era dell'ordine di 5-8 secondi.

RISULTATI

A) SOMMINISTRAZIONI INTRA-VERTEBRALI.

Da un punto di vista qualitativo gli effetti esercitati sulla pressione giugulare periferica dall'adrenalina, acetilcolina e istamina iniettate per questa via sono sovrapponibili a quelli che le stesse sostanze esercitano quando vengano somministrate per via endovenosa: l'adrenalina (Fig. 2) determina quindi una tipica risposta di carattere vaso-

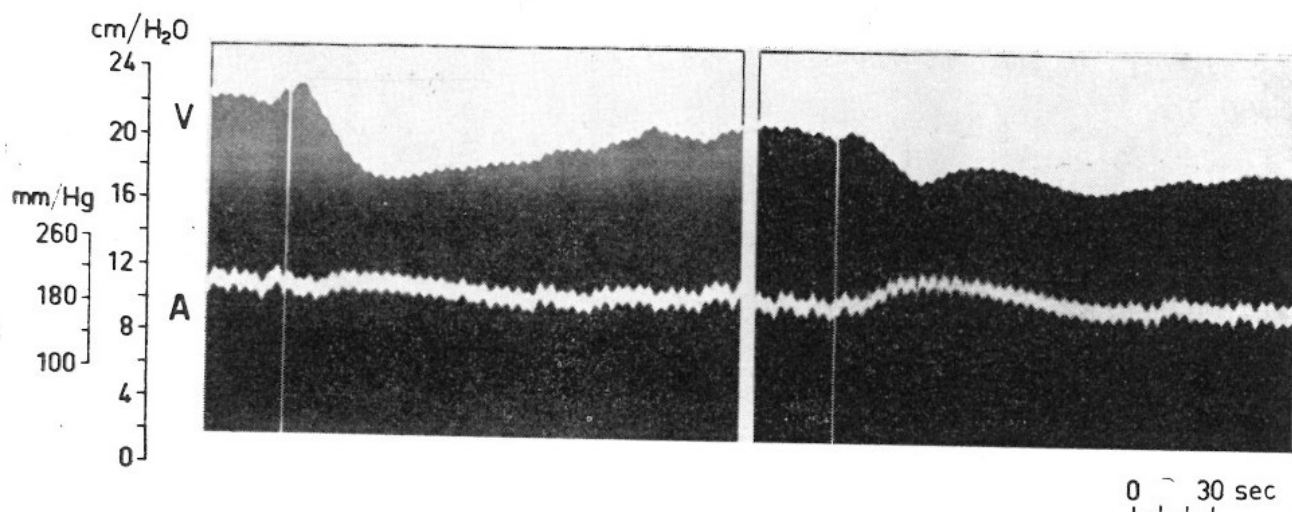


Fig. 2. - Effetti sulla pressione giugulare periferica di una stessa dose di adrenalina iniettata per via intra-arteriosa (arteria vertebrale) e per via endovenosa. Cane ♀ 8 Kg (30-4-1958), anestesia cloralosica (100 mg/Kg i. v.).

A: pressione arteriosa alla femorale (mm/Hg); V: pressione giugulare periferica (cm/H₂O).

Al I segnale: adrenalina 5 µg totali intravertebrali.

Al II segnale: adrenalina 5 µg totali endovena.

costrittore (caduta della pressione venosa cefalica) mentre l'acetilcolina (Fig. 3) e l'istamina (Fig. 4) provocano evidenti effetti vasodilatatori (aumento della pressione giugulare periferica). Le dosi efficaci sono comprese fra 1 e 5 µg totali per adrenalina e istamina, fra 2.5 e 10 µg totali per l'acetilcolina.

Alcuni aspetti caratteristici differenziano le risposte giugulari alla somministrazione intra-arteriosa da quelle ottenute con iniezioni endovenose. A parità di dose gli effetti della somministrazione intra-arteriosa sono sempre più intensi di quelli che derivano dall'iniezione endovenosa; in secondo luogo le risposte alla somministrazione intra-arteriosa sono pressoché immediate e raggiungono rapidamente il loro

pieno sviluppo: viceversa gli effetti ottenuti con la somministrazione endovenosa sono più tardivi e più lenti ad instaurarsi. Infine l'iniezione intravertebrale dei farmaci alle dosi già precisate non si accompagna ad alcuna costante variazione della pressione arteriosa, mentre l'iniezione

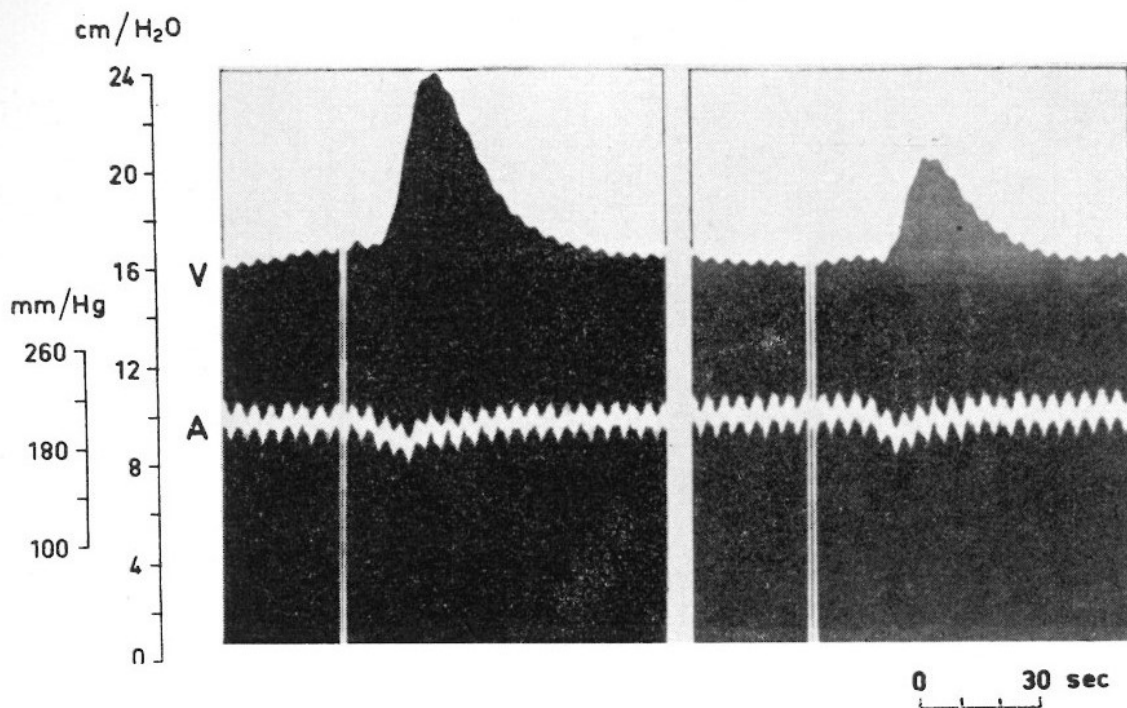


Fig. 3. - Effetti sulla pressione giugulare periferica di una stessa dose di acetilcolina iniettata per via intra-arteriosa (arteria vertebrale) e per via endovenosa.

Cane ♀ 8 Kg (30-4-1958), anestesia cloralosica (100 mg/Kg i. v.).

A: pressione arteriosa alla femorale (mm/Hg); V: pressione giugulare periferica (cm/H₂O).

Al I segnale: acetilcolina 10 μ g totali intravertebrali.

Al II segnale: acetilcolina 10 μ g totali endovena.

endovenosa delle stesse dosi porta regolarmente ad effetti pressori nel caso dell'adrenalina, o ipotensivi nel caso dell'acetilcolina e dell'istamina. Le figure 2, 3 e 4 documentano chiaramente i risultati descritti.

B) SOMMINISTRAZIONI NELL'ARTERIA CAROTIDE INTERNA E NELL'ARTERIA LINGUALE.

Gli effetti della somministrazione in carotide interna delle tre sostanze studiate sono sovrapponibili, per quanto riguarda le dosi attive ed i caratteri delle risposte vascolari, a quelli già descritti a proposito delle somministrazioni per via intravertebrale. In questa serie di espe-

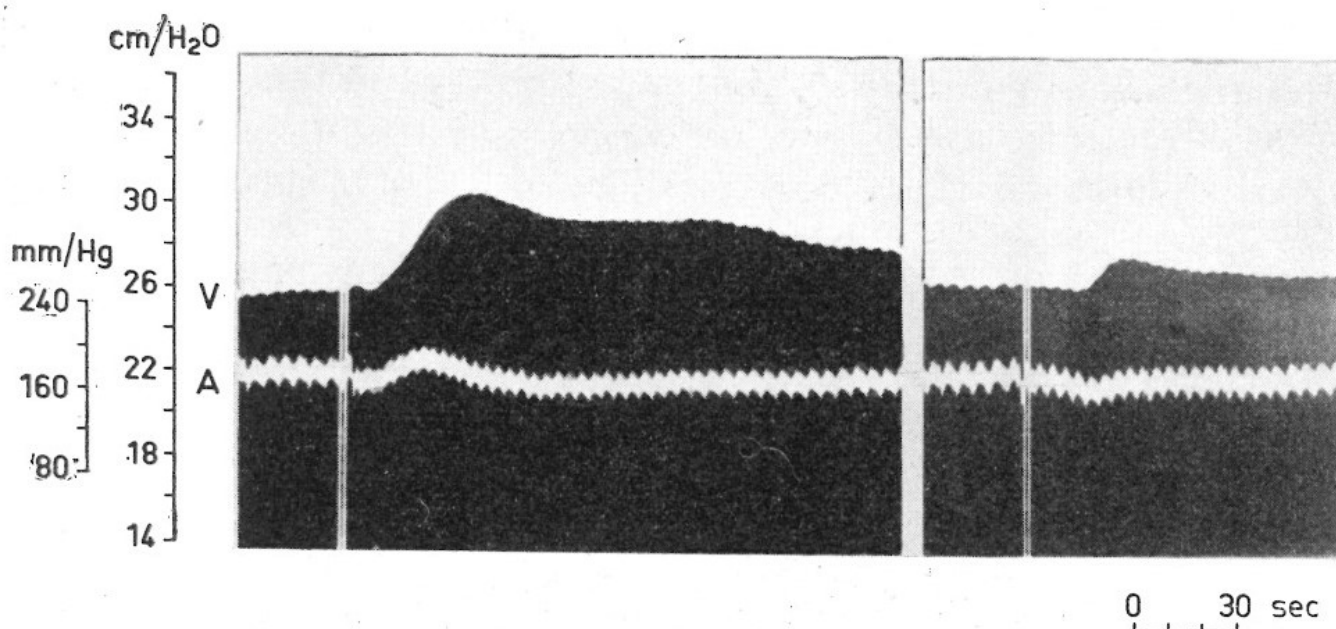


Fig. 4. - Effetti sulla pressione giugulare periferica di una stessa dose di istamina iniettata per via intra-arteriosa (arteria vertebrale) e per via endovenosa.

Cane ♀ 18 Kg (2-3-1938), anestesia cloralosica (100 mg/Kg i. v.).

A: pressione arteriosa alla femorale (mm/Hg); V: pressione giugulare periferica (cm/H₂O).

Al I segnale: istamina 5 µg totali intravertebrali.

Al II segnale: istamina 5 µg totali endovena.

rienze meritano particolare attenzione i risultati ottenuti confrontando gli effetti vascolari cefalici che le sostanze vasoattive determinano quando vengano iniettate nella carotide interna e nell'arteria linguale. Nessuna significativa variazione della pressione giugulare periferica si os-

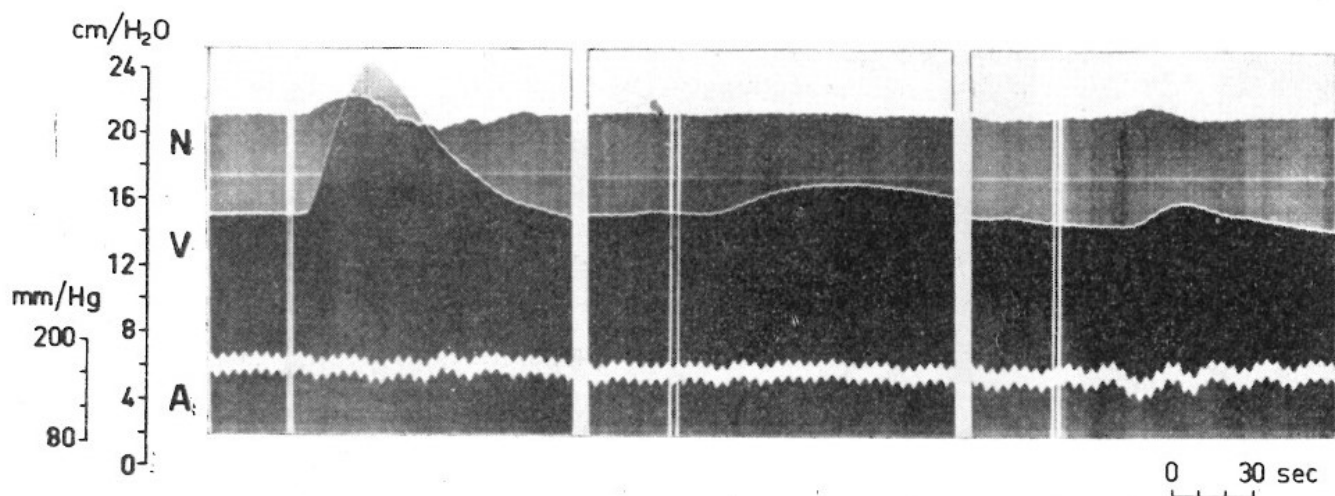


Fig. 5. - Effetti sulla pressione giugulare periferica e sul pletismogramma delle cavità nasali di una stessa dose di istamina iniettata per via intra-arteriosa (carotide interna, linguale) e per via endovenosa.

Cane ♂ 19 Kg (23-6-1938), anestesia cloralosica (120 mg/Kg i. v.).

A: pressione arteriosa alla femorale (mm/Hg); V: pressione giugulare periferica (cm/H₂O); N: pletismogramma nasale.

Al I segnale: istamina 5 µg totali in carotide interna.

Al II segnale: istamina 5 µg totali intralinguali.

Al III segnale: istamina 5 µg totali endovena.

serva quando adrenalina, istamina e acetilcolina siano iniettate nell'arteria linguale alla stessa dose che risultava attiva con la somministrazione nella carotide interna (Figg. 4 e 5).

La contemporanea registrazione delle reazioni vascolari extra-craniche ha messo in evidenza come le risposte della pressione venosa cefalica possano essere largamente indipendenti da eventuali reazioni vascolari della mucosa nasale (Fig. 5) confermando quanto era già stato osservato in particolari condizioni sperimentali [BOVET e coll. (¹¹)]; in secondo luogo si è constatato che la pressione giugulare periferica non viene minimamente influenzata dalle intense variazioni del regime circolatorio che la somministrazione nell'arteria linguale dei farmaci vasoattivi determina nell'omonimo distretto extracranico (Fig. 6).

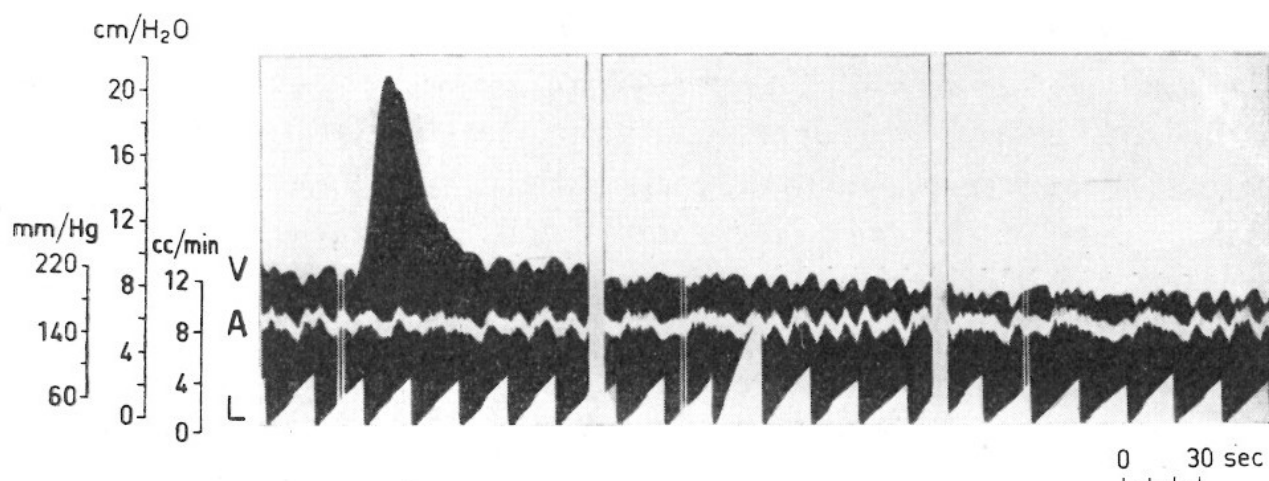


Fig. 6. - Effetti sulla pressione giugulare periferica e sul flusso ematico linguale di una stessa dose di acetilcolina iniettata per via intra-arteriosa (carotide interna, linguale) e per via endovenosa.

Cane ♂ 25 Kg (9-7-1958), anestesia cloralosica (420 mg/Kg i. v.).

A: pressione arteriosa alla femorale (mm/Hg); V: pressione giugulare periferica (cm/H₂O); L: deflusso ematico linguale (cc/min).

Al I segnale: acetilcolina 5 µg totali in carotide interna.

Al II segnale: acetilcolina 5 µg totali intralinguali.

Al III segnale: acetilcolina 5 µg totali endovena.

DISCUSSIONE

Riferendoci ai tre punti in cui abbiamo sintetizzato nella parte introduttiva le conclusioni dei nostri precedenti lavori possiamo ora analizzare il significato dei risultati qui riportati.

La genesi periferica delle variazioni della pressione venosa cefalica trova una conferma negli effetti dell'iniezione nell'arteria vertebrale e nella carotide interna dei farmaci dotati di azione vascolare diretta: lo

dimostrano il brevissimo periodo di latenza che intercorre fra la somministrazione intra-arteriosa ed i conseguenti effetti sulla pressione giugulare periferica e l'assenza di qualsiasi contemporanea variazione dei valori pressori arteriosi o del ritmo cardiaco. L'esiguità delle dosi risultate attive con la somministrazione intra-arteriosa è pure un argomento a favore della genesi periferica degli effetti sulla pressione venosa cefalica: questi sono stati spesso ottenuti con dosi totalmente inattive per via endovenosa; in ogni caso a parità di dose l'azione della somministrazione intra-arteriosa è sempre stata più intensa di quella esercitata dall'iniezione endovenosa benché la molteplicità delle vie di afflusso ematico non permetta una uniforme distribuzione all'intero distretto vascolare cerebrale dei farmaci iniettati nell'arteria vertebrale o nella carotide interna [HOLMES e coll. (14)].

La possibilità di ottenere chiari effetti sulla pressione venosa cefalica mediante iniezioni intra-arteriose di farmaci vasoattivi conferma la dipendenza delle variazioni della pressione giugulare periferica dalle reazioni vasomotorie intracraniche: se l'arteria vertebrale possiede anche qualche ramo extracranico [TAESCHLER e coll. (15)], l'arteria carotide interna ha una distribuzione esclusivamente intracranica. Questa affermazione non può trovare obiezioni nel fatto che nel cane esiste un importante ramo anastomotico fra arteria carotide interna e mascellare interna [BOUCKAERT e HEYMANS (16)]: nelle nostre condizioni sperimentali la presenza di un catetere nella carotide interna ne ha certamente ridotta la portata circolatoria creando quindi nel ramo anastomotico un flusso diretto dall'arteria mascellare interna alla carotide interna: non è quindi ammissibile la dispersione nel distretto vascolare extracranico del farmaco iniettato in carotide interna, come del resto è dimostrato dall'assenza di significative reazioni del distretto vascolare nasale alle somministrazioni intra-arteriose di questo tipo.

Molto significativa è infine la constatazione che le modificazioni del regime circolatorio in un importante distretto vascolare extra-cranico quale quello linguale non esercitano alcuna influenza sulla pressione venosa cefalica: insieme alle precedenti osservazioni essa sottolinea in definitiva quanto attendibile sia la registrazione della pressione giugulare periferica del cane per uno studio selettivo delle reazioni vascolari intracraniche.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) BOUCKAERT J. J. e JOURDAN F. - J. de Physiologie (Paris), 41: 69 A (1949).
 - (²) GREEN H. D. e DENISON A. B. - Circulation Res., 4: 563 (1956).
 - (³) SCHMIDT C. F., KETY S. S. e PENNES H. H. - Amer. J. Physiol., 143: 33 (1948).
 - (⁴) INGVAR D. H. - Acta Physiol. Scandinav., 33: 169 (1953).
 - (⁵) INGVAR D. H. e SÖDERBERG U. - E. E. G. Clin. Neurophysiol., 8: 403 (1956).
 - (⁶) SÖDERBERG U. - Arch. Neurol. Psych., 79: 239 (1958).
 - (⁷) KETY S. S. - « Cerebral Vascular Disease », p. 40; Grune & Stratton, New York and London (1955).
 - (⁸) ABREU B. E., LIDDLE G. W., HANDLEY C. A. e ELLIOTT H. W. - Fed. Proc., 6: 304 (1947).
 - (⁹) FERUGLIO F. S., ALLEGRA G. e MACCHINI M. - Gazz. Intern. di Med. e Chir., 63: 1330 (1958).
 - (¹⁰) RUJU P. - Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 33: 1118; 1120; 1121; 1123 (1957).
 - (¹¹) BOVET D., VIRNO M., GATTI G. L. e CARPI A. - Arch. int. Pharmacodyn., 110: 380 (1957).
 - (¹²) CARPI A. e VIRNO M. - Brit. J. Pharmacol., 12: 232 (1957).
 - (¹³) CONDORELLI L. - « Fisiopatologia del circolo venoso ». A.P.E. Catania (1941).
 - (¹⁴) HOLMES R. L., NEWMAN P. P. e WOLSTENCROFT J. H. - J. Physiol., 140: 236 (1958).
 - (¹⁵) TAESCHLER M., CERLETTI A. e ROTHLIN E. - Helvetica Physiol. Acta, 10: 120 (1952).
 - (¹⁶) BOUCKAERT J. J. e HEYMANS C. - J. Physiol., 84: 367 (1933).
-