

“L’evoluzione del pensiero fisiologico”

Stefano Canali e Gilberto Corbellini

in **Fiorenzo Conti (a cura di), *Trattato di fisiologia*, Edi - Ermes, Milano.**

La fisiologia nasce con la filosofia naturale, ovvero con i primi tentativi di scoprire attraverso l’osservazione e il ragionamento dei principi in grado di spiegare la fenomenologia del mondo vivente. Le idee degli antichi sulla natura della vita e sul funzionamento degli organismi di fatto alimentavano anche la visione e la spiegazione del mondo inanimato. A partire dal XVII, quando la fisica si distacca da una visione antropocentrica e finalistica dei fenomeni naturali, la fisiologia assume quale scopo quello di ricondurre i fenomeni vitali a spiegazioni del tipo di quelle prodotte dalla nuova fisica: meccaniche e matematiche. Divenuta disciplina autonoma in quanto studio sperimentale del modo in cui le strutture anatomiche degli organismi esplicano le funzioni vitali, la fisiologia è andata incontro a un’evoluzione sempre più articolata, e condizionata dagli sviluppi tecnici delle scienze fisiche e chimiche e dai modelli dell’organizzazione funzionale della materia vivente che ispiravano l’indagine sperimentale.

Dalla teoria umorale alla concezione meccanicistica

Etimologicamente il termine fisiologia significa “studio della natura”, ed erano chiamati “fisiologi” i filosofi greci che per primi nel contesto della tradizione speculativa occidentale si posero il problema di spiegare i fenomeni naturali sulla base di principi materiali o teorici razionalmente pensabili, piuttosto che come manifestazioni di volontà ultraterrene. Quando Jean Fernel utilizzò per la prima volta la parola “fisiologia”, nel 1542, per definire una delle cinque parti della medicina, la concepì in contrapposizione alla “patologia”. La fisiologia era per Fernel lo studio della “natura dell’uomo sano, di tutte le sue forze e di tutte le sue funzioni”. In pratica, consisteva nel sistema di conoscenze antiche riguardante gli elementi, le qualità, gli umori, le proprietà anatomiche semplici e complesse degli organi, e le dinamiche dei rapporti tra anima e corpo. Dinamiche in cui l’anima svolgeva un ruolo di governo assoluto su tutte le manifestazioni vitali e rappresentava la ragione per l’esistenza del corpo. Nella visione che Fernel ricavava dalla concezione finalistica degli antichi, gli organi servivano all’anima per produrre le funzioni vitali.

Il sistema fisiologico di Fernel riproponeva in una forma più elaborata quello di Galeno, che rappresentava a sua volta la sintesi più alta del sapere medico antico ed era improntato dall’idea che la forma delle parti deve essere collegata alla loro funzione. Aristotele aveva sostenuto che l’essenza degli oggetti viventi risiede nel fatto che le loro parti funzionano secondo un fine, ovvero il loro funzionamento dipende da cause finali che a loro volta vanno ricercate nella forma. Sulla base del finalismo aristotelico, della dottrina umorale di Ippocrate, delle conoscenze anatomo-fisiologiche della scuola alessandrina e delle proprie indagini sperimentali su animali, Galeno concepì un sistema fisiologico del corpo umano organizzato in tre sottosistemi: uno costituito da cervello e nervi che era responsabile della sensazione e del pensiero; un altro costituito da cuore e arterie che produceva l’energia vitale; infine il sottosistema che includeva il fegato e le vene ed era alla base della nutrizione e della crescita.

La fisiologia di Galeno sopravvisse circa dodici secoli, fino a quando fu dimostrato, prima da Vesalio che conteneva diversi errori per quanto riguardava l’anatomia umana, e quindi da William Harvey che diversamente da come pensava Galeno il sangue non si forma nel fegato per essere portato dalle vene nei vari distretti del corpo a formare la carne, ma circola. L’ipotesi della circolazione, almeno a livello polmonare era stata sostenuta da diversi medici a cominciare da Ibn an-Nafis (1205-1288) fino a Realdo Colombo (1559) e Andrea Cisalpino (1593). Ma furono gli esperimenti di William Harvey a confutare la dottrina galenica, dimostrando che la quantità di sangue che passa attraverso l’aorta in un giorno è tale che non può essere prodotta dal fegato a partire dagli alimenti. Harvey dimostrò altresì mediante sezioni dei vasi il flusso centrifugo del sangue spinto dal cuore nelle arterie e il flusso centripeto nelle vene.

Di fatto, Harvey giunse a concepire l’idea della circolazione ragionando nel contesto del finalismo aristotelico, ma l’efficacia del metodo sperimentale e quantitativo che utilizzò per dimostrare la sua ipotesi stimolò l’applicazione sistematica della misurazione e la diffusione della pratica sperimentale. Furono così scoperte nuove strutture funzionali, come i vasi linfatici, e nacquero nuovi filoni di ricerca, volti per esempio a stabilire il rapporto tra la circolazione del sangue e il processo della respirazione.

Lo sperimentalismo, e la diffusione del microscopio, determinarono l’abbandono della filosofia aristotelica, in favore di una concezione meccanicistica, e all’idea di una finalità funzionale delle attività vitali si sostituirono le forme e i movimenti di particelle materiali, ovvero le forze che si esercitano tra esse. La nuova concezioni

meccanicistica puntava in pratica a spiegare i fenomeni vitali sulla base degli stessi principi del mondo fisico inanimato. Anche le proprietà chimiche da poco scoperte, in particolare acidità e alcalinità, venivano chiamate in causa come alternative alla dottrina umorale di Ippocrate e Galeno per spiegare le trasformazioni osservate nella materia vivente.

Nel contesto di una rivoluzione filosofica antidogmatica, ispirata dal meccanicismo di René Descartes e dall'empirismo di Francis Bacon, l'imperativo metodologico galileiano di misurare tutto ciò che si può misurare e cercare di rendere misurabile ciò che non è stato ancora misurato, venne preso alla lettera da diversi fisici e medici nel corso del Seicento e del Settecento, così come furono sistematicamente introdotti modelli meccanici come base teorica delle spiegazioni dei fenomeni riguardanti il funzionamento normale o anomalo dei sistemi viventi. Iatrofisici o iatromeccanici o iatromatematici erano chiamati Santorio Santorio, Alfonso Borelli, Lorenzo Bellini, Giorgio Baglivi, che utilizzarono i principi della scienze fisiche e matematiche allo studio della struttura e del funzionamento degli organismi, in condizioni normali e patologiche.

L'emergere della fisiologia come scienza sperimentale del vivente

I concetti, le teorie e i metodi della fisica e della chimica del XVI secolo non erano comunque in grado di dar conto di tutti i fenomeni fisiologici. Nel senso che se i concetti e i metodi della fisica, insieme al microscopio, potevano dimostrare la circolazione del sangue, per quanto riguardava le spiegazioni delle secrezioni delle ghiandole salivari, del pancreas o dei tubuli renali i modelli meccanici non erano di particolare aiuto.

L'insoddisfazione per le spiegazioni meccaniciste determinò l'emergere di concezioni vitaliste della fisiologia, ispirate cioè dall'idea che la materia vivente possieda delle proprietà uniche e irriducibile ai processi meccanici o ai costituenti chimici. Georg Stahl (1647-1734) propose una teoria animistica per cui il corpo umano era semplicemente un ricettacolo temporaneo di un'anima immortale creata da dio e da cui dipende il controllo del corpo.

Fu Albrecht von Haller, allievo del meccanicista Herman Boerhaave ma in quanto fervente credente non disposto ad abbracciare completamente la filosofia del maestro, a impostare un programma di ricerca che diede per la prima volta una coerenza disciplinare e metodologia alla fisiologia. Haller era un anatomista e giudicava la funzione degli organi alla luce della loro struttura anatomica. "Mi si potrà obiettare – scriveva nelle *Primae lineae physiologiae* – che la mia opera è puramente anatomica, ma la fisiologia non è che anatomia in movimento". L'impressionante lavoro descrittivo e sperimentale effettuato da Haller e raccolto negli *Elementa physiologiae corporis humani* creò nuovi standard metodologici per gli esperimenti e la generalizzazione delle scoperte, nonché rappresentò per diversi decenni la base conoscitiva e didattica per la ricerca fisiologica. Haller riteneva che il corpo fosse composto di particelle fibrose classificabili in tre categorie: le fibre connettive che formano i vasi, le membrane e i tessuti di sostegno della maggior parte degli organi; le fibre nervose che si caratterizzavano per il fatto di essere dotate di sensibilità ovvero della capacità di rispondere a stimoli dolorosi; e le fibre muscolari caratterizzate da irritabilità, ovvero dotate della proprietà di contrarsi quando stimolate. Irritabilità e sensibilità erano considerate specifiche proprietà vitali, che tuttavia Haller concepiva come forze immanenti alle fibre di cui è costituito l'organismo piuttosto che ascriverle a un principio immateriale come l'anima di cui parlavano i vitalisti alla Stahl.

Gli avanzamenti delle scienze fisiche e chimiche favorirono agli inizi dell'Ottocento lo sviluppo di nuovi metodi di indagine fisiologica. Agli inizi dell'Ottocento, sulla scorta degli studi di Lavoisier, il quale aveva mostrato la possibilità di sottoporre ad analisi quantitativa il processo della respirazione e prefigurato di spiegare su queste basi il fenomeno del "calore animale", si diffuse l'idea che all'interno degli organismi viventi avvengano dei processi chimici analoghi alle reazioni ottenute in laboratorio, e che tali processi siano riconducibili alla trasformazione cui vanno incontro le sostanze quando vengono sottoposte al calore. Inizia a questo punto l'analisi della composizione elementare delle sostanze coinvolte in processi fisiologici, come la respirazione e la digestione, allo scopo di trovare le equazioni chimiche proprie della materia vivente. Friederich Tiedemann e Leopold Gmelin negli anni venti dell'Ottocento utilizzarono un repertorio di reagenti e particolari procedure estrattive identificavano i cambiamenti a cui va incontro il cibo dallo stomaco, all'intestino ai vasi lattiferi. Anche se l'unica trasformazione chimica che poterono identificare fu la conversione dell'amido in zucchero, il loro approccio inaugurava una tradizione di studi che avrebbero successivamente portato alla caratterizzazione dei processi del metabolismo.

Il trionfo della fisiologia nell'Ottocento

Nella prima metà dell'Ottocento la fisiologia diventava la scienza di riferimento per la biologia e la medicina grazie agli sviluppi cui andava incontro in Francia e Germania. I fattori che favorirono lo sviluppo della fisiologia furono in parte comuni e in parte diversi nei due paesi.

In Francia la ricerca fisiologica fu favorita dall'acquisizione da parte degli studenti di medicina di abilità chirurgiche da applicare negli ospedali, che implicava la diffusione della vivisezione animale e quindi della metodologia sperimentale di base dell'indagine fisiologica. Inoltre, la tradizione anatomo-clinica particolarmente forte in Francia anche per lo sviluppo degli ospedali creò la consapevolezza tra i medici che le malattie implicano cambiamenti patologici, ovvero che la salute e la malattia dipendono da dinamiche che interessano il funzionamento di organi e tessuti. Concretamente, entrava in crisi la nosologia, che aveva rappresentato nel Settecento il fondamento della pratica clinica, e l'attenzione dei medici si sposta dalle scuole cliniche ai centri dove si praticava anche la ricerca fisiologica in laboratorio. In Francia, la ricerca fisiologica fu favorita anche dalla larga disponibilità di animali per esperimenti in quanto l'esercito francese donava i cavalli vecchi e malati ai ricercatori.

La fisiologia francese si caratterizzò per l'interesse dedicato alle funzioni del sistema nervoso. Non a caso il fondatore della nuova scuola fisiologica francese fu Francois Magendie, scopritore delle funzioni dei nervi spinali di cui si dirà più avanti per la rilevanza che tale scoperta svolse sul piano dell'evoluzione del metodo sperimentale applicato allo studio del vivente.

Allievo del vitalista Xavier Bichat, Magendie divenne presto scettico nei riguardi del vitalismo, così come manifestò una naturale avversione per le teorizzazioni. Egli riteneva che la fisiologia del tempo fosse troppo speculativa, e che le 'forze vitali' fossero assunzioni arbitrarie, che servivano a nascondere l'ignoranza e ritardavano lo sviluppo delle conoscenze sul funzionamento dell'organismo. L'obiettivo di Magendie era anche quindi quello di dimostrare l'incoerenza delle posizioni vitalistiche, e diffondere l'immagine della ricerca fisiologica come approccio riduzionistico e sperimentale: in tal senso faceva largo uso di concetti chimici e utilizzava metodi fisici e osservativi. Magendie pensava che si dovessero semplicemente osservare i fenomeni che accadono durante gli esperimenti. In tal senso, egli traeva ispirazione dalle scienze fisiche, andando alla ricerca di pochi principi elementari da individuare mediante la dissezione anatomica praticata su animali *in vivo*. Gli esperimenti di Magendie consistevano di resezioni di organi, interruzione di vie nervose, iniezioni di farmaci e osservazioni di organi interni.

Nel 1822 Magendie pubblicò sul *Journal de physiologie e pathologie expérimentale* i risultati di una serie di esperimenti se segnavano la nascita della neurofisiologia. Recidendo con un apposito scalpello le radici anteriori e posteriori dei nervi che originano dal midollo spinale, osservò che se tagliava le radici dorsali (posteriori) che vanno agli arti, gli animali perdevano la sensibilità nelle parti corrispondenti del corpo, mentre se recideva le radici ventrali (anteriori) la conseguenza era la paralisi dell'arto senza alcuna perdita di sensibilità. Egli effettuò questo tipo di esperimento su diverse specie animali arrivando alla conclusione che le radici posteriori sono destinate alla sensibilità e quella anteriori sono collegate al movimento.

Claude Bernard divenne la figura più rilevante del periodo che vide la fisiologia assurgere sia intellettualmente sia istituzionalmente al rango di prima vera scienza sperimentale della vita. Allievo di Magendie, Bernard realizzò una serie di scoperte fondamentali sulla fisiologia dei viventi: scoprì la funzione glicogenica del fegato, studiò il diabete e gli effetti delle sostanze velenose sul sistema nervoso, analizzò la composizione chimica del sangue e il problema della temperatura corporea. Bernard enunciò in modo esplicito e utilizzò come principio euristico il concetto che lo svolgimento delle funzioni organiche complesse richiede un "ambiente interno" (*milieu intérieur*) costante, ovvero che i tessuti e gli organi funzionano in maniera integrata e le funzioni organiche devono mantenere costante l'ambiente interno. Egli mostrò inoltre un interesse prevalente per la specificità dei modi di organizzazione della vita nelle sue diverse manifestazioni (autoregolazione, crescita e riproduzione), senza comunque schierarsi sul versante del vitalismo.

Se la fisiologia sperimentale francese trovò impulso in un accanito antivitalista come Magendie, la scuola di fisiologia sperimentale tedesca, che a parte l'opera di Claude Bernard avrebbe dominato la scena internazionale fino alla fine dell'Ottocento, fu invece tenuta a battesimo da un vitalista: Johannes Müller. A Müller si deve l'organizzazione sistematica, negli anni Trenta dell'Ottocento, di tutte le conoscenze relative alla struttura e alle funzioni del vivente, con un approccio di tipo morfologico, ma aperto alla novità del metodo sperimentale.

Müller accoglieva l'idea di una forza vitale a partire dalla 'filosofia chimica' di Antoine François de Fourcroy, che contrapponeva la chimica dei viventi o organica alla chimica inorganica. Inoltre considerava il divenire dell'organismo frutto di un piano razionale orientato a uno scopo, per cui una "forza vitale" doveva necessariamente presiedere la formazione di tessuti e organi. L'accettazione di una concezione vitalista era

all'origine della critica di Müller a certe modalità sperimentali, in particolare la vivisezione, e delle sue riserve per le interpretazioni puramente chimiche o fisiche dei processi vitali. La vita, egli affermava, si caratterizzava come reazione a stimoli, in cui le risposte agli stimoli dipendono dalla natura delle parti viventi che è stata eccitata. Come risultato dei suoi esperimenti neurologici propose la legge che porta il suo nome, detta anche delle energie specifiche, per cui ogni fibra sensoriale produce la propria specifica sensazione (per esempio ogni stimolazione del nervo ottico provoca una sensazione luminosa).

Müller ebbe tra i suoi allievi alcuni dei più importanti scienziati tedeschi della seconda metà dell'Ottocento, fra cui Theodor Schwann, Jacob Henle e Rudolph Virchow. Le quattro figure più importanti per la fisiologia sperimentale tedesca furono però Carl Ludwig, Ernst Wilhelm Brücke, Hermann von Helmholtz ed Emil Du-Bois Reimond.

Gli allievi di Müller si diedero l'obiettivo di ridurre la fisiologia alla fisica e alla chimica. Anche se di fatto non vi riuscirono, introdussero uno stile di sperimentazione fisiologica basato su una strumentazione di precisione, su misure accurate e su analisi rigorose. Essi cercavano di esaminare le grandezze di ogni effetto osservato come una funzione, praticamente in senso matematico, non conosciuta dell'insieme delle condizioni che lo influenzavano e di variare un fattore per volta mentre le altre condizioni erano tenute costanti.

Per Ludwig la domanda che il fisiologo si deve fare non è tanto "che cosa" è, ma "come" avviene un fenomeno, e l'obiettivo deve essere la determinazione delle forze chimiche e fisiche responsabili delle funzioni. Il compito della fisiologia scientifica diventava quindi quello di determinare le performances del corpo animale e derivare queste funzioni necessariamente dalle condizioni elementari inerenti l'organismo stesso, applicando i principi e i metodi della fisica e della chimica ai viventi. Per Ludwig l'obiettivo della ricerca fisiologica è quello di scomporre le strutture dell'organismo negli elementi costitutivi ultimi e comuni a tutte le manifestazioni della vita. Nel 1847 Ludwig mise a punto il chirografo, uno strumento di registrazione in cui il cambiamento nella grandezza di una quantità fisiologica come la pressione del sangue o la lunghezza di un muscolo venivano tracciate sulla superficie annerita di un rullo in movimento. Il chirografo divenne il simbolo operativo di un modo di analisi funzionale e un impianto standard del laboratorio di fisiologia. Ludwig effettuò studi sull'innervazione dei vasi sanguigni, sulla fisiologia respiratoria e renale e fu maestro dei più importanti fisiologi che operarono nei diversi paesi nella seconda metà dell'Ottocento fino ai primi decenni del Novecento. Tra il 1852-1856 Ludwig pubblicò un Manuale in due volumi in cui erano raccolte e rese accessibili al medico pratico le nuove conoscenze sulla chimica e la fisiologia degli organismi animali. L'abilità e il talento di Ludwig come sperimentatore lo rendono famoso in tutta Europa e numerosi sono i fisiologi che da ogni parte cercano di trascorrere un periodo di formazione nel laboratorio di Lipsia.

Ispirandosi a un programma di fondazione fisica della fisiologia sperimentale la fisiologia tedesca sviluppò in modo particolare l'elettrofisiologia. L'avvento della batteria voltaica, delle correnti galvaniche e quindi lo studio dei fenomeni elettromagnetici consentì di sviluppare nuovi strumenti da utilizzare nella ricerca fisiologica. Galvani ipotizzò l'esistenza dell'elettricità animale, la cui natura diventerà chiara solo quando Emile du Bois Reymond elaborerà la teoria della natura elettrica dell'impulso nervoso. Tra il 1842-1884 du Bois-Reymond analizzava le modificazioni del potenziale elettrico che accompagnano la trasmissione dell'impulso nervoso. Sulla base dei suoi studi riguardanti la natura della contrazione muscolare Du Bois-Raymond concepiva una teoria del funzionamento del cervello che identifica "principio nervoso" ed elettricità, con cui cercava di eliminare i residui vitalistici associati all'idea di una specificità delle funzioni del vivente. Nel 1850 Hermann Helmholtz riusciva a misurare la velocità dell'impulso nervoso.

A partire dagli anni Venti dell'Ottocento, la fisiologia diventa nei laboratori tedeschi una scienza sperimentale indipendente. Prima di allora era collegata all'anatomia patologica e comparata, oppure alla clinica medica. Vengono create di posizioni di ricercatori e insegnanti a tempo pieno, istituti ben equipaggiati, mentre grazie alle migliori opportunità per i medici e ricercatori di viaggiare si diffonde la pratica di visitare e trascorrere periodi di formazione nei centri più avanzati. Nell'ultimo terzo dell'Ottocento i fisiologi tedeschi disponevano dei laboratori meglio equipaggiati al mondo, dove oltre a realizzare complessi esperimenti educavano gli studenti tedeschi e stranieri. Nella seconda metà dell'Ottocento proliferano le riviste specializzate, i trattati e vengono fondate società professionali. L'invenzione dell'anestesia favoriva anche l'accettazione della vivisezione. Ma si afferma anche una specializzazione delle tecniche di indagine in rapporto alle esigenze di studio dei diversi sistemi fisiologici. La fisiologia cominciava ad andare incontro a un processo di suddivisione. Gli sviluppi dei concetti e delle tecniche della fisica e della chimica consentivano di intraprendere ricerche sempre più specializzate sui fenomeni della vita. La chimica fisiologica dava luogo alla biochimica e nasceva la farmacologia, lo studio degli effetti dei farmaci sui processi fisiologici.

Nel corso del XX secolo la fisiologia diventa la regina delle scienze biologiche e i tentativi di comprendere l'integrazione funzionale e il controllo nei sistemi viventi procede con ritmi diversi e a diversi livelli di analisi da quello dell'intero animale, a quello focalizzato su un particolare sistema fisiologico allo studio di specifici organi e tessuti fino alle cellule e alle strutture subcellulari e molecolari. In generale la fisiologia del XX secolo si sviluppa come indagine dettagliata, a diversi livelli del funzionamento di organi particolari e sistemi, sia *in vitro* sia *in vivo*, indagini a livello dei meccanismi di controllo intrinseci ed estrinseci dei sistemi da parte di fattori nervosi o circolanti nel sangue; studi prevalentemente in vivo delle interazioni e integrazioni fra differenti sistemi e analisi dell'integrazione e regolazione a livello multi-organico. Mentre la fisiologia generale del XX secolo diventa la biologia cellulare.

Le sfide metodologiche e concettuali della ricerca fisiologica nel XX secolo

Dalla seconda metà dell'Ottocento i problemi a cui si applicarono principalmente i fisiologi riguardavano la regolazione e l'integrazione delle funzioni del corpo animale, secondo le linee teoriche del programma di ricerca propugnato da Claude Bernard. In maniera apparentemente paradossale la concezione integrazionistica avanzata da Bernard è andata successivamente affermandosi grazie all'estesa applicazione di un approccio analitico. Essa è stata precisata nella messa a punto di modelli sperimentali tesi ad isolare variabili e processi specifici, per l'intervento di strumenti in grado di risolvere la realtà dei fenomeni fisiologici a livelli sempre più microscopici. Il volto complesso e la trama coordinata dell'autoregolazione fisiologica, in tal senso, sono stati tracciati dalla composizione delle prove e delle informazioni relative alle relazioni tra il comportamento o il meccanismo funzionale di una parte del corpo e il comportamento di un'altra parte del corpo.

Tra la fine dell'Ottocento e i primi decenni del Novecento, in maniera parallela venivano indagate le regolazioni cardiovascolari, respiratorie, dell'equilibrio acido-base, degli equilibri idro-salini e si apriva finalmente il capitolo delle ricerche sulla natura e i meccanismi della comunicazione e dell'integrazioni nel sistema endocrino, nel sistema nervoso e le peculiari interazioni tra questi due apparati funzionali. Lo sviluppo delle tecnologie fisiche applicate alle dinamiche chimico-fisiche delle strutture biologiche ha inoltre consentito di caratterizzare l'organizzazione e la fisiologia delle membrane cellulari

Regolazioni cardiovascolari e funzione renale

Per quando riguarda l'indagine delle funzioni circolatorie e dei meccanismi di regolazione cardiovascolare, mentre veniva alla luce attraverso studi sperimentali che utilizzavano varie tecniche tra cui la perfusione incrociata che il ritmo cardiaco è controllato dall'azione coordinata di un sistema di innervazione esteso su tutto il cuore, risultava altresì evidente che il cuore è in grado di mettere in atto autonomamente una fondamentale regolazione, aggiustando la contrazione in funzione del flusso sanguigno afferente: il controllo intrinseco del volume di scarica sistolica. Questo meccanismo, noto in fisiologia come legge di Frank-Starling, era stato scoperto sin dal 1866 da Elias Cyon, mentre lavorava sul cuore isolato di rana, senza che tuttavia ne fosse compreso il significato. Ulteriori studi riuscivano a misurare con precisione le contrazioni isovolumetriche ed isotoniche, fino a quando Ernest Starling, nel 1914, sviluppò un preparato cuore-polmone che gli consentì di formulare la cosiddetta legge del cuore: «entro certi limiti fisiologici, maggiore è il volume del cuore, più grande è l'energia della sua contrazione e l'insieme dei cambiamenti chimici ad ogni contrazione [...] La legge del cuore è così la stessa di quella che regola tutti i tessuti muscolari e cioè che l'energia della contrazione, comunque misurata, è funzione della lunghezza della fibra muscolare»¹.

Corneille Heymans e Walter Bradford Cannon hanno quindi avanzato l'ipotesi di un meccanismo neuromorale nella regolazione della pressione e del ritmo cardiaco. Nel 1929 essi dimostravano indipendentemente che le variazioni di pressione a livello dei recettori del seno carotideo inducevano il rilascio di adrenalina.

Nel frattempo, agli inizi del Novecento, sempre Starling, dimostrava sperimentalmente sul cane il ruolo dell'assorbimento renale nella regolazione reciproca tra volume e pressione del sangue. Nonché accertava l'esistenza di livelli critici di pressione arteriosa per l'avvio e il mantenimento della filtrazione renale. Manipolando la pressione del sangue in entrata ai reni con una pinza sull'arteria renale, Starling appurava che la filtrazione si arrestava quando la pressione sanguigna nel rene scendeva ai valori della pressione osmotica esercitata dalle proteine plasmatiche. Al contrario, rilasciando la pinza e quindi aumentando il

¹ Starling EH. The Linacre lecture on the law of the heart given at Cambridge, 1915. London, Longmans and Co., 1918, p. 18.

flusso sanguigno verso il rene, osservava la ripresa della filtrazione e il suo procedere a ritmi tanto più alti quanto maggiore era l'eccesso di pressione.

Nella seconda metà degli anni '40 venivano quindi dimostrati da Ewald Erdman Selkurt gli effetti della pressione arteriosa sull'assorbimento renale del sodio. Da tale scoperta partivano gli studi che portavano all'elaborazione di un complesso modello di spiegazione delle regolazioni cardiovascolari proposto da Arthur Clifton Guyton all'inizio degli anni '60, che individuava nelle funzioni renali i principali meccanismi di compensazione e aggiustamento della pressione arteriosa.

Biochimica e controllo della respirazione

Attraverso lo studio della funzione respiratoria, per metterne in luce i livelli e i meccanismi di regolazione, la ricerca fisiologica ha sviluppato una metodologia di ricerca integrata e introdotto un concetto più elaborato di controllo.

Le prime ipotesi sull'esistenza di un'autoregolazione (*Selbsteuerung*) della respirazione furono avanzate nel 1868 da Karl Ewald Konstantin Hering e Joseph Breuer, e scaturirono dalla dimostrazione che i riflessi di espirazione e inspirazione innescati rispettivamente dalla distensione e dalla deflazione dei polmoni sono mediati dal nervo vago. Nello stesso anno, i lavori di Edward Pflüger, invece, evidenziavano l'esistenza di una regolazione chimica della respirazione, dipendente dalle variazioni di concentrazione del biossido di carbonio e di ossigeno nel sangue.

Mettendo a punto un ingegnoso protocollo sperimentale, Leon Frédéricq mostrava nel 1900 la preponderanza del ruolo del biossido di carbonio nella regolazione della respirazione, e allo stesso tempo suggeriva una prima localizzazione della sede della chemosensibilità a livello dei vasi. Di fatto, Frédéricq (?) incrociò la circolazione nella testa di due cani, praticando un'anastomosi dei vasi del collo. In queste condizioni, l'occlusione momentanea della trachea in uno dei cani faceva aumentare i movimenti respiratori nell'altro, ed induceva un'apnea nel primo non appena la trachea veniva liberata. Era la dimostrazione dell'esistenza di recettori sensibili a stimoli chimici a livello centrale o quantomeno più cranialmente rispetto al punto di anastomosi.

Dopo che, nel 1904, il fisiologo danese Christian Bohr ebbe osservato che il rilascio di ossigeno nel sangue è legato alla concentrazione di anidride carbonica – fenomeno che viene ancora chiamato “effetto Bohr” – John Scott Haldane, negli anni successivi, chiariva i processi fondamentali delle regolazioni respiratorie. Egli elaborava tecniche per la raccolta di aria alveolare che rendevano finalmente possibile anche la sperimentazione sugli uomini e soprattutto mostravano che la regolazione della respirazione andava messa in relazione con altri processi di controllo dell'ambiente interno e con le fluttuazioni metaboliche, come ad esempio quelle prodotte dal lavoro muscolare.

In un lavoro del 1909 Haldane paragonava, per la prima volta, i centri del respiro al regolatore centrifugo (il dispositivo di controllo a retroazione installato nel 1790 da James Watt sul primo motore rotativo a vapore), introducendo così un'analogia tra apparati cibernetici e strutture funzionali del vivente che si rivelerà ben presto uno dei modelli concettuali più fecondi della ricerca biomedica nel Ventesimo secolo.

Nel 1910 August Krogh confutava definitivamente l'idea che l'ossigeno venisse secreto dalle cellule polmonari, rilevando una differenza di pressione di O_2 tra l'aria alveolare e il sangue, e dimostrando che l'assorbimento di ossigeno e l'eliminazione di CO_2 nei polmoni avvengono entrambi per un processo di diffusione. Tra il 1910 e i primi anni Venti Joseph Barcroft contribuiva a chiarire le proprietà dell'emoglobina e gli adattamenti fisiologici delle funzioni circolatorie nel corso di varie spedizioni scientifiche ad alta quota.

Nello stesso periodo, con una eccezionale serie di studi Hans Winterstein elaborava la teoria secondo la quale l'acidità delle cellule dei centri respiratori rappresenta lo stimolo preponderante nella regolazione della ventilazione. Il fisiologo americano Robert Gesell sviluppava la teoria di Winterstein, analizzando le funzioni dei centri del respiro nelle diverse condizioni metaboliche e di reattività delle sue cellule e dei tessuti contigui. Attraverso tali ricerche scopriva altresì che il pH del liquido cerebrospinale non è sempre uguale a quello arterioso ed in tal modo apriva un nuovo programma di ricerca teso a spiegare questa differenza ed il suo possibile ruolo fisiologico. Un programma che porterà sul finire degli anni '50 a scoprire che il pH del liquor cerebrospinale rappresenta probabilmente il parametro critico per la regolazione della respirazione e che quindi il controllo del respiro è finalizzato in larga parte alla regolazione della concentrazione idrogenionica encefalica.

Negli anni Venti venivano anche chiariti i meccanismi del controllo nervoso dei movimenti respiratori. Nel 1923, usando la tecnica dell'ablazione, il fisiologo inglese Thomas William Lumsden localizzava quattro centri respiratori nella regione dorsolaterale del ponte: il centro per l'espiazione, quello per l'inspirazione e altri due siti encefalici cui dava rispettivamente il nome di centro apneustico, in quanto ritenuto responsabile degli impulsi a trattenere il respiro, e di centro pneumotassico, in quanto secondo Lumsden capace di inibire gli impulsi apneustici anche in seguito alla sezione vagale. L'organo della sensibilità alla concentrazione di ossigeno nel sangue veniva isolato nel 1928 Jean-François Heymans e suo figlio Corbeille, quali usò il protocollo sperimentale della perfusione crociata di Frédéric dimostravano che per ottenere iperventilazione era sufficiente perfondere soltanto il seno carotideo con sangue o soluzione fisiologica a bassa concentrazione di O₂.

La fisiologia dei sistemi tampone e il nuovo olismo chimico-fisico

Agli inizi del Novecento, frattanto, le ricerche di Lawrence J. Henderson facevano luce sulle integrazioni fisiologiche in gioco nella regolazione del pH nel sangue. Lavorando alla determinazione quantitativa dei sistemi tampone negli organismi, Henderson si era reso conto che la loro capacità di mantenere costante il pH aumentava quando potevano agire in combinazione, e che la loro attività era mutualmente interconnessa ad altre funzioni fisiologiche come in particolare la respirazione e l'escrezione renale.

Sulla base di questi risultati Henderson maturava una visione di tipo integrazionistico che riecheggiava i temi fondamentali dell'epistemologia di Bernard. La chimica-fisica dell'ambiente, degli scambi e delle regolazioni tra esso e gli organismi viventi e quella delle correlazioni e delle integrazioni tra le diverse funzioni fisiologiche, a suo parere faceva emergere l'inscindibile unità dell'organismo, l'interdipendenza delle sue parti. Conseguentemente, egli sosteneva la necessità di ripensare l'approccio stesso all'interpretazione delle condizioni normali e patologiche degli esseri viventi. Ad esempio, nello studiare una condizione morbosa come l'acidosi si deve comprendere che in essa «non esiste un processo o un fenomeno essenziale e determinante, ma che ognuno è parte integrante, come causa e come effetto in un ciclo di cambiamenti patologici, [...] dato che ognuno di essi è, a sua volta, parte di altri processi, come la respirazione, l'escrezione renale e così via. Così, la condizione conosciuta come acidosi può essere veramente compresa soltanto in termini di organizzazione del corpo come un tutto.»²

L'emergere delle funzioni endocrine: la nuova scienza dell'endocrinologia

Un capitolo fondamentale della storia della fisiologia contemporanea è la nascita dell'endocrinologia come disciplina autonoma. La storia dell'endocrinologia può essere ricondotta allo svolgimento di quattro stadi di sviluppo: (1) la scoperta che le ghiandole sono organi che producono secrezioni interne; (2) la definizione di metodi per rilevare le secrezioni interne e la conseguente determinazione della loro attività farmacologica; (3) la preparazione di estratti e la purificazione degli ormoni; (4) l'isolamento dell'ormone puro, la determinazione della sua struttura e la sua sintesi.

Il concetto di secrezione interna fu elaborato nel 1855 da Claude Bernard, in seguito alla scoperta della funzione glicogena del fegato. Tale idea, tuttavia, non si riferiva a prodotti endocrini destinati a trasmettere messaggi a organi bersaglio, ma a sostanze con funzioni metaboliche esclusive. Come tutti i fisiologi del suo tempo, infatti, Bernard riteneva che le regolazioni funzionali e la trasmissione di messaggi tra organi si realizzassero esclusivamente per via nervosa.

I primi dati endocrinologici furono ottenuti sul finire dell'Ottocento in ambito clinico, quando si cominciò ad intervenire chirurgicamente su pazienti con sindromi dovute a disfunzione tiroidea. La scoperta fatta da Georg Murray che la somministrazione sottocutanea di estratti di tiroide tratta con successo il mixedema, diede impulso alla ricerca di secrezioni interne dotate di effetti curativi, finalizzate cioè alla cosiddetta organoterapia. L'organoterapia fu molto in voga nei primi due decenni del Novecento e, pur mostrando aspetti grossolani, contribuì allo sviluppo dell'endocrinologia. In particolare, sollecitò la ricerca di metodi di estrazione degli ormoni, favorendo, con la domanda di prodotti maggiormente attivi e stabili da somministrare in clinica, l'identificazione della loro struttura chimica.

Tra Ottocento e Novecento, le indagini sulle secrezioni interne passavano gradualmente dalla clinica ai laboratori di fisiologia e di biochimica. Notevole appariva la discrepanza nelle finalità e nei metodi tra

² L.J. Henderson, "Acidosis and the physicochemical equilibrium of the organism", in H.A. Christian (a cura di) *Oxford Medicine*, Oxford University Press, New York, 1920, I, p. 306.

approccio medico e approccio fisiologico. I medici tentavano di ricostruire la fisiopatologia endocrina piuttosto empiricamente, cercando di mimare alcuni quadri morbosi mediante l'asportazione delle ghiandole a secrezione interna. Da parte loro i clinici puntavano sul valore terapeutico degli estratti ghiandolari, provando a somministrarli, più o meno a caso, senza che fossero noti i loro effetti fisiologici e farmacologici. I fisiologi sperimentali erano invece riluttanti ad attribuire azioni chimiche alle ghiandole endocrine prima che fosse possibile determinare quantitativamente gli effetti specifici dei vari estratti ghiandolari. Queste ultime sostanze, in ogni caso, a partire dall'inizio del Novecento, si aggiungevano al bisturi, alle stimolazioni termiche, elettriche e meccaniche e al resto dell'armamentario analitico in mano al fisiologo sperimentale, divenendo forse lo strumento d'indagine più potente ed usato.

Rimane di cruciale importanza la dimostrazione dell'azione vasocostrittiva degli estratti di ghiandola surrenale fatta nel 1894 da George Oliver e Edward Schäfer, in quanto riguardava fenomeni fisiologici facilmente monitorabili con gli apparecchi di rilevazione dell'epoca, come il chimografo. Il principio attivo che induceva la vasocostrizione, l'adrenalina, veniva, peraltro, isolato pochi anni più tardi, nel 1899 da Abel, cristallizzato indipendentemente da Aldrich e Takamine nel 1901 ed infine sintetizzato da Stolz nel 1904. Ciò permetteva di determinare esattamente i rapporti quantitativi nei fenomeni mediati da questo ormone ed inaugurava la ricerca sulla biochimica delle sostanze endocrine.

Nel 1901, William Bayliss e Ernest Starling davano la prima dimostrazione dell'esistenza di effettori chimici endogeni in grado di innescare e regolare risposte fisiologiche organizzate, dimostrando che la secrezione pancreatico può essere indotta da una somministrazione di estratto di mucosa duodenale, sostanza attiva che battezzarono "secretina". La scoperta gettava le basi della moderna endocrinologia ed il concetto di "ormone", che Starling introduceva nel 1905, rappresentava di fatto la codificazione di un programma di ricerca finalmente in grado di divenire svilupparsi a livello sperimentale. La caratterizzazione di Starling dell'ormone (dal greco $\chi\eta\mu\iota\kappa\omicron\varsigma$, io eccito) come messaggero ed effettore chimico «trasportato dagli organi dove esso viene prodotto agli organi su cui agisce per mezzo del sangue»³, delineava la problematica fondamentale della comunicazione e dell'integrazione cellulare su cui opera la ricerca endocrinologica, portando, inoltre, in maniera definitiva, lo studio delle secrezioni interne nei laboratori di biochimica e di fisiologia sperimentale.

Nel 1915, Edward Kendall isolava la tiroxina allo stato puro. Quindi, nel 1921, Frederick Banting, Charles Best e Bertram Collip purificavano l'insulina dal succo pancreatico. Si trattava di due straordinari successi della ricerca, che allo stesso tempo rendevano possibile una precisa valutazione quantitativa delle regolazioni funzionali messe in atto da questi ormoni e trattamenti efficaci di disfunzioni endocrine tra le più diffuse e invalidanti.

Intanto emergevano le funzioni endocrine dell'ipofisi. Anche in questo caso fondamentale fu il contributo iniziale della clinica e della chirurgia. Nel 1886, il neurologo parigino Pierre Marie notava l'associazione tra l'acromegalia, sindrome da lui stesso definita, e i tumori dell'ipofisi. Successivamente, nel 1901, Harvey Cushing e Alfred Fröhlich dimostravano l'associazione tra tumore dell'ipofisi e una forma di nanismo caratterizzata da immaturità sessuale e ritardo mentale, riuscendo a intervenire chirurgicamente con successo sulla sindrome. Le osservazioni cliniche indussero lo stesso Cushing a iniziare studi sistematici di ipofisectomia nei cani, identificando la cachessia strumipriva. Sulla scia delle sue ricerche una serie di studiosi accertava in pochi anni l'atrofia e le degenerazioni a carico delle ghiandole endocrine che si instaurano in seguito ad ablazione dell'ipofisi. Alcuni ricercatori, viceversa, riuscivano a dimostrare l'ipertrofia e l'iperfunzionalità ipofisaria conseguente all'asportazione di ghiandole endocrine, come le gonadi e la corteccia surrenale.

Nel 1921 veniva dimostrata sperimentalmente l'esistenza dell'ormone della crescita da due allievi di Harvey Cushing, Herbert M. Evans e Joseph A. Long. I due provocavano una forma di gigantismo sperimentale in ratti trattati per circa un anno con somministrazione intraperitoneale di un estratto di adenoipofisi bovina. A seguito della constatazione che che l'estratto di Evans e Long può indurre la ripresa della crescita in cagnolini ipofisectomizzati, Cushing ne proponeva e praticava la somministrazione nei casi di nanismo. La purificazione della somatotropina ottenuta nel 1933 da Evans, Meyer e Simpson e finalmente il suo isolamento nel 1944, portavano ad una incredibile e irrazionale diffusione di questa terapia nelle più disparate turbe dell'accrescimento.

Due eleganti studi sperimentali eseguiti nel 1930 dimostravano che anche le funzioni endocrine sono governate da un meccanismo di controllo a retroazione. R.K. Meyer e collaboratori scoprirono che l'azione gonado-stimolante dell'ipofisi negli animali varia in rapporto alla concentrazione ematica di estrogeni. Mentre

³ Ernest H. Starling, *The Croonian Lectures on the Chemical Correlations of the Body*, Women's Printing Society, London, 1905.

Max Aron provava che era possibile sopprimere la secrezione tiroidea indotta dall'iniezione di estratto pituitario se, contemporaneamente ad esso, si somministrava tiroxina. Tale fenomeno, secondo Aron, era dovuto ad una interazione antagonista tra le due ghiandole.

Tra la fine degli anni Venti e la prima metà degli anni Trenta invece venivano poste le basi per la comprensione delle relazioni funzionali tra ipotalamo e ipofisi posteriore e per l'avvio del programma di ricerca sulla neurosecrezione. Nel 1928 Ernst Scharrer rilevava nell'ipotalamo di alcuni pesci teleostei la presenza di grandi neuroni fortemente vascolarizzati e dotati di granuli secretori. Negli anni successivi veniva dimostrato nei Mammiferi che il materiale secretorio prodotto da questi neuroni gigantomitocellulari è presente nelle fibre assoniche che conducono al lobo posteriore dell'ipofisi. Circa venti anni più tardi Wilhelm Hild dimostrava sulle rane che la sezione del peduncolo che unisce l'ipofisi posteriore ai nuclei sopraottici e paraventricolari dell'ipotalamo, portava ad un accumulo di sostanze secrete dalla parte di quest'ultima struttura. Egli aveva realizzato, così, l'esperimento in grado di dimostrare definitivamente che gli ormoni rilasciati dalla neuroipofisi, ossitocina e vasopressina - la cui sequenza aminoacidica era stata appena determinata da Vincet du Vigneaud - sono elaborati a livello ipotalamico dai neuroni gigantomitocellulari.

Questi studi precisavano le funzioni endocrine del sistema nervoso, ma nello stesso periodo iniziava ad emergere la più complessa trama delle interazioni e reciproche integrazioni funzionali tra apparato nervoso e ormonale. F.H. Marshall, ad esempio, nel 1936 individuava tra le cause della ciclicità del sistema riproduttivo l'influenza degli stimoli sensoriali elaborati dal sistema nervoso centrale. Un'interazione triangolare tra ipotalamo, ipofisi e gonadi, era già stata ipotizzata nel 1932 da Walter Holweg e Karl Junkmann, sulla base dell'osservazione che una lesione ipotalamica nei cani, eseguita senza danneggiare l'ipofisi, poteva condurre ad un'atrofia genitale. Nel 1937, l'endocrinologo inglese Geoffrey W. Harris riusciva invece ad indurre l'ovulazione nelle femmine di ratto, un fenomeno che normalmente si dà soltanto al momento del coito, attraverso la stimolazione elettrica dell'ipotalamo e dell'ipofisi.

Nel 1933 era stato identificato l'infundibolo ipofisario, il letto vascolare venoso tra ipotalamo e ipofisi: il sistema portale ipotalamo-ipofisario. L'importanza funzionale di questa struttura anatomica si delineava soltanto nell'immediato dopoguerra, quando John D. Green e G.W. Harris suggerivano che le funzioni adenoipofisarie potessero essere regolate dal sistema nervoso centrale «attraverso fattori umorali rilasciati lungo il sistema portale ipofisario».⁴ Tale idea postulava una gerarchia di tre livelli dell'organizzazione endocrina e situava a livello del sistema nervoso centrale una nuova stazione dominante di controllo a retroazione.

L'ipotesi di Green ed Harris si rivelava ben presto corretta. Nel 1955, Murray Saffran, Andrew Schally e B.J. Benfey, dimostravano sperimentalmente l'esistenza del primo fattore di controllo ipotalamico, il *releasing factor* - questo fu il nome che essi diedero ai fattori umorali ipotizzati da Green e Harris - della corticotropina. La scoperta dava inizio alla caccia ai *releasing factors* relativi agli altri ormoni adenoipofisari e alla fine degli anni '60 veniva provata l'esistenza di un fattore di rilascio ipotalamico di natura peptidica per ogni ormone dell'ipofisi anteriore, e rilevata la presenza di prodotti ipotalamici con azione inibente la secrezione adenoipofisaria.

Agli inizi degli anni '70 era quindi disponibile un ampio dettaglio di conoscenze sui meccanismi attraverso cui il sistema nervoso centrale presiede alle funzioni endocrine. Nello stesso periodo, prendeva corpo la conoscenza delle influenze esercitate sul sistema nervoso centrale dai messaggeri endocrini. Dalla fine degli anni '50 sino alla metà degli anni '70 venivano sperimentalmente individuate una serie di attività neuromodulatorie del sistema endocrino, come il controllo esercitato dalle gonadi sullo sviluppo del sistema nervoso, sulla sua caratterizzazione sessuale e sui comportamenti riproduttivi da esso mediati; il ruolo dell'insulina nel comportamento alimentare; quello dell'angiotensina nella regolazione della sete, l'influenza dei corticosteroidi sulle funzioni delle strutture cerebrali responsabili dei comportamenti emotivi, dell'apprendimento e l'azione degli ormoni tiroidei sulla maturazione del sistema nervoso centrale.

La precisazione delle profonde correlazioni neuroendocrine favorì l'emergere di nuove ipotesi metodologiche nel campo della fisiologia e della patologia del comportamento e dei processi mentali, come quella avanzata negli anni Sessanta da Edward J. Sachar. Secondo Sachar lo studio della correlazione tra fenomeni ormonali, nervosi e comportamentali, ovvero degli effetti della manipolazione dei processi endocrini sulle funzioni nervose rappresentava il metodo più efficace, anche in quanto non invasivo e non traumatico, per l'indagine sulla chimica del sistema nervoso e delle sue funzioni: una privilegiata "finestra sul cervello". L'approccio metodologico proposto da Sachar si è rivelato estremamente potente e fecondo quando verso la

⁴ J.D. Green, G.W. Harris, «The neurovascular link between the neurohypophysis and adenohypophysis», *J. Endocrinol.*, 1947, 5, pp. 136-46.

metà degli anni Settanta la ricerca neuroendocrina ha potuto iniziare ad usare agenti farmacologici di cui era nota l'azione su specifici neurotrasmettitori o recettori, per indurre precise risposte ormonali.

Le successive ricerche hanno messo in evidenza la doppia rappresentazione dei neuropeptidi (come fattori di regolazione psicologica e comportamentale e come agenti dell'omeostasi fisiologica) nella realizzazione dell'adattamento individuale, nella coordinazione dei diversi livelli omeostatici in gioco nei vari programmi adattativi. Verso la metà degli anni '70, il dettaglio delle corrispondenze funzionali a livello centrale e periferico dei neuropeptidi iniziava a delineare un approccio nuovo alla comprensione dei processi di regolazione fisiologica. Questi venivano finalmente a situarsi all'interno del più vasto contesto dei processi adattativi individuali, in una prospettiva nuova, più genuinamente biologica, in cui diventava peraltro possibile tematizzare ed indagare sperimentalmente la continuità ovvero l'identità tra regolazione fisiologica e processi comportamentali normali e patologici.

Dalla fisiologia del sistema nervoso alle neuroscienze

Alla fine del XIX secolo diversi approcci metodologici ed esplicativi si confrontavano nello studio del sistema nervoso. Mentre la morfologia e l'anatomia comparata sviluppavano modelli compatibili con le più recenti acquisizioni consentite della microscopia dell'investigazione istologica, la ricerca fisiologica si confrontava con i dati e le esigenze interpretative della clinica concependo il sistema nervoso, il comportamento e le funzioni psichiche esclusivamente in termini sensoriali, motori e associativi. A partire dal 1870 lo studio del sistema nervoso si era orientato verso la corteccia, per cercare di comprenderne l'organizzazione morfologica e funzionale, ma soprattutto il suo ruolo nel dar luogo ai comportamenti. Il tema della differenziazione funzionale di aree corticali diverse era stato sollevato da Joseph Gall e dal suo sistema teorico, l'organologia o frenologia, che negli anni a cavallo del 1800 teorizzò un legame diretto fra comportamento, carattere, mente e cervello; considerando quest'ultimo un insieme di 'organi' corticali ciascuno preposto alla gestione di una determinata facoltà comportamentale o cognitiva. Il rifiuto del metodo sperimentale impedì alla frenologia di sopravvivere all'emergere della neurofisiologia, che agli inizi dell'Ottocento proponeva una spiegazione sensoriale e motoria dell'organizzazione morfologica e funzionale del sistema nervoso. Dopo l'individuazione della natura sensoriale e motoria delle radici dei nervi spinali per opera di Magendie nel 1822, l'attenzione si sposta dal midollo spinale al tronco encefalico, quindi agli organi sottocorticali, sulla base di un'interpretazione funzionale essenzialmente basata sul riflesso come concatenazione automatica di elementi sensoriali e motori. La spiegazione in chiave senso-motorio del funzionamento del sistema nervoso culminava negli anni Sessanta dell'Ottocento nell'ipotesi dei riflessi cerebrali proposta da Sechenov (1863). Di fatto, i fisiologi dei riflessi discutevano dagli anni Trenta dell'Ottocento se i riflessi fossero limitati a istinti e automatismi inferiori (posizione sostenuta da Marshall Hall) o se fossero un modello adeguato per le funzioni cerebrali superiori (posizione Johannes Müller).

Per quanto riguardava la corteccia, gli studi sperimentali di Pierre Flourens (1824, 1842) su cani e piccioni avevano confermato l'idea che si trattasse di una struttura qualitativamente diversa, espressa nella conseguente teoria della ineccitabilità e della equipotenzialità funzionale della corteccia. Nel 1861 Paul Broca, mandò all'aria le idee prevalenti sulla corteccia esibendo a Parigi un caso in cui una lesione della terza circonvoluzione frontale sinistra determinava l'incapacità di pronunciare parole (afasia motoria), lasciando peraltro intatta la comprensione del linguaggio. Carl Wernicke, nel 1874, descrisse i sintomi opposti all'afasia motoria di Broca, cioè disturbi di comprensione del linguaggio in presenza di capacità linguistiche motorie intatte (afasia sensoria), associati a una lesione della prima circonvoluzione temporale sinistra. Nel contesto della teoria dei riflessi il linguaggio veniva concettualizzato come un "arco di riflessi psichico", costituito da più componenti, al quale partecipavano varie regioni cerebrali.

La teoria delle localizzazioni ebbe un ampio sviluppo quando la fisiologia sperimentale cominciò a interessarsene. Nel 1870 il neurologo Eduard Hitzig e l'anatomista Gustav Fritsch dimostrarono su animali da laboratorio che la stimolazione elettrica di determinate regioni corticali provoca movimenti degli arti. L'osservazione fu il segnale di partenza per numerosi studi: David Ferrier perfezionò le ricerche di Fritsch e Hitzig, Hermann Munk determinò centri ottici, acustici e somato-sensoriali, descrivendo altresì diversi disturbi visivi corticali.

I neurologi erano stati impressionati dalla somiglianza dei movimenti evocati con la stimolazione elettrica della corteccia con quelli che compaiono durante gli accessi epilettici. Così, un altro importante filone di studi sulle localizzazioni delle funzioni motorie prendeva il via dalle osservazioni del tipico attacco di epilessia focale su aree specifiche della corteccia cerebrale, condotte da John Hughlings di Jackson. In un tipo comune di questi casi, spesso associati a piccole lesioni corticali, l'accesso inizia, in maniera caratteristica, con contrazioni convulsive della parte distale di un'estremità, ad esempio, un dito, per diffondersi poi, in maniera sequenziale ("marcia jacksoniana", appunto) e con direzione prossimale, interessando via via il

polso, l'avambraccio, il braccio e la spalla. Da questo quadro di attività accessuale, Jackson (1873) deduceva l'esistenza di fenomeni di diffusione delle scariche da una sede corticale, deputata al controllo dell'estremità distale, ai siti circostanti da cui partono le vie motrici delle parti più prossimali.

Nella prima metà del Novecento la ricerca sulle rappresentazioni corticali delle funzioni cerebrali riceveva un decisivo impulso dalla chirurgia dell'epilessia, in particolare dalle evidenze e dai reperti ottenuti dal neurochirurgo canadese Wilder Penfield dall'applicazione di una particolare tecnica pre-operatoria di localizzazione dei focolai epilettogeni.

Con i pazienti svegli, in anestesia locale, Penfield e il suo gruppo neurochirurgico di Montreal usavano la stimolazione elettrica direttamente sulla superficie della corteccia cerebrale scoperta per localizzare esattamente i foci epilettogeni prima della loro effettiva escissione. Questa tecnica era giustificata dal fatto che i pazienti svegli potevano riferire la tipica aura mentale che precede la crisi accessuale nel momento in cui il chirurgo stimolava il focolaio epilettico, rivelandone così esattamente la localizzazione.

Lo straordinario interesse delle ricerche del gruppo neurochirurgico di Montreal sta proprio nel fatto che la loro sperimentazione veniva eseguita su materiale umano. Era del resto noto che lo studio sperimentale dell'epilessia e la localizzazione delle funzioni cerebrali con la stimolazione elettrica sugli animali presentassero non poche difficoltà nell'applicabilità dei risultati alla fisiologia e alla clinica umana.

L'organizzazione funzionale dell'encefalo, infatti, varia nelle diverse specie animali in rapporto al differente sviluppo della corticalità. L'unico animale che presenta uno sviluppo corticale simile all'uomo è la scimmia, ma anche qui non mancano differenze fondamentali. Il cane ed il gatto, che erano gli animali più largamente utilizzati in questo tipo di ricerche, hanno un buon sviluppo della corteccia motoria e delle componenti piramidali ed extrapiramidali: ma tale sviluppo è sempre di gran lunga inferiore a quello dell'uomo. I più comuni animali da laboratorio, poi, come la cavia ed il coniglio, sono lissencefali poco corticalizzati.

Sull'uomo, inoltre, si potevano definire i punti particolari di origine di fenomeni motori particolari (localizzazioni non comparabili con quelle degli animali, dove in diverse specie ampie aree possono essere devolute a particolari funzioni meno sviluppate nell'uomo, o viceversa), e le localizzazioni dei fenomeni sensitivi, autonomici e psichici che gli animali, anche se ne avessero di comparabili, non possono evidentemente descrivere.

Verso la fine degli anni '40, con i dati raccolti nelle ricerche e negli interventi chirurgici sui pazienti epilettici, Penfield disegnava con grande precisione le mappe dell'organizzazione topografica delle aree corticali: l'homunculus motorio, rappresentazione dei muscoli sulla corteccia motrice precentrale e l'homunculus somatosensitivo, la proiezione della superficie corporea sulla corteccia cerebrale. Nel corso delle sue esperienze, il gruppo neurochirurgico di Montreal esplorava la corteccia cerebrale nella sua completa estensione, mappando dettagliatamente anche le aree del linguaggio e verificando la localizzazione delle funzioni visive nel lobo occipitale.

Nel 1953, Roger Sperry dimostrava che la resezione del corpo calloso negli animali (split-brain) provoca una sindrome con caratteristici deficit neurocomportamentali. La sindrome da disconnessione interemisferica provava indirettamente l'esistenza di importanti interazioni e specializzazioni funzionali emisferiche. I risultati di Sperry infatti suggerivano di estendere questo tipo di indagini sui pazienti che avevano subito la resezione del corpo calloso come trattamento dell'epilessia refrattaria ad ogni controllo farmacologico, una metodica neurochirurgica messa a punto negli anni '40. Le indagini, avviate all'inizio degli anni '60 dallo stesso Sperry, con Michael Gazzaniga, dimostravano le funzioni di trasferimento sensoriale transemisferico mediate dalle commessure telencefaliche. Successivamente le metodiche messe a punto da Sperry e Gazzaniga davano un formidabile contributo per la comprensione delle specializzazioni funzionali emisferiche, come la dominanza dell'emisfero destro per le funzioni spaziali e le differenze con cui i due emisferi elaborano le stesse informazioni sensoriali.

Snodo cruciale della neurofisiologia contemporanea è stato l'avvento della dottrina del neurone, grazie ai fondamentali studi di anatomia microscopica realizzati da Santiago Ramon y Cajal e resi possibili dalla messa a punto, nel 1872 da parte di Camillo Golgi, della cosiddetta reazione nera o tecnica dell'impregnazione argentea. Nel 1888, studiando al microscopio il cervelletto e la retina, Cajal osservava che alcuni assoni terminavano liberamente, senza nessuna interconnessione fisica con altre fibre nervose. Sulla base di tali prove, in un lavoro del 1889, Cajal concludeva che le cellule nervose, alla pari di quelle degli altri tessuti, dovevano essere considerate come unità indipendenti. Nel 1891 Wilhelm von Waldeyer, direttore dell'istituto di anatomia dell'Università di Berlino, pubblicava una lunga rassegna delle ricerche sulle cellule nervose, in cui documentava la discontinuità tra le arborizzazioni delle terminazioni nervose, concludendo che la cellula nervosa andava considerata come unità indipendente che chiamava "neurone".

Charles Scott Sherrington, verificando, in contrasto con l'idea della rete nervosa diffusa che veniva contrapposta alla dottrina del neurone, che la degenerazione delle fibre nervose susseguente ad una lesione limitata a livello corticale aveva una natura circoscritta non diffusa, aderì alla teoria del neurone. E, nel 1897,

introduceva il termine *synapsis* (dal greco giunzione) per indicare il punto di contiguità e discontinuità tra due cellule nervose. Il termine *synapsis* veniva successivamente modificato in *synapse*, *sinapsi* in italiano.

La teoria del neurone stimolava lo studio dei meccanismi della trasmissione dell'impulso nervoso da una cellula all'altra, un nuovo campo di indagine che andava ad affiancare la tradizione di ricerca dell'elettrofisiologia. In quest'ultima disciplina sperimentale, all'inizio del Novecento Julian Bernstein avanzava l'ipotesi dell'esistenza di una relativa permeabilità della membrana cellulare al movimento di ioni e di una mobilità preponderante del K^+ . Era un'idea che implicava lo stabilirsi di una differenza di potenziale elettrico tra l'interno e l'esterno della cellula. Successivamente Bernstein ipotizzava che l'applicazione di uno stimolo modificasse la permeabilità della membrana producendo di conseguenza la depolarizzazione della zona e l'inizio di un processo di propagazione dell'impulso elettrico.

Verso la metà degli anni '30, John Zacharias Young scopriva l'assone gigante del calamaro, una struttura che diventava il modello sperimentale chiave per larga parte delle successive e rivoluzionarie acquisizioni in elettrofisiologia. Nell'assone di calamaro veniva ad esempio dimostrato che durante il potenziale d'azione si inverte la polarità della membrana. Sulla base di questa scoperta Alan Lloyd Hodgkin e Andrew Fielding Huxley modificavano nel 1952 il modello esplicativo di Bernstein introducendo la più sofisticata teoria ionica (o dell' Na^+) con la quale veniva data una prima completa descrizione quantitativa delle variazioni della permeabilità di membrana a sodio e potassio.

Nel frattempo il fisiologo inglese Charles Scott Sherrington definiva quale compito centrale della neurofisiologia l'accertamento dei meccanismi dell'interazione e della comunicazione tra cellule nervose Sherrington, e rifiutava l'analogia macchina-organismo che improntava la ricerca in Germania ancora sul finire dell'Ottocento. Tale metodologia, secondo Sherrington, era chiaramente incapace di inquadrare teoricamente i concetti di comunicazione e di interazione, impedendo conseguentemente di cogliere la specificità stessa del funzionamento del sistema nervoso. Partendo dal fatto che il risultato finale del funzionamento del sistema nervoso è sempre un'azione, Sherrington sosteneva che lo studio dei processi motori era la via migliore e l'approccio più immediato per la comprensione dei meccanismi e delle funzioni del sistema nervoso. Il comportamento motorio, inoltre, al suo più basso livello funzionale, si esprime, come affermava Sherrington, in "unità comportamentali", in elementari, ma sempre integrate, sequenze di movimenti stereotipati: i riflessi spinali. Tali meccanismi, data la relativa semplicità dell'organizzazione neurale che li realizza, costituiscono un formidabile modello per la comprensione del sistema nervoso ed in quanto tali, essi furono l'oggetto primario di indagine della lunghissima carriera scientifica di Sherrington.

Gli studi morfologici condotti da Sherrington con il metodo della degenerazione delle fibre nervose dimostravano, che il midollo è la stazione a cui afferiscono stimoli sensoriali e da cui partono gli stimoli per la messa in moto dei muscoli. I primi, prodotti dai singoli recettori periferici, viaggiano senza interferenze reciproche su fibre specifiche, "private". I secondi, invece, vengono trasmessi alle fibre muscolari lungo la "via finale comune" dei motoneuroni. Sherrington aveva, inoltre, individuato nel midollo fasci di fibre nervose ascendenti e discendenti che assicuravano la connessione tra i diversi livelli della corda spinale e i cosiddetti interneuroni, cellule nervose specializzate nel collegamento intraspinale tra neuroni sensitivi e motoneuroni e tra neuroni dei due lati del midollo. Le ricerche sperimentali dovevano chiarire il processo di integrazione, realizzato nella complessa circuiteria nervosa della sostanza grigia spinale, con cui le afferenze della via privata vengono tradotte nel segnale specifico che, attraverso la via finale comune, attiverà una fibra muscolare e producendo il movimento.

Parallelamente a Sherrington, Ivan Pavlov, che nel 1904 riceveva il premio Nobel per i rivoluzionari studi sulla fisiologia della digestione, in particolare per le ricerche sui meccanismi nervosi della secrezione salivare, gastrica e pancreatiche condotti a partire dal 1890, comprese che gran parte dei limiti della fisiologia sperimentale e analitica andava individuata negli esperimenti acuti su animali anestetizzati. Egli osservava che questo approccio rendeva impossibile lo studio del corso normale dei fenomeni nell'organismo ed impediva allo stesso tempo di indagare le variazioni delle funzioni fisiologiche in risposta agli stimoli reali con cui un organismo si confronta nella vita concreta ovvero la fisiologia del comportamento finalizzato e adattativo. Pavlov fu il primo a usare sistematicamente i cani non anestetizzati chirurgicamente preparati con fistole croniche e tasche innervate dello stomaco e sviluppò nuove tecniche studiare e nuovi modi di pensare i meccanismi fisiologici entro un quadro esplicativo vasto, fatto di più livelli di comprensione ed imperniato sul problema dell'integrazione tra i meccanismi e i sistemi funzionali.

La fistola cronica negli animali vigili permetteva a Pavlov di accedere facilmente su uno stesso animale anche per anni alle secrezioni durante gli esperimenti senza interferire con le normali funzioni digestive. Mentre la tecnica della tasca gastrica innervata costituiva un modello funzionale dello stomaco per l'esecuzione di agevoli osservazioni sui processi digestivi. Con queste tecniche poteva studiare per la prima

volta le secrezioni gastrointestinali in una prospettiva integrazionistica e in rapporto al comportamento, alle differenze individuali, all'apprendimento, alla preferenza del cibo.

Pavlov accertava tra l'altro i meccanismi vagali del controllo della secrezione gastrica, la durata della secrezione in rapporto alla stimolazione con cibo e alla sua ingestione, le variazioni circadiane nella secrezione gastrointestinale, le differenze qualitative e quantitative dei succhi digestivi rispetto al tipo e alla quantità di cibo, le variazioni adattative nella composizione delle secrezioni in risposta alla modificazione del regime alimentare, il ruolo degli stimoli appresi e delle stimolazioni orosensoriali nel rilascio delle varie secrezioni implicate nella digestione. Questi risultati peraltro servivano a Pavlov per sviluppare una serie di argomentate critiche fisiopatologiche su alcuni approcci nosologici e terapeutici del tempo nel campo dei disturbi della digestione.

Uno degli aspetti epistemologicamente più interessanti della fisiologia di Pavlov sta probabilmente nella sua analisi delle relazioni e delle somiglianze tra esperimento fisiologico e malattia. Pavlov sosteneva che i fenomeni patologici fossero nient'altro che combinazioni inusuali di occorrenze fisiologiche. La malattia poteva così essere intesa come una sorta di esperimento della natura, un protocollo di indagine, un preparato per osservazioni fatto di eventi e processi interconnessi o viceversa isolati che difficilmente la fisiologia sperimentale potrebbe pensare o mettere a punto. Secondo Pavlov l'osservazione clinica rappresentava una miniera di fatti e reperti fisiologici e per questo il fisiologo doveva mantenere uno stretto collegamento con la medicina. Allo stesso tempo Pavlov considerava gli importanti sviluppi delle conoscenze fisiologiche del tempo come fondamento necessario della nuova medicina. Questa doveva a suo avviso diventare arte del riparare la macchina guasta del corpo umano basata su una conoscenza esatta, caratterizzarsi cioè soprattutto come fisiologia applicata. L'importanza del ruolo della fisiologia nella medicina stava secondo Pavlov nel fatto che la conoscenza fisiologica permette di spiegare la causa, il decorso di una malattia, nonché il significato dei metodi di cura, troppo spesso, all'epoca, meramente empirici.

Evidenziando l'influenza di eventi di natura psicologica sulle funzioni digestive, le ricerche sui meccanismi della secrezione salivare, gastrica e pancreatica diventarono la base di partenza del trentennio dei classici studi sui riflessi condizionati attraverso i quali Pavlov contribuiva in maniera decisiva all'innesto della fisiologia nella ricerca psicologica sui processi di apprendimento.

La teoria neuronale di Cajal aveva aperto il problema della comunicazione tra cellule nervose. Mentre l'elettrofisiologia si era misurata tradizionalmente col problema della generazione e della trasmissione dell'impulso nervoso, la dimostrazione dell'esistenza delle terminazioni nervose libere e della discontinuità tra fibre nervose rendeva ora necessaria la spiegazione del passaggio delle correnti elettriche in un mezzo discontinuo.

L'idea di una possibile mediazione chimica nell'impulso nervoso prendeva corpo all'interno della teoria delle secrezioni interne, in seguito alla scoperta dell'azione dell'estratto di ghiandola surrenale sul sistema cardiovascolare fatta da Oliver e Schäfer nel 1894. Nel 1904, il fisiologo inglese Thomas Elliot, nel tentativo di interpretare i meccanismi fisiologici di tale fenomeno, ipotizzava che i nervi del sistema nervoso simpatico potessero agire liberando piccole quantità di adrenalina. Negli stessi anni, partendo da studi sull'antagonismo fra nicotina e curaro nelle terminazioni nervose del muscolo di rana, il fisiologo inglese John Newport Langley, elaborava il primo modello teorico di trasmissione nervosa chimicamente mediata. Langley ipotizzava che la trasmissione dell'impulso nervoso si realizzasse attraverso l'azione di una "sostanza recettiva" in grado di reagire ai farmaci secondo le leggi della chimica. Il modello di Langley doveva successivamente servire alla definizione della nozione di recettore, proposta dall'immunologo tedesco Paul Ehrlich e posta a base della sua spiegazione della specificità immunologica.

Nei primi due decenni del Novecento, si moltiplicavano gli esperimenti tesi ad osservare gli eventuali effetti di sostanze farmacologiche sul sistema nervoso autonomo. Venivano così accertate da Henry Hallet Dale le attività neurofarmacologiche della noradrenalina e dell'acetilcolina. Tuttavia, la prevalenza dell'approccio elettrofisiologico da un lato e dall'altro il fatto che la natura endogena di queste due sostanze non fosse stata ancora riconosciuta continuavano a rendere impossibile la generalizzazione delle nuove evidenze entro una teoria della trasmissione chimica dell'impulso nervoso.

Otto Loewi, un farmacologo austriaco, dimostrava conclusivamente nel 1921 la realtà della mediazione chimica nella trasmissione nervosa. Stimolando le fibre vagali del cuore di una rana, isolava una sostanza che, applicata ad un secondo cuore di rana, sembrava riprodurre l'inibizione vagale e perciò chiamata *Vagusstoff* (sostanza vagale). Con la somministrazione di atropina, poi, Loewi dimostrava che si impediscono gli effetti della stimolazione vagale sul cuore donatore ma non la liberazione della sostanza

vagale. Trasferendo il perfusato ottenuto con la stimolazione vagale del cuore atropinizzato su un secondo cuore, egli riusciva ad indurre comunque l'inibizione.

Nel 1929, Henry Dale ed Harold Dudley rilevava la presenza di istamina e acetilcolina nella milza di bue e di cavallo, facendo cadere in tal modo l'obiezione più forte all'idea che essa fosse un mediatore chimico della neurotrasmissione. Intorno agli anni '30, di conseguenza, la teoria neuromorale divenne l'oggetto di indagine di molti laboratori di ricerca. Una serie di studi condotti da Dale sui muscoli denervati, ad esempio, dimostravano che l'iniezione o l'applicazione di acetilcolina riproducevano esattamente la stimolazione naturale operata per via nervosa. Altri studi evidenziavano l'azione vasodilatatrice dell'acetilcolina su vasi denervati. In base a questi nuovi riscontri, Dale proponeva che l'acetilcolina potesse costituire il mediatore chimico del sistema parasimpatico e che tutti i fenomeni di trasmissione del segnale nervoso avvenissero attraverso mediazione chimica. Questa ipotesi veniva definitivamente accolta nel 1933 quando lo stesso Dale, insieme a Wilhelm Feldberg e John Gaddum, dimostrava il rilascio di acetilcolina a livello delle sinapsi gangliari simpatiche. Tre anni più tardi, lo stesso gruppo di ricerca dimostrava sperimentalmente che l'acetilcolina media la trasmissione dell'impulso nervoso nelle fibre dei muscoli scheletrici.

La nuova teoria della trasmissione neuromorale creava un problema terminologico ed epistemologico, riguardante l'estensione che si doveva assegnare al concetto di ormone. L'idea di mediatore chimico, infatti, veniva acriticamente inclusa da molti fisiologi nella classica definizione di Starling. Era di nuovo Dale a dirimere la questione, mettendo in evidenza la diversità tra questi due meccanismi di trasporto dell'informazione. I mediatori chimici hanno un'attività fisiologica intensa e selettiva, analogamente ai messaggeri del sistema endocrino, ma, a differenza di questi ultimi, la loro azione è circoscritta alle immediate vicinanze del sito della loro liberazione. Per questa ragione, Dale proponeva di chiamare tali sostanze "stimolanti chimici ad azione locale". Successivamente furono chiamati anche "ormoni locali", ed infine "mediatori nervosi". Dal punto di vista teorico si deve a Dale la proposta di una legge che porta il suo nome, secondo la quale un neurone produce e rilascia solo un tipo di neurotrasmettitore. La dimostrazione dell'ubiquità di molti neurotrasmettitori e la scoperta del fenomeno della co-trasmissione ha determinato dalla seconda metà degli anni '70 del Novecento il definitivo superamento della legge di Dale. Da circa vent'anni è noto che molti neuroni producono e rilasciano cocktail di neurotrasmettitori con uno spettro molto vasto di azioni farmacologiche e bersagli anatomico-funzionali.

Una conquista del riduzionismo chimico-fisico: la fisiologia della membrana cellulare

...

Commiato

L'intento di questo contributo era di suggerire allo studente di considerare le nozioni e le pratiche che apprende durante il corso e dal manuale di fisiologia il risultato di dinamiche evolutive in qualche modo paragonabili a quelle che hanno prodotto gli adattamenti degli organismi ai diversi ambienti. Dinamiche che continuano a operare e di cui egli può essere parte se sceglie di investire curiosità e immaginazione nella ricerca scientifica.

Il modo in cui si sviluppa la conoscenza scientifica non è molto diverso, secondo una tradizione epistemologica che annovera tra i suoi esponenti anche Karl R. Popper, uno dei più importanti filosofi della scienza, dalle modalità attraverso cui gli organismi viventi acquisiscono nel corso dell'evoluzione biologica, soprattutto per selezione naturale, strutture e comportamenti adattativi in relazione a un determinato contesto ecologico. In altre parole, si possono considerare le ipotesi, le teorie scientifiche e le procedure sperimentali elaborate dall'attività creativa dei ricercatori per spiegare un fenomeno o risolvere un problema come 'variazioni' rispetto a qualche 'specie' di conoscenza già esistente e trasmessa culturalmente. Se la 'novità' teorica o operativa corrisponde meglio di altre varianti alla natura dei meccanismi e dei processi oggetto di studio, se cioè consente di spiegare meglio i fenomeni e dedurre aspettative empiriche controllabili, ovvero se risulterà avvantaggiata rispetto a un particolare contesto sociale e culturale che magari condiziona le forme del pensiero e le metodologie di ricerca, si selezionerà e, più o meno rapidamente, sostituirà la teoria o le procedure considerate valide fino a quel momento.

In tal senso, i concetti e i modelli esplicativi, nonché le procedure sperimentali che vengono apprese e utilizzate oggi dalla ricerca fisiologica e applicati alla pratica medica, sono emersi, sotto i vincoli di condizioni selettive che cambiavano al cambiare del contesto conoscitivo, metodologico e socio-culturale, come

risultato di un progressivo adattamento delle strategie di categorizzazione dei fenomeni biologici incorporate nei sistemi sperimentali per catturare le complesse articolazioni dell'organizzazione funzionale dei sistemi biologici.

Bibliografia

- AA.VV. *The Pursuit of Nature: Informal Essays on the History of Physiology*. Cambridge: Cambridge University Press, 1977.
- Brooks C. McC., Cranefield P.F., *The Historical Development of Physiological Thought*. New York: Hafner, 1959.
- Canguilhem G. La constitution de la physiologie comme science. In C. Kayser, *Physiologie*. Paris: Flammarion, 1970; pp. 11-50.
- Coleman W., F.L. Holmes, ed by. *The Investigative Enterprise: Experimental Physiology in Nineteenth-Century Medicine*. Berkeley: University of California Press, 1988.
- Dupont J.-C. *Histoire de la neurotransmission*. Paris : Presses Universitaires de France, 1999.
- Finger S. *Origins of Neuroscience: A History of Explorations into the Brain Function*. New York: Oxford Univ. Press, 1994.
- Fruton J. *Proteins, enzymes, genes. The interplay of chemistry and biology*. Yale: Yale University Press, 1999.
- Grmek M.D. *Le legs de Claude Bernard*. Paris: Fayard, 1997.
- Hall T.S. *Ideas on Life and Matter. Studies in the History of General Physiology, 600 B. C. - A. D. 1900*. Chicago: Chicago University Press, 1969; 2 voll.
- Lenoir T. *The strategy of life: teleology and mechanics in the nineteenth-century German biology*, Dordrech: ..., 1982
- Lesh J.E. *Science and Medicine in France : the Emergence of Experimental Physiology 1790-1855*. Cambridge: Harvard University Press, 1984.
- Medvei V.C. *A History of Endocrinology*. Lancaster: MTP Press, 1987.
- Pickstone J.V. Physiology and experimental medicine. In eds. R.C. Olby et al., ed by, *Companion to the history of modern science*, London : Routledge, 1990 ; pp. ...
- Rothschuh K. E. *History of Physiology*. Huntington, N.Y.: Krieger, 1973.
- Schiller J. Physiology's struggle for independence in the first half of the nineteenth century. *History of Science* 1968; 7: 64-69.
- Shryock R.H. The History of Quantification in Medical Science. *Isis* 1961; 52: 215-237
- Swayze J. *Reflexes and Motor Integration: Sherrington's Concept of Integrative Action*. Cambridge, Mass.: Harvard Univ. Press, 1969.
- Tansey E.M. The physiological tradition. In W.F. Bynum e Roy Porter, ed. by, *Companion Encyclopedia of the history of Medicine*, Routledge, London, vol. 1, pp. 120-152.

Box 1

L'utilità della prospettiva storico-epistemologica nella formazione metodologico-scientifica di scienziati e medici

La prima questione con cui un inquadramento storico-tematico della fisiologia umana e medica si trova a confrontarsi riguarda l'utilità della formazione storico-epistemologica per lo scienziato o per il medico. Perché un fisiologo o un medico dovrebbero interessarsi alla storia della fisiologia o della medicina? A parte la scarsità di tempo, il fatto che la letteratura su cui in genere è strategicamente vantaggioso rimanere aggiornati diventa sempre più circoscritta, e quindi rimanda a problemi e a una bibliografia molto recenti, è del tutto ovvio assumere che quello che era valido e vero delle conoscenze e delle pratiche scientifiche del passato si è conservato, ed è stato integrato e migliorato in un sistema di spiegazioni più completo. Che il sangue circola, e come circola, o che il pancreas secerne insulina lo si continua ad apprendere nei corsi e nei testi di fisiologia, con tanto di dettagli morfologici, fisiologici, biochimici e molecolari. Senza che ci sia bisogno di sapere come agli inizi del Seicento William Harvey arrivò a concepire e dimostrare la circolazione del sangue e senza bisogno di conoscere come Banting, Best e MacLeod, inseguendo l'idea di una relazione tra pancreas e diabete, arrivarono a isolare nel 1921 l'insulina dalle isole di Langerhans.

E certamente vero che per capire come funziona un rene e quali cause possono essere all'origine di una glomerulonefrite non è necessario conoscere la storia della nefrologia né che il medico inglese Richard Bright descrisse per primo tra il 1827 e il 1836 la glomerulonefrite sulla base dell'analisi chimica delle urine. Ma è anche che la mancanza di una percezione del cambiamento continuo nelle conoscenze scientifiche e nelle strategie metodologiche di ricerca condiziona negativamente la comprensione dell'orizzonte epistemologico all'interno del quale il ricercatore opera. Nel senso che non percepire i limiti operativi di definizione di un concetto o di una spiegazione in quanto necessariamente di portata definita, e dinamicamente aperti a ulteriori sviluppi, non aiuta l'acquisizione di una consapevolezza dello statuto epistemologico di un problema o di una disciplina.

La neuropsichiatria Nancy Andreasen ha definito, nel contesto delle difficoltà che la neurologia incontra nella standardizzazione delle entità cliniche e nella comparazione degli esiti dei trattamenti terapeutici, come "fallacia storica" l'incapacità di individui e istituzioni di inquadrare i problemi conoscitivi e pratici in un più ampio contesto temporale. La fallacia storica si alimenta di assunzioni che contrastano con lo spirito antidogmatico e antiautoritario della scienza: come l'idea che l'esperto debba aver sempre ragione, o che le cose dette più recentemente debbano sempre essere più vere di quelle meno recenti, o che l'aumento di informazioni produca automaticamente un aumento della conoscenza. Secondo Andreasen, una percezione storicamente più allargata contribuisce ad arricchire lo spettro di associazioni che sono fonte di stimoli euristici, ovvero di stimoli alla scoperta. Forse, viene da aggiungere, anche a superare alcune difficoltà nell'apprendimento dei concetti e delle spiegazioni scientifiche.

Negli ultimi anni la rivista dell'American Physiological Society, *Advances in Physiology Education*, ha condotto una serie di interessanti studi empirici sulle idee sbagliate (*misconceptions*) che gli studenti sviluppano riguardo a specifici fenomeni fisiologici o all'interpretazione di concetti e idee chiave della fisiologia. Per esempio, una proporzione consistente di studenti, circa la metà, ritiene che il volume di aria inspirato ed espirato durante ogni ciclo respiratorio rimanga costante o diminuisca con l'aumento della frequenza respiratoria. Ancor più prevalente è l'idea che la pressione parziale dell'ossigeno nel sangue diminuisca o aumenti in rapporto alla saturazione dell'emoglobina, o che se un soggetto respira il 100% di ossigeno automaticamente debba cambiare la quantità di anidride carbonica nei polmoni⁵. Quello che è emerso analizzando le spiegazioni fornite dagli studenti per giustificare le loro idee sbagliate è stato che una fonte abbastanza comune di predizioni errate è la credenza che tutti i parametri fisiologici siano omeostaticamente regolati, e che questo implichi che sono mantenuti costanti. Questo significa che l'enfasi che i testi e i corsi di fisiologia pongono sul concetto di omeostasi come principio centrale della fisiologia produce la tendenza a generalizzare la portata esplicativa di questo concetto. Nonché, evidentemente, a interpretarlo, erroneamente, come tendenza dei sistemi fisiologici di controllo a ricercare un equilibrio.

Un'altra fonte di predizioni erronee, scoperte da questi studi, è la tendenza degli studenti a pensare in modo teleologico, ovvero facendo riferimento a uno scopo come spiegazione causale di una risposta fisiologica. La persistenza di un pensiero teleologico tra gli studenti dei corsi di fisiologia, nonostante la fisiologia diventando scienza sperimentale abbia progressivamente smesso di chiedersi "perché" si manifesta un

⁵ J.A. Michael, D. Richardson, A. Rovick, H. Modell, D. Bruce, B. Horwitz, M. Hudson, D. Silverthorn, S. Whitescaver and S. Williams. Undergraduate students' misconceptions about respiratory physiology. *Advances in Physiology Education* 1999; 22: S127-S135.

determinato fenomeno, privilegiando lo studio dei meccanismi d'azione che definiscono "come" il fenomeno si manifesta, è stato analizzato e collegato all'uso di un linguaggio "teleologico" da parte dei docenti quando insegnano i concetti dell'omeostasi o le funzioni integrative. Far riferimento agli scopi di una funzione può essere utile per capirne la natura, ovvero l'origine evolutiva, ma il docente deve sapere che gli studenti hanno delle nozioni preconettuali del funzionamento di un organismo, e queste nozioni tendono a essere teleologiche. Si è anche visto che basta insegnare le differenze tra spiegazione in chiave teleologica e in chiave di meccanismi d'azione, perché gli studenti comprendano le inadeguatezze del pensiero teleologico⁶. O, meglio che comprendano le ragioni, dipendenti dalla natura dei sistemi viventi, per cui un linguaggio che fa uso dell'idea di finalità può essere adeguato alla descrizione del modo di funzionare dei sistemi biologici. I sistemi viventi sono dotati di un programma genetico che ne governa il funzionamento in modo apparentemente finalistico, ma le strutture e relative funzioni biologiche specificate da un programma genetico sono state selezionate nel corso dell'evoluzione biologica sulla base del vantaggio adattativo ovvero del successo riproduttivo. Quindi non c'è alcun finalismo all'origine di una funzione, in quanto la spiegazione causale remota è la selezione naturale, che agisce senza alcuno scopo.

Accanto a una maggior precisione di linguaggio e all'uso di modelli e analogie più aderenti alla complessità dei processi fisiologici che vengono insegnati, che sono gli accorgimenti invocati dai fisiologici statunitensi e dai docenti di scienze che studiano lo sviluppo di idee sbagliate da parte degli studenti, probabilmente sarebbe di aiuto, per far capire l'origine delle idee sbagliate, ricondurle alle loro origini storiche, mostrando come il pensiero fisiologico ha concepito, sviluppato e cambiato concetti come quelli di regolazione e omeostasi, e perché ha abbandonato le spiegazioni di tipo teleologico.

⁶ D.R. Richardson. A survey of students' notions of body function as teleologic or mechanistic. *American Journal of Physiology* 1990; 258: S8-S10.

Box 2

Oltre l'omeostasi. La natura delle risposte fisiologiche adattative

Il concetto di omeostasi si è sviluppato storicamente per definire le proprietà dalle risposte fisiologiche automatiche e degli adattamenti funzionali innati o predefiniti. Nella categoria delle risposte automatiche, rientra l'attivazione di meccanismi preposti al controllo e al mantenimento all'interno di determinati valori vitali di parametri operativi a livello di diversi distretti fisiologici. Si pensi, per esempio, ai meccanismi che controllano la temperatura corporea, il pH o la concentrazione del calcio. Gli adattamenti fisiologici predefiniti a livello del fenotipo sono per esempio i cambiamenti stagionali del colore del mantello o l'aumento dell'emoglobina nel sangue dopo lunga permanenza ad altitudini elevate. Questi adattamenti vengono innescati da variazioni di parametri fisici, chimici o biochimici indotte da modificazioni ambientali, e il loro scopo è predefinito, nel senso che consiste nel variare tali parametri all'interno dei valori normali, cioè compatibili con la sopravvivenza e le capacità adattative dell'organismo, ovvero nell'innescare una risposta geneticamente prefissata.

L'idea, coltivata a lungo dai biologi, che gli adattamenti dell'organismo siano riconducibili a meccanismi di regolazione più o meno complessi, implicita nel concetto dell'omeostasi quale condizione che definisce essenzialisticamente le diverse dinamiche che controllano i cambiamenti nei sistemi viventi, è stata tuttavia messa in discussione. D'altra parte, lo stesso Claude Bernard scriveva nel 1865 che la stabilità del *milieu intérieur* rappresenta la condizione per lo svolgimento delle funzioni cellulari complesse integrate: "La fissità dell'ambiente interno è la condizione della vita libera indipendente". Questo poteva anche significare che i meccanismi preposti al mantenimento delle condizioni necessarie alla vita non esaurivano, sul piano esplicativo, tutte le manifestazioni della vita. Oltre al fatto che, come era implicito nella scelta del termine "omeostasi" in contrapposizione al termine "equilibrio" da parte di Walter Cannon nel 1929, che si tratta di una stabilità da intendersi in senso dinamico.

Come hanno detto più esplicitamente il fisiologo e batteriologo René Dubos e il fisiologo francese Charles Richet, "quello di omeostasi è solo un concetto ideale". I valori fisiologici, dopo la risposta a uno stimolo, non sempre tornano al loro stato iniziale. Considerare la dimensione fisiologica soltanto come la condizione in cui l'organismo mantiene la stabilità dei parametri biologici può addirittura risultare fuorviante. La fisiologia è anzi la dimensione in cui l'organismo è maggiormente aperto alle fluttuazioni ambientali, più capace di rispondere ad esse in maniera adattativa. Al contrario, come scriveva Canguilhem, "lo stato patologico riflette una riduzione delle norme di vita tollerate dal vivente, la precarietà del normale stabilito dalla malattia."

Nel 1988 è stato proposto di sostituire il concetto di omeostasi con quello di *allostasi*, proprio sulla base del riconoscimento che i parametri fisiologici dell'organismo variano e che proprio tale variazione consente la regolazione anticipando del funzionamento richiesto al sistema.

Per Dubos, in ogni caso, il concetto di Bernard di stabilità dell'ambiente interno ovvero l'omeostasi di Cannon definita a livello fisiologico e biochimico "non dà conto di tutti i meccanismi attraverso cui gli organismi viventi rispondono adattativamente agli stimoli ambientali". In realtà, già dalla fine del secolo scorso i fisiologi si ponevano il problema dei meccanismi funzionali da cui dipendono gli adattamenti individuali acquisiti e specifici ovvero che risposte adattative comportano l'acquisizione da parte dell'organismo della capacità di affrontare cambiamenti ambientali non previsti né prevedibili in termini di risposte ereditarie predefinite e selezionate evolutivamente. E' fuori discussione il vantaggio selettivo, nel corso dell'evoluzione, di sistemi fisiologici che mettono gli organismi in condizione di rispondere a stimoli inattesi, che agiscono cioè per un breve periodo di tempo e quindi sono privi di forza selettiva, ovvero che sono troppo variabili ha rappresentato un evidente vantaggio *adattativo*, come dimostra il grande successo evolutivo dei vertebrati dotati dei sistemi immunitario e nervoso.

Tra gli adattamenti fisiologici che comportano cambiamenti duraturi una categoria importante è appunto quella delle risposte funzionali specifiche. In questo caso i cambiamenti non sono predefiniti, ma dipendono dalla natura/qualità dello stimolo ambientale e si basano sulla possibilità di apprendere dall'esperienza, ovvero di memorizzare attraverso modificazioni fisiologiche del sistema adattativo l'incontro con un determinato stimolo. L'immunità specifica, il comportamento mediato dal sistema nervoso e i meccanismi a livello della funzionalità epatica attraverso cui viene ottenuta la detossificazione e il metabolismo di sostanze chimiche si caratterizzano come adattamenti funzionali acquisiti e specifici che consentono all'organismo di far fronte all'incontro con 'situazioni' e di ricordare l'esperienza per rispondere meglio in occasione di un secondo incontro.

Le ipotesi inizialmente avanzate per spiegare l'acquisizione dell'immunità o l'apprendimento di nuove strategie comportamentali prevedevano che l'ambiente istruisse attivamente l'organismo o il sistema fisiologico preposto all'acquisizione della nuova risposta. Ovvero si è provato a ricondurre il funzionamento di questi sistemi a modelli fisiologici organizzati secondo circuiti di regolazione automatici. Varie considerazioni, prima di natura principalmente teorica e quindi basate su una riconcettualizzazione di dati empirici hanno tuttavia stimolato l'elaborazione di modelli selettivi del funzionamento dei sistemi fisiologici adattativi.

Progressivamente, nell'ambito degli studi sulla funzione nervosa e sull'immunità si è fatta strada l'ipotesi che l'acquisizione di adattamenti funzionali specifici, come l'apprendimento e la memorizzazione di nuovi comportamenti o la formazione di anticorpo contro un dato antigene, fosse il risultato di un processo di selezione esercitato attraverso l'esperienza, ovvero in conseguenza dell'incontro con uno stimolo esterno su un repertorio di possibili risposte preesistente. La dimostrazione sperimentale che le risposte adattative acquisite possono emergere attraverso processi selettivi a livello delle dinamiche funzionali che governano il funzionamento di un dato sistema fisiologico è stata realizzata per il sistema immunitario.

Nella seconda metà degli anni Cinquanta del Novecento la risposta immunitaria specifica anticorpale è stata spiegata sulla base del concetto di selezione clonale, assumendo cioè la preesistenza di un repertorio cellulare all'interno del quale la struttura antigenica seleziona le cellule portatrici di recettori anticorpali complementari, innescando un'amplificazione clonale delle cellule che riconoscono l'antigene e quindi la sintesi dell'anticorpo specifico. La teoria della selezione clonale, che è stata esplicitamente collegata da Frank Macfarlane Burnet che la concepì al principio darwiniano della selezione naturale, ha orientato le successive concettualizzazioni dei meccanismi genetico-molecolari e cellulari che governano le risposte immunitarie specifiche, nonché ha stimolato l'emergere di ipotesi selezionistiche anche in relazione al funzionamento del cervello.

A partire dagli anni Settanta del Novecento la neurobiologia della memoria e dell'apprendimento, ovvero delle funzioni nervose superiori, è fortemente ispirata da approcci selezionistici o darwiniani. Tra questi spiccano la teoria della stabilizzazione selettiva delle sinapsi, di Jean-Pierre Changeux, ma soprattutto la teoria della selezione dei gruppi neuronali o Darwinismo Neurale di Gerald Edelman.

Questi modelli selezionistici o "darwiniani", hanno via via interessato diversi aspetti della funzione organica, e negli ultimi decenni sono stati proposti in diversi ambiti della concettualizzazione dei meccanismi biologici funzionali, ovvero anche a in relazione all'origine delle risposte adattative acquisite a livello della funzione epatica, nonché per inquadrare le dinamiche cellulari differenziative e morfogenetiche a livello dei processi di sviluppo. L'ipotesi che gli adattamenti somatici specifici dipendano da processi selettivi – ipotesi sperimentalmente corroborate almeno nel caso dell'immunità specifica – ha influenzato anche la concezione della patogenesi del cancro ed è ormai è abbastanza condivisa la tesi che la cancerogenesi rappresenti una forma di evoluzione somatica governata da dinamiche 'darwiniane'. Questi modelli assumono in pratica l'esistenza all'interno dell'organismo di processi di *selezione somatica* quali meccanismi funzionali previsti per ottenere una funzionalità adattativa delle risposte fisiologiche alle situazioni impreviste.

Box 3

Il metodo sperimentale e lo studio del vivente

La fisiologia si caratterizza, per definizione, come lo studio del vivente che utilizza il metodo sperimentale per spiegare come funzionano le strutture, gli apparati e i sistemi che costituiscono e fanno vivere gli organismi. Ma in che cosa consiste il metodo sperimentale? Che cosa è un esperimento? Quando si sono cominciati a praticare esperimenti per spiegare il funzionamento degli organismi viventi? A quali cambiamenti è andata incontro la logica del ragionamento sperimentale? La sperimentazione sul vivente presenta dei problemi specifici, rispetto alla sperimentazione con la materia non vivente?

Il metodo sperimentale è solitamente definito come l'uso di osservazioni e misurazioni, effettuate in condizioni controllate, per mettere alla prova un'ipotesi. L'esperimento è quindi un tipo particolare di osservazione, in cui l'operatore crea delle condizioni artificiali tali per cui i risultati ottenuti contribuiscono a risolvere un particolare problema teorico, ovvero a corroborare o confutare un'ipotesi o aspettativa di partenza. Il metodo sperimentale implica quindi, in generale, una condizione di incertezza conoscitiva e delle aspettative da parte di chi concepisce l'esperimento, che sono parte integrante del metodo stesso. Nondimeno comporta una sorta di impegno "morale" del ricercatore ad accettare il dato ottenuto, se le condizioni sperimentali sono corrette, e quindi a rigettare l'ipotesi di partenza se questa è stata falsificata. Il valore conoscitivo dell'esperimento non coincide, di fatto, con la verifica empirica di un'ipotesi, ma implica che attraverso una dialettica tra i dati e il ragionamento si possano confutare elementi costitutivi di una teoria con cui si cerca di spiegare qualche aspetto della realtà. Se la teoria non è stata confutata si può continuare a utilizzarla, sottoponendola a ulteriori controlli, direttamente o indirettamente.

Il metodo sperimentale non è apparso all'improvviso nella storia della scienza. Come ha mostrato lo storico della medicina Mirko D. Grmek, si tratta di una strategia cognitiva evolutasi culturalmente, in parte contro i condizionamenti 'fisiologici' che strutturano il senso comune, a partire dai processi di apprendimento animale più elementari. Per quanto riguarda l'applicazione della sperimentazione allo studio del vivente, Grmek ha riconosciuto cinque tappe storico-epistemologiche fondamentali: 1) la sperimentazione ingenua; 2) la sperimentazione qualitativa e/o analogica; 3) la sperimentazione quantitativa; 4) l'empirismo scientifico; 5) la sperimentazione sistematica⁷.

Le tecniche agricole e di allevamento, le pratiche culinarie e dietetiche, così come le prime conoscenze empiriche delle malattie e dei loro trattamenti sono emerse dalla selezione operata dagli individui a partire da tentativi spontanei, con l'abbandono delle esperienze fallimentari e la conservazione e la trasmissione culturale dei risultati validi (per tentativo ed errore). L'autore del trattato ippocratico *Dell'antica medicina* affermava che l'arte medica era il risultato di un affinamento dell'arte culinaria, ovvero il risultato di una accresciuta fiducia nella capacità di apprendere dall'esperienza diretta, vale a dire da forme di sperimentazione ingenua.

I primi approcci che andavano alla ricerca dei principi e degli elementi di cui è fatto il mondo, ovvero che fornivano spiegazioni basate su cause naturali piuttosto che magico-religiose dei fenomeni, utilizzavano sperimentazioni qualitative o basate su analogie. I testi che riportano il pensiero dei "fisiologi" presocratici, le opere del Corpus ippocratico e quelle di Aristotele contengono numerose osservazioni provocate, tra cui spiccano, per l'interesse che rivestono nella storia della fisiologia, le dissezioni attribuite ad Alcmeone di Crotona che nella seconda metà del V secolo a.C. avrebbe sezionato i nervi ottici in animali provocando cecità e concludendo che il cervello è la sede delle sensazioni, o le comparazioni tra embrioni animali e umani. Non sembra esistere ancora l'idea che l'osservazione debba servire per risolvere un problema, ma piuttosto essa viene utilizzata per 'provare' una teoria, come quando Ippocrate dissezionò il cranio di una capra sofferente di capostorno (cenurosi) per fornire, a livello analogico, la prova che non è la divinità che provoca l'epilessia, ma la condizione del cervello.

Le filosofie di Platone e Aristotele contrastarono, per secoli, l'aspettativa di conoscere il mondo utilizzando la sperimentazione: nel caso di Platone in quanto la conoscenza sensibile sarebbe di grado inferiore, quindi falsa conoscenza, mentre per Aristotele in quanto l'esperimento snatura gli eventi e consente di conoscere solo ciò che è incidentale e variabile; cioè il particolare, non l'universale. Nondimeno, nel Museo di Alessandria d'Egitto, fondato sotto il regno dei Tolomei intorno al 300 a.C., gli anatomisti e fisiologi Erasistrato ed Erofilo perfezionarono le sperimentazioni qualitative, effettuarono i primi esperimenti per

⁷ M.D. Grmek. *Il calderone di Medea. La sperimentazione sul vivente nell'Antichità*. Bari-Roma: Laterza, 1996.

controllare la validità di un modello fisiologico dell'organismo e realizzarono le prime misure. Galeno, nel II secolo d.C. sviluppò quindi la sperimentazione qualitativa introducendo il ragionamento ipotetico-deduttivo.

Il più elegante esperimento fisiologico dell'antichità fu realizzato da Erasistrato, che dimostrò, quasi duemila anni prima di Santorio Santorio, la perspirazione insensibile. Erasistrato mantenne e pesò in condizioni controllate un uccello, comparando la quantità di alimenti e di escrementi, per dimostrare che delle sostanze invisibili si sprigionano continuamente dagli animali. Misurazioni sistematiche furono effettuate anche da Erofilo, che elaborò una sfigmologia che metteva in relazione la frequenza del polso con la febbre e con altre variabili come sesso ed età, e che studiò anche i rapporti tra la durata della sistole e quella della diastole.

Galeno sviluppò i primi ragionamenti ipotetico-deduttivi basati sulla quantificazione. In particolare, cercò di stabilire le condizioni di formazione dell'urina, calcolandone la quantità espulsa in rapporto alla capacità dei reni. Inoltre, effettuò diversi esperimenti su animali vivi di legatura degli ureteri, ragionando in modo ipotetico-deduttivo per dimostrarne la funzione nonché per stabilire l'origine dell'urina. Sulla base della sua concezione finalistica e funzionalistica egli effettuò anche la distruzione di diversi organi per capirne la funzione, e ci ha lasciato descrizioni di esperimenti sul sistema cardiovascolare e sul sistema nervoso condotti per dimostrare il ruolo egemone del cervello.

La rivoluzione sperimentale che nel Seicento interessò anche le scienze della vita, con il passaggio alla sperimentazione ipotetico-deduttiva quantitativa, si collegava almeno sul piano metodologico alla tradizione antica e in modo particolare a Galeno, nonostante l'interpretazione dogmatica delle sue opere avesse rappresentato per un certo periodo un ostacolo al progresso delle conoscenze. La nuova scienza galileiana puntava alla matematizzazione dei fenomeni naturali e all'uso di modelli meccanici. Ciò implicava la creazione di situazioni sperimentali e l'applicazione del metodo galileiano allo studio della fisiologia produsse una serie di importanti scoperte. In primo luogo, la dimostrazione che il sangue circola. Harvey fu il primo a utilizzare la prova matematica per il calcolo esatto e per il controllo di un'ipotesi biologica sulla base della necessaria conoscenza qualitativa dell'anatomia e della fisiologia.

Tra gli esperimenti più importanti condotti dagli iatrofisici, merita di essere segnalato quello realizzato da Santorio Santorio (1561-1636) che riscoprì la perspirazione insensibile controllando per trent'anni, e vivendo per alcuni periodi su una bilancia appositamente costruita, il peso del suo corpo e la differenza tra cibo ingerito e materiali escreti. Santorio calcolò che in 24 ore il corpo perde costantemente 1,25 kg. Giovanni A. Borelli (1608-1679) effettuò esperimenti sulla contrazione muscolare e sul meccanismo della respirazione. In particolare, confutò le idee degli antichi dimostrando che la contrazione muscolare non è dovuta all'afflusso di aria o spirito nel muscolo, dato che se si tagliava il muscolo di un animale vivente immerso in acqua quando esso si contraeva non usciva aria.

I calcoli e i diagrammi – come le rappresentazioni delle leve muscolari o i calcoli della forza esercitata da ogni singolo muscolo – degli iatrofisici non portavano però da nessuna parte. Le ipotesi suggerite erano del tutto speculative, non suscettibili cioè di controllo sperimentale. Si misurava per il gusto di misurare: il metodo quantitativo era diventato un fine in sé. Rispetto alle misure che cercavano di stabilire per esempio la forza esercitata dal cuore, non c'era accordo e si davano letteralmente i numeri. La diatriba sui valori della pressione sanguigna nelle arterie e nelle vene fu risolta da Stephen Hales nel 1733, inserendo verticalmente tubi di vetro nei vasi sanguigni incisi di cavalli e altri grandi animali e registrando quindi l'altezza raggiunta dal sangue.

La domanda di quantificazione dei fenomeni biologici, normali e patologici, si affermò prima che esistessero le condizioni per renderla efficace, e sostanzialmente per imitare la fisica dove la quantificazione aveva grande successo con la speranza di ottenere analoghi risultati. Perché la sperimentazione e la quantificazione dei fenomeni biologici fosse sviluppata a un livello di efficacia adeguato occorreva adattare i modelli e le teorie alla variabilità e spontaneità dei sistemi viventi; ovvero sollevare problemi pertinenti e capire che cosa si doveva misurare e spiegare. A ciò contribuirono in modo particolare le ricerche di Albrecht von Haller, di René A.F. Réaumur, di Lazzaro Spallanzani, di Galvani e di Xavier Bichat.

Haller utilizzò la sperimentazione per definire i meccanismi della vitalità, partendo da un'idea dell'organismo come macchina composta di materia attiva e passiva tenuta in movimento da forze interne che si possono conoscere solo dai loro effetti. In questo modo, riconobbe per primo che le diverse funzioni dipendono dalle caratteristiche delle strutture che le esplicano. Gli esperimenti condotti da Réaumur e Spallanzani nella seconda metà del Settecento sulla digestione, in cui prima con animali e poi attraverso l'autosperimentazione di Spallanzani del cibo veniva introdotto nello stomaco all'interno di contenitori e quindi estratto per controllare le modificazioni subite, rappresentavano un ulteriore avanzamento metodologico in quanto dimostravano attraverso l'osservazione e la riproduzione all'esterno del corpo delle

trasformazioni a cui va incontro il cibo nello stomaco ad opera del succo gastrico la natura chimica della digestione. La sperimentazione soprattutto qualitativa e volta a definire le proprietà vitali dell'organismo attraverso l'analisi degli effetti causati da diverse manipolazioni consentì a Galvani di scoprire l'elettricità animale, ovvero di osservare la contrazione delle zampe della rana stimulate dalla corrente elettrica, e consentì a Bichat a concepire un modello dell'organismo basato sui tessuti.

Il riconoscimento definitivo del valore euristico del metodo sperimentale doveva però passare attraverso le sperimentazioni di Antoine L. Lavoisier e Francois Magendie, che introdussero la correlazione diretta tra le variabili.

Antoine L. Lavoisier, il quale nel 1777 confutò la teoria del flogisto e dimostrò che la respirazione è un processo di combustione che utilizza l'ossigeno trasformandolo chimicamente in "acido carbonico gassoso", nel 1785 dimostrò attraverso una serie di esperimenti sulla respirazione negli animali che il volume di acido carbonico espirato è minore della quantità di ossigeno assimilata. Da ciò dedusse che parte dell'ossigeno si combina con l'idrogeno nell'organismo per produrre acqua. Nel 1789 Lavoisier mise a punto una serie di procedure sperimentali da cui poté inferire che ossigeno e idrogeno espellono calore a livello dei polmoni, e che durante l'attività fisica e la digestione il consumo di ossigeno aumenta in stretta corrispondenza con l'intensità della combustione organica e con il conseguente aumento del calore animale. Spallanzani, sperimentando con animali senza polmoni, dimostrerà nel 1803 che anche questi utilizzano ossigeno, concludendo che la fissazione dell'ossigeno avviene non a livello del sangue ma dei tessuti dove si realizza la respirazione.

Anche se agli inizi dell'Ottocento, sotto l'influenza dei concetti vitalistici, si riduce l'interesse per l'approccio sperimentale e l'analisi fisico-chimica in Germania, Austria, Francia e Italia, presto comincia a emergere una nuova generazione di ricercatori. In Francia la fisiologia rinacque ad opera di Francois Magendie, e del suo approccio basato essenzialmente sulla vivisezione. Magendie arricchì la fisiologia di un gran numero di fatti importanti e nuovi, dimostrando in modo eclatante la superiorità della vivisezione nell'occasione della scoperta delle funzioni dei nervi spinali.

Intorno alla scoperta delle funzioni dei nervi spinali si scatenò una disputa fra Magendie e Charles Bell, che assunse una rilevanza internazionale e che riguardò non solo la priorità della scoperta in sé, ma il ruolo della vivisezione nella pratica sperimentale. La ricerca storica ha mostrato che Bell non raggiunse il risultato di Magendie per la sua concezione etica sulla sperimentazione animale, oltre che per le sue idee sulla superiorità del metodo anatomico. Bell infatti ricavava le sue deduzioni a partire da osservazioni anatomiche, e fece un solo esperimento su un coniglio che aveva provveduto a tramortire prima di tagliare le radici dorsali dei nervi. Se il coniglio non fosse stato tramortito egli avrebbe senz'altro osservato che quei nervi trasportano le sensazioni. Il confronto tra Bell e Magendie anticipava l'accesso dibattito sulla vivisezione, che nella seconda metà dell'Ottocento registrava l'ascesa di un movimento antivivisezionista che portò, anche per le pressioni della regina Vittoria - appassionata animalista - alla promulgazione da parte del Parlamento inglese, nel 1876, della prima legge che regolamentava severamente l'uso degli animali nei laboratori. La contestazione socio-culturale della legittimità morale della pratica vivissetoria, insieme alla formazione intellettuale dei medici inglesi del secolo scorso, per i quali il metodo scientifico doveva basarsi sull'induzione, cioè su inferenze a partire da osservazioni, fece sì che la medicina sperimentale si sviluppasse soprattutto in Francia e in Germania, mentre Inghilterra furono sviluppati sistemi di sperimentazione su organi e tessuti che tra l'altro favorirono i progressi degli studi farmacologici.

La sistematizzazione dell'approccio sperimentale nella ricerca fisiologica si ebbe con l'opera di Claude Bernard e Carl Ludwig, i quali teorizzano il determinismo assoluto delle manifestazioni vitali e sostengono che la sperimentazione è il modo migliore per scoprire le cause specifiche dei fenomeni vitali. L'idea di Bernard e Ludwig circa la natura del metodo sperimentale coincideva singolarmente con quella definita a livello filosofico da John Stuart Mill nel *Sistema di logica* pubblicato nel 1843, che contiene un'analisi della metodologia di controllo empirico intesa come metodo per stabilire le imputazioni causali. Mill identificava quattro metodi basati sul tipo di relazione che è possibile osservare nelle diverse situazioni in cui si manifesta un fenomeno: il *metodo dell'accordo*, il *metodo delle differenze*, il *metodo delle variazioni concomitanti* e il *metodo dei residui*. Di questi, il *metodo delle differenze* esprimeva un principio della metodologia sperimentale che sarebbe stato reso famoso soprattutto da Claude Bernard. Esso dice che se in un caso un fenomeno si manifesta e in un altro non accade, e queste due situazioni presentano tutte le circostanze in comune tranne una, quella che occorre solo nel primo caso, allora quell'unica circostanza per cui i due casi differiscono è l'effetto o la causa, o una componente indispensabile della causa del fenomeno in esame.

Il principale cantore del metodo sperimentale come cardine della ricerca fisiologica fu comunque Claude Bernard, che diffuse il suo credo epistemologico soprattutto attraverso l'*Introduction a la médecine expérimentale*. L'allievo di Magendie riteneva che lo scopo del metodo sperimentale consistesse, tanto nello studio dei viventi come dei corpi inanimati, nel trovare relazioni che legano un fenomeno qualunque alla sua causa prossima. Il che significa determinare le condizioni necessarie per il manifestarsi del fenomeno stesso. Per Bernard ogni fenomeno vitale è invariabilmente determinato da condizioni fisico-chimiche e lo sperimentatore deve isolare le cause che permettono o impediscono al fenomeno di apparire, in modo da identificarle come condizioni o cause materiali immediate o prossime. Bernard concepiva le cause prossime non solo come necessarie, ma auspicabilmente anche come sufficienti⁸ e riteneva che lo scopo del metodo sperimentale fosse quello di ricondurre ogni malattia a una causa unica (necessaria e sufficiente). Tale approccio consentiva peraltro di rendere scientifica la medicina non solo per quanto riguardava la spiegazione causale delle malattie, ma anche rispetto alla possibilità di concepire razionalmente la ricerca di una terapia, che poteva e doveva essere specificamente mirata alla causa.

L'esperimento per Bernard è un'osservazione intenzionalmente provocata dallo sperimentatore, in modo tale da poter confrontare due fenomeni quasi identici. L'osservazione è solo indirettamente comparativa, mentre l'esperimento lo è direttamente. L'abilità dello sperimentatore consiste nel creare le condizioni per cui si possono confrontare i risultati di due esperimenti, in cui un solo elemento determinante cambi per valutarne l'influenza. Il confronto e le ripetizioni sono le due basi del metodo sperimentale, che consentono la determinazione delle condizioni sperimentali.

Per funzionare efficacemente il metodo sperimentale esige che lo sperimentatore debba essere un osservatore imparziale, non troppo affezionato alle proprie idee. Piuttosto deve essere portato a inventare continuamente nuove ipotesi o quelle che Bernard chiama idee "a priori". L'invenzione non nasce comunque spontaneamente, ma è il risultato di una lunga gestazione a cui concorrono erudizione e spirito critico ma soprattutto l'originalità. Una componente fondamentale dell'invenzione sperimentale consiste nel definire correttamente il problema da risolvere e il metodo da utilizzare: nel porre cioè alla natura delle domande ben formulate, in modo che le risposte siano il meno possibile ambigue.

Nel corso del XX secolo il metodo sperimentale applicato ai fenomeni biologici si combina progressivamente con l'analisi statistica. L'approccio statistico si è affermato nello studio dei fenomeni della vita e nella trattazione di sistemi naturali macroscopici, in cui entrano in gioco numerosi componenti, a fronte del fatto che tali fenomeni non si riusciva a farli rientrare nel determinismo fisico-matematico della meccanica classica. La complessità degli organismi biologici rende di fatto incerta l'applicazione schematica e diretta del metodo sperimentale, in particolare sono le differenze individuali ovvero l'irriducibile variabilità dei fenomeni biologici a rendere impraticabile l'idea di Claude Bernard di ricondurre le spiegazioni causali a meccanismi semplici e univoci. Ciò dipende dal fatto che in quanto portatori di un programma genetico individuale e di processi epigenetici che sono sede di ulteriori eventi stocastici, gli organismi sono gli uni diversi dagli altri: quindi sono fonte di risposte quantitative e qualitative variabili quando sottoposti all'indagine e quindi fonte di errori nelle conclusioni.

Nella seconda metà dell'Ottocento la ricerca naturalistica acquisisce, con Charles Darwin, proprio il concetto di variabilità biologica, mentre l'applicazione dei modelli fisiologici alla pratica clinica produce la consapevolezza che quanto più si avanzava imitando i metodi fisico-matematici tanto più ci si trova di fronte alla disuguaglianza individuale. Tuttavia, mentre il metodo statistico si affacciava anche sulla scena della fisica-matematica con la riformulazione da parte di Ludwig Boltzmann del secondo principio della termodinamica in termini probabilistici, Claude Bernard, rifiutava l'approccio statistico, insistendo nel prendere a modello la meccanica classica che esigeva dati univoci, misure esatte e realtà invarianti. La legge scientifica, per Bernard, non poteva mai fondarsi sulla probabilità, ma solo su un determinismo assoluto.

Il metodo statistico ha consentito di affrontare la variabilità immanente nei fenomeni naturali e in modo particolare a livello delle manifestazioni della vita, rispondendo efficacemente all'esigenza di trarre da questa variabilità leggi di tendenza e proprietà collettive sia in funzione di un ampliamento della conoscenza, sia per scopi pratici. Il bisogno di eliminare il sospetto di un'origine accidentale di esiti sperimentali non coincidenti è stato inoltre posto alla base della verifica sperimentale e della conferma di un'osservazione. In ragione del fatto che qualunque fenomeno naturale va soggetto a variazioni, molte delle quali non hanno una spiegazione semplice, o non si possono controllare, il metodo statistico è una componente imprescindibile

⁸ Si dice necessaria la causa in assenza della quale un evento un fenomeno non si manifesta, e sufficiente la causa in presenza della quale un fenomeno si manifesta.

della ricerca scientifica. In altri termini, il metodo statistico consente di avere una misura della variabilità di un fenomeno in esame.

Sul piano dell'interpretazione epistemologica, continua a sopravvivere l'idea che il metodo sperimentale e l'indagine statistica rispondano a due diverse filosofie della natura. In realtà, non vi è contraddizione fra metodo sperimentale e analisi statistica, in quanto anche quest'ultima tenta di modellizzare la realtà eliminando gli elementi che la rendono contingente. Anche nella fenomenologia statistica la 'replicazione' delle esperienze ha un ruolo oggettivo, nel senso che solo in seguito a ripetute osservazioni controllate l'analisi statistica può portare alla luce le regole sottostanti a fenomeni irriducibilmente variabili. Vi è indubbiamente anche una tendenza a ricorrere ai criteri statistici con spirito irrazionalistico, facendo della significatività statistica di un risultato un'espressione quasi taumaturgica di verità indiscutibili, o interpretando quella che è particolare strategia metodologica nei termini di una visione metafisica della natura, basata sull'incertezza.

Box 4

Il concetto fisiologico della malattia

L'evoluzione scientifica della medicina ha sollevato il problema se le malattie siano delle "entità o dei processi". Ovvero se le definizioni della malattia riflettano una realtà oggettiva, o rappresentino soltanto una maniera di organizzare intellettualmente una realtà complessa e cangiante. A seconda che le malattie siano state considerate delle entità individuali e la realtà patologia come qualcosa di completamente distinto dalla realtà fisiologica, ovvero come delle invenzioni convenienti per caratterizzare delle deviazioni quantitative dei sistemi viventi dal funzionamento normale si sono configurate nell'ambito della riflessione biomedica le posizioni 'essenzialista' (concetto clinico o ontologico della malattia) e 'nominalista' (concetto fisiologico o funzionalistico della malattia). Il concetto nominalistico e quello essenzialistico della malattia di fatto hanno costantemente convissuto nella storia della medicina: mentre il primo riflette l'approccio della patologia dinamica o fisiopatologia, il secondo è stato importante nella tradizione nosologica. Nell'ambito degli sviluppi sperimentali della medicina, la microbiologia medica ha comunque rilanciato il concetto ontologico della malattia, facendo coincidere negli ultimi decenni dell'Ottocento la definizione della malattia con l'agente causale specifico; mentre negli ultimi decenni del Novecento questa funzione di concettualizzazione ontologica è stata assunta nell'ambito della medicina molecolare dal gene (alterato).

Da Claude Bernard in poi la definizione di malattia nei trattati di patologia e fisiopatologia ha ruotato intorno al concetto di deviazione quantitativa a livello di parametri funzionali che sono mantenuti stabili da appositi meccanismi fisiologici – W. Bradford Cannon nel 1929 definì "omeostasi" la condizione di stabilità dei parametri fisiologici fondamentali per la sopravvivenza, e questi meccanismi sono stati poi impropriamente chiamati omeostatici. Quando la deviazione non può essere compensata o i meccanismi non funzionano adeguatamente l'organismo è incapace di adattarsi alle variazioni ambientali e si producono danni morfologici, biochimici e fisiologici. Il concetto fisiologico della malattia, e della salute, implica il concetto statistico di "normalità", che si è affermato soprattutto nella medicina scientifica agli inizi del Novecento.

Sulla scia delle critiche storico-filosofiche di George Canguilhem (1966) alla definizione fisiopatologia di malattia come deviazione quantitativa da una normalità funzionale statisticamente rappresentata, che sottolineavano come sul piano clinico e a livello dell'esperienza del singolo malato l'approccio della "patologia oggettiva" fosse privo di senso, emergeva la tesi che alla definizione di una particolare condizione come malattia non concorrono tanto criteri obbiettivi o scientifici, bensì i sistemi di valori prevalenti in un particolare contesto storico-culturale, nonché quelli individuali. Tale prospettiva veniva di fatto radicalizzata, e contestualizzata nelle chiavi filosofiche della fenomenologia e dell'esistenzialismo, dalle critiche espresse a partire dai primi anni Sessanta contro la psichiatria biologica, ovvero nei riguardi degli abusi delle strategie diagnostiche e delle terapie somatiche in psichiatria a partire dalla messa in discussione delle definizioni cosiddette organicistiche della malattia mentale.

Gli approcci cosiddetti "normativi" al problema della definizione di malattia e salute fondano quindi le loro analisi su considerazioni storico-mediche, sociologiche, psicologiche, e politico-culturali, mostrando in generale come le categorizzazioni mediche siano state utilizzate arbitrariamente per connotare come patologiche condizioni quali il desiderio di libertà degli schiavi, la masturbazione, l'omosessualità e il dissenso politico. Da queste analisi è stata ricavata la tesi che i concetti di salute e malattia sono *relativi* e dipendenti dai contesti culturale, economico e ideologico. Tesi che i normativisti considerano valida per tutte le malattie, incluse quelle infettive, il diabete o l'infarto.

Non vi è dubbio che gli approcci normativi colgono delle dimensioni concrete della concettualizzazione della malattia. Tuttavia, in ambito medico-scientifico prevale l'idea che malattia e salute siano fatti obbiettivi, riconducibili a definizioni empiriche. Idea che è stata a lungo perseguita cercando una definizione avalutativa.

La difficoltà di definire in modo assoluto quali siano i valori normali entro cui dovrebbero essere mantenuti i parametri fisiologici perché l'organismo continui a essere sano, e la scoperta che il concetto di omeostasi non descrive adeguatamente il funzionamento o malfunzionamento di sistemi adattativi che consentono per esempio di sviluppare le risposte immunitarie o di apprendere nuove risposte comportamentali, hanno stimolato l'elaborazione di una nuova definizione naturalistica della malattia. Si tratta del criterio suggerito dal filosofo Christopher Boorse a metà degli anni Settanta, per cui salute e malattia possono essere definite biologicamente sulla base della corrispondenza o meno di una certa funzione con il ruolo adattativo che essa deve svolgere nell'organismo in base al progetto stabilito dall'evoluzione biologica. La salute per un organismo consiste nel fatto di funzionare in conformità al progetto naturale determinato dalla selezione

naturale. Gli scopi che guidano l'evoluzione non hanno nulla a che fare con la morale, l'ideologia e i valori in generale, e la malattia può essere definita come la compromissione di funzioni tipiche di una particolare specie biologica, funzioni richieste per raggiungere gli scopi naturali stabiliti dalle istanze accoppiate della sopravvivenza e della riproduzione.

La definizione biostatistica di Boorse, continua a non essere accolta da chi si riconosce in un concetto normativo della malattia. Peraltro Boorse, facendo riferimento a "funzioni tipiche" della specie di fatto assume un modo di pensare "essenzialistico" e "tipologico", in contraddizione con il "nominalismo" e il "popolazionismo" dell'evoluzionismo neodarwiniano.

Un nuovo punto di vista sta emergendo dalle riflessioni sul significato che può assumere l'approccio evoluzionistico in medicina. Tale approccio riconosce le difficoltà di dare una definizione esaustiva di salute e malattia, ma ritiene che tali condizioni rappresentino comunque aspetti del fenotipo, e che il carattere sfumato di questi concetti dipenda dal fatto che le caratteristiche fenotipiche individuali sono il risultato sia dell'evoluzione biologica sia delle dinamiche adattative che interessano l'organismo nel corso dello sviluppo somatico.

In pratica, per costruire una definizione naturalistica coerente della malattia e della salute bisogna riuscire a spiegare anche perché questi concetti sono 'naturalmente' carichi di valori. E ciò può essere fatto ai due livelli che in biologia definiscono i processi di adattamento. A un primo livello, l'approccio evoluzionistico ridefinisce la malattia in termini di conseguenze dovute all'incongruenza tra l'organismo individuale e qualche aspetto dell'ambiente, interno o esterno, incongruenza che può manifestarsi attraverso la difficoltà di condurre agevolmente un'esistenza quotidiana, o come una minaccia per la vita, per la capacità riproduttiva, ovvero in grado di procurare un handicap residuo. Alla base di questa definizione c'è la concezione popolazionistica dell'evoluzionismo darwiniano, che riconosce quale realtà ultima la variazione individuale, per cui il medico ha a che fare con casi individuali, cioè "persone particolari con geni ed esperienze uniche". In tale prospettiva le cause immediate e precipitanti delle malattie sono il risultato della "convergenza" di predisposizioni biologiche e culturali incanalate nelle famiglie dall'ereditarietà dei geni e delle abitudini.

