

Mondino de' Liuzzi e l'integrazione ipotalamica

Roberto Toni

Pubblicato online: 14 gennaio 2015
© Springer International Publishing AG 2015

Mondino de' Liuzzi insegnò *Medicina* (odierna medicina interna) e *Pratica* (odierna dissezione anatomica a fini chirurgici e, forse, farmacologia clinica) nell'Ateneo di Bologna durante la prima metà del XIV sec (Fig. 1a). Intorno al 1316 pubblicò l'*Anothomia*, il testo di anatomia umana con richiami clinici più diffuso e utilizzato nelle Scuole mediche europee sino al XVI sec. Poiché Mondino conduceva attivamente la dissezione cadaverica, oggi si ritiene che la sua descrizione delle strutture corporee umane derivasse da osservazione diretta [1]. Pertanto, è verosimile che il suo riferimento a visceri che oggi sappiamo corrispondere a ghiandole endocrine costituisca una loro reale identificazione macroscopica. Molto significativa è anche la sua anticipazione, su pura base teorica, di aspetti inerenti la funzione di questi visceri, che precorre di 500 anni le prime evidenze di fisiologia endocrina, fornite nel XIX sec. da Arnold Adolph Berthold, il quale dedusse l'esistenza, nel cappone trapiantato con testicolo di gallo, di un principio rilasciato nel sangue (testosterone), che manteneva i caratteri sessuali secondari [2].

Nel capitolo sul cervello (*De anothomia cerebri*) Mondino propone una descrizione dell'attività ipotalamica

(Fig. 1b, c). In particolare, offre un'interpretazione della funzione del 3° ventricolo (3V) basata sulla capacità di "integrare" (*operatur componendo*) le attività collocate nei ventricoli anteriori (*phantasiam/sensatis* = ideazione/somatoestesi) e posteriore (*memorata* = memoria), in modo da distinguere (*eliciat*) una componente non dipendente dai sensi (*non sensata*). Egli combina, in modo originale, le funzioni ventricolari descritte dal persiano Avicenna (Ibn Sina, X sec. d.C.) con la prospettiva psicofunzionale di Galeno (II sec. d.C.), che considera il 3V essenziale per la coscienza. Inoltre, suggerisce una percezione "non esteroceettiva" (= inconscia, come nel caso dell'interocezione/emozione) (Fig. 1d–f). Il risultato è la regolazione del comportamento di sopravvivenza. In tale modo, Mondino assegna al 3V il ruolo di regolatore dell'equilibrio vitale, al fine di conservare l'integrità corporea (quindi regolatore omeostatico). Inoltre, poiché Mondino considera la funzione dell'ipofisi secondo il dettato galenico, ossia come un "filtro" dell'attività neurale ventricolare (cioè dello spirito animale), ne segue che egli fornisce il più antico antecedente del concetto moderno di integrazione ipotalamo-ipofisaria, ossia la risposta neuroendocrina comune a segnali metabolico-ormonali, vegetativi, somatici e psico-emozionali, che sarà sperimentalmente provata solo nella seconda metà del '900 [3].

Nel contesto dell'ipotesi integrativa di Mondino si deve ricordare che, secondo Galeno, la trasmissione nervosa cerebrale viene indirizzata alle "ghiandole del corpo", comprendenti anche i linfonodi, attraverso il midollo spinale e i nervi periferici, per stimolare la secrezione di "umori". Pertanto, la prospettiva "omeostatica" di Mondino implica anche la regolazione nervosa del tessuto immunocompetente (odierna risposta neuroimmune) delle cui alterazioni, nel XVI sec., l'anatomico e clinico piemontese Leonardo Botallo riferirà, per primo sebbene inconsapevolmente, in con-

R. Toni (✉)

Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni, Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi di Parma, Parma, Italia
e-mail: roberto.toni@unipr.it

R. Toni

Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, Bologna, Italia
e-mail: roberto.toni@unibo.it

R. Toni

Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Tufts Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA
e-mail: roberto.toni@tufts.edu



Fig. 1 **a** Bassorilievo in arenaria gialla, dello scultore medioevale Rosso da Parma, posto sulla tomba della famiglia Liuzzi (o Liucci), dove sono conservati i resti di Mondino, attestati dall'epigrafe più bassa, presso la chiesa dei santi Vitale e Agricola, a Bologna. Fu commissionato da Mondino per la morte, nel 1318, dello zio Liuccio, anch'egli docente di medicina nell'Alma Mater, rappresentato durante una lezione accademica, come verosimilmente Mondino, che scomparve nel 1326; **b** frammento, in latino, del manoscritto dell'*Anothomia* conservato presso la Società Medico-Chirurgica di Bologna e **(c)** sua traduzione, inerente la funzione del 3° ventricolo cerebrale. Si noti il riferimento alla "percezione inconscia" (in rosso). Similmente a Mondino, nel 2006, il neurologo portoghese Antonio Damasio, ha descritto la funzione omeostatica del cervello come la capacità di "apprezzare le circostanze esterne, rifinire le risposte motorie, predire la conseguenze degli atti" [13]; **d** disegno dei ventricoli cerebrali dall'*Anatomia Descriptive*

gnata per *Figuras* di Guido da Vigevano (1345). Rispetto a Mondino, di cui fu allievo a Bologna, Guido descrisse il 3° ventricolo (freccia rossa) solo come sede del raziocinio, differenziandosi anche da Guglielmo da Saliceto che, alla metà del '200, nel 4° libro della sua *Chirurgia*, aveva già aderito alla descrizione di Avicenna, rappresentata in **(e)** da una figura (1347 ca.) del *De generatione embryonis* (Canone, III, fen 25) in cui il ventricolo medio (freccie rosse) include, oltre al raziocinio, le emozioni (*estimativa* = istinto, ossia le influenze limbiche), mantenute in questo ventricolo sino al Rinascimento, come **(f)** nell'*Uomo delle Malattie* del *Fasciculus Medicinæ* (1491) di Johannes de Ketam (cellula estimativa, freccia rossa); **g** Leonardo Botallo (incisione, XVII sec.). Nel 1564 descrisse il dotto che unisce, nella vita fetale, l'arteria polmonare con l'arco aortico; **h** frammento dal suo trattato del 1565, che descrive gli effetti immunodepressivi delle emozioni

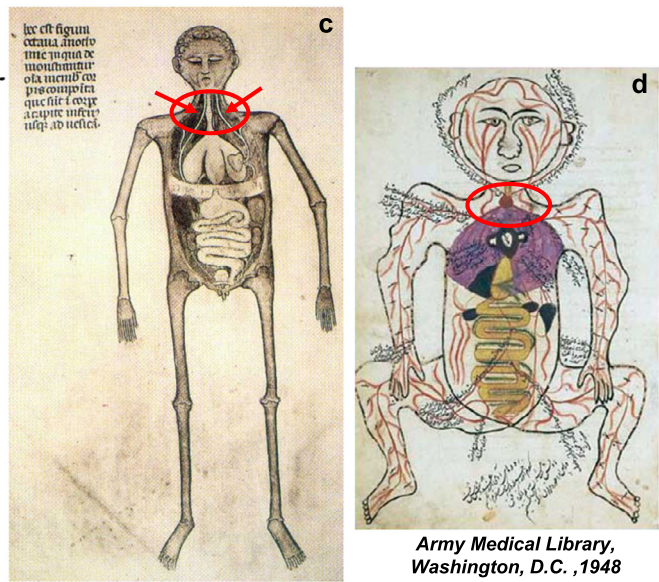
dizioni di stress psichico (Fig. 1g, h) [4]. Le basi della risposta neuroimmune si chiariranno sperimentalmente solo tra il 1888 e il 1926, con la scoperta dell'innervazione linfo-nodale [5] e del condizionamento pavloviano delle reazioni immunitarie [6].

Oggi sappiamo che l'integrazione neuro-immuno-endo-crina è alla base dello stato infiammatorio e oressizzante in corso di obesità, quale effetto di iperattivazione costitutiva cortico/medullorrenale e simpatica [7]. Nel collo, poi,

Mondino identificò una ghiandola (la tiroide) che suppose dotata sia di funzione lubrificante locale (secondo il dettato galenico che includeva, per questa "carne lassa", anche un ruolo di "scudo" = *scutum* o *τιρεος*, per la laringe) che termoregolativa (Fig. 2a–d). In particolare, Mondino la ritenne dotata di capacità secretiva esocrina che, secondo Galeno, poteva essere stimolata dai nervi periferici. Questo principio neuroregolativo fu assunto inconsapevolmente, agli inizi del '900, dal fisiologo americano Walter Cannon ("padre" del

a *Amigdalae ab utroque latere unamque sunt carnes albedine facie ad formam et figuram duarum amigdarum quare tumorem sunt ut humores quam gnat et conserant humectent tra- cheam ne coarctetur pro aëre. Secundum tumorem sunt ut replerent et adequent loca quille gula pro prolo- tum imple superius est ualde tumida et ipse inferior pro pro- tura tharax est ualde gracilis. Amigdalae ergo iste posite infra epiglottum ade quant. Tertium tumorem est ut sit prout uenae et arteriae apoplectae que portant sanguinem ad caput et arterie portant spiritum qui postea recte ad conserant cum flatu per os et per os animalis.*

b Una volta eliminate quelle [vene giugulari esterne] troverai due lobi, uno su ciascun lato [del collo], che sono due masse ghiandolari fatte a forma e figura di due mandorle, la cui funzione è di umidificare la trachea con l'umidità che generano e raccolgono, affinché [essa] non si secchi in seguito al [proprio] movimento. La seconda funzione [della tiroide] è di riempire e uniformare gli spazi della gola, perché la gola è molto grossa nella parte superiore a causa della cartilagine tiroidea ed è molto sottile nella parte inferiore a causa della strettezza della trachea. Questa ghiandola, posta sotto la cartilagine tiroidea, la compensa. La terza funzione [della tiroide] è di essere il diaframma riflettente [il calore] delle vene giugulari interne e arterie carotidi, che forniscono il sangue alla testa, e le arterie carotidi trasportano lo spirito [vitale] che è trasformato in [spirito] animale dalla rete mirabile, in cui esse s'intrecciano turgide alla base del cervello.



Wickersheimer Er.
Arch Gesch Med 7,1-25, 1913

Army Medical Library,
Washington, D.C., 1948

e

Experimental hyperthyroidism. W. B. CANNON, C. A. L. BINGER and R. FITZ.

There was marked tachycardia—the average heart rate in 36 observations on normal cats was 165, in 30 observations on these animals it was 222. Though fed like normal animals they had loose movements of the bowels. They suffered from falling of the hair from the neck and back, and they acted as if afflicted with pruritus of the head and toes. They were unusually excitable, as indicated by rushing away when taken in hand or petted. *Am J Physiol* 36, 363, 1915

Fig. 2 **a** Frammento, in latino, dall'*Anothomia* di Mondino, sulla tiroide e **(b)** sua traduzione. Rispetto a Galeno, Mondino suggerisce che la tiroide interagisca con l'energia termica circolante (spirito vitale), prima della sua trasformazione a "neuromediatore" (spirito animale) a livello del plesso arterioso ipotalamico (in rosso). Thomas Wharton, nel XVII sec., conierà il termine "tiroide" sulla scorta della tradizione galenica di "scudo" alla laringe; **c** figura VIII, Guido da Vigevano (1345): si noti, all'interno del cerchio rosso, l'assenza della tiroide che Guido, pur essendo stato allievo di Mondino a Bologna, non riconosce,

sebbene disegni la dilatazione laringea (cartilagine tiroide) e i vasi del collo (*freccia*), di cui Mondino parla; **d** figura dal trattato del persiano Mansur Ibn Ilyas (1398 ca.). Si noti la struttura ovale che copre la trachea, corrispondente alla tiroide (*cerchio rosso*, a lato le due carotidi comuni), a testimonianza che, anche nel mondo islamico, la ghiandola era nota nel Medioevo, in base ai lavori di Galeno; **e** frontespizio e frammento dal lavoro di W. Cannon, inerente l'azione stimolatoria sulla tiroide del simpatico cervicale, supposto cronicamente attivo ad ogni atto respiratorio per anastomosi con il nervo frenico

concetto di omeostasi), quando dichiarò di avere ottenuto, nel gatto, una condizione di ipertiroidismo a seguito dell'anastomosi chirurgica tra nervo frenico e tronco simpatico cervicale (Fig. 2e). Effettivamente, alla fine del XX sec. è stato dimostrato che, nei mammiferi, i nervi vegetativi diretti alla tiroide possono regolare, nell'unità di tempo, sia la secrezione di ormone tiroideo che il flusso arterioso, specie in condizioni di stress acuto [8]. Inoltre, Mondino ipotizzò che la tiroide fosse deputata a interagire con il principio energetico arterioso del galenismo (lo spirito vitale), ad origine dal "metabolismo" epatico dell'energia corporea (lo spirito naturale), corrispettivo del "calore del sangue" aristotelico, dovuto al "metabolismo" epatico e cardiaco degli alimenti e regolato dal cervello. Pertanto egli suppose, senza prove

sperimentali, che la tiroide interferisse con la temperatura sanguigna, anticipandone di quasi 700 anni il ruolo termoregolativo e le relazioni con il controllo centrale del bilancio energetico [9].

Infine, nell'addome Mondino riconobbe una ghiandola (già descritta da Erofilo, Eudemo, Rufo di Efeso che la definì *πάγκρεας* = pancreas e Galeno) coperta dal mesentere, con una porzione ispessita (testa), in rapporto con le vene mesenteriche, la vena splenica, la milza. Ipotizzò una sua funzione esocrina "umettante le feci", che oggi sappiamo dovuta alla capacità acino-duttale di idratare il bolo alimentare con fluidi bicarbonati [10], la cui secrezione è indotta dai nervi parasimpatici a seguito di integrazione ipotalamica di segnali enterici elettrolitici (sodio) e ormonali (CCK) [11, 12].

Ringraziamenti Si ringraziano Richard J. Robbins, Methodist Hospital/Weill Cornell Medical College, Huston, Tx, USA per commenti e discussione sul ruolo termoregolativo della tiroide ipotizzata da Mondino dei Liuzzi e Patrizia Tomba, Biblioteca IOR di Bologna, per indicazioni relative al bassorilievo commemorativo della famiglia Liucci.

Conflitto di interesse L'autore Roberto Toni dichiara di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali L'autore di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

Bibliografia

- Giorgi PP, Pasini GF (1992) Anothomia di Mondino de' Liuzzi da Bologna, XIV Secolo. Istituto per la Storia dell'Università di Bologna, Opere dei Maestri, vol V. LI.PE., Bologna
- Berthold AA (1849) Transplantation der Hoden. Arch Anat Physiol Wiss Med 16:42–46
- Andersson E, Haymaker W (1974) Breakthroughs in hypothalamic and pituitary research. Prog Brain Res 41:1–60
- Botalli L (1565) Tractatus de medicis et aegri munere commentarioli duo, alter de medicis, alter de aegroti munere, apud Antonium Gryphum, Lugduni
- Tonkoff W (1899) Zur Kenntnis der Nerven der Lymphdrüsen. Anat Anz 16:456–459
- Metal'nikov S, Chorine V (1926) Rôle des réflexes conditionnelles dans l'immunité. Ann Inst Pasteur Paris 40:893–900
- Toni R, Malaguti A, Castorina S et al (2004) New paradigms in neuroendocrinology: relationships between obesity, systemic inflammation and the neuroendocrine system. J Endocrinol Invest 27:182–186
- Ahrén B (1986) Thyroid neuroendocrinology: neural regulation of thyroid hormone secretion. Endocr Rev 7:149–155
- Toni R (2000) Ancient views on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: an historical and epistemological perspective. Pituitary 3:83–95
- Lee MG, Ohana E, Park WH et al (2012) Molecular mechanisms of pancreatic and salivary fluid and HCO_3^- . Physiol Rev 92:39–74
- Denton DA, McKinley MJ, Weisinger RS (1996) Hypothalamic integration of body fluid regulation. Proc Natl Acad Sci USA 93:7397–7404
- Chandra R, Liddle RA (2011) Recent advances in pancreatic endocrine and exocrine secretion. Curr Opin Gastroenterol 27:439–443
- Damasio A (2006) Descartes' error. Emotions, reasons and human brain. Vintage, London