

**Visto si stampi**

Firma .....

# *Le Collane de l'Endocrinologo*

Suppl. al No. 6, Vol. 13 - Dicembre 2012

## *Per una Storia dell'Endocrinologia*

**Direzione Scientifica: Aldo Pinchera ed Ezio Ghigo**  
**Coordinatori della Collana: Francesco Cavagnini e Francesco Trimarchi**

### **Il sistema ipotalamo-ipofisi nell'antichità**

**Roberto Toni**



Editrice Kurtis s.r.l.  
Via Arluno, 4  
20010 Casorezzo (MI)

Visita il nostro sito Internet: [www.kurtis.it](http://www.kurtis.it)

Questo supplemento è stato realizzato grazie al sostegno  
non condizionato di



LIFE FROM INSIDE

# L'Endocrinologo

Organo Ufficiale della Società Italiana di Endocrinologia (SIE)

Società e Associazioni Affiliate

Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità (SIAMS)  
Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP)  
Società Italiana dell'Obesità (SIO)  
Associazione Italiana della Tiroide (AIT)  
Associazione Medici Endocrinologi (AME)

## COLLANA SUPPLEMENTI

“Per una Storia dell'Endocrinologia”

### DIREZIONE SCIENTIFICA

Aldo Pinchera

Ezio Ghigo

### CAPIREDATTORI

Emanuela Arvat, Michele Marinò

COORDINATORI

Marco Centanni, Renato Cozzi, Paola Fierabracci, Fabio Lanfranco

### COORDINATORI DELLA COLLANA

Francesco Cavagnini, Francesco Trimarchi

### ASSISTENTI DI REDAZIONE

Lucia Montanelli, Eleonora Molinaro

### SEGRETERIA DI REDAZIONE

Raffaella Menconi

L'Endocrinologo è pubblicato  
bimestralmente da:  
Editrice Kurtis s.r.l.,  
Sede legale e amministrativa,  
Redazione e Stampa:  
Via Arluno 4, 20010 Casorezzo (MI)  
Tel. 02 48202740 - Fax 02 48201219  
E-mail: l\_endocrinologo@kurtis.it  
Internet: <http://www.kurtis.it>  
Sede commerciale:  
Via Luigi Zoja 30, 20153 Milano  
Tel. 02 48202740 - Fax 02 48201219  
E-mail: info@kurtis.it

Direttore Responsabile  
Canzio Fusé

Supplemento al No. 6, Vol. 13 - Dicembre 2012  
a l'Endocrinologo.  
Reg. Trib. Milano n. 241 del 26/03/1999.  
ROC (Registro Operatori Comunicazione) n. 6133.



Copyright 2012  
Editrice Kurtis s.r.l.  
ISSN Stampa 1590-170X  
ISSN Online 1720-8351

ASSOCIATO A:  
**A.N.E.S.**  
ASSOCIAZIONE NAZIONALE  
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA



CONFINDUSTRIA

I diritti d'autore di quest'opera sono riservati.  
Nello specifico sono vietate la riproduzione,  
anche parziale e in qualsiasi forma (fotocopie,  
microfilm, ecc.), la ristampa, la traduzione, la  
trasmissione verbale o radiotelevisiva, la  
memorizzazione su mezzi informatici (CD-  
Rom, impianti di elaborazione dati, ecc.)  
senza il consenso scritto dell'Editore. Inoltre,  
anche nel caso di autorizzazione, la riprodu-  
zione di quest'opera, o di una qualsiasi sua  
parte, è ammessa solo nei limiti stabiliti dalla  
legge.

Finito di stampare nel mese di  
dicembre 2012.

Ὁ βίος βραχύς, ἡ δὲ τέχνη μακρὴ, ὁ δὲ καιρὸς ὀξύς, ἡ δὲ πείρα σφαλερή, ἡ δὲ κρίσις χαλεπή

*Vita brevis, ars longa, occasio praeceps, experientia fallax, iudicium difficile*

La vita è breve, l'arte è lunga, l'occasione è fugace, l'esperienza è fallace, il giudizio è difficile

Aforismi, 1, 1,  
Ippocrate di Kos, V sec. A.D.

## INTRODUZIONE

Le parole del primo aforisma del padre della Medicina occidentale, Ippocrate di Kos, sono rivolte al medico-filosofo impegnato ad indagare i principi della Natura alla base del mistero della malattia, in un contesto di conoscenze frammentarie e insicure. Esse vogliono ricordarci quanto la comprensione degli eventi biologici debba tenere conto della relazione tra il poco tempo a disposizione per l'analisi (il tempo della vita di ciascuno) e la complessità del contesto che si deve interpretare (la vastità della conoscenza biomedica richiesta), tanto più in considerazione della provvisorietà del nostro approccio empirico. In questo ambito enigmatico, intriso di componenti metafisiche, si collocano le teorie e le osservazioni che hanno segnato le origini della scienza biomedica; pur tuttavia, sempre di più alla nostra valutazione contemporanea, esse rivelano straordinarie anticipazioni di quanto diverrà evidenza scientifica a partire dall'affermazione del metodo sperimentale, ipotetico-deduttivo, di Galileo Galilei, nel XVII secolo. Per altro, come già autorevolmente affermato da Karl Popper, uno dei massimi filosofi della scienza del XX secolo: "I concetti e le idee metafisiche sono da considerarsi, anche nelle loro forme più arcaiche, un modo per porre ordine nell'immagine che l'Uomo

# Il sistema ipotalamo-ipofisi nell'antichità

Roberto Toni

Dipartimento di Scienze Biomediche, Biotecnologiche e Traslazionali (S.BI.BI.T.), Museo Dipartimentale S.BI.BI.T. e Centro Interdipartimentale di Morfometria, Biometria e Composizione Corporea, Università di Parma, Italia, Department of Medicine - Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Tufts Medical Center - Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

*ha del mondo e in alcuni casi sono state in grado di generare predizioni di successo {...}, ogni buona traduzione non banale di un testo deve essere una ricostruzione teoretica" (1).*

## ANTICHE TEORIE ED EVIDENZE SULL'ASSE IPOTALAMO-IPOFISI

### IL RUOLO DEL CERVELLO E DEL TERZO VENTRICOLO NELLA REGOLAZIONE DELL'EQUILIBRIO ENERGETICO

Caso esemplare di paradigma scientifico antico, ricco di componenti metafisiche ma provvido di anticipazioni moderne nel settore del controllo endocrino-metabolico, è quello del cervello come regolatore delle funzioni automatiche e integrate, che oggi definiremmo "vegetative", quali lo stato di coscienza, la nutrizione, le trasformazioni alimentari (il metabolismo), la termoregolazione. Nella tradizione greca arcaica del VI-V secolo A.C., originante sia dalle idee dei medici-ricercatori ionici (dal greco antico φυσιοῶγοι = fisiologi) come Alcmeone di Crotona, Anassagora e Diogene di Apollonia, sia da quelle della Scuola di Kos (Ippocrate, Prassagora), il cervello era considerato la sede della coscienza (oltre che delle emozioni e delle attività psichiche superiori). Per Ippocrate, in particolare, l'incapacità del cervello di agire come condotto di trasferimento ai polmoni dell'aria inspirata inibiva la coscienza,

un aspetto da lui osservato a seguito dell'insufficienza ventilatoria in corso di epilessia, considerata malattia del cervello: "l'aria {...} quando entra {...} nel cervello {...} procura l'attività mentale e il movimento {...}, quando il flegma inibisce alle vene l'accoglimento dell'aria il malato è reso afono e incosciente {...}, il cervello è invece il veicolo della coscienza" (*Male Sacro*, 10 e 19) (2). Dunque, Ippocrate aveva intuito che il cervello era essenziale affinché un principio energetico (l'aria) fosse utilizzabile dal corpo per conservare la vigilanza e la reattività agli stimoli ambientali (stato di coscienza) (*Figura 1A*).

Tuttavia, si deve ad Aristotele di Stagira (IV sec. A.C.) la prima idea compiuta che il cervello fosse in grado di assicurare la sopravvivenza controllando la termoregolazione e, attraverso questa, la nutrizione (*Figura 1B*). Nel Libro 2°, capitolo 7, paragrafo 652b del suo *De Partibus Animalium* egli scrive: "La presenza del cervello negli animali è in funzione della conservazione dell'intero organismo {...}. Tra tutti i corpi quelli caldi sono i migliori per soddisfare le funzioni dell'anima; nutrizione e mutazioni sono funzioni dell'anima {...}, il cervello regola (letteralmente "tempera") il calore e lo stato di ebollizione del (sangue nel) cuore" (3). Aristotele, quindi, suppose che il cervello, mantenendo costanti (ossia temperando) l'energia termica corporea (*calore del sangue*) e le "trasformazioni" energeti-

*Questo articolo è dedicato alla memoria del Prof. Aldo Pinchera, clinico di levatura unica, ricercatore brillante e autorevole, personalità di straordinaria qualità e capacità comunicativa, che ho avuto il privilegio di conoscere. A Lui un affettuosissimo e sincero ricordo, nella certezza che la Sua vicenda umana e scientifica resterà patrimonio indelebile della più alta tradizione medica.*

che (*ebollizione del cuore*), oggi definibili come “metabolismo”, influenzasse il comportamento alimentare (*nutrizione e mutamento*), primariamente negli animali a sangue caldo (gli omeotermi). In effetti, oggi sappiamo che negli omeotermi, come l’Uomo, termoregolazione, nutrizione e attività motorie ad essi finalizzate sono strettamente coordinanti a livello cerebrale, in modo da svincolare il metabolismo dalle oscillazioni della temperatura ambiente (4).

Questo concetto del cervello come regolatore dell’introito alimentare (nutrienti) in funzione dello stato energetico (calore somatico) è strettamente legato all’idea che Aristotele aveva della sede di produzione dell’energia corporea, il cuore e il fegato, organi considerati elettivi per la generazione del principio vitale dalla Scuola biologica italiana del V sec.

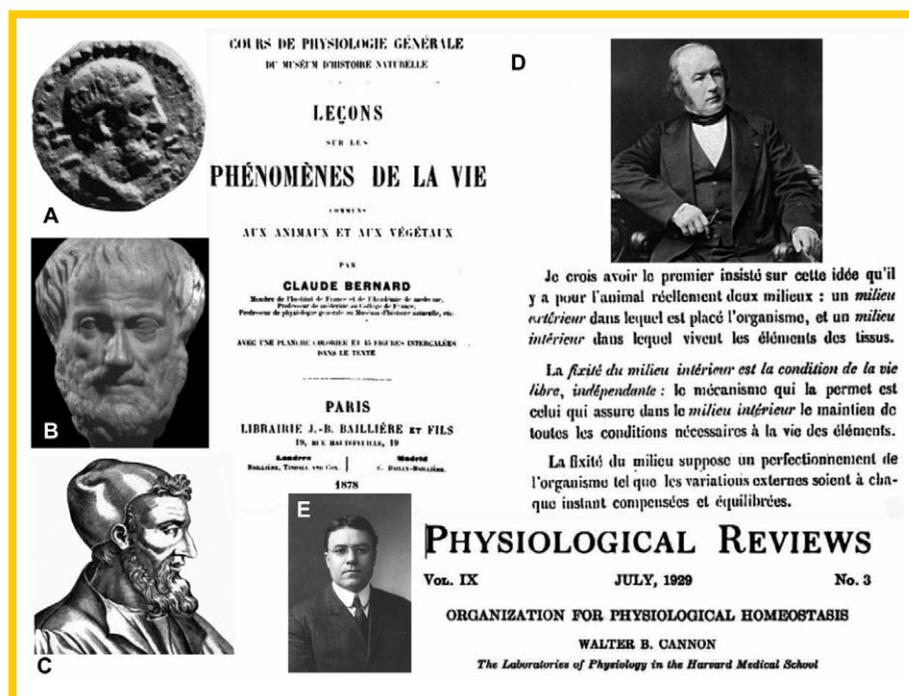
A.C. (Empedocle, Filistione da Crotona che studiò il sistema vascolare). Dal cuore e dal fegato l’energia, derivata dalla trasformazione (dal greco antico μεταβολή = metabolè) degli alimenti in calore, entrava nel sangue, divenendo responsabile della temperatura basale. Il cervello, allora, agiva come uno “scambiatore di calore”, raffreddando il sangue carico di energia, per mantenere un equilibrio termico tra le differenti parti del corpo, alcune fredde (come il polmone) e altre calde (come l’apparato digerente). Pertanto, il convincimento aristotelico che l’energia calorica del sangue fosse indice delle trasformazioni alimentari (metaboliche) precorre di 2200 anni l’evidenza del metabolismo basale, fornita sperimentalmente nell’Uomo solo nel 1895 da Adolf Magnus-Levy tramite calorimetria

indiretta in corso di iper- ed ipotiroidismo (5). Si conclude che l’associazione proposta da Aristotele tra cervello e funzioni vegetative (termoregolazione, comportamento alimentare, metabolismo) per mantenere l’integrità somatica può considerarsi il più antico antecedente del concetto moderno di regolazione centrale dell’equilibrio energetico, che si svilupperà solo tra la fine del XIX e la metà del XX secolo, a partire dai principi di “invarianza dell’ambiente interno” (*fixité du milieu intérieur*) e “omeostasi”, elaborati su base sperimentale da Claude Bernard e Walter Cannon (*Figura 1D-E*) (6).

L’idea aristotelica della regolazione centrale dell’energia somatica fu ripresa e ampliata nel II secolo D.C. da Galeno di Pergamo, medico della casa imperiale romana, da Marco Aurelio, a Commodo, a Settimio Severo (*Figura 1C*). Nelle *Esercizioni Anatomiche* (Ανατομικαί Εγχειρησεις, dal termine greco antico originale, divenute poi in latino *Anatomicae Administrationes*) e nell’*Uso delle Parti* (Περὶ Χρειαῶν Μορίων, dal termine greco antico originale, divenuto poi in latino *De Usu Partium*) egli fornisce la più antica descrizione dell’anatomia e della supposta funzione della regione del 3° ventricolo cerebrale, corrispondente all’ipotalamo (7). Galeno trasse le sue descrizioni e teorie principalmente da studi dissettivi e vivisezioni su Mammiferi, e le estese all’Uomo per analogia con le evidenze raccolte dalla Scuola medica di Alessandria d’Egitto (III sec. A.C.), soprattutto le osservazioni di Erasistrato di Ceo, che era stato allievo di Metrodoro, terzo marito della figlia (Fitia) di Aristotele (8). Erasistrato, che aveva verosimilmente eseguito vivisezioni su condannati alla pena capitale (come riporta nel I sec. D.C. Aulo Cornelio Celso, nel Proemio del suo *De Medicina*), descrisse nell’Uomo l’esistenza di uno stesso spazio (corrispondente al 3° ventricolo) tra i ventricoli laterali e il quarto ventricolo: “Il cervello {...} ha un ventricolo situato longitudinal-

Figura 1

A) Ritratto di Ippocrate (moneta romana, II sec. D.C., British Museum, Londra); B) ritratto di Aristotele, attribuito a Lisippo (IV sec. A. C., Kunsthistorische Museum, Vienna); C) ritratto di Galeno, incisione del XVI sec.; D) frontespizio della pubblicazione originale di Claude Bernard del 1878, suo ritratto e prima introduzione dei concetti di ambiente interno ed esterno e conservazione dell’equilibrio chimico-fisico dell’interstizio cellulare; E) ritratto di Walter Cannon e frontespizio della sua pubblicazione originale del 1929, in cui viene definito, per la prima volta in modo completo, il concetto di omeostasi (l’introduzione del termine è del 1926).

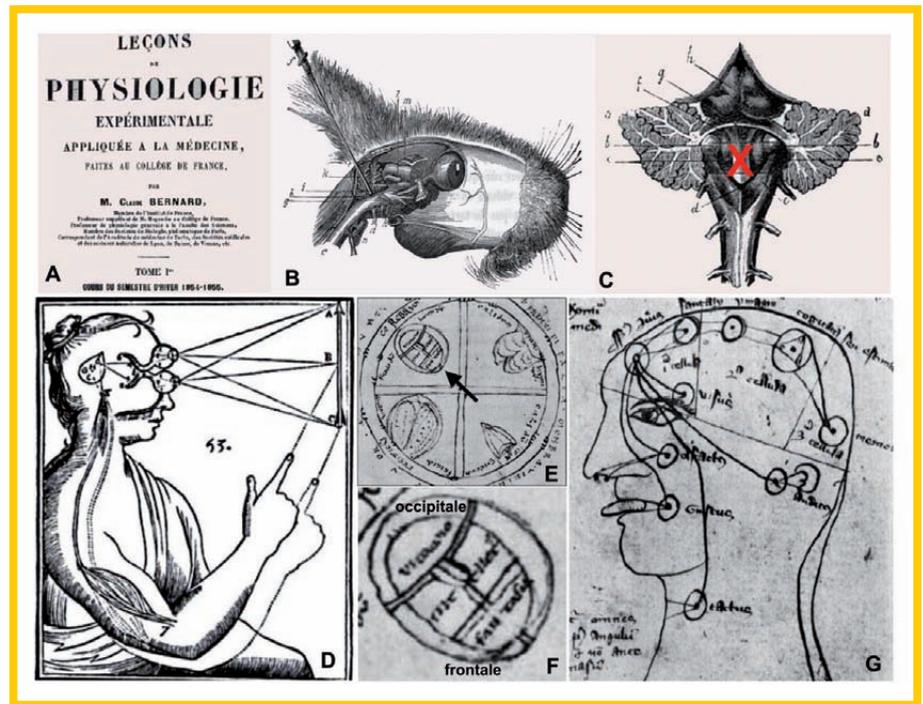


mente su ciascun lato. Questi due ventricoli sono connessi da un passaggio e si uniscono dove i due emisferi cerebrali si congiungono (spazio del 3° ventricolo). Da qui conducono dentro il cervello, dove è presente un altro piccolo ventricolo", ossia il 4° ventricolo (*De placitis Hippocratis et Platonis VII, 3*). Il 4° ventricolo era stato studiato in dettaglio, nello stesso periodo, da Erofilo di Calcedonia, allievo di Prassagora a Kos, poi passato alla Scuola di Alessandria e al cui nome è riferita la forma a "punta di pennino" del profilo della parte inferiore di questo pavimento ventricolare, detta *calamo* o penna di Erofilo (*calamus scriptorius*). Il ruolo del 4° ventricolo nella regolazione neuroendocrina verrà sottolineato, per la prima volta, solo nel XIX secolo da Claude Bernard, che osservò come la lesione del suo pavimento (c.d. *piqûre* = puntura) producesse transitoria (24 ore) iperglicemia e glicosuria nel coniglio (c.d. *piqûre diabète* = diabete da puntura) (9, 10). Questa lesione, venendo prodotta in corrispondenza del triangolo ventricolare bulbare (la porzione inferiore del pavimento del 4° ventricolo), dove sono situati sia i nuclei vegetativi viscerosensitivi (nucleo del tratto solitario) e visceromotori (nucleo motore dorsale o cardiopneumoenterico) del nervo vago sia i fasci reticolari discendenti (reticolo-spinali e longitudinale dorsale) per il controllo ipotalamico e troncoencefalico dell'efferenza simpatica spinale al fegato, è verosimile fosse in grado di bloccare l'inibizione tonica vagale della glicogenolisi epatica, favorendo l'ipertono simpatico iperglicemizante e, forse, anche inibire il controllo tonico vagale del rilascio di insulina pancreatica (al tempo ignota), riducendone la secrezione e quindi deprimendo l'utilizzazione periferica del glucosio circolante (*Figura 2A-C*).

Galeno riconobbe meglio di Erasistrato la presenza di un ventricolo mediano (3° ventricolo ipotalamico), distinto da due ventricoli anteriori e uno posteriore in base alla sua associazione con la ghiandola pineale o "piccola pigna" (κωνοειδής, dal termine greco anti-

Figura 2

A) Frontespizio del lavoro originale di Claude Bernard dal quale sono tratte le due immagini successive, dove in B) è mostrata la procedura di lesione del pavimento del 4° ventricolo ipotalamico nel coniglio, per produrre la condizione di "diabete da puntura", e in C) l'area del pavimento ventricolare, vista dall'alto, interessata dalla lesione (segnalata da una croce rossa), corrispondente alla zona dell'ala bianca interna. Bernard riportò il medesimo risultato anche ledendo più lateralmente e in basso, a livello dell'ala cinerea, convinto che in questo modo avrebbe interrotto il nervo vago, la cui origine apparente è di poco inferiore; D) disegno tratto dal *De Homine* di Cartesio (1662), che mostra il tragitto dei raggi luminosi attraverso il globo oculare e la retina, da cui si dipartono i nervi che proiettano al 3° ventricolo, stimolando l'epifisi a rilasciare lo spirito animale per il movimento dei muscoli striati articolari; E) immagine tratta da un manoscritto anonimo dell'XI sec., ritenuta la più antica rappresentazione della funzione del cervello, schematizzato nel quadrante superiore sinistro (indicato dalla freccia). Nell'ingrandimento in F) si apprezzano le parole latine *phantasia*, *intellectus*, *memorata*, rispettivamente ad indicare le facoltà contenute nelle 3 celle ventricolari del cervello, che comprendono i ventricoli anteriori, medio e posteriore; G) disegno tratto da un'edizione del 1347 del *De Generatione Embryonis* di Avicenna. Si noti che i cinque sensi, indicati da linee a partenza dal collo e dal volto, sono connessi al *sensus communis* e alla *phantasia*, situati nella cella cerebrale anteriore (ventricoli laterali), mentre in quella media (3° ventricolo) sono localizzate l'immaginativa e la cogitativa seu estimativa, e nella cella posteriore (4° ventricolo) la memorativa.



co), mai descritta prima di lui con tale nome: "la parte coperta da questo corpicciolo (la pineale) non è di tipo usuale ma è un terzo ventricolo" (*Anat. Adm. IX, 4*). Questa relazione anatomica assumerà importanza solo nel XVII secolo, quando Cartesio ipotizzò che lo stimolo luminoso, attraverso la retina e il chiasma ottico, potesse giungere al 3° ventricolo e da qui stimolare l'epifisi a rilasciare lo spirito animale (ossia il corrispondente dell'impulso nervoso) nei nervi motori somatici destinati ai

muscoli degli arti, per produrre il movimento (*Figura 2D*). Effettivamente, oggi sappiamo che lo stimolo ottico raggiunge il 3° ventricolo, attraverso il fascio retino-ipotalamico, diretto al nucleo soprachiasmatico, che funge da principale oscillatore interno per la regolazione circadiana della secrezione ipotalamo-ipofisaria. Tuttavia, è anche provato che lo stimolo ottico può influenzare, attraverso l'epifisi, l'attività muscolare periferica. Infatti, attraverso collaterali dei tratti ottici dirette alla

lamina quadrigemina (tubercoli superiori), l'impulso visivo: 1) discende nel midollo cervicale, dove attiva neuroni visceromotori simpatici (nucleo di Takahashi e colonna di Clarke). Dal midollo cervicale gli impulsi sono ri-proiettati al ganglio cervicale superiore e, tramite fibre ortosimpatiche periarteriose per la vascolarizzazione dell'epitalamo, all'epifisi (via riflessa per la secrezione di melatonina); 2) influenza il nucleo abenulare laterale dell'epifisi, deputato al controllo dei centri motori extrapiramidali del tronco cerebrale (sostanza nera, nuclei reticolari del rafe). In sintesi, Cartesio fornì una visione semplificata e incompleta, ma non funzionalmente contraddittoria, del rapporto tra 3° ventricolo ed epifisi.

Galeno, invece, suggerì che il 3° ventricolo drenasse attraverso l'infundibolo e l'ipofisi le impurità derivate dalla trasformazione dell'"energia corporea" (il pneuma o spirito vitale) in "sensazione ed impulso" (il pneuma psichico o spirito animale), responsabili dell'attività psichica (l'anima razionale). Questa trasformazione energetica (oggi diremmo questo processo metabolico) si svolgeva nella rete vascolare attorno all'ipofisi (la *rete mirabilis*), una struttura già descritta 500 anni prima da Erofilo, che, come Galeno, aveva probabilmente disseccato solo animali (8), e che corrisponde anatomicamente ai plessi anastomotici artero-capillari circuminfundibolare e prechiasmatico di Carnivori, Cetacei, Edentati e Ungulati (11). Nel *De Usu Partium* Galeno afferma: "il pneuma vitale, attraversando le arterie, viene utilizzato come materiale per generare il pneuma psichico nell'encefalo {...} l'anima razionale ha sede nell'encefalo (II, 13). {...} Una grande quantità di pneuma in fase di trasformazione fluisce di continuo attraverso il plesso retiforme (la rete mirabilis) {...} una volta che la trasformazione è giunta a compimento, il pneuma si riversa nei ventricoli dell'encefalo (II, 15) {...} per quanto attiene, poi, i due condotti che raggiungono le narici (canali del corpo dell'osso sfenoide ritenuti in connessione con

l'osso palatino) {...} essi si estendono sino al palato ed uno di questi origina nel ventricolo mediano {...} nel momento in cui si congiungono sono accolti in uno spazio stretto e ripido (l'infundibolo ipotalamico) {...} che si porta sino alla ghiandola (l'ipofisi) {...} e per quanto attiene la funzione della ghiandola che segue all'imbuto essa chiaramente filtra i residui (II, 7-9). Pertanto, Galeno adombrò, per la prima volta nella storia, la funzione "secretiva" del complesso 3° ventricolo (ipotalamo)-ipofisi e suggerì che questa "secrezione", da lui chiamata *flegma* o *pituita*, una sorta di muco (da cui il termine "ghiandola pituitaria" per l'ipofisi) eliminato attraverso le fosse nasali, fosse il risultato del "metabolismo" (trasformazione) intravascolare (plesso ipotalamo-ipofisario) del principio energetico circolante (spirito vitale). Una tale costruzione teorica è sorprendentemente (quanto inconsapevolmente) prelusiva dei moderni concetti di secrezione neuroendocrina tuberoinfundibolare e circolazione portale ipotalamo-ipofisaria, che si svilupperanno solo 1700 anni più tardi, nel XX secolo (6, 11). Infine, anche la supposta secrezione cerebro-nasale è stata di recente confermata; nei Mammiferi, infatti, gli antigeni infiammatori possono transitare dagli spazi subaracnoidei alla sottomucosa del naso e *vice versa*, attraverso il liquor cerebrospinale (come quello contenuto nei ventricoli) che scorre continuamente entro le guaine perineurali del nervo olfattivo e da qui raggiungere il circolo linfatico generale. Mediante questo sistema di circolazione umorale, molto simile a quello ipotizzato da Galeno per la "pituita", è possibile comprendere come le condizioni infettive sistemiche attivino acutamente la risposta immunoendocrina centrale, pur in presenza di barriera ematoencefalica (12).

La particolare attenzione di Galeno al complesso ipotalamo-ipofisi dipende dalla grande importanza che egli ascriveva ai ventricoli cerebrali per il mantenimento dello stato di coscienza (in questo avvicinandosi all'idea di Ippocrate sul cervello nel suo com-

plesso) e, in particolare al ventricolo medio, la cui lesione traumatica o chirurgica nell'Uomo egli aveva notato indurre perdita di vigilanza, motricità e somatoestesi (stato di sopore o *κορος*, dal termine greco antico, da cui deriva anche l'etimologia delle arterie soporifere o carotidi, poi *stupor*, in latino) (*De Loci Affectis*), che oggi sappiamo dovute ad interruzione delle vie reticolari ascendenti (attivanti la veglia), della capsula interna (vie discendenti motorie piramidali ed extrapiramidali) e delle fibre spino-talamiche (sensitive e contenute nel lemnisco laterale), che corrono tutte nella o adiacenti alla porzione esterna della parete ventricolare, dove si trova anche la massa del talamo. Da questa visione galenica, cui contribuirà anche l'affermazione che l'attività psichica consta di 3 proprietà distinte (immaginazione/fantasia, razionalità/giudizio, memoria), deriverà la ripartizione medioevale delle facoltà superiori ai ventricoli (*Figura 2E-F*).

Tale ripartizione inizia nel periodo bizantino (IV secolo D.C.) con il medico Posidonio, che avrebbe descritto gli effetti delle lesioni ventricolari, associando a ciascun ventricolo l'alterazione di una delle tre proprietà galeniche, poi si sviluppa ad opera dei padri della Chiesa (Nemesio, Aurelio Agostino d'Ippona – S. Agostino), interessati al ruolo dell'anima immortale nel comportamento umano (cosa che Galeno, invece, da pragmatico materialista, rifiuta a più riprese di affrontare, non ritenendolo un aspetto di interesse per il medico che deve curare la malattia organica) e raggiunge il suo apice nel IX-X secolo D.C. con il persiano Avicenna (Ibn Sina), che a proposito del 3° ventricolo afferma: "La facoltà dell'immaginazione sensibile (astrazione) {...} è localizzata nel ventricolo mediano {...} la facoltà estimativa (istinto) nella sua estremità posteriore (*Kitab al-najat* o Libro della Salvezza, II, 4) (*Figura 2G*).

Il ruolo dei ventricoli cerebrali e, in particolare del mediano, assumerà nel Medioevo un valore del tutto unico e originale per la storia del controllo neuroendocrino ad opera dell'anatomico Mondino dei Liuzzi. Nella sua

*Anothomia*, il testo più diffuso e utilizzato nelle Scuole di Medicina dell'Europa del XIV-XV secolo, pubblicato a Bologna intorno al 1316, si legge: “Una volta compiute queste cose, ti appare il ventricolo di mezzo che è come una via ed un passaggio dall'anteriore al posteriore; in questo è collocata la facoltà riflessiva (virtus cogitativa) e la ragione (merito), perché questa facoltà opera componendo la fantasia (phantasiam) e i ricordi (memorata), in modo da separare dalle sensazioni (sensatis) le cose non percepite dai sensi (non sensata) {...} Il controllo di tutto l'animale (regimen totius animalis) consiste nel comprendere le cose presenti, ricordare quelle passate e prevedere quelle future; per questo (il ventricolo mediano) deve essere nel mezzo di queste facoltà (harum virtutum) che riguardano la comprensione e la memoria” (*De anothomia cerebri*). Mondino, quindi, offre un'interpretazione della funzione del 3° ventricolo basata sulla capacità di “integrare” le attività collocate nei ventricoli anteriori (*phantasiam/sensatis* = ideazione/somatoestesi) e posteriore (*memorata* = memoria) con quelle vegetative (*non sensata* = stati viscerali/emozionali), tipiche del ventricolo mediano. Il risultato è la regolazione del comportamento di sopravvivenza (*regimen totius animalis*). In sintesi, combinando in modo del tutto originale la visione energetica di Aristotele (*regimen totius animalis*) con quella psico-funzionale di Galeno (*harum virtutum*), assunta in termini di “topografia ventricolare” attraverso Avicenna, Mondino assegna il ruolo di regolatore dell'equilibrio vitale (cioè di regolatore omeostatico) al 3° ventricolo, in grado di armonizzare le attività sensitivo/sensoriali e motorie (attività dello stato di coscienza) con quelle automatiche ed involontarie (attività dello stato di inconscienza), al fine di conservare l'integrità corporea. A questa interpretazione Mondino ricollega, poi, la funzione di filtro dell'ipofisi, secondo il pieno dettame galenico. Ne deriva che Mondino fornisce il più antico antecedente del concetto moderno di integrazione ipotalamica, che si affermerà in modo compiuto solo nella seconda metà del 1900, con il lavoro dell'ana-

tomico olandese Walle J.H. Nauta e di quello britannico H.G.J.M. Kuypers (6). L'attualità dell'interpretazione di Mondino sulla capacità del ventricolo medio di integrare le attività basilari per la sopravvivenza è confermata anche dalle parole del neurologo portoghese Antonio Damasio, che ha di recente definito la funzione omeostatica del cervello come la capacità di: “apprezzare le circostanze esterne, rifinire le risposte motorie, predire la conseguenza degli atti” (13).

### IL RUOLO DEI NERVI E DEI VASI NELLA REGOLAZIONE CENTRALE DELLE GHIANDOLE ENDOCRINE E, IN PARTICOLARE, DELLA TIROIDE

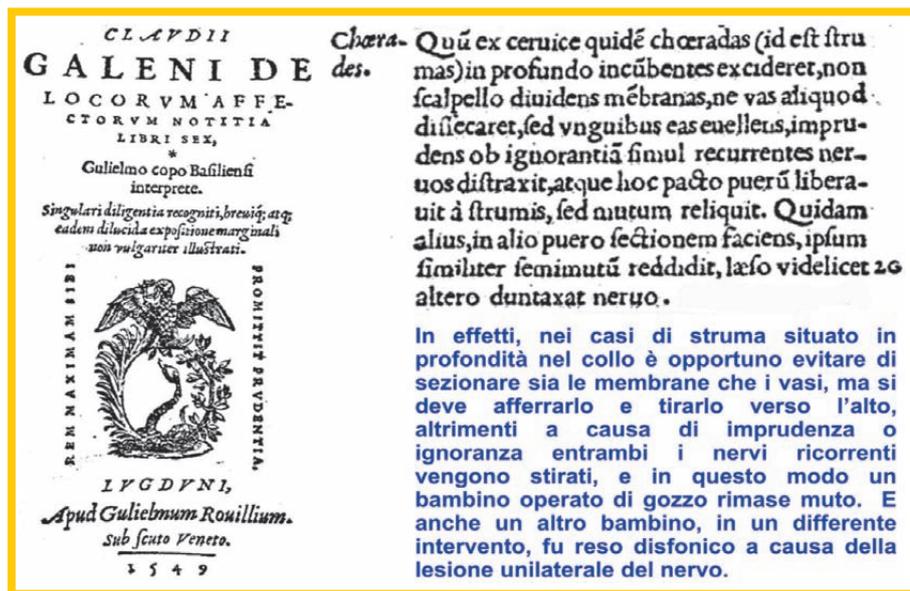
Le considerazioni di Galeno e, nel Medioevo, di Mondino su quanto oggi sappiamo essere il complesso ipotalamo-ipofisi risultano particolarmente suggestive alla luce di due aspetti assai poco noti delle loro teorie, relativi al rapporto tra nervi, vasi e “ghiandole”. Galeno, infatti, riteneva correttamente (in linea con Erofilo ed Erasistrato) che i nervi fossero canali per il trasporto dell’“impulso” cerebrale (lo spirito animale) alle strutture del corpo, dopo passaggio attraverso il midollo spinale, considerato una sorta di “cervello differito”, o estensione periferica dell'encefalo. Su questo punto era in pieno disaccordo con Prassagora, successore di Ippocrate a Kos, che, come Aristotele, non era mai riuscito a differenziare i nervi periferici da vasi, tendini e legamenti. Galeno, inoltre, riteneva che le strutture da lui chiamate “ghiandole” o “carne lassa” (αδενος, dal greco antico, poi *glandula* in latino), spesso disposte lungo il decorso dei nervi e dei vasi e oggi in gran parte riferibili ai linfonodi, ricevessero un impulso nervoso per il rilascio ai tessuti circostanti di sostanze lubrificanti: “Per quanto attiene la natura delle ghiandole, quelle deputate alla produzione di secrezioni utili all'animale ricevono nervi insieme ad arterie e vene ben visibili” (*De Usu Partium*, XVI). Questa affermazione sarà provata, su basi anatomiche, solo 1700 anni più tardi, nel 1888, da W. Tonkoff, dimostrando che i linfonodi

ricevono un'innervazione vegetativa (14) e, su basi fisiologiche, nel 1926 da S. Metal'nikov e V. Chorine, che per primi osserveranno che le reazioni immuni possono essere condizionate alla stregua dei classici riflessi di Pavlov, implicando un coinvolgimento del cervello nella risposta immunitaria (15). Oggi sappiamo che l'innervazione vegetativa agli organi linfatici, inclusi i linfonodi, svolge un ruolo primario nella risposta immunoendocrina, specie nelle condizioni di stress e obesità, che comportano iperattivazione del simpatico e coordinazione della secrezione cortico- e medullo surrenale con la reattività immunitaria periferica (16, 17).

In questo contesto è rilevante il fatto che Galeno abbia utilizzato il termine “carne lassa” per descrivere, nelle *Esercitazioni Anatomiche*, anche l'ipofisi (IX, 8), il pancreas (XIII, 1) il surrene, il testicolo e l'ovaio (XIII, 3), il timo (XIII, 7). Similmente, nella regione del collo, egli identificò una “carne lassa della laringe”, in stretta associazione con i nervi laringei ricorrenti (XIII, 7), da lui scoperti quali controllori della fonazione negli animali e identificati in prossimità della cartilagine denominata “scudo” (τιρεος, dal termine greco antico). Galeno riferisce anche che l'accidentale sezione chirurgica di questi nervi, in due bambini operati (non da lui) per rimozione di “struma” (massa adenomatosa/gozzo), condusse ad afonia e disfonia permanente (*De Locis Affectis* I, 46) (*Figura 3*). Inoltre, questa “ghiandola” era ricca di vasi arteriosi e venosi, ad origine i primi dall'arteria carotide (comune), di cui egli aveva anche osservato la relazione tra ramo interno, catena del simpatico cervicale e gangli cervicali superiore e medio, e i secondi dalla vena giugulare interna, questi ultimi in grado di produrre sanguinamento profuso se lesi durante la vivisezione del collo (*Anat. Adm.* XIII). Infine, Galeno riteneva che questa “ghiandola” fosse in grado di “filtrare” il sangue circolante (*De Voce*) e di secernere liquido, in modo esocrino, per rendere umida la laringe (6). È quindi evidente che Galeno individuò ciò che noi oggi

Figura 3

Frontespizio di un'edizione del 1549 del De Loci Affectis (Sulle Parti Malate) di Galeno (II sec. D.C.), con il passo latino e la relativa traduzione italiana, riguardante la relazione tra tiroide (qui intesa come "gozzo") e nervi ricorrenti. La conferma che il trattamento chirurgico di cui si parla riguarda il gozzo tiroideo e non altre forme di "struma", come quello delle linfoghiandole (specificato da Celso, nel De Medicina, I sec. D.C.), è fornita da Galeno nel De Methodo Medendi (Sul Metodo di Cura), dove consiglia di non effettuare la rimozione dello "struma" del collo ma di trattarlo con l'assunzione di spugna marina secca (contenente iodio), una terapia che sarebbe stata già praticata in Cina sino dal XVI sec. A.C.



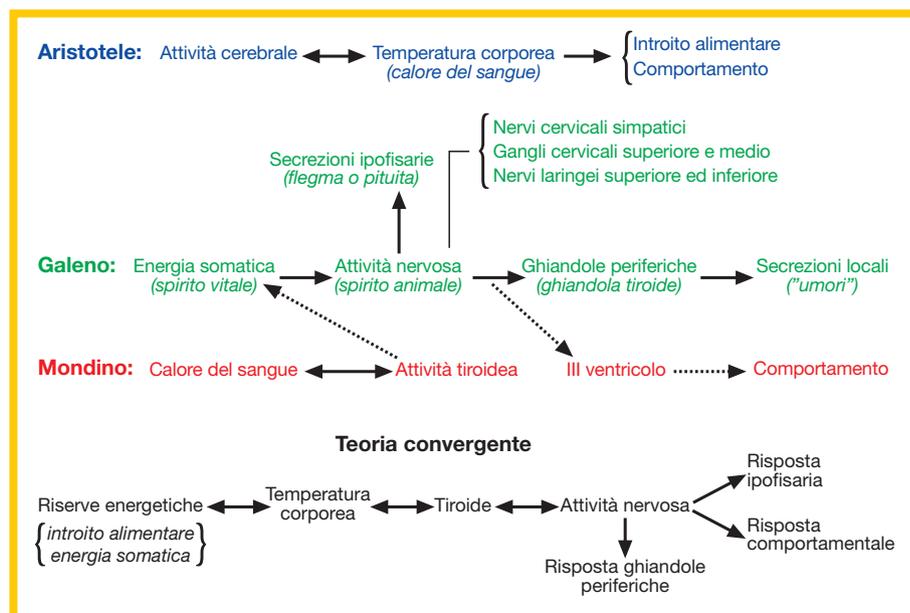
ghiandolare, che suppone dotata sia di funzione lubrificante locale (secondo il dettato galenico, che includeva anche un possibile ruolo di supporto strutturale alla laringe) sia "termoregolativo": "eliminate quelle strutture (le vene giugulari esterne), troverai le due ghiandole (invenies duas amigdalas), una da ogni lato, che sono masse ghiandolari (carnes glandose) fatte nella forma e sagoma di due mandorle, la cui funzione è di umidificare la trachea {...} queste ghiandole sono poste inferiormente alla cartilagine tiroide {...} la terza funzione è di essere lo scudo (scutum ossia oggetto riflettente) delle vene ed arterie apoplettiche {...} che portano lo spirito vitale {...}" (De anothomia venarum guidez). Nell'accezione di Mondino, pertanto, la tiroide non solo aveva capacità secretiva (oggi diremmo di tipo esocrino) ma era anche deputata ad interagire con il principio energetico arterioso del galenismo (lo spirito vitale), ad origine dal "metabolismo" epatico dell'energia corporea (lo spirito naturale), in certo modo corrispettivo del "calore

sappiamo essere la tiroide e fu il primo a introdurre l'idea che la secrezione ghiandolare, in particolare quella tiroidea, potesse essere influenzata dal cervello attraverso i nervi periferici. Questo concetto fu inconsapevolmente ripreso agli inizi del '900 da Walter Cannon, quando dichiarò di avere ottenuto nel gatto una condizione di ipertiroidismo a seguito di anastomosi chirurgica del tronco simpatico cervicale con il nervo frenico (anche se poi tali esperimenti non furono mai più replicati) (6). Tuttavia, alla fine del XX secolo si è potuto dimostrare che nei Mammiferi sia le fibre ortosimpatiche del plesso cervicale che quelle parasimpatiche vagali sono in grado di controllare biosintesi e rilascio degli ormoni tiroidei e contemporaneamente il flusso vascolare ghiandolare, assumendo un ruolo chiave per determinare, nell'unità di tempo, la quantità ormonale che entra in circolo (18).

Similmente a Galeno, anche Mondino identificò nel collo una struttura

Figura 4

Diagramma di flusso che riassume le assunzioni teoriche di Aristotele, Galeno e Mondino dei Liuzzi sulle interazioni tra cervello, ipofisi e tiroide. I tre modelli rappresentano lo sviluppo progressivo di un'unico schema fisiologico (teoria convergente), che conduce a reazioni endocrine, vegetative e comportamentali simultanee, in risposta a variazioni nell'introito alimentare e termico del corpo, per mantenere costante l'equilibrio energetico (omeostasi energetica) e dunque assicurare la sopravvivenza.



del sangue” aristotelico, dovuto al “metabolismo” epatico e cardiaco degli alimenti. In sintesi, Mondino suppose (su base teorica e senza prove sperimentali) che la tiroide svolgesse una regolazione termica sul sangue circolante anticipando, in modo sorprendente, l'evidenza moderna dell'azione regolativa dell'ormone tiroideo sulla termogenesi, sia obbligatoria che facoltativa, nell'Uomo (19). Complessivamente, è oggi possibile affermare che le idee di Aristotele, Galeno e Mondino sulla connessione tra cervello, nervi e ghiandole, in particolare la tiroide, forniscono il più antico esempio di teoria convergente della funzione ipotalamo-ipofisaria connessa a nutrizione, termoregolazione e attività tiroidea (Figura 4) (6).

#### LA RAPPRESENTAZIONE MEDIOEVALE E RINASCIMENTALE DEL COMPLESSO IPOTALAMO-IPOFISI E LA SUA RILEVANZA PER LA SEMEIOTICA DEI DISTURBI IPOTALAMO-IPOFISARI

La continuità anatomica tra ipotalamo e ipofisi attirò, per la prima volta, all'inizio del XVI secolo l'attenzione di Leonardo da Vinci. Nei *Codici di Anatomia* della Collezione Reale di Windsor appare quella che potrebbe essere la più antica immagine oggi nota del 3° ventricolo, con l'infundibolo ipotalamico, l'ipofisi e il plesso vascolare periipofisario (11). Questo disegno fu realizzato da Leonardo nel 1508-1509, verosimilmente a seguito della dissezione di un cervello di bue, come si deduce dalla tozza morfologia trasversale dei lobi temporali (nell'Uomo sono allungati e a direzione antero-posteriore), dalla larghezza della massa encefalica (nell'Uomo prevale il diametro sagittale su quello trasverso) e soprattutto dalla presenza della *rete mirabilis* attorno all'ipofisi (Figura 5A).

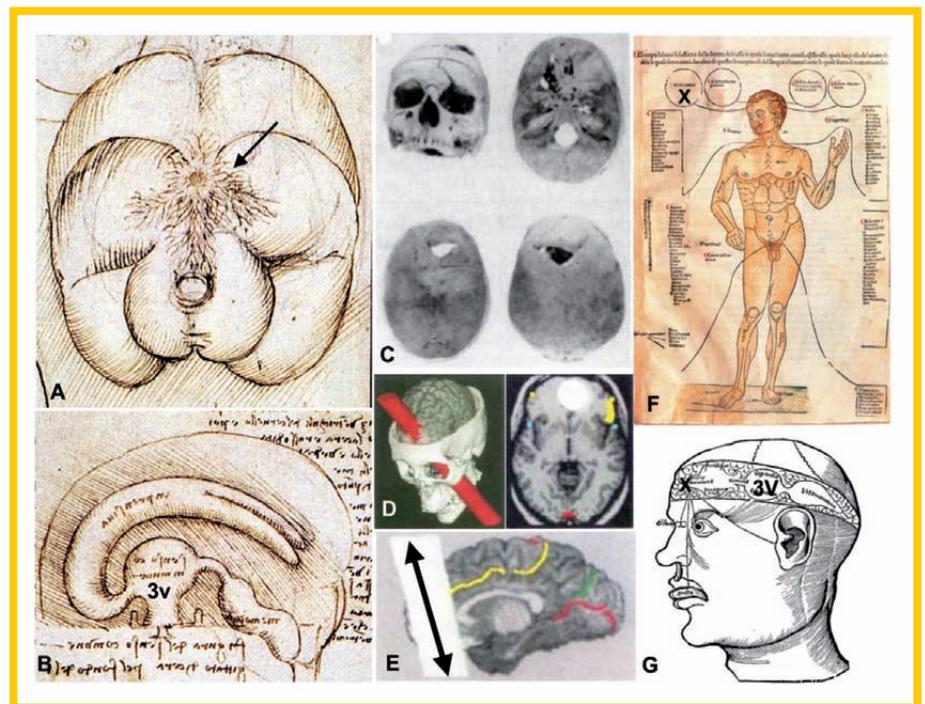
All'epoca di Leonardo era imperante il dogma galenico; tuttavia, per Leonardo, la conoscenza della Natura non era vincolata dal sapere accademico. Leonardo, infatti, era in origine assai poco istruito, lavorava a Firenze come apprendista

nella bottega del grande pittore e orafo Andrea del Verrocchio e avversava il sapere dotto dell'Accademia dei Medici. Pertanto, maturò l'idea che la conoscenza dovesse avvenire solo attraverso l'osservazione rigorosa e metodica, anticipando di quasi un secolo il metodo induttivo del filosofo Francesco Bacone (1561-1626). Per Leonardo, inoltre, la rappresentazione iconografica (disegno, pittura) era il modo più diretto per portare ai sensi i rapporti proporzionali quantitativi (dimen-

sioni) e qualitativi (geometria, colore, tonalità) delle cose, come egli afferma nel *Trattato della Pittura*. In quest'ottica egli approfondì, a fini artistici, la conoscenza del corpo vivente, eseguendo personalmente (e in parte con l'ausilio dell'anatomico veronese Marcantonio della Torre) numerose dissezioni su cadaveri animali e umani (20). Si può, quindi, ragionevolmente concludere che il disegno che ci è giunto dell'ipofisi e della rete mirabile sia frutto della osservazione diretta di Leonardo.

#### Figura 5

Disegni A) dell'ipofisi con la rete mirabile (freccia) e B) dei ventricoli cerebrali, dai Codici di Anatomia di Leonardo da Vinci (XVI sec.). Le facoltà ventricolari sono scritte con grafia inversa, tipica di Leonardo, leggibile tramite riflessione su di uno specchio. Il terzo ventricolo (3V), corrispondente all'ipotalamo, contiene il termine *sensus communis* o percezione corrente. Si noti l'infundibolo e, al suo estremo inferiore, l'abbozzo dell'ipofisi; C) cranio di Phineas P. Gage, conservato al Warren Anatomical Medical Museum della Harvard University di Boston, USA, con una lesione fronto-parietale, dovuta al passaggio traumatico di una sbarra di ferro, il cui tragitto è mostrato nella ricostruzione in D), dove è anche presentata la localizzazione intracerebrale, tramite ricostruzione virtuale di una sezione encefalica in risonanza magnetica, che mostra la disposizione della sbarra nel lobo fronto-orbitario (cerchio bianco), in stretta associazione con il corno anteriore del ventricolo laterale destro; E) la freccia indica il tragitto transencefalico della sbarra e il suo rapporto di contiguità con il ginocchio del corpo calloso, a livello del quale termina il ventricolo anteriore; F) Uomo delle Malattie, dal *Fasciculus Medicinæ* (1491) di Johannes de' Ketam, probabilmente clinico accademico a Vienna tra il 1445 e il 1470. Si noti che la proiezione dei disturbi del sensorio (*sensus communis*, indicata da una X) è posta nella regione frontale mediana sopraorbitaria. In G) si apprezza che questa proiezione (anche qui indicata da una X) corrisponde all'estremo del ventricolo anteriore, ritenuto sede della percezione corrente e mostrato in un disegno coevo del Margarita Philosophica (1490-1517) di Gregor Reisch.



Per quanto attiene la riproduzione dei ventricoli cerebrali, Leonardo si sarebbe servito di una tecnica di iniezione con cera nelle cavità ventricolari del cervello (non è chiaro se animale o umano) e successiva macerazione del tessuto nervoso circostante, sino ad ottenere il calco tridimensionale degli spazi endoencefalici. L'aderenza con la realtà anatomica nei Mammiferi è comprovata dalla morfologia curva, allungata e bifida, del ventricolo anteriore, che si compone di due spazi autonomi e di una parte comune, tipica dei due ventricoli laterali, da quella ad ampolla rovesciata con estremità ad imbuto allargata verso il basso del ventricolo centrale, ricalcante quella reale del 3° ventricolo, dallo stretto e lungo canale di connessione con l'ultima cavità, congruo con l'acquedotto di Silvio e dalla disposizione sacciforme e orizzontalizzata dello spazio posteriore, non dissimile dal 4° ventricolo. È da notare che il ventricolo medio, il cui pavimento ricorda la forma del *tuber cinereum* ipotalamico con al centro un'appendice simil-ipofisaria, porta al suo interno, scritto di pugno da Leonardo, la parola *sensus communis* (somatoestesi), che può essere letta in forma standard usando uno specchio, in grado di proiettare la grafia leonardesca, sinistrorsa centrifuga mancina, in termini destrorsi (Figura 5B).

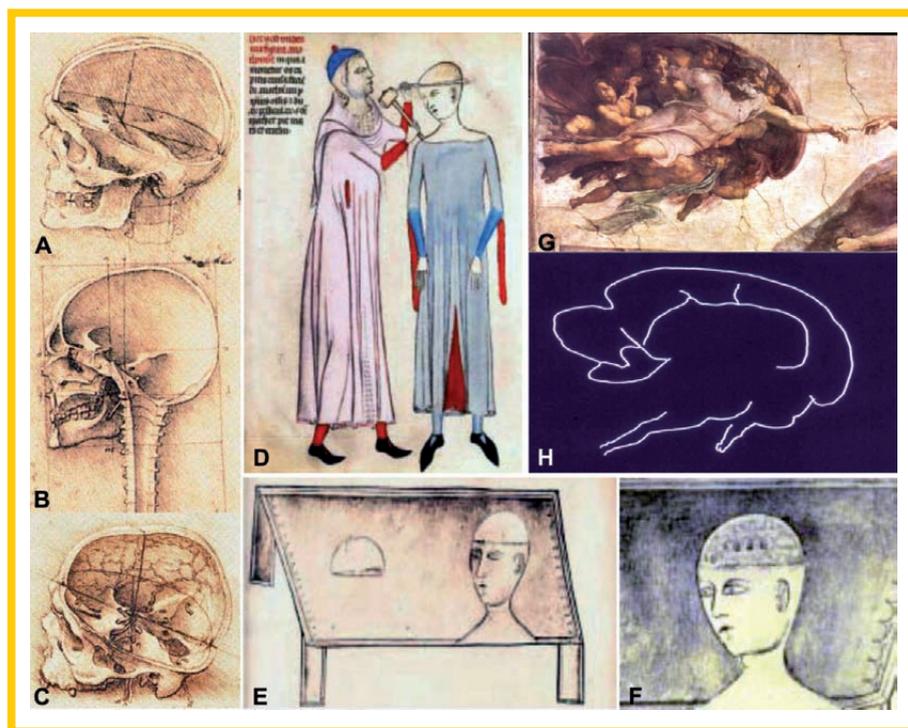
La localizzazione leonardesca della somatoestesi nel ventricolo medio è inusuale per la visione tradizionale del Medioevo (derivata da Avicenna), che la riuniva con l'ideazione (*imprensiva*) nei due spazi ventricolari anteriori, dove Leonardo colloca invece solo la seconda e, quindi, questo disegno potrebbe essere frutto di un errore interpretativo dell'artista. Resta il fatto che, sorprendentemente, corrisponde alla localizzazione odierna, che vede nella massa talamica, posta in contiguità laterale all'ipotalamo, il centro sovrasassiale principale per la raccolta e successiva proiezione alla corteccia delle afferenze esteroceettive (21). Inoltre, anche se è improbabile che Leonardo conoscesse Galeno, è interessante ricordare che proprio Galeno, 1400 anni prima, aveva rife-

rito di un caso pediatrico da lui osservato a Smirne (odierna Turchia, vicina a Pergamo, dove Galeno era nato) nel quale, a seguito di lesione traumatica di un ventricolo anteriore (lesione prefrontale), il giovanetto era sopravvissuto senza apparenti modificazioni delle funzioni vitali (*De Usu Partium VIII*, 10), a differenza di quanto invece aveva osservato per le lesioni del ventricolo medio, dove si perdeva la somatoestesi (*De Locis Affectis*). A una conclusione analoga perverrà, 2700 anni più tardi, anche John Harlow, del Jefferson Medical College di Philadelphia, che descrisse il caso di Phineas P. Gage, il quale,

nel 1848, all'età di 25 anni, ebbe la lesione traumatica del lobi orbitari e frontali (oggi sappiamo che il corno anteriore del ventricolo laterale destro fu interessato per contiguità), a causa del passaggio transfrontale accidentale di una sbarra di metallo (Figura 5 C-E). Anche in questo caso la somatoestesi rimase inalterata, sebbene la lesione della corteccia prefrontale avesse determinato una classica sindrome da disinibizione comportamentale con incapacità ideativa, a conferma dell'importanza delle regioni cerebrali anteriori per il giudizio razionale ed etico (22). Infine, si deve osservare che, nella tradizione

### Figura 6

A-C) Disegni della fossa cranica media e dei suoi rapporti con il massiccio faciale e la volta cranica, dai Codici di Anatomia di Leonardo da Vinci (XVI sec.). Questo tipo di studio grafico ha fornito le basi, a partire dalla fine del XIX sec., sia per l'identificazione delle vie di aggressione chirurgica al complesso ipotalamo-ipofisi, incluso l'approccio stereotassico al 3° ventricolo, sia per la morfometria radiologica dei dismorfismi cranio-facciali, come in corso di acromegalia; D-F) disegni di Guido da Vigevano (XIV sec.), che mostrano le fasi dell'aggressione dissettiva transfrontale, con rimozione della calotta cranica, identificazione della dura madre ed esposizione della superficie encefalica; G) particolare dell'affresco Creazione di Adamo di Michelangelo Buonarroti (XVI sec.), dal soffitto della Cappella Sistina. La critica artistica contemporanea considera la forma a parabola del manto di Dio una fonte di energia dinamica che si concentra sul dito del Signore, rivolto a quello di Adamo, con gli angeli espressione dell'intelletto umano, che scaturisce dall'unità del Creatore con l'Uomo, fatto a immagine e somiglianza di Dio; H) profilo del medesimo particolare pittorico, che rivela l'immagine nascosta di una sezione sagittale dell'encefalo umano, con il giro del cingolo, l'ipotalamo, l'ipofisi e il tronco dell'encefalo.



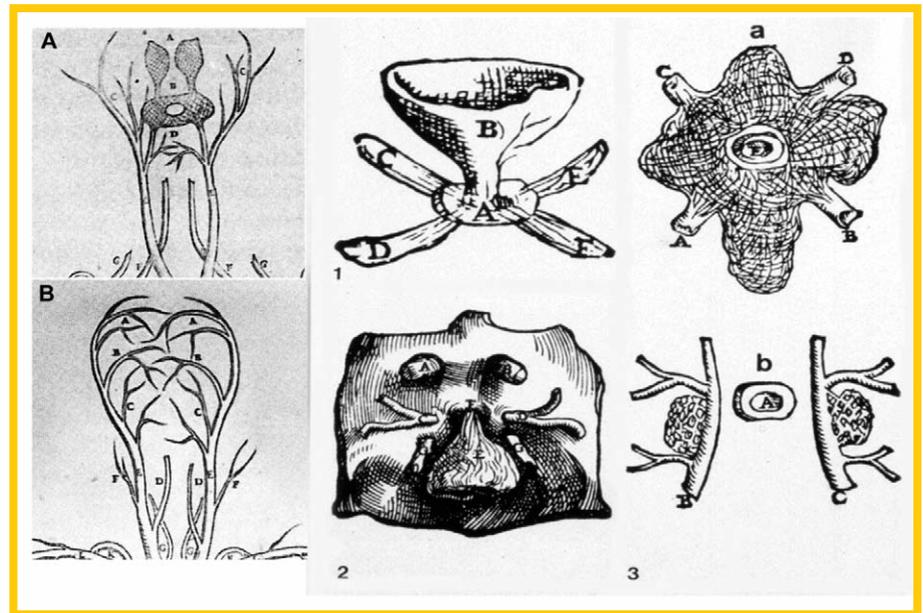
medioevale, la proiezione cranica dei disturbi sensitivo/sensoriali era posta a livello frontale sopracigliare, sulla linea mediana (Figura 5 F), perché ritenuta in relazione con il ventricolo anteriore (Figura 5G). Tuttavia, oggi sappiamo che questa proiezione corrisponde a quella delle iperalgesie da stiramento della dura madre nella fossa cranica media, come in presenza di craniofaringioma e macroadenoma ipofisario ad estensione soprassellare. Si conclude che il disegno di Leonardo rende anche ragione di evidenze semeiologiche entrate a fare parte dell'interpretazione corrente dei disturbi neurologici del sensorio cranio-faciale (emianopsia, parestesie trigeminali, ipo/anosmia) e del comportamento (amnesia, insonnia, ipersonnia, iperattività, disforia, depressione) osservabili in presenza di lesione espansiva ipotalamo-ipofisaria.

A Leonardo si deve anche la prima rappresentazione delle proporzioni della fossa cranica media, della sella turcica e dei loro rapporti con la volta cranica e il massiccio facciale (Figura 6A-C). Questi disegni, anch'essi parte della Collezione di Windsor, furono sviluppati rispettando le proporzioni somatiche dettate dall'arte classica (canone di Policleto e Vitruvio) (20), che raffigura le diverse parti del corpo in proporzioni euritmiche (metrica delle otto teste sovrapposte), corrispondenti a quelle di un soggetto normotipo nella costituzionalistica endocrinologica del XX secolo. È sulla scorta di questo tipo di studio grafico che, nel '900, verranno gettate le basi antropometriche per definire le vie di accesso transfenoidale alla sella turcica in corso di chirurgia degli adenomi ipofisari (23) come pure quelle radiologiche per la terapia radiante selettiva dell'ipofisi e per lo studio morfometrico dei dismorfismi cranio-facciali in alcuni disordini ipofisari, come l'acromegalia.

L'unico precedente storico noto a questo disegno si trova in una serie di miniature a colori del 1345, che compaiono nell'*Anatomia Designata per Figuras* del chirurgo lombardo Guido da Vigevano, conservata in Francia presso la biblioteca del castel-

### Figura 7

Disegni di Andrea Vesalio. Particolare della porzione cranica umana delle A) arterie cerebrali, con (erroneamente) al centro la rete mirabilis e B) delle vene cerebrali, che nella parte centrale, al posto della rete mirabilis, presentano (correttamente) una distribuzione ad X, corrispondente a quella oggi nota per i seni venosi petroso inferiore, superiore e seno-parietale. Questa è la prima immagine nota di una via di accesso vascolare alla regione sellare, utilizzata solo a partire dal secolo scorso per il cateterismo del seno cavernoso in corso di adenoma secernente dell'ipofisi. Le immagini sono tratte dalle *Tabulae anatomicae sex* (1538); 1) rappresentazione dell'ipofisi (A), infundibolo ipotalamico (B), forame lacero e fessura orbitaria superiore (C-F), queste ultime ritenute le vie di drenaggio per il muco (pituita) cerebrale, dal terzo ventricolo al nasofaringe; 2) relazione anatomica tra infundibolo (E), diaframma durale della sella (F), arterie carotidi interne (C, D) e nervi oculomotori (G); 3) immagine composta, che mostra a) la rete mirabile (sopra) costituentesi come un plesso attorno all'ipofisi (E), ad origine dalle carotidi interne (A-D) e b) la disposizione selettiva del plesso reticolare (sotto) attorno a ciascuna arteria carotide interna, sui due lati dell'ipofisi (A). Le immagini sono tratte dal *De Humani Corporis Fabrica* (1543).



lo di Chantilly (Figura 6D-F). Furono probabilmente realizzate da un artista bolognese francesizzato del Trecento, come si evince dal gusto vagamente gotico delle figure allungate, che riecheggiano radici stilistiche bizantine, pur rivolte a cogliere un certo realismo della corporeità (20). Si tratta di un'apertura della volta cranica mediante approccio transfrontale, una via chirurgica al cervello già esplorata nell'antichità (Egitto, Grecia classica, civiltà pre-Colombiane, Medio Oriente) per scopi rituali ma forse anche decompressivi e applicata per la prima volta nella chirurgia degli adenomi ipofisari nel 1893 ad un caso di acromegalia, proprio a fini decompressivi, per altro senza successo. A partire da quel

tentativo si svilupperanno, durante il XX secolo, approcci differenti, quali l'aggressione per via transnasale e transfenoidale, quest'ultima divenuta di uso corrente (23).

Su di un piano artistico, filosofico e scientifico differente sta invece un dipinto del 1511, lasciatoci da Michelangelo Buonarroti sul soffitto della Cappella Sistina, appartenente al pannello della *Creazione di Adamo* (Figura 6G). Secondo una recente interpretazione biomedica il profilo di alcuni elementi di questa immagine ricalcherebbe quello di parti della massa cerebrale, incluso l'asse ipotalamo-ipofisi (11). In particolare, sarebbe evidenziabile una sezione sagittale dell'encefalo, vista dalla sua superficie mediale, con il giro del

cingolo, il tronco encefalico, il peduncolo ipofisario, l'ipofisi e il chiasma ottico (Figura 6H). Michelangelo, a differenza di Leonardo, ebbe numerose occasioni di frequentare a Firenze l'ambiente della Accademia Platonica di Marsilio Ficino (1433-1499), autore della *Theologia Platonica*, nella quale si proclamava l'unità Uomo-Dio attraverso un'ascesi che giungeva a compimento per mezzo del raziocinio (20). Quindi, è plausibile che Michelangelo abbia cercato di fondere la spinta neoplatonica, dalla quale era circondato, con le caratteristiche di realismo anatomico che la sua pittura aveva ereditato dallo stu-

dio del realismo monumentale quattrocentesco di Masaccio e da quello scientifico di Antonio del Pollaiuolo, Andrea del Verrocchio (Maestro di Leonardo) e Luca Signorelli. Il fatto, poi, che Michelangelo avesse effettuato personalmente (e più tardi in collaborazione con l'anatomico padovano Realdo Colombo, allievo di Vesalio) numerose dissezioni su cadaveri umani anche prima della realizzazione di questo dipinto e che fosse a contatto con l'ambiente accademico fiorentino, in cui circolava la visione tradizionale galenico-araba delle facoltà mentali localizzate nei ventricoli cerebrali, avvalorava la possibilità che la *Creazione di Adamo* sia

la più antica simbolizzazione pittorica a noi giunta delle relazioni tra asse ipotalamo-ipofisi, sistema limbico e neocorteccia (11).

In quello stesso periodo Andrea Vesalio (1514-1564), riformatore dell'anatomia umana nel '500 e scienziato dotato di gusto estetico, proponeva nelle *Tabulae Anatomicae sex* (1538) le più antiche raffigurazioni oggi giunteci sia del sistema arterioso peripofisario connesso ai vasi epiaortici, per altro aderendo in modo errato all'idea galenica della *rete mirabilis* nell'Uomo (Figura 7A), sia dei vasi venosi diretti alla fossa cranica media (Figura 7B). Nel caso dei vasi venosi è rilevante osservare

Tabella 1

Sinossi delle principali tappe storiche nello studio dell'organizzazione anatomo-funzionale dell'asse ipotalamo-ipofisi (21).

II century A.D.	Galen in <i>Anatomicae Administrationes</i> describes the association of the third ventricle with the rete mirabilis around the pituitary gland. In <i>De Usum Partium</i> considers the hypothalamic infundibulum and pituitary gland as draining route and receptacle for brain mucus passing down to the nasopharynx	1860	Von Luska describes the primary (or hypothalamic) capillary plexus of the portal vessels	1928	E. Scharrer describes "glandular cells" in the fish hypothalamus (concept of "neurosecretion")	1971	L. Martini shows that circulating hypothalamic releasing factors may regulate their own secretion, introducing the concept of "ultrashort feedback regulation"
1316	Mondino dei Liuzzi da Bologna in his "Anothomia" refers to the third cerebral ventricle as "integrator" of body functions	1872-1877	Meynert and Forel define the anatomical borders of what they call "the neural portion extending forward the region of the subthalamus" (i.e. the hypothalamus)	1930	Popa and Fielding describe in the human pituitary stalk a portal vascular system interpreted as a route of the blood upward the hypothalamus	1984	T. Hokfelt demonstrates the presence of two different neurotransmitters in the same hypothalamic neuron, introducing the concept of "neuroendocrine regulation by multiple neuronal messengers"
1522	Berangario da Carpi in his "Isagogue Breves" denies the existence of the Galenic "rete mirabilis" in the human brain			1940-1955	Harris and Green establish the basis for the neural control of the pituitary gland secretion and demonstrate its vascular link with the hypothalamus		
1543	Vesalio includes in the "Fabrica" the first anatomical drawings of the hypothalamic infundibulum and pituitary	1893	His introduces the term "hypothalamus" and provides the first anatomical subdivision based on ontogenesis of the human brain	1954	WH Hess shows that both pituitary and autonomic responses are regulated by the anterior (trophotropic area) and posterior (ergotropic area) hypothalamus	1986	K. Fuxe and L. F. Agnati show that the median eminence is organized in modules, introducing the concept of "medianosome", and hypothalamic neurons are regulated by both autocrine/paracrine and synaptic mechanisms, better known as "volume and wiring transmissions"
1561-1627	Fallopium in the "Observationes Anatomicae" and Casserio in the "Tabulae Anatomicae" mention the arterial polygon at the base of the brain then described by Willis			1950-1958	Nauta and Kuypers describe the connections of the mammalian hypothalamus with the rest of the brain and propose that the limbic system influences pituitary function, introducing the concept of "hypothalamic integration"		
1664	Willis in his "Cerebri Anatomie" argues that humors out of the third ventricle may be carried to the pituitary gland			1960	Martinez describes the structure of the median eminence		
1655-1672	Schneider and Lower reject the Galenic idea that the pituitary gland filters brain secretions to the nose	1894	Ramon Y Cajal discovers in rats the connection between the hypothalamus and posterior pituitary (supraoptico-hypophysial tract)	1962	Halaz put forth the concept of "hypophysiotrophic area" of the hypothalamus		
1742	Lieutaud discovers vessels in the pituitary stalk			1964	Szentagothi defines the tuberoinfundibular tract		
1767	Luigi Galvani in <i>Disquisitiones Anatomicae circa Membranam Pituitariam</i> discovers that mucus passing through the nostrils originates from small mucous glands of the human nasal mucosa and not from the pituitary			1968	Guillemin and Schally isolate the first hypothalamic releasing factor		
1778	Sommering introduces the term "hypophysis"			1970	Nakane provides the first ultrastructural evidence for paracrine interactions in the pituitary gland		

che la loro morfologia distributiva, a livello dello spazio corrispondente alla *rete mirabilis*, ricalca quella dei seni petrosi inferiore, superiore e sfeno-parietale (immagine di una X con un vuoto al centro corrispondente al perimetro del seno cavernoso), diretti a drenare nella vena giugulare interna. Questo disegno, quindi, si può considerare la prima dimostrazione di una via di accesso venoso all'area ipofisaria, che sarà utilizzata per il cateterismo diagnostico del sangue refluo dal seno cavernoso in corso di patologia adenomatosa dell'ipofisi anteriore solo nella seconda metà del XX secolo.

Molto più dettagliato è invece il disegno dell'infundibolo ipotalamico e dei suoi rapporti con l'ipofisi, il diaframma della sella, le arterie carotidi interne e i nervi oculomotori, che compare insieme a una versione della *rete mirabilis* più sofisticata della precedente, nel 7° libro del *De Humani Corporis Fabrica Libri Septem* (1543) (*Figura 7*), l'opera fondamentale di Vesalio. Questo disegno fu eseguito da uno dei migliori allievi di Tiziano Vecellio, il pittore fiammingo Johan Stephen van Kalcar (1500-1547/50), che illustrò tutto il trattato vesaliano. L'apparente aderenza di Vesalio alla visione galenica (errata) della *rete mirabilis* nell'Uomo contrasta con il metodo oggettivo dell'indagine diretta sul corpo, da lui sistematicamente applicato e che risente dell'influenza del verismo rinascimentale, al cui gusto artistico Vesalio volle fosse ispirata l'iconografia della *Fabrica* (20). Inoltre, quando Vesalio commissionò a van Kalcar questo disegno è verosimile fosse a conoscenza dei lavori di Berengario da Carpi, *Commentaria supra Anathomia Mundini* (1521) e *Isagoge Breves* (1523), nei quali veniva decisamente negata la presenza della rete mirabile nell'Uomo, quanto meno perché entrambi questi scienziati insegnarono, se pure in due periodi differenti, nella stessa Università (Bologna) (6). Infine, nella *Fabrica* sono presenti almeno due affermazioni di Vesalio relative al fatto che

la rete mirabile non era evidenziabile nell'Uomo (6, 11). Si conclude che la riproduzione del dogma della rete mirabile sarebbe solo una concessione all'autorevolezza di Galeno, su cui Vesalio si era formato come medico e ricercatore ma in realtà gravata da dubbi sulla sua veridicità scientifica, come egli ambigualmente espresse anche nella frase che accompagna questo disegno: "*Presento questa immagine (della rete mirabile) affinché nessuno possa pensare che noi abbiamo ritenuto esistano differenze tra l'uomo e l'animale*" (6, 11). Agli occhi di noi moderni queste parole di Vesalio sulla rete mirabile ipofisaria assumono un valore molto più ampio di quello che si poteva sospettare nel Rinascimento: esse, infatti, con 350 anni di anticipo, suonano premonitrici del maggiore problema scientifico ed etico dell'era moderna, quello dell'origine filogenetica dell'uomo che, apertosi nella seconda metà dell'800 con Charles Darwin, divide ancora le menti e le coscienze dei ricercatori nel mondo (24).

## CONCLUSIONI

Molte delle teorie ed evidenze moderne sulla funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi appaiono, all'occhio biomedico contemporaneo, riflesso di idee e osservazioni già presenti nell'antichità. La peculiarità di questi documenti storici, spesso considerati ai giorni nostri curiosità o risultato di ipotesi inconsistenti, risiede nell'influenza subliminale che è plausibile abbiano esercitato sulla costruzione del credito che noi assegniamo alle teorie e ai fatti oggi provati nell'ambito dell'asse ipotalamo-ipofisi. La loro conoscenza dischiude un mondo di premesse nascoste, inattese o dimenticate che, però, tutt'ora permeano le basi delle spiegazioni che noi accettiamo in neuroendocrinologia, sia sperimentale che clinica. La *Tabella 1* presenta una sinossi delle principali tappe storiche, dall'antichità ad oggi, che hanno condotto alla conoscenza dell'organizzazione funzionale dell'asse ipotalamo-ipofisi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Popper K 1998 The world of Parmenides. Essay on the Presocratic enlightenment. Rutledge, Londra.
2. Vegetti M 1976 Opere di Ippocrate. UTET, Torino.
3. Lanza D, Vegetti M 1971 Opere biologiche di Aristotele. UTET, Torino.
4. Else PL, Hulbert AJ 1981 Comparison of the "mammal machine" and the "reptile machine": energy production. Am J Physiol 240:R3-9.
5. Magnus-Levy A 1895 Ueber den respiratorischen Gaswechsel unter Einfluss von Thyroidea sowie unter verschiedenen pathologischen Zustand. Berlin Klin Wochschr 32:650-652.
6. Toni R 2000. Ancient views on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: an historical and epistemological perspective. Pituitary 3: 83-95.
7. Garofalo I 1991 Galeno. Procedimenti anatomici. Rizzoli, Milano.
8. Longrigg J 1988 Anatomy in Alexandria in the third century B.C. Br J Hist Sci 21:455-488.
9. Bernard C 1849 In: Memoires e Communications des Membres e des Correspondantes de l'Academie. CR Acad Sci 28:393-394.
10. Bernard C 1855 Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine, faites au Collège de France / vol I (semestre d'hiver 1854-1855). Baillière, Paris, 288-305.
11. Toni R, Malaguti A, Benfenati F, Martini L 2004 The human hypothalamus: a morphofunctional perspective. J Endocrinol Invest 27 (Suppl to 6):73-94.
12. Cseer HF, Knopf PM 1992 Cervical lymphatics, the blood-brain barrier and the immunoreactivity of the brain: new view. Immunology Today 13:508-512.
13. Damasio A 2006 Descartes' error. Emotions, reasons and human brain. Vintage, London.
14. Tonkoff W 1899 Zur Kenntnis der Nerven der Lymphdrüsen. Anat Anz 16:456-459.
15. Metal'nikov S, Chorine V 1926 Rôle des réflexes conditionnelles dans l'immunité. Ann Inst Pasteur Paris 40:893-900.
16. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES 2000 The sympathetic nerve - an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. Pharmacol Rev 52:595-638.
17. Toni R, Malaguti A, Castorina S, Roti E, Lechan RM 2004 New paradigms in neuroendocrinology: relationships between obesity, systemic inflammation and the neuroendocrine system. J Endocrinol Invest 27:182-186.
18. Ahrén B 1986 Thyroid neuroendocrinology: neural regulation of thyroid hormone secretion. Endocr Rev 7:149-155.
19. Silva JE 2003 The thermogenic effects of thyroid hormone and its clinical implications. Ann Int Med 139:205-213.
20. Premuda L 1993 Storia dell'iconografia anatomica. Ciba, Milano.
21. Lechan RM, Toni R. Functional anatomy of the hypothalamus and pituitary In: Grossman A (ed), Pituitary disease and neuroendocrinology, www.endotext.org.
22. Damasio H, Grabowsky T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR 1994 The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. Science 264:1102-1105.
23. Jane JA, Thapar K, Laws ER 2002. A history of pituitary surgery. Oper Tech Neurosurg 5:200-209.
24. Biondi G, Rickards O 2006 Il codice Darwin. Nuove contese nell'evoluzione dell'uomo e delle scimmie antropomorfe. Codice, Torino.



