

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 encefalina⁸¹, 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 neuronali 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 anatomo-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, deprivando 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-

ni nervose si stabiliscano e si organizzino anche come conseguenza della esperienza soggettiva, emotiva e culturale del soggetto¹³⁵.

Un'altra indicazione della presenza di componenti soggettive deriva dal prendere in considerazione l'OF del SNV durante l'ontogenesi. L'OF del SNV si realizza principalmente dopo la nascita, ma in modo, come si è già detto, asincrono^{36, 38, 47, 49, 119}. Mentre alcune funzioni, come quella barorecettiva, si stabiliscono abbastanza rapidamente, altre, come minzione, defecazione e la funzione genitale, richiedono anni di vita prima di organizzarsi completamente. Quelle funzioni che si organizzano più lentamente, con ogni probabilità, sviluppano una componente soggettiva più significativa delle altre.

Un altro concetto che sottolinea la componente soggettiva nello sviluppo del sistema nervoso, è quello dello sviluppo epigenetico: durante l'ontogenesi, l'ordine interno emergente del sistema, contiene un livello di informazione che è superiore a quello presente nel sistema al livello precedente di organizzazione¹³⁶. Il linguaggio è stato descritto proprio come una manifestazione dello sviluppo epigenetico del sistema nervoso centrale¹³⁶. Dagli elementi della singola cellula nervosa, al sistema nervoso nel suo complesso, la componente epigenetica acquista un preciso significato funzionale ed un definito aspetto soggettivo e culturale¹³⁵.

Si è parlato spesso del significato simbolico della malattia psicosomatica. Se si accetta che il linguaggio, nella sua piena potenzialità simbolica, sia un'espressione dello sviluppo epigenetico del sistema nervoso centrale, ugualmente, la componente soggettiva dell'OF del SNV può essere considerata come il linguaggio del corpo, degli organi viscerali. È infatti una opinione ormai diffusa che nella malattia psicosomatica, le caratteristiche individuali sono la regola¹³⁷. Le aure ed i sintomi viscerali che possono manifestarsi in tutte le componenti efferenti del SNV in casi di epilessia del lobo temporale, possono essere considerati un elenco delle possibili manifestazioni del SNV, nella loro forma patologica¹³⁸.

In sintesi, si può dire che la espressione funzionale del SNV è la conseguenza della sua organizzazione anatomica e funzionale, l'ordine interno del sistema, che è determinato geneticamente, sia filo- che ontogeneticamente. Ma poiché alcune caratteristiche determinate geneticamente sono quelle plastiche, dinamiche e trofiche, una componente importante dell'OF del sistema si realizza durante l'ontogenesi, principalmente in funzione dell'ambiente emotivo e culturale di un dato individuo. Questa parte dell'ordine interno al sistema rappresenta la componente soggettiva che è presente a livelli molteplici dell'OF. Questi elementi sono alla base della indeterminazione ed imprevedibilità del RSR,

e possono anche corrispondere a ciò che Brooks chiama il "colore" del comportamento e l'emozione di simpatia¹³⁹. In un sistema semplificato, come lo studio di un riflesso semplice, la soggettività dell'OF si potrà manifestare nella variabilità statistica della risposta, mentre in un sistema complesso ed intatto, la risposta potrà essere totalmente imprevedibile. Ciò può giustificare e spiegare l'origine della malattia psicosomatica anche su di una base funzionale e non solo per il danno alla componente deterministica.

Da queste considerazioni deriva la seguente domanda: è possibile proporre una teoria generale, o un modello di sistema, che possa includere le proprietà funzionali del SNV fino ad ora descritte, come complementari e non contrastanti?

Sistema biologico ed organizzazione funzionale del SNV: proposta di un modello di riferimento

La descrizione dei diversi tipi di rapporto S e R validi per il SNV, mette in luce delle componenti che non sono previste né possono essere descritte dalla teoria OM, quali quelle di causalità indeterminabile, stato-dipendente, plastica e trofica.

Cannon aveva inizialmente definito il SB come sistema aperto: "...*The highly developed living being is an open system having many relations to its surroundings...*"²¹, ma lo aveva successivamente ridotto, tramite la teoria OM, ad un sistema meccanico, cioè ad un sistema assolutamente determinato: "...*As in the branch of mechanics called statics the central concept is that of a steady state produced by the action of forces...*"²¹.

Per dare una descrizione complessiva dell'OF del SNV, cioè per poter includere tutte le componenti del RSR già descritte, si deve pertanto fare riferimento ad un SB, o ad una definizione di SB, più ampia di quella proposta dalla teoria OM.

Il modello accettato oggi di un sistema evolvente e complesso, che tra i primi introdusse von Bertalanffy, è quello del sistema termodinamico aperto in non-equilibrio¹⁴⁰⁻¹⁵⁰. Una definizione del SB in questo senso è stata data da Nicolis e Prigogine¹⁴⁴. Il SB si comporta come un sistema termodinamico poiché, attraverso i suoi confini, vi è uno scambio continuo di energia e materia con l'ambiente circostante.

Anche i biologi accettano una definizione simile per il sistema vivente: "*Sistema aperto, benché delimitato, autoriproducibile, attraversato da un flusso autoregolato di materiali, di energia e di informazioni che ne assicura la stazionarietà e la crescita: il sistema è suscettibile, per queste sue stesse attitudini, di evolversi adattandosi ad ambienti mutevoli.*"¹⁵⁰.

Se il SB nel suo complesso è così definibile, anche il SNV, come una parte del SB, segue gli stessi principi. Il sistema nervoso, infatti, ha un suo proprio metabolismo e perciò, può essere trattato come un sistema parziale, o sottosistema, che si sviluppa e si mantiene nella sua OF, per uno scambio continuo di energia e materia con l'ambiente circostante.

La definizione di SB riportata in precedenza, include il termine *informazione*, che, invece, non è presente a livello della definizione fisica di sistema^{92, 93, 141-151}. Nel presente contesto il termine informazione, si riferisce alla funzione del SNV per quella parte che è stata chiamata la componente pre-determinata: lo sviluppo di precisi gruppi di recettori sensoriali, di vie nervose e gruppi neuronali, di tipici pattern of response, etc. Ma è anche indicativo della componente più soggettiva, quella culturale, e che in precedenza è anche stata indicata con il termine di sviluppo epigenetico¹³⁶.

Il SNV si è sviluppato e mantiene la sua OF nello scambio continuo di energia, materia ed informazione. Seguendo il concetto proposto da Moruzzi, il sistema nervoso è infatti l'organo della vita di relazione¹⁵². Un concetto simile è stato anche avanzato recentemente da Jänig, il quale ha definito il SNV come l'interfaccia tra ambiente esterno ed interno³⁹.

Partendo dal modello termodinamico di sistema aperto in non-equilibrio, 2 teorie sono state elaborate per descrivere gli eventi complessi di un SB, il suo sviluppo, invecchiamento, mantenimento dell'ordine interno, e la comparsa di nuove strutture: la teoria della struttura dissipativa di Prigogine, e la teoria omeocinetica di Iberall e Soodak¹⁴²⁻¹⁴⁹.

Non è l'obiettivo del presente lavoro decidere quale delle 2 teorie sia più appropriata per descrivere l'OF del SNV. Ciò che è importante è che entrambi le teorie si basano su di uno schema simile: è nella interazione tra una componente deterministica ed una instabile ed indeterminata, ed il loro ambiente, che nuove strutture o nuove organizzazioni della funzione, possono nascere^{143, 151}. Queste componenti possono essere riassunte in 2 categorie principali: quella degli information-dependent systems e quella dei statistically unstable systems¹⁵¹. Entrambi le teorie presuppongono, inoltre, che le nuove strutture emergenti nell'interazione di parti diverse, abbiano in sé un elemento di indeterminatezza che è stato definito come elemento di assoluta indeterminabilità: esso non è prevedibile neppure conoscendo tutte le componenti presenti nel sistema stesso⁹².

Per dare un esempio della utilità di questo approccio al problema del SNV, la teoria della specificità dinamica proposta da Langhorst, può essere considerata complementare alla teoria deterministica del pattern of response di Hilton. Queste 2 teorie sono state conside-

rate, nel passato, come difficilmente conciliabili in una visione unificata del SNV¹⁵³.

Il modello proposto, può essere pertanto utilizzato per descrivere la complessità funzionale del SB e, come complementari, tutti i diversi aspetti dell'OF del SNV. La complementarità è infatti un problema generale per tutte le scienze, dalla fisica alla psicoanalisi, e non già solo della biologia. Ha a che fare con i limiti della nostra comprensione e del nostro linguaggio e, forse, riflette il problema ancora più generale del rapporto soggetto-oggetto^{136, 148, 151, 154}. Per tutti gli altri problemi che nascono dalla impostazione termodinamica proposta, quali: entropia ed evoluzione, vicino e lontano dall'equilibrio, ordine interno del sistema, stati stazionari, oscillazioni e fluttuazioni, lavoro biologico etc, si rimanda ai lavori degli Autori citati¹⁴⁰⁻¹⁵⁰.

Quali sono i possibili vantaggi di questa proposta? Prima di tutto partendo da un sistema termodinamico aperto, semplificandolo, introducendo particolari condizioni, limitando il periodo di osservazione etc, è possibile arrivare al funzionamento di un sistema organizzato in modo deterministico. Invece, partendo da un sistema meccanico di riferimento, non si può arrivare a farvi comprendere il modo di funzionare di un sistema termodinamico aperto. Con le parole di von Bertalanffy: "*Pertanto, l'aspetto dinamico della questione è quello di più ampio respiro, in quanto possiamo sempre giungere, a partire dalle leggi generali dei sistemi e introducendo opportune condizioni vincolanti, a funzioni simili a operazioni di macchine, mentre è impossibile operare al contrario*"¹⁴¹.

Questo concetto, se applicato alla teoria OM, dice che non potremmo mai includere in essa le componenti dinamiche, plastiche e di indeterminatezza. D'altra parte, invece, le teorie OM e dell'EM possono essere incluse nel modello termodinamico proposto. La teoria OM sarà, in questo caso, la descrizione di un sistema semplificato artificialmente, molto vicino o all'equilibrio. La teoria dell'EM sarà, invece, la descrizione di uno stato stazionario lontano dall'equilibrio. Gli aspetti contraddittori tra le 2 teorie di Cannon, sottolineati in un lavoro precedente³, sono appunto l'espressione dell'incompatibilità dei rispettivi modelli di riferimento. Questa incompatibilità fu mascherata, nel lavoro di Cannon, dal concetto teleologico di adattamento all'ambiente per la sopravvivenza dell'individuo³. Se si lasciano da parte i significati teleologici, le 2 teorie di Cannon, viste da una prospettiva termodinamica, mantengono intatte la loro validità, essendo la descrizione di 2 stati funzionali di un sistema complesso in condizioni sperimentali completamente diverse.

Il primo a proporre un modello simile a quello termodinamico è stato Hess. Nella sua teoria ergotropica

e trofotropica-endofilattica, riferentesi alle funzioni del sistema nervoso simpatico e parasimpatico, Hess fece preciso riferimento ai concetti di scambio di energia e materia tra il SB ed il suo ambiente ed alle variazioni spontanee dell'equilibrio del SB: da vicino all'equilibrio, il sonno, a lontano dall'equilibrio, lo stato di veglia con le sue attivazioni più generalizzate¹⁵⁵⁻¹⁵⁸ Hess deve perciò essere considerato come il primo propositore di un modello termodinamico di riferimento per l'OF del SNV.

Anche Pick si è spesso riferito alla funzione del SNV come devoluto allo scambio energetico con l'ambiente²⁹. Per il lettore interessato alla storia dei concetti relativi alla funzione del SNV, è raccomandata una serie di lavori di Brooks^{139, 159-162}. Se il modello di riferimento adottato è quello termodinamico proposto, le teorie già discusse possono trovare una loro collocazione in quest'ambito. Inoltre, le strutture comparse nel corso dell'evoluzione, come gruppi specifici di recettori sensoriali, possono essere interpretate come vere *strutture dissipative*.

Dagli eventi meccanici e deterministici che occorrono in un preparato sperimentale semplificato, agli eventi complessi di un organismo intatto, la teoria termodinamica del sistema aperto in non-equilibrio, può essere un comune modello di riferimento. Un preciso limite di questa impostazione teorica è che essa costituisce un intervento riduzionistico. Più precisamente, in questo caso, si tratta di riduzionismo epistemologico, che, tuttavia, trova la sua giustificazione se dalla sua applicazione nascono nuove e stimolanti proposte di discussione¹⁶³.

In conclusione, partendo da un modello di sistema aperto all'ambiente, si può più facilmente comprendere anche che, tra S e R di un riflesso semplice, in un sistema integro, vi sia un elemento di indeterminatezza. Questo concetto è, d'altra parte, molto simile a quello proposto dalla antropologia filosofica di Gehlen, dell'*apertura dell'uomo al mondo*¹⁶⁴. Questa *apertura* è tipica dell'uomo e non dell'animale. Nell'uomo tra istinto ed azione, vi è uno iato. Ed è per questo, ed in questo iato, che la nostra cultura ed il nostro linguaggio si sono sviluppati¹⁶⁴.

Il riconoscere la presenza di elementi soggettivi, emotivi e culturali, nell'OF del SNV, può essere il primo passo verso una riunificazione della componente biologica e di quella culturale: l'uomo-macchina non sarebbe più da considerare distinto dall'uomo-relazione^{154, 164}.

A questo punto, la citazione di Cannon, riportata nell'introduzione, è più comprensibile. La difficoltà si originava nel modello di riferimento applicato al SNV: un sistema chiuso nel determinismo del concetto di OM, autonomo, automatico, separato dal sistema nervoso

centrale, che non lasciava intravedere la possibilità di influenza delle componenti soggettive nel suo sviluppo e nella sua organizzazione funzionale.

Bibliografia

1. Cannon WB: Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. Boston: CT Branford, 1953: 2.
2. Cannon WB: The wisdom of the body. New York: WW Norton, 1932: 2.
3. Recordati G: The functional role of the visceral nervous system. A critical evaluation of Cannon's "Homeostatic" and "Emergency" theories. Arch Ital Biol 1984; 122: 249-267.
4. Cotman CW, Nieto-Sampedro M: Cell biology of synaptic plasticity. Science 1984; 225: 1287-1294.
5. Cotman CW, Nieto-Sampedro M, Harris EW: Synapse replacement in the nervous system of adult vertebrates. Physiol Rev 1981; 61: 684-784.
6. Björklund A, Stenevi U: Regeneration of monoaminergic and cholinergic neurons in the mammalian central nervous system. Physiol Rev 1979; 59: 62-100.
7. Purves D, Lichtman JW: Formation and maintenance of synaptic connections in autonomic ganglia. Physiol Rev 1978; 58: 821-862.
8. Black IB: Stages of neurotransmitter development in autonomic neurons. Science 1982; 215: 1198-1204.
9. Black IB, Adler JE, Dreyfus CF, Jonakait GM, Katz DM, La Gamma EF, Markey KM: Neurotransmitter plasticity at the molecular level. Science 1984; 225: 1266-1270.
10. Langhorst P, Lambertz M, Schultz G: Assessment of rhythmicity in the visceral nervous system. In: Lown B, Malliani A, Prosdoci M, eds. Neural mechanisms and cardiovascular disease. Padova: Liviana Press, Fidia Research Series vol 5, 1986: 133-144.
11. Langhorst P, Schultz B, Lambertz M, Schultz G, Camerer H: Dynamic characteristics of the "Unspecified brain stem system". In: Koepchen HP, Hilton SM, Trzebski A, eds. Central interaction between respiratory and cardiovascular control systems. Berlin: Springer-Verlag, 1980: 30-39.
12. Parmeggiani PL: Temperature regulation during sleep: a study in homeostasis. In: Orem J, Barnes CD, eds. Physiology in sleep. New York: Academic Press, 1980: 97-143.
13. Parmeggiani PL: Homeostatic regulation during sleep: facts and hypothesis. In: McGinty DJ, Drucker-Colin R, Morrison A, Parmeggiani PL, eds. Brain mechanism of sleep. New York: Raven, 1985; 385-397.
14. Parmeggiani PL: Thermoregulation during sleep from the viewpoint of homeostasis. Clin physiol sleep. Baltimore: Am Physiol Soc 1988: 159-169.
15. Landsberg L, Young JB: Fasting, feeding and regulation of the sympathetic nervous system. New Engl J Med 1978; 298: 1295-1301.
16. Landsberg L, Young JB: The role of the sympathetic nervous system and catecholamines in the regulation of energy metabolism. Am J Clin Nutr 1983; 38: 1018-1024.
17. Young JB, Rosa RM, Landsberg L: Dissociation of sympathetic nervous system and adrenal medullary responses. Am J Physiol 1984; 247: E35-E40.
18. Delius W, Hagbarth K-E, Hongell A, Wallin BG: Manoeuvres affecting sympathetic outflow in human skin nerves. Acta Physiol Scand 1972; 84: 177-186.
19. Hallin RG, Torebjörk HE: Single unit sympathetic activity in human skin nerves during rest and various manoeuvres. Acta Physiol Scand 1974; 92: 3-317.

20. Jänig W, Sundlöf G, Wallin BG: Discharge pattern of sympathetic neurones supplying skeletal muscle and skin in man and cat. *J Aut Nerv Syst* 1983; 7: 239-256.
21. Cannon WB: Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev* 1929; 9: 399-431.
22. Hilton SM: The defence reaction as a paradigm for cardiovascular control. In: Brooks CMcC, Koizumi K, Sato A, eds. *Integrative Functions of the autonomic nervous system*. Amsterdam: University of Tokyo Press and Elsevier/North-Holland, 1979: 443-449.
23. Mancia G, Zanchetti A: Hypothalamic control of autonomic functions. In: Morgane PJ, Panksepp J, eds. *Behavioral studies of the hypothalamus. Handbook of the hypothalamus, vol 3, part B*. New York: Denker, 1981: 147-202.
24. Hobson JA, Steriade M: Neuronal basis of behavioral state control. In: Mountcastle VB, Bloom FE, Geiger SR, eds. *The nervous system. Handbook of physiology, sect 1, vol IV*. Baltimore: Am Physiol Soc, 1986: 701-823.
25. Miller NE: Learning of visceral and glandular responses. *Science* 1969; 163: 434-444.
26. Roth J, LeRoith D, Shiloach J, Rosenzweig JL, Lesniak MA, Havrankova J: The evolutionary origins of hormones, neurotransmitters, and other extra-cellular chemical messengers. *New Engl J Med* 1982; 306: 523-527.
27. Denton D: *The hunger for salt*. Berlin: Springer-Verlag, 1984: 1.
28. Gould SJ: *Ontogeny and phylogeny*. Cambridge: The Belknap Press of Harvard University Press, 1977: 2.
29. Pick J: *The autonomic nervous system*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1970: 1.
30. Gershon MD, Payette RF, Rothman TP: Development of the enteric nervous system. *Fed Proc* 1983; 42: 1620-1625.
31. Cowan WM, Fawcett JW, O'Leary DDM, Stanfield BB: Regressive events in neurogenesis. *Science* 1984; 225: 1258-1265.
32. Easter SS, Purves D, Rakic P, Spitzer NC: The changing view of neural specificity. *Science* 1985; 230: 507-511.
33. Le Douarin NM, Smith J, Le Lièvre CS: From the neural crest to the ganglia of the peripheral nervous system. *Am J Physiol* 1981; 43: 653-671.
34. Burnstock G: Evolution of the autonomic innervation of visceral and cardiovascular systems in vertebrates. *Pharmacol Rev* 1969; 21: 247-324.
35. Nilsson S: *Autonomic nerve function in the vertebrates*. Berlin: Springer-Verlag, 1983: 1.
36. Burnstock G: Current approaches to development of the autonomic nervous system: clues to clinical problems. In: *Ciba Foundation Symposium 83, Development of the autonomic nervous system*. London: Pitman Medical, 1981: 1-18.
37. Bunge R, Johnson M, Ross CD: Nature and nurture in development of the autonomic neuron. *Science* 1978; 199: 1409-1415.
38. Giacobini E: Development of peripheral parasympathetic neurons and synapses. In: Gootman PM, ed. *Developmental neurobiology of the autonomic nervous system*. Clifton NJ: Humana Press, 1986: 29-67.
39. Jänig W: The function of the autonomic nervous system as interface between body and environment. Old and new concepts: WB Cannon and WR Hess revisited. In: Hellhammer D, Florin J, Winer H eds. *Neurobiological approaches to human disease*. Berna: Hans Huber Publishers, 1988: 143-173.
40. Landis SC: Development of cholinergic sympathetic neurons: evidence for transmitter plasticity in vivo. *Fed Proc* 1983; 42: 1633-1638.
41. Potter DD, Furshpan EJ, Landis SC: Transmitter status in cultured rat sympathetic neurons: plasticity and multiple function. *Fed Proc* 1983; 42: 1626-1632.
42. Levi-Montalcini R, Angeletti PU: Nerve growth factor. *Physiol Rev* 1968; 48: 534-569.
43. Kirby ML, Stewart DE: Development of ANS innervation of the avian heart. In: Gootman PM, ed. *Developmental neurobiology of the autonomic nervous system*. Clifton NJ: Humana Press, 1986: 135-158.
44. Mills E, Smith PG: Functional development of the cervical sympathetic pathway in the neonatal rat. *Fed Proc* 1983; 42: 1639-1642.
45. Buckley NM, Brazeau P, Gootman PM: Maturation of circulatory responses to adrenergic stimuli. *Fed Proc* 1983; 42: 1643-1647.
46. Gootman PM, Gootman N, Buckley BJ: Maturation of central autonomic control of the circulation. *Fed Proc* 1983; 42: 1648-1655.
47. Slotkin TA: Endocrine control of synaptic development in the sympathetic nervous system. The cardiac sympathetic axis. In: Gootman PM, ed. *Developmental neurobiology of the autonomic nervous system*. Clifton NJ: Humana Press, 1986: 97-133.
48. Dörner G: Environment dependent brain organization and neuroendocrine, neurovegetative and neuronal behavioral functions. In: Swaab DF, Schädè JP, eds. *Integrative hypothalamic activity. Progress in brain research, vol 41*. Amsterdam: Elsevier, 1974: 221-236.
49. Gootman PM: Development of central autonomic regulation of cardiovascular function. In: Gootman PM, ed. *Developmental neurobiology of the autonomic nervous system*. Clifton NJ: Humana Press, 1986: 279-325.
50. Jänig W, Morrison JFB: Functional properties of spinal visceral afferents supplying abdominal and pelvic organs, with special emphasis on visceral nociception. In: Cervero F, Morrison JFB, eds. *Visceral sensation, progress in brain research, vol 67*. Amsterdam: Elsevier, 1986: 87-114.
51. Paintal AS: The visceral sensations: some basic mechanisms. In: Cervero F, Morrison JFB, eds. *Visceral sensation, progress in brain research, vol 67*. Amsterdam: Elsevier, 1986: 3-19.
52. Malliani A, Lombardi F, Pagani M: Sensory innervation of the heart. In: Cervero F, Morrison JFB, eds. *Visceral sensation, progress in brain research, vol 67*. Amsterdam: Elsevier, 1986: 39-48.
53. Recordati G: Type A atrial receptors in the cat: effects of changes in atrial volume and contractility. *J Physiol* 1978; 280: 303-317.
54. Malliani A, Recordati G, Schwartz PJ: Nervous activity of afferent cardiac sympathetic fibres with atrial and ventricular endings. *J Physiol* 1973; 229: 457-469.
55. Recordati G, Moss NG, Genovesi S, Rogenes P: Renal receptors in the rat sensitive to chemical alterations of their environment. *Circ Res* 1980; 46: 395-405.
56. Higashi H: Pharmacological aspects of visceral sensory receptors. In: Cervero F, Morrison JFB, eds. *Visceral sensation, progress in brain research vol 67*. Amsterdam: Elsevier, 1986: 149-162.
57. Khayutin VM, Baraz LA, Lukoshokova EV, Sonina RS, Chernilovshaya PE: Chemosensitive spinal afferents: thresholds of specific and nociceptive reflexes as compared with thresholds of excitation for receptors and axons. In: Iggo A, Ilvinski OB, eds. *Progress in brain research, vol 43*. Amsterdam: Elsevier, 1976: 293-306.
58. Agostoni E, Chinnock JF, Daly MDeB, Murray JG: Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs and abdominal viscera in the cat. *J Physiol* 1957; 135: 182-205.
59. Cervero F, Tattersall JEH: Somatic and visceral sensory integration in the thoracic spinal cord. In: Cervero F, Morrison JFB, eds. *Visceral sensation, progress in brain research, vol 67*. Amsterdam: Elsevier, 1986: 189-205.
60. Gonella J, Bouvier M, Blanquet F: Extrinsic nervous control

- stem control of baroreceptor reflexes in the rabbit. *Circ Res* 1972; 31: 637-652.
105. Dorward PK, Burke SL, Jänig W, Cassel J: Reflex responses to baroreceptor chemoreceptor and nociceptor inputs in single renal sympathetic neurones in the rabbit and the effects of anaesthesia on them. *J Aut Nerv Syst* 1987; 18: 39-54.
 106. Dorward PK, Riedel W, Burke SL, Gipps J, Korner PI: The renal sympathetic baroreflex in the rabbit. Arterial and cardiac baroreceptor influences, resetting, and effect of anaesthesia. *Circ Res* 1985; 57: 618-633.
 107. Holmberg MJ, Gorman AJ, Cornish KG, Zucker IH: Attenuation of arterial baroreflex control of heart rate by left ventricular receptor stimulation in the conscious dog. *Circ Res* 1983; 52: 597-607.
 108. Bishop VS, Hasser EM, Nair UC: Baroreflex control of renal nerve activity in conscious animals. *Circulat Res* 1987; 61 (Suppl 1): 176-181.
 109. Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancia G: Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. *Am J Physiol* 1988; 254: H377-H383.
 110. Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G, Pomidossi G, Casadei R, Groppelli A, Pedotti A, Zanchetti A, Mancia G: Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* 1988; 12: 214-222.
 111. Koushanpour E, Kritz W: Introduction to quantitative description of biological control system. In: Koushanpour E, Kritz W, eds. *Renal physiology. Principles, structure and function*. New York: Springer-Verlag, 1986: 353-366.
 112. Schmidt-Nielsen K: Energy metabolism, body size, and problems of scaling. *Fed Proc* 1970; 29: 1524-1532.
 113. Smith OA, Astley CA, DeVito JL, Stein JM, Walsh KE: Functional analysis of hypothalamic control of the cardiovascular responses accompanying emotional behavior. *Fed Proc* 1980; 39: 2487-2494.
 114. Spyer KM: Neural organization and control of baroreceptor reflexes. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1981; 88: 23-124.
 115. Geis GS, Kuzelka JW, Wurster RD: Organization and reflex control of vagal cardiomotor neurons. *J Aut Nerv Syst* 1981; 3: 437-450.
 116. Kalia M: Brain stem localization of vagal preganglionic neurons. *J Aut Nerv Syst* 1981; 3: 451-481.
 117. Burnstock G: Neurotransmitters and trophic factors in the autonomic nervous system. *J Physiol* 1981; 313: 1-35.
 118. Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
 119. De Groat WC, Nadelhaft I, Milane RJ, Booth AM, Morgan C, Thor K: Organization of the sacral parasympathetic reflex pathways to the urinary bladder and large intestine. *J Aut Nerv Syst* 1981; 3: 135-160.
 120. Aschoff J, Pohl H: Rhythmic variations in energy metabolism. *Fed Proc* 1970; 29: 1541-1552.
 121. Thoenen H, Barde Y-A: Physiology of nerve growth factor. *Physiol Rev* 1980; 60: 1284-1335.
 122. Korner PI: Integrative neural cardiovascular control. *Physiol Rev* 1971; 51: 312-367.
 123. Hatton R, Clough D, Faulkner K, Conway J: Angiotensin-converting enzyme inhibitor resets baroreceptor reflexes in conscious dogs. *Hypertension* 1981; 3: 676-681.
 124. Chen HI: Interaction between the baroreceptor and Bezold-Jarisch reflexes. *Am J Physiol* 1979; 237: H655-H661.
 125. Panzenbeck MJ, Tan W, Hajdu MA, Zucker IH: Intracoronary infusion of prostaglandin 12 attenuates arterial baroreflex control of heart rate in conscious dogs. *Circ Res* 1988; 63: 860-868.
 126. Guo GB, Abboud FM: Angiotensin II attenuates baroreflex control of heart rate and sympathetic activity. *Am J Physiol* 1984; 246: H80-H89.
 127. Vatner SF, Boettcher DH, Heyndrickx GR, McRitchie RJ: Reduced baroreflex sensitivity with volume loading in conscious dogs. *Circ Res* 1975; 37: 236-242.
 128. Undesser KP, Hasser EM, Haywood JR, Johnson AK, Bishop VS: Interactions of vasopressin with the area postrema in arterial baroreflex function in conscious rabbits. *Circ Res* 1985; 56: 410-417.
 129. Undesser KP, Trapani AJ, Morgan WW, Bishop VS: Role of central catecholamines on the potentiation of the baroreflex produced with vasopressin. A study using 6-hydroxydopamine. *Circ Res* 1986; 58: 882-889.
 130. Vatner SF, Franklin D, Braunwald E: Effects of anesthesia and sleep on circulatory response to carotid sinus nerve stimulation. *Am J Physiol* 1971; 220: 1249-1255.
 131. Smith OA, Astley CA, Chesney MA, Taylor DJ, Spelman FA: Personality, stress and cardiovascular disease: human and non-human primates. In: Lown B, Malliani A, Prosdocimi M, eds. *Neural mechanism and cardiovascular disease*. Fidia Research Series, vol 5. Padova: Liviana Press, 1986: 471-484.
 132. Parati G, Pomidossi G, Ramirez AJ, Cesana B, Mancia G: Variability of the haemodynamics responses to laboratory tests employed in assessment of neural cardiovascular regulation in man. *Clin Sci* 1985; 69: 533-540.
 133. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Ravoglia A, Groppelli A, Cesana B, Mancia G: Comparison of the cardiovascular effects of different laboratory stressors and their relationship with blood pressure variability. *J Hypert* 1988; 6: 481-488.
 134. Le Doux JE: Emotion. In: Mountcastle VB, Plum F, Geiger SR, eds. *The nervous system. Handbook of physiology*, sect 1, vol V. Bethesda: Am Physiol Soc 1987: 419-459.
 135. Hawkins RD, Clark GA, Kandel E: Cell biological studies in simple vertebrate and invertebrate systems. In: Mountcastle VB, Plum F, Geiger SR, eds. *The nervous system. Handbook of physiology*, sect 1, vol V, part I. Baltimore: The Williams & Wilkins Co, Am Physiol Soc, 1987: 25-83.
 136. Monod J: *Il Caso e la necessità*. Milano: Mondadori, 1970: 8.
 137. Schaefer H: Social factors as causes for the dysfunctions of the autonomic nervous system. *J Aut Nerv Syst* 1986; Suppl: 689-701.
 138. Stodieck SRG, Wieser H-G: Autonomic phenomena in temporal lobe epilepsy. *J Aut Nerv Syst* 1986; Suppl: 611-621.
 139. Brooks CMcC: The autonomic nervous system and recently acquired understanding of its function and organization. In: Ciriello J, Calaresu FR, Renand LP, Polosa C, eds. *Organization of the Autonomic nervous system. Central and peripheral mechanisms*. New York: AR Lyss, 1987: 459-463.
 140. Babloyantz A: *Molecules, dynamics & life: An introduction to self-organization of matter*. New York: J Wiley & Sons, 1986: 1.
 141. Bertalanffy von L: *Teoria generale dei sistemi*. Milano: ISE-DI, 1977: 1.
 142. Iberall AS: A field and circuit thermodynamics for integrative physiology. I. Introduction to the general notions. *Am J Physiol* 1977; 233: R171-R180.
 143. Iberall AS, Soodak H: A physics for complex systems. In: Yates FE, ed. *Self-organizing systems. The emergence of order*. New York: Plenum, 1987: 499-520.
 144. Nicolis G, Prigogine I: *Self-organization in nonequilibrium systems*. New York: Wiley & Sons, 1977: 1.
 145. Prigogine I: *La termodinamica della vita*. In: Prigogine I, ed. *La nuova alleanza*. Milano: Longanesi & C, 1979: 73-94.
 146. Prigogine I, Nicolis G, Babloyantz A: *La termodinamica del-*

- of small and large intestines and related sphincters. *Physiol Rev* 1987; 67: 902-961.
61. Jänig W, MacLachlan EM: Organization of lumbar spinal outflow to distal colon and pelvic organs. *Physiol Rev* 1987; 67: 1332-1404.
 62. Dockray GJ, Sharkey KA: Neurochemistry of visceral afferent neurones. In: Cervero F, Morrison JFB, eds. *Visceral sensation, progress in brain research*, vol 67. Amsterdam: Elsevier, 1986: 133-148.
 63. De Groat WC: Spinal cord projection and neuropeptides in visceral afferent neurons. In: Cervero F, Morrison JFB, eds. *Visceral sensation, progress in brain research*, vol 67. Amsterdam: Elsevier, 1986: 165-187.
 64. Szurszewski JH: Physiology of mammalian prevertebral ganglia. *Ann Rev Physiol* 1981; 43: 53-68.
 65. King BF, Szurszewski JH: Electrotone characteristics and membrane properties of neurons in the inferior mesenteric ganglion in guinea pig. *J Aut Nerv Syst* 1988; 23: 229-239.
 66. Malliani A: Cardiovascular sympathetic afferent fibers. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1982; 94: 11-74.
 67. Malliani A: Homeostasis and instability: the hypothesis of tonic interaction in the cardiovascular regulation of negative and positive feedback mechanisms. In: Lown B, Malliani A, Prosdocimi M, eds. *Neural mechanisms and cardiovascular disease*, Fidia Research Series, vol 5. Padova: Liviana Press, 1986: 1-9.
 68. Loewy AD, McKellar S: The neuroanatomical basis of central cardiovascular control. *Fed Proc* 1980; 39: 2495-2503.
 69. Manning JW: Central cardiovascular control: a distributed neural network. *Fed Proc* 1980; 39: 2485-2486.
 70. Manning JW, Hartle DK, Ammons WS, Koyama S: The median preoptic area in cardiovascular reflex activity. *J Aut Nerv Syst* 1985; 12: 239-249.
 71. Koepchen HP: General introduction. In: Koepchen HP, Hilton SM, Trzebski A, eds. *Central interaction between respiratory and cardiovascular control system*. Berlin: Springer-Verlag, 1980: 1-4.
 72. Koepchen HP, Abel H-H, Klüßendorf D: Central cardiorespiratory organization. In: Lown B, Malliani A, Prosdocimi M, eds. *Neural mechanisms and cardiovascular disease*. Fidia Research Series, vol 5. Padova: Liviana Press, 1986: 119-131.
 73. Lydic R: State-dependent aspects of regulatory physiology. *Faseb J* 1987; 1: 6-15.
 74. Jänig W: Spinal cord integration of visceral sensory systems and sympathetic nervous system reflexes. In: Cervero F, Morrison JFB, eds. *Visceral sensation, progress in brain research*, vol 67. Amsterdam: Elsevier, 1987: 255-277.
 75. North RA: Mechanisms of autonomic integration. In: Mountcastle VB, Bloom FE, Geiger SR, eds. *The nervous system. Handbook of physiology*, sect 1, vol IV. Bethesda: Am Physiol Soc, 1986: 115-153.
 76. Lees GM: Anatomy, histology and electron microscopy of sympathetic, parasympathetic, and enteric neurons. In: Karczmar AG, Koketsu K, Nishi S, eds. *Autonomic and enteric ganglia*. New York: Plenum, 1986: 27-60.
 77. Karczmar AG, Dun NJ: Pharmacology of synaptic ganglionic transmission and second messengers. In: Karczmar AG, Koketsu K, Nishi S, eds. *Autonomic and enteric ganglia*. New York: Plenum, 1986: 297-337.
 78. Mochida S, Libet B: Secondary late components of the muscarinic postsynaptic potentials, in rabbit superior cervical ganglion. *J Aut Nerv Syst* 1988; 24: 41-49.
 79. Koketsu K, Karczmar AG: General concepts of ganglionic transmission and modulation. In: Karczmar AG, Koketsu K, Nishi S, eds. *Autonomic and enteric ganglia*. New York: Plenum, 1986: 63-77.
 80. Carmichael SW, Koizumi K, Brooks CMcC: The adrenal chromaffin vesicle as a biological model. *J Aut Nerv Syst* 1983; 7: 1-86.
 81. Rand MJ, Majewski H, Wong-Dusting H, Story DF, Loiaccono RE, Ziogas J: Modulation of neuroeffector transmission. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (Suppl 12): S33-S44.
 82. Carmichael SW: The adrenal chromaffin vesicle: an historical perspective. *J Aut Nerv Syst* 1983; 7: 7-12.
 83. Westfall TC: Evidence that noradrenergic transmitter release is regulated by presynaptic receptors. *Fed Proc* 1984; 43: 1352-1357.
 84. Westfall TC: Local regulations of adrenergic neurotransmission. *Physiol Rev* 1977; 57: 659-728.
 85. Burnstock G: Do some nerve cells release more than one transmitter? *Neuroscience* 1976; 1: 239-248.
 86. Burnstock G: Autonomic neurotransmitters and trophic factors. *J Aut Nerv Syst* 1983; 7: 213-217.
 87. Burnstock G: The changing face of autonomic neurotransmission. *Acta Physiol Scand* 1986; 126: 67-91.
 88. Burnstock G: Mechanisms of interaction of peptide and non-peptide vascular neurotransmitter systems. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (Suppl 12): S74-S81.
 89. Lefkowitz RJ, Caron MG, Stiles GL: Mechanisms of membrane-receptor regulation. *New Engl J Med* 1984; 310: 1570-1579.
 90. Nestler EJ, Greengard P: Protein phosphorylation and the regulation of neuronal function. In: Siegel G, Apranoff B, Albers RW, Molinoff P, eds. *Basic Neurochemistry*. New York: Raven, 1989: 373-398.
 91. Greengard P: Phosphorylated proteins as physiological effectors. *Science* 1978; 199: 146-152.
 92. Yates FE: Physical causality and brain theories. *Am J Physiol* 1980; 238: R277-R290.
 93. Yates FE: The 10th JAF. Stevenson memorial lecture. Outline of a physical theory of physiological systems. *Can J Physiol Pharmacol* 1982; 60: 217-248.
 94. Bernard C: *Introduzione allo studio della medicina sperimentale*. Milano: Feltrinelli, 1973: 2.
 95. Allweis C: Proposal for APS-IUPS convention for diagramming physiological mechanisms. *Am J Physiol* 1988; 254: R717-R726.
 96. Heesch CM, Thames MD, Abboud FM: Acute resetting of carotid sinus baroreceptors. I. Dissociation between discharge and wall changes. *Am J Physiol* 1984; 247: H824-H832.
 97. Brown AM, Saum WR, Tuley FH: A comparison of aortic baroreceptor discharge in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 1976; 39: 488-496.
 98. Franz GN, Scher AM, Ito CS: Small signal characteristics of carotid sinus baroreceptors of rabbits. *J Appl Physiol* 1971; 30: 527-535.
 99. Brown AM, Saum WR, Yasui S: Baroreceptor dynamics and their relationship to afferent type and hypertension. *Circ Res* 1978; 42: 694-702.
 100. Arndt JO, Dörrenhaus A, Wiecken H: The aortic arch baroreceptor response to static and dynamic stretches in an isolated aorta-depressor nerve preparation of cats in vitro. *J Physiol* 1975; 252: 59-78.
 101. Angell James JE: The effect of altering mean pressure, pulse pressure and pulse frequency on the impulse activity in baroreceptor fibres from the aortic arch and right subclavian artery in the rabbit. *J Physiol* 1971; 214: 65-88.
 102. Kirchheim HR: Systemic arterial baroreceptor reflexes. *Physiol Rev* 1976; 56: 100-176.
 103. Kent BB, Drane JW, Blumenstein B, Manning JW: A mathematical model to assess changes in the baroreceptor reflex. *Cardiology* 1972; 57: 295-310.
 104. Korner PI, Shaw J, West MJ, Oliver JR: Central nervous sy-

- l'evoluzione. In: Prigogine I, ed. Milano: Longanesi & C, 1979; 97-131.
147. Prigogine I: Time, structure and fluctuations. *Science* 1978; 201: 777-785.
148. Prigogine I, Stengers I: *La nuova alleanza. Metamorfosi della Scienza*. Torino: Einaudi, 1981: 2.
149. Soodak H, Iberall AS: Homeokinetics: a physical science for complex systems. *Science* 1978; 201: 579-582.
150. Omodeo P: *La teoria del vivente e l'evoluzionismo*. Scientia 1983; 118: 31-49.
151. Pattee HH: Instabilities and information in biological self-organization. In: Yates FE, ed. *Self-organizing systems. The emergence of order*. New York: Plenum, 1987: 325-338.
152. Moruzzi G: *Fisiologia della vita di relazione*. Torino: UTET, 1979: 1.
153. Koepchen HP, Hilton SM, Trzebski A: *Central interaction between respiratory and cardiovascular control systems*. Berlin: Springer-Verlag, 1980:1.
154. Napolitani D: *Individualità e gruppalità*. Torino: Boringhieri, 1987: 1.
155. Hess WR: *The Functional organization of the diencephalon*. New York: Grune & Stratton, 1957: 39-40.
156. Hess WR: *Function and neural regulation of internal organs*. In: Akert K, ed. *Biological order and brain organization. Selected works of WR Hess*. Berlin: Springer-Verlag, 1981: 17-32.
157. Hess WR: *Sleep*. In: Akert K, ed. *Biological order and brain organization. Selected Works of WR Hess*. Berlin: Springer-Verlag, 1981: 115-159.
158. Hess WR: *Reciprocal relations between psychic and vegetative functions*. In: Akert K, ed. *Biological order and brain organization. Selected works of WR Hess*. Berlin: Springer-Verlag, 1981: 71-113.
159. Brooks CMcC: Present interest in and concepts of autonomic nervous system function. *J Aut Nerv Syst* 1979; 1: 1-12.
160. Brooks CMcC: Newer concepts of the autonomic system's role derived from reductionist and behavioral studies of various animal species. *J Aut Nerv Syst* 1983; 7: 199-212.
161. Brooks CMcC, Uchizono K, Uono M: *The development of our knowledge of the autonomic nervous system*. In: Brooks CMcC, Koizumi K, Sato A, eds. *Integrative function of the autonomic nervous system*. Amsterdam: University of Tokyo Press and Elsevier/North-Holland, 1979: 473-496.
162. Manchanda SK, Brooks CMcC: *Homeostatic controls in the regulation of autonomic nervous system function*. In: Brooks CMcC, Koizumi K, Sato A, eds. *Integrative function of the autonomic nervous system*. Amsterdam: University of Tokyo Press and Elsevier/North-Holland, 1979: 427-430.
163. Ayala FJ: *Biological reductionisms. The problems and some answers*. In: Yates FE, ed. *Self-organizing systems. The emergence of order*. New York: Plenum Press, 1987: 315-324.
164. Gehlen A: *L'uomo. La sua natura ed il suo posto nel mondo*. Milano: Feltrinelli, 1983: 1.