

Determinismo, indeterminismo, omeostasi ed organizzazione funzionale del sistema nervoso viscerale

Giorgio Recordati

Centro di Fisiologia Clinica ed Ipertensione, Clinica Medica Generale e Terapia Medica, Università degli Studi, Milano

(CARDIOLOGIA 1990; 35 (1): 9-24)

Introduzione

Uno dei rilievi fisiopatologici più interessanti di Cannon, si riferisce all'origine della malattia psicosomatica: *"To sum up, then, the persistent derangement of bodily functions in strong emotional reactions can be interpreted as due to the persistence of the stimuli which evoke the reactions. They may persist because not naturally eliminated by completion of the emotional impulse or because completion of the impulse is made impossible by circumstances (recurrences of the original stimuli — memories — with emotional attachments — terror, remorse — then keep the reaction alive), or because they become associated with a common object which, repeatedly encountered, is a repeated conditioned stimulus"*¹.

È proprio partendo da questa osservazione e dalla teoria omeostatica (OM), che si può proporre una ipotesi alternativa sull'organizzazione funzionale (OF) del sistema nervoso viscerale (SNV) che non esclude ma comprende, reinterpretandole, la teoria OM e dell'emergenza (EM) di Cannon^{1, 2}.

In un precedente lavoro ho criticato l'opera di Cannon per le implicite incoerenze, quali: teleologia del concetto di OM; contraddittorietà tra concetto di OM e di EM; mancanza di dati sperimentali a sostegno della teoria OM; restrizione della teoria OM alla funzione del sistema nervoso simpatico ed esclusione del parasimpatico; parzialità della definizione di SNV come non essenziale alla vita³. Oltre a queste, si possono aggiungere le seguenti critiche: la teoria OM non dà nessuna interpretazione dell'evoluzione né filo- né ontogenetica; inoltre essa è stata applicata indistintamente al metabolismo endocrino e SNV, senza stabilire nessuna differenza nell'OF di questi sistemi.

In particolare, la teoria OM non spiega tutta una serie di dati fisiologici a noi oggi noti, come per esempio: plasticità delle sinapsi e del neurotrasmettitore, sprouting e rigenerazione dopo denervazione⁴⁻⁹; la *dynamic specificity* del bulbo spinale^{10, 11}; la perdita della funzione OM termoregolatrice nel sonno profondo¹²⁻¹⁴; la diminuzione di attività del SNV nel digiuno ed i casi di separazione funzionale tra SNV e surrene¹⁵⁻¹⁷; la vasocostrizione cutanea in corso di calcolo aritmetico, respiro profondo, rumore improvviso e cold sweat¹⁸⁻²⁰.

Per la discussione che segue è necessaria una premessa ulteriore. Il termine OM di cui Cannon dà la definizione e la semantica nella sua pubblicazione del '29²¹, è stato usato sia da Cannon, che dalla fisiologia dopo di lui, per indicare 4 diversi elementi o concetti fisiologici: la costanza della variabile come temperatura, glicemia, etc.; la causalità, deterministicamente rigida, esistente tra stimolo (S) e risposta (R), cioè la relazione, o rapporto stimolo-risposta (RSR) del riflesso viscerale; il meccanismo di retroazione inibitoria, il feed-back negativo, essenziale per il controllo della funzione viscerale; l'adattamento biologico alle condizioni ambientali, finalizzato alla sopravvivenza.

In questo lavoro discuterò il secondo significato di OM, cioè il modello di OF basato sul determinismo del riflesso viscerale. Per una discussione più completa, è stato necessario premettere una descrizione, anche se parziale, dello sviluppo filo- ed ontogenetico del SNV e della complessità e variabilità dei fattori che partecipano nel RSR, cioè dell'arco riflesso.

Filogenesi ed ontogenesi: plasticità e dinamicità funzionale del SNV

I dati filo- ed ontogenetici sottolineano che il SNV ha mantenuto, attraverso l'evoluzione, notevoli caratteristiche di plasticità e dinamicità. Questo concetto, espresso in termini di teorie attualmente accettate sul

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof Giorgio Recordati
Centro di Fisiologia Clinica ed Ipertensione
Università degli Studi, Via F Sforza, 35 - 20122 Milano

ruolo funzionale del SNV, corrisponde al fatto che accanto alla teoria OM di Cannon, e del *pattern of response* di Hilton^{22, 23}, espressione entrambi della componente deterministica, vi è la teoria della *dynamic specificity* di Langhorst^{10, 11} e dello *state-dependent behavior* di Hobson²⁴, come espressione della componente dinamica del sistema. A ciò si aggiunge la teoria del *visceral learning* di Miller²⁵, prosecuzione del lavoro di Pavlov, che ha come substrato funzionale la plasticità dimostrata sia del neurotrasmettitore, che della sinapsi e pertanto della OF nell'adulto.

I 2 sistemi devoluti alla coordinazione delle funzioni viscerali nei vertebrati sono l'apparato endocrino ed il SNV. Tradizionalmente essi sono stati visti come entità separate, ma i limiti tra i 2 si sono recentemente sempre più rarefatti²⁶. L'origine da un precursore comune giustificerebbe la sovrapposizione sia morfologica che funzionale dei 2 sistemi²⁶. Anche la matrice fluida, nella sua composizione ionica, si è mantenuta nell'evoluzione molto costante, dagli organismi unicellulari ai vertebrati²⁷.

L'evoluzione del SNV, sia filo- che ontogenetica (per ontogenesi si accetta la definizione di "*the life history of an individual, both embryonic and postnatal*" di Gould²⁸) può essere caratterizzata dai seguenti concetti che si trovano espressi da Autori diversi: il SNV lo si può considerare composto da un *paleoautonomic*, il sistema nervoso parasimpatico, e da un *neoautonomic*, il sistema nervoso simpatico²⁹; lo sviluppo avviene sempre in senso cranio-caudale²⁹ o prossimo-distale³⁰; tutto il SNV è caratterizzato da componenti ad elevata plasticità e dinamicità^{4, 5, 7-9, 31-33}.

Il parasimpatico colinergico precede nella sua comparsa filogenetica il simpatico adrenergico, che si è sviluppato come differenziazione dal primo, nel momento in cui la specie è emersa dalle acque e si è terrestrializzata. L'anfibio rappresenterebbe tale stadio di sviluppo filogenetico, ed il *neoautonomic* rappresenterebbe la parte di SNV che si è sviluppata nella interazione con il nuovo ambiente²⁹.

Secondo Pick, la funzione del parasimpatico era finalizzata, nei cordati inferiori, alla conservazione dell'energia, e, successivamente agli anfibi, il SNV si organizza nella sua relazione con l'ambiente, per regolare gli scambi energetici. Mentre nei cordati inferiori ed in alcuni anfibi, infatti, la funzione colinergica e l'iniziale funzione adrenergica sono sinergiche, nei mammiferi esse si differenziano e la loro funzione verrà comunemente descritta come antagonista²⁹. Nel corso dell'evoluzione vengono conquistate nuove possibilità funzionali, con una tendenza all'aumento della componente adrenergica di controllo della funzione viscerale, in pressoché tutti gli organi^{34, 35}. A simili conclusioni si arriva anche studiando l'ontogenesi. Per la

descrizione degli eventi che intercorrono nella formazione della giunzione effettrice per il SNV, durante l'ontogenesi, si rimanda ai lavori di Burnstock³⁶ e di Le Douarin³³.

Neurotrasmettitore. Le cellule della cresta neurale posseggono una chiara e definita multipotenzialità funzionale e plastica. Durante e dopo la loro migrazione nel sito definitivo, il *microenvironment* contribuisce in modo significativo all'espressione fenotipica adrenergica e colinergica⁸. Dopo la loro differenziazione, anche se per un periodo limitato, se trapiantate possono modificare la loro tipizzazione funzionale^{30, 33, 37}. A conferma dei dati filogenetici di Pick, le caratteristiche colinergiche dei precursori neuronali compaiono prima di quelle adrenergiche³⁸.

Un aspetto particolarmente interessante è rappresentato dall'enteric nervous system, secondo Langley la terza parte, oltre a simpatico e parasimpatico, del SNV³⁹, in cui i neuroblasti mantengono la capacità di proliferare anche dopo aver raggiunto un'espressione fenotipica matura, differenziandosi in questo dai neuroni che originano dal tubo neurale³⁰. Questa plasticità del neurotrasmettitore procede attraverso stadi di sviluppo, e si mantiene nell'adulto, anche se in grado minore rispetto all'embrione, al feto ed al periodo postnatale⁸.

Che la plasticità del SNV non sia ristretta esclusivamente alla ontogenesi è una opinione diffusa^{9, 40, 41}. Un esempio di plasticità del neurotrasmettitore durante lo sviluppo è dato dai neuroni simpatici che innervano ghiandole sudoripare nel ratto, i quali passano da noradrenergici a colinergici e successivamente peptidergici⁹. Un esempio nell'animale adulto è il ganglio cervicale superiore del ratto che, se posto in vitro, mostra un aumento di sostanza P 10 volte rispetto al controllo. Questo aumento regredisce se il ganglio viene depolarizzato. In conseguenza di questi ed altri dati sperimentali gli Autori concludono che la plasticità di vie e circuiti nervosi, può essere spiegata solo sulla base della plasticità del neurotrasmettitore^{8, 9}.

Sinapsi. Il sistema nervoso dei mammiferi mantiene per tutta la vita la capacità di modificare il numero, il tipo ed il livello di attività delle sinapsi. Sia per il centrale che per il viscerale, ciò avviene non solo in conseguenza di lesioni o danni, ma anche della normale attività fisiologica^{4, 5}.

Il primo esempio di *synapse turnover*, perdita e sostituzione delle sinapsi, fu presentato per i neuroni del nucleo magnocellulare dell'ipotalamo⁴. Altro esempio è l'innervazione dell'utero durante la gravidanza. Il *turnover time* è un evento rapido che occorre nell'ambito di ore sotto il controllo di fattori trofici, tra

cuil più importante sembra essere il *nerve growth factor* (NGF)⁴².

Lo stato raggiunto dal sistema nervoso nell'adulto, sembra essere il risultato di un equilibrio dinamico, che avviene tra fattori che stimolano e fattori che inibiscono lo sviluppo di nuove sinapsi⁴. Altri fattori determinano la scomparsa o la regressione di sinapsi già preesistenti o di neuroni^{7, 31, 43}.

La componente dinamica è tipica del sistema nervoso dei vertebrati, cioè di sistemi complessi³². Involva la competizione tra terminazioni nervose, fattori trofici tra pre- e postsinaptico e modificazioni delle connessioni dovute ad attività funzionale. Negli invertebrati lo sviluppo neuronale è invece più schematicamente determinato, cioè più corrispondente a quanto descritto dalla *chemoaffinity theory*³².

Funzione viscerale. La progressiva OF del SNV dopo la nascita, e la potenziale riorganizzazione della funzione viscerale nell'adulto, sono una conseguenza della plasticità e dinamicità di neuro-trasmettitore e sinapsi. L'OF dell'apparato cardiovascolare è successiva alla nascita ed asincrona per componenti riflesse diverse: la neuro-trasmissione gangliare si stabilisce solo dopo la prima settimana di vita⁴⁴⁻⁴⁶, mentre l'organizzazione funzionale dell'innervazione cardiaca e barorecettiva si completa nella terza settimana postnatale nel ratto⁴⁷. In questo periodo, nel ratto, si assiste ad un momento di iperattività del simpatico, che diminuisce durante la quarta settimana e che corrisponde all'instaurarsi della funzionalità del riflesso barorecettivo, con conseguente controllo tonico della frequenza cardiaca. Benché il significato funzionale di questa iperattività non sia noto con precisione, dati recenti suggeriscono che essa possa essere utile per definire la risposta d'organo alla stimolazione simpatica e che possa regolare il tipo di sintesi macromolecolare nel tessuto cardiaco⁴⁷.

La chiusura del loop barorecettivo ed il concomitante periodo di iperattività simpatica, ricordano l'ipotesi di Dörner sul costituirsi dell'organizzazione funzionale dei centri ipotalamici e bulbari⁴⁸. Da una condizione di loop aperto, gli stimoli ambientali sia esterni che interni, determinano uno stabilirsi di quelle connessioni sinaptiche essenziali alla organizzazione a servomeccanismo delle funzioni viscerali⁴⁸. Gootman propone che l'asincronia di maturazione dei riflessi cardiovascolari o l'imaturità di tali riflessi alla nascita deponga per una immaturità delle connessioni centrali⁴⁹.

Il SNV si caratterizza pertanto come una struttura ad elevata multipotenzialità funzionale, sia nella componente para- che ortosimpatica e sia per ciò che riguarda il neurotrasmettitore, la sinapsi e l'organizzazione della funzione. Questa plasticità è molto elevata

nell'embrione e durante l'accrescimento, ma si mantiene anche nell'adulto⁸.

Alcuni elementi di aspecificità, dinamicità e variabilità nel riflesso viscerale

Passando in rassegna alcuni tra gli eventi più importanti che intercorrono tra S e R, ci si rende conto della dinamica degli eventi stessi, della loro complessa interazione e del numero di variabili presenti: sia le terminazioni sensitive che le sinapsi, sia a livello periferico che centrale, sono un luogo di integrazione.

Parte afferente. La maggioranza dei neuroni sensitivi primari con fibre afferenti amieliniche (fibre C), sia nei nervi spinali simpatici che nei nervi parasimpatici, che innervano organi toracici, addominali e pelvici, hanno terminazioni sensitive che rispondono a stimoli diversi, quali: meccanici, chimici, variazioni di temperatura ed ischemia⁵⁰⁻⁵². L'eccitazione dei neuroni afferenti dipende anche dalle proprietà viscoelastiche e dalla attività miogenica del tessuto innervato e pertanto anche indirettamente dallo stato di attivazione sia parasimpatica che simpatica efferente⁵⁰.

Ciò è valido anche per i recettori atriali con terminazioni non-capsulate e fibre afferenti nel vago⁵³ e le afferenze simpatiche sia atriali che ventricolari⁵⁴. Per recettori chemosensibili, l'attività afferente dipende anche dal flusso plasmatico e dalla attività di trasporto cellulare dell'organo innervato⁵⁵. È stato dimostrato che le terminazioni sensitive viscerali sono sensibili ad una lunga serie di sostanze algogeniche, quali: 5-idrossitriptamina (5-HT), istamina, acetilcolina (Ach), prostaglandine e sostanza P (SP). Alcune di queste sostanze stimolano non solo le terminazioni sensitive, ma anche il corpo cellulare del neurone sensitivo primario, contribuendo all'idea che sia le terminazioni sensitive che i neuroni posseggono simili recettori di membrana per queste sostanze^{56, 57}. Questi neuroni sensitivi primari con terminazioni sensitive viscerali, amieliniche, che sono in larga maggioranza rispetto alle terminazioni sensitive con fibre afferenti mieliniche^{50, 58}, sono stati chiamati polimodali, per indicare l'ampia gamma di sensibilità a stimoli diversi. La non specificità di risposta a stimoli diversi non ha permesso, fino ad oggi, di distinguere i gruppi di neuroni sensitivi responsabili della normale sensazione viscerale, da quelli responsabili delle risposte riflesse e del dolore viscerale⁵⁰.

La condizione di aspecificità sensoriale è ulteriormente accentuata a livello della sinapsi del neurone sensitivo di secondo ordine nel midollo spinale. Cervero e Tattersall⁵⁹ hanno infatti dimostrato che nessun neurone spinale riceve input sensitivo di natura esclusivamente viscerale, ma che l'input è sempre di natura vi-

scero-somatica: sullo stesso neurone sensitivo di secondo ordine convergono sempre infatti afferenze sia viscerali che somatiche. C'è da aggiungere inoltre che in alcuni casi lo stesso neurone afferente ha terminazioni sensitive in strutture viscerali diverse e può formare sinapsi sia nel ganglio prevertebrale che nel midollo spinale^{50, 60, 61}. La componente sensitiva viscerale amielinica non è in relazione, pertanto, con stimoli specifici ma è, con ogni probabilità, il risultato di stimoli diversi e contemporanei, che agiscono sia sulle terminazioni sensitive che sulla fibra afferente, che sul corpo cellulare, e della conseguenza di input viscerali e somatici. E poiché la componente amielinica è molto più numerosa di quella mielinica, la sensibilità viscerale la si può considerare in larga maggioranza aspecifica⁵⁰.

Parte dinamica centrale. Tranne che per i riflessi assonici^{60, 62}, ed i rari riflessi monosinaptici⁶³, tra S e R, è interposta una componente di elaborazione centrale. Questa varia dai livelli più semplici dei riflessi gangliari^{39, 64, 65} e dei riflessi spinali^{39, 66, 67}, a quella più complessa delle strutture centrali.

In questi ultimi anni si è assistito ad una progressiva rivalutazione del significato di questa integrazione e si sta passando, per ciò che riguarda per esempio l'apparato cardiovascolare, dal concetto di "centro", a quello dell'organizzazione modulare, e della interazione dinamica tra componenti diverse⁶⁸⁻⁷⁰.

Che la connessione tra input ed output sia dinamica e complessa, è dimostrato dal lavoro di Koepchen^{71, 72}. Circa la ritmicità respiratoria che influenza l'attività di numerose strutture del sistema nervoso egli dice espressamente che lo stato dinamico e ritmico delle strutture centrali è decisivo della RSR. In questo senso la ritmicità è una espressione della organizzazione dinamica della funzione a livello centrale.

Il concetto dell'interazione dinamica dei centri nervosi è espressamente sostenuto anche da Langhorst. Questo Autore, oltre a considerare l'attività ritmica dei neuroni della sostanza reticolare come espressione di una proprietà tipica del biologico molto simile a quella del fisico, sostiene inoltre che l'organizzazione funzionale dipende anche da una precisa sincronizzazione dell'attività ritmica di gruppi di neuroni interessati alla funzione, e che ad ogni stato funzionale corrisponde un grado ottimale di sincronizzazione^{10, 11}.

Oltre all'organizzazione intrinseca dei centri nervosi, anche la descrizione della funzione ha subito negli ultimi anni revisioni concettuali che possono definirsi come simili alla revisione del concetto di centro nervoso. Un chiaro esempio in questo senso è rappresentato dal lavoro di Lydic, sugli aspetti stato-dipendenti dei meccanismi di regolazione fisiologica⁷³.

È, infine, interessante considerare il lavoro di Parmeggiani a proposito del sonno e della regolazione della temperatura. La regolazione della temperatura varia in diverse condizioni comportamentali e la regolazione omeotermica è efficace nello stato di veglia e nel sonno sincronizzato (NREM), mentre non lo è nel sonno desincronizzato (REM)¹²⁻¹⁴.

Si può concludere dicendo che la componente cosiddetta dinamica a livello centrale la si può considerare come il corrispettivo del concetto di comportamento stato-dipendente di Hobson^{24, 73}, e per un riflesso specifico come quello barorecettivo, del resetting del riflesso stesso. Il resetting è l'espressione della variabilità che interviene tra S e R, come conseguenza della interazione complessa, tra sistema biologico ed ambiente sia esterno che interno.

Parte efferente. Molto interessante è il lavoro di Jänig sui neuroni pregangliari simpatici e sui concetti, da lui formulati, di *via finale comune o motrice simpatica* e di *unità funzionale spinale simpatica*^{39, 50, 61, 74}.

Come per la componente afferente, anche per la efferente ogni sinapsi è un luogo di potenziale integrazione. Questo è stato dimostrato chiaramente per alcuni gruppi di neuroni pregangliari, i quali oltre che all'input di vie discendenti spinali diverse, ricevono, tramite interneuroni, input da afferenze viscerali e somatiche, la *via finale comune*. Inoltre, gruppi di neuroni con funzioni tra loro collegate, per esempio i vasodilatatori cutanei ed i sudomotori, possono avere gruppi comuni di interneuroni ed input comuni da vie discendenti spinali e da afferenze viscerali, l'*unità funzionale*⁷⁴.

A livello del ganglio la trasmissione sinaptica non è una semplice trasmissione monosinaptica eccitatoria, la *relay station* di Langley⁷⁵. Il grado di divergenza tra neuroni pre- e postgangliari (descritto per un rapporto fino a 1:240 nel coniglio e a 1:200 nell'uomo) e di convergenza (fino a 30 neuroni pregangliari possono convergere su di un neurone postgangliare) sono un primo livello di descrizione della sinapsi gangliare come luogo di integrazione⁷⁶.

La neurotrasmissione gangliare comprende un potenziale post-sinaptico eccitatorio (EPSP) rapido nicotinic, uno lento muscarinico, uno lento ritardato peptidergico ed un potenziale post-sinaptico inibitorio (IPSP) lento verosimilmente adrenergico. Alla neurotrasmissione si aggiunge la modulazione sinaptica che può essere sia presinaptica, modulazione del release del neurotrasmettitore, che postsinaptica⁷⁷. Di recente è stato descritto che per il ganglio cervicale superiore del coniglio in vitro, l'EPSP lento muscarinico ha 2 componenti: una iniziale, della durata di 5-10 s, ed una secondaria, della durata totale di 60-120 s. Entrambe queste componenti mostrano il fenomeno del condizio-

namento neuronale⁷⁸. Questi studi indicano che la eccitabilità della trasmissione gangliare è dipendente anche dal livello di attività del pregangliare⁷⁸.

Lo sviluppo concettuale di questo approccio al problema della sinapsi gangliare, rimanda al problema della plasticità, sia anatomica che funzionale di questa struttura, come già descritto^{8, 9, 76}. Ciò che interessa sottolineare nel presente contesto è che il numero di fattori che intervengono nella regolazione della sinapsi gangliare e le loro caratteristiche, ha fatto sì che il ganglio venga considerato un little brain⁷⁹.

Giunzione effettrice. Riguardo alla sintesi ed al release del neurotrasmettitore, ed ai fattori di modulazione presinaptica, il modello adottato per lo studio della sinapsi adrenergica, è quello delle cellule cromaffini isolate della midollare del surrene⁸⁰. Questo modello è stato studiato sia per la sintesi cellulare di catecolamine, il loro deposito nelle vescicole cromaffini insieme ad altre sostanze come ATP ed enkefalina⁸¹, e la dinamica di secrezione tramite esocitosi, determinata come per l'Ach, dall'ingresso intracellulare del Ca^{++} , cioè tutti quegli eventi descrivibili come la stimulus-secretion coupling^{80, 82}.

Il release del neurotrasmettitore alla giunzione effettrice può essere alterato o modificato da numerose sostanze che hanno una azione locale sulle terminazioni nervose⁸¹.

L'automodulazione inibitoria è un fenomeno generale che occorre non solo alla terminazione noradrenergica ma anche alla parasimpatica colinergica, e sia a livello dei gangli che centralmente, in cui la autoinibizione è stata dimostrata per terminazioni noradrenergiche, colinergiche, dopaminergiche, serotoninergiche, gabaergiche e glicinergiche⁸¹.

L'eteromodulazione della neurotrasmissione noradrenergica da parte di altri trasmettitori, autacoidi, ormoni etc, può essere eccitatoria ed inibitoria^{83, 84}. La varietà di eterorecettori delle terminazioni noradrenergiche è stata riordinata da Westfall⁸⁴, che ha suggerito di classificarla in 4 diversi tipi di modulazione: automodulazione, modulazione transneurone, modulazione transgiunzionale e modulazione ormonale. Questa complessità della neuroeffector transmission è presente sia per la trasmissione noradrenergica, che colinergica, peptidergica, purinergica, oppioidi e prostaglandine⁸¹. A ciò si deve aggiungere la dimostrazione dell'esistenza della co-trasmissione, cioè dell'esistenza di più neurotrasmettitori presenti in una singola terminazione nervosa, e della neurotrasmissione non-adrenergica e non-colinergica, che modifica profondamente il modo di considerare la neurotrasmissione per il SNV⁸⁵⁻⁸⁸.

Il neurotrasmettitore inizia l'azione cellulare postsinaptica legandosi ad uno specifico recettore di membra-

na, la receptor-effector coupling. Oltre alla varietà dei neurotrasmettitori, alla coesistenza di diversi neurotrasmettitori in un singolo neurone, esiste anche la molteplicità dei recettori postsinaptici e la regolazione dinamica del loro numero, da parte di numerosi fattori⁸⁹.

Oltre ai fattori che regolano il numero e la concentrazione dei recettori, un altro meccanismo importante è la modulazione del coupling dei recettori ai loro effettori: per i β -recettori, questa modulazione include la desensitizzazione, variazioni nello stato tiroideo o del surrene e pseudoipoparatiroidismo⁸⁹.

L'effetto cellulare del neurotrasmettitore, richiede oltre al recettore di membrana, una serie di secondi messaggeri, quali, per esempio cAMP, cGMP e Ca^{++} , i quali mediano l'azione del neurotrasmettitore alla via finale comune dell'effetto cellulare, cioè la fosforilazione proteica. Per ciò che riguarda il sistema nervoso centrale come organo effettore, la fosforilazione proteica partecipa in numerosi eventi: sintesi del neurotrasmettitore, trasporto axoplasmatico, rilascio del neurotrasmettitore, generazione dei potenziali postsinaptici, conduttanza dei canali ionici, motilità e forma neuronale, elaborazione dei processi dendritici ed assonici, sviluppo e mantenimento delle caratteristiche differenziate dei neuroni⁹⁰.

La fosforilazione proteica non è solo la final-common pathway per l'effetto cellulare sui neuroni, ma anche per molti altri effetti cellulari quali, per esempio, il metabolismo dei carboidrati e dei lipidi, i trasporti ionici di membrana e la interazione tra actina e miosina⁹¹. La fosforilazione proteica è l'effetto ultimo del SNV sull'organo effettore.

In conclusione, in un tipico riflesso viscerale, che può essere suddiviso in molteplici segmenti successivi, tra S e R sono interposti numerosi gradi di libertà per ogni livello di integrazione del riflesso stesso e che sia la componente centrale che quella periferica, sono tutt'altro che una successione di connessioni neurali definite e costanti.

Determinismo, causalità e relazione stimolo-risposta

La descrizione degli eventi complessi e dinamici che intercorrono in un tipico riflesso viscerale, e dei fattori plastici durante lo sviluppo filo- ed ontogenetico, anche se ovviamente schematica e parziale, dà una idea precisa della complessità e del numero di fattori che intervengono tra S e R e dei gradi di libertà ad ogni livello di integrazione o sinapsi. Questa descrizione è stata data come riferimento per la domanda: che tipo di rapporto esiste per il SNV tra S e R? Questo rapporto è un rapporto causale. Per inquadrare ancora me-

glio il concetto è utile fare una ulteriore precisazione: il problema della causalità è quello ancora più generale del determinismo^{92, 93}. Il determinismo in biologia ha il suo fondatore in Claude Bernard, che definì il problema nel modo seguente: *“Il fisico ed il fisiologo, pur occupandosi il primo delle manifestazioni della materia inanimata e il secondo dei fenomeni che si svolgono nella materia vivente, hanno in comune lo stesso scopo. L'uno e l'altro infatti mirano alla conoscenza della causa prossima dei fenomeni studiati. Ora quello che chiamiamo causa prossima di un fenomeno altro non è che la condizione fisica materiale della sua esistenza o della sua manifestazione. Lo scopo del metodo sperimentale... è lo stesso sia per i corpi viventi che per i corpi inanimati; esso consiste nel trovare le relazioni che legano un fenomeno qualunque alla sua causa prossima, o in altre parole a determinare le condizioni necessarie alla sua manifestazione... Definiremo dunque la fisiologia come la scienza che studia i fenomeni degli organismi viventi e determina le condizioni materiali della loro manifestazione... Bisogna ammettere come un assioma sperimentale che sia negli organismi viventi che nei corpi bruti le condizioni di esistenza di ogni fenomeno sono determinate in modo assoluto. Questo significa in altre parole che una volta conosciute e realizzate le condizioni di un fenomeno, questo fenomeno si ripeterà sempre e allo stesso modo ogni volta che lo sperimentatore lo vuole. Negare questa proposizione significa negare la scienza stessa”*⁹⁴.

Il determinismo di Claude Bernard in biologia viene definito determinismo assoluto. Per la storia e la discussione delle idee riguardo al determinismo in fisica, e la loro possibile applicazione alla neurobiologia, si veda Yates^{92, 93}. Una recente definizione di causalità biologica è, inoltre, quella proposta da Allweis⁹⁵.

Stabilito cosa si intende per determinismo e per causalità, ci si può chiedere quali sono i possibili significati di causalità per il SNV, e quali sono le caratteristiche qualitative del RSR per il SNV. La discussione che segue presenta alcune caratteristiche che possono essere considerate riassuntive ed esemplificative dei diversi tipi di causalità per il SNV, quali: causalità relativa e predeterminata, indiretta e complessa, plastica, anterograda, retroattiva e stato-dipendente. Infine, per comprendere le reazioni prettamente soggettive e non prevedibili, verrà proposta l'esistenza di una componente di indeterminazione, cioè di causalità non determinabile.

Causalità relativa e predeterminata. In un preparato di arco aortico e seno-carotideo isolato e perfuso, tra l'attività nervosa di singole fibre barorecettive afferenti e la pressione, vi è una relazione lineare solo se le variazioni di pressione sono lente, ciò che viene definito

come la risposta statica dei barorecettori^{96, 97}. Sempre non lineare invece, è il rapporto tra variazioni di pressione dinamiche, in genere sinusoidali, ed attività nervosa^{96, 98-102}.

In animali anestetizzati o consci, in cui il riflesso barorecettivo viene volutamente provocato, vi è sempre una relazione tra S e R che può essere precisamente quantificata: il modello matematico che meglio descrive il RSR è quello proposto da Kent e Coll e da Korner e Coll¹⁰³⁻¹⁰⁶. Secondo questa relazione sigmoide, il rapporto tra S e R è nel complesso non-lineare, ma contiene un ambito di quasi linearità, di circa 40 mmHg per il riflesso sulla frequenza cardiaca nel cane conscio¹⁰⁷, e di soli 20 mmHg per le variazioni riflesse di attività efferente postgangliare al rene^{105, 106, 108}.

Anche questo ristretto ambito di linearità, o quasi-linearità, scompare se il riflesso viene studiato per le fluttuazioni spontanee di pressione arteriosa e frequenza cardiaca che avvengono nell'animale conscio. In queste condizioni, Bertinieri e Coll¹⁰⁹, hanno mostrato che la relazione tipica barorecettiva è rintracciabile solo per circa 1/4 dei battiti cardiaci totali, registrati in continuo nelle 24 ore. Inoltre questa relazione è molto frequente per una sequenza di 3 battiti, ma lo è molto meno per sequenze di 5 o 6 battiti cardiaci. Infine è stato visto che il coefficiente angolare di queste relazioni lineari è molto variabile e non è correlabile con il livello di pressione, ma solo parzialmente, con il livello di frequenza cardiaca¹⁰⁹. Il significato di questi dati è che per un periodo preminente della registrazione, il riflesso barorecettivo non è evidenziabile¹⁰⁹. Questi dati sono stati confermati anche nell'uomo, in cui, però, il numero di battiti cardiaci per i quali è possibile stabilire una relazione tra variazioni pressorie e di frequenza cardiaca è stato trovato ancora minore che nell'animale, cioè solo il 15% dei battiti totali¹¹⁰.

Questi diversi modelli sperimentali mostrano che il RSR per il riflesso barorecettivo è variabile, cioè dipende dal preparato in cui lo si considera. Nel preparato isolato e nell'animale anestetizzato e conscio, in cui il riflesso è volutamente provocato, esiste sempre una relazione tra S e R. Nell'animale conscio e nell'uomo, in cui questa relazione è studiata per le variazioni spontanee di pressione e frequenza cardiaca, la relazione tra S e R è presente solo per un quarto del periodo totale di osservazione, anche se in entrambi i preparati il riflesso è stato studiato in condizioni di closed-loop¹¹¹.

Questi dati sperimentali ci permettono di concludere che la causalità che si osserva per il SNV è relativa al preparato in cui la si studia. In preparati sperimentalmente semplificati, il rapporto tra S e R esiste sempre, anche se diverso da un preparato ad un altro, mentre nell'animale integro, ciò non è più vero. Questo è

la semplice conseguenza del fatto che, come già descritto da Claude Bernard, il funzionamento delle parti prese singolarmente è diverso dal comportamento del sistema integro⁹⁴.

Lo stesso termine, causalità relativa, può essere utile per descrivere anche il tipo e la intensità dello S, per esempio statico e dinamico sui barorecettori nel preparato isolato. Questa relatività dello stimolo è sempre da tenersi in debita considerazione. Infatti, per riferirsi ad un esempio in un ambito diverso, è noto che la velocità del metabolismo basale è in stretta relazione con la massa e la superficie corporea, e, pertanto, anche l'intensità dello stimolo dovrà essere proporzionata¹¹². Sembra quasi inutile ricordare, infine, che la relatività del RSR, non riguarda solo il tipo di preparato e lo S, ma anche il tempo, per esempio la durata del periodo di osservazione. Dal breve periodo dell'osservazione nell'animale anestetizzato, al periodo più prolungato dei ritmi circadiani, allo studio delle variazioni che intercorrono dalla nascita all'invecchiamento, fino alla filogenesi.

Stabilito ciò, rimane comunque vero il fatto che quando lo S viene precisamente quantificato e riprodotto in condizioni sperimentali controllate, la R che si ottiene è sempre la medesima. Nell'ambito del SNV, a certi stimoli definiti corrispondono risposte tipiche, di cui, con notevole precisione, è possibile definire l'organizzazione anatomica e funzionale. Questi tipi di risposte si sono venuti organizzando nel corso dello sviluppo filogenetico del sistema e sono rintracciabili in molteplici specie diverse^{34, 35}: cioè, sono geneticamente determinate. Per il riflesso barorecettivo: tutte le volte che lo S è ripetuto nelle medesime condizioni sperimentali, la R può essere descritta in termini matematici^{103, 104}. L'organizzazione anatomico-funzionale dei barorecettori si è venuta sviluppando infatti, con ogni probabilità, nel rapporto tra sistema biologico e forza di gravità³⁴. Questo tipo di causalità, cioè di RSR, può essere descritto dal termine predeterminata, in cui il prefisso pre- indica il risultato della storia e dello sviluppo filogenetico del sistema.

Questa componente è la componente deterministica vera e propria. La teoria che nel campo del SNV descrive questo determinismo è la teoria della OM di Cannon e, più recentemente, la già citata *pattern of response* di Hilton²². Infine, anche quella parte del lavoro di Smith che riguarda la selettività delle lesioni centrali nell'abolire risposte cardiovascolari indotte da stimoli emotivi¹¹³, è una descrizione della componente di causalità predeterminata.

Causalità indiretta e complessità. Una definizione di causalità per il sistema biologico (SB) è quella proposta da Yates⁹³, derivata da un modello economico. Ya-

tes definisce la causalità circolare, sia perché i SB sono altamente dinamici e non-lineari^{73, 93} e sia per conservare, anche se criticamente, il modello del feedback.

Riassumendola, questa definizione di causalità dice: "... una variabile X causa una variabile Y, se può essere usata per predire le variazioni di Y (cioè se le fluttuazioni di X sono sistematicamente trasmesse ad Y) ... Le vie di influenza tra X e Y sono unidirezionali, e se X e Y sono collegate in una causalità circolare, la influenza di X su Y è per una via diversa da quella usata da Y per influenzare X. Nella causalità circolare tutte le vie sono dinamicamente irreversibili..."⁹³.

La definizione di Yates, non mostra, però, un aspetto fondamentale per il SNV, e cioè la componente di regolazione a livello centrale, descritta in un paragrafo precedente, o, per usare un termine neurofisiologico, la componente di integrazione a livello centrale. Per mettere in evidenza questa componente centrale è utile parafrasare l'esempio di Yates: tra lo stimolo X, e la risposta efferente o dell'organo effettore Y, non esiste una relazione diretta, ma estremamente complessa, formata da una serie successiva di elementi nervosi, o gruppi neuronali diversi, a loro volta variamente connessi tra di loro^{68, 114-116}. Con l'eccezione dei riflessi assonici e dei rari riflessi monosinaptici, tra X e Y esiste in realtà un numero elevato di altre componenti, che partecipano al RSR. La causalità è pertanto non solo relativa, ma anche indiretta nelle sue componenti.

Oltre che indiretta, la causalità per il SNV è anche estremamente complessa. Come già descritto in precedenza per la componente afferente, centrale, per il neurone pregangliare, la sinapsi gangliare e la giunzione effettore, la causalità è il risultato della interazione tra numerosi fattori. Nell'ambito dell'innervazione vascolare, un'idea molto precisa della complessità deriva dal lavoro di Burnstock, riguardo al nuovo modo emergente di considerare la neurotrasmissione nel SNV, la co-trasmissione^{85-88, 117}. Un altro esempio è quello offerto dalla interazione tra neurotrasmettitori perivascolari ed i fattori endoteliali vascolari. L'acetilcolina determina vasodilatazione se l'endotelio è presente e vasoconstrizione dopo rimozione dell'endotelio^{85-88, 117, 118}. La risposta, perciò, non è solo il risultato indiretto di una successione di eventi che seguono lo S, ma è anche il risultato di una interazione estremamente complessa tra tutti gli elementi nervosi e tissutali interessati.

Causalità plastica. Un altro aspetto del RSR riguarda una caratteristica unica del sistema nervoso, che è quella della plasticità, già in parte descritta nel paragrafo sulla filo- ed ontogenesi. Anche per questo tipo di causalità, si possono fare diversi esempi. Il visceral learning mostra che cambiando il tipo di S od il rapporto

con lo S, la funzione può riorganizzarsi in forme diverse anche nell'organismo adulto²⁵.

Un altro esempio di plasticità della funzione è il recupero del riflesso alla minzione, mediato da fibre amieliniche, dopo sezione del midollo spinale. Il recupero è presumibilmente dovuto a "sprouting" assonico e supersensibilità da denervazione¹¹⁹. Molto interessante al riguardo è che, mentre nel gatto di poche settimane di vita, il riflesso, dopo recupero dalla sezione midollare, è bilaterale, nel gatto adulto esso è semplicemente monolaterale. Questa differenza riflette la maggiore potenzialità del sistema nervoso in sviluppo, di riorganizzarsi dopo sezione spinale¹¹⁹.

Un altro aspetto che riguarda il rapporto tra S, organi della percezione sensoriale e SNV, è stato messo in evidenza dallo studio dei free-running cycles. Ritmi circadiani usualmente associati, od in rapporti ben determinati tra di loro, come l'attività motoria, l'assunzione di cibo ed acqua nel ratto, perdono la sincronizzazione e cambiano di durata, quando il rapporto con l'ambiente è modificato, come, per esempio, privando i ratti dal riferimento alla luce tramite accecamento. In questo caso l'alterazione del rapporto con l'ambiente modifica l'associazione di eventi viscerali, usualmente tra loro strettamente correlati^{124, 120}. Se questo tipo di causalità è valido per il rapporto con l'ambiente mediato dal sistema nervoso centrale, vi sono esempi anche per ciò che riguarda il rapporto tra SNV ed ambiente interno. Uno di questi, già citato, è che l'eccitabilità della trasmissione gangliare è anche dipendente dal livello di attività del pregangliare⁷⁸.

Gli esempi riportati per descrivere la plasticità della sinapsi e del neurotrasmettitore, nel paragrafo su filod ontogenesi, rientrano anch'essi nell'ambito di questo tipo di rapporto. Questa particolare proprietà del SNV, può essere ben descritta dal termine di causalità plastica, o dipendente da fattori plastici. Il RSR dipende anche se lo S, per esempio, è mantenuto e ripetuto. Se il rapporto con l'ambiente, sia interno che esterno, cambia, anche la relazione tra S e R può modificarsi.

Causalità anterograda e retroattiva: i fattori trofici. La causalità circolare come definita da Yates, stabilisce che nel rapporto tra 2 elementi X e Y, la influenza di X e Y avvenga tramite una via diversa da quella per cui Y influenza X. La causalità di X su Y la si può chiamare anterograda, mentre quella di Y su X, retrograda o retroattiva. Tutti gli esempi visti finora, riguardano la causalità anterograda. Nell'ambito del SNV esistono, però, anche esempi di causalità retroattiva vera e propria, lungo lo stesso percorso. Questo è il caso, per esempio, dei fattori trofici tissutali e di quello più studiato, il NGF⁴². Il NGF agisce come un messaggero retrogrado tra il tessuto innervato, l'organo effet-

tore, ed i neuroni che l'innervano^{7, 31, 32, 121}: la sopravvivenza dei neuroni postgangliari simpatici dipende dallo stabilire la connessione con l'organo, e pertanto anche dal trasporto retrogrado di fattori trofici tissutali^{32, 121}. Ciò sembra valido anche per i neuroni sensitivi dei gangli della radice dorsale¹²¹. Il rapporto tra NGF ed elementi nervosi, sembra pertanto potersi descrivere come un esempio di causalità retroattiva lungo lo stesso percorso. Ciò non esclude che esistano anche altri fattori trofici con azione anterograda, che sembrano controllare la proliferazione delle cellule effettatrici¹¹⁷.

All'interno del SNV esistono, inoltre, anche precisi esempi di azione retrograda per via diversa da quella anterograda. Questo è il caso della automodulazione da parte del neurotrasmettitore, sia acetilcolina che noradrenalina, sui recettori presinaptici⁸¹⁻⁸⁴.

Se confrontiamo questi tipi di rapporto con quello usualmente descritto dal meccanismo di feedback, cioè dalla retroazione di Y su X, secondo un percorso diverso da quello usato da X per influenzare Y, risulta evidente la diversità dei modelli.

L'esempio di causalità retroattiva dei fattori trofici e tutti gli altri riportati in precedenza, si riferiscono al rapporto S e R all'interno del SNV. Invece la componente retroattiva, usualmente descritta dalla teoria OM e dal meccanismo di feedback, è estrinseca al SNV e riguarda la funzione viscerale o la regolazione della funzione e non più il SNV vero e proprio. Cioè, il meccanismo di feedback, nel suo complesso, descrive una parte, quella anterograda di X su Y, propria del SNV, ed una parte, quella retroattiva di Y su X, propria della funzione viscerale. Perciò, è ovvio che il termine feedback, non è sinonimo di riflesso. Per sottolineare ulteriormente il concetto, seguendo le definizioni date da Yates dei termini *controllo* e *feedback*⁹³, ciò che è in discussione è il significato della causalità tra S e R, e non il problema del controllo della funzione viscerale.

Causalità stato- o comportamento-dipendente. Sempre facendo riferimento al riflesso barorecettivo, possiamo prendere in considerazione alcuni esempi di variabilità del riflesso, in studi in cui il riflesso viene volutamente provocato in animali anestetizzati e consci. La variabilità riguarda sia l'ambito (range), la soglia, la sensibilità (gain), ed il punto di equilibrio (setpoint) del RSR^{122, 123}. Questa variabilità è dipendente da condizioni dell'ambiente interno, quali la simultanea stimolazione dei recettori ventricolari con fibre afferenti amieliniche nel vago, sia con veratridina che con prostaglandine I₂^{107, 124, 125}; il livello di angiotensina II circolante^{123, 126}, il volume plasmatico¹²⁷ e la concentrazione plasmatica di vasopressina^{128, 129}.

Vi è però anche una variabilità del riflesso dipendente

dallo stato comportamentale in cui la si studia. Esempi sono: la diversa sensibilità del riflesso in un animale conscio ed in uno anestetizzato^{110, 127, 130}; l'influenza dei centri soprabulbari, sia talamici che pontini^{23, 104}; l'inibizione completa del riflesso nella defence reaction e durante la stimolazione della inferior olive^{23, 114}; ed i dati recenti che mostrano che, anche nell'uomo, la sensibilità del riflesso è diversa nel sonno rispetto alla veglia¹¹⁰.

Questi dati ci permettono di dire che il RSR è anche dipendente dalle condizioni dell'ambiente interno e dei centri superiori. La causalità può essere definita comportamento-dipendente, se riferita ad un animale integro²⁴, o stato-dipendente, se si vuole mettere in risalto sia la componente dinamica a livello centrale^{10, 11, 68-70}, come già descritto in precedenza, che la dipendenza dalle condizioni dell'ambiente interno. Questo concetto è riassunto in termini molto chiari, nel lavoro di Lydic⁷³, e di Koepchen^{71, 72}, in cui si dice che il RSR è dipendente anche dallo stato di attivazione del sistema nervoso.

La risposta allo S, la si può considerare, pertanto, stato-dipendente non solo per la componente di regolazione dinamica a livello centrale, come già descritto nel paragrafo sull'arco riflesso, ma anche per la presenza di queste componenti a livello più periferico. Come già citato, mi riferisco alla via finale comune ed unità funzionale pregangliare di Jänig³⁹, alla sinapsi gangliare⁷⁹, alla giunzione effettrice⁸⁹, ai dati recenti sulla interazione di co-trasmettitori, di neurotrasmettitori perivascolari e fattori vascolari endoteliali⁸⁸ ed infine all'effetto intracellulare sulla fosforilazione proteica^{90, 91}.

Causalità indeterminabile. Una caratteristica delle risposte agli stimoli dell'individuo intatto è che, in molti casi, non è possibile interpretare queste risposte in modo deterministico: alcune risposte, infatti, non sono predicibili.

Molti sono gli esempi possibili a livello comportamentale²³. Recentemente Smith¹³¹ ha mostrato come le risposte cardiovascolari dei babuini a stimoli comportamentali ed emotivi, siano molto variabili. Quando una femmina dominante veniva immessa nella stanza, la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa del babuino maschio, si modificavano in direzione opposta rispetto a quando veniva presentata una femmina non dominante¹³¹.

La soggettività delle risposte del SNV risulta anche da studi clinici. In 2 di questi lavori più recenti, sono state studiate le risposte di variazione di pressione arteriosa e frequenza cardiaca, durante alcuni stimoli stressanti come il calcolo aritmetico, il disegno allo specchio, il test al freddo (cold pressor test), e l'eserci-

zio muscolare della mano (hand-grip). Lo scopo di questi lavori era di verificare se la risposta a questi stimoli è correlabile in uno stesso soggetto, cioè se si poteva derivare un indice della reattività cardiovascolare del singolo individuo¹³², se vi era correlazione tra le risposte a test diversi, e se infine ciò può essere usato come predittivo di uno sviluppo futuro di ipertensione arteriosa¹³³. I risultati del primo lavoro hanno mostrato una ampia variabilità di R sia dello stesso individuo che di individui diversi allo stesso test, sia a test diversi¹³². Questi risultati vengono confermati nel secondo lavoro, nel quale viene anche affermato che nessuno degli stimoli, può essere usato per definire una reattività cardiovascolare tipica dell'individuo allo studio.

Tra i fattori che concorrono a determinare la variabilità delle risposte agli stimoli questi Autori elencano: le condizioni psicologiche del soggetto, l'esperienza precedente a stimoli simili, la interazione dell'individuo con l'ambiente e con il ricercatore.

Simili conclusioni sono state raggiunte anche per lo studio del riflesso barorecettivo nell'uomo per le variazioni spontanee di pressione e di frequenza cardiaca che, come già detto, è stato riscontrato presente solo per il 15% dei battiti totali. La sensibilità del riflesso, inoltre, mostra marcate variazioni durante le 24 ore e, pertanto, può essere descritta solo da un ambito di valori¹³³.

Questi dati hanno una implicazione importante, e cioè che la R ad uno S determinato è dipendente da una serie di fattori che non sono né quantificabili né prevedibili quali, per esempio, alcune condizioni sia dell'ambiente interno che dei centri nervosi superiori^{23, 134}. Queste ultime sono quelle psichiche, emotive, affettive e culturali del soggetto. La organizzazione della funzione del SNV, da questo punto di vista, non è diversa da quella del sistema nervoso centrale. Perciò, nell'individuo intatto, la risposta allo stimolo può essere, tutta o in parte, non prevedibile, soggettiva: questa è la componente di indeterminatezza del RSR, che è, anch'essa, un'espressione della OF del SNV per un particolare individuo.

In aggiunta ai risultati già riportati, che cosa sta ad indicare che nella OF del SNV vi siano elementi soggettivi? Innanzitutto le considerazioni già riportate nei paragrafi precedenti sulla variabilità ed aspecificità dell'arco riflesso, sulla causalità trofica, plastica, dinamica e sulla complessità, descrivono gli elementi che stanno alla base di una OF soggettiva della funzione. Infatti, i complessi fenomeni neurofisiologici dell'apprendimento e della memoria a livello della singola cellula nervosa e della singola sinapsi, che sono stati studiati estesamente da Kandel e Coll sono possibili proprio per le caratteristiche plastiche e dinamiche della cellula nervosa¹³⁵. Queste proprietà fanno sì che le connesio-

