

Articoli/Articles

ONDA DI ECCITAZIONE O DISTURBO PROPAGATO? UN
DIBATTITO NEUROFISIOLOGICO TRA
OTTO E NOVECENTO

GERMANA PARETI

Dipartimento di Filosofia, Università di Torino, I

SUMMARY

REIZUNGWELLE OR PROPAGATED DISTURBANCE? A NEUROPHYSIOLOGICAL DEBATE IN THE LATE 19TH AND EARLY 20TH CENTURY

The article aims at illustrating the contribution of German and British scientists to the origin and the transmission of the nervous impulses. The debate originated at a time when physiologists tried to ascertain whether the stimulation wave is concomitant with the nervous impulse.

Introduzione

Alcune leggi stabilite agli albori della neurofisiologia nell'Ottocento e, successivamente, tra Otto e Novecento, sono tuttora valide e si trovano nei manuali classici di questa disciplina destinati agli studenti di medicina. Si tratta di principi formulati dai fisiologi tedeschi e inglesi, che studiavano soprattutto il propagarsi dell'eccitazione lungo le fibre muscolari e nervose. Una di queste leggi, formulata nel 1826 dal padre della fisiologia tedesca Johannes Müller, nota come legge delle energie specifiche, stabiliva che i nervi sono caratterizzati da connessioni peculiari, responsabili della specificità delle sensazioni¹. In altre parole, qualunque stimolo (meccanico, chimico o elettrico) lo irriterà, l'organo della vista reagirà sempre nello stesso modo (nella fattispecie: percepen-

Key words: Nervous impulses - Stimulation - Neurophysiology

do la luce) e questo vale per tutte le modalità sensoriali.

Da Müller in poi, i neurofisiologi tedeschi e inglesi sembrano dividersi equamente l'onore di contributi che sarebbero diventati fondamentali nella storia di questa scienza. A Emil du Bois-Reymond nel 1848 si deve l'idea che nell'eccitazione di nervo e muscolo sarebbero implicati fenomeni di natura elettrica². Da questo presupposto discendeva quindi l'individuazione del processo della cosiddetta "variazione (o "oscillazione") negativa", in seguito identificato come "potenziale d'azione".

All'incirca nello stesso periodo, Hermann von Helmholtz misurava la velocità di propagazione del segnale nervoso e, nel 1868, Julius Bernstein, che era allievo di entrambi, con l'impiego del reotomo differenziale da lui costruito, giunse a registrare il decorso temporale della "corrente d'azione" associata all'impulso nervoso³. Questi sono solo alcuni dei capisaldi ereditati dallo sperimentalismo tedesco.

Fiorita negli ultimi decenni dell'Ottocento, la neurofisiologia inglese non tardò a imporsi nel panorama mondiale grazie all'impiego rivoluzionario di strumenti che pure erano stati inventati e perfezionati in Germania. Tra questi, l'elettrometro capillare e il galvanometro a corda. A Keith Lucas dell'università di Cambridge spetta la formulazione della relazione "tutto o nulla" tra lo stimolo e l'attività che ne consegue. Derivata da osservazioni condotte da Henry Bowditch sul muscolo cardiaco, questa relazione stabiliva l'impossibilità di una gradazione degli impulsi nervosi al mutare dell'intensità dello stimolo. Nondimeno, portando all'estremo alcune osservazioni di Charles Sherrington dell'università di Oxford, Edgar Adrian, l'allievo più famoso di Lucas, nonché futuro premio Nobel, sosteneva che la validità della legge "tutto o nulla" non stava a significare che l'attività della fibra nervosa non potesse essere graduata, in quanto la *frequenza* degli impulsi costituiva un altro parametro fondamentale nello studio della trasmissione nervosa, giacché l'intensità della sensazione varia proporzionalmente al numero degli impulsi in una determinata unità di tempo.

Allo storico della neurofisiologia interessato agli sviluppi di questa scienza tra Otto e Novecento, non sfugge tuttavia la differenza

che emerge tra le due impostazioni di ricerca, inglese e tedesca, che pure contribuirono con un grande impegno sperimentale al decollo della nuova disciplina. Sorti entrambi nell'ambito dell'elettrofisiologia che si era affermata con le indagini di Luigi Galvani e Alessandro Volta, i due filoni di ricerca appaiono diversificati non tanto nei metodi, quanto piuttosto riguardo alle prospettive dalle quali veniva esaminato lo stesso oggetto di indagine, cioè l'impulso nervoso e la sua conduzione. La separazione tra i due ambiti di studio si consolidò a partire dalla seconda generazione degli allievi di Müller, cioè dagli elettrofisiologi che si formarono sotto la guida di du Bois e di Helmholtz, in particolare il già citato Bernstein e Ludimar Hermann. Entrambi questi sperimentatori si muovevano all'interno del paradigma della cosiddetta "teoria molecolare" di du Bois, secondo la quale la forza elettromotrice delle fibre eccitabili consisterebbe nella presenza di "molecole elettriche" (o "elettromotrici"), disposte ordinatamente nelle direzioni longitudinale e trasversale della fibra, e contraddistinte da una carica positiva nella zona equatoriale della particella e da due cariche negative alle estremità polari⁴. La propagazione del segnale elettrico si doveva pertanto ricondurre all'alterazione dello stato di riposo delle molecole, nel quadro di una concezione di tipo meccanicistico della trasmissione nervosa che non si discostava troppo dal modello della conduzione elettrica fisica.

Ma con le successive ricerche di questi allievi dei padri fondatori della fisiologia tedesca si apriva in Germania una nuova fase nell'ambito di questa disciplina, sulla quale ricadevano proficuamente gli esiti fortunati della svolta instaurata nella chimica di fine secolo. Come vedremo, gli elettrofisiologi inglesi resteranno invece abbastanza lontani da questo approccio sperimentale, privilegiando piuttosto lo studio delle manifestazioni esterne del *disturbo propagato* (o *onda di eccitazione*, secondo un'espressione particolarmente in voga presso i colleghi tedeschi) sotto svariate condizioni e, in particolare, la sua capacità di subire un'inibizione o, al contrario, di rigenerarsi fino a estinguersi completamente.

La svolta elettrochimica in Germania

Generalmente, nella storia delle neuroscienze, il nome di

Bernstein ricorre associato alla *teoria della membrana*, formulata applicando le idee derivate dai fenomeni della diffusione ionica allo studio del potenziale elettrico. In realtà, prima di arrivare ad elaborare la teoria della membrana, nei termini in cui venne espressa e divulgata soprattutto nella *Elektrobiologie* del 1912⁵, Bernstein aveva continuato per almeno tre decenni a condurre ricerche nell'ambito del paradigma della teoria molecolare di du Bois, mettendo capo a una sua riformulazione definita come "teoria della preesistenza", esposta nelle svariate edizioni del suo *Lehrbuch*⁶. A distanza di anni, riassumendo le tappe del proprio lavoro reinterpretato alla luce della teoria delle membrana, Bernstein riassume la concezione della preesistenza nei seguenti termini: partendo dall'ipotesi di du Bois, secondo la quale le fibre muscolari e nervose contengono molecole elettromotrici, segno della distribuzione delle tensioni elettriche nelle più minute particelle della sostanza vivente, anche Bernstein le prefigurava caricate peripolarmente e disposte in serie nella direzione longitudinale delle fibre, in modo tale che le tensioni positive contenute nella zona equatoriale fossero rivolte verso la sezione longitudinale, mentre le tensioni negative delle due zone polari erano rivolte verso la sezione trasversale⁷. Da siffatta disposizione delle molecole doveva derivare una corrente propagantesi dalla sezione longitudinale a quella trasversale della fibra. A sua volta, questa corrente costituiva soltanto una debole parte delle correnti interne più forti, in grado di attraversare il liquido conduttore della fibra stessa o dei suoi involucri umidi.

Secondo Bernstein, questa ipotesi presupponeva una *preesistenza* dei potenziali elettrici nelle parti più piccole delle fibre. L'oscillazione negativa veniva così spiegata nei termini di un aumento e diminuzione della forza elettromotrice molecolare durante l'eccitazione, nel senso che, derivandola da due punti nell'arco che si forma tra le sezioni longitudinale e trasversale,

*subentra una sua variazione negativa, qualora la molecola disposta nel punto della sezione longitudinale diminuisca di forza*⁸.

Si poteva dunque pensare che nel corso di questo processo la disposizione ordinata delle molecole in stato di riposo venisse perturbata dalla propagazione dell'onda di eccitazione, e ciò doveva comportare un consumo di corrente, o quantomeno una trasformazione delle tensioni in forza viva.

Esposta da Bernstein a partire dagli anni 70 dell'Ottocento⁹, questa concezione si contrapponeva a un'altra teoria, giudicata sua rivale, elaborata nel 1867 dal già citato Hermann, anch'egli allievo di du Bois e Helmholtz, e professore di fisiologia presso l'Università di Königsberg¹⁰. Era questa la cosiddetta teoria dell'*alterazione*, secondo la quale si ipotizzava la comparsa di una corrente longitudino-trasversale attraverso la formazione di un potenziale di contatto tra le sostanze atrofizzate a seguito di una lesione (o "alterazione") della fibra alla sezione trasversale e la sostanza vivente intatta della sezione longitudinale. Pertanto, secondo l'ipotesi dell'alterazione di Hermann, non sarebbero esistite tensioni per l'apunto "preesistenti" alla lesione, bensì una tensione elettronegativa si sarebbe formata alla sezione trasversale, a seguito di una modificazione fisico-chimica della fibra stessa. Il muscolo intatto, costituito di sostanza omogenea, non presenterebbe invece alcuna tensione, né interna né esterna. Nel corso dell'oscillazione negativa, la sostanza eccitata si comporterebbe elettronegativamente e la produzione di elettricità avrebbe luogo per contatto tra le due (o più) sezioni della fibra.

Nella seconda metà dell'Ottocento, tuttavia, la teoria della preesistenza ispirata a du Bois non solo non venne mai abbandonata dall'allievo Bernstein, ma fu da lui sottoposta a una serie di speciali "rimaneggiamenti", sempre nel quadro del modello originale. E infine la teoria molecolare venne reinterpretata in termini *elettrochimici*. A parziale modifica della versione primitiva di du Bois, Bernstein propose una forma prismatica delle molecole disposte in senso longitudinale, e suggerì inoltre l'idea di una costituzione proteica delle molecole stesse, ispirata al concetto di "proteina vivente" introdotto da Eduard Pflüger qualche decennio addietro¹¹. In un liquido conduttore, le molecole si comporterebbero pertanto come

un sottile filo metallico carico di ioni, lungo il quale si propaga l'eccitazione, da molecola a molecola. Le cariche delle molecole rappresenterebbero le quantità delle tensioni chimiche accumulate e trasformate in forza viva. Di conseguenza, l'oscillazione negativa sarebbe sintomo di trasferimento della tensione elettrochimica in calore e movimento.

Paragonate a batterie di accumulatori, le molecole scaricano nel corso dell'attività per ricaricarsi attraverso l'alimentazione dal fluido circostante mediante affinità chimiche. Nel quadro meccanicistico della teoria originale, i fenomeni chimici coincidevano con quelli elettrici, e i processi meccanici ne erano la conseguenza.

Molte delle aggiunte e delle modifiche apportate da Bernstein allo schema originario di du Bois erano ispirate alle idee di Pflüger, che a loro volta si richiamavano alla nozione di "metabolismo" da lui introdotta. Alla luce di questo processo, in particolare, Bernstein formulò l'ipotesi che il nucleo molecolare assumesse componenti dal fluido alimentare, generando le tensioni elettriche. Disposti sui lati longitudinali nelle serie molecolari, gli ioni positivi erano concepiti come costituiti da gruppi atomici ossidabili, mentre gli ioni negativi disposti sui lati trasversali "*potevano essere*", secondo le parole di Bernstein, atomi di ossigeno¹².

In questo quadro concettuale parzialmente rinnovato, si faceva strada l'idea che lo ione negativo dell'ossigeno libero si combina con gli ioni positivi ossidabili, e l'oscillazione negativa veniva a sua volta reinterpretata alla luce di un processo di natura metabolica, sotto forma di una scarica molecolare coincidente con i processi di dissociazione e ossidazione. A questa fase seguiva il processo di recupero o ripristino (*restitution*) costituito dalla ricarica molecolare, che metteva capo nuovamente all'oscillazione negativa intesa come sintomo di dissimilazione, processo contrapposto all'assimilazione della ricrescita molecolare. In ogni caso, in tutte le sue forme e varianti di stimoli elettrici, termici, meccanici e chimici, l'eccitazione era concepita come espressione di un disturbo della costituzione chimica e della connessione tra le molecole. Difatti, in conseguenza della loro costituzione e trasformazione, le molecole si

trovano sempre in uno stato di equilibrio precario, perturbato da qualsiasi stimolo che liberi le tensioni chimiche accumulate¹³.

Ma gli sviluppi della teoria molecolare introdotti da Bernstein sul modello originario di du Bois non finivano qui. Negli ultimi anni del secolo, a seguito delle ricerche fisico-chimiche condotte da Wilhelm Ostwald e da Walther Nernst¹⁴, combinate alle indagini termodinamiche sulle cosiddette catene elettriche indagate da Helmholtz e da Josiah W. Gibbs, Bernstein riformulava una nuova teoria delle correnti bioelettriche.

Ostwald e Nernst non erano però gli unici ispiratori di questa visione definitivamente rinnovata. A monte c'erano le ricerche dei botanici sulle membrane delle cellule vegetali, e già nel 1873 Wilhelm Pfeffer aveva dimostrato che le cellule sono dotate di una pellicola semipermeabile che impedisce il passaggio di certe molecole disciolte¹⁵. Sulla scorta di queste osservazioni, Ostwald giungeva alla conclusione che un processo analogo avviene anche nei confronti di certi ioni degli elettroliti. In particolare, se lascia passare solo determinati ioni, ma non altri, la membrana diventa polarizzata su entrambi i lati e con ciò si genera una forza elettromotrice mediante l'osmosi di un elettrolito.

Nel 1890 Ostwald aveva espresso la convinzione che ricorrendo a questa ipotesi si potevano spiegare non soltanto le correnti elettriche prodotte nei muscoli e nei nervi, ma anche quelle degli organi elettrici di certi pesci¹⁶, note fin dagli esperimenti di Galvani e soprattutto di John Walsh, nella seconda metà del Settecento¹⁷.

Applicando queste idee alle fibre di muscoli e nervi, Bernstein arrivava a concludere che la fibra muscolare illesa è racchiusa da una membrana semipermeabile. Ogni fibra contiene al suo interno un elettrolito, il cui ione positivo è lasciato passare dalla membrana, mentre lo ione negativo è trattenuto. Che la fibra intatta appaia priva di corrente è imputabile al fatto che in tutti i suoi punti vale la stessa tensione. Non appena però la fibra diventa lesa, praticando per esempio una sezione trasversale, si genera corrente e questa si produce nel senso che va dalla sezione longitudinale a quella trasversale.

Almeno tre erano i concetti di derivazione fisico-chimica che intervenivano nella genesi di questo processo. Innanzitutto i muscoli erano concepiti comportarsi come vere e proprie catene di concentrazione, cioè pile, ragion per cui le correnti andavano interpretate come correnti di concentrazione, generate per diffusione e osmosi. Inoltre, la forza di queste correnti doveva essere proporzionale alla temperatura assoluta. Il processo dell'eccitazione, infine, era responsabile dell'aumento di permeabilità della membrana che, permettendo il passaggio di certi ioni, produce una differenza di potenziale. Questo processo, secondo Bernstein, si propaga come un'onda di eccitazione, secondo le fasi osservate nell'oscillazione negativa.

Facendo appello all'idea che l'aumento di permeabilità della membrana andava ricondotto ai fenomeni di dissociazione di prodotti metabolici e all'assorbimento di ossigeno e di sostanze nutritive, Bernstein cercava di individuare quali elettroliti fossero coinvolti in questo processo e riservava un'attenzione speciale ai sali presenti nella fibra, in particolare a $K_2H \cdot PO_4$. Ammettendo che gli ioni positivi potassio e idrogeno passano senza difficoltà, mentre il gruppo negativo PO_4 non transita facilmente, Bernstein poneva le basi di una spiegazione elettrochimica della differenza di potenziale destinata a essere completata nel tempo con lo studio e l'individuazione di altri elettroliti coinvolti in questo processo.

Se si mettono a confronto le varie edizioni del manuale di fisiologia animale e umana di Bernstein, che uscirono tra la fine dell'Ottocento e i primi anni del secolo successivo, si evince lo strenuo sforzo dell'autore di reinterpretare il modello esplicativo ereditato dal maestro alla luce della rivoluzione chimica che si andava consolidando nelle università tedesche. Al di là della fedeltà all'ipotesi iniziale di du Bois, i testi di Bernstein venivano sistematicamente arricchiti e completati di appendici dedicate all'approfondimento dei fondamenti fisico-chimici della fisiologia umana derivati, oltre che dalla chimica degli alimenti, specialmente dalla teoria dei gas e dall'applicazione dei concetti di osmosi e diffusione alle membrane e ai fluidi organici. Bernstein aveva compilato anche una

tabella dei componenti chimici dell'organismo, proponendosi di accertare quali sostanze fossero implicate nel corso dell'attività muscolare. Dalla certezza che l'ossigeno si lega subito, provocando con ciò i fenomeni di dissociazione e ossidazione, Bernstein aveva intuito che le molecole contenenti ossigeno si trovano in uno stato così instabile che l'ossigeno liberato finisce per legarsi con altri composti meno precari. Tra le sostanze che sarebbero in grado di trasferire più facilmente l'ossigeno andavano annoverate quelle proteiche, capaci inoltre di legare questo gas, il quale a sua volta nel corso dell'attività muscolare, torna a rendersi libero e va a ossidare gruppi atomici non azotati. Si trattava pertanto di un processo ciclico, in quanto la proteina non verrebbe consumata, ma anzi, allo stato di riposo, potrebbe nuovamente legarsi all'ossigeno, ripristinando così una nuova molecola.

I segni esteriori del disturbo propagato

Lungo percorsi paralleli, nello stesso periodo, si sviluppava l'indagine neurofisiologica tra Oxford e Cambridge. Nei laboratori di ricerca di queste università era riservata particolare attenzione, più che alla generazione dell'impulso nervoso, soprattutto alla sua trasmissione sotto forma di "disturbo propagato". In questo contesto, un problema riguardava il rapporto che poteva essere stabilito tra l'intensità dello stimolo e quella dello stato di eccitazione, argomento peraltro già affrontato dai fisiologi tedeschi, i quali avevano cercato di chiarire se esiste un nesso tra l'aumento dello stimolo e quello della contrazione conseguente. A questo scopo, la sperimentazione veniva effettuata soprattutto sul muscolo gastrocnemio della rana e sul nervo che lo eccita.

Una nuova direzione era stata impartita a queste ricerche in seguito alle risultanze ottenute sul muscolo cardiaco dal già menzionato Henry Bowditch, fisiologo americano che negli anni 70 aveva collaborato a Lipsia nel laboratorio diretto da Carl Ludwig. Bowditch aveva rilevato che se uno stimolo applicato all'apice del cuore era in grado di suscitare una contrazione, la forza di quest'ultima restava costante anche allorquando aumentava l'intensità dello

stimolo¹⁸. Viceversa se questa diminuiva, a un certo punto era riscontrabile la brusca sparizione di ogni contrazione. Questo fenomeno era condensato nella legge “tutto o nulla” che ben presto, oltre che al muscolo cardiaco, venne applicata anche al muscolo scheletrico e alla fibra nervosa. Nel 1902 il neurofisiologo dell’università di Oxford Francis Gotch aveva dato un’interpretazione di questo fenomeno, riconducendolo all’ipotesi dell’aumento del numero delle fibre eccitate, piuttosto che all’aumento dell’ampiezza di risposta di ogni singola fibra¹⁹. Le sue ricerche furono riprese e completate da Lucas, il quale aveva organizzato a Trinity un laboratorio sperimentale particolarmente attrezzato e all’avanguardia. Dopo esser riuscito a ridurre all’incirca a una ventina il numero delle fibre eccitabili del muscolo dorso-cutaneo della rana, e averlo eccitato con uno stimolo elettrico, Lucas rilevava che la contrazione aumentava in modo discontinuo attraverso piccoli salti, il numero dei quali restava sempre minore o al massimo uguale al numero delle fibre eccitabili. Diventava così possibile stabilire una proporzionalità diretta tra l’intensità dello stimolo e il numero delle fibre eccitate²⁰.

Introdotta relativamente al muscolo cardiaco, come si è detto, la legge “tutto o nulla” sembrava conservare la propria validità anche nei confronti delle fibre muscolo-scheletriche e nervose. Eppure, a proposito delle fibre muscolari le cose si presentavano più complicate di quanto sembrava. A Oxford, infatti, Sherrington aveva osservato che il riflesso flessorio dell’arto posteriore del cane aumentava di ampiezza in corrispondenza con l’aumento dell’intensità dello stimolo. Perciò arrivava a concludere che all’aumento dell’intensità dello stimolo era proporzionale l’aumento della contrazione riflessa, sia in forza sia in ampiezza²¹. Un altro caso degno d’interesse era quello del grattarsi osservato nel cane. Si trattava di un atto riflesso nel quale la gradazione dell’intensità del riflesso si poteva ottenere per mezzo della gradazione dello stimolo.

Sulla scorta delle osservazioni condotte su questi due atti, flessorio e del grattarsi, Sherrington sosteneva che per quanto molti riflessi non presentino alcuna gradazione, altri aumentano (o dimi-

nuiscono) gradualmente secondo l'intensità dello stimolo.

D'altra parte, l'esperimento di Lucas che mirava ad accertare l'aumento discontinuo della contrazione secondo intervalli generalmente meno numerosi del numero delle fibre interessate, non poteva considerarsi conclusivo, ma costituiva soltanto una prova indiretta la quale, nondimeno, insieme con altre dimostrazioni, pareva "*ragionevolmente convincente*". Questo per lo meno era il parere di Edgar Adrian, che nei primi anni del Novecento aveva cominciato a collaborare a Cambridge sotto la guida di Lucas.

Nondimeno, un fenomeno osservato sulla fibra nervosa, nel 1885, dal fisiologo Nicholaj Wedensky dell'università di San Pietroburgo, metteva in evidenza che, mentre una serie di stimoli forti in rapida successione provocava un'unica contrazione iniziale, uno stimolo debole (o debolmente ricorrente) induceva invece uno stato di tetano continuato²². Quindi, a stimoli differenti, forti o deboli, potevano corrispondere cambiamenti nel disturbo propagato e nella sua conduzione. Queste osservazioni sembravano deporre a favore della tesi che la grandezza del disturbo propagato dipendesse dalla forza dello stimolo.

A rendere ancora più complicata la comprensione del rapporto tra stimolo ed eccitazione, contribuivano le osservazioni condotte sulle fibre affaticate o sotto narcosi. Nella seconda metà dell'Ottocento era una prassi consolidata, nei laboratori inglesi e continentali, impiegare fibre alterate, lese o sotto narcosi per misurare la trasmissione dell'impulso nervoso, affrontando così i problemi connessi a questo fenomeno. Una pratica diffusa consisteva nell'impiego della cosiddetta "camera a gas", introdotta nel 1872 da Alfred Grünhagen, mediante la quale una porzione di nervo di una preparazione nervo-muscolare veniva fatta passare sotto una campana di vetro riempita di gas narcotizzante al fine di verificare se uno stimolo applicato alla porzione di fibra, all'esterno o all'interno della camera, fosse in grado di provocare una contrazione nel muscolo collegato al nervo. Ben presto risultò evidente che, se la lunghezza della fibra era considerevole, l'azione del narcotico perdeva di efficacia, ma soprattutto che uno stimolo più forte aveva

maggiori probabilità di suscitare una risposta duratura. Infatti, laddove nel tratto narcotizzato sotto la campana della camera a gas uno stimolo debole non era in grado di evocare risposta, uno stimolo più forte non falliva l'obiettivo e anzi, in certi casi, riusciva persino a oltrepassare il tratto alterato.

Ora si trattava di combinare almeno tre ordini di fattori, e cioè la lunghezza del tratto di fibra sotto osservazione, il suo rapporto con la profondità dell'azione del narcotico e l'eventuale *decremento* dell'impulso lungo il passaggio nel nervo narcotizzato. Si capisce allora perché l'impiego di una fibra affaticata o narcotizzata appariva efficace. Questa metodica consentiva infatti di trovare risposte a due tipi di problemi²³. Il primo riguardava la conducibilità dell'impulso, in quanto le fibre alterate mettevano in luce la caratteristica del cosiddetto decremento, fenomeno che attirava l'attenzione degli sperimentatori in quanto metteva capo a due possibilità. Ora il decremento sembra avere carattere continuo e graduale fino all'estinzione dell'impulso, oppure poteva aver luogo un'estinzione rapida e subitanea, senza decremento. La differenza tra questi due esiti si rivelava fondamentale soprattutto ai fini della validità della legge "tutto o nulla". La possibilità di un decremento continuo si accordava infatti con l'ipotesi di una maggiore o minore intensità dell'impulso nervoso, variabile secondo la grandezza dello stimolo. Il fenomeno dell'estinzione senza decremento sembrava mostrare invece che l'impulso doveva avere una forma stereotipata, cioè essere di intensità invariabile, per l'appunto "esserci o non esserci", tutto o nulla.

Inoltre, non solo nel caso delle fibre lese o sotto narcosi, ma più in generale relativamente a *qualsiasi* fibra, era evidente che il passaggio di un impulso nervoso era seguito immancabilmente da un periodo di ineccitabilità del nervo, il quale si mostrava "refrattario" persino nei confronti degli stimoli più robusti. In altri termini, l'attività di una fibra eccitabile era seguita da un lasso di riposo forzato, già osservato a proposito del muscolo cardiaco. Lo stesso Wedensky si era espresso all'incirca in questi termini, allorché aveva notato che

Onda di eccitazione o disturbo propagato?

*se il periodo refrattario è più lungo di quello dell'intervallo tra gli stimoli, allora il secondo stimolo cade nel periodo di ripristino del primo, il terzo nel periodo di ripristino del suo predecessore; solo il primo stimolo appare efficace*²⁴.

Di qui discendeva il forte effetto “visibile” del solo primo stimolo e l'apparente inibizione degli altri, che cadono nel periodo refrattario dei precedenti.

Anche Adrian arrivava a concludere che il periodo refrattario doveva essere “*una conseguenza invariabile del passaggio di un disturbo*”²⁵, qualsiasi fosse la grandezza del disturbo e la condizione del tessuto in cui si propagava. Mentre tuttavia questo effetto era una condizione universale, osservabile in qualsiasi fibra, normale o lesa, la relazione “tutto o nulla” non vantava questo carattere assoluto, giacché nel caso delle fibre affaticate si era visto che l'ampiezza del disturbo propagato dipendeva dall'intensità dello stimolo: una stimolazione particolarmente intensa sortiva l'effetto di oltrepassare il tratto leso, procedendo fino alla sua naturale estinzione.

A ordinare questo quadro concettuale alquanto ingarbugliato avrebbe provveduto Adrian stesso nel 1913, intervenendo con la spiegazione dell'effetto Wedenski. Adrian osservava infatti che il nervo sciatico della rana contiene molte fibre con funzioni differenti e che non era verosimile che queste fibre riuscissero a recuperare tutte nello stesso momento la propria funzionalità, dopo il periodo refrattario. Pertanto era probabile che stimoli deboli riuscissero a eccitare disturbi propagati nelle fibre che avevano ripristinato rapidamente la propria eccitabilità, dopo il passaggio di un precedente impulso. Al contrario, uno stimolo robusto si situerebbe “al di sopra” del valore-soglia di quelle fibre che ristabiliscono più lentamente la propria eccitabilità, suscitando tuttavia una risposta elettrica intensa in quelle che hanno già superato la fase refrattaria.

Per tutto il primo decennio del Novecento i fisiologi inglesi si mostrarono sensibili nei confronti di una serie di interrogativi che ruotavano intorno alla questione se uno stimolo forte riusciva a far

passare un impulso attraverso un tratto leso, laddove uno stimolo debole falliva. E se, come gli esperimenti della camera a gas sembravano dimostrare, sussisteva questa possibilità, perché uno stimolo intenso era in grado di eccitare un impulso dotato di una migliore conducibilità rispetto a uno suscitato da uno stimolo debole? La risposta definitiva a questo quesito sarebbe stata offerta ancora da Adrian nel 1914 con una dimostrazione ritenuta conclusiva, secondo la quale un nervo può essere eccitato da stimoli “minimi”. Mutando l’intensità dello stimolo, l’unica variabile che poteva essere introdotta era data dal numero delle fibre. Uno stimolo intenso riguardava un numero maggiore di fibre che recuperavano la propria conducibilità secondo tempi differenti, una volta superato il periodo refrattario²⁶.

Conclusione

Partendo da metodiche impiegate nel secondo Ottocento nei laboratori continentali da parte di fisiologi che pure erano interessati a svelare i meccanismi generativi dell’impulso nervoso, e a misurarne i tempi di trasmissione, gli scienziati inglesi apparivano maggiormente intenti a studiare il rapporto tra lo stimolo e la sensazione, e soprattutto a verificare come mai impulsi di forma stereotipata e discreta potessero dar origine al *continuum* della sensazione.

D’altra parte, non soltanto Sherrington, ma persino Lucas, il quale aveva applicato il principio “tutto o nulla” alle fibre nervose motorie, sembrava dubitare che questa legge riuscisse a rendere ragione dell’estrema variabilità della gradazione osservabile soprattutto nei nervi sensori. Nell’edizione postuma, del 1917, curata da Adrian, dell’opera *The Conduction of the Nervous Impulse*, Lucas ammetteva che l’idea di una gradazione dipendente unicamente dal numero delle fibre eccitate sembrava “inadeguata” a spiegare le ampie variazioni dell’intensità delle sensazioni di cui si ha esperienza, specialmente nel caso di quelle acustiche e visive²⁷.

Purtroppo la morte prematura, nel 1914, avrebbe impedito a Lucas di condurre ulteriori ricerche in questo campo. Il suo programma di ricerca fu ripreso e ampliato da Adrian che, oltre al

numero delle fibre coinvolte nel processo di conduzione di una serie di impulsi, cominciò a prendere in considerazione anche il *numero degli impulsi* evocati da uno stimolo in una determinata unità temporale. Nondimeno Lucas e Adrian restavano convinti che il processo della conduzione nei nervi sensoriali non differisse da quello nei nervi motori, e quindi che la legge “tutto o nulla” mantenesse intatta la propria validità per entrambi i tipi di fibre nervose.

Proseguendo nell'ambito degli studi sperimentali del maestro Lucas, Adrian poneva le basi per le indagini degli anni 20 che, nel quadro di un paradigma di ricerca in parte modificato, e certamente approfondito, avrebbero condotto a convalidare la tesi dell'identità tra disturbo propagato e fenomeno elettrico, ma anche a stabilire l'idea dell'ampiezza costante degli impulsi che possono variare sotto il profilo della *frequenza*, secondo l'intensità dello stimolo²⁸. All'aumento dell'intensità della stimolazione corrispondeva l'aumento della frequenza di scarica, senza alcuna modifica né dell'ampiezza né della durata di ogni singolo impulso. Con l'introduzione del fattore “frequenza” si apriva la strada verso le ricerche del nuovo secolo, che avrebbero condotto alla concezione del sistema nervoso inteso come “lettore” di un codice di impulsi attraverso i quali è trasmessa l'informazione sensori-motoria²⁹. Dall'onda di eccitazione al disturbo propagato, al fenomeno elettrico e, infine, al messaggio nervoso: attraverso questi passaggi si preparava il terreno per un'autentica rivoluzione anche nelle neuroscienze.

BIBLIOGRAFIA E NOTE

1. MÜLLER J., *Handbuch der Physiologie des Menschen für Vorlesungen*. Coblenz, Hölscher, 1937, vol. I, p. 55 sgg.
2. DU BOIS-REYMOND E., *Untersuchungen über thierische Elektrizität*. Berlin, Reimer 1848-49, 2 voll.
3. BERNSTEIN J., *Über den zeitlichen Verlauf der negativen Schwankung des Nervenstroms*. Archiv für die gesammte Physiologie des Menschen und der Thiere, I, 1868, pp. 173-207; ID., *Untersuchungen über den Erregungsvorgang im Nerven- und Muskel-systeme*. Heidelberg, Winter 1871, cap. I.

4. DU BOIS-REYMOND E., op. cit. nota 2, vol. I, p. 682.
5. BERNSTEIN J., *Elektrobiologie. Die Lehre von den elektrischen Vorgängen im Organismus*. Braunschweig, Vieweg, 1912.
6. ID., *Lehrbuch der Physiologie des Thierischen Organismus, im speciellen des Menschen*. Stuttgart, Enke, 1894, p. 361 sgg.
7. *Ivi*, p. 358.
8. *Ivi*, p. 359.
9. L'esposizione della teoria di du Bois nei termini di un'onda di eccitazione intesa come movimento molecolare fu avanzata da Bernstein a partire dalle cit. *Untersuchungen* del 1871 e, praticamente senza soluzione di continuità, fu mantenuta fino alla formulazione della teoria della membrana.
10. HERMANN L., *Untersuchungen über den Stoffwechsel der Muskeln ausgehend von des Gaswechsel derselben*. Berlin, 1867; ID., *Weitere Untersuchungen über die Ursache der elektro-motorischen Erscheinungen an Muskeln und Nerven*. Archiv für die gesammte Physiologie des Menschen und der Thiere, III, 1870, p. 15; *Grundriss der Physiologie des Menschen*. Berlin, 1870³, pp. 233-39.
11. PFLÜGER E., *Beiträge zur Lehre von Respiration, I: Über die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen*. Archiv für die gesammte Physiologie des Menschen und der Thiere, X, 1875, pp. 251-371.
12. BERNSTEIN J., *Lehrbuch...* op. cit. nota 6, p. 499 sgg.
13. *Ivi*, p. 360.
14. OSTWALD W., *Elektrische Eigenschaften halbdurchlässiger Scheidewände*. Zeitschrift für physikalische Chemie, VI, 1890, pp. 71-82; NERNST W., *Zur Kinetik der in Lösung befindlichen Körper*. Zeitschrift für physikalische Chemie und Physik, II, 1888, pp. 613-37.
15. Cfr. PFEFFER W., *Osmotische Untersuchungen. Studien zur Zellmechanik*. Leipzig, Engelmann, 1877.
16. OSTWALD W., op. cit. nota 14, p. 80.
17. Per una ricostruzione di questo filone di ricerche, cfr. PICCOLINO M. e BRESADOLA M., *Rane, torpedini e scintille: Galvani, Volta e l'elettricità animale*. Torino, Bollati Boringhieri, 2003.
18. BOWDITCH H.P., *Über die Eigenthümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen*. Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig, VI, 1872, pp. 139-76.
19. GOTCH F., *The Submaximal Electrical Response of Nerve to a Single Stimulus*. Journal of Physiology, 1902; XXVIII: 395-416.
20. LUCAS K., *On the Gradation of Activity in a Skeletal Muscle Fibre*. *ivi*, XXXIII, 1905, pp. 125-37; ID., *The 'All or None' Contraction of the Amphibian Skeletal*

Onda di eccitazione o disturbo propagato?

Muscle Fibre. ivi, XXXVIII, 1909, pp. 113-33.

21. SHERRINGTON C.S., *The Integrative Action of the Nervous System*. Yale University Press, New Haven, 1906, p. 71 e sgg.
22. Cfr. LUCAS K., *On the Transference of the Propagated Disturbance from Nerve to Muscle with Special Reference to the Apparent Inhibition Described by Wedensky*. *Journal of Physiology* 1911; XLIII: 47; ADRIAN E. D., *Wedensky Inhibition in Relation to the 'All-or-None' Principle in Nerve*. ivi, XLVI, 1913, pp. 384-412.
23. Su questo tema, cfr. LUCAS K., *The Conduction of the Nerve Impulse*. ADRIAN E.D. (a cura di), Longman, London, 1917, p. 19 sgg.
24. Cit. in LUCAS K., *On the Transference...* op. cit. nota 22, pp. 47-48.
25. ADRIAN E.D., *Wedensky Inhibition...* op. cit. nota 22, p. 405.
26. ID., *The All or None Principle in Nerve*. *Journal of Physiology* 1914; XLVII: 460-74.
27. LUCAS K., *The Conduction of the Nervous Impulse*. Op. cit. nota 23, p. 15.
28. Cfr. ADRIAN E.D. e ZOTTERMAN Y., *The Impulses Produced by Sensory Nerve Endings*. pt. III: *Impulses Set up by Touch and Pressure*. *Journal of Physiology*, 1926; LXI: 465-83.
29. ADRIAN E. D., *The Basis of the Sensation: the Action of the Sense Organs*. London, Christophers, 1928.

Correspondence should be addressed to:

Germana Pareti, Dipartimento di Filosofia, Università di Torino, via S. Ottavio 20, 10124 Torino, I.