

REGOLAZIONE E INTEGRAZIONE. LA REVISIONE DEL MECCANICISMO NELLA FISILOGIA DEL NOVECENTO

Stefano Canali

in *Storia della scienza. Le scienze della vita nel '900*, Torino, Einaudi.

Introduzione

Il modello di indagine e spiegazione imposto dalla metà dell'Ottocento alla ricerca sulle funzioni organiche dalla tradizione della fisiologia meccanicistica e riduzionistica tedesca aveva indubbiamente contribuito alla definitiva affermazione della biologia come scienza sperimentale e della medicina scientifica. Tale modello, tuttavia, studiando esclusivamente le caratteristiche fisiche e chimiche degli organi era stato incapace di descrivere in termini chiaramente positivi la specificità dei fenomeni organici: l'adattabilità e l'autoregolazione. La difficoltà di concepire questa "diversità" della vita rispetto ai fenomeni inorganici nei termini proposti dal meccanicismo indusse molti ricercatori a postulare l'esistenza di un particolare fattore causale o agente non fisico: la forza vitale. Questo concetto serviva a spiegare le peculiari proprietà della materia biologicamente organizzata e a rivendicare l'autonomia della biologia dalle altre scienze. Ma, d'altra parte, essa minava fortemente lo *status* della biologia *come scienza*, in quanto chiamava in causa un oggetto la cui natura era per definizione non indagabile positivamente. Così, un vano contrasto tra due deboli ed ingenue posizioni teoriche e metodologiche occupava inutilmente il dibattito sulle scienze biomediche di fine '800.

Fu Claude Bernard ad imprimere una svolta concettuale a questa disputa di per sé sterile, sia grazie ad un'acuta riflessione sui postulati e sui metodi della medicina sperimentale fondata sulla fisiologia, sia attraverso la formulazione del concetto di *milieu intérieur*. L'ambiente interno per Bernard era il complesso fluido (il plasma negli animali superiori) che bagna le cellule e agisce come vettore per lo scambio di nutrienti e di prodotti di rifiuto tra queste e l'ambiente esterno ed assicura, integrando le diverse parti del corpo, le condizioni fisico-chimiche più idonee alle funzioni cellulari. Esso, pertanto, è un mezzo le cui caratteristiche e la cui dinamica sono indagabili sperimentalmente, ma anche il substrato al quale riferirsi per evidenziare ed interpretare positivamente l'organizzazione e l'autoregolazione degli organismi.

«Tutti i meccanismi vitali, comunque variati e diversi essi siano, hanno soltanto uno scopo, quello di preservare costanti le condizioni della vita nell'ambiente interno», scrisse Bernard nel 1878,¹ definendo così una nuova immagine della vita e soprattutto gli ambiti di un programma di ricerca sperimentale così vasto e articolato da coincidere con la fisiologia generale nel suo complesso. In questo senso, gran parte della ricerca di base della biomedicina del '900, con la specificazione dei fenomeni di controllo dell'ambiente interno e della comunicazione organica che essi implicano e con lo sviluppo di discipline quali l'endocrinologia e la neurobiologia, può intendersi come l'applicazione, più o meno consapevole, dell'indirizzo di indagine delineato dal grande fisiologo francese.

In questo breve saggio si mostreranno innanzitutto gli sviluppi delle idee di Bernard nelle opere di Sherrington, Haldane, Henderson e Cannon, per poi descrivere le principali acquisizioni conoscitive nell'ambito delle discipline che hanno studiato in modo preminente l'integrazione e la regolazione delle funzioni organiche.

Charles Scott Sherrington e l'azione integrativa del sistema nervoso

Le indagini sui riflessi nervosi che vengono condotte tra la fine dell'Ottocento e l'inizio del '900 esemplificano in maniera eloquente il tipo di approccio sperimentale ed il modello teorico integrazionistico la cui applicazione condusse al definitivo superamento della controversia meccanicismo-vitalismo nella biomedicina e alla nascita della fisiologia della regolazione scientifica. Charles Scott Sherrington (1857-1952) fu senza dubbio la figura preminente in questo settore di studi.

¹ C. Bernard, *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux*, Baillière, Paris, 1878, I vol., p. 121.

L'educazione scientifica di Sherrington iniziava a Cambridge. Qui egli assimilava l'approccio integrazionistico allo studio dei fenomeni del vivente propugnato dal suo primo maestro, Michael Foster (1836-1907). Nel 1884, Sherrington lasciava Cambridge per la Germania, la nazione all'avanguardia nell'applicazione dei metodi della fisica-chimica allo studio dei problemi biomedici. Frequentò le lezioni di Helmholtz, di Du Bois-Reymond e lavorò ai laboratori di Pflüger, Goltz, Virchow, Koch e di Wilhelm von Waldeyer (1836-1921), il fisiologo cui si deve l'introduzione del termine neurone.

Il problema dell'interazione e della comunicazione tra cellule nervose, era questo, secondo Sherrington, il programma di ricerca fondamentale della neurofisiologia. Egli era convinto che, data la natura stessa del problema, questa ricerca non si potesse affrontare con gli strumenti teorici usati dai fisiologi tedeschi. Sherrington rifiutava, infatti, l'analogia macchina-organismo che improntava in maniera radicale la ricerca in Germania e tutti i rozzi tentativi di riduzione della vita alla chimica-fisica ad essa ispirati. Tale metodologia, secondo Sherrington, era chiaramente incapace di inquadrare teoricamente i concetti di comunicazione e di interazione e conseguentemente impediva di cogliere la specificità stessa del funzionamento del sistema nervoso. Egli, peraltro, aveva chiaramente compreso che l'uscita finale dell'elaborazione dell'informazione nel sistema nervoso è sempre un'azione, molto spesso motoria. Ciò indusse Sherrington ad argomentare, nel suo *Man and his nature*, che l'origine biologica della mente fosse la sua utilità ai fini della realizzazione degli atti motori. Per questa ragione, lo studio dei processi motori costituisce la chiave 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 affermò 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, costituirono 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.

Nel 1891, Sherrington pubblicava alcune note sul riflesso del ginocchio - lo stiramento automatico del quadricipite attivato percuotendo il ginocchio a livello della rotula - dimostrando anatomicamente come, anche in questo arco monosinaptico vengano messi in gioco alcuni meccanismi di integrazione nervosa.² Affinché si verifichi tale riflesso, infatti, è necessario che alcuni muscoli (gli agonisti) si contraggano, e che altri si rilassino (gli antagonisti). Ciò si realizza in quanto le fibre sensitive, afferenti a livello delle radici dorsali del midollo spinale, sinaptano contemporaneamente con due motoneuroni, attivando l'uno ed inibendo l'altro. Sviluppando queste ricerche, Sherrington cominciò a gettare luce sul fenomeno dell'innervazione reciproca, un principio fondamentale dell'organizzazione dei riflessi. La legge di Sherrington, così è anche conosciuto tale principio, indica l'organizzazione e la correlazione midollare tipica delle fibre nervose afferenti ai muscoli di una stessa articolazione che permette di associare alla contrazione di un muscolo il rilasciamento del suo antagonista e dimostra elegantemente l'azione integrativa del sistema nervoso sul controllo del movimento.

Nel 1894, Sherrington pubblicava il primo articolo di una classica serie di studi sulle terminazioni nervose nei muscoli dove rivela che in tali tessuti è presente un sistema sensoriale, che più tardi chiamerà propriocettivo, in grado di valutare, con gli stiramenti passivi o il grado di contrazione delle fibre, la posizione ed il movimento dei vari segmenti corporei.³

L'anno seguente, egli metteva a punto un preparato neurofisiologico fondamentale per una precisa osservazione dei riflessi spinali, l'animale spinale. In tale preparato, infatti, il midollo spinale, su cui viene praticata una sezione trasversale, è reso indipendente dalle influenze delle strutture encefaliche e ciò permette di ottenere informazioni sui meccanismi specifici che esso pone in atto nei riflessi. Grazie ad esso, Sherrington indagò i principali riflessi midollari evidenziando dettagliatamente, non solo l'integrazione nervosa che si realizza su un piano intrasegmentale, cioè a dire su una porzione localizzata del midollo, come il riflesso rotuleo o il riflesso di flessione, ma anche quella attiva al livello intersegmentale, tra parti distanti della corda dorsale. Egli, ad esempio, dimostrò il riflesso di estensione crociata, osservando come la flessione di un arto in risposta ad uno stimolo provochi l'estensione dell'arto controlaterale. In questo riflesso sono in gioco almeno tre diversi neuroni in quanto è necessario che un interneurone attraversi la linea mediana del midollo ed inibisca il motoneurone situato nel lato opposto, garantendo, così, il rilasciamento del muscolo da esso innervato.

Sherrington affermava che la coordinazione motoria è l'esito dell'armonizzazione reciproca dei riflessi. Fibre nervose che corrono nel midollo, infatti, coordinano ed integrano i riflessi elementari in gioco nelle attività più complesse, come, ad esempio, la deambulazione. Suscitando in un gatto spinale la flessione della

² Charles Scott Sherrington, «Note on the knee-jerk», *St. Thom. Hosp. Rep.*, 1891, 21, pp. 145-47.

³ idem, «On the anatomical constitution of nerves of skeletal muscles», *Proc. Roy. Soc., in J. Physiol.*, 1894, 17, pp. xix-xx.

zampa posteriore sinistra, egli poté osservare l'automatica estensione della zampa posteriore destra ed anteriore sinistra e la flessione della zampa anteriore destra. Questo è il cosiddetto schema riflesso, una complessa reazione coordinata di archi riflessi omolaterali e crociati degli arti, che sembra essere il meccanismo di base della locomozione. Tale schema dimostra come nel midollo spinale esista un programma codificato per l'attivazione alternata del movimento delle zampe che regola le complesse proprietà dei muscoli in modo tale da riservare al controllo cerebrale sulla locomozione soltanto le integrazioni superiori più fini, come quelle adattative apprese individualmente. Sherrington sostenne che questa integrazione superiore è permessa da un'organizzazione gerarchica del sistema nervoso, già operante al livello del midollo spinale. Ogni livello integra i controlli motori realizzati al livello superiore ed elabora costantemente l'informazione che sale dal midollo spinale e quella che viene ritrasmessa dagli organi di senso specifico. In questo senso, scriveva Sherrington, l'arco riflesso semplice va inteso come «un concetto puramente astratto, perché tutte le parti del sistema nervoso sono interconnesse ed ogni singola parte di esso probabilmente può esercitare una specifica azione soltanto grazie ad una reciproca interazione con le altre».⁴

Nel 1897,⁵ egli introduceva il termine sinapsi (dal greco *synapsis*, giunzione) per indicare lo spazio tra le piccole protuberanze sul soma e sui dendriti dei neuroni adiacenti che Santiago Ramon y Cajal (1852-1934) aveva descritto istologicamente. La definizione di Sherrington sanciva ufficialmente l'affermazione della teoria neurale di Cajal su quella reticolare proposta da Camillo Golgi (1843-1926), secondo la quale il sistema nervoso è una sorta di rete ininterrotta di fibre. La discontinuità tra cellule nervose postulata dalla teoria di Cajal implicava l'esistenza di processi di comunicazione tra le unità anatomiche del sistema nervoso. Fu Sherrington il primo ad affermare che le sinapsi costituiscono i siti specializzati per la realizzazione di tali processi. La sua riflessione teorica su questi problemi, inoltre, superò ben presto le implicazioni della teoria di Cajal. Il "filosofo del sistema nervoso", così l'aveva definito nel 1931 Leon Asher in occasione del conferimento della laurea *honoris causa* all'università di Berna, aveva compreso che la comunicazione tra cellule nervose si realizzava attraverso un processo di manipolazione e calcolo dell'informazione. Egli, infatti, aveva correttamente interpretato i fenomeni di eccitazione e di inibizione sinaptica come l'esito di una sommazione algebrica eseguita a livello della membrana del neurone.

Nel 1906, Sherrington esponeva in maniera sistematica i suoi studi nel corso di un ciclo di lezioni tenute alla Yale University, le Silliman Lectures, riunite in uno dei volumi scientifici più influenti del '900: *The integrative action of the nervous system*.

L'impatto del concetto di integrazione di Sherrington tuttavia rimase confinato, data la sua specificità, al dominio delle scienze neurologiche. Il suo significato per la fisiologia e per le scienze biomediche in generale si rivelò soltanto in seguito all'opera di due fisiologi americani profondamente interessati ai problemi delle regolazioni e del controllo nei sistemi viventi: Lawrence J. Henderson e Walter Bradford Cannon.

Il problema del controllo della respirazione, un modello paradigmatico per la fisiologia

L'inizio del Novecento proponeva alla ricerca sui meccanismi del controllo neurogeno e chimico della respirazione il problema della definizione dei recettori meccanici e chimici per la ventilazione e l'esatta localizzazione dei centri regolatori. Nel 1868, infatti, Ewald Hering⁶ e Joseph Breuer avevano definito, per usare le loro parole, la *Selbsteuerung*, o auto-governo, della respirazione attraverso il nervo vago (il riflesso nervoso che prende il loro nome). Essi partirono dal fatto banale che si può facilmente trattenere il respiro dopo una profonda inspirazione, ma contemporaneamente si avvertono forti stimoli all'espiazione; mentre, al contrario, se si blocca l'inspirazione dopo una completa espiazione si potranno osservare, per un intervallo di tempo più o meno lungo, soltanto stimoli per l'inspirazione. Dimostrando, poi, che entrambi i fenomeni di "apnea vagale", così li definì nel 1889 Henry Head⁷, non si producono in animali sottoposti a sezione del nervo vago, essi conclusero che la distensione e la deflazione dei polmoni stimolano meccanicamente le terminazioni nervose presenti su di essi e che tali impulsi ascendendo il vago regolerebbero la ritmicità delle

⁴ C.S. Sherrington, *The integrative action of nervous system*, Cambridge University Press, Cambridge, p. 8.

⁵ Charles Scott Sherrington, "The central nervous system", vol. 3, in Michael Foster, *A Text Book of Physiology*, London, 1897, VII ed., p. 929.

⁶ E. Hering, «Die Selbststeuerung der Athmung durch den Nervus vagus», *S. Ber. Akad. Wiss. Wien.*, 1868, 57, pp. 672-77.

⁷ H. Head, «On the regulation of respiration», *J. Physiol.*, 1889, 10, pp. 1-70.

funzioni dei centri respiratori encefalici. Nel frattempo i lavori di Eduard Pflüger⁸ avevano messo in evidenza l'esistenza di una regolazione chimica della respirazione dipendente dalle variazioni di concentrazione del diossido di carbonio (CO₂) e di ossigeno (O₂).

Fu Leon Frédéricq (1851-1935) a compiere il primo grande passo verso l'identificazione della sede della chemosensibilità e la determinazione delle relazioni quantitative tra concentrazioni di CO₂ e O₂⁹ con i classici esperimenti di perfusione incrociata sui cani. Frédéricq praticava un'anastomosi dei vasi del collo di due cani facendo sì che la testa di ognuno fosse irrorata dalla circolazione dell'altro. In queste condizioni, l'occlusione momentanea della trachea in uno dei due cani faceva aumentare i movimenti respiratori nell'altro ed induceva un'apnea nel primo non appena ne veniva liberata la trachea. Era la dimostrazione dell'esistenza di recettori sensibili a stimoli chimici a livello centrale o quantomeno più cranialmente rispetto al punto di anastomosi dei vasi dei due cani. Con lo stesso protocollo sperimentale, Frédéricq dimostrava nel 1901 la preponderanza del ruolo del diossido di carbonio nella regolazione della respirazione rispetto a quello svolto dall'ossigeno, aprendo, così il periodo "quantitativo" delle ricerche sulla regolazione chimica della respirazione.

La figura più importante di questo programma di ricerca fu senza dubbio quella del fisiologo inglese John Scott Haldane (1860-1936). Egli, infatti, definì il concetto di "aria alveolare", mise a punto tecniche per la sua raccolta ed analisi così semplici ed affidabili che resero possibile la sperimentazione sugli uomini, ma soprattutto cominciò a considerare la regolazione della respirazione nei termini più generali del controllo dell'ambiente interno. Nel 1905, sulla base delle evidenze di Frédéricq, Haldane e Joseph Priestley¹⁰ analizzavano sistematicamente centinaia di campioni di aria alveolare prelevata da soggetti nelle più diverse condizioni fisiologiche. I risultati così ottenuti dimostravano: (1) a differenza di quella dell'ossigeno, la pressione del diossido di carbonio in questi campioni rimane sorprendentemente costante al variare della pressione barometrica; (2) «i centri respiratori sono squisitamente sensibili ad ogni incremento della pressione alveolare di CO₂» (piccolissime variazioni delle concentrazioni di diossido di carbonio nell'aria alveolare, infatti, provocano vaste modificazioni della respirazione, mentre sono necessari notevoli abbassamenti nella percentuale dei valori di ossigeno per stimolare la ventilazione polmonare); (3) l'apnea che segue l'iperventilazione è causata dall'ipocapnia (bassa concentrazione ematica di anidride carbonica) e può essere prevenuta con la somministrazione di aria al 5.5% di diossido di carbonio; (4) durante il lavoro muscolare sale la pressione alveolare di CO₂ e ciò induce un forte incremento della ventilazione polmonare. In base a tali dati sperimentali Haldane e Priestley concludevano che «la regolazione della ventilazione alveolare nella respirazione dipende, in condizioni normali, esclusivamente dalla pressione del CO₂ nei centri respiratori».

Come abbiamo sopra accennato, il significato di questo lavoro va oltre la specificazione delle relazioni quantitative in gioco nella chimica della respirazione. L'ultima delle evidenze sopra descritte, in particolare, permetteva per la prima volta di correlare quantitativamente la regolazione della respirazione alla dinamica del soddisfacimento delle richieste metaboliche dei tessuti. L'idea di Haldane di vedere la regolazione della respirazione come un processo integrato nel complesso dei meccanismi fisiologici finalizzati al mantenimento della costanza dell'ambiente interno, è, peraltro, evidente nella sua dura critica al concetto di apnea vagale di Hering-Breuer. «Niente è meno verosimile del fatto che la quantità di aria respirata debba essere regolata da impulsi nervosi che agiscono in senso esattamente contrario a quello delle necessità fisiologiche», scrivono Haldane e Priestley nel 1905. Haldane aveva notato da tempo che il concetto di apnea vagale non prende affatto in considerazione le necessità metaboliche e le loro continue variazioni. Secondo Haldane, lo schema neurogenico del controllo della respirazione, riducendo il processo regolativo ai soli parametri meccanici della pressione polmonare e della tensione dei muscoli della cassa toracica, non dava assolutamente conto della funzione della respirazione nell'economia complessiva dell'organismo. Tale convinzione, rafforzata, peraltro, dalle incontestabili evidenze a favore di un'idea esclusivamente chimica dell'apnea, lo porterà ad affermare che l'apnea vagale di Hering-Breuer in realtà non esiste, ma rappresenterebbe soltanto l'effetto della caduta della pressione di CO₂ nei centri respiratori.

Nel 1908, Haldane fu costretto a modificare la teoria quantitativa formulata con Priestley. Il fattore chimico primario per la regolazione della respirazione non è il diossido di carbonio, ma «ciò che potrebbe essere chiamato l'acidità totale del sangue, inclusa quella dovuta al CO₂ libero». Questa nuova ipotesi veniva ulteriormente corroborata nel 1909, quando, insieme con Douglas, Haldane trovava che la tensione alveolare

⁸ E. Pflüger, «Über die Ursache der Athembewegungen, sowie der Dyspnoë», *Pflüger Arch. Ges. Physiol.*, 1868, 1, pp. 61-106.

⁹ L. Frédéricq, «Sur la cause de l'apnée», *Archiv. Biol.*, 1900, 17, pp. 561-76.

¹⁰ J.S. Haldane, J.G. Priestley, «The regulation of the lung-ventilation», *J. Physiol.*, 1905, 32, pp. 255-266.

del diossido di carbonio diminuisce durante l'esercizio.¹¹ In questo caso, la stimolazione della respirazione sarebbe allora da attribuire all'aumento di reattività del sangue che consegue alla produzione di acido lattico da parte dei muscoli.

Le integrazioni nel sangue: Henderson e la regolazione dell'equilibrio acido-base

I notevoli sviluppi delle conoscenze sulla chimica dell'equilibrio acido-base di quegli anni, frattanto, con l'affermarsi della teoria della ionizzazione, gettavano luce sulle relazioni tra diossido di carbonio e acidità del sangue e supportavano l'idea di Haldane sul ruolo dell'acidità nella regolazione della ventilazione polmonare.

Il grado di acidità del sangue, cioè a dire, la concentrazione degli ioni idrogeno, è uno dei parametri fisiologici più importanti, esso, infatti, condiziona fortemente l'attività enzimatica e di conseguenza gran parte delle reazioni metaboliche. Per questa ragione, esso è uno degli stati dell'ambiente interno più rigorosamente controllati dai sistemi di stabilizzazione organica. Già dal 1900, Auguste Fernbach (1860-1932) aveva introdotto il termine "tampone" per indicare l'azione di mantenimento del grado di acidità operata dai fosfati all'interno di una soluzione di estratto di malto posta a contatto con vari reagenti. Fernbach aveva intuito, peraltro, l'importanza dei tamponi per la fisiologia in generale, quando affermava che in tal modo l'azione dei «fluidi organici naturali [...] beneficia di una protezione contro variazioni repentine di acidità o alcalinità». Successivamente, nel 1909, il chimico danese Søren P.L. Sørensen (1868-1939) introdusse la notazione logaritmica pH per indicare l'acidità di una soluzione e quindi del sangue.

L'intuizione di Fernbach è all'origine delle ricerche per l'identificazione dei sistemi tampone inorganici attivi nei tessuti viventi, un settore di indagini in cui primeggiò il docente di chimica biologica dell'università di Harvard (senza dubbio la più importante scuola biomedica mondiale del periodo), Lawrence J. Henderson (1878-1942). La determinazione quantitativa della caratteristiche fisiche e chimiche di tali sistemi, ben presto, portò Henderson a scoprire che i vari sistemi tampone del corpo sono molto più efficienti e sicuri delle semplici soluzioni di acido debole e sale relativo e che la loro capacità di regolare il pH si amplificava fortemente quando potevano agire in combinazione con tutti gli altri. Le ricerche di Henderson, inoltre, facevano emergere un fatto ancora più sorprendente: i particolari sistemi tampone presenti nei tessuti sembrano essere esattamente i meccanismi per la regolazione dell'equilibrio acido-base più adatti ed integrati al complesso di tutte le altre funzioni organiche. La coppia coniugata bicarbonato-acido carbonico, il sistema tampone predominante nei Mammiferi, ad esempio, relativamente inefficace *in vitro*, diventa invece molto potente nel contesto dell'organizzazione fisiologica. Un aumento della concentrazione idrogenionica del sangue, infatti, stimola la ventilazione polmonare ed incrementa l'eliminazione di CO₂, questa compensazione controbilancia attivamente la diminuzione di bicarbonato nel plasma e ristabilisce il rapporto di tamponamento del sistema bicarbonato-acido carbonico. Tale meccanismo, tuttavia, come le ricerche sulla regolazione della respirazione del tempo andavano evidenziando, è correlato al controllo del rifornimento di ossigeno. Il diossido di carbonio, infatti, rappresenta il prodotto finale dei processi ossidativi cellulari, le sue variazioni di pressione nei tessuti, pertanto, esprimono variazioni di consumo dell'ossigeno. Questa risposta dei centri respiratori, in tal senso, è uno degli esempi più eloquenti dell'integrazione e della programmazione fisiologica, in quanto assicura, al contempo, un corretto approvvigionamento di ossigeno ed il mantenimento del grado di acidità dei tessuti più adatto allo svolgimento delle funzioni cellulari. La regolazione dell'equilibrio acido-base è ulteriormente complicata ed integrata, come Henderson comprese nel 1911, dai processi di escrezione renale degli acidi. Queste evidenze furono probabilmente determinanti nel dirigere la sua attenzione verso le questioni dell'autoregolazione e dell'organizzazione biologica. Così egli apriva, significativamente, il saggio sulle escrezioni renali degli acidi: «il corretto andamento dei processi fisiologici dipende da un accurato aggiustamento e mantenimento delle condizioni fisico-chimiche all'interno dell'organismo.»¹²

Ma è forse nel saggio pubblicato da Henderson nel 1913, *The fitness of the environment*,¹³ che meglio emerge tale visione. Quest'opera di grande respiro teorico, infatti, specificando dettagliatamente la chimica e la fisica dell'ambiente e degli scambi e delle regolazioni tra esso e gli organismi viventi e quella delle correlazioni e delle integrazioni tra le diverse funzioni fisiologiche, dimostrava che la vita è essenzialmente un processo di controllo e di compensazione dei parametri chimico-fisici dell'ambiente interno che bagna le cellule.

¹¹ C.G. Douglas, J.S. Haldane, «The regulation of normal breathing», *J. Physiol.*, 1909, 38, pp. 420-40.

¹² L.J. Henderson, «A critical study of the process of acid excretion», *J. Biol. Chem.*, 1911, 9, p. 403.

¹³ L.J. Henderson, *The Fitness of the Environment*, MacMillan, New York, 1913.

Una volta che si assuma tale idea, argomentava Henderson qualche anno più tardi, si deve riconoscere l'unità dell'organismo e l'interdipendenza delle sue parti e conseguentemente, si deve 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.»¹⁴

Con questa ipotesi guida, Henderson indagò a lungo l'organizzazione ed il funzionamento integrato dei sistemi tampone le altre proprietà fisico-chimiche del sangue, dimostrando finalmente, in una classica monografia del 1928,¹⁵ che era possibile concepire le funzioni di tale tessuto, come aveva fatto Sherrington per il sistema nervoso e come si andava affermando a proposito del sistema endocrino, in termini di attività integrativa.

Integrazione e controllo nella respirazione dopo Henderson

Questi nuovi dati, quindi, mettevano in evidenza che un altro meccanismo di controllo di un parametro dell'ambiente interno è implicato nella regolazione della respirazione, contribuendo così ad affermare lo schema concettuale dell'organismo come un tutto integrato ed autoregolato per il quale Haldane e Henderson si erano battuti.

Ma un altro fatto evidente e da lungo tempo noto, rimaneva da spiegare, la maniera in cui l'ipossia stimolava la ventilazione polmonare. Le classiche ricerche quantitative sulla regolazione chimica del respiro non avevano mai identificato strutture specificamente sensibili alla pressione parziale dell'ossigeno nel sangue. Eppure era evidente che un meccanismo in grado di valutare la deficienza di ossigeno dovesse esistere, come dimostrava eloquentemente l'iperventilazione che si produce salendo ad alta quota.

La soluzione di tale problema cominciò a delinearsi nel 1926, con gli studi J.F. Heymans, fondatore dell'istituto di farmacodinamia di Gand, e di suo figlio, Corneille. I due farmacologi belgi, usando il metodo di Leon Frédéricq della perfusione incrociata, avevano dimostrato che era possibile aumentare il ritmo respiratorio della testa di un cane, isolata dal corpo con l'eccezione del nervo vago, perfondendola con il sangue di un altro cane reso artificialmente ipossico o ipercapnico. Come già era successo per Frédéricq, tale evidenza, ovviamente restringeva l'ambito anatomico da indagare per individuazione dei siti sensibili alla pressione di ossigeno nel sangue, dimostrando che la loro localizzazione era da ricercare nella regione del corpo che comprende collo e testa.¹⁶ In soli due anni, nel 1928, Corneille Heymans ed i suoi collaboratori di Gand giungevano ad isolare il sito specifico di tale sensibilità.¹⁷ Essi dimostrarono che per ottenere iperventilazione era sufficiente perfondere soltanto il seno carotideo con sangue o soluzione fisiologica a bassa concentrazione di O₂. In tal modo, essi chiarivano le funzioni della ricca innervazione di fibre recettrici delle pareti del seno carotideo scoperta nel 1926 da un allievo di Ramon y Cajal, l'istologo F. De Castro.¹⁸ Le vie nervose per la realizzazione di tale riflesso sono il vago ed il nervo del seno. Heymans, infatti, dimostrava che dopo la sezione di queste fibre si ha la scomparsa della sensibilità per la concentrazione di ossigeno, mentre permane quasi intatta quella per il CO₂.

L'importanza delle ricerche sui chemocettori nella regolazione della respirazione che Heymans condurrà, a partire da questa scoperta, durante la sua precoce carriera di docente a Gand, venne sancita ufficialmente dalla comunità scientifica nel 1938 con l'assegnazione del premio Nobel.

¹⁴ 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.

¹⁵ L.J. Henderson, *Blood: A Study in General Physiology*, Yale University Press, New Haven, 1928.

¹⁶ J.F. Heymans, C. Heymans, «Sur les modifications directes et sur la régulation réflexe de l'activité du centre respiratoire de la tête isolée du chien», *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 1927, 32, pp. 273-70.

¹⁷ C. Heymans, J.J. Bouckaert, L. Dautrebande, «Sinus carotidien et réflexes respiratoires», *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 1938, 39, pp. 400-45.

¹⁸ F. De Castro, «Sur la structure et l'innervation de la glande intercarotidienne (glomus caroticum) de l'homme et des mammifères, et sur un nouveau système d'innervation autonome du nerf glossopharyngien», *Trav. Lab. Recherches Biol. Univ. Madrid*, 1926, 24, pp. 365-432.

Walter Bradford Cannon e la definizione del concetto di omeostasi

Cannon (1871-1945) si era avvicinato allo studio dei processi autoregolativi negli organismi indagando un piano di integrazioni ben più vasto di quello analizzato da Sherrington ed Henderson, quello delle influenze del sistema nervoso e delle emozioni sul canale alimentare. Nel 1911, ad esempio, aveva dimostrato che era possibile indurre la secrezione di adrenalina con stimoli dotati di forte connotazione affettiva.¹⁹ Le ricerche sulla fisiologia dell'emozione, conseguentemente, posero in grande evidenza le funzioni del sistema nervoso simpatico. È, infatti, tale divisione del sistema nervoso autonomo a mediare la complessa reazione viscerale che avviene in concomitanza alle esperienze emotive ed alle situazioni d'emergenza in cui viene posta in gioco l'incolumità e la sopravvivenza stessa dell'organismo. Il simpatico, infatti, coordina e veicola le modificazioni neuroendocrine e circolatorie finalizzate a «preparare l'organismo alla lotta o alla fuga», la risposta fisiologica integrata che Cannon chiamò "reazione d'allarme".²⁰ Esso trasporta impulsi nervosi che accelerano il ritmo cardiaco, provocano contrazione dei vasi sanguigni, dilatano gli alveoli, mobilizzano le riserve di zuccheri dal fegato, causano l'arresto delle funzioni digestive ed infine provocano il rilascio di adrenalina dalla midollare del surrene, producendo così un'altra serie di effetti energizzanti. Dato che l'adrenalina, viaggiando nel torrente sanguigno, raggiunge tutti i compartimenti corporei e dato che essa possiede le stesse azioni degli impulsi nervosi simpatici sugli organi interni, Cannon propose di intendere questa cooperazione fisiologica come un unico sistema funzionale che definì "meccanismo simpatico-adrenale". L'interesse di Cannon per le funzioni di tale meccanismo venne, peraltro, alimentato dalle ricerche condotte durante la prima guerra mondiale come ufficiale dell'U.S. Army Medical Corps.

Questa guerra aveva drammaticamente imposto ai medici di tutte le nazioni un programma di ricerca già ben avviato negli Stati Uniti e a cui Cannon aveva dato un notevole contributo, la definizione dei meccanismi autonomi responsabili delle reazioni emostatiche che si osservano nelle emorragie.

Nel 1914, Cannon e Mendenhall avevano dimostrato che la secrezione di adrenalina indotta dalla stimolazione dei nervi splancnici del simpatico produce l'accelerazione dei processi emostatici.²¹ Tale evidenza era uno dei punti fermi di questa ricerca, tesa a mettere a punto strumenti efficaci di pronto soccorso per i militari feriti fra i quali si contavano numerose morti per shock circolatorio.

Questi meccanismi di compensazione e salvaguardia sono fondamentali per l'economia vitale degli organismi, in quanto «assicurano la condizione primaria ed essenziale per la vita delle cellule, cioè a dire, il mantenimento e l'uso effettivo dell'ambiente interno stesso.»²² La velocità e l'efficienza con cui tali aggiustamenti vengono eseguiti in condizioni di estremo pericolo illustrava eloquentemente, secondo Cannon, a quali gradi di rendimento arriva il controllo integrato simpatico-adrenale.

Parallelamente a tali indagini Cannon effettuava una serie impressionante di ricerche sulle influenze del meccanismo simpatico-adrenale e del sistema endocrino più in generale su una gamma amplissima di fenomeni della regolazione organica in condizioni normali e di emergenza, come, ad esempio, la velocità del metabolismo, il controllo della temperatura corporea e quello della concentrazione di zuccheri, grassi, calcio e proteine nel sangue, l'aggiustamento della ventilazione polmonare, del battito cardiaco e della pressione arteriosa. I dati così ottenuti dimostravano incontestabilmente che tutte queste regolazioni non si realizzano soltanto per mezzo di meccanismi di controllo "localizzati", ma soprattutto attraverso il coordinamento e l'integrazione di molte componenti fisiologiche. Tali risultati, inoltre, evidenziavano la preminenza del meccanismo simpatico-adrenale in questa complessa struttura di regolazioni grazie alla quale, secondo Cannon, l'organismo può agire come un tutto unico e può rispondere efficacemente alle sfide che l'ambiente gli pone. Un facile esempio, usato da Cannon nel saggio in cui egli introduceva l'uso del termine *stress* per indicare gli stimoli ambientali nocivi all'organismo, ci aiuterà a comprendere quest'ultimo fatto.²³

Non appena un animale a sangue caldo (omeotermo) è esposto ad una temperatura ambientale bassa tendente a raffreddargli il corpo, il suo organismo pone in atto dei meccanismi termoregolatori per impedire che una caduta di temperatura nell'ambiente interno possa alterare i normali processi biologici:

¹⁹ W.B. Cannon, D. de La Paz, «Emotional stimulation of adrenal secretion», *Am. J. Physiol.*, 1911, 28, pp. 64-70.

²⁰ W.B. Cannon, «Bodily changes in emotional excitement», *Am. J. Physiol.*, 1927, 39, pp. 106-24.

²¹ W.B. Cannon, W.L. Mendenhall, «The hastening of coagulation by stimulating the splanchnic nerves», *Am. J. Physiol.*, 1914, 34, pp. 243-50

²² W.B. Cannon, *The Wisdom of the Body*, Norton & Co., New York, 1963 (rist. della II edizione pubblicata nel 1939), p. 40.

²³ W.B. Cannon, «Stress and strain of homeostasis», *Am. J. Med. Sci.*, 1935, 189, pp. 1-14.

(1) Se è in possesso di peli o pelliccia attuerà una piloerezione in modo tale da aumentare lo spessore dello strato di aria, che è un buon isolante termico, trattenuta intorno al corpo e di limitare ulteriormente la dispersione di calore per convezione, (2) aumento della vasocostrizione, che riduce la circolazione periferica e limita, pertanto, il passaggio di calore verso l'ambiente esterno, (3) secrezione di adrenalina, che aumenta l'attività metabolica e quindi la produzione di calore. Tutti i meccanismi sopra elencati sono mediati dall'apparato simpatico-adrenale. Rimuovendo chirurgicamente la divisione simpatica del sistema nervoso autonomo, Cannon dimostrò che l'animale diveniva incapace di eseguire questo tipo di aggiustamenti. Non si aveva piloerezione, vasocostrizione e rilascio di adrenalina perché erano state interrotte le vie nervose che trasportano l'eccitazione simpatica. Cannon, inoltre, notava che anche il comportamento degli animali simpatectomizzati si accordava a questo genere di deficit funzionali. Durante l'inverno, infatti, essi vivevano costantemente in prossimità di fonti di calore. Ponendo, invece, tali animali in una stanza prossima agli 0° C, Cannon scoprì che, nonostante fossero scossi da potenti brividi, essi andavano incontro ad una veloce caduta della temperatura corporea, talvolta anche di 4° C.²⁴ Estendendo le ricerche sugli effetti dell'interruzione chirurgica delle fibre simpatiche, Cannon dimostrò che tale compartimento del sistema nervoso autonomo è essenziale nella risposta allo stress e che senza di esso si abbassa drammaticamente il livello critico di stimolazione ambientale sopportabile dai meccanismi fisiologici di compenso.

Cannon aveva affermato, così, un approccio nuovo e fruttuoso per la comprensione delle azioni integrative dei diversi apparati organici comparandoli dal punto di vista del loro apporto alla costanza dell'ambiente interno. In tal modo era andato oltre l'ambito specifico dei controlli realizzati in seno ad ogni specifica funzione fisiologica, circolazione, respirazione, metabolismo, comportamento motorio, quei meccanismi che un trentennio di classiche ricerche avevano così efficacemente dettagliato. Egli, infatti, aveva dimostrato in maniera scientifica come le proprietà di tali regolazioni, non solo inerissero anche a livelli più complessi di organizzazione fisiologica, ma fossero di quest'ultima addirittura le espressioni particolari.

Unitamente agli studi di Cannon, le ricerche fisiologiche dei primi decenni del '900 avevano evidenziato sperimentalmente le peculiarità dei processi biologici: l'organizzazione e l'autoregolazione. Ora, però, proprio l'errata valutazione concettuale di queste caratteristiche aveva dato luogo in passato, con grave danno all'evoluzione del pensiero biologico, a speculazioni irrazionali e vitalistiche. Cannon, che demandava la piena comprensione dei processi integrativi alla loro riduzione in termini fisici e chimici²⁵ ed avvertiva vivamente il pericolo di un uso strumentale delle sue ricerche da parte di nuovi vitalisti (cosa che puntualmente accadrà) propose, in occasione del giubileo del fisiologo francese Charles Richet del 1925²⁶ una innovazione terminologica: la parola "omeostasi".

«Ci si potrebbe riferire alle condizioni costanti che sono mantenute nell'organismo col termine equilibrio. Questa parola, tuttavia, è usata nel suo preciso significato soltanto quando la si applica all'interpretazione di stati fisico-chimici relativamente semplici di sistemi chiusi dove forze conosciute si bilanciano. I processi fisiologici coordinati che mantengono lo stato stazionario negli esseri viventi sono così complessi e peculiari - implicando il lavoro integrato del cervello e dei nervi, del cuore, dei polmoni, dei reni e della milza - che ho suggerito una speciale definizione per questi stati, *omeostasi*. La parola non implica qualcosa di immobile e fisso, una stagnazione. Essa vuole indicare una condizione, una condizione che può variare, ma relativamente costante.»²⁷

Con tale definizione egli cercava di caratterizzare in termini rigorosamente scientifici la specificità degli organismi viventi e di fornire un vasto concetto strumentale per l'interpretazione generale dei problemi biomedici, ma anche capace di generare, con la problematicità e la novità del suo punto di vista, nuovi programmi di ricerca.

A differenza del concetto di integrazione nervosa di Sherrington, la nozione di omeostasi ha rapidamente valicato l'ambito delle scienze biomediche, divenendo persino un termine chiave dell'ingegneria. Essa oggi viene comunemente usata per la spiegazione dei fenomeni biologici a tutti i livelli, dalla biologia molecolare, alla fisiologia, alla psicobiologia delle motivazioni, ma rappresenta, al contempo, un valido principio per l'interpretazione della dinamica di macrosistemi molto complessi come gli ambienti eco-

²⁴ W.B. Cannon, H.F. Newton, E.M. Bright, V. Menkin, R.M. Moore, «Some aspects of the physiology of animals surviving complete exclusion of sympathetic nerve impulses», *Am. J. Physiol.*, 1929, 89, pp. 84-107.

²⁵ W. B. Cannon, «Organization for physiological homeostasis», *Physiol. Rev.*, 1929, 9, pp. 399-431.

²⁶ Cannon, W.B., *Trans. Cong. Amer. Physicians and Surgeons*, 1925, 12, pp. 31 sg.

²⁷ W.B. Cannon, *The wisdom of the body*, Norton & Co., New York, 1963 (rist. della II edizione pubblicata nel 1939), p. 24.

etologici e la società umana. Così, specificando materialisticamente la "saggezza del corpo", Cannon riuscì a trovare il modello fondamentale di tutte le scienze della vita.

Endocrinologia

Tra i vari processi storici di interazione di programmi di ricerca delle scienze biomediche, l'emergere dell'endocrinologia come disciplina autonoma è forse quello che illustra più eloquentemente il convergere dei vettori della ricerca, dall'anatomia alla fisiologia, dalla patologia alla clinica, sul tema del controllo, dell'informazione e dell'integrazione nei fenomeni della vita.

In origine gli studi endocrinologici rappresentavano in sostanza un capitolo della clinica, avendo preso forma dai trattamenti chirurgici praticati su pazienti affetti da sindromi da disfunzione tiroidea.

Nel 1889, poi, Charles Brown-Séquard (1817-1894) descriveva in un rapporto alla Société de Biologie gli effetti "ringiovanenti" e virilizzanti che l'autosomministrazione di estratto di testicolo di cane e di cavia aveva prodotto sul suo corpo. Brown-Séquard riteneva che i testicoli producessero una sostanza "dinamogena" e che questa sostanza potesse essere usata per ristabilire la forza in individui anziani o debilitati. Oggi sappiamo che tale interpretazione è assolutamente sbagliata. I cambiamenti osservati dal fisiologo francese, se ve ne furono veramente, costituirono con tutta probabilità i prodotti dell'autosuggestione. Gli estratti usati da Brown-Séquard, infatti, non potevano contenere ormoni maschili, in quanto tali sostanze vengono soltanto prodotte ma non immagazzinate dai testicoli.

I falsi risultati di Brown-Séquard, tuttavia, avevano introdotto un'ipotesi che si dimostrerà corretta: era possibile curare alcuni disordini funzionali con la somministrazione di sostanze prodotte dalla secrezione interna. Nasceva, così, dall'antica opoterapia, l'endocrinoterapia, una pratica medica che ha contribuito notevolmente allo sviluppo dell'endocrinologia e alla comprensione dei meccanismi patogenetici di alcuni disturbi ormonali, come quelli tiroidei. Questa pratica terapeutica, tra l'altro, si fondava sul principio dell'aspecificità zoologica degli ormoni, che faceva curare malattie endocrine umane con ghiandole animali. In questo senso, l'esigenza di ottenere quantità significative di prodotti attivi da somministrare portò all'estrazione di ormoni a partire da materiale disponibile su scala industriale, favorendo, così, l'identificazione della loro struttura chimica.

Il concetto di secrezione interna fu ulteriormente corroborato dagli esperimenti di Joseph von Mering (1849-1908) e Oscar Minkowski (1858-1931) e da un nuovo successo, questa volta concreto, dell'organoterapia. I due fisiologi tedeschi, infatti, inducevano una forma di diabete sperimentale nei cani mediante l'estirpazione del pancreas e dimostravano, prevenendo l'apparizione dei sintomi di questa malattia attraverso il reinnesto sottocutaneo di tessuto pancreatico, l'esistenza di una sostanza pancreatica con funzioni glico-regolatrici. Nel 1891, invece, l'inglese George Redmayne Murray (1865-1939) riusciva a curare il mixedema con la somministrazione sottocutanea di estratti di tiroide.²⁸

In seguito, con la dimostrazione dell'azione vasocostrittiva degli estratti di ghiandola surrenale, fatta nel 1894 George Oliver (1841-1915) e Edward Schäfer (1850-1935),²⁹ le indagini sulle secrezioni interne passarono gradualmente, ma non senza gravi controversie, dalla clinica ai laboratori di fisiologia e di biochimica. Tali sostanze, a partire dall'inizio del Novecento, si aggiunsero 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. A questo proposito, la scoperta di Oliver e Schäfer fu di cruciale importanza, in quanto riguardava fenomeni fisiologici facilmente monitorizzabili con gli apparecchi di rilevazione dell'epoca, come il chimografo. Il principio attivo che induceva la vasocostrizione, l'adrenalina, venne, peraltro, isolato pochi anni più tardi, nel 1899 da Abel, cristallizzato indipendentemente da Thomas B. Aldrich e Jokichi Takamine nel 1901 ed infine sintetizzato da Friedrich 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.

Lo sviluppo dell'endocrinologia moderna, tuttavia, doveva fare i conti con un potente ostacolo concettuale: l'idea che le regolazioni funzionali e la trasmissione di messaggi tra organi che essa implica si realizzassero esclusivamente per via nervosa. Eloquente a questo proposito è la classica assunzione ottocentesca, condivisa dallo stesso Schäfer, che gli effetti della castrazione siano causati dalle resezioni delle fibre nervose prodotte dall'intervento chirurgico. L'organoterapia, però, attraverso l'uso degli estratti

²⁸ George R. Murray, «Note on the Treatment of Myxoedema by Hypodermic Injections of an Extract of the Thyroid Gland of a Sheep», *Brit. Med. J.*, 1891, 2, pp. 796-7.

²⁹ G. Oliver, E.A. Schäfer, «On the Physiological Action of Extract of the Suprarenal Capsules», "Proceedings of the Physiological Society", 10 marzo 1894, *J. Physiol.*, 1894, 16, pp. i-iv.

ghiandolari, aveva messo in evidenza risposte fisiologiche difficilmente spiegabili in termini di azione nervosa, dimostrando, inoltre, che era possibile produrre modificazioni fisiologiche anche attraverso stimoli chimici. Paradossalmente, però, la scoperta che rivoluzionava la teoria delle secrezioni interne, mutandola nel moderno sistema concettuale dell'endocrinologia, si deve ancora a ricerche sulle funzione regolatrici del sistema nervoso.

Due giovani colleghi di Schäfer, William Bayliss (1860-1924) e Ernest Starling (1866-1927), lavorando nel 1901 all'identificazione delle vie nervose implicate nel rilascio del succo pancreatico, si resero conto che in tale processo era in gioco uno stimolo chimico piuttosto che un riflesso nervoso.³⁰ In breve tempo i due furono in grado di dimostrare che la secrezione pancreatico può essere indotta da una somministrazione di estratto di mucosa duodenale,³¹ sostanza attiva che denominarono "secretina". Era la prima chiara dimostrazione dell'esistenza di effettori chimici endogeni in grado di innescare e regolare risposte fisiologiche organizzate.

Il significato di questa scoperta è enorme, in quanto pone i presupposti della moderna endocrinologia ed il concetto di ormone che Starling introduce nel 1905 rappresenta di fatto la codificazione di un programma di ricerca sperimentale finalmente indipendente dalla clinica e dall'organoterapia e dalla loro metodologia empirica e probabilistica. La caratterizzazione di Starling dell'ormone (dal greco ὄρμαο, io eccito) come messaggero ed effettore chimico «trasportato dagli organi dove esso viene prodotto agli organi su cui agisce per mezzo del sangue»,³² inoltre, delinea finalmente la problematica fondamentale della comunicazione e dell'integrazione cellulare su cui opera la ricerca endocrinologica contemporanea.

Nel 1915, l'isolamento allo stato puro della tiroxina ottenuto da Edward Kendall,³³ fa compiere un eccezionale balzo in avanti alla ricerca sulle funzioni della tiroide, rendendo possibile, finalmente, una precisa valutazione quantitativa delle regolazioni funzionali messe in atto da questa ghiandola endocrina. La ricerca sulla sostanza glico-regolatrice rilasciata dal pancreas aperta dalle indagini di Mering e Minkowski, invece, terminava soltanto nel 1921, quando Frederick Grant Banting (1891-1941) e Charles Herbert Best (1899-1978) isolavano l'insulina dal succo pancreatico.

Le ricerche sugli ormoni dell'ipofisi anteriore

Ma un altro, e forse più impegnativo, programma di ricerca fu determinante all'affermazione dell'idea di integrazione e coordinazione umorale, quello sulle funzioni dell'ipofisi anteriore. L'adenoipofisi, oltre a secernere alcuni ormoni effettori, come l'ormone della crescita o somatotropina, la melanotropina e la prolattina, rilascia secreti che regolano ed integrano le funzioni di tutte le ghiandole endocrine periferiche. In questo senso, la comprensione della fisiologia di tale ghiandola avrebbe fatto emergere prepotentemente il complesso chimicamente mediato delle interazioni e delle coordinazioni tra i vari organi.

Il programma di ricerca sulle funzioni dell'ipofisi, come era già stato per la tiroide, cominciò a delinearsi a partire dalla clinica negli ultimi anni dell'Ottocento. Nel 1886, il neurologo parigino Pierre Marie (1853-1940) notava l'associazione tra i tumori dell'ipofisi e l'acromegalia, la sindrome, da lui stesso definita,³⁴ dovuta ad ipersecrezione di ormone della crescita e caratterizzata da un ingrandimento abnorme delle estremità del corpo.

Nel 1909, Harvey Cushing (1869-1939) interviene su un caso di acromegalia rimuovendo chirurgicamente un terzo del lobo anteriore dell'ipofisi.³⁵ Il paziente di Cushing, successivamente tenuto sotto costante controllo, «rimase virtualmente libero dai sintomi del disordine endocrino per circa vent'anni». Con questo grande trionfo della chirurgia intracranica, Cushing inaugurò un'era di rapidi sviluppi nella comprensione delle funzioni ipofisarie. L'anno successivo, infatti, Cushing, S.J. Crowe e John Homans

³⁰ W.M. Bayliss, E.H. Starling, «On the Causation of the So-called "Peripheral Reflex Secretion" of the Pancreas» *Proc. Roy. Soc. London*, 1901-2, 69. pp. 352-53.

³¹ W.M. Bayliss, E.H. Starling, «The mechanism of Pancreatic Secretion», *J. Physiol.*, 1902, 28, pp. 325-53.

³² Ernest H. Starling, *The Croonian Lectures on the Chemical Correlations of the Body*, Women's Printing Society, London, 1905.

³³ E.C. Kendall, «The isolation in crystalline form of the compound containing iodine which occurs in the thyroid; its chemical nature and physiological activities», *J. Am. Med. Ass.*, 1915, 64, pp. 2042-43.

³⁴ Pierre Marie, «Sur deux cas d'acromégalie. Hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphalique», *Rev. Med.*, 1886, 6, pp. 297-333.

³⁵ Harvey Cushing, «Partial hypophysectomy for acromegaly with remarks on the function of the hypophysis», *Ann. Surgery*, 1909, 50, pp. 1003-17.

conducevano, al John Hopkins Hospital di Baltimora, studi sistematici sugli effetti dell'ipofisectomia nei cani. Tali indagini, che costituiscono una pietra miliare nella storia dell'endocrinologia,³⁶ dimostravano che la rimozione completa dell'ipofisi nei cani conduce «inevitabilmente alla morte dell'animale con un caratteristico e peculiare complesso di sintomi», che essi chiamarono "cachessia strumipriva". Il decorso postoperatorio era contraddistinto da una prima fase in cui gli animali rimanevano apparentemente normali. Dopo un periodo di tempo variabile, tuttavia, i cani divenivano prima incerti nell'andatura e poi comatosi con gravi riduzioni della temperatura e del ritmo cardiaco a poche ore dalla morte. Sintomi identici si manifestavano in seguito alla rimozione del solo lobo anteriore dell'ipofisi e venivano mitigati dal trapianto della ghiandola in altri siti corporei, mentre nessuna alterazione fisiologica significativa sembrava conseguire dall'asportazione del lobo posteriore.

In questi stessi anni, studi anatomici ed istologici, inoltre, mettevano in evidenza che l'ipofisi anteriore possiede le stesse caratteristiche citologiche³⁷ delle altre ghiandole a secrezione interna e che durante stati fisiologici alterati o patologie, essa va incontro ad evidenti modificazioni istologiche e morfologiche. Nel 1909, ad esempio, J. Erdheim e E. Stumme dimostravano che le dimensioni dell'ipofisi aumentano durante la gravidanza.³⁸

Gli studi di Cushing, inoltre, avevano avuto il merito di scoprire dettagli decisivi per la comprensione delle funzioni ipofisarie e delle complesse coordinazioni e regolazioni che essa mette in atto. Egli, infatti, aveva rimarcato nei resoconti le gravi atrofie delle ghiandole endocrine riscontrate negli esami autoptici. Era un indizio fondamentale per la comprensione della funzione regolatrice e tonica della cosiddetta "ghiandola maestra".

Il primo ormone ipofisario ad essere scoperto, tuttavia, fu un effetto: l'ormone della crescita. Ciò senza dubbio dipese dalla mole di osservazioni cliniche sull'acromegalia. In base ad esse, infatti, già nel 1912, Swale Vincent scriveva che «nell'acromegalia si può supporre che la ghiandola pituitaria fornisce in qualche maniera una quantità eccessiva di un ormone che stimola la crescita delle ossa».³⁹

La prova sperimentale dell'esistenza dell'ormone della crescita venne data nel 1921 da due allievi di Harvey Cushing, Herbert M. Evans (1882-1971) e Joseph A. Long.⁴⁰ Fu lo stesso Evans, con Choh Hao Li, ad isolare la somatotropina dall'estratto di adenoipofisi nel 1944.⁴¹

L'esistenza di ormoni adenoipofisari con funzioni tropiche, cioè a dire di regolazione delle ghiandole endocrine periferiche venne, invece, provata per la prima volta, tra il 1926 ed il 1927, da Philip Smith. Grazie ad una sua nuova tecnica chirurgica che permetteva di asportare l'ipofisi senza ledere l'ipotalamo nei topi,⁴² egli dimostrò l'azione di un fattore stimolante la crescita della tiroide e la secrezione di tiroxina (la tireotropina) e delle gonadotropine, gli ormoni pituitari che regolano la produzione e il rilascio dei secreti delle gonadi.⁴³ Il metodo di indagine era quello classico della produzione di un deficit ghiandolare, della sua correzione con una terapia di rimpiazzo e dell'osservazione delle conseguenze di stimolazioni eccessive. L'omotrapianto dell'ipofisi, ad esempio, ripristinava la dimensione e le funzioni della tiroide resa precedentemente atrofica dall'ipofisectomia, ristabilendo, al contempo, il livello fisiologico del metabolico basale. Quest'ultimo, al contrario, veniva sensibilmente elevato, in topi normali, dalla somministrazione di estratti di adenoipofisi.

Due eleganti studi sperimentali eseguiti nel 1930, dettagliavano quantitativamente questo tipo di relazioni, dimostrando che anche le funzioni endocrine, come quelle respiratorie, sono governate da un

³⁶ S.J. Crowe, H. Cushing, J. Homans, «Experimental Hypophysectomy», *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1910, 21, pp. 127-69.

³⁷ A. Kohn «Über das Pigment in der Neurohypophyse de Menschen», *Arch. Mikroskop. Anat.*, 1910, 75, pp. 337-74.

³⁸ J. Erdheim, E. Stumme, «Über die Schwangerschaftsveänderung der Hypophyse», *Beitr. Pathol. Anat. Allgem. Pathol.*, 1909, 46, pp. 1-132.

³⁹ S. Vincent, *Internal secretion and the ductless glands*, Arnold, London, 1912.

⁴⁰ H.M. Evans, J.A. Long, «The effect of the anterior lobe of the hypophysis administered intraperitoneally upon growth and maturity and oestrus cycle of the rat», *Anat. Rec.*, 1921, 21, p. 62-3.

⁴¹ C.H. Li, H.M. Evans, «The isolation of pituitary growth hormone», *Science*, 1944, 99, pp. 183-4.

⁴² P.E. Smith, «Ablation and transplation of the hypophysis in the rat», *Anat. Rec.*, 1926, 32, p. 221.

⁴³ idem, «Hastening development of female genital system by daily homoplastic pituitary transplants», *Proc. Soc. Expl. Biol. Med.*, 1926, 24, pp. 131-2.; «The disabilities caused by hypophysectomy and their repair», *J. Am Med. Assoc.*, 1927, 88, pp. 158-61; «The experimental feeding of fresh anterior-pituitary substance to the hypophysectomized rat», *Am J. Physiol.*, 1927, 81, pp. 20-6; «Hypophysectomy and replacement therapy in the rat», *Am. J. Anat.*, 1930, 45, pp. 205-74.

preciso meccanismo di controllo a retroazione. R.K. Meyer e collaboratori, infatti, scoprirono che l'azione gonado-stimolante dell'ipofisi negli animali variava in rapporto alla concentrazione ematica di estrogeni.⁴⁴ Mentre Max Aron provò che era possibile sopprimere la secrezione tiroidea indotta dall'iniezione di estratto pituitario se, contemporaneamente ad esso, si somministrava tiroxina.⁴⁵ Tale fenomeno, secondo Aron, era dovuto all'interazione antagonista tra le due ghiandole che si realizza, tramite i loro secreti, a livello sanguigno.

Fondamentale, per lo sviluppo concettuale e per le applicazioni della fisiopatologia fu, poi, la dimostrazione dell'esistenza di un ormone ipofisario stimolante la secrezione dei prodotti della corteccia surrenale (ACTH) data nel 1933⁴⁶ da James Bertrand Collip, un biochimico che aveva lavorato con Best e Banting all'isolamento dell'insulina. Tale evidenza, infatti, diede un impulso notevole alla comprensione dei meccanismi fisiologici implicati nello stress, il fenomeno di adattamento concettualizzato da Cannon, che il medico viennese Hans Selye andava rielaborando nella sua forma moderna. Selye aveva scoperto nel 1936 che sottoponendo dei ratti a stimoli nocivi diversi (somministrazione di sostanze tossiche, esposizione al freddo, al caldo, emorragie, infezioni, intenso lavoro muscolare e forte stimolazione emozionale) si otteneva sempre uno stesso quadro di alterazioni: ipertrofia delle surrenali, atrofia del timo e delle ghiandole linfatiche, sviluppo di ulcere gastriche.⁴⁷ Questa strana risposta, lo stress secondo Selye, venne interpretata come conseguenza di una reazione difensiva, di natura stereotipata ed aspecifica dell'organismo, che egli denominò "sindrome generale di adattamento".⁴⁸ Le ricerche successive di Selye evidenziarono che tale risposta neuro-umorale veniva mediata dall'attivazione del cosiddetto asse ipotalamo-ipofisi-corticossurrene, di cui l'ACTH è il mediatore centrale, e si manifestava attraverso un notevole incremento della concentrazione ematica degli ormoni corticossurrenali.⁴⁹ Il concetto di stress così definito da Selye, al di là delle controversie sul suo significato, costituiva il primo modello biologico per l'interpretazione dello sviluppo delle malattie psicosomatiche. Per questa ragione, come testimonia la sua estrema diffusione nella letteratura biomedica e biopsicologica, esso ha profondamente influenzato, in senso integrazionistico ed organismico, la biologia, la medicina e la psicologia degli ultimi trent'anni.

Integrazione, informazione e controllo nel sistema nervoso

L'idea di una possibile mediazione chimica nell'impulso nervoso nasce 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 Renton Elliot (1877-1961), nel tentativo di interpretare i meccanismi fisiologici di tale fenomeno, ipotizzò che i nervi del sistema nervoso simpatico potessero agire liberando piccole quantità di adrenalina.⁵⁰ In questo stesso periodo, il grande fisiologo di Cambridge, John Newport Langley (1852-1925), allora direttore del prestigioso *Journal of Physiology*, elaborava un complesso modello teorico di trasmissione nervosa chimicamente mediata.⁵¹ Nei suoi studi sull'antagonismo fra nicotina e curaro nelle terminazioni nervose del muscolo di rana, Langley aveva potuto osservare che l'effetto stimolante della nicotina persisteva anche dopo la denervazione. Questo fatto costituiva una notevole anomalia per la teoria elettrica della trasmissione nervosa e dell'eccitazione muscolare. L'interpretazione che ne diede Langley, alla luce degli sviluppi della biologia generale, fu singolarmente predittiva: la mediazione chimica dell'impulso nervoso si realizzerebbe

⁴⁴ R.K. Meyer, S.L. Leonard, F.L. Hisaw, S.J. Martin, «Effect of oestrin on gonad stimulating power of hypophysis», *Proc. Soc. Expl. Biol. Med.*, 1930, 27, pp. 702-704.

⁴⁵ M. Aron, «Action combinée de la thyroxine et de l'extraît préhypophysaire sur la thyroïde chez le cobaye», *C. r. Seanc. Soc. Biol.*, 1930, 104, pp. 96-98.

⁴⁶ J.B. Collip, E.M. Anderson, D.L. Thomson, «The adrenotropic hormones of the anterior pituitary lobe», *Lancet*, 1933, 2, pp. 347-48.

⁴⁷ H. Selye, «A syndrome produced by diverse nocuous agents», *Nature*, 1936, 138, 32.

⁴⁸ H. Selye, «The general adaptation syndrome and the disease of adaptation», *J. Clin. Endocrinol.*, 1946, 6, pp. 117.

⁴⁹ H. Selye, «Stress», *Acta Med. Pub.*, Montreal, 1950.

⁵⁰ T.R. Elliot, «On the action of adrenalin», *J. Physiol.*, 1904, 31, pp. xx-xxi.

⁵¹ J.N. Langley, «On nerve endings and on special excitable substances in cells», *Proc. R. Soc.*, 1906, 78 B, pp. 170-74.

attraverso l'azione di una "sostanza recettiva" che reagisce ai farmaci secondo le leggi della chimica.⁵² Il concetto elaborato da Langley fu fondamentale per la definizione della nozione di recettore sviluppata successivamente dall'immunologo Paul Ehrlich a partire dalle sue ricerche sulla specificità immunologica. Tali ricerche portarono il medico tedesco a concepire il progetto della chemioterapia, cioè la ricerca di composti chimici artificiali i microbi patogeni senza danneggiare l'organismo che li ospita.⁵³

Un altro formidabile ricercatore, allievo di Langley, cominciava in quegli anni a lavorare al problema della trasmissione neurochimica, Henry Hallet Dale (1875-1968). Formatosi, come Sherrington, alla scuola di fisiologia di Cambridge assimilando l'approccio integrazionista di Michael Foster, Dale avvertiva l'importanza della ricerca sui meccanismi con cui si realizza la coordinazione fisiologica ed il relativo scambio di informazioni tra organi che essa comporta.

Nel 1910, Dale indagò, con George Barger, l'azione della noradrenalina,⁵⁴ rilevando che essa ha un'attività eccitatrice superiore sulle fibre del sistema nervoso simpatico a quella dell'adrenalina. Tali evidenze, nel contesto della nascente idea della trasmissione chimica, suggerivano che, piuttosto dell'adrenalina, il mediatore nervoso fosse la noradrenalina. Nel loro resoconto, Berger e Dale discutono, in effetti, una simile possibilità, ma tale ammina, sintetizzata nel 1904, all'epoca era poco più di una curiosità chimica, non essendo mai stata rilevata la sua presenza all'interno del corpo (soltanto nel 1946, infatti, la noradrenalina venne identificata da von Euler con il neurotrasmettitore adrenergico).⁵⁵

L'acetilcolina era un'altra delle grandi curiosità chimiche del periodo. Sintetizzata nel 1894 da G. Nothnagel, la sua azione era stata indagata da R. Hunt e M. Taveau, che avevano scoperto il suo potente effetto ipotensivo ed ipotizzato la sua natura endogena. Anche Dale era interessato all'indagine dell'attività farmacologica di tale sostanza, da lui ritrovata in estratti di segale cornuta. Nel 1914, Dale descriveva in un resoconto come l'acetilcolina riproducesse in maniera impressionante gli effetti della stimolazione parasimpatica.⁵⁶ Abolendo tali effetti con somministrazione di atropina, inoltre, Dale dimostrava l'azione eccitatrice dell'acetilcolina sulle cellule gangliari e della midollare surrenale. Dale aveva quindi scoperto che l'acetilcolina era una sostanza implicata, pur in diversa misura, nelle funzioni di entrambe le branche del sistema nervoso autonomo, ma tale evidenza rimase inspiegata per almeno vent'anni. Mancava, tuttavia, come per la noradrenalina, la prova che l'acetilcolina fosse un prodotto endogeno, pertanto Dale si limitò soltanto ad ammettere l'importanza di tale sostanza per la comprensione del funzionamento del sistema nervoso autonomo, senza fare menzione ad una possibile trasmissione chimica. Come racconta egli stesso, peraltro, «il clima generale delle opinioni dei fisiologi rimaneva ancora scettico ed esistente [...] l'idea della trasmissione nervosa mediata chimicamente era come una signora che i neurofisiologi frequentavano in privato ma con cui erano riluttanti a farsi vedere in pubblico».⁵⁷

Questo clima di scetticismo verrà finalmente fugato nel dopoguerra grazie all'opera e ad un famoso sogno di Otto Loewi (1873-1961), professore di farmacologia a all'università di Graz, in Austria. Egli, infatti, come ci racconta nella sua autobiografia, sognò, durante la notte di Pasqua del 1920, il protocollo sperimentale col quale dimostrava che la trasmissione nervosa è un fenomeno neuromorale mediato a livello delle terminazioni nervose da sostanze con azione farmacologica potente e specifica. Stimolando le fibre vagali del cuore di una rana, Loewi riuscì ad isolare una sostanza che, applicata ad un secondo cuore di rana, sembrava riprodurre l'inibizione vagale e perciò fu chiamata *Vagusstoff* (*sostanza vagale*).⁵⁸ Con la somministrazione di atropina, poi, Loewi dimostrò che si impediscono gli effetti della stimolazione vagale sul cuore donatore ma non la liberazione della sostanza vagale. Trasferendo il perfusato ottenuto con la

⁵² J.N. Langley, «On the contraction of muscle, chiefly in relation to the presence of "receptive" substances. I.», *J. Physiol.*, 1907, 36, pp. 347-384; le parti II, III di tale studio saranno pubblicate da Langley in questa stessa rivista nel 1908, mentre la IV parte uscirà nel 1909.

⁵³ P. Ehrlich, *Chemotherapy* (1914), in *The collected papers of Paul Ehrlich*, vol. III, Pergamon Press, Oxford, 1956, pp. 518-26.

⁵⁴ G. Barger, H. Dale, «Chemical structure and sympathemimetic action of amines», *J. Physiol.*, 1910, 41, pp. 19-59.

⁵⁵ U.S. von Euler, «A specific sympatomimetic ergone in adrenergic nerve fibres (Sympathin) and its relations to adrenaline and noradrenaline», *Acta Physiol. Scand.*, 1946, 12, pp. 73-97.

⁵⁶ H.H. Dale, «The action of certain esters of choline, and their relation to muscarine», *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1914, 6, pp. 147-90.

⁵⁷ H.H. Dale, «The beginnings and prospects of neurohumoral transmission», *Pharmacol. Rev.*, 1954, 6, pp. 7-13.

⁵⁸ O. Loewi, «Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung», *Pflüger Arch.*, 1921, 189, pp. 239-42.

stimolazione vagale del cuore atropinizzato su un secondo cuore, infatti, egli riusciva ad indurre comunque l'inibizione.

Nel 1929, Henry Dale ed Harold Dudley rilevarono nella milza di bue e di cavallo la presenza di istamina e acetilcolina, dimostrando finalmente che quest'ultima non è soltanto un prodotto di sintesi ma anche una sostanza organica.⁵⁹ In tal modo, veniva a cadere, definitivamente, l'obiezione più forte all'idea che l'acetilcolina fosse un mediatore chimico degli impulsi nervosi. 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 riproducono 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 propose 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. L'ipotesi di Dale non venne accolta entusiasticamente dalla comunità scientifica. Per accettare definitivamente la "rivoluzione" nella teoria della trasmissione nervosa, i fisiologi chiedevano un'evidenza conclusiva, l'esperimento cruciale della dimostrazione del rilascio di acetilcolina da parte delle terminazioni nervose. Le difficoltà rimanevano, tuttavia, enormi. La presenza dell'acetilcolina è, infatti, difficile da rilevare, perché nel processo di trasmissione nervosa essa è ovviamente liberata in quantità piccolissime e perché tali quantità, in aggiunta, sono rapidamente scisse ed inattivate dalla colinesterasi.

Un metodo efficace per determinare la presenza di acetilcolina durante la stimolazione nervosa venne messo a punto nel 1933 da Wilhelm Feldberg, un farmacologo tedesco portato da Dale al National Institute for Medical Research di Hampstead. Applicando il suo nuovo metodo, Feldberg, insieme a John Gaddum, dimostrò, nel 1934, il rilascio di acetilcolina a livello delle sinapsi gangliari simpatiche.⁶⁰

Dale aveva finalmente a disposizione le evidenze cruciali di cui aveva bisogno per affermare in maniera definitiva la sua teoria della trasmissione nervosa per acetilcolina. I nuovi dati, inoltre, estendevano il dominio fisiologico di tale teoria anche al sistema nervoso simpatico ed includevano la trasmissione sinaptica.

Nel 1936, infine, nel pieno di una dura battaglia teorica con John Charles Eccles ed i teorici della spiegazione elettrofisiologica della trasmissione sinaptica, Dale e i suoi collaboratori dimostravano sperimentalmente che l'acetilcolina media la trasmissione dell'impulso nervoso nelle fibre dei muscoli scheletrici. Sarà lo stesso gruppo di Hampstead a risolvere tale problema.⁶¹

Il nuovo settore di indagini aperto da Loewi e Dale si rivelò, in breve, uno dei più proficui programmi di ricerca di tutte le neuroscienze. Nuovi neurotrasmettitori vennero rapidamente scoperti nel sistema nervoso centrale: la noradrenalina, come abbiamo detto, nel 1947; la serotonina, già isolata nell'intestino da Vittorio Ersparmer nel 1937, viene identificata da M.M. Rapport nel 1949; l'acido gamma-aminobutirrico (GABA) e il suo ruolo nella fisiologia delle sinapsi inibitorie encefaliche da Harry Grundfest intorno la metà degli anni '50 ed infine la dopamina.

La chimica del cervello che è emersa da queste scoperte ha fatto prodotto un'esplosione della ricerca e della letteratura neuroscientifica. A partire da esse, infatti, sono state formulate ed indagate negli ultimi trent'anni numerosissime ipotesi e spiegazioni del funzionamento normale e patologico del cervello. Alcune altamente suggestive ma speculative, hanno tentato addirittura di descrivere il ruolo dei neurotrasmettitori in fenomeni complessi come l'apprendimento e la memoria,⁶² altre più convincenti e fondate hanno messo in relazione sindromi neurologiche a disordini funzionali dei sistemi neurochimici. Tra queste ultime teorie, infatti, alcune si sono dimostrate utili alla messa a punto di valide terapie farmacologiche, come quelle che legavano rispettivamente i deficit dopaminergico e colinergico al morbo di Parkinson e alla malattia di Alzheimer. Altre ipotesi, infine, chiarendo in parte i meccanismi d'azione di certi psicofarmaci, hanno fornito indicazioni preziose per la comprensione di sindromi psichiatriche, come, ad esempio, nel caso delle fenotiazine, la relazione che esiste tra schizofrenia e dopamina.

⁵⁹ H. Dale, H.W. Dudley, «The presence of histamine and aceylcholine in ther spleen of the ox and horse», *J. Physiol.*, 1929, 65, pp. 97-123.

⁶⁰ W. Feldberg, J.H. Gaddum, «The chemical transmitter at synapses in a sympathetic ganglion», *J. Physiol.*, 1934, 80, pp. 12P-13P.

⁶¹ H.H. Dale, W. Feldberg, M. Vogt, «Release of acetilcholine at voluntary motor nerve endings», *J. Physiol.*, 1936, 86, pp. 353-80; G.L. Brown, H.H. Dale, W. Feldberg, «Reactions of the normal mammalian muscle to acetilcholine and to eserine», *J. Physiol.*, 1936, 87, pp. 394-424.

⁶² Seymour, S. Kety, "The biogenic amines in the central nervous system: their possible roles in arousal, emotion, and learning", in F.O. Schmitt (editor), *The Neurosciences. Second Study Program*, Rockefeller University Press, New York, 1970.

Dal punto di vista epistemologico, invece, le scoperte dei neurotrasmettitori hanno rivelato una dimensione funzionale profonda che ha messo ulteriormente a nudo la natura integrativa dei processi del sistema nervoso. La localizzazione dei neurotrasmettitori nell'encefalo, resa possibile dallo sviluppo di nuovi metodi microscopici di visualizzazione, come quelli dell'immunoistochimica e dell'immunofluorescenza realizzati in Svezia dal 1962 al 1964 dagli istologi Falck, Fuxe e Dalhström, infatti ha fatto emergere l'esistenza di complessi sistemi di fibre nervose codificati chimicamente. Tali sistemi attraversano e connettono anatomicamente le diverse aree funzionali del sistema nervoso centrale, ricevendo e smistando informazioni da e verso i vari apparati di controllo e regolazione superiore dell'attività sensomotoria ed omeostatica, tronco encefalico, sistema reticolare, ipotalamo, gangli della base, corteccia cerebrale. In questo senso, le loro funzioni esemplificano in maniera stupefacente l'azione integrativa del sistema nervoso che Sherrington aveva postulato sulla base di scarse evidenze circa settanta anni prima.

Neurosecrezione e neuroendocrinologia

L'accertamento della natura chimica della trasmissione nervosa, aveva indotto ad equiparare, dal punto di vista funzionale, i neuroni alle cellule endocrine. L'attività del sistema nervoso si svolgerebbe, in sostanza, con meccanismi di trasporto e trasduzione dell'informazione analoghi a quelli usati dal sistema endocrino. A quest'ultimo sistema, peraltro, l'organizzazione nervosa è accomunabile per le funzioni di integrazione e regolazione delle attività dei diversi apparati organici che entrambi svolgono. Queste sorprendenti analogie portarono, intorno agli anni '30, ad una crescente convinzione dell'esistenza di precise relazioni tra sistema endocrino e sistema nervoso. Ma attraverso quali meccanismi si realizzano tali interazioni e quali sono le basi anatomiche e fisiologiche di questa "superorganizzazione" funzionale? La lunga e complessa ricerca su tali questioni doveva condurre, sul finire degli anni cinquanta, alla definizione di un'idea che ha di fatto rivoluzionato la neurobiologia e messo in discussione alcune delle sue più incrollabili certezze: il concetto di neurosecrezione.

La prima idea dell'esistenza di un'attività neurosecretoria diversa da quella localizzata a livello sinaptico venne suggerita nel 1928 dalle ricerche di Ernst Scharer, sulla base dell'osservazione della presenza di grandi neuroni fortemente vascolarizzati e dotati di granuli secretori nell'ipotalamo di alcuni pesci teleostei la presenza.⁶³ Tali evidenze morfologiche furono ulteriormente sostanziate da indagini su altri animali, uomo compreso, e da osservazioni citologiche che testimoniavano la sostanziale identità tra gli organelli intracellulari individuati da Scharer e quelli già dimostrati nelle cellule endocrine non nervose. Questi studi, inoltre, avevano dimostrato che il materiale secretorio prodotto da questi "neuroni gigantocellulari", localizzati nei nuclei sopraottico e paraventricolare dell'ipotalamo dei Mammiferi, è presente nelle fibre assoniche che conducono al lobo posteriore dell'ipofisi.⁶⁴ Soltanto nel 1951-52, tuttavia, W. Hild⁶⁵ e W.A. Stotler⁶⁶ riuscirono a specificare, rispettivamente sulle rane e sui gatti, l'esistenza e la direzione di un flusso assonico in queste fibre, dimostrando definitivamente che gli ormoni rilasciati dalla neuroipofisi, ossitocina e vasopressina sono elaborati a livello ipotalamico dai neuroni gigantocellulari.

Queste evidenze furono certo fondamentali per lo sviluppo del concetto di neurosecrezione e per la comprensione delle funzioni endocrine svolte dal sistema nervoso, ma non ponevano realmente in evidenza le interazioni e le integrazioni tra il controllo organico operato in via ormonale e quello realizzato in via nervosa. I prodotti rilasciati dai neuroni gigantocellulari dell'ipotalamo, infatti, agiscono in via diretta sugli organi bersaglio come qualunque altro ormone effetto del sistema endocrino.

Diverso è il caso dell'interazione tra sistema nervoso centrale, adenoipofisi e ghiandole periferiche in atto nel controllo di alcune funzioni fisiologiche come, ad esempio, la riproduzione. Il sistema riproduttivo, infatti, come dimostrò F.H. Marshall nel 1936, è soggetto, in special modo sotto l'aspetto della periodicità, all'influenza dei fattori ambientali, cioè a dire, da informazioni recettoriali che afferiscono al sistema nervoso

⁶³ E. Scharer, «Die Lichtempfindlichkeit blinder Elritzen», *Zeit. vergl. Physiol.*, 1928, 7, pp. 1-38.

⁶⁴ R. Gaupp, E. Scharer, «Die Zwischenhirnsekretion bei Mensch und Tier», *Z. ges. Neurol. Psychiatr.*, 1935, 153, pp. 327-355.

⁶⁵ W. Hild, «Experimental-morphologische Untersuchungen über das Verhalten der "Neurosekretorischen Bahn" nach Hypophysenstieldurchtrennungen, Eingriffen in den Wasserhaushalt und Belastung der Osmoregulation», *Virchow Arch. path. Anat. physiol.*, 1951, 319, pp. 526-46.

⁶⁶ W.A. Stotler, «The relationship of the terminals of the hypothalamic-hypophyseal tract in the morphology of the pars nervosa of the hypophysis of the cat», *Anat. Rec.*, 1951, 114, p. 275 (abstr.).

centrale e da esso vengono elaborate.⁶⁷ Un'interazione triangolare tra ipotalamo, ipofisi e gonadi, era già stata, peraltro, ipotizzata nel 1932 da Walter Holweg e Karl Junkmann. Essi avevano evidenziato che una lesione ipotalamica nei cani, eseguita senza danneggiare l'ipofisi, poteva condurre ad un'atrofia genitale.⁶⁸ Nel 1937, l'endocrinologo inglese Geoffrey Wingfield Harris riesce 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.⁶⁹

Il problema che si poneva ora ai ricercatori era quello dell'individuazione dei meccanismi con i quali si esercita l'interazione tra ipotalamo e ipofisi anteriore. Era apparso subito improbabile, data l'assenza di fibre nervose all'interno dell'adenoipofisi, che essi si realizzassero a livello nervoso. Era stata dimostrata, invece, nel 1933 la presenza di un letto vascolare venoso tra ipotalamo e adenoipofisi lungo l'infundibolo ipofisario⁷⁰ con un flusso diretto dalla prima alla seconda di queste strutture:⁷¹ il sistema portale ipotalamo-ipofisario. L'importanza di questo sistema, tuttavia, venne intuita solo dieci anni più tardi da John Davis Green e Geoffrey Harris, i quali avevano eseguito studi dettagliati di questo distretto su vari Mammiferi. Essi furono i primi a suggerire che le funzioni adenoipofisarie potessero essere regolate dal sistema nervoso centrale «attraverso fattori umorali rilasciati lungo il sistema portale ipofisario».⁷² Tale idea, pertanto, complicava ulteriormente la gerarchia dell'organizzazione endocrina, situando a livello centrale una nuova stazione dominante di controllo a retroazione.

La teoria di Green ed Harris, inoltre, si rivelò in breve corretta. Nel 1955, infatti, 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.⁷³ Ciò scatenò in molti laboratori la caccia ai *releasing factors* relativi agli altri ormoni adenoipofisari. L'esistenza del fattore di liberazione dell'ormone luteinizzante viene provata nel 1960 da S.M. McCann, S. Taleisnik e Friedmann, la sua struttura fu determinata nel 1971 da Schally. La presenza del fattore di rilascio della tireotropina fu dimostrata nel 1961 da V. Schreiber e collaboratori. Schally, in seguito, riuscì ad isolare e sintetizzare tale ormone, rispettivamente nel 1966 e nel 1969. Nel giro di pochi anni, in tal modo, venne provata conclusivamente l'esistenza di un fattore di rilascio ipotalamico di natura peptidica (i peptidi sono macromolecole costituite da un numero limitato di aminoacidi) per ogni ormone dell'ipofisi anteriore, ma fu scoperta anche la presenza di prodotti ipotalamici con azione inibente la secrezione di quattro ormoni di tale ghiandola: la prolattina, l'ormone della crescita, la tireotropina e la melanotropina.

Agli inizi degli anni '70, dunque, era già disponibile un dettaglio piuttosto ricco di conoscenze sui meccanismi con cui il sistema nervoso centrale presiede alle funzioni endocrine. Meno precisa, invece, era la comprensione delle influenze esercitate sul sistema nervoso centrale dagli ormoni secreti nel sangue, che in tali funzioni vengono anche definiti neuromodulatori. La ricerca in questo campo, tuttavia, ha subito da allora uno sviluppo rapidissimo. Numerose, infatti, sono oggi le azioni ormonali sul sistema nervoso sperimentalmente accertate. Si conosce ad esempio, piuttosto specificamente, 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 e l'azione degli ormoni tiroidei sulla maturazione del sistema nervoso centrale. L'accertamento sperimentale dell'esistenza di recettori cerebrali per alcuni di tali ormoni ha già permesso di comprendere queste azioni in termini estremamente analitici.

⁶⁷ F.H. Marshall, «Sexual periodicity and the causes which determine it», *Phil. Trans. Roy Soc. Lond. (B)*, 1936, 226, pp. 423-56.

⁶⁸ W. Holweg, K. Junkmann, «Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion des Hypophysenvorderlappens», *Klin. Wschr.*, 1932, 11, pp. 321-23.

⁶⁹ G.W. Harris, «The induction of ovulation in the rabbit, by electrical stimulation of the hypothalamo-hypophysial mechanism», *Proc. Roy Soc. Lond. (B)*, 1937, 22, pp. 374-94.

⁷⁰ Gregor T. Popa, Una Fielding, «A portal circulation from the pituitary to the hypothalamic region», *Anat. Rec.*, 1933, 65, pp. 88-91.

⁷¹ George B. Wislocki, Lester S. King, «The permeability of the hypophysis and hypothalamus to vital dyes, with a study of the hypophyseal vascular supply», *Amer. J. Anat.*, 1936, 58, pp. 421-72.

⁷² J.D. Green, G.W. Harris, «The neurovascular link between the neurohypophysis and adenohypophysis», *J. Endocrinol.*, 1947, 5, pp. 136-46.

⁷³ Murray Saffran, A.V. Schally, B.G. Benfey, «Stimulation of the release of corticotropin from adenohypophysis by a neurohypophysial factor», *Endocrinol.*, 1955, 57, pp. 439-44.

Ancora più recentemente sono emerse, invece, le azioni neurotrope degli ormoni liberati dall'ipofisi ghiandola. Tali azioni, che sembrano svolgersi per vie diverse da quella ematica, probabilmente attraverso il liquor cerebrospinale e i liquidi pericellulari, riguardano, in alcuni casi, le funzioni più complesse del sistema nervoso. Per esempio, Rigter e Crabbe hanno dimostrato che la corticotropina è un mediatore importante nei processi mnestici e di apprendimento,⁷⁴ mentre De Wied ha chiarito il ruolo di tale ormone nell'organizzazione dei comportamenti d'emergenza e nello stress.⁷⁵

Rispetto a questi dati, tuttavia, maggiore portata teorica hanno, a nostro avviso, le nuove evidenze sulla modulazione dell'attività del sistema nervoso esercitata dalle sostanze peptidiche della neurosecrezione. Negli ultimi quindici anni, esse si sono andate accumulando con un ritmo esponenziale. Sono oggi noti, in alcune loro azioni centrali e periferiche, 40-50 neuropeptidi e si pensa che ve ne siano almeno altrettanti da scoprire. L'esplosione delle conoscenze su questa famiglia di agenti chimici del cervello ha, non solo, sconvolto il quadro teorico di riferimento delle neuroscienze, ma ha avuto, anche un notevole impatto su gravi problematiche socio-sanitarie. È il caso della scoperta delle endorfine, neuropeptidi con una struttura molecolare molto simile alla morfina, implicati nella modulazione del dolore e del tono emotivo, con le quali si stanno oggi indagando i meccanismi cerebrali della dipendenza alle droghe e dalle quali si tenta di trarre terapie efficaci per il recupero e la disintossicazione dei tossicodipendenti. Le endorfine sono state isolate e descritte nella loro struttura chimica da John Hughes e Hans W. Koesterlitz dell'università scozzese Aberdeen nel 1975,⁷⁶ sulla base della dimostrazione dell'esistenza di recettori cerebrali per sostanze morfino-simili fatta da Candace B. Pert e Solomon H. Snyder nel 1973.⁷⁷

Due dimostrazioni ormai "datate" (la velocità con cui cresce la conoscenza in tale settore di ricerca fa diventare vecchie le indagini dopo pochi mesi), invece, possono chiarire dove risieda il significato rivoluzionario dei dati sui neuropeptidi. La prima è quella dell'azione di rinforzo della vasopressina sulla memorizzazione ed il ruolo dell'ossitocina nell'organizzazione dei comportamenti materni negli animali. La seconda è quella dell'identificazione della corrispondenza funzionale tra ruolo neurotropico e ruolo di controllo del sistema endocrino dei *releasing factors*. Ad esempio, il ruolo neurotropico dell'ormone di rilascio per la tireotropina si esplica a livello centrale in una serie di influenze attivatorie: aumento dell'attività motoria, aumento della vigilanza e del tono dell'umore. Ciò corrisponde alle funzioni di tale ormone nell'organizzazione endocrina, dove stimola la sintesi e la secrezione della tireotropina da parte della pituitaria e produce, in via periferica, il rilascio di ormoni tiroidei e l'attivazione metabolica generale. Tali attività neurotrope e tali corrispondenze funzionali suggeriscono, allora, che l'organizzazione dell'attività nervosa non si esaurisca, come si è pensato da Cajal e Sherrington in poi, soltanto in una struttura connessionistica fatta di vie nervose e sinapsi, ma includa anche un sistema proprio di più lente e persistenti, però precise, autoregolazioni umorali.

Una nuova idea dell'elaborazione nervosa dell'informazione si va così precisando e con essa un orizzonte rivoluzionario di nuovi modelli per la comprensione delle funzioni e delle patologie del sistema nervoso comincia a delineare il volto della neurobiologia del futuro.

⁷⁴ H. Rigter, J. Crabbe, «Modulation of memory by pituitary hormones», *Vitamins and Hormones*, 37, Academic Press, New York, 1979.

⁷⁵ D. De Wied, "Pituitary-adrenal system hormones and behavior", in H. Selye (a cura di), *Selye's guide to stress research*, Van Nostrand Reinhold, New York, 1980.

⁷⁶ J. Hughes e H.W. Koesterlitz et al., «Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity», *Nature*, 1975, 258, pp. 577-79.

⁷⁷ C. Pert, S.H. Snyder, «Opiate receptor: demonstration in nervous tissue», *Science*, 1973, 179, pp. 1011-14.