
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

RENDICONTI

ANTONIO CEVESE, DONATELLA GATTULLO, GIOVANNI
VACCA

**Variazioni della dinamica cardiaca da improvviso
aumento dell'impedenza aortica all'eiezione
ventricolare nel coniglio**

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 74 (1983), n.5, p. 299–306.*
Accademia Nazionale dei Lincei

http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1983_8_74_5_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/>

SEZIONE III

(Botanica, zoologia, fisiologia e patologia)

Fisiologia. — *Variazioni della dinamica cardiaca da improvviso aumento dell'impedenza aortica all'eiezione ventricolare nel coniglio.* Nota di ANTONIO CEVESE, DONATELLA GATTULLO e GIOVANNI VACCA (*), presentata dal Corresp. O. PINOTTI.

SUMMARY. — In the anaesthetized rabbit the constriction of the descending thoracic aorta induces an increase of the upstream blood pressure and a transient reduction of stroke volume and cardiac output. Then, 10–15 sec later, stroke volume recovers as a result of an increase of the ventricular ejection time. Moreover, the reflection of a positive pressure wave and of a negative flow wave from the constricted point prolongs the time to peak of blood pressure with respect to the time to peak of the blood ejection velocity.

INTRODUZIONE

La contrazione miocardica è influenzata sia dal precarico che dal postcarico [1, 2, 3, 4, 5]. Mentre il precarico è dato dal grado di riempimento ventricolare che per mezzo della distensione delle fibre miocardiche regola la contrazione secondo le modalità definite dalla legge di Starling, il postcarico è rappresentato dal livello di pressione aortica contro il quale, istante per istante, il ventricolo spinge il sangue dall'inizio alla fine della fase di efflusso [2]. Ne consegue che in ciascun istante dell'eiezione ventricolare il cuore incontra un livello di postcarico determinato, tra gli altri fattori, dalla quantità di sangue che esso stesso ha immesso nell'aorta dall'apertura delle valvole semilunari fino all'istante considerato.

Per ciascuna gettata sistolica il postcarico dipende dall'impedenza aortica, la quale, a sua volta, è dovuta all'effetto combinato delle resistenze vascolari, dell'inerzia del sangue e della distensibilità elastica delle arterie [6, 7, 8]. Dalla considerazione di questi parametri si comprende come l'impedenza sia tanto più elevata quanto maggiori sono la resistenza e l'inerzia, e tanto più bassa quanto maggiore è la distensibilità delle pareti arteriose.

Sulla base di queste premesse la presente ricerca ha avuto lo scopo di studiare le variazioni indotte sull'attività del ventricolo sinistro da parte di improvvisi aumenti dell'impedenza aortica.

METODO

Gli esperimenti sono stati eseguiti su 9 conigli del peso variabile da 3,2 a 4,1 kg. Dopo che gli animali sono stati posti in anestesia generale mediante iniezione e.v. di uretano alla dose di 1,2 g/kg, la cute del collo è stata incisa lungo

(*) Nella seduta del 14 maggio 1983.

la linea mediana ventrale e sono state isolate la trachea, una delle due vene giugulari esterne ed una delle due arterie carotidi comuni.

Allo scopo di assicurare una adeguata ventilazione a pressione positiva, un tubo di vetro, collegato in un secondo tempo con una pompa respiratoria Harvard per piccoli animali, è stato introdotto nella trachea attraverso un'apertura praticata tra due anelli cartilaginei. Un catetere di polietilene, pieno di soluzione fisiologica e chiuso da un lato con un rubinetto a tre vie, è stato introdotto nella vena e spinto verso l'atrio destro in modo da essere disponibile per l'iniezione, qualora si rendesse necessaria, di soluzione fisiologica o di una quantità addizionale di uretano.

Attraverso l'arteria un altro catetere, pure pieno di soluzione fisiologica e collegato con un elettromanometro P23 Gb è stato spinto nell'arco dell'aorta per la determinazione della pressione arteriosa.

Iniziata la ventilazione artificiale a pressione positiva, il torace è stato aperto al 3° o al 4° spazio intercostale sinistro. Un trasduttore elettromagnetico di flusso, collegato con un alimentatore-preamplificatore Austec-Pencar a 1000 c.p.s., è stato quindi collocato attorno all'aorta ascendente.

Le registrazioni sono state eseguite con un apparecchio DR8 Electronics for Medicine.

Allo scopo di fare aumentare l'impedenza aortica agendo primariamente sulle resistenze periferiche, un laccio di plastica è stato posto attorno alla parte distale dell'aorta discendente toracica così da potere occludere l'arteria in modo più o meno completo.

PROTOCOLLO SPERIMENTALE E ANALISI DEI DATI

Nella situazione di controllo e durante la costrizione dell'aorta sono stati considerati i seguenti parametri:

la frequenza cardiaca, i valori della pressione aortica sistolica, diastolica, pulsatoria e media; la gettata sistolica ed il volume minuto; la durata della fase di eiezione; le resistenze periferiche totali, l'impedenza aortica all'eiezione ventricolare [3]; le velocità massima e media di eiezione ventricolare; il tempo impiegato dal sangue a raggiungere la velocità massima di eiezione ventricolare; il tempo impiegato dall'onda di pressione a raggiungere il valore sistolico massimo; l'intervallo tra l'istante della velocità massima di eiezione ventricolare e l'istante della massima pressione sistolica; l'indice tensione tempo (ITT) per battito [9]; il lavoro per battito (L/B); il rapporto tra il lavoro per battito e l'indice tensione tempo $\frac{L/B}{ITT}$, rapporto considerato utile per valutare le variazioni percentuali del rendimento cardiaco.

Oltre ai dati sopra elencati, l'aspetto delle curve di pressione aortica e di gettata sistolica osservato durante la stenosi è stato confrontato con l'aspetto delle stesse curve in condizioni di controllo.

Per il battito immediatamente successivo all'allentamento della costrizione aortica sono stati misurati i valori pressori, la gettata sistolica, il lavoro per battito, l'ITT ed il rapporto $\frac{L/B}{ITT}$.

Per valutare la significatività statistica delle variazioni emodinamiche prodotte dalle manovre sperimentali è stata calcolata la « t » di Student per dati appaiati.

RISULTATI

La costrizione dell'aorta discendente toracica, protratta per 10–15 sec, è stata regolata in modo da fare aumentare la pressione media di almeno il 50% al di sopra dei valori di controllo. Per ottenere un aumento di tale entità, il più delle volte è stato necessario occludere quasi completamente l'arteria. In tali condizioni il sangue poteva fluire prevalentemente attraverso i rami arteriosi che si dipartono dall'aorta a monte del punto di applicazione del laccio.

I risultati ottenuti sono riportati nella Tabella I.

Nel corso della costrizione la frequenza cardiaca ha subito una modesta, anche se significativa, diminuzione media del $5 \pm 3\%$, mentre la pressione aortica a monte della stenosi ha presentato un cospicuo e significativo aumento dei suoi valori sistolici, diastolici, pulsatori e medi. È degno di nota il fatto che la pressione pulsatoria è risultata aumentata anche quando la gettata sistolica era sensibilmente diminuita.

Contemporaneamente all'inizio della costrizione e dell'aumento pressorio, la gettata sistolica ed il volume minuto sono diminuiti in modo significativo, per poi tornare, nella media di tutti gli esperimenti, a valori non dissimili da quelli di controllo entro i successivi 10–15 sec (fig. 1).

Le resistenze periferiche totali sono risultate aumentate in modo significativo, sia in concomitanza della caduta iniziale della gettata sistolica ($+ 106 \pm 50\%$), sia nella fase tardiva della costrizione ($+ 82 \pm 72\%$), mentre il confronto tra le due osservazioni non ha evidenziato alcuna differenza significativa.

Analogo a quello delle resistenze è stato il comportamento dell'impedenza aortica, che è risultata ugualmente aumentata ($+ 89 \pm 46\%$ e $+ 88 \pm 63\%$) nelle due osservazioni.

Nel controllo in 2 esperimenti la velocità massima di eiezione ventricolare precedeva il valore massimo della pressione sistolica rispettivamente di 10 e 35 msec; in 3 esperimenti velocità e pressione raggiungevano il loro valore massimo nello stesso istante; in 3 esperimenti, infine, il valore massimo della pressione precedeva quello della velocità di 12 ± 3 msec.

Nella fase avanzata della stenosi il tempo impiegato dall'onda di pressione aortica a raggiungere il valore sistolico massimo è risultato significativamente aumentato del $111 \pm 42\%$, mentre il tempo impiegato dal sangue a raggiungere la massima velocità durante l'eiezione ventricolare non ha subito variazioni significative, anche se dopo il recupero della gettata sistolica la velocità massima del sangue non è risultata significativamente ridotta rispetto al controllo.

TABELLA I

	A		B		C		D	
	valori medi	P	valori medi	%	valori medi	%	valori medi	%
FC (batt/min)	210 ± 27	n.s.	209 ± 27	≡	198 ± 23	5 ± 3	198 ± 23	4 ± 3
PS (mmHg)	90 ± 13	< 0.005	123 ± 27	37 ± 22	142 ± 32	60 ± 35	142 ± 32	17 ± 15
PD (mmHg)	58 ± 16	< 0.01	77 ± 23	33 ± 31	88 ± 22	58 ± 53	88 ± 22	19 ± 24
PP (mmHg)	32 ± 11	< 0.01	47 ± 17	50 ± 46	54 ± 21	72 ± 59	54 ± 21	19 ± 25
PM (mmHg)	72 ± 13	< 0.005	100 ± 25	40 ± 32	113 ± 24	61 ± 43	113 ± 24	15 ± 15
GS (ml)	1.8 ± 0.26	< 0.001	1.3 ± 0.26	28 ± 6	1.8 ± 0.48	≡	1.8 ± 0.48	39 ± 27
VMC (ml/min)	378 ± 41	< 0.001	272 ± 44	28 ± 8	349 ± 75	8 ± 16	349 ± 75	30 ± 27
RPT (mmHg/ml/min)	0.19 ± 0.04	< 0.001	0.39 ± 0.1	106 ± 50	0.34 ± 0.1	82 ± 72	0.34 ± 0.1	11 ± 24
IA (mmHg/ml/sec)	5.98 ± 1.41	< 0.001	11.17 ± 3.21	89 ± 46	10.77 ± 2.75	88 ± 63	10.77 ± 2.75	1 ± 16
TPSmax (msec)	54 ± 15	< 0.001	94 ± 14	98 ± 53	109 ± 24	111 ± 42	109 ± 24	15 ± 14
TVmaxEV (msec)	53 ± 12	n.s.	48 ± 9	7 ± 21	51 ± 13	3 ± 16	51 ± 13	3 ± 10
TPSmax-TVmaxEV (msec)	-1 ± 15	< 0.02	46 ± 16		61 ± 20		61 ± 20	16 ± 8
TEV (msec)	133 ± 26	n.s.	128 ± 25	≡	151 ± 37	13 ± 17	151 ± 37	17 ± 16
VMEV (ml/sec)	14 ± 2	< 0.001	10 ± 2	26 ± 9	12 ± 2	12 ± 15	12 ± 2	19 ± 15
VmaxEV (ml/min)	1500 ± 374	< 0.001	1228 ± 393	19 ± 9	1368 ± 403	9 ± 12	1368 ± 403	13 ± 12
L/B (gm)	1.79 ± 0.35	n.s.	1.81 ± 0.54	≡	2.93 ± 0.88	56 ± 35	2.93 ± 0.88	70 ± 18
ITT (mmHg-sec)	9.86 ± 2.44	< 0.02	12.78 ± 3.66	32 ± 33	17.22 ± 5.05	74 ± 41	17.22 ± 5.05	36 ± 18
L/B ITT	0.19 ± 0.03	< 0.001	0.14 ± 0.04	24 ± 12	0.16 ± 0.03	12 ± 12	0.16 ± 0.03	18 ± 18

A = Controllo; B = Caduta massima della gettata sistolica; C = Recupero della gettata sistolica verso la fine della costrizione dell'aorta discendente toracica; D = Confronto tra C e B.
 Le variazioni percentuali riportate nella tabella si riferiscono alla media delle variazioni percentuali dei singoli esperimenti.
 FC = Frequenza cardiaca; PS = Pressione sistolica; PD = Pressione diastolica; PP = Pressione pulsatoria; PM = Pressione media; GS = Gettata sistolica; VMC = Volume minuto cardiaco; RPT = Resistenze periferiche totali; IA = Impedenza aortica; TPSmax = Tempo alla pressione sistolica massima; TVmaxEV = Tempo alla velocità massima di eiezione ventricolare; TEV = Tempo di eiezione ventricolare; VMEV = Velocità media di eiezione ventricolare; VmaxEV = Velocità massima di eiezione ventricolare; L/B = Lavoro per battito; ITT = Indice tensione-tempo (per battito).

A causa del maggior tempo impiegato dall'onda di pressione a raggiungere il valore massimo, nella parte tardiva della manovra di costrizione un ritardo medio di 61 ± 20 msec separava il massimo della pressione dal massimo della velocità. A differenza di quanto osservato nel controllo il ritardo era presente in tutti gli esperimenti, risultando pertanto altamente significativo.

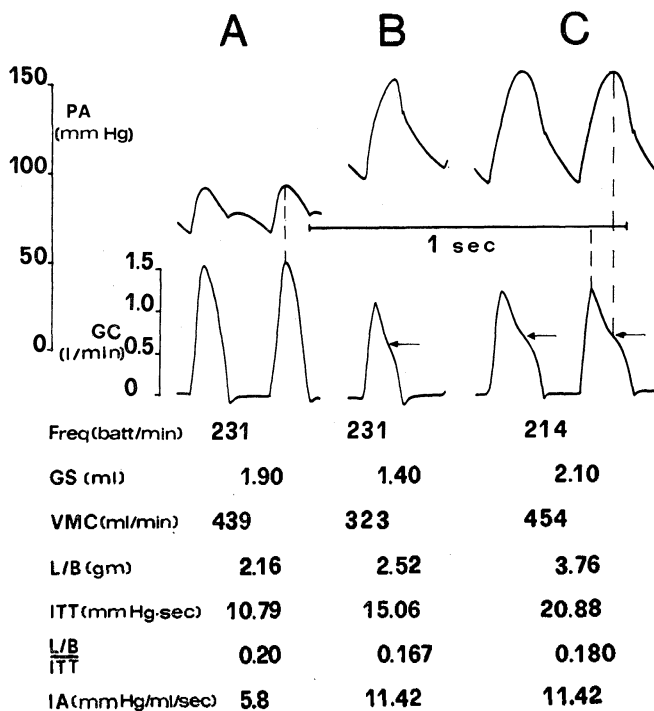


Fig. 1. - A = Controllo; B = Massima caduta della gettata sistolica subito dopo l'inizio della stenosi; C = Recupero della gettata sistolica nella fase avanzata della costrizione. Le frecce sulla curva delle gettate sistoliche indicano l'apparente ritardo della decelerazione. Le linee tratteggiate verticali indicano in A la simultaneità ed in C lo sfasamento tra il massimo della pressione ed il massimo della velocità di eiezione ventricolare. Contrariamente alla media degli esperimenti in C la velocità massima di eiezione risulta diminuita rispetto al controllo.

PA = Pressione aortica; GC = Gettata cardiaca; Freq = Frequenza cardiaca; GS = Gettata sistolica; VMC = Volume minuto cardiaco; L/B = Lavoro per battito; ITT = Indice tensione-tempo; IA = Impedenza aortica.

Il tempo di eiezione ventricolare sinistra non è variato in modo significativo al momento della massima caduta della gettata sistolica, mentre con il recupero della gettata è aumentato in modo significativo del $13 \pm 17\%$. L'allungamento del tempo di eiezione ventricolare sembrava dovuto ad un rallentamento della decelerazione del sangue nella seconda parte della fase di efflusso, rallentamento che, presente fin dai primi battiti dopo l'inizio della costrizione, si manifestava nell'istante in cui la pressione raggiungeva il massimo valore sistolico.

La velocità media di eiezione ventricolare si è ridotta in modo altamente significativo del $26 \pm 9\%$ nel momento della massima riduzione della gettata sistolica per poi risalire rimanendo tuttavia significativamente inferiore al controllo del $12 \pm 15\%$.

Il lavoro per battito non ha subito alcuna modificazione durante la caduta iniziale della gettata sistolica, mentre è risultato aumentato in modo significativo del $56 \pm 35\%$ verso la fine della costrizione dell'aorta. Negli stessi periodi di osservazione l'ITT era aumentato in modo significativo rispettivamente del $32 \pm 33\%$ e del $74 \pm 41\%$. Il rapporto $\frac{L/B}{ITT}$ è risultato ridotto in modo significativo sia nella fase iniziale che nella fase tardiva della costrizione, essendo la sua caduta più accentuata nella prima osservazione ($-24 \pm 12\%$) rispetto alla seconda ($-12 \pm 12\%$).

Per il battito immediatamente successivo all'allentamento della costrizione sono rimasti invariati il lavoro esterno e la durata del tempo di eiezione, mentre sono stati osservati una diminuzione significativa di tutti i valori pressori e dell'ITT, ed un aumento pure significativo della gettata sistolica e del rapporto $\frac{L/B}{ITT}$.

DISCUSSIONE

Dai risultati sopra riportati si può osservare come in seguito ad un aumento improvviso e di grado elevato delle resistenze periferiche e dell'impedenza aortica all'eiezione ventricolare, si abbia una transitoria riduzione della gettata sistolica e del volume minuto, che tornano ai valori di controllo entro 10-15 sec dall'inizio della manovra di costrizione dell'aorta discendente toracica.

È degno di nota il fatto che anche in concomitanza della massima riduzione della gettata sistolica la pressione pulsatoria risulta aumentata. Si ritiene che a determinare questo fenomeno intervengano almeno due fattori: 1) l'aumento del modulo di Young della parete aortica in seguito alla distensione prodotta dall'innalzamento della pressione media, e 2) la presenza di un'onda riflessa proveniente dal punto in cui è stata costretta l'aorta [10, 11].

L'aumento del modulo di Young, riducendo la capacità della parete aortica di espandersi durante l'eiezione ventricolare, oltre a far sì che si trovi sotto forma di incremento sistolico della pressione l'energia altrimenti spesa per distendere elasticamente l'arteria, rappresenta, insieme alle elevate resistenze periferiche, un fattore di aumento dell'impedenza che si oppone all'eiezione ventricolare.

Un'onda riflessa dalla periferia è ritenuta essere normalmente presente nella parte tardiva dell'oscillazione sistolica della pressione aortica, prima o durante la caduta che termina con l'incisura [11]. Poichè la sede probabile della riflessione è costituita dai vasi di resistenza precapillari [12], in condizioni di resistenze periferiche normali è scarsa la quantità di energia pressoria che dalla periferia torna verso il cuore. In una simile situazione la pressione sistolica raggiunge il suo valore massimo contemporaneamente o poco dopo l'istante in cui

nella curva di flusso aortico si registra il valore massimo della velocità di eiezione ventricolare.

In caso di aumento delle resistenze periferiche aumenta anche la quantità di energia riflessa che, sommandosi all'onda pressoria diretta in senso antero-grado, ne fa salire il valore massimo. Poichè l'onda riflessa si iscrive nella parte tardiva dell'onda anterograda, si comprende come in caso di costrizione dell'aorta discendente toracica il valore massimo della pressione sistolica venga raggiunto in ritardo sia rispetto alla situazione di controllo, sia rispetto all'istante in cui viene raggiunta la velocità massima di eiezione ventricolare.

L'iscrizione dell'onda riflessa sempre nello stesso tratto dell'onda antero-grada sia quando il punto di riflessione è situato a livello dei vasi di resistenza, sia quando si trova più a monte nel punto di applicazione del laccio, può venire spiegata con il fatto che la velocità di propagazione dell'onda pulsatoria, compresa tra 5 m/sec nell'aorta toracica e 12 m/sec nelle arterie periferiche [13], e la sua lunghezza d'onda, che nel coniglio può venire calcolata superiore a 2 m, rendono di fatto trascurabile la distanza tra i due punti di riflessione.

Il recupero della gettata sistolica e del volume minuto con conseguente aumento del lavoro esterno del cuore appare essere in relazione, in presenza di una ridotta velocità media di eiezione, con un allungamento del tempo di efflusso ventricolare. In assenza di un aumento della durata della fase di accelerazione del sangue, vale a dire del tempo impiegato dal sangue a raggiungere la sua velocità massima, la maggior durata della fase di efflusso è dovuta soltanto ad un allungamento della fase di decelerazione. Dall'osservazione della curva di gettata sistolica questo allungamento sembra dipendere da un rallentamento della decelerazione cronologicamente coincidente con il momento in cui l'onda pressoria raggiunge il suo valore massimo (fig. 1).

Van den Bos e coll. [12], analizzando con il metodo di Fourier le curve di flusso e di pressione nell'aorta e quelle di flusso e di pressione nell'arteria polmonare, hanno dimostrato che quando aumentano le resistenze periferiche, oltre ad un'onda riflessa positiva di pressione, si produce un'onda riflessa negativa di flusso responsabile di quello che sembra essere un rallentamento della decelerazione, ma che in realtà è una più rapida caduta della velocità del flusso aortico nella parte iniziale della fase di decelerazione.

Il successivo accumulo nel ventricolo di un maggior volume residuo durante la caduta delle gettate sistoliche ha permesso, secondo il meccanismo di Starling, il successivo recupero delle gettate stesse contro una pressione aortica aumentata. Poichè, invece, al momento della massima caduta della gettata sistolica, malgrado l'aumento della pressione non si ha nè aumento del lavoro per battito, nè allungamento del tempo di eiezione, non sembra che il postcarico abbia svolto un ruolo di rilievo nel permettere il recupero della gettata sistolica. Il mancato ruolo del postcarico sembra confermato dal fatto che il tempo di eiezione non subisce alcuna modificazione quando, in seguito all'allentamento del laccio, il cuore si contrae a partire dallo stesso precarico presente alla fine della costrizione, ma contro un'impedenza aortica improvvisamente ridotta. Questi dati sembrano

in contrasto con le osservazioni sul postcarico fatte da Sonnenblick nel muscolo papillare isolato di gatto [1].

Poichè il rapporto $\frac{L/B}{\overline{TTT}}$ risulta più ridotto nel momento in cui la gettata sistolica raggiunge il suo valore minimo rispetto al periodo in cui è avvenuto il recupero, si può pensare che, imponendo al cuore un lavoro prevalentemente di pressione, il postcarico ne abbia ridotto il rendimento meccanico, mentre il successivo intervento della legge di Starling, facendo aumentare la componente di volume del lavoro cardiaco, abbia permesso una significativa ripresa del rendimento stesso.

BIBLIOGRAFIA

- [1] E. M. SONNENBLICK (1962) - *Force-velocity relations in mammalian heart muscle*. « Am. J. Physiol. », 202, 931-939.
- [2] L. N. KATZ (1963) - *Recent concepts of the performance of the heart*. « Circulation », 28, 117-135.
- [3] D. E. L. WILCKEN, A. A. CHARLIER, J. I. E. HOFFMAN e A. GUZ (1964) - *Effects of alteration in aortic impedance on the performance of the ventricles*. « Circulation Res. », 14, 283-293.
- [4] T. C. DONALD, D. M. PETERSON, A. A. WALKER e L. L. HEFNER (1976) - *Afterload induced homeometric autoregulation in isolated cardiac muscle*. « Am. J. Physiol. », 231, 545-550.
- [5] M. I. M. NOBLE (1979) - *The cardiac cycle*. Chapter 5, pp. 114-140. Blackwell Scientific Publications - Oxford.
- [6] M. P. SPENCER, F. R. JOHNSTON e A. B. DENISON (1958) - *Dynamics of the normal aorta. « Inertance » and « compliance » of the arterial system which transforms the cardiac ejection pulse*. « Circulation Res. », 6, 441-500.
- [7] R. C. LITTLE (1972) - *Physiology of the heart and circulation*. Chapter 10, pp. 230-236. Year Book Medical Publisher—Chicago.
- [8] W. R. MILNOR (1975) - *Arterial impedance as ventricular afterload*. « Circulation Res. », 36, 565-570.
- [9] S. J. SARNOFF, E. BRAUNWALD, G. H. WELCH JR., R. B. CASE e W. N. STAINSKY e R. MACRUZ (1958) - *Haemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension-time index*. « Am. J. Physiol. », 192, 148-156.
- [10] W. F. HAMILTON (1944) - *The pattern of the arterial pressure pulse*. « Am. J. Physiol. », 141, 235-241.
- [11] C. G. CARO, T. J. DEDLEY, R. C. SCHROTER e W. A. SEED (1978) - *The mechanics of the circulation*. Chapter 12, pp. 243-349. Oxford University Press—Oxford.
- [12] G. C. VAN DEN BOS, N. WESTERHOF e O. S. RANDALL (1982) - *Pulse wave reflection: can it explain the differences between systemic and pulmonary pressure and flow waves?* « Circulation Res. », 51, 479-485.
- [13] D. H. BERGEL (1961) - *The dynamic elastic properties of the arterial wall*. « J. Physiol. » 156, 458-469.