

PONTIFICIA ACADEMIA SCIENTIARVM

L'ATTRIBUTION
DE LA
MEDAILLE D'OR PIE XI

1979



L'Académie Pontificale des Sciences, qui a été fondée le 28 octobre 1936 par le Saint-Père Pie XI, a pour but d'honorer la science pure, où qu'elle se trouve, d'en assurer la liberté et d'en favoriser les recherches qui constituent la base indispensable du progrès des sciences appliquées.

Le 28 octobre 1961, à l'occasion du XXV^e anniversaire de la fondation de l'Académie Pontificale des Sciences, le Saint-Père Jean XXIII a institué la «Médaille d'or Pie XI», à l'honneur du Fondateur de l'Académie. La médaille doit être conférée à un jeune savant qui ait déjà atteint une renommée internationale.

Le Conseil de l'Académie a décidé à l'unanimité d'octroyer la «Médaille Pie XI» pour l'année 1979 au

DR. ANTONIO PAES DE CARVALHO

en signe de reconnaissance pour ses grands mérites de savant et de l'importante contribution de ses recherches au progrès scientifique.

La Médaille d'or a été remise au Dr. Paes de Carvalho par le Souverain Pontife Jean Paul II à l'occasion de l'Audience accordée à l'Académie Pontificale des Sciences le 10 novembre 1979.

ANTONIO PAES DE CARVALHO



Antonio Padellaro

ANTONIO PAES DE CARVALHO est né au Brésil le 13 juin 1935. Il est actuellement Professeur de Biophysique et de Physiologie à l'Université Fédérale de Rio de Janeiro, où il dirige le Laboratoire d'Electrophysiologie du Coeur à l'Institut de Biophysique.

Paes de Carvalho a complété ses études universitaires à Rio de Janeiro, ayant obtenu de l'Université Fédérale son degré medical (1959) et son doctorat en Biophysique (1961). Paes de Carvalho était encore un étudiant de médecine quand il est entré à l'Institut de Biophysique pour travailler en électrophysiologie sous l'orientation de Carlos Chagas. Son entraînement spécifique en électrophysiologie du coeur, sous l'orientation de Brian F. Hoffman, a eu lieu en 1957, pendant un séjour de quelques mois que le physiologiste et pharmacologiste américain de grande renommée a fait à Rio de Janeiro. D'abord comme collaborateur de Hoffman et ensuite comme investigateur indépendant, Paes de CARVALHO a réalisé très tôt dans sa carrière un grand nombre d'expériences fondamentales lesquelles ont gagné une large reconnaissance à travers leur impact révolutionnaire sur la compréhension de l'activité rythmique du coeur et de ses dérangements pathologiques. À l'âge de 23 ans, il a réussi à démontrer la propagation lente de l'onde exci-

tatrice dans le noeud sinoauriculaire. Cette même expérience a montré l'existence de fibres spécialisées dans l'oreillette droite. Les résultats ont mis en évidence la présence jusqu'ici ignorée d'une organisation spatiale plus complexe du centre rythmique du coeur, des oreillettes et du système de conduction auriculo-ventriculaire. Ce travail est une référence de base pour les études modernes de l'activité auriculaire normale et arrhythmique.

En 1957, comme collaborateur direct de Hoffman, Paes de Carvalho a eu une importante participation dans l'achèvement du premier enregistrement électrique intracellulaire dans les cellules du noeud auriculo-ventriculaire, la station sensible et régulatrice de la transmission de l'activité électrique vers les ventricules. Cet important travail démontra clairement que la source la plus considérable du relais de l'excitation du faisceau de His était la propagation lente dans la structure nodale. Il a été aussi démontré que l'acétylcholine (ou l'activité vagale) est capable de bloquer la transmission auriculo-ventriculaire en supprimant le potentiel d'action des cellules nodales. Paes de Carvalho progressa pour montrer l'organisation électrophysiologique du noeud auriculo-ventriculaire, avec ses régions — proximale (AN) et distale (NH) — de chaque côté de la région centrale du relais (N). Son criterium fonctionnel de la propagation nodale est utilisé jusqu'à nos jours par les étudiants de cette matière.

À l'âge de 29 ans Paes de Carvalho a réalisé celle qui est peut-être sa plus grande découverte. Il a rapporté, d'abord dans sa dissertation de « Privat-Dozent » (présentée à Rio de Janeiro en 1964) et plus tard dans la presse scientifique (1966, 1969), que le potentiel d'action des cellules myocardiaques des vertébrés est formé par deux phénomènes indépendants de dépolarisation : un composant rapide et initial, réminiscent du potentiel d'action des

nerfs, et un second composant beaucoup plus lent et plus long, qui suit normalement le premier. C'est au cours de ce second composant que le couplage excitation-contraction a lieu. Plus importante encore a été la démonstration que dans les noeuds sinoauriculaires (le centre rythmique du coeur) et auriculo-ventriculaires, le potentiel d'action est formé uniquement par le composant lent. L'occurrence isolée de ce composant a permis à Paes de Carvalho de montrer qu'elle obéit à des règles d'excitabilité tout à fait différentes de celles des autres cellules cardiaques. Ces différences expliquent en effet les particularités de la conduction nodale lente, ainsi que leurs réponses nodales distinctes des influences vagales et sympathiques.

Une autre conclusion fondamentale du travail de Paes de Carvalho sur les composants du potentiel d'action a été la possibilité de dépolariser partiellement des cellules en repos et induire n'importe quelle partie du coeur à se comporter électrophysiologiquement comme un tissu nodal. Si on tient compte du fait que plusieurs états pathologiques ont comme résultat la dépression du potentiel de repos, il est facile de comprendre que l'occurrence d'îles de conduction lente dans la masse myocardiaque doit être importante dans la genèse des arrhythmies. Ces idées ont été élargies et élaborées par Hoffman et par Cranefield dès 1970, utilisant comme modèles des faisceaux de tissu de conduction ventriculaire. Le concept actuel de la genèse des arrhythmies cardiaques repose aujourd'hui presque entièrement sur les bases fournies par le travail de Paes de Carvalho, de Hoffman et de Cranefield; et l'étude des drogues anti-arrhythmiques tient maintenant compte de leurs effets sur les deux composants du potentiel d'action.

Les contributions de Paes de Carvalho dans les années 1959-1969 constituent la raison principale pour l'attribution de la Médaille d'or Pie XI par l'Académie Pontificale des

Sciences. Paes de Carvalho a continué à faire d'importantes contributions au développement éducatif et scientifique de sa patrie. Actuellement, il est membre conseiller du Conseil Fédéral d'Education du Brésil et poursuit ses études sur l'électrophysiologie du coeur. Il a gagné au Brésil et ailleurs, le respect et la reconnaissance des plus éminents de ses collègues. Les plus récentes recherches de son groupe à Rio de Janeiro commencent à démontrer ce qui pourrait devenir une autre importante contribution pour l'électrophysiologie des arrhythmies et du mécanisme rythmique normal du coeur : la découverte que certains phénomènes actifs sous-liminaires, dont l'intensité dépend de l'histoire de l'excitation du tissu, sont à l'origine du potentiel d'action lente des noeuds et des tissus dépolarisés.

En 1978 le Dr. Paes de Carvalho a obtenu une bourse internationale de la Fondation John Simon Guggenheim, ce qui lui a permis d'accomplir un stage auprès du Massachusetts Institute of Technology à Cambridge (U.S.A.). Durant cette période, il a également tenu un cours hebdomadaire à New York au Département de Pharmacologie de la Columbia University.

ANTONIO PAES DE CARVALHO, born in Brazil on June 13, 1935, is a Professor of Biophysics and Physiology at the Federal University of Rio de Janeiro, where he directs the Laboratory of Cardiac Electrophysiology at the Institute of Biophysics.

Paes de Carvalho completed his graduate studies in Rio de Janeiro, where he obtained a Medical Degree in 1959 and a Doctoral Degree in Biophysics in 1961. He was introduced to electrophysiology when still a medical student, as a junior assistant of Carlos Chagas. His specific training in electrophysiology of the heart was obtained in 1957 under the guidance of Brian F. Hoffman, during a stay of this well known American physiologist and pharmacologist in Rio de Janeiro. First as a collaborator of Hoffman and then as an independent investigator, Paes de Carvalho produced early in his career a number of fundamental experiments which attained wide recognition by their revolutionary impact in the understanding of rhythmic cardiac activity and its pathologic disturbances. At age 23, he was able to demonstrate slow propagation within the sinoatrial node. This same study showed the existence of specialized fibre tracts in the atria. These results put in evidence the presence of a hitherto unsuspected

complex spatial organization of the activation of the heart's natural pacemaker and of the distribution of such activity to the atria and to the atrioventricular conducting system. This basic work is a standard reference in modern studies of atrial activity and atrial arrhythmias.

As a close collaborator of Hoffman in 1957, Paes de Carvalho had an important participation in the achievement of the first electrical recording from the minute cells of the atrioventricular node, the regulating relay station in the way of excitatory propagation to the ventricles. In this important work it became clear that slow propagation within the atrioventricular node is the major source of the delay of the excitation of the ventricles, and that vagal activity is able to depress atrioventricular conduction by actually abolishing the slow action potential of the node. Again, this fundamental work stands alone und undisputed as the most important basic reference in studies of atrioventricular excitation. Paes de Carvalho went ahead to show the electrophysiological organization of the atrioventricular, with its boundary layers (AN and NH) and its central delaying region (N). His functional criteria for understanding atrioventricular nodal propagation are used to this day by all students of the field.

At age 29, Paes de Carvalho made what is perhaps his most important discovery. He reported first in his «Privat-Dozent» dissertation (presented in Rio de Janeiro in 1964) and later in the scientific press (1966, 1969) that the action potential of the mammalian heart (and of all vertebrates, as was later apparent) is formed by two independent depolarization phenomena: a fast initial component, reminiscent of the action potential in nerve, and a second much slower and longer component of depolarization which normally follows the first one. It is during this second component that excitation-contraction coupling

occurs. More important yet was the demonstration that in the pacemaker of the heart (sinotrial node) and in the atrioventricular node only the slow mechanism is activated in the propagation of activity. This isolated occurrence of the slow component enabled Paes de Carvalho to show that it obeys rules of excitability that differ markedly from those of the initial fast component; these differences in fact explain the peculiarly slow conduction in the nodes, as well as their distinct response to neuro-humoral control.

Yet another fundamental conclusion of Paes de Carvalho's work on the two components of the action potential is that the loss of resting potential may lead any part of the heart to behave electrophysiologically like nodal cells. As loss of resting potential is a common situation following cell injury of many types, it became apparent that such ectopic appearance of slow conduction «islands» in the myocardial mass would be of paramount importance in setting up cardiac arrhythmias. This idea was extended and elaborated upon by Hoffman and Cranefield in the early 70's, using Purkinje fibers as a model. Knowledge of arrhythmogenesis rests today almost entirely on the basis provided by the work of Paes de Carvalho and of Hoffman and Cranefield, and antiarrhythmic therapy is now studied in terms of drug effects on the excitability and mechanisms of the two components of the action potential.

The above contributions of Paes de Carvalho in the early years of his continuing scientific career constitute the main basis for the awarding of the Pius XI Medal by the Pontifical Academy of Sciences. He proceeded to make important contributions to the educational and scientific development of his country, and presently holds the important advisory position of member of Brazil's Federal Education Council.

Now at age 44, he is a leader in basic cardiac research

in his country and commands worldwide respect and recognition. In his own laboratory, with several young collaborators, he continues to work actively in electrophysiology of the heart. Recent findings of this group show what promises to be another striking innovation in the field: isolated slow responses of nodal or depolarized heart cells arise from active subthreshold phenomena whose intensity depends on the previous history of tissue excitation. This may represent an essential missing link in the understanding of the role of the slow response in cardiac arrhythmias, and may effect its connection to the fundamental mechanism of the normal rhythm of the heart.

In 1978 Dr. Paes de Carvalho was awarded a John Simon Guggenheim International Fellowship which allowed him to stay at the Massachusetts Institute of Technology in Cambridge (U.S.A.) in 1979. During this period he shuttled weekly to New York in order to lecture at the Department of Pharmacology of the Columbia University.

PUBLICATIONS

- C. CHAGAS, C. E. ROCHA-MIRANDA, A. PAES DE CARVALHO and E. OSWALDO CRUZ: *Propriétés des Neurones Moteurs Electriques de la Moelle du Gymnote étudiés par la dérivation intracellulaire, réponses à la stimulation artificielle et à la stimulation naturelle.* « An. Acad. Bras. Ci. », 28, 508 (1956).
- E. OSWALDO CRUZ, C. E. ROCHA-MIRANDA, A. PAES DE CARVALHO and D. A. FESSARD: *Sobre algumas respostas encontradas no núcleo reticular e na zona incerta por estimulação dos nervos periféricos.* « An. Acad. Bras. Ci. », 28, 515 (1956).
- B. F. HOFFMAN, A. PAES DE CARVALHO and W. C. DE MELLO: *Transmembrane potentials of single fibers of the atrioventricular node.* « Nature, London », 181, 66 (1958).
- B. F. HOFFMAN, A. PAES DE CARVALHO, W. C. DE MELLO and P. F. CRANFIELD: *Electrical activity of single fibers of the atrioventricular node.* « Circ. Res. », 7, 11 (1959).
- B. F. HOFFMAN, P. F. CRANFIELD and A. PAES DE CARVALHO: *Effects of acetylcholine on single fibers of atrioventricular node.* « Circ. Res. », 7, 19 (1959).
- A. PAES DE CARVALHO, W. C. DE MELLO and B. F. HOFFMAN: *Electrophysiological evidence for specialized fiber types in rabbit atrium.* « Am. J. Physiol. », 196, 483 (1959).
- A. PAES DE CARVALHO and D. F. DE ALMEIDA: *The spread of activity through the atrioventricular node.* « Circ. Res. », 8, 801 (1960).

- A. PAES DE CARVALHO, W. C. DE MELLO and B. F. HOFFMAN: *Cellular electrophysiology of the atrial specialized tissues*. Apud. « The specialized tissues of the heart »; Elsevier Publishing, Amsterdam, 1962.
- A. PAES DE CARVALHO and W. B. LANGAN: *Influence of extracellular potassium levels on AV transmission*. « Am. J. Physiol. », 205, 375 (1963).
- A. PAES DE CARVALHO: *The role of potassium ions in the excitation of mammalian cardiac muscle*. Apud. E. Basjouz (editor) « Electrolytes and cardiac diseases » Karger, Basel, 1965.
- M. LIEBERMAN and A. PAES DE CARVALHO: *The electrophysiological organization of the embryonic chick heart*. « J. Gen. Physiol. », 49, 351 (1965).
- M. LIEBERMAN and A. PAES DE CARVALHO: *The spread of excitation in the embryonic chick heart*. « J. Gen. Physiol. », 49, 365 (1965).
- A. PAES DE CARVALHO, B. F. HOFFMAN and W. B. LANGAN: *Two components of the Cardiac action potentials*. « Nature », 211, 938 (1966).
- A. PAES DE CARVALHO: *Excitation of the atrioventricular node during normal rhythm. Effects of acetylcholine*. Apud. Mechanism and Therapy of Cardiac Arrhythmias. L. S. Dreifus and W. Likoff, 1966.
- A. PAES DE CARVALHO: *Bases iônicas da diferenciação funcional do músculo cardíaco*. « Acta Fisiológica Latino-Americana », 16, 213 (1967).
- M. LIEBERMAN and A. PAES DE CARVALHO: *Effect of locally applied acetylcholine on the embryonic cardiac action potential*. « Experientia », 23, 539 (1967).

- A. PAES DE CARVALHO, B. F. HOFFMAN and M. P. CARVALHO: *Two components of the cardiac action potential: I. Voltage-time course and the effect of acetylcholin in atrial and nodal cells of the rabbit heart.* « J. Gen. Physiol. », 54, 607 (1969).
- G. M. OLIVEIRA CASTRO and A. PAES DE CARVALHO: *Potassium and sodium-induced changes of electrical activity of heart cells in vitro.* « Acta Physiol. Latino-Americana », 20, 242 (1970).
- A. PAES DE CARVALHO, F. F. KAO, K. KOISUMI and M. VASSALE: *The two components of the cardiac action potential.* Apud. « Research in Physiology ». (A Liber Memorialis in Honor of Professor Chandler Mc C. Brooks), Aulo Gaggi Publisher, Bologna, 1971.
- A. PAES DE CARVALHO: *Análise do Potencial de ação cardíaco pela técnica do plano de fase.* « Acta Physiol. Latino-Americana », 23, 6 (1973).
- O. PAES DE ALMEIDA, G. M. BÖHM, M. P. CARVALHO and A. PAES DE CARVALHO: *The Cardiac Muscle in the Pulmonary Vein of the rat: A Morphological and Electrophysiological study.* « J. Morph. », 445, 409 (1975).
- M. O. MASUDA and A. PAES DE CARVALHO: *Sinoatrial transmission and atrial invasion during normal rhythm in the rabbit heart.* « Circ. Res. », 37, 414 (1975).
- A. PAES DE CARVALHO, M. ROCHA e SILVA and G. SUAREZ-KURTZ: *Phase Plane Determination of Membrane Currents in Propagated Action Potentials: Possibilities and Difficulties.* Apud. « Concepts of Membranes in Regulation and Excitation », Raven Press, New York, 1975.
- A. PAES DE CARVALHO, E. A. C. GARCIA and T. A. SALDEÑA: *Phase-plane Analysis of Propagated Electrical-Activity in Muscle Cells.* In: *Biological Membranes and the Desalination of Water.* « Pontificiae Academiae Scientiarum Scripta Varia, (Roma) », 40, 153 (1976).

- E. A. C. GARCIA and A. PAES DE CARVALHO: *Efeitos da estimulação sobre a resistência longitudinal do miocárdio*. « Arq. Bras. Card. », 30, 7 (1977).
- A. PAES DE CARVALHO: *Excitação Cardíaca: Alguns aspectos eletrofisiológicos*. (Thèse de Doctorat présentée à la Faculté de Médecine de l'Université du Brésil). Publication de l'Institut de Biophysique, Université du Brésil, Rio de Janeiro, 1961.
- A. PAES DE CARVALHO, E. OSWALDO-CRUZ and C. E. ROCHA-MIRANDA: *Manual de Bioeletrogênese e suas Aplicações Médicas*. Publ. Instituto de Biofísica da U. B., 1961 and 1965.
- C. CHAGAS and A. PAES DE CARVALHO Editores: *Bioelectrogenesis*. Elsevier Publishing, Amsterdam, 1961.
- A. PAES DE CARVALHO, W. C. DE MELLO and B. F. HOFFMAN: *The specialized tissues of the heart*. Editores Elsevier Publishing, Amsterdam, 1962.
- A. PAES DE CARVALHO and A. FONSECA-COSTA: *Circulação e Respiração: Fundamentos de Biofísica e Fisiologia*. Editora Cultura Médica, Rio de Janeiro, 1975, 1977, 1979.