

Prima di fare questo esaminiamo le caratteristiche strutturali e funzionali dei due tipi cellulari che compongono il sistema nervoso: i neuroni e le cellule gliali.

POTENZIALE D'AZIONE

IL NEURONE

Il **soma** neuronale possiede una bassa densità di canali del Na^+ e del K^+ e quindi non è in grado di condurre potenziali d'azione.

I **dendriti** presentano un'alta densità di canali voltaggio-dipendenti e la loro funzione primaria è quella di raccogliere i segnali sinaptici che provengono da uno o più neuroni presinaptici e di trasferirli nella regione di integrazione del neurone, il soma.

Il **monticolo assonico** presenta un'alta densità di canali del Na^+ e del K^+ ed è la zona del neurone dove si generano i potenziali d'azione.

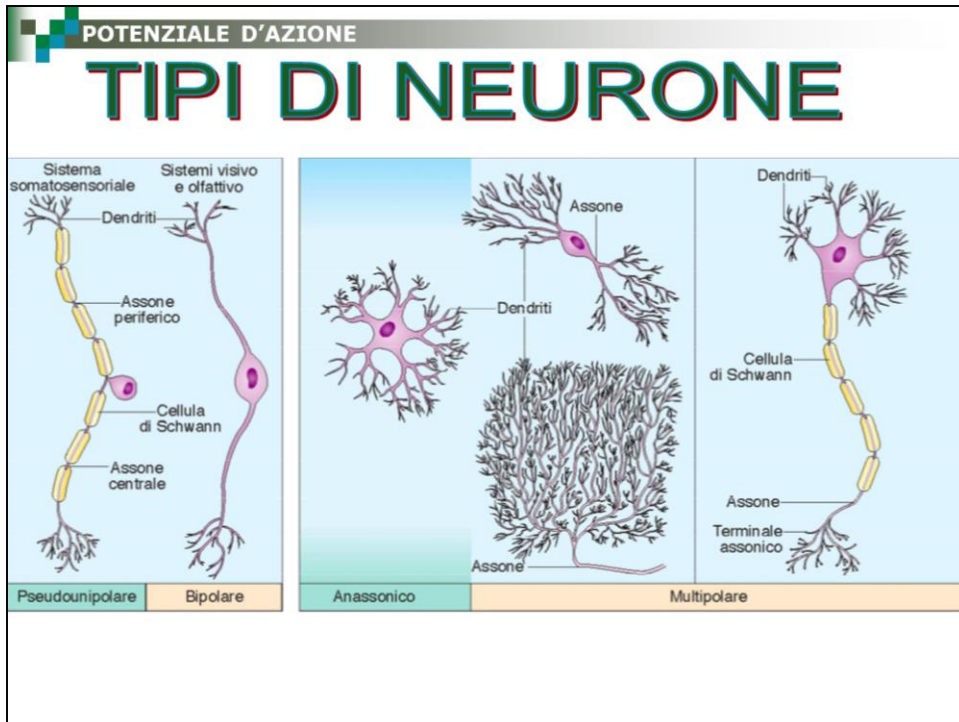
L'**assone** è specializzato nella conduzione dei segnali del tipo tutto-o-nulla e direziona i segnali elettrici in uscita verso le cellule bersaglio.

Il neurone è l'unità funzionale del sistema nervoso.

Il neurone possiede un soma che svolge funzioni comuni a qualsiasi altra cellula, un nucleo, organuli che regolano l'attività cellulare e un ampio citoscheletro in comunicazione con i dendriti e l'assone. Il soma neuronale possiede una bassa densità di canali del Na^+ e del K^+ e quindi non è in grado di condurre potenziali d'azione.

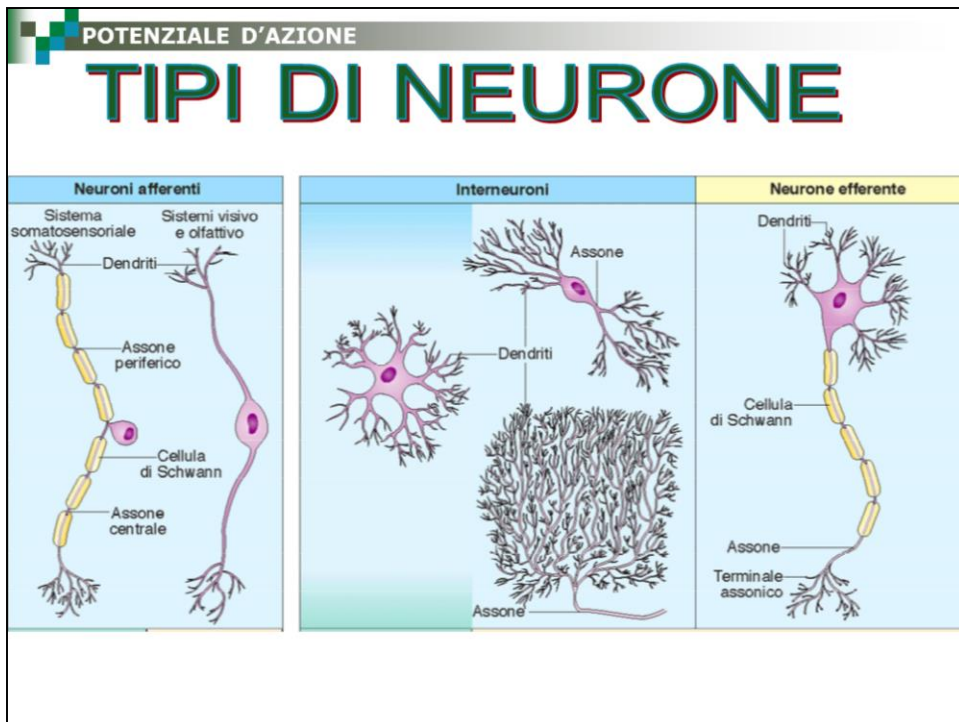
I dendriti sono strutture molto sottili e ramificate che ricevono segnali in entrata da un recettore sensoriale o da un numero variabile di neuroni con i quali sono interconnessi attraverso terminazioni sinaptiche. La funzione primaria dei dendriti è quella di raccogliere i segnali sinaptici che provengono da uno o più neuroni presinaptici e di trasferirli nella regione di integrazione del neurone, il soma. I dendriti presentano un'alta densità di canali voltaggio-dipendenti.

Gli assoni originano dal monticolo assonico che è una speciale regione somatica dove sono espresse alte densità di canali del Na^+ e del K^+ . Il monticolo assonico è quindi la zona del neurone dove si generano i potenziali d'azione. L'assone è invece la parte del neurone specializzata nella conduzione dei segnali del tipo tutto-o-nulla e direziona i segnali elettrici in uscita verso le cellule bersaglio. Nella sua parte finale l'assone si ramifica in un numero variabile di terminazioni dove il segnale elettrico viene convertito in un segnale chimico, viene cioè rilasciato un neurotrasmettitore.



Dal punto di vista strutturale si possono distinguere assoni:

- 1) pseudounipolari, in cui assone e dendriti si fondono creando un unico lungo processo (caratteristici di tutti i gangli spinali e della gran parte dei gangli sensitivi dei nervi encefalici);
- 2) Bipolari, possiedono un unico assone e un dendrite (es. i neuroni sensitivi che stanno nell'epitelio olfattorio della mucosa nasale, i neuroni sensitivi della retina ed i neuroni acustici dell'orecchio interno);
- 3) Multipolari, hanno un assone e vari dendriti (caratteristici della corteccia cerebrale);
- 4) Anassonici, sono formati solo da dendriti senza un assone bene definito (tipici del SNC).

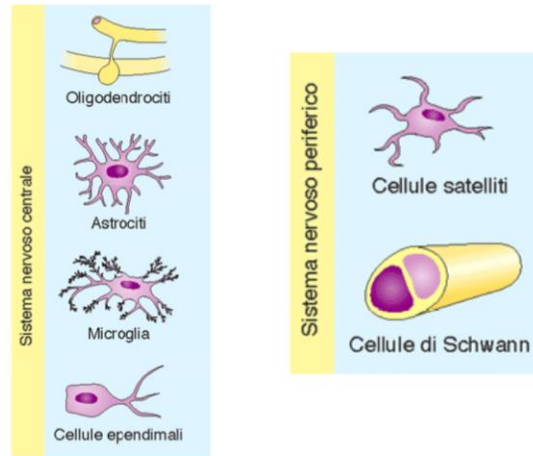


Dal punto di vista funzionale si distinguono in:

1. Neuroni afferenti (sensitivi) o **nervi afferenti**, sono fibre che portano gli impulsi nervosi dai recettori sensoriali che si trovano in periferia verso il sistema nervoso centrale, che trasportano, quindi, l'informazione su temperatura, pressione, dolore, luce e altri stimoli, dai recettori sensitivi periferici verso il SNC e possono avere forma pseudounipolare o bipolare (come nei neuroni sensitivi della vista e dell'olfatto)
2. Interneuroni interamente sviluppati nel SNC e presentano ramificazioni molto complesse. Formano sinapsi con molti neuroni del snc e hanno forme molto varie. Controllano il passaggio delle informazioni che arrivano dai recettori periferici e sono dirette verso il SNC.
3. Neuroni efferenti sono le vie nervose che trasportano il messaggio neurale dal sistema nervoso centrale verso la periferia e possiedono un soma molto sviluppato, un largo numero di dendriti e un assone che trasporta i segnali elettrici generati dal SNC verso gli organi effettori (muscoli scheletrici o muscoli lisci).

NEUROGLIA

Le cellule gliali non partecipano direttamente alla genesi del potenziale d'azione ma svolgono un'azione importante per sostenere fisicamente i neuroni. Partecipano anche all'omeostasi del liquido extracellulare eliminando l'eccesso di K^+ che si accumula nel liquido extracellulare durante l'attività dei neuroni.



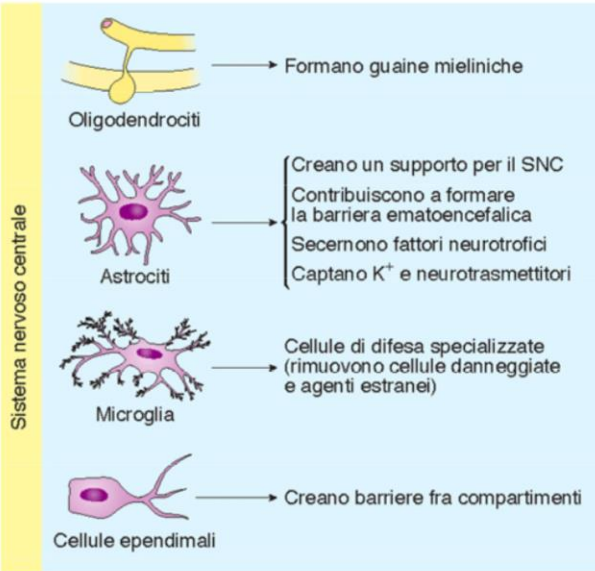
Le cellule gliali o neuroglia svolgono molteplici funzioni e sono molto più numerose dei neuroni (anche fino ad un rapporto 50:1 in alcune zone del cervello).

Non partecipano direttamente alla genesi del potenziale d'azione ma svolgono un'azione importante per sostenere fisicamente i neuroni. Partecipano anche all'omeostasi del liquido extracellulare eliminando l'eccesso di K^+ che si accumula nel liquido extracellulare durante l'attività dei neuroni.

Il SNC ne contiene 4 tipi: oligodendrociti, astrociti, microglia e cellule ependimali.

Il SNP contiene due tipi di cellule gliali, le cellule di Schwann e le cellule satelliti

NEUROGLIA



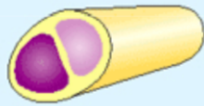
NEUROGLIA

Sistema nervoso periferico



Cellule satelliti

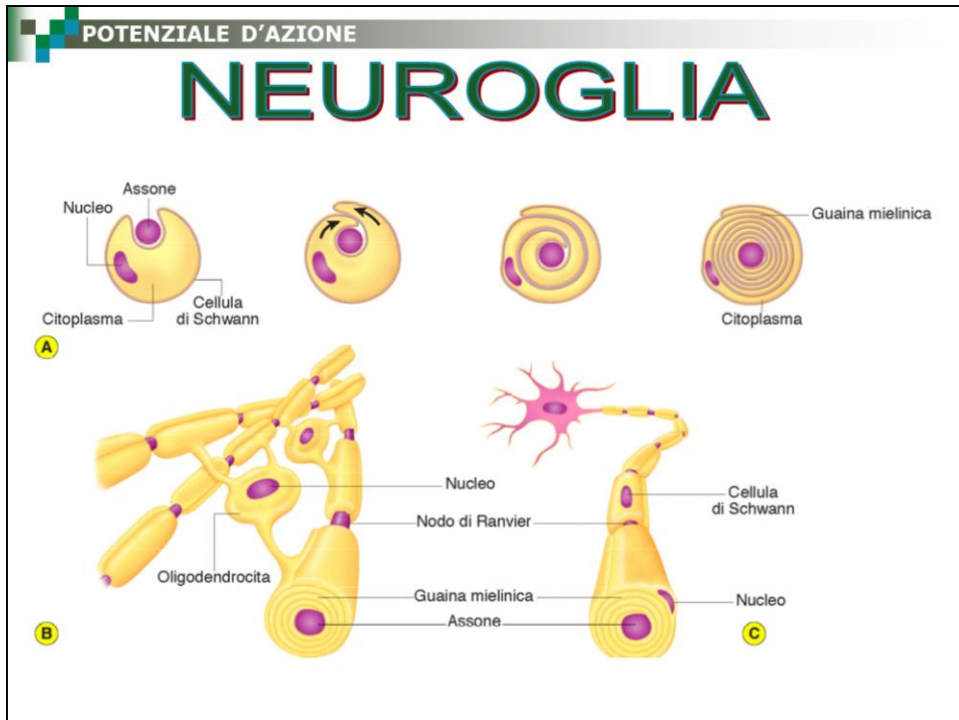
→ Sostengono i corpi cellulari



Cellule di Schwann

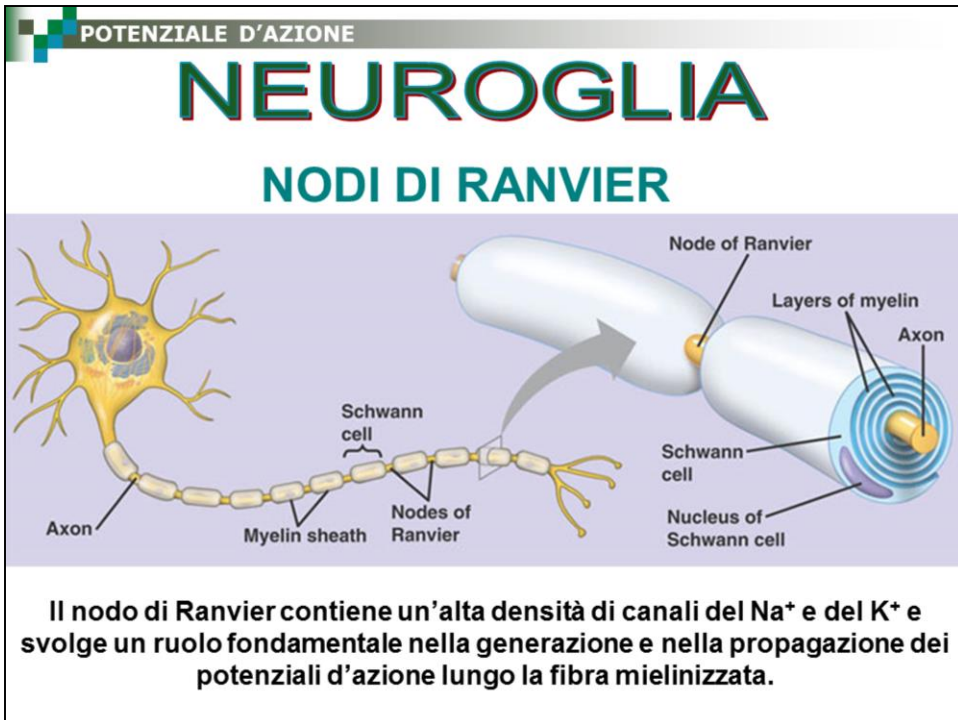
→ Secernono fattori neurotrofici

→ Formano guaine mieliniche

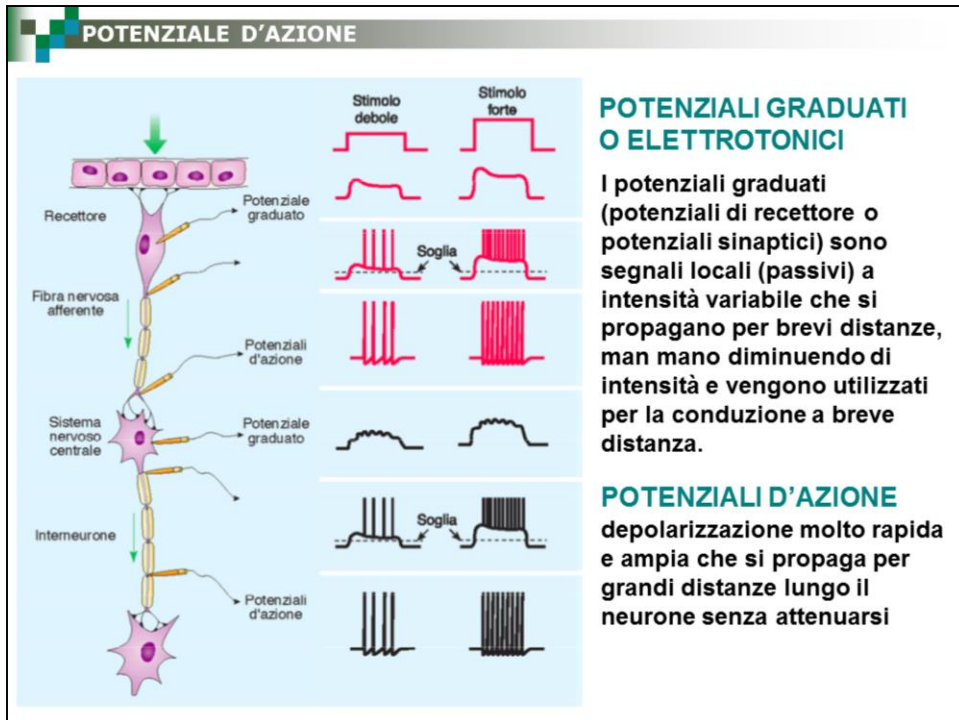


Le cellule di Schwann del snp e gli oligodendrociti del snc sostengono meccanicamente i neuroni e li isolano elettricamente formando la guaina mielinica, composta da strati multipli di membrana. Infatti la guaina mielinica si forma a seguito di ripetuti avvolgimenti che le cellule di Schwann e gli oligodendrociti effettuano attorno agli assoni.

Mediante la mielina è formata da 25 avvolgimenti e quindi 50 strati di membrana, ma esistono neuroni rivestiti anche da 160 avvolgimenti. Nel snc un oligodendrocita riveste più assoni mentre nel snp la cellula di Schwann accoglie un solo assone ricoprendo l'assone per circa 1-1,5 mm. A intervalli regolari, tra una cellula di Schwann e l'altra l'assone rimane scoperto per circa 3 μm (nodo di Ranvier). Il nodo di Ranvier contiene un'alta densità di canali del Na^+ e del K^+ e svolge un ruolo fondamentale nella generazione e nella propagazione dei potenziali d'azione lungo la fibra mielinizzata. Un neurone periferico lungo circa 50 cm può essere ricoperto da circa 500 cellule di Schwann.

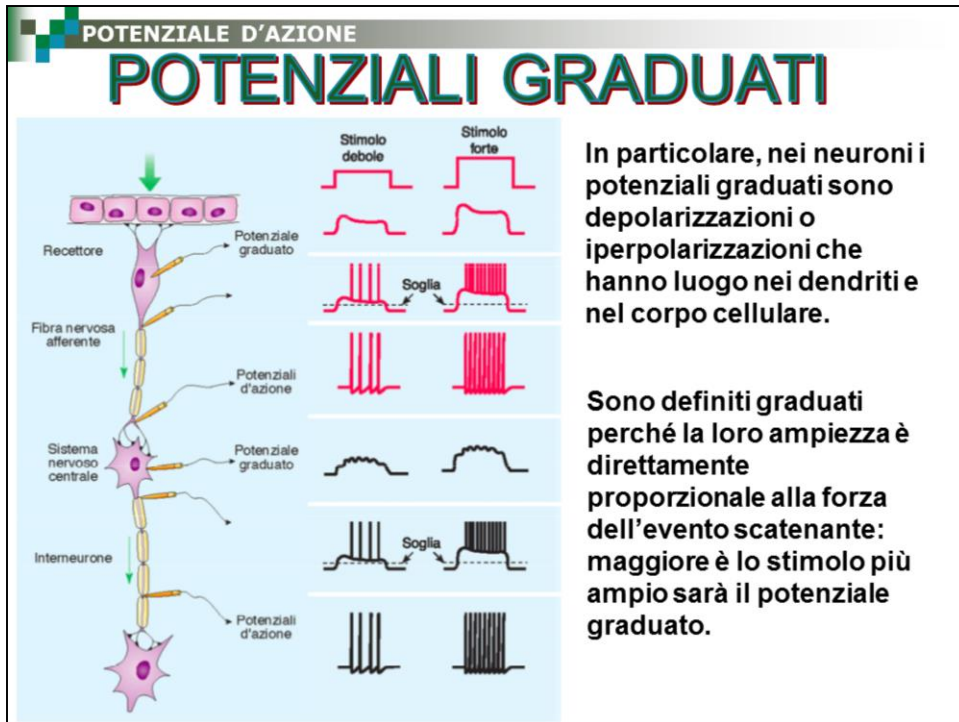


A intervalli regolari, tra una cellula di Schwann e l'altra l'assone rimane scoperto per circa 3 μm (nodo di Ranvier). Il nodo di Ranvier contiene un'alta densità di canali del Na⁺ e del K⁺ e svolge un ruolo fondamentale nella generazione e nella propagazione dei potenziali d'azione lungo la fibra mielinizzata. Un neurone periferico lungo circa 50 cm può essere ricoperto da circa 500 cellule di Schwann.

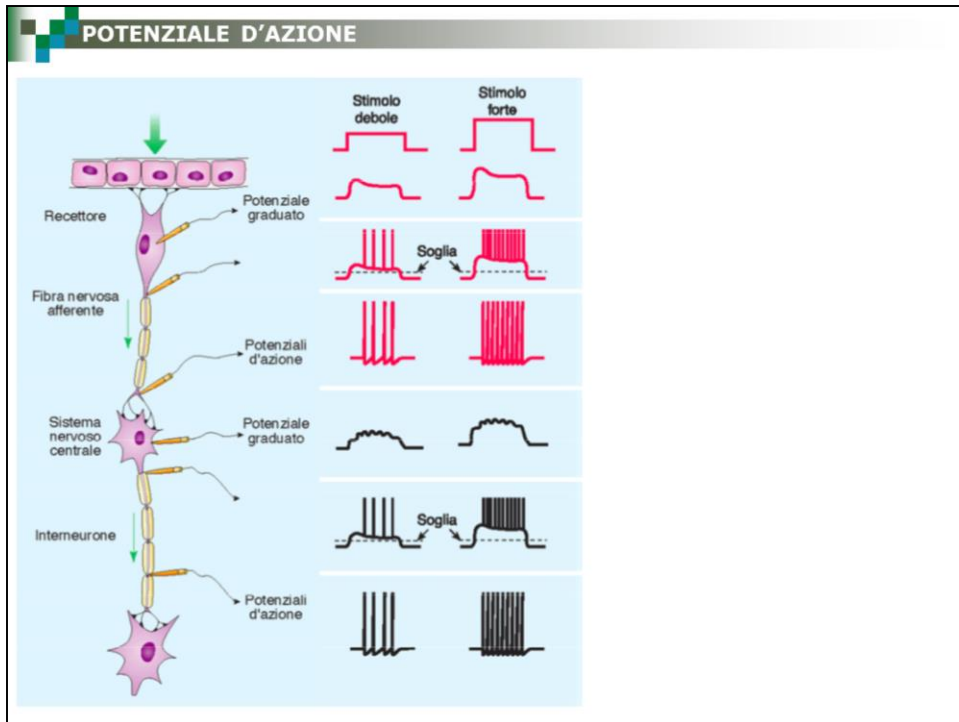


I neuroni operano utilizzando due soli tipi di segnali elettrici: i potenziali graduati e i potenziali d'azione.

I potenziali graduati sono segnali a intensità variabile che si propagano per brevi distanze, man mano diminuendo di intensità e vengono utilizzati per la conduzione a breve distanza. Se un potenziale graduato in depolarizzazione è abbastanza intenso quando raggiunge la zona di integrazione di un neurone, allora quel potenziale graduato riuscirà ad innescare un potenziale d'azione che, al contrario del potenziale graduato, è una depolarizzazione molto rapida e ampia che si propaga per grandi distanze lungo il neurone senza attenuarsi.

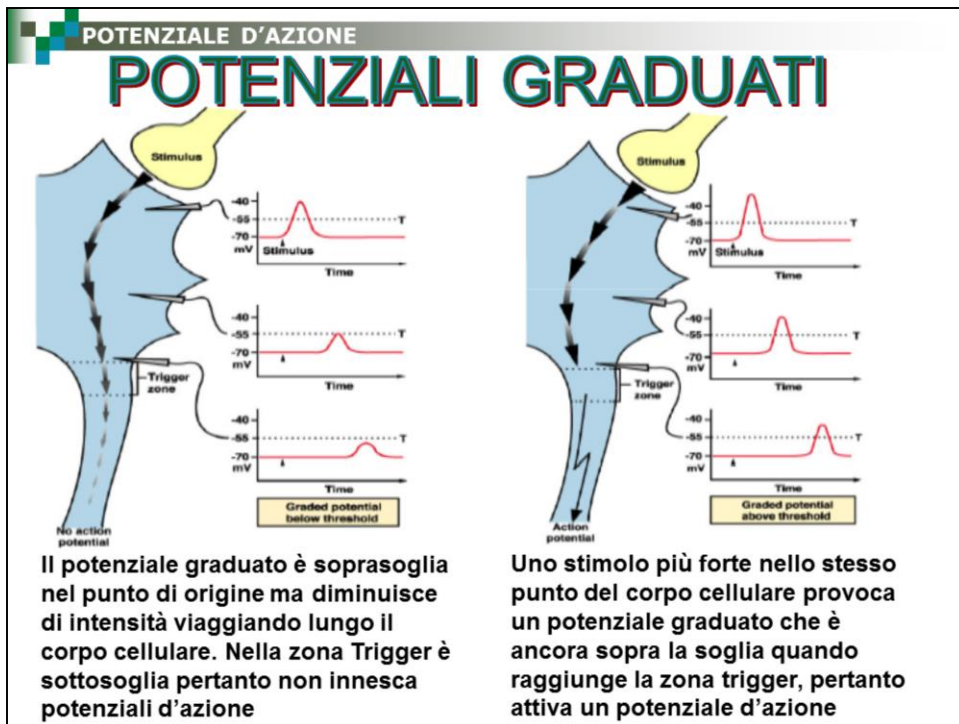


In particolare, nei neuroni i potenziali graduati sono depolarizzazioni o iperpolarizzazioni che hanno luogo nei dendriti e nel corpo cellulare o, più di rado, vicino al terminale assonico. Questi cambiamenti del potenziale di membrana sono definiti graduati perché la loro ampiezza è direttamente proporzionale alla forza dell'evento scatenante: maggiore è lo stimolo più ampio sarà il potenziale graduato.



Il potenziale graduato è quindi l'evento primario che dà origine ad una serie di potenziali d'azione la cui frequenza è in qualche modo proporzionale all'ampiezza dello stimolo e rappresenta, in codice, l'informazione sull'entità e sulla durata dello stimolo periferico. Dato che i potenziali d'azione sono eventi tutto-o-nulla che non cambiano ampiezza, la trasmissione dell'informazione lungo gli assoni avviene prevalentemente in frequenza. Stimoli di ampiezza crescente generano treni di potenziali di frequenze maggiori, che sono trasportati dalla periferia al SNC con alta riproducibilità e minimo errore.

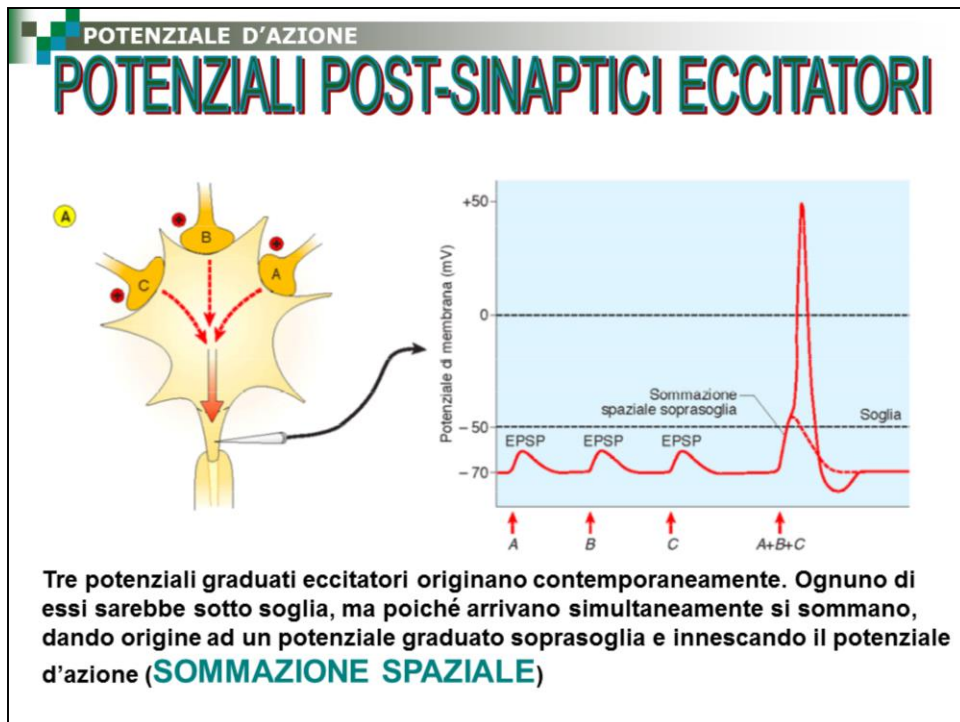
I potenziali d'azione che si generano, sfruttando la loro natura autorigenerativa, possono essere propagati lungo gli assoni fino alle terminazioni sinaptiche, anche a distanze dell'ordine di 1 m.



Per es.: supponiamo che un neurotrasmettitore si combini con recettori situati su i dendriti, aprendo canali per il Na⁺. Gli ioni entrano e le cariche elettriche portate dagli ioni sodio si diffondono come un'onda di depolarizzazione che diminuisce di intensità allontanandosi dal punto di origine.

Solo i potenziali abbastanza intensi raggiungeranno la regione del neurone definita come zona Trigger o di innesco che nei neuroni efferenti e negli interneuroni è costituita dal monticolo assonico e dalla prima parte dell'assone.

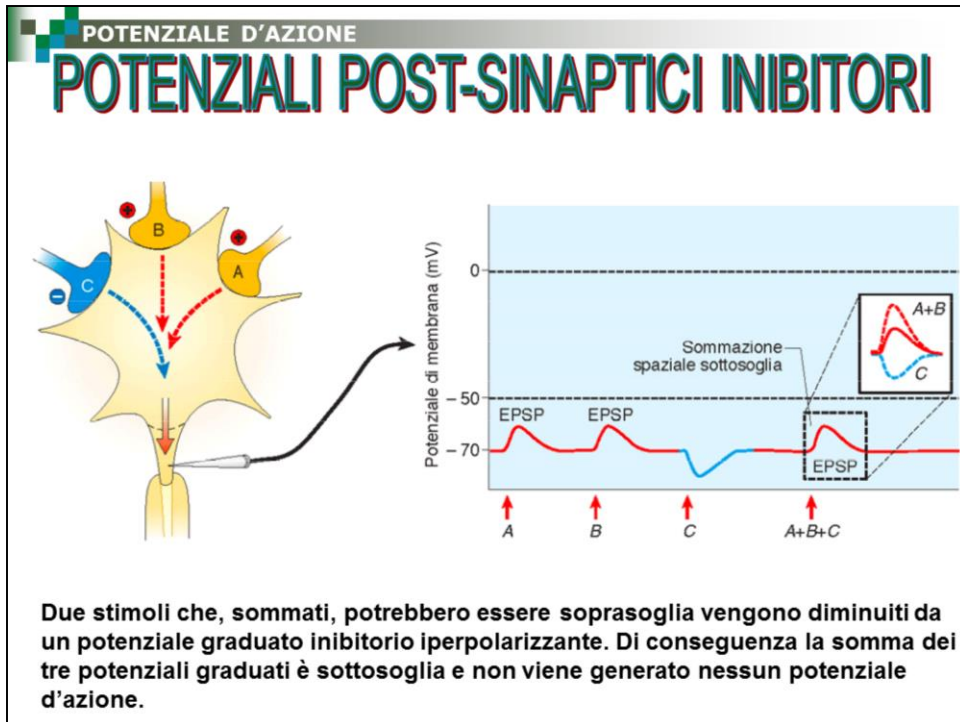
La zona trigger è il centro di integrazione del neurone e contiene un'alta concentrazione di canali voltaggio-dipendenti per il Na⁺. Se i potenziali graduati che raggiungono la zona trigger depolarizzano la membrana fino al valore soglia i canali voltaggio-dipendenti per il Na⁺ si aprono e s'innesca un potenziale d'azione altrimenti il potenziale graduato si esaurisce.



Poiché la depolarizzazione è necessaria per eccitare la cellula e avviare un potenziale d'azione, un potenziale graduato depolarizzante si dice potenziale postsinaptico eccitatorio. Un potenziale graduato iperpolarizzante allontana il potenziale dal valore soglia rendendo meno probabile l'avvio del potenziale d'azione, si parla di potenziale postsinaptico inibitorio.

Arrivano tre potenziali post-sinaptici eccitatori contemporaneamente.

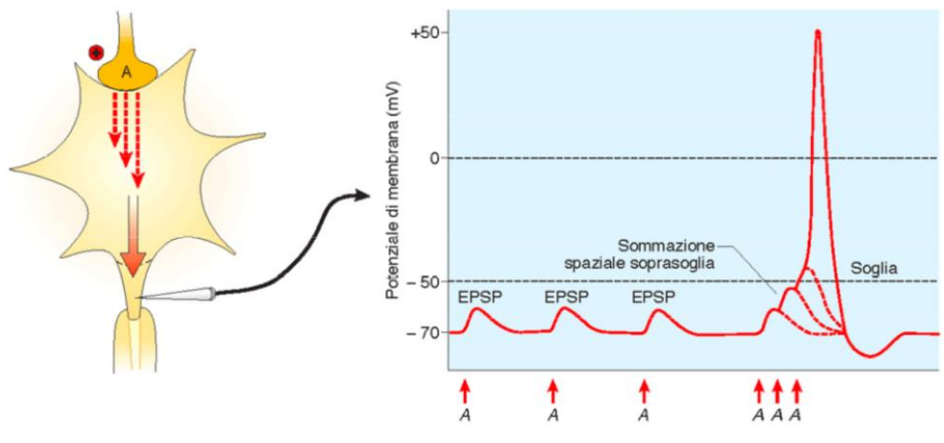
Ognuno di essi sarebbe sotto soglia, ma poiché arrivano simultaneamente si sommano, dando origine ad un potenziale graduato soprasoglia e innescando il potenziale d'azione (SOMMAZIONE SPAZIALE**)**

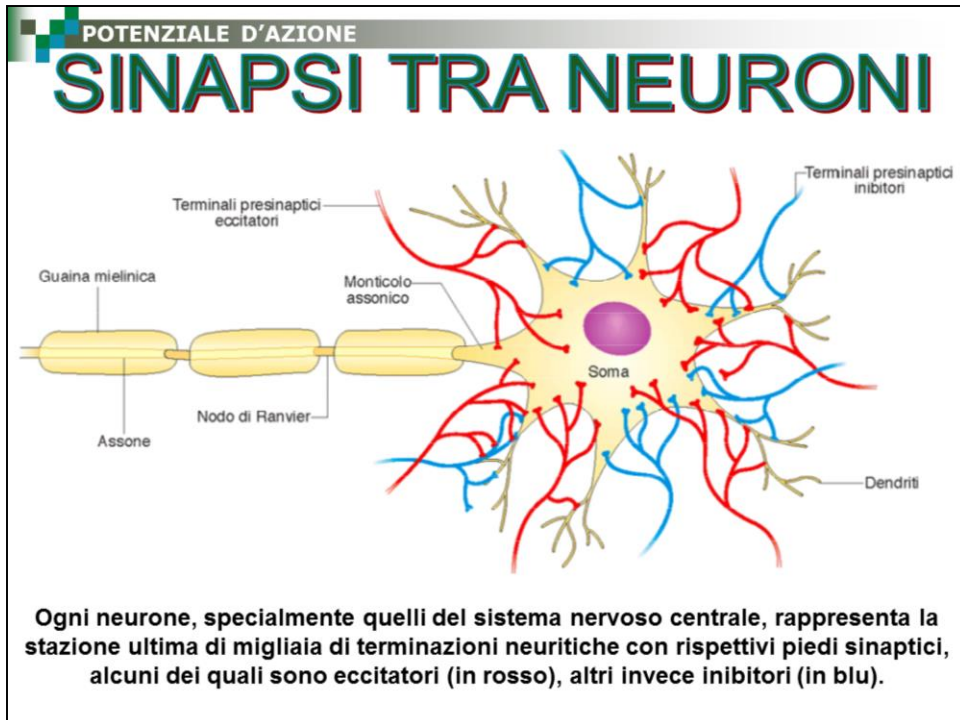


Viceversa, stimoli che sommati potrebbero essere sovrasoglia, possono essere diminuiti da un potenziale graduato inibitorio iperpolarizzante (potenziali post-sinaptici inibitori) e non essere più in grado di innescare un potenziale d'azione.

POTENZIALE D'AZIONE

Potenziali graduati che non arrivano simultaneamente nella zona trigger possono essere comunque sommati se arrivano vicini nel tempo
(SOMMAZIONE TEMPORALE)





Ogni neurone specialmente quelli del sistema nervoso centrale, rappresenta la stazione ultima di migliaia di terminazioni neuritiche con rispettivi piedi sinaptici, alcuni dei quali sono eccitatori (in verde) altri invece inibitori (in rosso).

In ogni istante può innescarsi un potenziale di azione in corrispondenza del cono di emergenza, purchè l'effetto combinato dei flussi ionici indotti dalle sinapsi eccitatorie e da quelle inibitorie riesca a depolarizzare il plasmalemma del cono stesso portandolo ai valori di soglia

POTENZIALI GRADUATI

I potenziali graduati perdono di intensità per due ragioni:

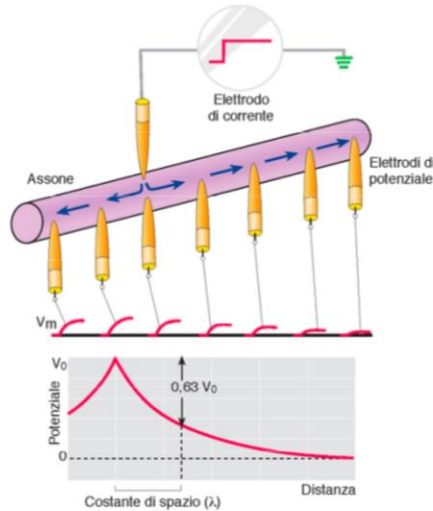
1. dispersione della corrente
2. resistenza del citoplasma che si oppone al flusso ionico.

$$V_x = V_0 e^{-\frac{x}{\lambda}}$$

V_x = variazione di potenziale alla distanza x dal punto ($x=0$) dove viene iniettata la corrente;

V_0 = variazione di potenziale al punto $x=0$;

λ = costante di spazio (uguale a 1-7 mm)



I potenziali graduati perdono di intensità per due ragioni:

1. Dispersione della corrente: alcuni ioni positivi si disperdono attraverso la membrana man mano che l'onda di depolarizzazione si muove lungo la cellula. Questo soprattutto perché a livello del corpo cellulare la membrana non è un buon isolante e ha canali sempre aperti che permettono la fuoriuscita di ioni positivi.
2. Resistenza del citoplasma che si oppone al flusso ionico..

In particolare, un potenziale graduato decade elettrotonicamente lungo una fibra nervosa in modo esponenziale secondo la seguente equazione.

λ rappresenta la distanza a cui il potenziale $V_x = V_0/e$ diminuisce del 63% rispetto a V_0 .

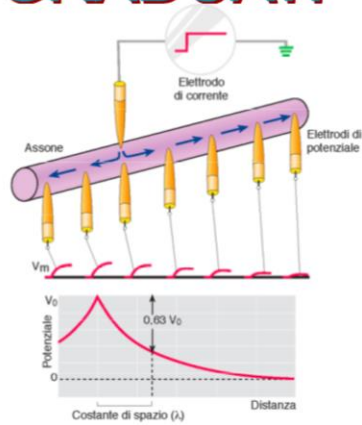
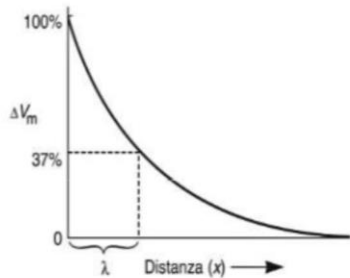
POTENZIALI GRADUATI

$$V_x = V_0 e^{-\frac{x}{\lambda}}$$

$$x = \lambda$$

$$V_x = V_0/e$$

$$V_x = 0,37V_0$$



λ (lambda) rappresenta la distanza a cui il potenziale misurato è ridotto al 37% del suo valore iniziale.

Maggiore è λ , migliori saranno le proprietà del cavo conduttore.

La costante di spazio detta λ (lambda) fornisce una misura della rapidità di questo decadimento.

Infatti è facile vedere che quando x è uguale a λ , il voltaggio è ridotto al 37% del suo valore iniziale.

POTENZIALE D'AZIONE

$$V_x = V_0 e^{-\frac{x}{\lambda}}$$

$$\lambda = \sqrt{\frac{R_m}{R_i + R_e}}$$

R_m , resistenza di membrana
 R_i , resistenza interna
 R_e , resistenza esterna.

Ciò significa che la propagazione elettrotonica della corrente lungo l'assone viene incrementata da un'elevata resistenza di membrana e/o da una bassa resistenza longitudinale.

A Assone normale
B Assone con grande diametro
 R_i diminuisce
 λ aumenta
C Assone con guaina mielinica
 R_m aumenta
 λ aumenta

λ è legata costitutivamente a due grandezze che caratterizzano le proprietà passive della cellula nervosa: la resistenza di membrana R_m e la resistenza interna della fibra R_i associata alle proprietà conduttive dell'assoplasma, R_e è la resistenza esterna che è trascurabile.

λ cresce se aumenta la R_m e se diminuisce la R_i . Queste due condizioni si verificano quando

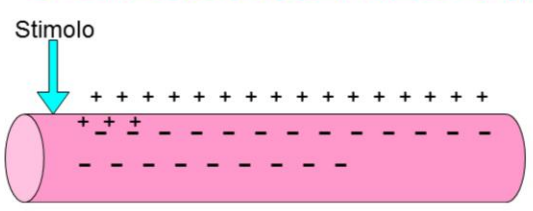
- 1) l'assone è di grosso diametro e in questo caso diminuisce la R_i ; 2) l'assone è ricoperto da una guaina mielinica e in tal caso la R_m aumenta proporzionalmente al numero di avvolgimenti della guaina intorno all'assone.

λ di una fibra amielinica è 1 mm

λ di una fibra mielinica può arrivare a 7 mm.

POTENZIALE D'AZIONE

CONDUZIONE DEGLI IMPULSI NERVOSI



Stimolo

Immaginiamo che una fibra nervosa con un potenziale negativo di riposo (cariche interne negative ed esterne positive) riceva uno stimolo nella zona del monticolo assonico capace di generare un potenziale d'azione (stimolo depolarizzante).

The diagram shows a pink cylindrical nerve fiber. Above it, a row of '+' signs represents positive charges on the exterior. Below the fiber, a row of '-' signs represents negative charges on the interior. A blue arrow labeled 'Stimolo' points to the left end of the fiber. The fiber is divided into two sections: the left section has three '+' signs above and three '-' signs below, while the right section has three '-' signs above and three '-' signs below.

La trasmissione del segnale elettrico lungo l'assone avviene grazie alle proprietà rigenerative del potenziale d'azione che si propaga lungo la fibra senza alterare la sua forma e la sua ampiezza.

Immaginiamo che una fibra nervosa con un potenziale negativo di riposo (cariche interne negative ed esterne positive) sia stimolata nella zona del monticolo assonico con uno stimolo capace di generare un potenziale d'azione. In quell'area i canali del Na^+ si aprono, fanno entrare Na^+ e invertono così la polarità del potenziale di membrana.

POTENZIALE D'AZIONE

CONDUZIONE DEGLI IMPULSI NERVOSI

Si aprono i canali del Na^+ che fanno entrare Na^+ e invertono così la polarità del potenziale di membrana. Si crea una zona con cariche opposte alle zone adiacenti che genera delle **correnti elettrotoniche** che fluiscono dalla zona con cariche positive a quella con cariche negative

In quell'area i canali del Na^+ si aprono, fanno entrare Na^+ e invertono così la polarità del potenziale di membrana. Si crea in questo modo una zona con cariche opposte alle zone adiacenti che genera delle correnti elettrotoniche che fluiscono dalla zona con cariche positive a quella con cariche negative e sono in grado di aumentare il potenziale permettendo di raggiungere la soglia di attivazione dei canali del Na^+ adiacenti. In questo modo la zona di depolarizzazione avanza verso destra invadendo in maniera progressiva le zone successive.

Il potenziale d'azione generato all'estremità sinistra dell'assone è costretto ad allontanarsi da quella zona e a non tornare indietro questo avviene perché, con la fine del potenziale d'azione dovuta all'apertura dei canali del K^+ e all'inattivazione dei canali del Na^+ , la zona d'inizio del potenziale d'azione diventa refrattaria e non è quindi in grado di condurre potenziali d'azione per un certo periodo.

POTENZIALE D'AZIONE

CONDUZIONE DEGLI IMPULSI NERVOSI

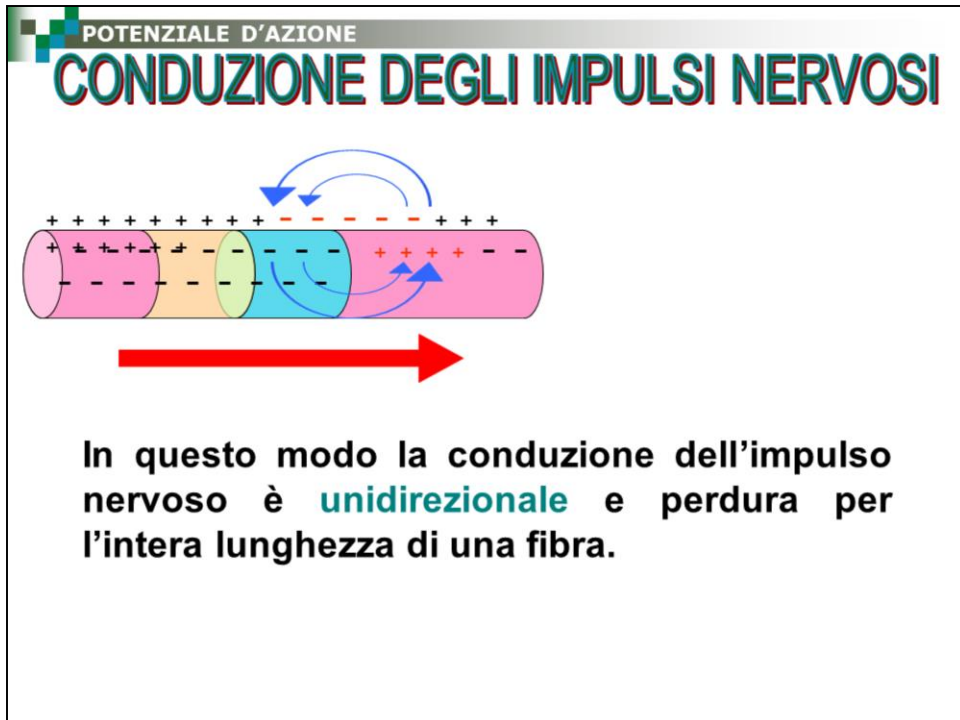


La zona di depolarizzazione avanza verso destra invadendo in maniera progressiva le zone successive.

Il potenziale d'azione generato all'estremità sinistra dell'assone è costretto ad allontanarsi da quella zona e a non tornare indietro questo avviene perché, con la fine del potenziale d'azione dovuta all'apertura dei canali del K^+ e all'inattivazione dei canali del Na^+ , la zona d'inizio del potenziale d'azione diventa refrattaria e non è quindi in grado di condurre potenziali d'azione per un certo periodo.

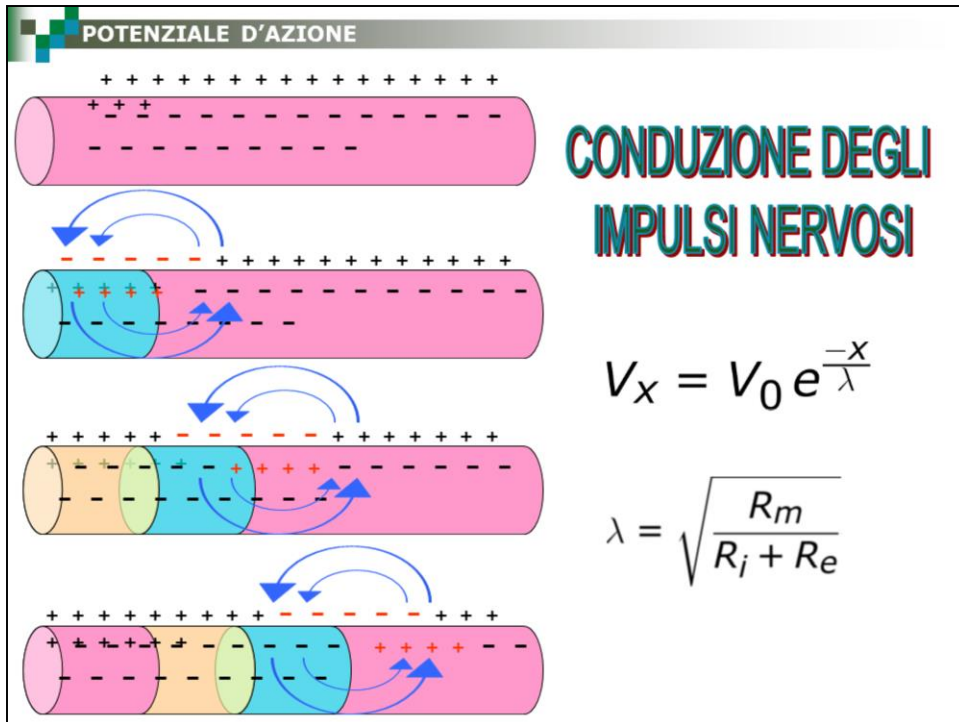
In questo modo la zona di depolarizzazione avanza verso destra invadendo in maniera progressiva le zone successive.

Il potenziale d'azione generato all'estremità sinistra dell'assone è costretto ad allontanarsi da quella zona e a non tornare indietro questo avviene perché, con la fine del potenziale d'azione dovuta all'apertura dei canali del K^+ e all'inattivazione dei canali del Na^+ , la zona d'inizio del potenziale d'azione diventa refrattaria e non è quindi in grado di condurre potenziali d'azione per un certo periodo.



In questo modo la propagazione è unidirezionale, senza decadimento e perdura per l'intera lunghezza di una fibra.

La velocità di propagazione di un potenziale d'azione dipenderà dal diametro della fibra e dal fatto che questa sia o no rivestita da mielina.

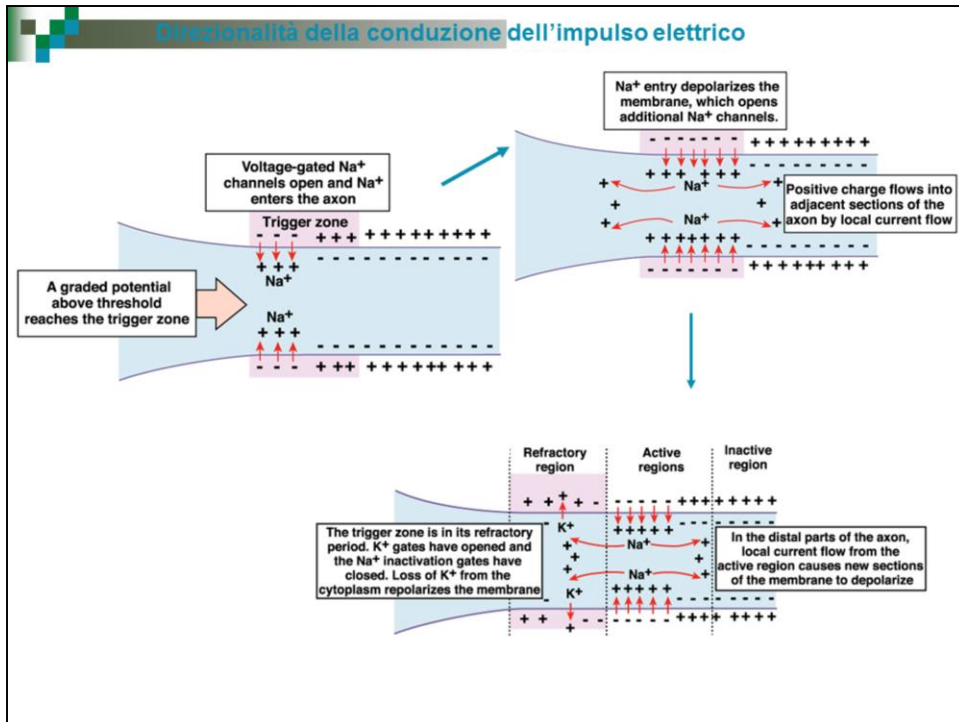


Due sono i parametri chiave che influenzano la velocità di conduzione di un potenziale d'azione lungo una fibra nervosa: il diametro dell'assone e la resistenza della membrana assonica alla dispersione di carica verso l'esterno della cellula.

Maggiore è il diametro della fibra nervosa, più velocemente si propagherà il potenziale, questo perché una fibra grande offre meno resistenza alla corrente locale e quindi fluiscono più ioni in un determinato tempo, portando più rapidamente alla soglia regioni adiacenti.

La velocità di propagazione di un potenziale d'azione è strettamente collegata alla costante di spazio, e quindi dalla resistenza interna che è funzione del diametro dell'assone. Per avere elevate velocità di conduzione sono necessari assoni di grande diametro.

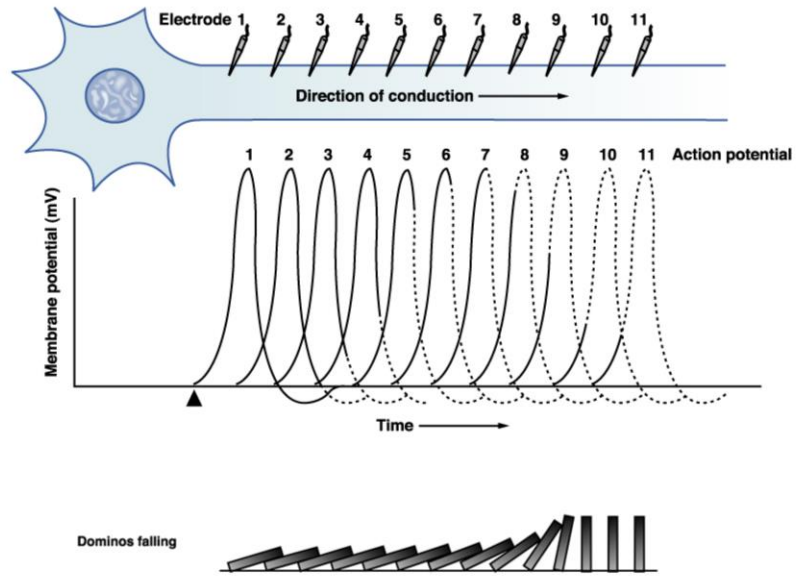
La costante di spazio di un dendrite o di un piccolo assone non mielinizzato è intorno a 30 μm . Quindi si avrà che ad una distanza di 30 μm il potenziale sarà ridotto del 37% rispetto allo stimolo iniziale.

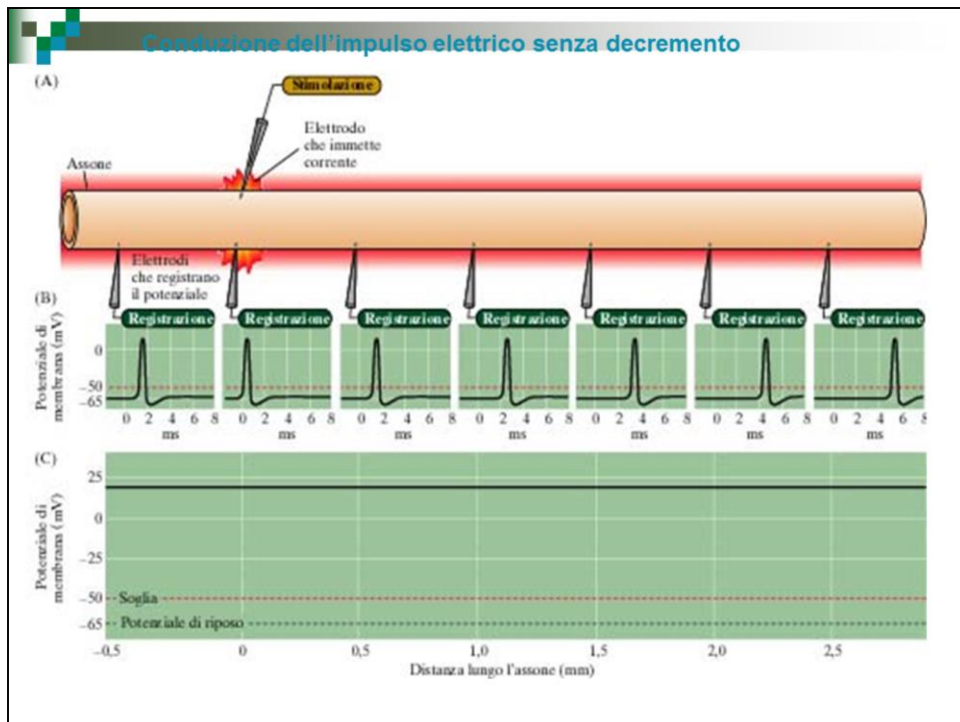


Un potenziale graduato sovra-liminare raggiunge la zona eccitabile. Si aprono i canali voltaggio dipendenti del sodio che entra nell'assone. L'entrata di sodio depolarizza la membrana che apre altri canali del sodio. Cariche positive fluiscono verso le zone adiacenti dell'assone attraverso un flusso di correnti locali. La zona eccitabile sede del potenziale d'azione è nel periodo refrattario, le porte di inattivazioni chiudono i canali del sodio ed il potassio esce verso l'ambiente extracellulare, ripolarizzando la membrana. Nella parte distale dell'assone, il flusso di correnti locali proveniente dalla regione induce nuove zone della membrana a depolarizzarsi.



Direzione dell'impulso nervoso





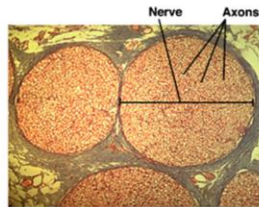
La velocità di conduzione elettrotonica di un potenziale d'azione o di una risposta locale lungo una fibra nervosa o muscolare è determinata dalla resistenza e dalla capacità della cellula.

Le fibre che hanno un diametro maggiore hanno una velocità di conduzione più elevata in quanto la resistenza del citoplasma alla conduzione elettrica si riduce quando il diametro della fibra aumenta

Assone gigante di calamaro e assoni mielinizzati di mammifero

Un assone gigante di calamaro con un diametro di $500\ \mu\text{m}$ conduce impulsi a $25\ \text{m/sec}$.

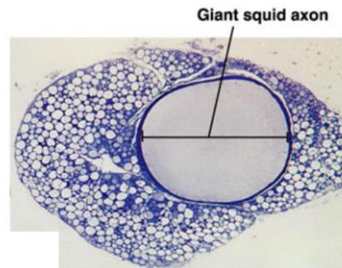
Una fibra nervosa di un uomo con diametro di $10\ \mu\text{m}$ condurrebbe l'impulso a $0.5\ \text{m/sec}$.
La mielinizzazione incrementa la velocità di conduzione a $50\ \text{m/sec}$



400 myelinated mammalian axons

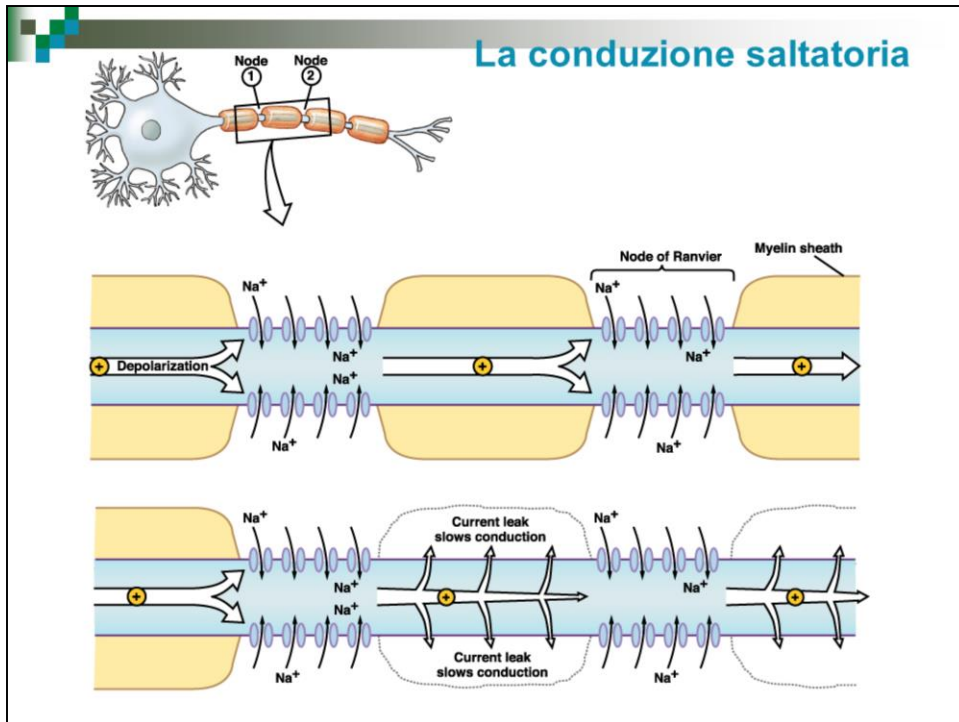


would require a nerve this size
if each mammalian axon were
the size of a squid giant axon



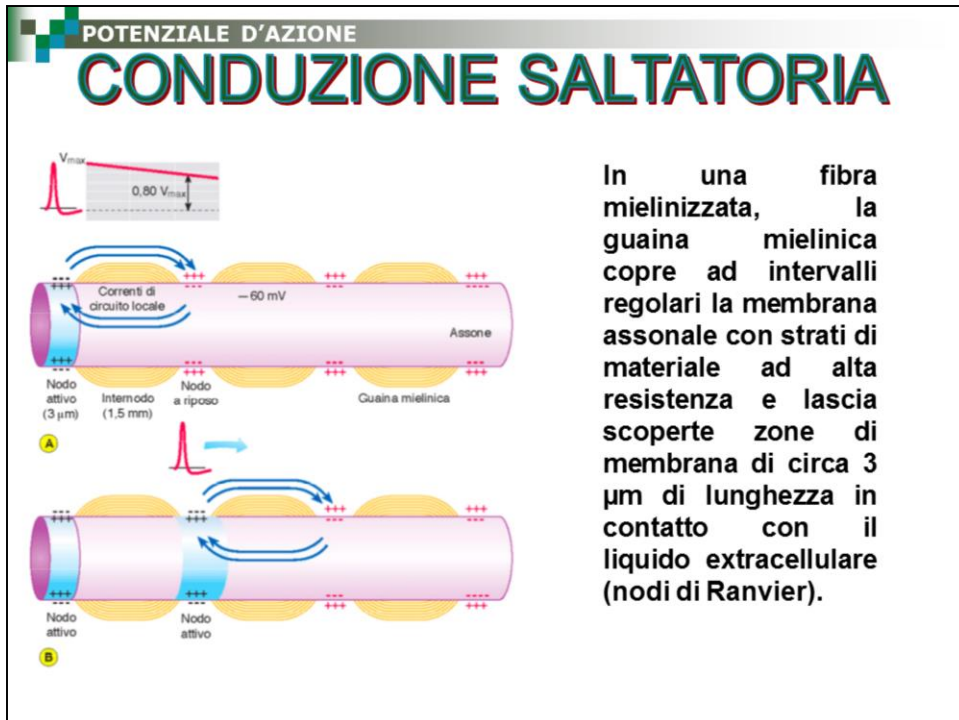
One giant axon from a squid

0.8 mm diameter



Nella conduzione saltatoria la velocità di conduzione è molto elevata perché aumenta notevolmente la resistenza della membrana e questo aumenta la costante di spazio. Inoltre i potenziali d'azione si verificano solo ed esclusivamente nei Nodi di Ranvier dove sono presenti i canali voltaggio dipendenti del sodio, questo riduce il tempo di percorrenza dell'impulso nervoso in quanto per quanto ristretto l'intervallo di tempo di un potenziale d'azione

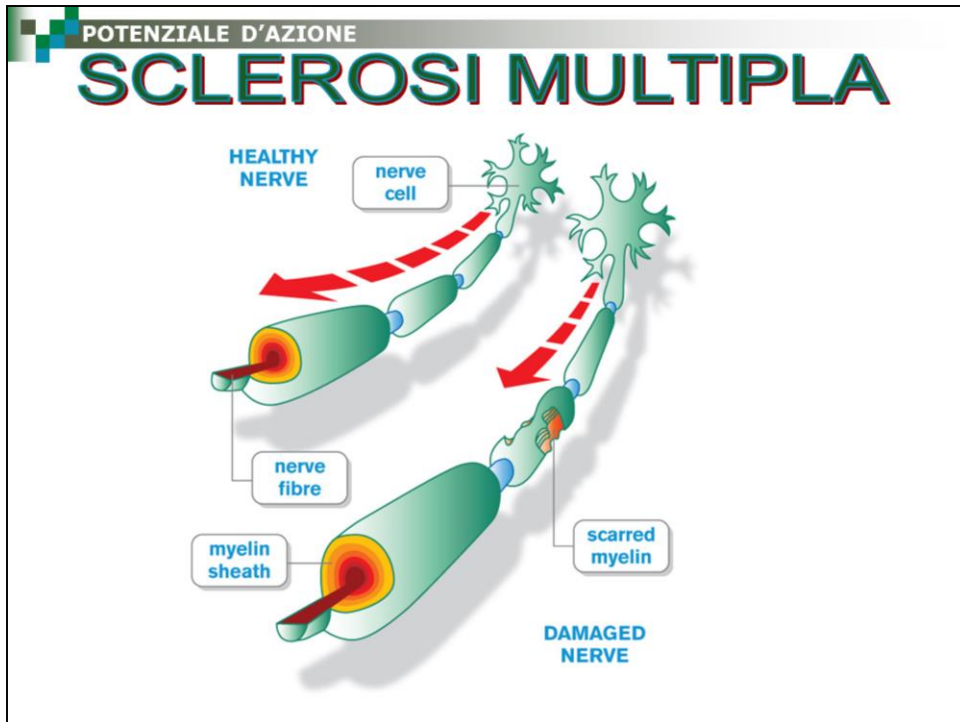
Nella sclerosi multipla si verifica una progressiva demielinizzazione degli assoni del sistema nervoso centrale che comporta la perdita del controllo motorio



La mielina è un isolante che rende più difficile il flusso della carica tra i compartimenti intra- ed extracellulari.

In una fibra mielinizzata, la guaina mielinica copre ad intervalli regolari la membrana assonale con strati di materiale ad alta resistenza e lascia scoperte zone di membrana di circa 3 μm di lunghezza in contatto con il liquido extracellulare (nodi di Ranvier).

La propagazione dell'impulso nervoso avviene tra un nodo e l'altro. Si dice comunemente che la conduzione è saltatoria.



In alcune malattie note come malattie demielinizzanti la guaina mielinica delle fibre nervose si deteriora. Nella sclerosi multipla si verifica una progressiva demielinizzazione disseminata degli assoni del SNC che comporta perdita del controllo motorio.