

Boletim Hemorreologia nº 1/2002

Pista: Boletim-H1

CEREBELO E REGULAÇÃO CARDIOVASCULAR

I. Rocha; V. Gonçalves, L. Silva-Carvalho

Instituto de Fisiologia, Faculdade de Medicina de Lisboa

Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 Lisboa

fisiologia@mail.telepac.pt

A fisiologia do cerebelo é, geralmente, associada aos processos da regulação do movimento, tónus muscular e equilíbrio. No entanto, a capacidade de esta estrutura nervosa influenciar o aparelho cardiovascular foi reconhecida, em 1938, por Moruzzi (10). Ao longo dos anos, vários investigadores mostraram, em diferentes espécies animais (1,8,12), que a estimulação do núcleo fastigial do cerebelo provocava uma resposta pressora devida a um aumento da actividade simpática (2). Esta resposta pressora é acompanhada por modificações respiratórias que se podem traduzir tanto por apneia no caso de estimulação de baixa frequência (35Hz) como hiperpneia em estimulações de alta frequência (9). Apesar destes dados, a injeção de aminoácidos excitatórios no núcleo fastigial não provoca alterações respiratórias ou da pressão arterial (17), o que mostra que os efeitos, atrás referidos, se devem à estimulação de fibras de passagem e não de corpos celulares.

Além do núcleo fastigial, os trabalhos pioneiros de Moruzzi sugeriam que a porção anterior do vermis cerebeloso (em particular, os sub-lóbulos I, II e III) poderia influenciar o aparelho cardiovascular. Com efeito, a sua estimulação eléctrica provocava uma resposta depressora (queda da pressão arterial) (11) em gatos descerebrados, embora outros autores encontrassem ulteriormente um efeito oposto acompanhado de taquicardia (7,17). Mais uma vez, porém, a microinjeção de glutamato, um aminoácido excitatório não provocava nenhuma alteração cardiovascular (5). A atenção dos investigadores, que procuram a origem das influências cerebelosas no aparelho cardiovascular¹ tem-se centrado, desde então, no vermis cerebeloso posterior correspondente aos sub-lóbulos VI a X. Numa série sistemática de experiências de estimulação eléctrica e química do cerebelo, Bradley e colaboradores (2-

4) mostraram que apenas a partir do sub-lóbulo IX-b do cerebelo (a úvula) era possível evocar com estimulações químicas, e de uma forma consistente, respostas cardio-vasculares e respiratórias. No animal anestesiado, a resposta consistia em bradicardia, hipotensão com diminuição da actividade simpática quantificada a partir do registo da actividade do nervo renal, enquanto que, no animal descerebrado, a resposta traduzia-se em hipertensão e taquicardia. O facto de a administração de anestésico no animal descerebrado reverter o efeito da estimulação do cerebelo para hipotensão e bradicardia mostra a sensibilidade da preparação aos níveis de anestesia.

O transporte anterógrado de aminoácidos a partir desta região do cerebelo (sub-lóbulo IX-b) revelou projecções que terminavam no núcleo parabraquial (NPB) (13). Este núcleo, apresenta conexões recíprocas com o núcleo do tracto solitário (NTS) da face dorsal do bulbo, uma zona do sistema nervoso central reconhecida como a principal área receptora de aferências com origem nos receptores cardíacos, arteriais (baro e quimiorreceptores), pulmonares e laríngeos. O NTS projecta-se para os núcleos vagais (ambiguo e dorsal motor do vago), para a zona sub-retrofacial da face rostroventerolateral do bulbo (FRVLB), principal área de origem do tónus simpático, e ainda, para o complexo de Bötzinger responsável pela geração da actividade inspiratória. A conexão do sub-lóbulo IX-b do cerebelo com estas estruturas – o NPB, o NTS e a FRVLB – poderia fornecer o substrato para explicar os efeitos cardiovasculares de origem cerebelosa. Paton e Spyer (16) mostraram, no coelho anestesiado, que a resposta provocada pela estimulação

do sub-lóbulo IX-b (hipotensão e bradicardia) era atenuada após a lesão química da porção mais rostral do NPB. Esta zona não era, porém, indispensável para que se manifestassem os efeitos pressores da estimulação do cerebelo no animal descerebrado. Esta última resposta dependia da integridade da porção caudal no núcleo parabraquial. Estas experiências mostraram ainda o envolvimento de neurónios gabaérgicos nestes circuitos. Por outro lado, foi demonstrado (15) que os efeitos da estimulação do núcleo parabraquial no animal descerebrado podiam ser abolidos pela injeção de uma substância lesiva de neurónios – o ácido kaínurético – no NTS (Fig. 1). Assim, os efeitos da estimulação do sub-lóbulo IX-b no animal descerebrado teriam como base a conexão deste com a porção caudal do núcleo parabraquial e desta com o NTS; sendo estes circuitos gabaérgicos, a resposta pressora seria o resultado da inibição pelo cerebelo de neurónios inibitórios com origem na porção caudal do núcleo parabraquial e que afectariam neurónios do NTS. Esta hipótese foi confirmada com a observação de que neurónios barosensitivos do NTS podiam ser inibidos pela estimulação do sub-lóbulo IX-b do cerebelo (18) (Fig. 2). A via simpato-inibitória, aquela que se manifesta no animal anestesiado, teria um substrato diferente. O sub-lóbulo IX-b contacta a face rostral do núcleo parabraquial, o qual por sua vez influencia a actividade de neurónios da FRVLB. Esta hipótese é apoiada pela observação de Silva-Carvalho e col. (18), que mostraram que a estimulação do sub-lóbulo IX-b do cerebelo poderia desencadear actividade de neurónios da FRVLB (Fig. 3).

Os efeitos da estimulação do cerebelo sobre a actividade

respiratória podem ser explicados pela inibição das células do complexo de Böttzinger. A capacidade da estimulação do cerebelo em inibir a actividade respiratória, mesmo em situações de estimulação dos quimiorreflexos periféricos, foi recentemente demonstrada por Gonçalves e col.(6) (Fig. 4), o que apoia esta hipótese. Não é, ainda, claro, o papel fisiológico desempenhado pelo controlo cardiovascular e respiratório originado no cerebelo, mas sendo esta uma estrutura tão importante na regulação do movimento e equilíbrio é-se tentado a especular que ela possa estar envolvida na associação, bem conhecida, de fenómenos motores voluntários e alterações autonómicas, como acontece no exercício. Por outro lado, algumas alterações observadas em patologia da fossa posterior poderão ter como substrato os circuitos atrás descritos. No entanto, estas são ainda hipóteses que carecem de mais confirmação experimental.

¹ Para uma revisão completa consultar "Cardiorespiratory regulation by the cerebellum" por J.F.R. Paton em "Central Nervous Control of Autonomic Function", editado por D. Jordan, Harwood Academic Press, 1997

Bibliografia

1. Achari NK, Downman CBB. (1970) Autonomic effector responses evoked by stimulation of nucleus fastigiatus, *J. Physiol.*, 210, 637-650.
2. Bradley DJ, Ghelarducci B, Paton JFR, Spyer KM. (1987a) The cardiovascular responses elicited from the posterior cerebellar cortex in the anaesthetized and decerebrate rabbit. *J. Physiol.*, 383, 537-550.
3. Bradley DJ, Pascoe JP, Paton JFR, Spyer KM. (1987b) Cardiovascular and respiratory responses evoked from the posterior cerebellar cortex and fastigial nucleus in the cat. *J. Physiol.*, 393, 107-121.
4. Bradley DJ, Paton JFR, Spyer KM. (1987c) The cardiovascular responses evoked from the fastigial region in anaesthetized and decerebrate rabbit. *J. Physiol.*, 392, 475-491.
5. Bradley DJ, Paton J.F.R. e Spyer, K.M. (1988). Where are the neurons that mediate the fastigial pressor response in the rat? *J. Physiol.*, 406, 112P.
6. Gonçalves V; Rocha I, Silva-Carvalho L. Attenuation of the carotid body chemoreflex during the stimulation of the posterior vermis in the anaesthetized rabbit (submetido).
7. Hoffer BJ, Mitra J, Snider RS. (1972) Cerebellar influences on the cardiovascular system. Em *Limbic System Mechanisms and Autonomic Function*, editado por CH Hockman, pp91-112, Springfield, Illinois: Thomas.
8. Huang TF, Carpenter MB, Wang SC. (1977) Fastigial nucleus and orthostatic reflex in cat and monkey. *Am. J.Physiol.*, 234, H676-H681.
9. Lutherer LO, Williams JL. (1986) Stimulating fastigial nucleus pressor region elicits patterned respiratory responses. *Am. J.Physiol.*, 250, R418-R426.
10. Moruzzi G. (1938) Sur les rapports entre le parvocervelet et les reflexes vasomoteurs. *Ann. Physiol. Rev. (Paris)*, 14, 605-612.
11. Moruzzi G. (1940) Paleocerebellar inhibition of vasomotor and respiratory carotid sinus reflexes. *J. Neurophysiol.*, 3, 20-32.
12. Nisimaru N, Kawaguchi Y. (1984) Excitatory effects on renal sympathetic activity by stimulation of two distinct sites in the fastigial nucleus of the rabbit. *Brain Res.*, 260, 35-49.
13. Paton JFR, La Noce A, Sykes RM, Sebastiani L, Bagnoli P, Ghelarducci B et al, (1991) Efferent connections of lobule IX-b of the posterior cerebellar cortex in the rabbit-some functional considerations. *J. Aut. Nerv. Syst.*, 36, 209-224.
14. Paton JFR, Silva-Carvalho L, Goldsmith GE, Spyer KM. (1990) Inhibition of barosensitive neurons evoked by lobule

- IX-b of the posterior cerebellar cortex in the decerebrate rabbit. *J. Physiol.*, 427, 553-565.
15. Paton JFR, Silva-Carvalho L, Thompson, CS, Spyer KM. (1990) Nucleus tractus solitarius as mediator of evoked parabrachial cardiovascular responses in the decerebrate rabbit. *J. Physiol.*, 428, 693-705.
 16. Paton JFR, Spyer KM. (1990) Brainstem regions mediating the cardiovascular responses elicited from the posterior cerebellar cortex in the rabbit. *J. Physiol.*, 427, 533-552.
 17. Paton JFR. (1987) Cerebellar control of cardiovascular function. PhD Thesis, Royal Free Hospital School of Medicine, University of London.
 18. Silva-Carvalho L, Paton JFR, Goldsmith GE, Spyer KM. (1991) The effects of electrical stimulation of lobule IX-b of the posterior cerebellar vermis on neurones within the rostral ventrolateral medulla in the anaesthetized cat. *J. Aut. Nerv. Syst.*, 36, 97-106.

Fig. 1 – Efeito da microinjecção de ácido kaínico (100nl) no NTS sobre a resposta cardiovascular evocada a partir da estimulação eléctrica (50µA) e química (glutamato, 100nl) do núcleo parabrancual. Em (A), modificações da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC) antes da injecção; em (B), efeitos sobre PA e FC, 10 minutos após a microinjecção de ácido kaínico (modificado de Paton et al, 1990)

Fig. 2 – Registo extra-celular da actividade de um neurónio do NTS (9 varrimentos super-impostos). A estimulação do nervo aórtico(3-5V) provoca um potencial evocado (registo superior). Quando idêntico estímulo é precedido da estimulação da úvula, a resposta nervosa é abolida (modificação de Paton et al, 1990)

Fig. 3 – Resposta de um neurónio bulboespinal localizado na face rostroventrolateral do bulbo. (A) 3 varrimentos super-impostos mostrando o efeito da estimulação da medula; (B) histograma da actividade evocada pela estimulação do nervo do seio (SN); (C) 4 varrimentos super-impostos, mostrando o efeito da estimulação do sub-lóbulo IX-b; (D) histograma da actividade evocada pela estimulação do sub-lóbulo IX-b do cerebelo

Fig. 4 – Estimulação conjunta da úvula e do corpo carotídeo no coelho anestesiado e paralisado. A estimulação do corpo carotídeo origina hipertensão, bradicardia e aumento da actividade do nervo frénico. Estas respostas são inibidas durante a estimulação do sub-lóbulo IX-b. De notar que após o fim da estimulação do sub-lóbulo IX-b, a hipertensão e o aumento do *drive* inspiratório, característicos da estimulação do corpo carotídeo, ainda se mantêm (PA: pressão arterial)