

DISCORSO  
DEL  
Prof. RAGNAR GRANIT  
*PREMIO SAINT VINCENT 1961*

SAINT VINCENT  
11 GIUGNO 1961

EDIZIONI MINERVA MEDICA

*Signor Presidente,  
Membri dell'Accademia, Signore e Signori*

Il grande onore che questa augusta Accademia mi ha conferito, mi rende contemporaneamente felice e profondamente grato. Ho avuto modo anche di considerare fino a che punto i miei studi siano stati influenzati dalle ricerche italiane nello stesso settore scientifico, o abbiano avuto punti di contatto comuni in un felice e fecondo incontro.

Infatti è incitamento constatare come la scienza non sia limitata dai confini di stato: d'altra parte questo non è un fatto nuovo, ma ancora una volta il nostro caso si presta a dimostrarlo.

Permettetemi intanto di presentarvi alcuni dei nostri maggiori risultati nel settore generale della regolazione motoria inquadrata in ciò che è stato fatto in questo Paese.

\* \* \*

E' ben noto come alcune delle più importanti pubblicazioni fin'ora conosciute sugli apparati muscolari terminali, siano state quelle di Ruffini e Golgi verso la fine del secolo scorso. Particolare argomento di studio di Ruffini furono le fibre muscolari, ma egli scrisse anche un lavoro sui così detti organi tendinei di Golgi.

Verso il 1949 mi resi conto che benchè avessi una vasta conoscenza sui riflessi degli afferenti muscolari, dovuta in gran parte a Sherrington ed alla sua scuola, ed avessimo importanti dati circa le proprietà degli apparati muscolari terminali per merito dei lavori di Adrian e Zottermann e di Bryan Matthews, non sapevamo praticamente nulla sul ruolo di questi organi sensoriali nella regolazione motoria.

A che cosa servono i fusi e quale è il ruolo degli organi tendinei del Golgi?

Fu così che diedi inizio alle mie ricerche sperimentali.

E' impossibile dare un rendiconto completo degli sviluppi di tali studi del nostro laboratorio e di altrove; mi limiterò pertanto ad alcune osservazioni di carattere generale.

Noi cominciammo a dimostrare che gli organi tendinei di Golgi erano dei regolatori di tensione negli estensori i quali servono a frenare la contrazione e impediscono al tempo stesso a questi grossi muscoli di produrre eccessiva tensione. Nello stesso tempo la loro scarica stimola gli antagonisti flessori a contrarsi.

Si avrebbe la stessa funzione, nel tempo stesso facilitando il momento critico di entrata in funzione (dei muscoli adeguati). Le fibre muscolari apparvero più interessanti. Sherrington, con gli esperimenti sulla degenerazione, nel 1894 aveva dimostrato che le grandi fibre dei fusi muscolari dei mammiferi erano di natura afferente. Il primo a dimostrare con convincenti esperimenti sulla degenerazione — nel 1897 — che i fusi muscolari erano provvisti anche di una innervazione fu Cipollone. « Troviamo degenerate le sottili fibre midollate e le terminazioni a forma di placche; perfettamente conservate le fibre midollate grosse e le ricche terminazioni del rigonfiamento fusiforme. Dunque si può con sicurezza affermare che le prime sono fibre e terminazioni motrici, le seconde sono fibre e terminazioni di senso ».

Nel nostro laboratorio Leksell nel 1945 aveva ottenuto prove fisiologiche definitive sul fatto che le regioni polari muscolari di fusi si contraevano in risposta a stimolazione selettiva delle sottili fibre che egli chiamò gamma fibre dalla loro velocità di conduzione (secondo lo schema di Erlanger-Gasser). Queste ricerche sono state ulteriormente elaborate da Kuffler e collaboratori. Il nuovo problema che si parava dinanzi a noi perciò era: quale utilizzazione faceva l'organismo di un siffatto complicato sistema? Le fibre muscolari sono parallele al muscolo principale e pertanto sono rilassate e messe a riposo dalle contrazioni del muscolo principale.

E' possibile che la loro propria innervazione motoria esista soltanto per farle contrarre con il muscolo principale come avevano pensato Kuffler e Hunt?

Che tale complessa organizzazione del meccanismo giochi semplicemente questo ruolo sembra troppo elementare.

Nel 1927 il Prof. Rossi di Firenze aveva preso in considerazione questo problema e concluso che il maggior compito della regolazione motoria delle fibre muscolari era di coordinare il riflesso posturale.

Cerchiamo di capire cosa ciò significhi.

L'ipotesi era basata sul postulato che i fusi muscolari e non gli organi tendinei di Golgi provocassero lo stimolo per il riflesso di stiramento. Ciò fu da noi dimostrato essere corretto nel 1950. Dal lavoro di Liddell e Sherrington era noto che l'allungamento del muscolo quale è quello che si ha sotto l'influenza della gravità, contrae in via riflessa il muscolo per controbilanciare lo stiramento. E' questa la ragione per cui l'animale può mantenere la posizione eretta. L'idea di Rossi di cui all'epoca delle nostre osservazioni non eravamo

a conoscenza, era che i centri nervosi, attraverso le efferenti gamma fusali contraessero lievemente le regioni polari muscolari di questi organi di senso, rendendoli più sensibili allo stiramento modesto. Così, se i fusi hanno sufficiente sensibilità, essi possono automaticamente entrare nel riflesso proprio, come è necessario per controbilanciare la gravità. Questa ingegnosa ipotesi perciò indicava nei fusi il compito di controllo della postura. Penso che possiamo dire di aver confermato ciò: una importante conseguenza dell'ipotesi di Rossi era di poter dimostrare che i fusi muscolari sono sotto il controllo dei centri motori centrali. Questa evidenza fu data in un lavoro di Birger Kaada e da me stesso nel 1952. Fra l'altro, la nostra dimostrazione di un controllo cerebrale sugli organi di senso stimolò diversi laboratori ad affrontare la questione generale del controllo discendente degli organi di senso, questione questa che al momento sta diventando un interessante campo di ricerca.

Era noto da tempo che il tronco cerebrale contiene importanti centri per il controllo del tono. Una sezione attraverso il tronco provoca la rigidità decerebrata.

Moruzzi e Magoun, nel loro classico lavoro del 1949, richiamarono l'attenzione sull'importanza del tronco cerebrale nella genesi di quel complesso fenomeno noto come « risveglio ».

In realtà, questa stessa parte del cervello influenza fortemente l'attività delle fibre efferenti gamma, come hanno dimostrato le ricerche condotte nel nostro laboratorio da C. von Euler e Söderberg, dalle quali risulta che quando l'animale viene svegliato le fibre efferenti gamma entrano in azione automaticamente innescando così il tono posturale; mentre per contro quando l'animale inizia a dormire le fibre efferenti gamma cessano di scaricare impulsi.

Un altro postulato dell'ipotesi di Rossi è che i riflessi posturali dovrebbero essere assenti quando è interrotto l'anello passante attraverso i fusi muscolari se effettivamente essi dipendono dal controllo esercitato dalle fibre efferenti gamma.

Nel 1953 noi assieme ad Eldred e Merton potemmo stabilire che tale postulato rispondeva a realtà nel caso dei riflessi posturali provocati dai movimenti del capo.

Allo scopo di controllare un particolare aspetto delle nostre conclusioni — ed uno derivato dalle ipotesi di Rossi —, cioè che una forte componente nella genesi della rigidità da decerebrazione sia costituita dalla esaltazione del controllo operato dalle fibre efferenti

gamma con conseguente iperattività da parte dei fusi muscolari, Peter Matthews in un lavoro condotto nel 1958 assieme a Rushworth cocainizzarono selettivamente le fibre efferenti gamma del muscolo soleo nell'animale decerebrato provocando la scomparsa del riflesso iperattivo da stiramento dello stesso muscolo. Molti anni prima Sherrington aveva dimostrato che la rigidità dell'animale decerebrato scompare con la deafferentazione. Le teorie di origine centrale della rigidità da decerebrazione si dimostrarono insufficienti a spiegare questo fatto, laddove invece noi oggi possiamo renderci facilmente conto che la scomparsa della rigidità rappresenta una conseguenza diretta della interruzione dell'ansa gamma. In effetti noi abbiamo trovato che la rigidità da decerebrazione possiede una fortissima componente costituita da crampo dei fusi provocata dall'eccessiva attività delle fibre gamma-efferenti.

In realtà può apparire con un netto distacco dai concetti classici il fatto di far dipendere la contrazione del muscolo causata centralmente da un arrangiamento rivelatore di lunghezza come il fuso muscolare indovato nel muscolo stesso, essendo noi abituati a pensare le contrazioni muscolari soltanto come effetti diretti delle vie piramidali o extrapiramidali sui motoneuroni o sulle rispettive cellule premotorie. Ma certamente questo meccanismo è un modo sensibilissimo non solo di controllo del tono posturale, ma anche di rendere abile il muscolo ad adattarsi ai compiti più differenti, come per esempio il sollevamento di un grosso peso o il suonare un pianoforte.

Per ogni compito vi deve essere una lunghezza ottimale del fuso che deve essere regolabile, perchè altrimenti quest'organo avrebbe potuto essere indipendente e disposto in parallelo con le altre fibre muscolari.

Per evidenti ragioni noi non possiamo addentrarci in questo problema ulteriormente e non vi è dubbio che il fuso muscolare può essere importante per molti altri aspetti ancora sconosciuti.

Io credo che questi risultati e queste idee rivestono un certo interesse per l'analisi degli studi della locomozione come per esempio per varie forme di spasticità e di rigidità e molto lavoro clinico si è svolto su queste direttrici successivamente in diversi posti. Non vi è dubbio che risulterà molto utile il sapere che tali disturbi possono interessare due sistemi motori invece che uno soltanto, cioè le ordinarie fibre motorie e l'anello che si realizza attraverso le fibre efferenti-gamma del fuso.

Per quanto riguarda il nostro animale d'esperimento, cioè il gatto decerebrato, noi ci ponemmo la questione se i neuroni motori del muscolo principale fossero tutti dello stesso tipo o se per caso quelli interessati nel tono posturale formassero un sistema speciale. Proprio in questo animale questa seconda ipotesi si dimostrò quella corrispondente alla realtà, poichè i neuroni-motori tonici hanno aconi efferenti più fini e velocità di conduzione più lenta ed inoltre essi sono particolarmente abbondanti nei muscoli rossi come per esempio il soleo ed il crurale.

Questi neuroni motori tendono a scaricare impulsi tonicamente a bassa frequenza come era stato notato già nel 1929 da Denny-Brown nel laboratorio di Sherrington.

Dalla facilità con cui la scarica di impulsi compare nei neuroni tonici motori in seguito a stiramento noi abbiamo dedotto che essi hanno dense connessioni con le fibre efferenti dei fusi, fatto questo confermato dalle dimostrazioni per mezzo di registrazioni intracellulari di Eccles e Lundberg. Questi Autori dimostrano anche che i neuroni motori tonici possedevano potenziali postumi positivi di lunga durata, una proprietà questa che presupponeva una depressione della eccitabilità di lunga durata; Eccles e Lundberg ritengono che i lunghi potenziali postumi spieghino la bassa frequenza di scarica dei moto neuroni tonici; ciò potrebbe anche essere vero, ma noi abbiamo tenuto presente un'altra possibilità studiando le collaterali ricorrenti di Bolgi che sono una specie « feed-back » negativo con effetto sugli aconi efferenti dei neuroni motori, noi trovammo che la inibizione ricorrente era particolarmente spiccata sui neuroni motori, fatto questo da allora in poi confermato da altri ed anche nel laboratorio Camberra; di conseguenza noi ritenemmo che questo fenomeno potesse spiegare la bassa frequenza di scarica di questi neuroni.

L'interpretazione più verosimile sembra essere quella che si basa su una cooperazione della inibizione ricorrente con la iperpolarizzazione postuma col risultato di diminuire la frequenza di scarica. Un terzo fattore, risulta dalle recenti ricerche di Frank e di Fuortes e dal nostro stesso Istituto ed è rappresentato dal fatto che con ogni probabilità i neuroni motori tonici richiedono una forte depolarizzazione per produrre effetti relativamente piccoli sulla frequenza di scarica.

Nell'insieme è interessante vedere il gran numero di meccanismi fisiologici efferenti e muscolari, che si sono sviluppati in modo da integrarsi ed adattarsi vicendevolmente l'uno all'altro, allo scopo di realizzare i compiti connessi con il controllo posturale.

Io ne ho menzionati soltanto alcuni di essi, ma già sufficiente per dimostrare che le premesse ideative hanno un valore creativo e tutto l'insieme sembra molto concreto.

Per esempio uno avrebbe potuto definire come un errore tecnico l'eventuale presenza di collaterali ricorrenti del Golgi nelle fibre efferenti-gamma, poichè queste collaterali debbono svolgere la loro azione a frequenze elevate.

Noi studiammo questo punto con Pascoe nel 1957, ma mai ci riuscì di dimostrare un'inibizione ricorrente per una qualunque delle fibre efferenti-gamma.

Le collaterali ricorrenti di Golgi hanno concentrato la mia attenzione negli ultimi due anni e gli esperimenti sono stati condotti in modo strettamente quantitativo, per questa ragione è piuttosto difficile spiegare i risultati senza l'ausilio delle diapositive e della lavagna.

Alcuni di voi possono avere familiarità con il fenomeno della inibizione laterale presente nell'occhio del granchio, *Limulus*, come è stato chiarito da Artline e dai suoi collaboratori nell'Istituto Rockefeller.

Se si illumina un omatillum esso inibisce i suoi vicini con un processo strettamente proporzionale alla frequenza dei suoi impulsi. Noi abbiamo trovato che esattamente la stessa legge è valida per i neuroni motori sotto l'effetto dell'inibizione ricorrente che loro stesse naturalmente producono scaricando. Proprio come avviene nel *Limulus*, dove si può dimostrare che l'inibizione è un mezzo per produrre un meccanismo di contrasto, così anche nei neuroni motori l'inibizione ricorrente assicura un tipo di contrasto motorio in quanto esso sopprime la frequenza di scarica attorno ad una zona attiva.

E' questo il punto, Signor Presidente, dove io credo è meglio porre fine a questo discorso per non approfittare dell'attenzione di questo eletto auditorio.

E' difficile fare una trattazione completa quando i risultati sono specifici e se dovesse esporre tutto l'affascinante problema delle collaterali ricorrenti del Golgi dovrei scendere nei maggiori dettagli. Queste collaterali sono delle formazioni importanti da quando Ramon y Cajal ne dimostrò la presenza in numerosi centri nervosi. I moto neuroni tonici ci appaiono con uno « steady state » di scarica riflesso necessario per uno studio quantitativo della inibizione ricorrente.

Noi siamo attualmente nella situazione che circuiti del tipo di cui io ho riferito possono essere studiati quantitativamente.

---