## IL SISTEMA NERVOSO

Il sistema nervoso è un complesso che provvede alla ricezione di stimoli, alla trasmissione di segnali all'interno dell'organismo, alla elaborazione delle informazioni, ad essi connessi alla generazione di opportuni segnali ed alla utilizzazione a livello periferico di tali segnali.
Una schematizzazione di tutta questa logica è riportata in fig. 1

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| SISTEMA NERVOSO | Centrale (Unità di elaborazione e controllo) | | | |
| | Trasmissivo (Cablaggio) | | | |
| | Periferico | Afferente (dalla periferia verso l'unità centrale) | Sensoriale (dall'esterno) | UDITO<br>VISTA<br>GUSTO<br>OLFATTO<br>TATTO |
| | | | Autonomo (dall'interno) | Per la regolazione di grandezze interne |
| | | Efferente (dalla unità centrale verso la periferia) | Azione su muscoli e ghiandole | Può essere:<br>- volontario<br>- involontario |

Fig.1
*Schematizzazione del sistema nervoso*

Il sistema nervoso centrale costituisce l'unità centrale, nella quale peraltro trovano sede anche attività imponderabili (almeno attualmente) quali la personalità, la creatività ecc.. La parte trasmissiva del sistema nervoso è costituita dalle fibre nervose.
Le unità periferiche entranti ed uscenti sono rispettivamente chiamate recettori ed effettori. I recettori ancora possono ricevere informazioni relative tra l'esterno e l'interno del corpo o solo relativamente a grandezze esistenti all'interno del corpo (questi sono i proprio recettori).
Le unità di uscita (effettori) possono essere ancora divisi in effettori involontari, direttamente comandati dal sistema nervoso centrale per mantenere all'interno dell'organismo determinate condizioni e far assolvere a determinati organi delle funzioni particolari. Tali effettori sono le unità di uscita del Sistema Nervoso Autonomo (SNA). Vi sono poi gli effettori volontari (muscoli) e gli effettori riflessi che agiscono in seguito a stimoli interni o esterni, spesso senza il tramite diretto del sistema nervoso centrale.
Il sistema nervoso si può dividere dal punto di vista anatomico, secondo grandi linee, in:

1) Encefalo (sistema nervoso centrale)
2) Nervi cranici
3) Midollo spinale (sistema nervoso centrale)
4) Nervi spinali

I componenti principali di questo sistema sono:

1) Neuroni
2) Sinapsi
3) Unità trasduttrici di entrata
4) Unità trasduttrici di uscita.

L'encefalo è suddiviso in cervello e cervelletto.
Il cervello é composto di sostanza grigia e sostanza bianca. La prima contiene i corpi cellulari dei neuroni ed è sede delle effettive elaborazioni delle informazioni. La sostanza bianca è formata da fibre nervose. La parte più esterna del cervello è la corteccia ed è composta di sostanza grigia. La corteccia è una vasta stazione interneuronale con un gran numero di fibre afferenti ed efferenti delle regioni più varie. Le fibre efferenti passano ad altre regioni corticali attraverso la materia bianca che è sotto la corteccia stessa. La corteccia con la sua attività elettrica è la parte forse più importante perché è sede di origine del segnale EEG.
Nella parte più interna del cervello troviamo la più importante stazione precorticale delle vie sensitive: il talamo, ove passano tutti i segnali afferenti verso la corteccia. Il talamo è costituito da un insieme di nuclei e ad ognuno di essi perviene la terminazione proveniente dalle parti più disparate della periferia.
Dall'encefalo dunque si dipartono 12 paia di nervi (i cranici). Alcuni con fibre afferenti ed efferenti, altri solo con efferenti, altri ancora solo con afferenti.
Continuando a discendere, troviamo il midollo spinale che corre nel canale vertebrale ed è congiunto nella parte superiore con il bulbo. Anche il midollo è costituito di sostanza grigia e bianca con funzioni analoghe a quelle dell'encefalo. La sua sezione presenta la tipica configurazione riportata nelle figg. 2 e 3.

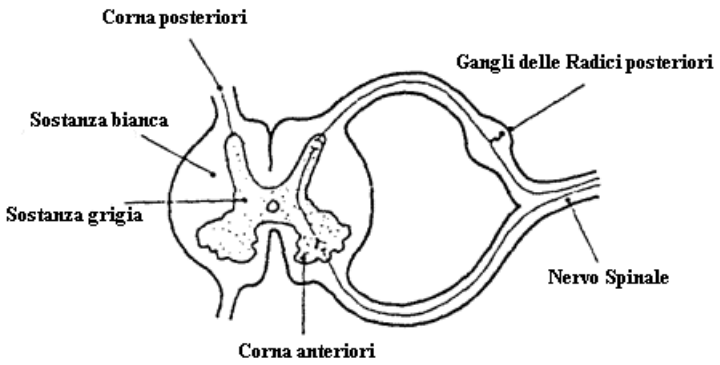



Fig. 2
*Sezione di midollo spinale*

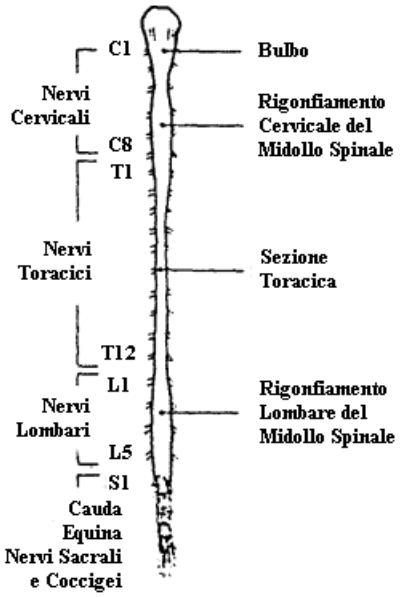



Fig. 3
*Midollo spinale*

La sostanza grigia, con tipica forma ad H, è sede delle strutture neuroniche che costituiscono i nervi spinali. Le radici anteriori contengono fibre nervose efferenti; quelle posteriori, fibre nervose afferenti.

Vediamo adesso un po' più a fondo la costituzione dei singoli componenti elementari del Sistema Nervoso Centrale (SNC).
Iniziamo con i neuroni e le sinapsi. Il neurone è la cellula nervosa elementare (fig. 4).
In condizioni normali la parte interna del neurone è polarizzata a -70mV negativi. I dendriti formano la parte di entrata (input) del neurone. Le unità che presiedono al passaggio delle informazioni o dei segnali da e per il neurone sono le sinapsi o meglio i contatti sinaptici (fig. 5). Questi contatti dal punto di vista funzionale presentano il momento di maggiore complessità del

sistema. Infatti, a questo punto del collegamento, in una catena neuronica, non si ha una semplice, fedele trasmissione dell'informazione, bensì si hanno effetti di sommazione spaziale e temporale, ovvero di integrazione, nonché di effetti inibitori o eccitatori. Alcune rappresentazioni sinaptiche sono riportate nelle figure nn.5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12.

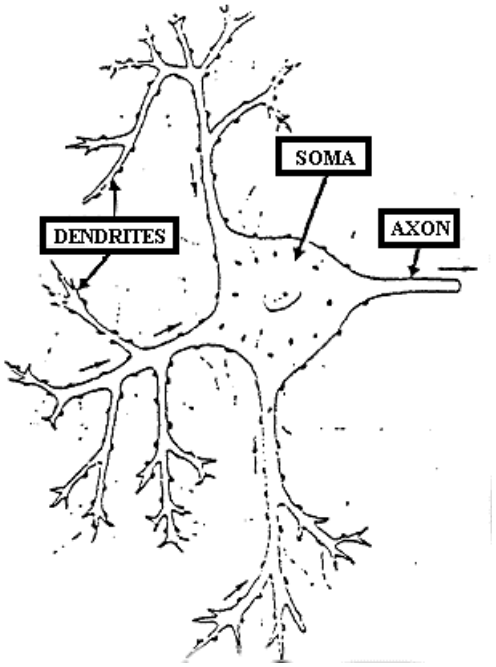



Fig. 4
*Un tipico motoneurone che mostra i bottoni sinaptici sul corpo cellulare (soma) ed i dendriti. Si noti inoltre l'unico assone.*

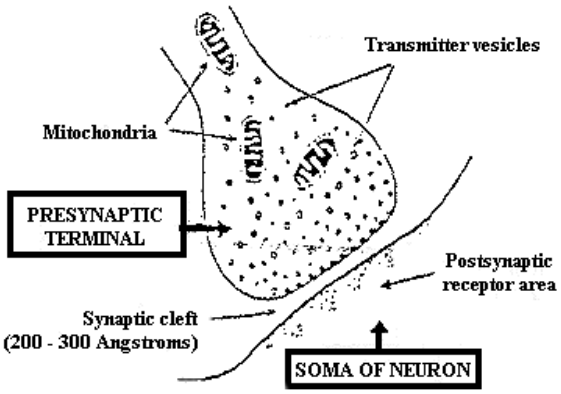



Fig. 5
*Anatomia fisiologica della sinapsi.*

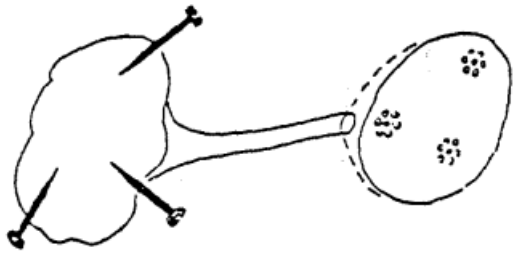


Fig. 6
*Configurazione spaziale di stimolazione di fibre nervose in una sezione di fibra nervosa che segue ad uno stimolo della cute in tre separate ma simultanee punture di spillo.*

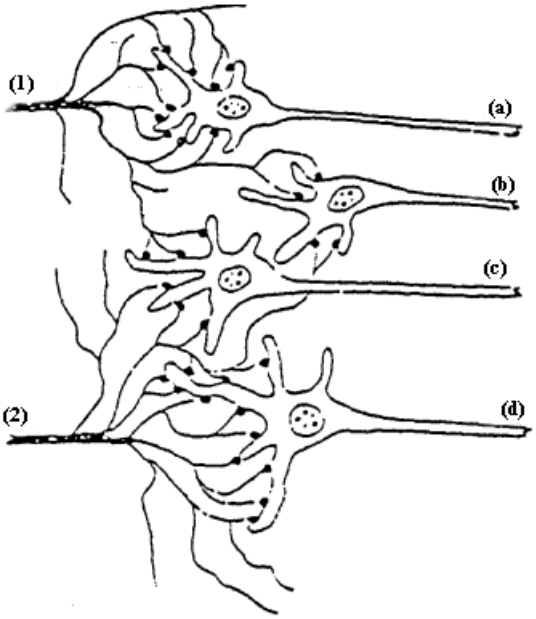



Fig. 7
*Tipica organizzazione di un pool neuronale.*

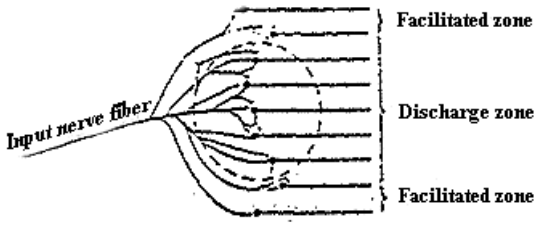



Fig. 8
*Zone "in scarica" e "facilitate" di un pool neuronale.*

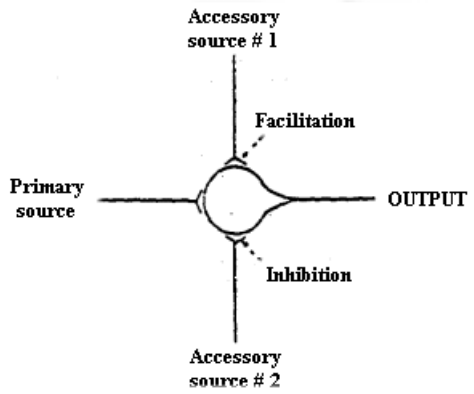



Fig. 9
*Tipico circuito neuronale per la "facilitazione" o "l'inibizione".*

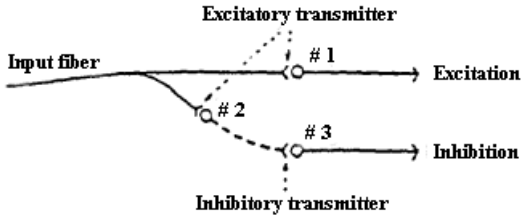



Fig. 10
*Circuito inibitorio. Il neurone # 2 è un neurone inibitore.*

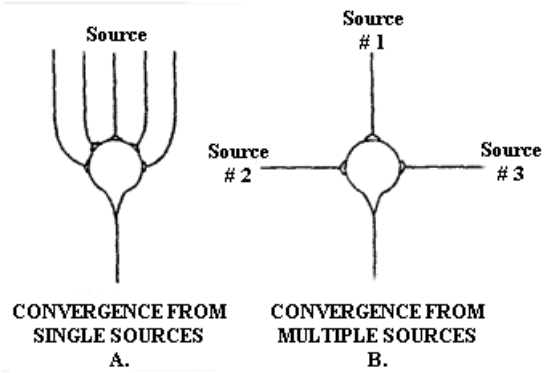



Fig. 11
*"Convergenza" di fibre di ingresso multiple di un singolo neurone: (A) fibre di ingresso da una singola sorgente; (B) fibre di ingresso da sorgenti multiple.*

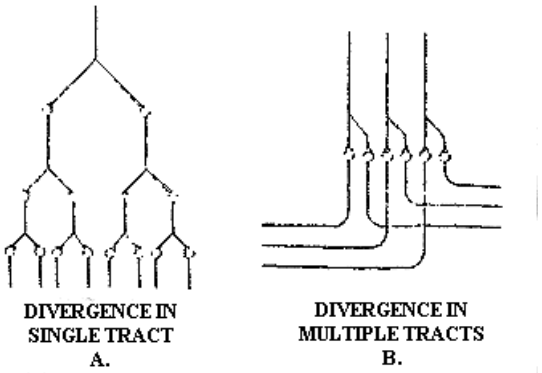



Fig. 12
*"Divergenza" in percorsi neuronali: (A) divergenza in un percorso per generare "un'amplificazione" del segnale; (B) divergenza in tratti multipli per trasmettere il segnale ad aree separate.*

Non è completamente chiaro tutto il fenomeno; si può dire però, come primo approccio, che il meccanismo di trasmissione di informazione al bottone sinaptico è legato alla liberazione di un mediatore chimico (principalmente l'acitel-colina). Cioè, quando giunge all'elemento presinaptico un potenziale elettrico, questo provoca la immigrazione e l'apertura, nella fessura sinaptica, delle vescicole, presenti nella terminazione dell'assone. La sostanza chimica che

fuoriesce provoca una modificazione dello stato elettrico ivi presente e quindi si ha un fenomeno di depolarizzazione, potenziale postsinaptico che, in certe condizioni, può portare alla genesi di un potenziale d'azione. Iniziato dunque questo potenziale nella membrana postsinaptica, si ha una propagazíone di tipo elettrico. Mentre dunque la trasmissione da un elemento ad un altro è di tipo chimico-quantico, nello stesso elemento neuronico è di tipo elettrico. Il mediatore chimico viene poi risintetizzato a livello delle terminazioni, che sono autonomamente capaci di effettuare operazioni di rifornimento di energia.
E' stato calcolato che l'arrivo di un impulso porti mediamente alla rottura di 2 - 3 vescicole ovvero di 2 o 3 "quanti", corrispondenti a 2000 o 3000 molecole di mediatore. In ciascuna terminazione si avrebbe una riserva per trasmettere 10.000 impulsi. Il numero di quanti di mediatore liberato dipende dall'ampiezza del potenziale e dalla frequenza di stimolazione. Da ciò segue che, già a livello dell'elemento presinaptico, vi è la possibilità di integrare i segnali in arrivo. L'effetto principale del mediatore chimico, una volta liberato, è quello di indurre un aumento graduato della permeabilità della membrana postsinaptica a qualche specie di ione. Funziona dunque a livello "ionico" un elemento tipo "valvola" e per le conseguenze elettriche che ne scaturiscono, una sorta di "relay". Il mediatore sinaptico può esercitare sulla membrana postsinaptica due effetti: eccitatorio o inibitorio. Le sinapsi sono sempre eccitatrici o inibitrici, nel senso che in un determinato punto il mediatore chimico produrrà sempre lo stesso effetto. L'effetto eccitatorio consiste nella genesi, a livello della membrana postsinaptica, di un potenziale di depolarizzazione.
I potenziali, e quindi la corrente dovuta agli effetti depolarizzanti presenti ai vari contatti sinaptici, si sommano e possono quindi dar luogo ad un potenziale di azione che si propaga lungo l'assone. Se invece non si raggiunge il valore critico di 10-15mV si ha la caratteristica propagazione elettronica. Il processo inibitorio è caratterizzato da uno stato di iperpolarizzazione del potenziale di membrana. Le sinapsi inibitrici sono di due tipi: un primo tipo nel quale si ha un effetto iperpolarizzante del potenziale di membrana; un secondo tipo nel quale invece indipendentemente dal potenziale postsinaptico preesistente, la sinapsi agisce riportando questo Potenziale al potenziale di riposo. Da ciò segue che se la sinapsi agisce in un momento in cui la membrana postsinaptica è iperpolarizzata, essa ha gli stessi effetti di una sinapsi eccitatrice; laddove la stessa sinapsi, se il potenziale postsinaptico è di depolarizzazione, agisce realmente come una sinapsi inibitrice. Questo secondo tipo di inibizione sinaptica avviene a livello della membrana presinaptica con una sua prolungata depolarizzazione e quindi con una susseguente minore liberazione di mediatore.

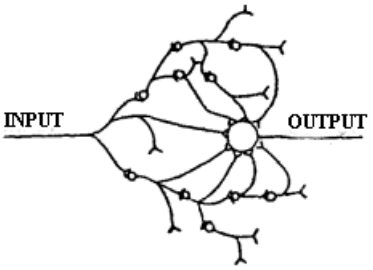



Fig. 14
*Circuito parallelo del "dopo-scarica".*

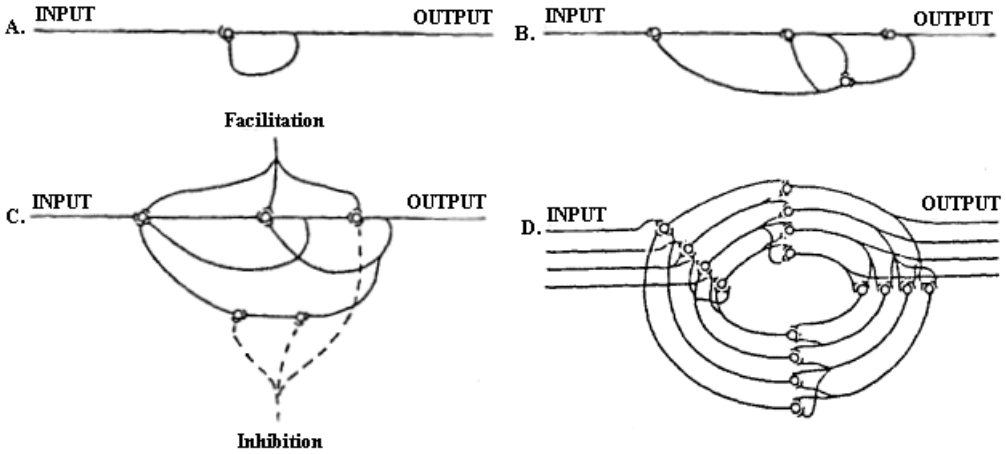



Fig. 15
*Circuiti riverberatori di complessità crescente.*

## PROPRIETA' DELLE SINAPSI

Le caratteristiche principali della trasmissione sinaptica sono: conduzione unidirezionale (laddove la conduzione elettrica lungo l'assone può essere bidirezionale) e ritardo alla trasmissione che al minimo è di 500 μsec., necessario alla liberazione del mediatore chimico. Una sinapsi sottoposta ad una stimolazione ripetitiva viene portata ad una condizione progressiva di esaurimento (protezione da danni di super lavoro). La sinapsi è un punto particolarmente labile della catena di trasmissione e può essere attaccata da varie sostanze farmacologiche. In alcune sinapsi si ha il fenomeno della facilitazione, nel senso che se arriva una serie di impulsi eccitatori, il potenziale postsinaptico aumenta nel tempo. L'effetto è quello della defacilitazione (fig. 16)

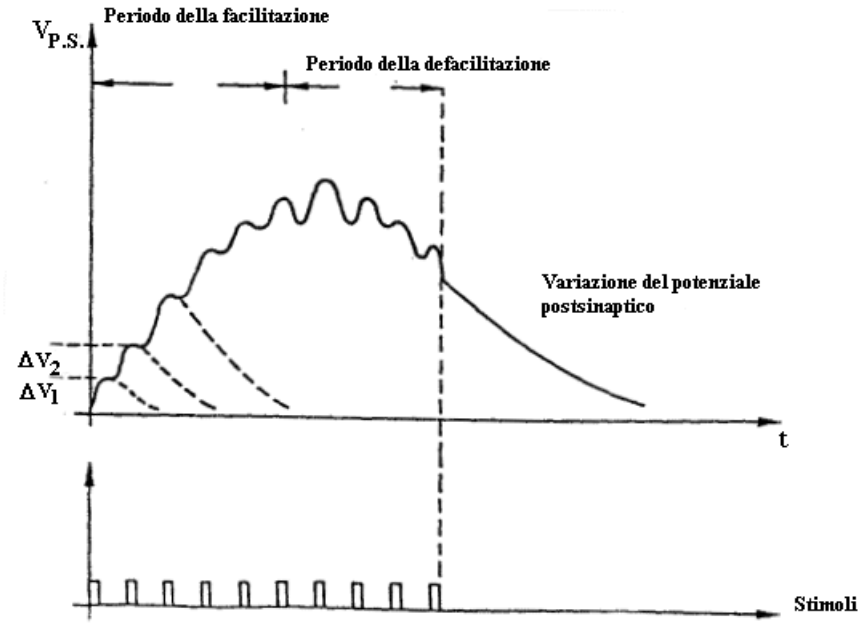



Fig. 16

La variazione di potenziale relativo ad ogni stimolo (supponendo di non aver raggiunto la soglia per il potenziale di azione) decade nel tempo con un lungo esponenziale. E' chiaro dalla fig.16 il concetto espresso di sommazione temporale.
Si tenga presente che esiste anche l'effetto di sommazione spaziale, dovuto alla presenza di più sinapsi collegate ai dendriti. In fig.17 sono rappresentate le circolazioni di corrente indotta da sinapsi eccitatoria ed inibitrice. Quando la cellula nervosa è a riposo, la parte interna della membrana cellulare è uniformemente negativa rispetto a quella esterna. La sinapsi eccitatoria rilascia una sostanza chimica che depolarizza la membrana cellulare sotto il bottone sinaptico, provocando la circolazione di una corrente nella cellula in quel punto. Nel caso di sinapsi inibitoria il verso della corrente è opposto.

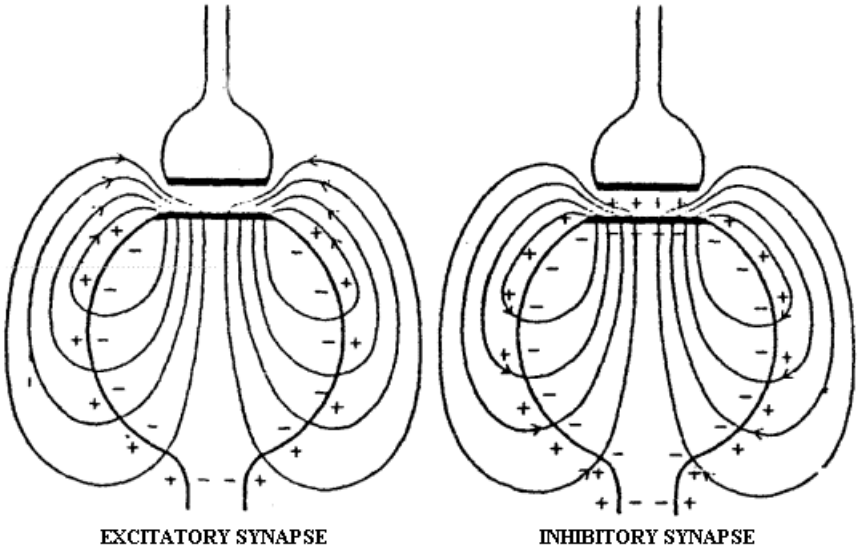



Fig. 17
*FLUSSI di CORRENTE indotti dalle sinapsi eccitatorie ed inibitorie sono rispettivamente mostrati sulla sinistra e sulla destra. Quando la cellula nervosa è a riposo, l'interno della membrana cellulare è uniformemente caricato negativamente, rispetto all'esterno. La sinapsi eccitatoria rilascia una sostanza chimica (mediatore) che depolarizza la membrana cellulare sotto il bottone sinaptico, in tale maniera fa si che ci sia un flusso di corrente verso l'interno della cellula in quel punto. Per una sinapsi inibitoria il flusso di corrente è di segno contrario.*

## STRUTTURE DEL SISTEMA NERVOSO

### I COMPONENTI

Il Sistema Nervoso (SN) è costituito da organi macroscopici (ad es. encefalo, cervelletto, talamo, midollo spinale) e da componenti microscopici (ad es. neuroni, cellule gliali, recettori). I componenti microscopici possono essere situati all'interno degli organi del SN o trovarsi dislocati in organi sensoriali (ad es. occhio, orecchio).
Fino a non molto tempo fa la conoscenza dei componenti microscopici era prevalentemente basata sui dati della microscopia ottica e limitata agli aspetti più grossolani. Nell'ultimo ventennio ha avuto luogo, parallelamente, un enorme sviluppo delle tecniche microscopiche, della biochimica e della biofisica cellulare.

## LA CELLULA

La scoperta che la materia vivente *non* è omogenea, bensì costituita da unità, è dovuta al fisico e matematico Robert Hooke che, nel 1665, comunicò, alla Royal Society of London, le osservazioni da lui fatte sul sughero con un microscopio a 100 ingrandimenti: "notai che appariva poroso...questi pori o cellule...erano come innumerevoli piccole scatole". Anche Malpighi, pochi anni dopo, scoprì analoghe formazioni (che denominò utricoli) nei tessuti animali, ma soltanto dopo circa 150 anni si cominciò a dare importanza a tali osservazioni; nel 1838 il botanico Jacob Schleiden (1804-1881) formulò la "teoria della costituzione cellulare" delle piante e, quasi contemporaneamente, lo zoologo Theodor Schwann (1810-1882) propose la "teoria cellulare" per i tessuti animali.

## I NEURONI

Come è stato già detto, i neuroni e le sinapsi (insieme con le unità trasduttrici periferiche, delle quali si parlerà in seguito) costituiscono i componenti elementari del sistema nervoso. Pur essendo di vario tipo (come forma, dimensione, ecc.) tutti i neuroni hanno in comune la loro costituzione elementare e il loro funzionamento (almeno in prima approssimazione). Il neurone è la cellula nervosa elementare. Il nucleo della cellula è contenuto nel soma o corpo cellulare (v. fig. 18).

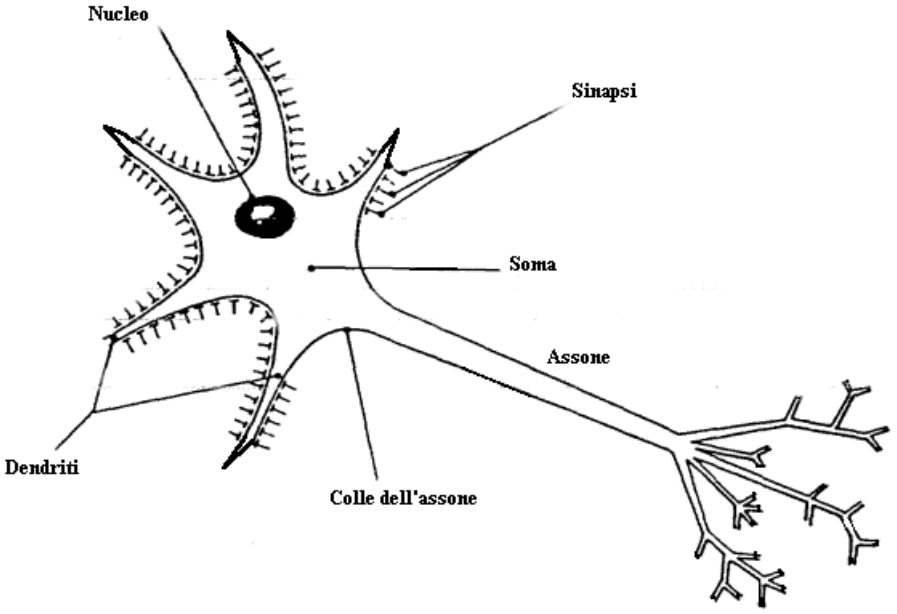



Fig. 18
*Il neurone.*

Si noti che i nuclei delle cellule sono ritenuti usualmente la parte principale della cellula stessa, in quanto da essi dipendono i più importanti fenomeni della sua sopravvivenza o riproduzione. Per quanto riguarda invece le proprietà funzionali delle cellule nervose, bisogna ritenere che il nucleo ha una scarsa importanza.
Dal soma prende origine l'assone (il punto nel quale ha origine prende il nome di collo dell'assone). L'assone spesso risulta molto lungo (per esempio può servire a collegare un corpo cellulare contenuto nel midollo spinale con una unità periferica contenuta alle estremità degli

arti); alla fine dell'assone vi può essere una arborescenza, più o meno pronunciata, per innervare più di una susseguente unità. L'assone, insieme con la sua arborescenza, può essere considerata come l'organo di uscita del neurone.
Al neurone fanno capo in generale numerosi dendriti. I dendriti (insieme, per la verità, in molti casi, al soma) formano l'organo di entrata del neurone. Le unità che presiedono al passaggio delle informazioni (o dei segnali) da e per il neurone sono le sinapsi o meglio i contatti sinaptici. Le sinapsi, in generale, sono poste sia vicino alla superficie esterna dei dendriti sia a quella del soma. (Le sinapsi possono essere considerate le interfacce esistenti tra le varie unità del sistema nervoso).
A seconda delle unità esistenti all'entrata ed all'uscita di un neurone, si fa la seguente classificazione dei neuroni:

a) interneurone: entrata neurone-uscita neurone;
b) neurone afferente (o sensitivo): entrata recettore-uscita neurone (è la prima cellula del sistema nervoso che si incontra nelle vie sensitive e che abbia il funzionamento tipico dei neuroni);
c) neurone efferente: entrata neurone-uscita effettore (se l'effettore è un muscolo lo si chiama anche motoneurone, in tal caso l'unità dell'interfaccia sistema nervoso-sistema muscolare è chiamata placca motrice);
d) neurone con entrata un ricettore e con uscita un effettore (se ne dubita però la sua esistenza, salvo casi del tutto particolari).

In fig.19 si è riportato uno schema a blocchi funzionale per quanto riguarda i collegamenti di un interneurone. Schemi a blocchi più completi (nei quali sarà compreso anche il funzionamento dinamico) saranno determinati nel seguito.

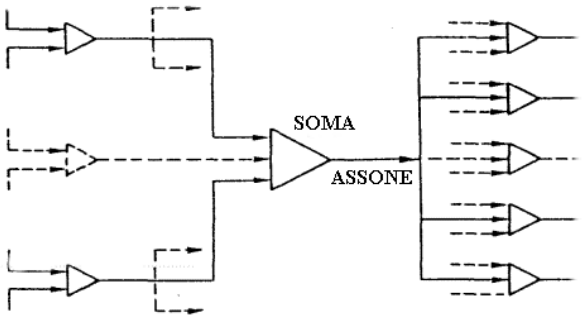



Fig. 19
*Schema a blocchi per un insieme di neuroni.*

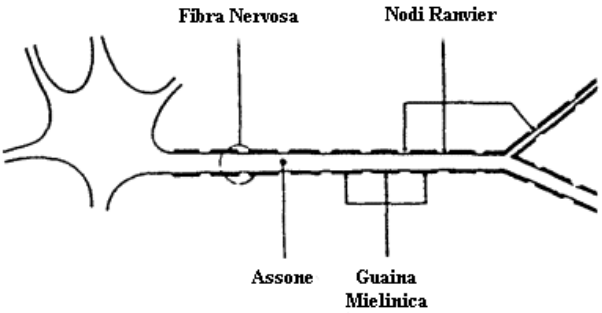



Fig. 20
*Assone mielinico.*

Dal punto di vista della conduzione dell'impulso elettrico, che, generato nel collo dell'assone, si propaga lungo l'assone stesso, i neuroni, si distinguono in neuroni <u>mielinici</u> e neuroni <u>non mielinici</u> a seconda che l'assone sia rivestito o meno da una guaina detta <u>mielina</u>. La struttura di un neurone mielinico è riportata in fig.20.
Tutta la cellula nervosa è rivestita da una membrana, il cui spessore è dell'ordine di 50λ. Dato il suo piccolo spessore, soltanto recentemente è stato possibile avere dimostrazione diretta della sua esistenza, mediante l'uso sistematico del microscopio elettronico. D'altra parte la sua esistenza era stata dimostrata indirettamente, in quanto soltanto con la presenza di un materiale separatore l'interno dall'esterno della cellula, poteva essere spiegata la maggior parte della fenomenologia che via via si era accumulata circa il funzionamento dei neuroni.
Le unità che agiscono sul neurone sono le sinapsi. La loro azione si esplica, in generale, sia sui dendriti, sia sul soma.

## LA GENERAZIONE DEL POTENZIALE A PUNTA

Per semplicità di esposizione, si incomincia a considerare il caso per il quale i contatti sinaptici siano posti sufficientemente vicini al collo dell'assone; in modo tale da trascurare gli effetti dei ritardi e delle attenuazioni dovuti alla propagazione dei segnali elettrici, generati nell'intorno della membrana postsinaptica, verso il collo stesso.
Si misuri la tensione esistente tra un punto interno alla cellula, nella zona del collo dell'assone e un punto esterno. In condizioni di riposo, tale tensione risulta essere ancora dell'ordine di grandezza di 70mV (negativo l'interno rispetto all'esterno). Per effetto dei contatti sinaptici agenti sulla cellula, questa tensione varia nel tempo, risentendo delle variazioni dei potenziali postsinaptici delle parti della membrana nelle quali arrivano degli stimoli. Nel caso che la variazione del potenziale al collo dell'assone sia tale da rendere più negativo (rispetto al potenziale di riposo) l'interno nei riguardi dell'esterno, nulla avviene di significativo. Nel caso invece che il potenziale al collo dell'assone vari in senso opposto, fino a che non si raggiunge un particolare valore di soglia, ancora nulla avviene di significativo. Al momento invece nel quale si raggiunge questo valore di soglia (il cui valore numerico dipende dal neurone preso in considerazione e che in prima approssimazione si può ritenere che sia dell'ordine di 30mV, ancora l'interno negativo rispetto all'esterno), l'oscillogramma del potenziale in questo punto risulta modificarsi in modo radicale e la sua susseguente forma d'onda è del tutto indipendente, almeno per un certo intervallo di tempo, dai susseguenti stimoli agenti sul neurone (in generale si dice che il neurone funziona sotto-soglia o sopra-soglia a seconda che non si sia o si sia raggiunto questo valore).

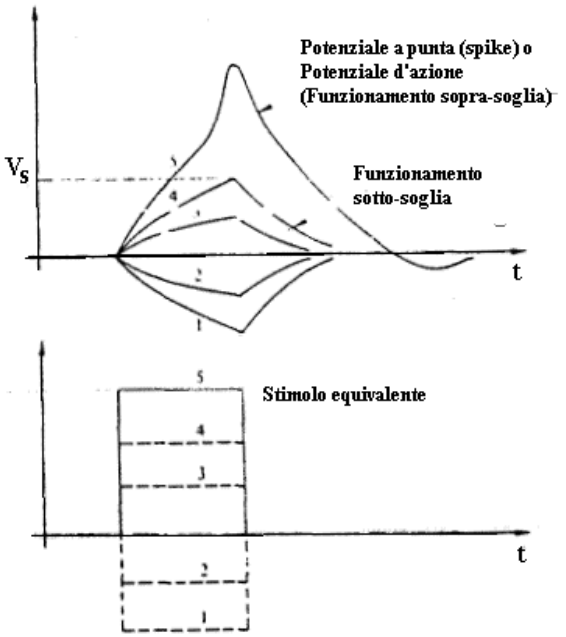



Fig. 21
*Generazione del potenziale d'azione.*

A questa forma d'onda si dà il nome di potenziale a punta (in inglese spike, parola adoperata spesso anche in trattazioni italiane) od anche potenziale d'azione. Questo impulso, generato al collo dell'assone, si propaga lungo l'assone stesso. Essendo questo l'unico tipo di informazione (salvo qualche eccezione) che si trasmette lungo il sistema nervoso, si può concludere che il sistema nervoso funzioni, almeno nella sua parte trasmissiva, come un sistema nel quale i segnali sono a tutto o niente; cioè viene adoperata una codificazione delle informazioni di tipo binario: presenza o assenza dell'impulso.
In fig.21 sono riportati gli oscillogrammi esemplificativi che mostrano il potenziale al collo dell'assone, per diversi valori e segno di stimoli, di tipo impulsivo, che arrivano al neurone. Si osservi che l'impulso riportato in figura può essere interpretato come un impulso equivalente all'arrivo di molti stimoli alle varie sinapsi del neurone.
Si è prima detto che esiste un valore fisso di soglia, sotto il quale non si ha generazione del potenziale d'azione e superato il quale si ha il caratteristico impulso. La soglia corrispondente a quella ricavata su di un neurone che non sia stato stimolato da un sufficientemente lungo periodo di tempo, è denominata soglia nominale. In effetti il valore di soglia, per un medesimo neurone, può variare sia al variare delle condizioni esterne di funzionamento, sia dalla presenza o assenza di impulsi precedenti.

Nei paragrafi successivi verranno svolte ulteriori considerazioni sul comportamento elettrico dei nervi e dei muscoli. Nella fig.22 è riportata la cosiddetta camera per le misure sulle strutture nervose. Essa consiste, come si vede, di diversi conduttori d'argento paralleli sui quali viene poggiata la fibra nervosa, la quale viene opportunamente stimolata con correnti adeguate. Alcuni degli elettrodi sono quindi impiegati come sorgente di stimolazione, gli altri come sorgenti di prelievo del potenziale che si propaga, al fine di studiare la propagazione dei suddetti potenziali.
Le proprietà elettriche passive del nervo sono studiate applicando degli stimoli di corrente che non raggiungano la condizione di soglia che innesca il potenziale di azione. In tali condizioni l'ampiezza della risposta diminuisce con la distanza dal luogo di stimolazione e tale fenomeno è conosciuto come diffusione dell'elettrotono; esso è di particolare importanza per determinare le proprietà passive dei nervi e dei muscoli. La distanza dal luogo dove è applicato un gradino di corrente di stimolazione, al punto nel quale l'ampiezza di tale gradino si riduce di 1/e è conosciuto come costante spaziale. Il tempo necessario per questa risposta a raggiungere la condizione di regime dipende dalla resistenza e dalla capacità della membrana; il prodotto dei valori di tali componenti è la costante di tempo della membrana e ad essa è legata la possibilità di misura del tempo di risposta. Quando invece lo stimolo eccede la soglia, un potenziale di depolarizzazione si propaga immediatamente dal luogo di stimolazione.

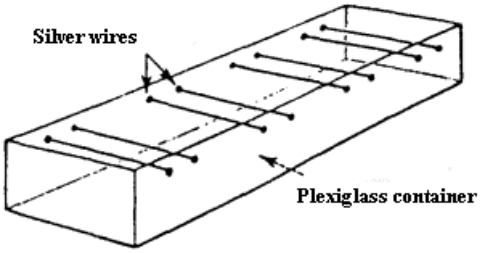



Fig. 22 *Setup sperimentale: misura del potenziale d'azione. Il nervo è sostenuto da fili d'argento, un paio dei quali sono usati per la stimolazione; il potenziale d'azione che si propaga è registrato su ogni altro paio di fili.*

L'energia associata con un tale potenziale di depolarizzazione proviene dall'energia potenziale associata con l'assone; lo stimolo esterno funziona semplicemente come un meccanismo di sincronizzazione. Per questa ragione aumentando l'intensità dello stimolo oltre la soglia, fondamentalmente non si causa nessuna variazione nella risposta che invece, come già si è detto, è caratterizzata da un comportamento "tutto o niente". La soglia per l'attivazione di una struttura nervoso-muscolare non ha un valore fisso; essa dipende innanzitutto dalla storia precedente della cellula.
Così, susseguentemente all'applicazione di un breve stimolo al di sotto della soglia, vi è un periodo di soglia ridotta per l'attivazione.
Con queste considerazioni, il valore di soglia deve essere investigato quantitativamente e ciò è possibile applicando due successivi stimoli. Il primo visto come impulso di "condizionamento" e il secondo come impulso di "test". In questo esperimento, la variazione dell'ampiezza dell'impulso di test, richiesto per l'osservazione, è funzione sia dell'ampiezza che della durata dell'impulso di condizionamento.
Si è rilevato infatti sperimentalmente che quando la durata dell'impulso di condizionamento aumenta, la soglia tende prima debolmente a diminuire e poi aumenta. In questo esempio, la diminuzione nella condizione di eccitabilità cellulare è chiamata accomodamento.
L'eccitazione di una fibra nervosa dipende sia dall'ampiezza che dalla durata dello stimolo rettangolare. L'attivazione è possibile con un impulso di durata ridotta, solo se la sua ampiezza è aumentata e viceversa. Una curva che considera l'ampiezza dell'impulso rispetto alla sua durata necessaria per produrre un potenziale di depolarizzazione è chiamata la curva intensità-durata ed è schematicamente rappresentata nella figura 22bis. Se si assume che la tensione di transmembrana, risultante dall'applicazione di un impulso di corrente, segua la curva di carica di

un cappio RC, allora si possono facilmente calcolare i parametri d'interesse. Infatti, se $E_t$ è il potenziale di transmembrana (che si assume prefissata) e $E_r$ è il potenziale a riposo, per l'eccitazione è richiesto un potenziale pari a

$$\Delta E_d = E_t - E_r \qquad (1)$$

Considerando la resistenza di membrana $r_m$ e la sua capacità $c_m$, cosicchè la costante di tempo $\tau$ è uguale $r_m c_m$, noi abbiamo

$$\Delta E = I_s r_m (1 - e^{t/\tau}) \qquad (2)$$

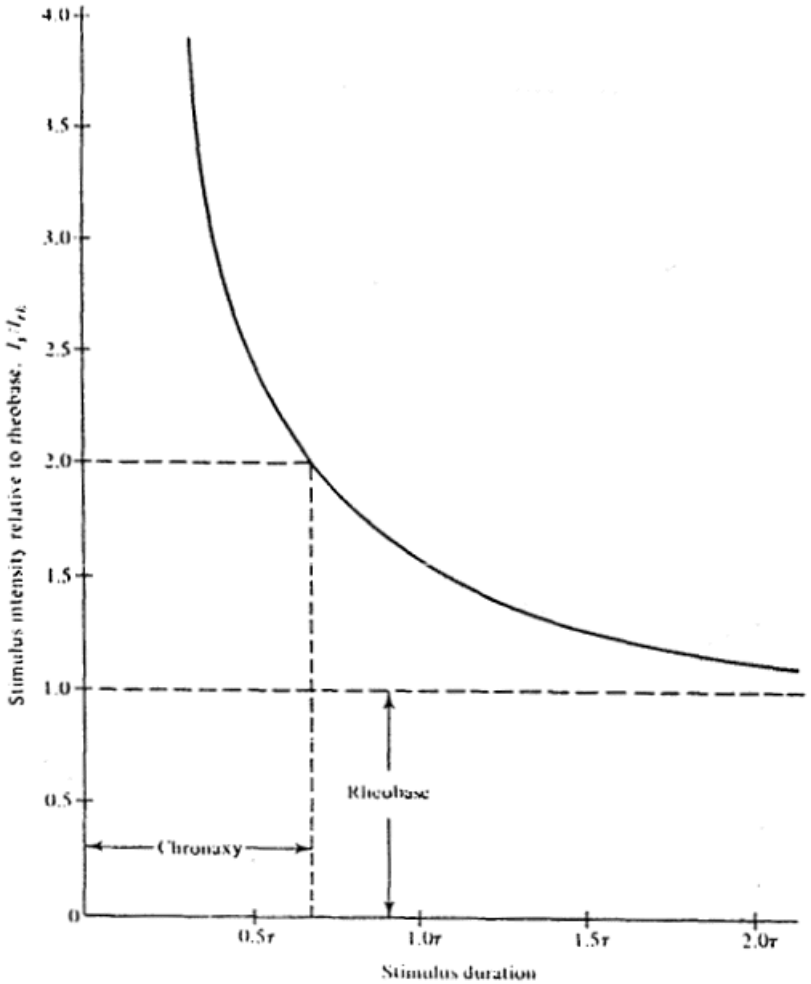



Fig. 22bis *Curva dell' intensità-durata.*

dove $I_s$ è la corrente dello stimolo a regime e $\Delta E$ è l'aumento nel potenziale di transmembrana. L'attivazione è ottenuta se la durata del l'impulso T consente di avere $\Delta E = \Delta E_d$. In altri termini, la seguente equazione deve essere soddisfatta dal punto di corrente $I_s$ di durata T:

$$I_s(T) = \Delta E_d / r_m (1 - e^{-T/\tau}) \qquad (3)$$

La corrente di stimolazione minima che rende possibile l'attivazione si ha quando la durata dell'impulso tende all'infinito. Questo valore è individuato come reobase o corrente reobase $I_{rh}$ . Dalla formula precedente abbiamo che

$$I_{rh} = \Delta E_d / r_m \qquad (4)$$

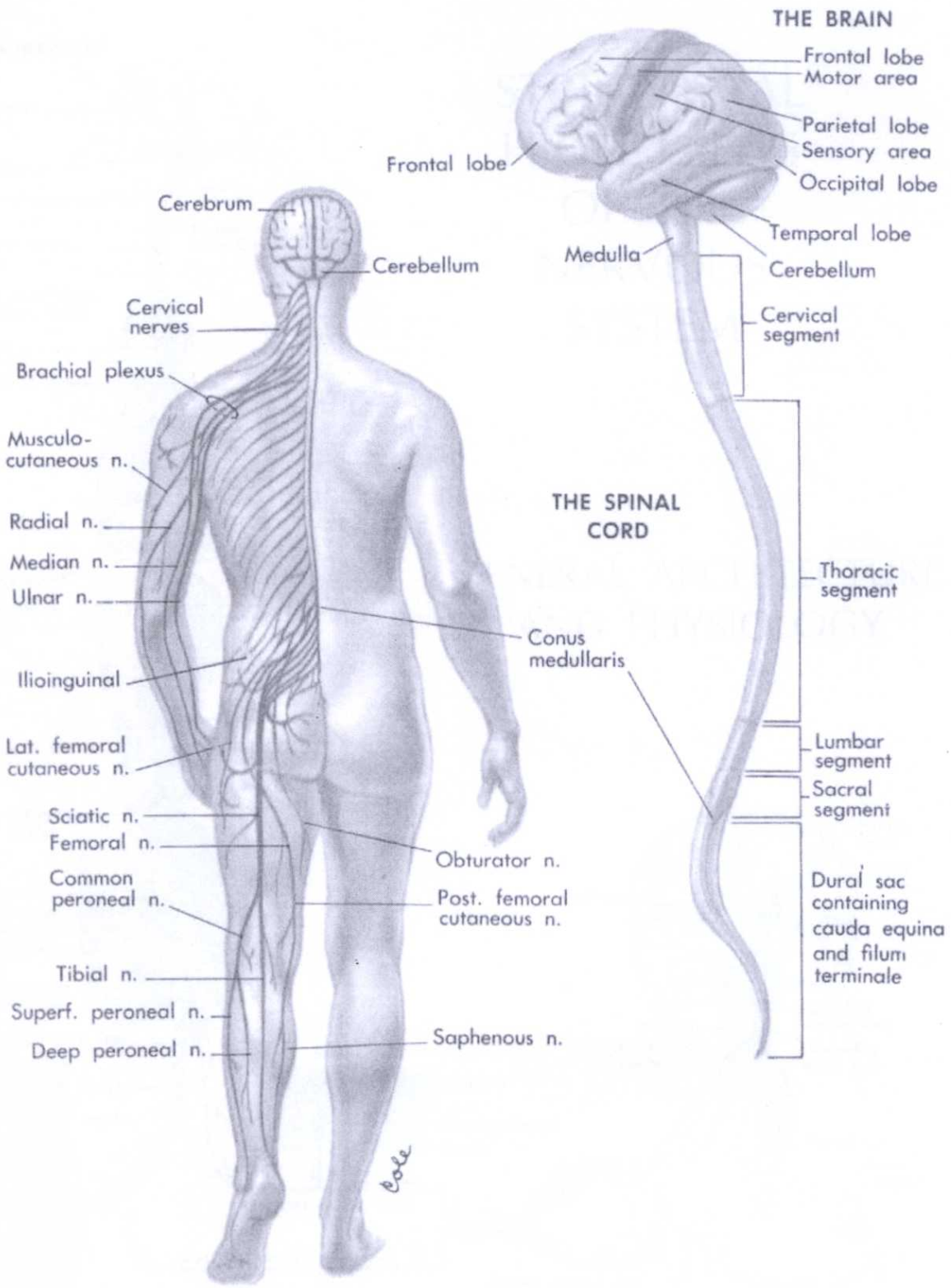
così che

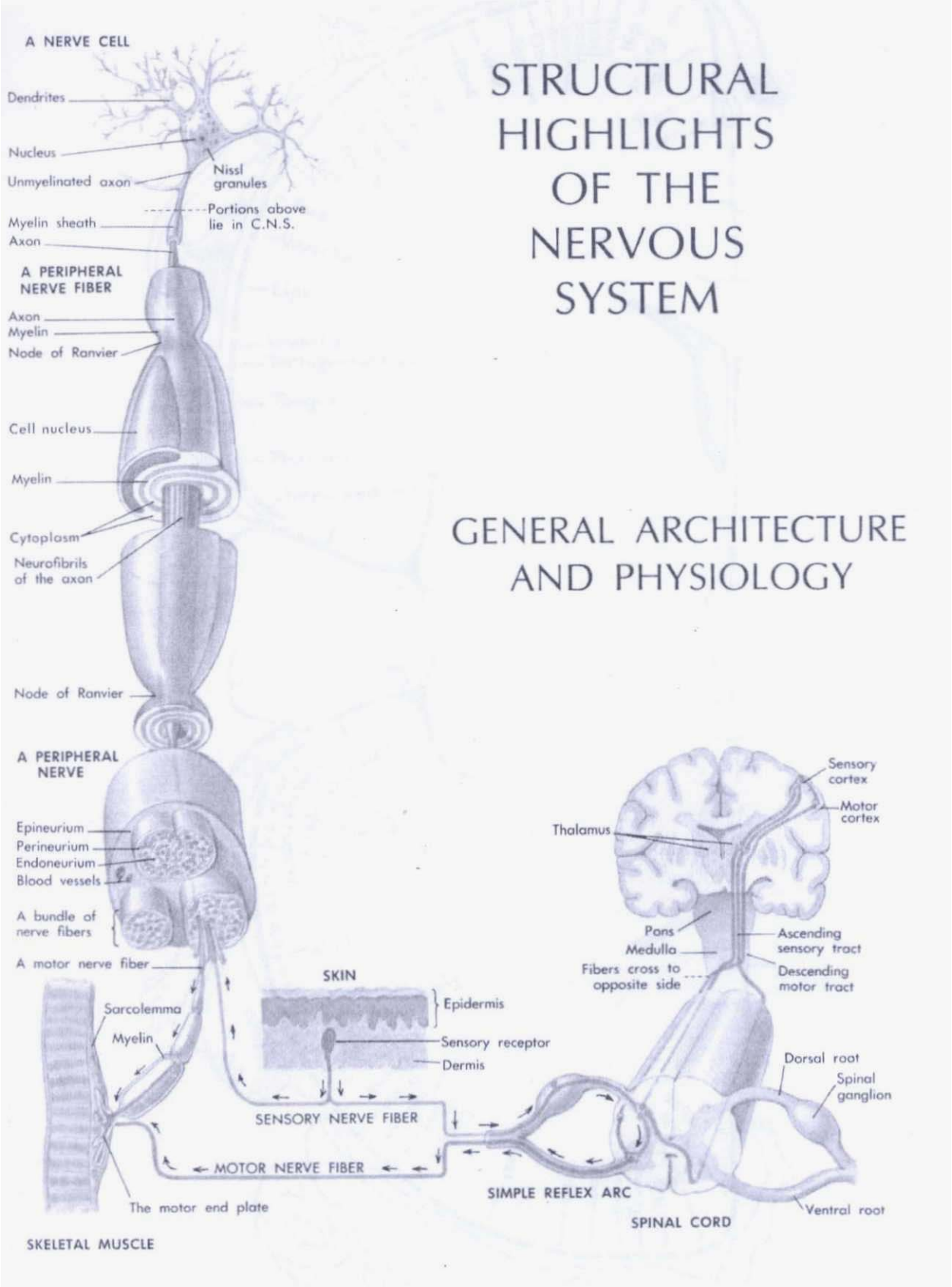
$$I_s / I_{rh} = (1 - e^{-T/\tau})^{-1} \qquad (5)$$

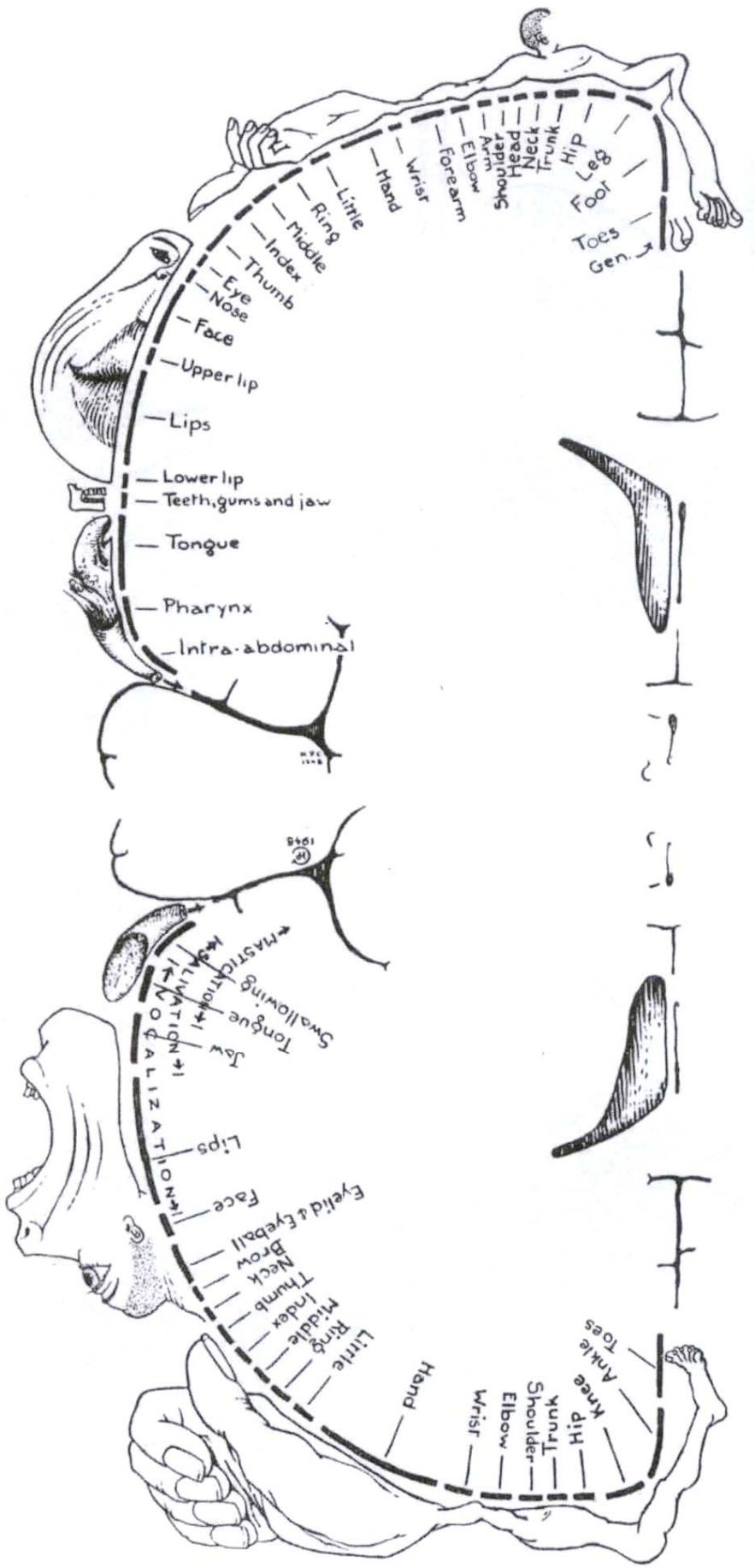
che è diagrammata nella figura 22 bis.
La durata di uno stimolo la cui ampiezza sia doppia del valore di reobase è chiamata cronassia. Dalla formula precedente, il tempo di cronassia $T_c$ è dato da:

$$T_c = T(\ln 2) = 0.693\tau \qquad (6)$$

Usando la camera per lo studio delle strutture nervose, precedentemente descritta, è possibile far seguire ad uno stimolo soprasoglia, un secondo opportunamente ritardato. Da tale esperimento si rileva che per un breve periodo successivo all'attivazione della struttura nervosa è impossibile ottenere una seconda risposta. Questa può avvenire dopo un tempo successivo ed in un certo intervallo di tempo soltanto se l'ampiezza dello stimolo è sufficientemente alta. Il primo intervallo di tempo è detto "periodo di refrattarietà assoluta" ed il successivo "periodo di refrattarietà relativa". Superati questi intervalli di tempo, la struttura nervosa riacquista la sua normale eccitabilità.


THE BRAIN
Frontal lobe
Motor area
Parietal lobe
Sensory area
Occipital lobe
Temporal lobe
Cerebellum
Frontal lobe
Medulla
Cerebrum
Cerebellum
Cervical nerves
Brachial plexus
Musculo-cutaneous n.
Radial n.
Median n.
Ulnar n.
Ilioinguinal
Lat. femoral cutaneous n.
Sciatic n.
Femoral n.
Common peroneal n.
Tibial n.
Superf. peroneal n.
Deep peroneal n.
Cervical segment
THE SPINAL CORD
Thoracic segment
Conus medullaris
Lumbar segment
Sacral segment
Obturator n.
Post. femoral cutaneous n.
Dural sac containing cauda equina and filum terminale
Saphenous n.
THE MAJOR SPINAL NERVES


STRUCTURAL HIGHLIGHTS OF THE NERVOUS SYSTEM
GENERAL ARCHITECTURE AND PHYSIOLOGY
A NERVE CELL
Dendrites
Nucleus
Unmyelinated axon
Nissl granules
Portions above lie in C.N.S.
Myelin sheath
Axon
A PERIPHERAL NERVE FIBER
Axon
Myelin
Node of Ranvier
Cell nucleus
Myelin
Cytoplasm
Neurofibrils of the axon
Node of Ranvier
A PERIPHERAL NERVE
Epineurium
Perineurium
Endoneurium
Blood vessels
A bundle of nerve fibers
A motor nerve fiber
Sarcolemma
Myelin
The motor end plate
SKELETAL MUSCLE
SKIN
Epidermis
Sensory receptor
Dermis
SENSORY NERVE FIBER
MOTOR NERVE FIBER
SIMPLE REFLEX ARC
Sensory cortex
Motor cortex
Thalamus
Pons
Medulla
Fibers cross to opposite side
Ascending sensory tract
Descending motor tract
Dorsal root
Spinal ganglion
Ventral root
SPINAL CORD


Little
Ring
Middle
Index
Thumb
Eye
Nose
Face
Upper lip
Lips
Lower lip
Teeth, gums and jaw
Tongue
Pharynx
Intra-abdominal
Hand
Wrist
Forearm
Elbow
Arm
Shoulder
Head
Neck
Trunk
Hip
Leg
Foot
Toes
Gen.
Lips
Face
Eyelid & Eyeball
Brow
Neck
Thumb
Index
Middle
Ring
Little
Hand
Wrist
Elbow
Shoulder
Trunk
Hip
Knee
Ankle
Toes
Jaw
Tongue
Swallowing
PALIZATION
PALIZATION
PALIZATION

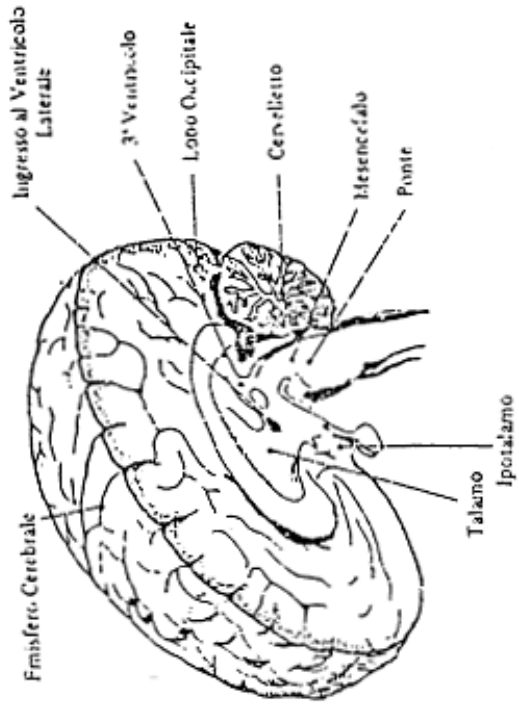



Fig. 4
Sezione sagittale dell'encefalo

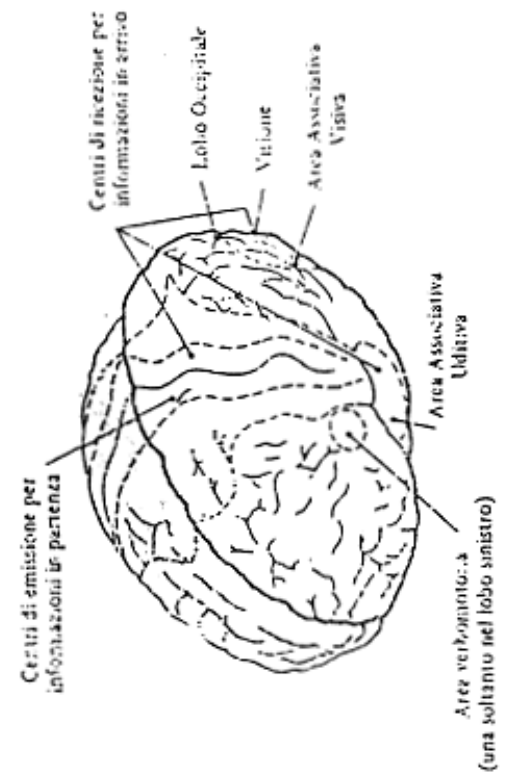



Fig. 2
La corteccia cerebrale




Fig. 3
Sezione coronale dell'encefalo




Fig. 5
Sezione longitudinale dell'encefalo

## ATTIVITA' DEI COMPONENTI DEL SISTEMA NERVOSO

### a) GENERALITA'

L'attività elettrica dei componenti del sistema nervoso è rappresentata da due fenomeni diversi ma strettamente correlati: il *potenziale di membrana* (o di riposo) e il *potenziale d'azione* (o impulso nervoso) .
Il potenziale di membrana non è, tuttavia, una proprietà esclusiva dei componenti del sistema nervoso; in quasi tutte (probabilmente in tutte) le cellule esiste una differenza di potenziale fra i due lati della membrana. Tale differenza di potenziale varia da -40 a -100 mV a seconda del tipo di cellula; per il neurone la d.d.p. è di -70 mV. In condizioni di riposo l'interno delle cellule è elettricamente negativo rispetto all'esterno; il valore della d.d.p. viene scritto con il segno meno proprio per indicare la differenza tra l'interno della cellula e l'esterno, considerato per convenzione uguale a zero.
Per lo studio della singola fibra nervosa si incontrano grosse difficoltà: infatti le fibre nervose dei mammiferi sono estremamente sottili e fragili; è quindi molto difficile riuscire ad isolare una singola fibra dal fascio nervoso conservandone intatta la funzionalità.
Le ricerche sull'attività della singola fibra nervosa hanno avuto un concreto sviluppo, dopo il 1936, in seguito alla scoperta di una "stranezza" biologica. In tale anno J.Z.Young scopri che, nella seppia, l'assone mediante il quale gli impulsi nervosi giungono ai muscoli della coda ha un diametro di circa 1 mm. Hodgkin e vari collaboratori (1964) lavorarono per parecchi anni sull'assone gigante della seppia; per tali ricerche Hodgkin ed Huxley ottennero, nel 1963, il premio Nobel. Le attuali conoscenze sul funzionamento della singola fibra nervosa sono essenzialmente basate sulle ricerche di Hodgkin e collaboratori.
L'assone della seppia presenta, oltre all'insolito diametro, altre particolarità che lo rendono veramente prezioso per lo sperimentatore. L'assone gigante è infatti assai resistente e, se posto in acqua di mare, può sopravvivere fino a quattro ore dopo essere stato rimosso dal corpo della seppia.
La membrana della fibra è spessa (50-100 Å) , resistente e non è rivestita da tessuto connettivo, il che facilita lo studio delle sue caratteristiche. Il contenuto della membrana (cioè, l'assoplasma) può essere estratto con facilità ed essere studiato chimicamente. Infine, anche sostituendo l'assoplasma con soluzioni saline contenenti diversi tipi di ioni, la membrana continua a svolgere le sue peculiari funzioni.

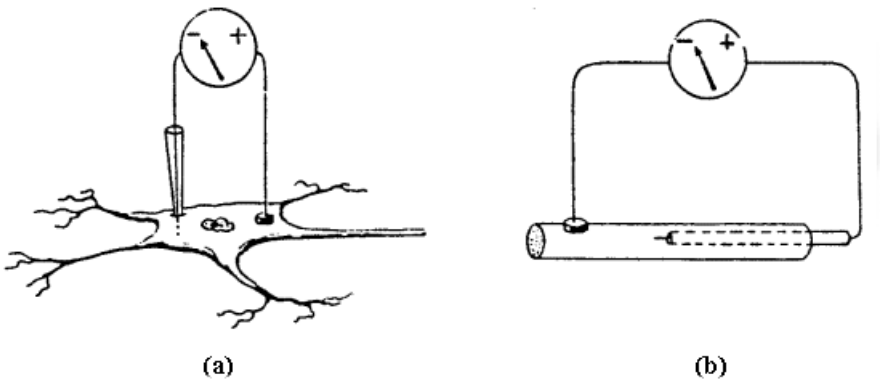



Fig. 23
*Rappresentazione schematica della registrazione dell'attività elettrica di un neurone (a) e di un assone gigante di seppia (b).*

Nella fig. 23 sono rappresentate le modalità di registrazione dell'attività elettrica della cellula e della fibra nervosa.

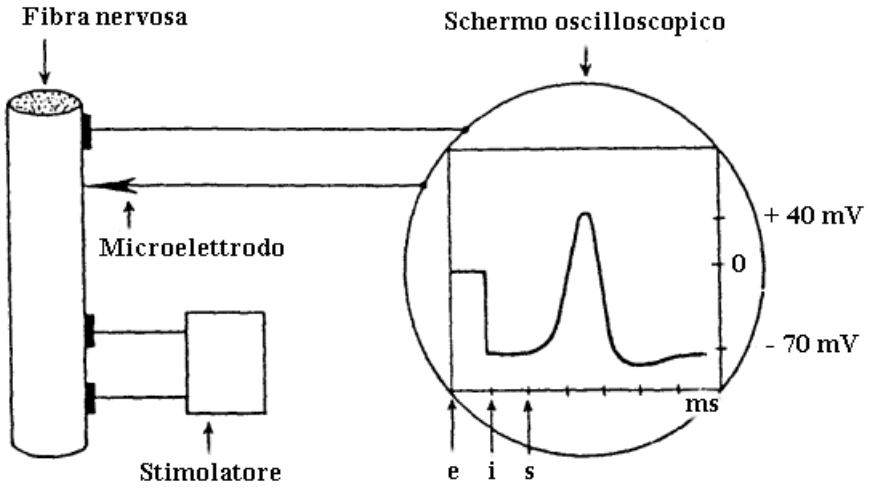



Fig. 24
*Registrazione oscilloscopica dell'attività elettrica di una fibra nervosa.*

Nella fig. 24 è schematizzato il dispositivo per la registrazione oscilloscopica del potenziale di riposo di una fibra nervosa e del potenziale d'azione provocato da una stimolazione elettrica.
Inizialmente, ambedue gli elettrodi di registrazione sono appoggiati sulla superficie esterna della membrana (punto *e*): la *d.d.p.* è uguale a zero. Dopo un millesimo di secondo il microelettrodo viene portato all'interno della membrana (punto *i*): fra i due elettrodi è presente una *d.d.p.* di -70 mV che corrisponde al potenziale di membrana.
Dopo un altro millesimo di secondo il nervo viene stimolato elettricamente (punto *s*)*;* dopo circa 1 ms di latenza (1) il potenziale di riposo si annulla e la polarizzazione si inverte: l'interno della fibra diventa positivo (+40 ÷ 50 mV) rispetto all'esterno. Infine, la polarizzazione si inverte nuovamente e la fibra ritorna nella condizione iniziale.
Il picco (o punta o *spike*) che si è venuto configurando è il *potenziale di azione*, sul quale saranno date maggiori precisazioni nei paragrafi success*ivi*.

## b) POTENZIALE DI MEMBRANA

La membrana cellulare è una struttura pluristratificata; lo strato esterno è costituito da proteine e polisaccaridi, quello intermedio da molecole dipolari di fosfolipidi, lo strato interno è di natura proteica. Sulla membrana sono presenti migliaia di aperture cilindriche (pori) che mettono in comunicazione il citoplasma con l'ambiente esterno.
Dal punto di vista elettrico la membrana della cellula nervosa ha una resistività elevata (1000 $\Omega/cm^2$), una capacità specifica di 2-5 $\mu F/cm^2$ e presenta le caratteristiche di una membrana semipermeabile che separa due soluzioni elettrolitiche di bassa resistività (circa 20-30 $\Omega/cm^2$). A tali caratteristiche corrisponde la presenza, fra l'esterno e l'interno della membrana, di una *d.d.p.* che può essere dimostrata sperimentalmente[1].
La *d.d.p.* che si è stabilita è la conseguenza della migrazione di ioni positivi o negativi attraverso i pori della membrana, migrazione che avviene con un meccanismo piuttosto complesso.

[1] La durata del periodo di latenza dipende sia dalla velocità di conduzione della fibra, sia dalla distanza fra gli elettrodi di stimolazione e quelli di registrazione

In generale, quando due soluzioni a diversa concentrazione sono separate da una membrana semipermeabile avvengono due tipi di processi: la diffusione e l'osmosi. La diffusione è il fenomeno per il quale le particelle di soluto (molecole o ioni) tendono a spostarsi verso zone di minore concentrazione.
Quando le molecole di soluto sono più grandi dei pori della membrana si verifica il fenomeno dell'*osmosi*: le molecole di solvente si spostano verso le zone di maggiore concentrazione, dando luogo alla pressione osmotica.
Se una delle due soluzioni contiene uno ione che, per le sue dimensioni, non può attraversare i pori della membrana, si verifica una asimmetria nella distribuzione degli ioni.
Le proprietà biofisiche della membrana cellulare sono state studiate da numerosi autori (Nernst, 1908; Bernstein, 1912; Hodgkin e Katz, 1949; Eccles, 1957; Woodbury, 1965).
Il flusso di ioni attraverso la membrana è controllato da quattro forze:

- il *gradiente di concentrazione*, cioè la differenza di concentrazione tra il liquido extracellulare e quello intracellulare;
- la *permeabilità* della membrana, cioè il rapporto fra diametro dei pori e grandezza degli ioni;
- il *gradiente elettrico*, cioè l'esistenza di una *d.d.p.*, dovuta alla diversa concentrazione e/o composizione dei due liquidi;
- il *trasporto attivo* di ioni $K^+$ e $Na^+$ da parte della *pompa sodio-potassio.*

Le prime tre forze sono dette *passive*, poiché non sono caratteristiche della materia vivente, ma semplicemente dipendenti dalle proprietà elettrochimiche degli ioni. Il quarto meccanismo è invece *attivo*, poiché agisce *contro* il gradiente elettrico e quello di concentrazione.
Un elemento di importanza primaria nella genesi della *d.d.p.* fra esterno ed interno della membrana è la permeabilità differenziale che la membrana presenta verso i differenti ioni.
I pori della membrana della cellula nervosa hanno, secondo recenti ricerche (Duncan, 1967) il diametro di 3 Å e non lasciano passare i grossi anioni organici ($A^-$) presenti nel liquido intracellulare.
Per quanto riguarda gli ioni $K^+$ e $Cl^-$, la permeabilità è elevata (e molto simile per i due ioni), mentre la permeabilità agli ioni $Na^+$ è circa 50-100 volte inferiore (rispetto a quella per gli ioni $K^+$).
Il potassio ha un peso atomico (39) maggiore di quello del sodio (29) e ci si aspetterebbe una permeabilità minore per lo ione $K^+$ Di fatto, nell'organismo gli ioni sono idratati e lo ione $Na^+$ attrae e trattiene un maggior numero di molecole dipolari di $H_20$: il diametro dello ione $Na^+$ idratato risulta quindi di 3,4 Å, mentre quello del potassio è di 2,2 Å (Duncan, 1967).
Sulla base degli elementi acquisiti è possibile rappresentare un "modello" che abbia le principali caratteristiche della membrana cellulare. Nella fig. 25, le dimensioni dei pori della membrana sono supposte tali da lasciar passare liberamente gli ioni $Cl^-$, $K^+$, da ostacolare quelli $Na^+$ e da impedire il passaggio agli anioni organici $A^-$.
Nelle due soluzioni situate rispettivamente all'esterno e all'interno della membrana sono presenti gli ioni indicati ai margini della figura.
La grandezza delle lettere è proporzionale alla concentrazione. Quando le due soluzioni sono messe a contatto (fig.25) compare in breve tempo una *d.d.p.* dovuta alla diffusione de gli ioni $K^+$ e $Cl^-$ in funzione del loro gradiente di concentrazione. La *d.d.p.* compare perchè $K^+$ esce facilmente dalla cellula, mentre $Cl^-$ vi penetra facilmente. Nell'analisi funzionale del modello ci limiteremo a descrivere il comportamento di $K^+$, gli stessi concetti si applicano anche allo ione $Cl^-$. Il movimento di $K^+$ verso l'esterno non può essere accompagnato da un corrispondente spostamento di $A^-$, né, d'altra parte, si può avere un movimento di pari entità di $Na^+$ verso l'interno. Per tale motivo l'esterno assume una carica positiva mentre l'interno diventa negativo.

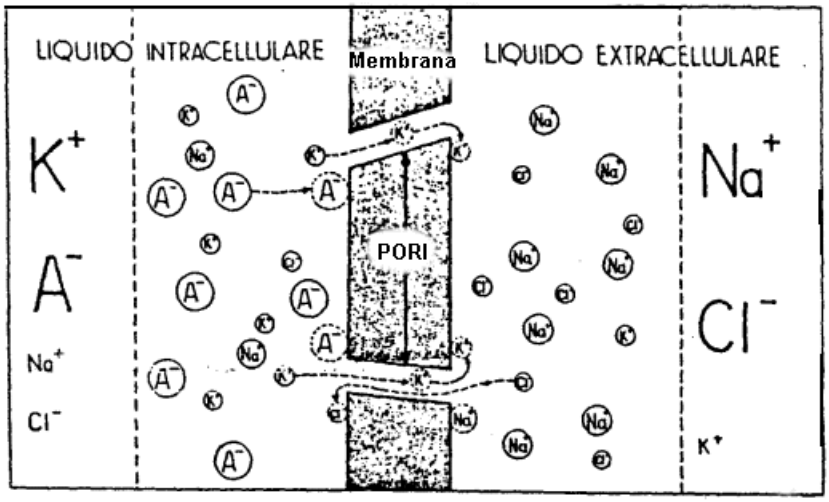



Fig. 25 *Modello di membrana cellulare.*
*Le frecce indicano gli spostamenti di $K^+$, $Na^+$, $A^-$, $Cl^-$ che hanno luogo quando uno ione $K^+$ o $Cl^-$ attraversa la membrana. Gli ioni $K^+$ o $Cl^-$ penetrano nei pori in seguito ad una collisione con le molecole di acqua (non indicate), che fornisce la necessaria energia cinetica e la direzione appropriata. Quando $K^+$ o $Cl^-$ attraversano la membrana "abbandonano", rispettivamente, uno ione $A^-$ o $Na^+$.*

*Poiché la concentrazione di $K^+$ è maggiore nel liquido intracellulare, gli ioni $K^+$ diffondono verso il liquido extracellulare; per gli ioni $Cl^-$ si verifica il contrario. Pertanto, la superficie esterna della membrana presenta un eccesso di cariche positive ($K^+$, $Na^+$), mentre la superficie interna si carica negativamente ($Cl^-$, $A^-$). Le cariche separate della membrana si dispongono in prossimità della stessa a causa della mutua attrazione. Liquidi più lontani dalla membrana sono elettricamente neutri.*

A causa dell'attrazione da parte di $A^-$, gli ioni $K^+$ in eccesso si dispongono nelle immediate vicinanze della faccia esterna della membrana. Nonostante l'attrazione esercitata dagli anioni organici, gli ioni $K^+$ escono dalla cellula: questo dimostra che la forza rappresentata dal gradiente di concentrazione è maggiore dell'attrazione elettrostatica.
Tale asimmetria nelle concentrazioni ioniche è effettivamente presente nei liquidi extra ed intracellulari. Nella tab.1 sono riportati i valori di concentrazione ionica per diversi tipi di cellule; si osserverà che, sebbene i valori assoluti possano essere sensibilmente differenti, le proporzioni tra i principali ioni sono, in linea di massima, corrispondenti.

| Tab. 1 | | *Cellula muscolare di mammifero (Woodbury, 1960)* | *Neurone motorio di mammifero (Eccles, 1957)* | *Assone gigante di seppia (Hogkin, 1958)* |
|---|---|---|---|---|
| Liquidi Extra Cellulari | $Cl^-$ | 120 | 125 | 560 |
| | $Na^+$ | 145 | 150 | 440 |
| | $K^+$ | 3.8 | 5.5 | 20 |
| Liquidi Intra-cellulari | $Cl^-$ | 4 | 9 | 40 |
| | $Na^+$ | 12 | 15 | 50 |
| | $K^+$ | 155 | 150 | 400 |
| | $A^-$ | 155 | presenti | presenti |

*Concentrazioni di equilibrio (in $\mu$ mole/ml) dei principali ioni nei liquidi extra ed intra cellulari.*

La asimmetria nella distribuzione degli ioni dà luogo ad un gradiente elettrico al quale corrisponde il potenziale di membrana ($E_m$): il campo elettrico agisce a sua volta sul movimento degli ioni e rappresenta uno dei determinanti della condizione di equilibrio finale. Il senso di tale campo elettrico è tale che ostacola l'ulteriore diffusione verso l'esterno di $K^+$ (o di qualsiasi catione), mentre ne favorisce la diffusione verso l'interno.
Nelle condizioni di equilibrio, la tendenza di $K^+$ a diffondere verso l'esterno, causata dall'alto valore di ($K^+$), viene esattamente controbilanciata dalla tendenza a diffondere verso l'interno determinata dal campo elettrico della membrana.

In generale, una concentrazione di un determinato ione da un lato della membrana può essere posta in equilibrio con qualsiasi concentrazione dall'altro lato mediante un'appropriata *d.d.p.* che ugualizza i flussi (in entrata e in uscita) di quello ione. Tale d.d.p. è il *potenziale di equilibrio* di quello ione; il valore di tale potenziale dipende dal gradiente di concentrazione (tab. 2)

| Ioni | Concentrazione esterna μ mole/ml | Concentrazione interna μ mole/ml | Rapporto fra concentrazioni | Potenziale di equilibrio | Potenziale elettro-chimico |
|---|---|---|---|---|---|
| $Cl^-$ | 125 | 9 | 14/1 | -70 mV | 0 |
| $K^+$ | 5.5 | 150 | 1/27 | -88 mV | +18 mV |
| $Na^+$ | 150 | 15 | 10/1 | +61.5 mV | -131.5 mV |

Tab. 2

## L'EQUAZIONE DEL NERNST

Il potenziale di equilibrio viene calcolato mediante l'equazione di Nernst; per la comprensione di questa è indispensabile precisarne i parametri. Ci riferiremo, a titolo di esempio, agli ioni $K^+$, ma il procedimento è valido per qualsiasi tipo di ione. La *differenza di potenziale* chimico (di concentrazione) è il lavoro $L_C$ richiesto per controbilanciare il solo gradiente di concentrazione e trasportare dall'esterno all'interno della membrana 1 mole di $K^+$.
Tale lavoro corrisponde alla differenza dei logaritmi neperiani delle concentrazioni interne ed esterne:

$$L_C = RT\,(\ln (K^+)_i - \ln (K^+)_e)$$

dove R = costante universale dei gas, T = temperatura assoluta.
La *differenza di potenziale elettrico* è il lavoro $L_E$ richiesto per controbilanciare il solo gradiente elettrico, e trasportare, dall'esterno allo interno della membrana, 1 mole di $K^+$. Tale lavoro è dato da: $L_C = E_m FZ$, dove $E_m$ = potenziale di membrana (espresso in joule per coulomb), F = faraday, Z = valenza di $K^+$.
La *differenza di potenziale elettrochimico* è la somma delle differenze di potenziale chimico ed elettrico:

$$\Delta\mu = L_C + L_E = (RT \ln ((K^+)_i / (K^+)_e) + (E_m FZ)$$

Se $E_m$, $(K^+)_e$, $(K^+)_i$ sono tali che $\Delta\mu = 0$, gli ioni $K^+$ sono in condizione di equilibrio da ambedue i lati della membrana.
Se $\Delta\mu \neq 0$ si ha un trasporto di $K^+$ all'esterno della membrana, proporzionale alla grandezza di $\Delta\mu$.
La condizione di equilibrio ionico si verifica quando il potenziale elettrochimico di un determinato ione è uguale a zero. Ponendo, nella suddetta equazione $\Delta\mu = 0$, sostituendo $E_m$ con $E_K$ e risolvendo per quest'ultimo si ha l'equazione di Nernst:

$$E_K = (RT/FZ) \ln ((K^+)_e / (K^+)_i)$$

Il termine $E_K$ sta ad indicare che dall'equazione si ottiene il valore che $E_m$ deve avere perchè gli ioni $K^+$ siano in equilibrio; $E_K$ rappresenta quindi il potenziale di equilibrio dello ione $K^+$.

Volendo esprimere $E_K$ in millivolt si sostituiscono ai simboli i corrispondenti valori: R = 8,314 joule/K mole; T = 310 K (=37° C); F = 96,500 coulomb per mole; Z = +1. Convertendo il logaritmo neperiano in quello decimale si ha l'equazione di Nernst semplificata:

$$E_K = \frac{8{,}314x310}{96{,}500x1} \cdot \frac{1}{0{,}434} \log \cdot \frac{(K^+)_e}{(K^+)_i} = 61{,}5 \log \frac{(K^+)_e}{(K^+)_i} mV$$

a) *Ioni potassio:* il potenziale di equilibrio di $K^+$ nel caso del neurone motorio (v.tab.2) è:

$$E_K = 61{,}5 \log \frac{5{,}5}{150} = 61{,}5 \log \frac{1}{27} = 61{,}5 co \log 27 = (61{,}5)(-\log 27) = (61{,}5)(-1{,}436) = -88 mV$$

La differenza tra il potenziale di membrana e il potenziale di equilibrio di $K^+$ è:

-70 mV - (-88 mV) = +18 mV

Tale valore rappresenta il potenziale elettrochimico ed indica che $E_K$ è più negativo di $E_m$ e che gli ioni $K^+$ non sono perfettamente in equilibrio.
Per evitare la diffusione verso l'esterno degli ioni $K^+$ è quindi necessaria un'altra forma di energia quale è fornita dalla "pompa del potassio".

b) *Ioni cloro:* il potenziale di equilibrio di $Cl^-$ è dato da:

$$61{,}5 \log \frac{(Cl^-)_i}{(Cl^-)_e} = -70 mV$$

Non vi è quindi alcuna differenza tra $E_m$ ed $E_{Cl}$, e gli ioni $Cl^-$ risultano in perfetto equilibrio.

c) *Ioni sodio:* il potenziale di equilibrio di $Na^+$ è:

$$61{,}5 \log \frac{150}{15} = +61{,}5 mV$$

Questo significa che il potenziale di membrana dovrebbe avere il valore di + 61,5 mV per compensare il gradiente di concentrazione di $Na^+$: poichè il potenziale di membrana è di -70 mV, si ha un gradiente elettrochimico di -131,5. Il gradiente chimico e quello elettrico hanno lo stesso senso e tenderebbero a trasportare gli ioni Na+ all'interno della cellula. E' stato d'altra parte dimostrato, mediante gli isotopi radioattivi di $Na^+$, che la membrana è, sia pure limitatamente, permeabile al $Na^+$ .
Poichè, in realtà, il $Na^+$ intracellulare ha una concentrazione molto bassa, bisogna postulare l'esistenza di un meccanismo che impedisce agli ioni $Na^+$ di penetrare nella cellula: tale meccanismo è rappresentato dalla "pompa del sodio".

## LA POMPA SODIO-POTASSIO

Il nome indica un processo metabolico, prevalentemente sostenuto dall'acido adenosin-trifosforico o ATP, mediante il quale si realizza un trasporto attivo di ioni contro il loro gradiente elettrochimico. La tendenza di uno ione a passare attraverso la membrana è misurata dalla differenza di potenziale elettrochimico (equazione V). La velocità alla quale gli ioni

effettuano il suddetto spostamento dipende, oltre che dal potenziale elettrochimico, anche dalla maggiore o minore facilità con la quale lo ione può attraversare la membrana, cioè dalla specifica permeabilità di quest'ultima. Il flusso è pertanto il prodotto della differenza di potenziale elettrochimico per la permeabilità; tali grandezze sono legate dalla stessa relazione espressa dalla legge di Ohm. Il flusso corrisponde alla corrente (I), la differenza di potenziale elettrochimico ($E_c$) alla tensione (E) e la permeabilità alla conduttanza (g = 1/R). Si ha, pertanto: I = E/R = gE.
Il flusso di uno ione, ad esempio $K^+$ è quindi:

$$I_K = g_K (E_m - E_K) = g_K E_C$$

Il classico diagramma di Eccles (1957) rappresenta i gradienti elettrochimici tra l'esterno e l'interno della membrana come differenze di altezza riferite al potenziale di equilibrio dello ione considerato (fig. 26) riportato sull'asse delle ordinate.
Allo stato attuale delle conoscenze la "pompa del sodio e potassio" non può più essere considerata una semplice ipotesi. A conferma dell'esistenza della "pompa" e delle sue modalità operative stanno una serie di risultati sperimentali. Il trasporto attivo di $Na^+$ e $K^+$ richiede un forte consumo di energia metabolica ricavata dalla ossidazione del glucosio: nella fibra muscolare a riposo il 15-20% del consumo di ossigeno è impiegato per il deflusso del $Na^+$ (Keynes e Maisel, 1954; Keynes e Swan, 1959).
La sorgente di energia dei processi metabolici è rappresentata dall'acido adenosin-trifosforico (ATP) . L'azione dell'ATP può essere bloccata da vari veleni metabolici: la aggiunta al liquido extracellulare di un inibitore metabolico (2.4-dinitrofenolo) priva la "pompa" della sua energia riducendo il deflusso del sodio. Contemporaneamente diminuisce anche l'afflusso di K, il che conferma l'equilibrio di scambio esistente tra tali due ioni (fig. 26).

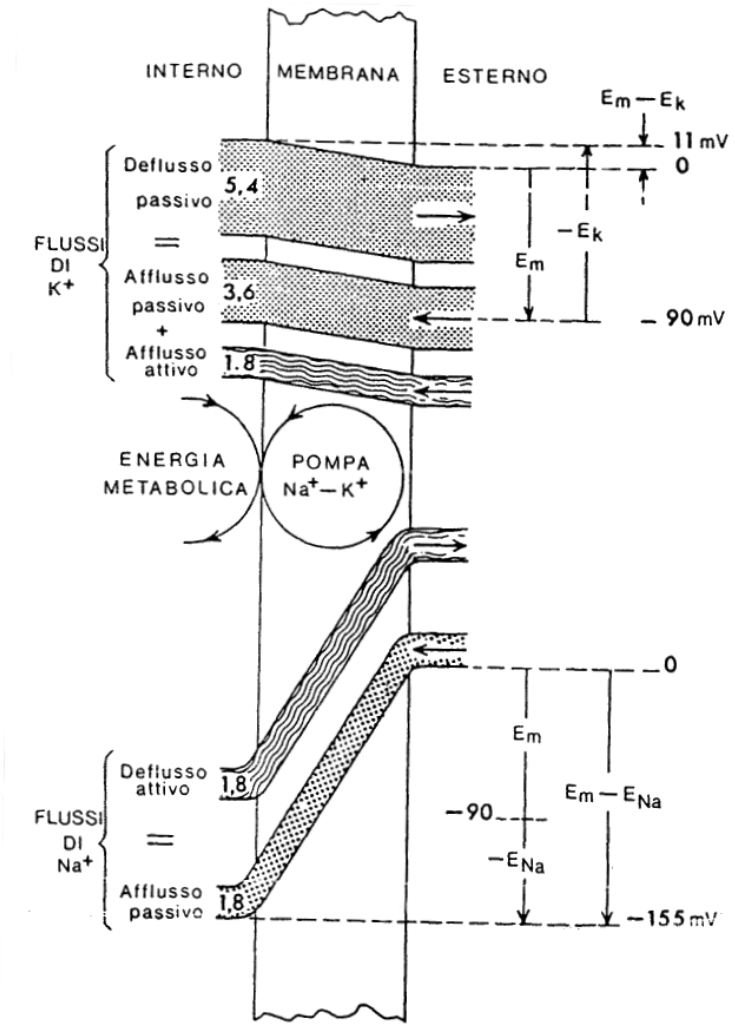



Fig. 26

Quanto finora detto può essere illustrato in termini di circuiti equivalenti.
In condizioni di equilibrio e nelle ipotesi di membrana passiva (quali sono le membrane fisiche costruite da materiali non viventi), si ha:

$$L_E + L_C = 0$$

da cui indicando con $V_s$ il valore della tensione in queste condizioni di equilibrio (o di riposo):

$$V_S = \frac{RT}{FZ} \ln \frac{(\ )_0}{(\ )_i} = E$$

che rappresenta l'equazione di Nernst e la forza elettromotrice E è chiamata potenziale elettrochimico della membrana relativo allo ione ed alle concentrazioni considerate.
In fig. 27 è riportato un circuito equivalente nei riguardi del funzionamento elettrico della membrana.

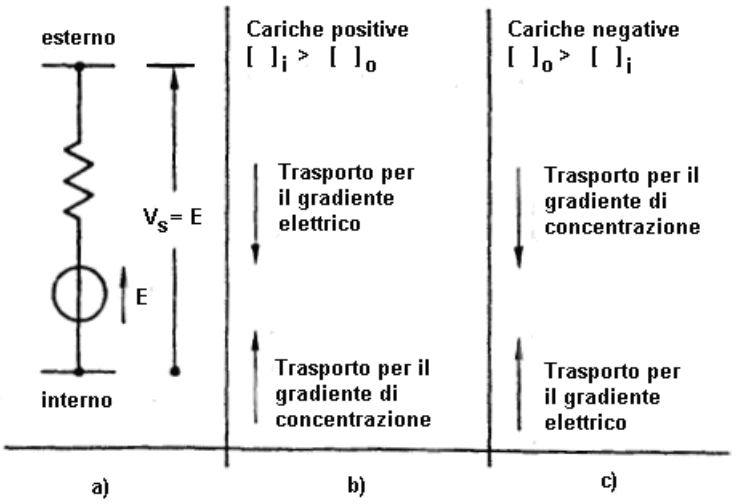



Fig. 27
*Caso di un solo elettrolita: a) circuito equivalente; b) e c) possibili condizioni di equilibrio.*

Si noti che variando le concentrazioni, si raggiunge sempre un equilibrio (in quanto varia la forza elettromotrice equivalente E).
Consideriamo ora una membrana che separi due elettroliti aventi due specie diverse di ioni.
Si può raggiungere l'equilibrio quando le due f.e.m. elettrochimiche sono dello stesso segno (v. fig. 28); ciò si ha quando:
a) le cariche degli ioni e il gradiente di concentrazione sono dello stesso segno. In tal caso l'equilibrio è raggiunto quando si ha:

$$\frac{RT}{Z'}\ln\frac{(\ )_0'}{(\ )_i'} = \frac{RT}{Z''}\ln\frac{(\ )_0''}{(\ )_i''}$$

cioè quando:

$$\frac{1}{Z'}\ln\frac{(\ )_0'}{(\ )_i'} = \frac{1}{Z'}\ln\frac{(\ )_0''}{(\ )_i''}$$

b) le cariche degli ioni ed il gradiente di concentrazione sono diversi. In tal caso l'equilibrio si ha quando:

$$\frac{1}{Z'}\ln\frac{(\ )_0'}{(\ )_i'} = \frac{1}{Z''}\ln\frac{(\ )_i''}{(\ )_0''}$$

Non si può raggiungere l'equilibrio quando le f.e.m. sono di segno contrario (v.fig. 28).

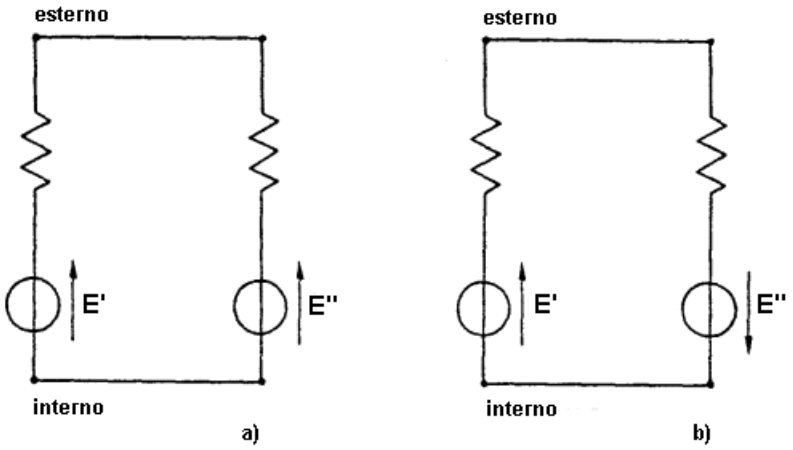



Fig. 28
*Caso di due elettroliti: a) caso di possibile equilibrio; b) caso di equilibrio impossibile.*

Ricordiamo ora quali sono gli elettroliti e le concentrazioni presenti: per quanto detto, si dovrebbe pensare al circuito equivalente di fig. 29a. In questa figura si è posto anche in evidenza il condensatore C per tener conto, durante i transitori della tensione di membrana $V_m$, delle correnti dielettriche che, due altre esperienze hanno mostrato, circolano attraverso la membrana. Se si tiene presente quanto prima detto, si vede che il sistema non può essere in equilibrio; più precisamente, tenendo conto dei valori numerici, si constata che la tensione $V_m$ esistente ai capi della membrana tende a far circolare una corrente di ioni sodio verso l'interno della cellula. Questa corrente tenderebbe a far variare le concentrazioni, in contraddizione con l'ipotesi che si vuole esaminare il sistema nelle sue condizioni di equilibrio.

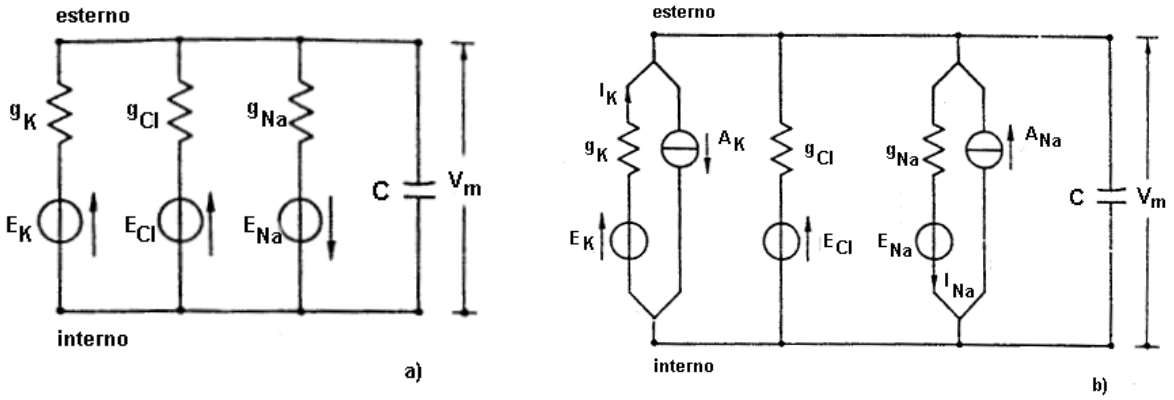



Fig. 29
*Circuito equivalente della membrana di un neurone sotto soglia: a) senza generatori di corrente; b) con i generatori di corrente (pompe di ioni).*

In termini generali si possono esaminare le seguenti ipotesi.

1. Non si può raggiungere una condizione di equilibrio. Ciò però è contraddetto dal fatto che sperimentalmente, si sa che la cellula può trovarsi in una condizione di equilibrio per la quale le concentrazioni rimangono costanti nel tempo.
2. La teoria della membrana (così come qui formulata) non è valida. In effetti, si ritiene che la teoria di Nernst sia valida soltanto in prima approssimazione; però eventuali formulazioni di teorie più precise, svolte per membrana passiva, ugualmente non riescono a dare una risposta valida alla questione ora posta.

3. Si tiene conto del fatto che la membrana è la superficie di separazione di una cellula vivente, per cui occorre riformulare la teoria introducendo il concetto di membrana attiva.

Questa è l'ipotesi che trova al giorno d'oggi maggior credito e sulla quale daremo alcuni cenni. La teoria della *membrana attiva* si basa sull'ipotesi che nella cellula ci siano delle *pompe,* mediante le quali sia possibile un fluire di ioni attraverso la membrana, cosi come messe in luce dal circuito equivalente di fig. 29b. Più precisamente, Hodkin e Huxley hanno mostrato sperimentalmente (mediante l'uso di radioisotopi) che vi è un flusso di ioni sodio verso l'esterno della cellula (trasporto attivo del sodio) a spese di un lavoro metabolico della cellula stessa. In termini più generali, si può allora pensare ad un circuito equivalente della membrana attiva del tipo di quello mostrato in fig. 29b. I valori dei generatori di corrente $A_{Na}$ e $A_K$ (relativi alla *pompa del sodio* ed alla *pompa del potassio),* sono dati dalle relazioni:

$$A_{Na} = I_{Na} = g_{Na} (V_m + E_{Na}) \qquad A_K = I_K = g_K (E_K - V_m)$$

determinate imponendo che vi sia un bilanciamento tra gli ioni che attraversano la membrana in modo passivo e quelli che attraversano la stessa membrana (eventualmente in condizioni chimico-fisiche diverse) in modo attivo.

Questo circuito può servire a studiare i transitori che avvengono nel sistema per piccole variazioni, o, più in generale (almeno in prima approssimazione) nei riguardi del funzionamento sotto soglia.

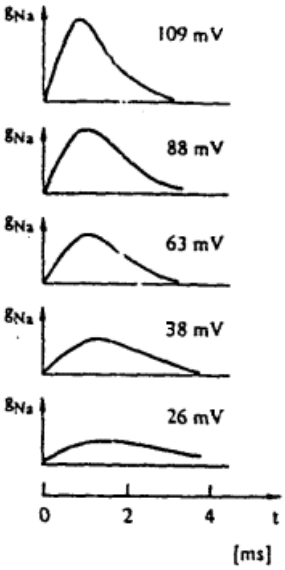



Fig. 30
*Variazioni della conduttanza* $g_{Na}$ *per uno scalino di tenzione.*

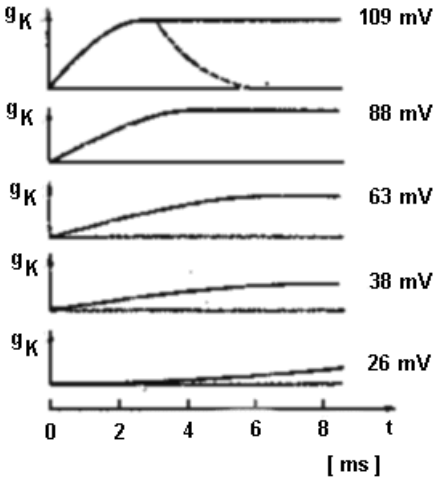



Fig. 31
*Variazioni della conduttanza* $g_K$ *per uno scalino di tensione (in alto, in tratteggio: transitorio dovuto al togliere lo scalino).*

Cerchiamo ora di spiegare il funzionamento che dà luogo alla generazione del potenziale d'azione (o più in generale il funzionamento della membrana sotto soglia). Esperienze di Hodgkin e Huxley hanno mostrato che al variare della tensione $V_m$ esistente tra l'interno e l'esterno della cellula, variano in generale le conduttanze dei circuiti equivalenti riportati. In modo particolare, dando uno scalino (di ampiezza variabile) alla tensione $V_m$, le conduttanze del sodio e del potassio variano come riportato nelle figure 30 e 31. Si noti che la conduttanza $g_{Na}$ del sodio, dopo un breve transitorio, ritorna al valore di partenza, pur perdurando lo scalino di tensione. La conduttanza $g_k$ del potassio rimane al perdurare dello scalino e ritorna al valore di

partenza soltanto quando si toglie la variazione di tensione, seguendo il transitorio indicato dalla curva a tratti nel diagramma superiore di fig. 31.

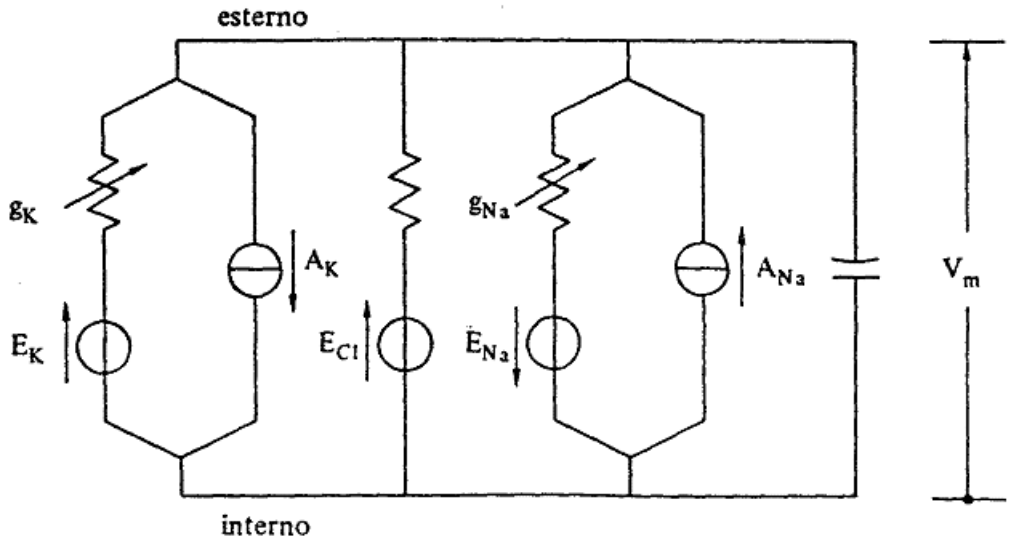



Fig. 32
*Circuito equivalente della membrana neuronica sopra soglia.*

Vi sono alcune teorie che permettono di ricavare anche analiticamente queste funzioni del tempo. La generazione del potenziale di azione (sia come esistenza di un valore di soglia, sia come andamento nel tempo dell'impulso generato) è giustificata dal seguente ragionamento, facendo riferimento alla fig. 32 (che differisce dalla 29, in quanto ora le conduttanze risultano variabili). Quando varia la tensione al collo dell'assone, per effetto delle sinapsi eccitatrici agenti sul *neurone*, si ha anche una variazione del le conduttanze $g_{Na}$ e $g_k$. D'altra parte risulta percentualmente più significativa la variazione della $g_{Na}$, per cui la tensione $V_m$ risulta maggiormente dipendere dal generatore $E_{Na}$, rispetto a quanto si ha a riposo, dove risultano avere un effetto maggiore le conduttanze $g_K$ e $g_{Cl}$.
Quando la tensione $V_m$ supera il valore di soglia, la conduttanza $g_{Na}$ risulta variare in modo tale da innescare un fenomeno di reazione positiva, nel senso che questa variazione di $g_{Na}$ fa aumentare la tensione $V_m$ (ora positivo l'interno rispetto all'esterno) che a sua volta produce un ulteriore aumento di $g_{Na}$ e così via. Si osservi ora che, al persistere della variazione della tensione, gli oscillogrammi in fig. 30 indicano che la variazione di $g_{Na}$, dopo aver raggiunto un massimo, tende a diminuire ed a riportarsi al valore di riposo. Pertanto, nei primi istanti del potenziale d'azione la tensione $V_m$ tende al valore $E_{Na}$ (che raggiungerebbe se si ottenesse $g_{Na}=\infty$); successivamente la conduttanza $g_{Na}$ tende al valore nominale, mentre la conduttanza $g_k$ persiste a valori più elevati di quello a riposo. Pertanto la tensione $V_m$ tende a riportarsi nelle condizioni di riposo per cui risulta l'interno negativo rispetto all'esterno: si spiega così, almeno qualitativamente, la seconda parte del potenziale d'azione.
In fig.33 sono riportati gli oscillogrammi relativi alla tensione al collo dell'assone e alle conduttanze $g_{Na}$ e $g_k$.

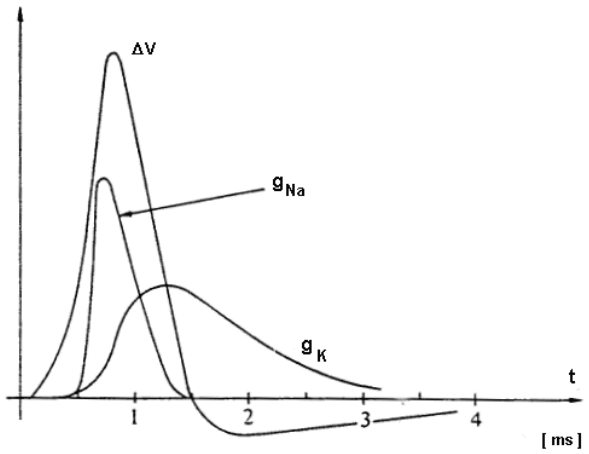



Fig. 33
*Oscillogrammi delle conduttanze $g_{Na}$ e $g_K$ e del potenziale d'azione (variazione rispetto il valore di riposo).*

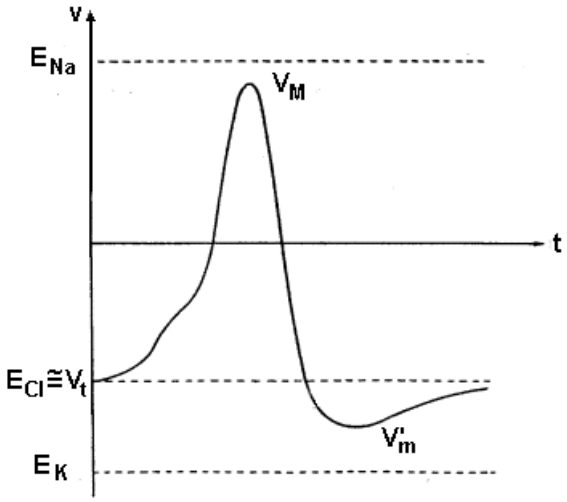



Fig. 34
*Forma d'onda del potenziale d'azione e sue relazioni con i valori delle forze.*

Il grafico del potenziale d'azione riportato in fig. 34 può aiutare a comprendere meglio il funzionamento transitorio del neurone, tenendo conto che il valore $V_m$ tende al valore $E_{Na}$ mentre il valore $V'_m$ tende al valore $E_K$.
Il potenziale di membrana comunque non raggiunge mai i valori estremi $E_{na} \cong +60$ mV e $E_K \cong -88$ mV per i seguenti motivi:

1. $g_{Na}$ non è dipendente solamente dalla tensione, ma anche dal tempo con un transitorio più breve di quello presentato dal potenziale d'azione;
2. il transitorio presente nella variazione di $g_K$ è più lungo ed è causa del tratto di iperpolarizzazione. Infatti quando il potenziale di membrana giunge al valore di riposo, la conduttanza $g_K$ è ancora elevata e va diminuendo con una costante di tempo lunga. Ciò causa la fase di iperpolarizzazione.

## ECCITAZIONE E CONDUZIONE NELLE FIBRE NERVOSE

### Funzione dell'impulso nervoso nel Sistema Nervoso Periferico

Il sistema nervoso periferico funziona come una rete di comunicazione permettendo la trasmissione dell'informazione da una parte all'altra dell'organismo. In questo trasferimento dell'informazione il messaggio unitario consiste nell'impulso nervoso prolungato o condotto.
La fig. 35 contiene tipici esempi di potenziali d'azione registrati da fibre nervose e cellule muscolari. Per quanto la forma dei potenziali di azione vari notevolmente nelle diverse cellule, essa è sempre caratterizzata da una depolarizzazione molto rapida (deflessione verso l'alto) e da una ripolarizzazione più lenta, fino al potenziale di riposo o costante. Un'altra caratteristica è l'invertirsi transitorio della polarità del potenziale di azione.
Durante il potenziale d'azione si hanno anche altre variazioni fisiche nelle cellule eccitabili, ad es. variazioni della temperatura, della birifrangenza, della dispersione della luce e della concentrazione ionica. Tuttavia i rapporti di questi fenomeni, che sono stati studiati meno a fondo, con le variazioni transitorie del potenziale di azione a cavallo della membrana sono

tuttora incerti. Alcune delle modificazioni delle proprietà ottiche possono corrispondere a modificazioni di concentrazione ionica immediatamente al di fuori dell'assolemma.

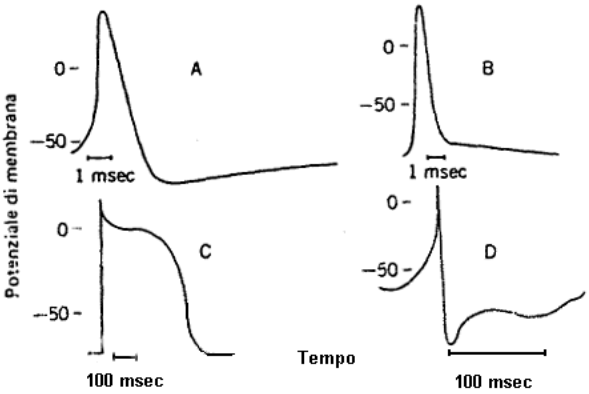



Fig. 35 *Esempi di potenziali d'azione registrati da cellule eccitabili mediante microelettrodi endocellulari. A. dall'assone di calamaro isolato. B. dalla fibra del muscolo sartorio di rana. C. da una fibra del muscolo ventricolare di cane. D. dal vaso deferente della cavia. Il livello zero del potenziale è indicato sull'asse verticale. L'inizio del tracciato indica il potenziale di membrana (interno della cellula negativo) prima dell'eccitamento. Si tenga conto della differenza nelle scale temporali.*

Nelle cellule eccitabili si osservano molti fenomeni importanti che possono essere spiegati sulla base di modificazioni selettive della permeabilità ionica nella membrana cellulare e dei flussi ionici attraverso la membrana stessa. Allo scopo di fornire il vocabolario necessario per intendersi, è bene definire e illustrare subito alcuni dei termini comunemente usati parlando dell'attività elettrica che si osserva nelle fibre nervose periferiche.

## Eccitabilità

La capacità di generare un potenziale di azione si chiama "eccitabilità" mentre il processo che lo genera si chiama "eccitazione" e le cellule che sono capaci di un comportamento di questo genere sono dette "eccitabili". Per quanto si consideri l'eccitazione come una proprietà esclusiva delle membrane di superficie, il processo dipende non soltanto da fenomeni che hanno luogo all'interno della membrana, ma anche dai gradienti ionici transmembrana. Si può dire, in generale, che l'eccitabilità è una proprietà dell'intera cellula, includendovi anche il suo immediato ambiente esterno. Nei mammiferi le uniche cellule eccitabili normalmente sono le cellule nervose e quelle muscolari. Negli organismi inferiori possono diventare eccitabili tessuti diversi da quello nervoso e muscolare. Ad. es., in particolari condizioni sperimentali, l'epitelio di rana e alcune alghe possono produrre potenziali di azione rigenerativi.

## Stimolo

L'avvenimento o il processo che provoca un potenziale di azione nelle cellule eccitabili viene chiamato stimolo. Uno degli stimoli sperimentali più comuni è l'elettricità. Per mezzo di un impulso elettrico si fa passare una corrente attraverso la membrana in modo da produrre la depolarizzazione transitoria del potenziale di riposo, la quale però se è di sufficiente durata e ampiezza dà inizio a quella serie di fenomeni che producono un potenziale di azione. Per quanto le correnti elettriche siano un comodo sistema sperimentale per iniziare l'eccitamento, esse sono, strettamente parlando, stimoli non fisiologici. Esempi di stimoli fisiologici sono i seguenti: ormonici (l'acetilcolina che agisce sulla membrana postsinaptica della placca neuromotrice); termici (sui termocettori cutanei); meccanici (per lo spostamento delle lamelle esterne del corpuscolo di Pacini, e delle cellule cigliate uditive); costituiti da radiazioni elettromagnetiche (sui bastoncelli della retina) e chimici (i protoni e sali che agiscono sui recettori gustativi della lingua).

## Soglia

Non tutti gli stimoli fisiologici e sperimentali producono potenziali di azione propagati, ma soltanto quegli stimoli che hanno una grandezza superiore a un minimo (intensità) e a una durata sufficiente. L'intensità minima necessaria di uno stimolo viene chiamata "stimolo soglia". (Sarebbe altrettanto giusto definire in modo simile una "durata soglia", ma non si usa). Uno stimolo inferiore all'intensità soglia viene chiamato "sotto soglia" o "subliminale"; una superiore "sopra soglia" o "sopraliminale". Il termine soglia è usato specialmente dagli elettrofisiologi sia per indicare la grandezza assoluta del potenziale della membrana cellulare in corrispondenza del quale inizia un potenziale d'azione, sia la quantità di depolarizzazione rispetto al potenziale di riposo necessaria per iniziare un potenziale di azione. Il significato che si intende chiaro risulta chiaro dal contesto.
Il potenziale soglia per l'eccitamento non dovrebbe essere considerato un parametro fisso per tutte le cellule. Le soglie dei diversi tipi di cellule possono variare considerevolmente. Inoltre la soglia di una stessa cellula può cambiare, sia rapidamente come dopo un treno di impulsi, che più lentamente, in risposta a influssi metabolici o ormonici. Il significato del fenomeno soglia consiste nel fatto che esso permette a una cellula eccitabile di funzionare come discriminatore di segnali. Solo quegli stimoli uguali o superiori all'intensità soglia provocheranno il trasferimento dell'informazione nel sistema nervoso periferico.

## Risposta locale, graduata o sottosoglia (subliminale)

Anche se uno stimolo sotto soglia non inizia un potenziale d'azione esso produce egualmente alterazioni fisiologicamente significative nel potenziale di membrana di una fibra nervosa. Il decorso temporale e la grandezza dello stimolo determinano, anche se matematicamente in modo molto complicato, la risposta del potenziale di membrana. Queste risposte non sono propagate o condotte lungo una cellula eccitabile e appaiono soltanto a distanza molto breve dal punto stimolato; da qui il termine di "risposta locale". I termini "locale", "graduale" o "sotto soglia" applicati a queste risposte sono essenzialmente sinonimi. L'espressione scelta serve per mettere in evidenza un particolare aspetto della risposta. "Locale" indica che la risposta non è propagata; "graduata" indica che la configurazione della risposta è continuamente variabile o graduata in funzione dello stimolo; "sotto soglia" indica che lo stimolo non può iniziare un potenziale d'azione. Strettamente parlando si possono osservare risposte locali in qualsiasi cellula eccitabile o no poiché esse dipendono solo dalla resistenza della membrana cellulare e dai liquidi interni ed esterni, nonché dalla capacità della membrana (vedi discussione della teoria del cavo).

## Risposta tutto-o-nulla

L'espressione "tutto-o-nulla" si riferisce alla capacità di una fibra nervosa, in seguito ad uno stimolo sopraliminale applicato sulla sua superficie, di iniziare un potenziale d'azione la cui configurazione è determinata soltanto dalle proprietà della cellula, al di fuori della forma precisa dello stimolo eccitatorio, e di propagare questo potenziale per una distanza assai rilevante lungo la fibra stessa "senza variazione della forma d'onda" e ad una velocità praticamente costante. Per quanto la posizione della fibra possa cambiare col tempo, la forma del potenziale d'azione e la velocità di conduzione saranno invariati in una determinata fibra nervosa, almeno per un breve periodo di tempo.
L'espressione "tutto-o-nulla" non descrive in modo adeguato il processo che dà origine al potenziale d'azione nelle immediate vicinanze dello stimolo, dove si possono verificare modificazioni di forma e velocità in funzione dello stimolo, ma serve per descrivere una proprietà fondamentale del sistema nervoso periferico, e cioè: "l'arrivo di un potenziale d'azione nel sistema nervoso centrale indica soltanto che uno stimolo sopraliminale (per ampiezza e

durata) ha avuto luogo alla periferia". Un potenziale d'azione non può indicare la presenza di uno stimolo sotto soglia, né un singolo impulso può indicare la grandezza o la durata dello stimolo sopraliminale. Quest'ultimo tipo di informazione è codificato negli intervalli tra i potenziali d'azione. Il passaggio dell'informazione nel sistema nervoso, periferico e centrale, è perciò *modulato in frequenza piuttosto che in ampiezza*. Cellule particolari chiamate recettori, situate alla periferia del sistema nervoso centrale, funzionano essenzialmente come trasduttori di ampiezza in frequenza.

## Sommazione

In condizioni adatte due o più stimoli, ognuno singolarmente, sotto soglia, si possono combinare per provocare l'eccitazione. Questo fenomeno si chiama "sommazione". Nel sistema nervoso periferico il tipo di sommazione più comune è "temporale". La sommazione temporale ha luogo quando due stimoli subliminali si susseguono a breve intervallo. La risposta locale depolarizzante dovuta al secondo stimolo si aggiunge alla risposta depolarizzante residua dovuta al primo stimolo e la depolarizzazione netta della membrana che ne risulta diventa superiore alla soglia provocando così l'eccitazione. Un secondo tipo di sommazione, di grande importanza nella funzione integrativa del sistema nervoso centrale, è la sommazione "spaziale". Due stimoli sotto soglia avvengono contemporaneamente ma in due diversi punti del neurone. La risposta locale è massima al punto di applicazione dello stimolo, ma produce depolarizzazione anche nelle zone adiacenti. Perciò le risposte sotto soglia provocate da due (o più) punti possono sommarsi producendo la depolarizzazione sopra soglia in un altro punto e quindi l'eccitazione

## Periodo refrattario

Durante il periodo in cui una membrana dà origine ad un potenziale d'azione in risposta ad uno stimolo sopraliminale, la capacità della membrana a rispondere ad un secondo stimolo di qualsiasi tipo è notevolmente modificata. Durante la parte iniziale dell'impulso la membrana non può rispondere affatto allo stimolo anche se molto forte; questo intervallo viene chiamato periodo refrattario "assoluto". Dopo il periodo refrattario assoluto si può ottenere un potenziale d'azione con uno stimolo molto forte e poi gradualmente con stimoli di ampiezza progressivamente inferiore.
Questo intervallo viene chiamato periodo refrattario "relativo” o qualche volta "subnormale". Questo comportamento refrattario della membrana eccitabile viene spesso descritto come una variazione di soglia. Inizialmente la soglia è infinita (Periodo refrattario assoluto); poi diminuisce (periodo refrattario relativo) fino alla norma. In qualche caso dopo un potenziale d'azione vi sono periodi in cui avvengono modificazioni piccole ma di lunga durata, della soglia; vengono dette subnormali (soglia aumentata) e supernormali (soglia diminuita).

## Accomodazione

L'accomodazione risponde al fatto che il valore della variazione del potenziale di membrana, durante l'applicazione dello stimolo, può influenzare la tensione soglia alla quale ha luogo infine l'eccitazione. L'effetto è illustrato nella fig.36 per stimoli elettrici con vari tempi di salita.
Quanto più lentamente lo stimolo depolarizza la membrana, tanto maggiore è la depolarizzazione necessaria per iniziare un potenziale di azione, cioè, quanto più basso è il potenziale assoluto a cui avviene l'eccitazione, tanto maggiore è la corrente totale necessaria per stimolare. La membrana si comporta come se divenisse meno eccitabile durante il periodo di applicazione dello stimolo e si accomoda alla presenza dello stimolo; di qui il termine "accomodazione".

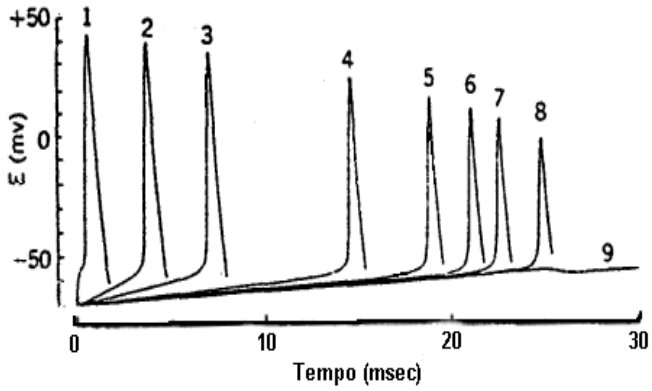



Fig. 36 *Potenziali d'azione calcolati per mostrare l'effetto dell'aumento dello stimolo sulla soglia finale per l'eccitazione (nervo di rana). I tracciati rappresentano potenziali d'azione prodotti da stimoli elettrici varianti linearmente con varie velocità di incremento. La depolarizzazione soglia era di 21 mV per un impulso rettangolare (traccia 1) e 29 mV per lo stimolo dall'incremento più lento capace di produrre un potenziale d'azione (traccia 8). Nel tracciato 9 l'incremento era troppo lento per dare origine a un potenziale d'azione, quindi ne risultava soltanto una risposta sotto soglia (Da Frankenhaeuser & Valbo).*

## Conduzione elettrotonica

Le variazioni di potenziale corrispondenti a un potenziale d'azione nei tessuti eccitabili si propagano lungo la cellula, con una velocità che varia da qualche centimetro a decine di metri per secondo, nelle differenti cellule, senza perdita di ampiezza. Al contrario le variazioni di potenziale prodotte da una depolarizzazione sotto soglia decrescono molto rapidamente a seconda della distanza dal punto stimolato, ma l'alterazione è resa evidente (cioè propagata) molto rapidamente, il ritardo essendo dovuto alla capacità distribuita lungo la membrana. I termini conduzione "elettrotonica" e conduzione "decrescente" vengono usati per descrivere quest'alterazione prodotta nella membrana adiacente da uno stimolo subliminale localizzato.

## Artefatto dello stimolo

Il termine tecnico "artefatto dello stimolo" riguarda qualsiasi deflessione della registrazione prodotta dallo stimolo stesso e non dovuta ad una risposta del tessuto sotto osservazione. Negli apparecchi di stimolazione e registrazione si usano vari accorgimenti allo scopo di rendere minima l'ampiezza dell'artefatto dello stimolo e di evitare la distorsione della risposta fisiologica. In questo capitolo ci occuperemo essenzialmente dell'attività elettrica delle fibre nervose registrata su una traccia dell'oscilloscopio in risposta a uno stimolo elettrico. In queste condizioni l'artefatto dello stimolo, o "artefatto dell'impulso elettrico", come viene chiamato di solito dagli elettrofisiologi, appare come una improvvisa deflessione della linea di base.

## Manifestazioni elettriche dell'attività nervosa

Lo studio dei corrispondenti elettrici dell'attività delle cellule eccitabili è importante per la comprensione di base dei fenomeni nervosi ed anche nella pratica clinica. Questo capitolo considererà alcuni dei problemi di registrazione e di interpretazione dei fenomeni elettrici dei tessuti.

## Registrazione elettrica dell'attività nervosa

Esistono varie tecniche per registrare l'attività elettrica delle cellule eccitabili. Poichè il potenziale d'azione appare come una modificazione del potenziale di membrana, tutti questi metodi richiedono, direttamente o indirettamente, la misura del potenziale di transmembrana. La fig. 37 illustra schematicamente molti di questi metodi. Il più facile da capire concettualmente è illustrato nella fig. 37A. Il potenziale di transmembrana viene misurato direttamente come differenza di potenziale tra due elettrodi, uno interno e l'altro esterno alla cellula. Nella maggioranza dei casi la resistenza della membrana è così grande rispetto alla resistenza interna

od esterna che il potenziale registrato è praticamente indipendente dalla posizione dell'elettrodo registratore della cellula.

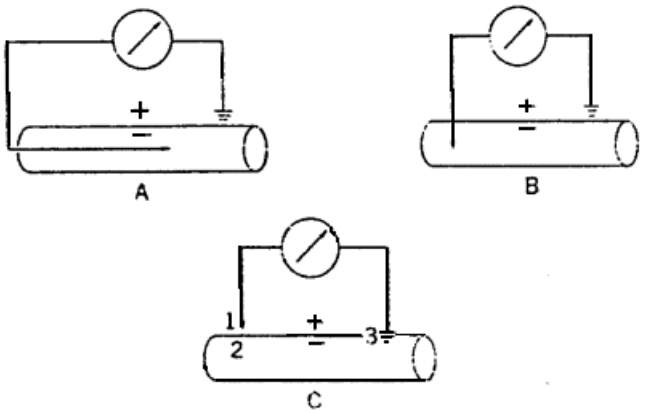



Fig. 37 *Schema di tre metodi per misurare la grandezza assoluta del potenziale di riposo. Il potenziale è misurato tra la punta dell'elettrodo registratore (freccia) ed un elettrodo indifferente (simbolo di terra). La polarità della membrana è negativa all'interno rispetto all'esterno.*

Questo metodo misura non soltanto il potenziale d'azione prodotto man mano che l'impulso nervoso procede lungo la superficie della membrana, ma anche il potenziale di riposo costante in assenza di eccitazione. L'importanza di poter conoscere la grandezza assoluta del potenziale di riposo è stata di fatto una ragione per sviluppare le tecniche di registrazione endocellulari. Le prime misure del potenziale endocellulare furono fatte (fig. 37A) inserendo un capillare di vetro riempito di soluzione salina longitudinalmente lungo l'asse di una fibra nervosa. Un sistema più comune (fig. 37, B) è quello di impalare la cellula trasversalmente con un microcapillare di vetro contenente soluzione salina (chiamato microelettrodo), che termina con una punta molto corta e sottile (circa 0,1 di diametro). In questo modo è stato determinato il potenziale di transmembrana di molte piccole strutture come le fibre muscolari dei vertebrati, le placche motrici, i neuroni e la glia. Tuttavia il metodo del microelettrodo produce un danno notevole alla membrana, in corrispondenza del punto in cui esso penetra in cellule molto piccole, e non ha dato generalmente risultati soddisfacenti per le fibre nervose dei vertebrati.
La fig. 37C illustra un metodo per misurare i potenziali d'azione appunto di queste fibre. Si provoca la depolarizzazione della fibra in uno dei punti di registrazione (posizione 3, fig. 37, C) mediante lesione o altra concentrazione di potassio extracellulare, e si mette il secondo elettrodo registratore abbastanza distante perchè la depolarizzazione elettronica proveniente dalla terminazione tagliata sia trascurabile. Se si fa in modo che la resistenza sia molto grande, si può registrare il potenziale di transmembrana tra i punti 2 e 1 della f fig. 37, C, con un errore trascurabile tra gli elettrodi esterni dei punti 1 e 3. Questo metodo viene chiamato generalmente metodo dell'intervallo d'"aria" o del "saccarosio", a seconda del materiale usato per aumentare la resistenza esterna.
Questa descrizione dei metodi di registrazione adoperati per misurare il potenziale di membrana assoluto non mette in evidenza l'estrema difficoltà tecnica che s'incontra nel compiere queste misure, E' molto più facile mettere in uso un paio di elettrodi al di fuori della cellula e registrare la caduta del potenziale esterno tra le zone attive e quelle inattive della superficie cellulare (fig. 38).
L'ampiezza di questi potenziale d'azione registrati esternamente è assai minore di quella dei potenziali d'azione endocellulari. Poiché la grandezza è in funzione della densità di corrente in corrispondenza dei punti di registrazione, essa dipende dalla posizione degli elettrodi rispetto

alla superficie della membrana ed anche dalla resistenza elettrica e dalla forma geometrica del mezzo esterno.
Nella fig. 38 sono indicati diversi tipi di posizioni degli elettrodi registratori esterni. L'impulso si propaga da sinistra a destra e la regione dell'assone che subisce la depolarizzazione è tratteggiata. La registrazione "monofasica" è illustrata nella Fig. 38, A. Un elettrodo viene posto sul tessuto sano e l'altro su una regione tagliata o lesionata. Poiché il potenziale di riposo non si modifica nella posizione *a* ed è zero nella posizione *b*, una corrente costante di "lesione" ha luogo tra i due punti, dando origine ad un potenziale di "lesione" costante misurato nel mezzo esterno (stadio 1).

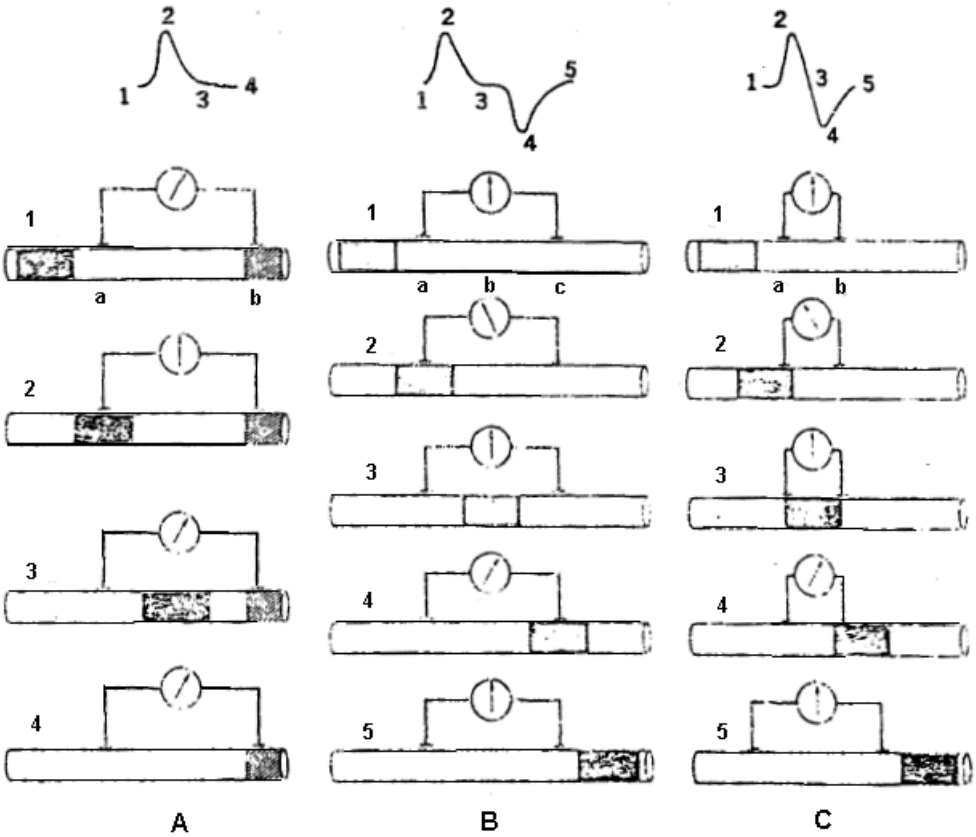



Fig. 38 *Registrazione monofasica e bifasica dei potenziali d'azione extracellulari di fibre nervose. Le curve in alto nella figura sono reali potenziali d'azione registrati. I numeri sulle curve indicano il potenziale di membrana istantaneo quando l'impulso nervoso occupa le varie posizioni rispetto agli elettrodi registratori, come risulta nelle figure schematiche in basso. Le aree piene rappresentano la posizione dell'impulso nervoso; le aree tratteggiate indicano la parte del nervo depolarizzata permanentemente. La direzione del flusso di corrente è indicata dalla posizione della lancetta negli amperometri.*

La grandezza del potenziale di lesione dipende dalla resistenza esterna. E' proporzionale ma non uguale al potenziale di riposo. La direzione del flusso di corrente nel mezzo esterno è indicata dall'indice dell'amperometro. Man mano che il potenziale d'azione si avvicina al punto *a*, la membrana si depolarizza e la corrente di lesione nel circuito esterno si riduce notevolmente. Di conseguenza la differenza di potenziale tra i punti a e b, scompare quasi completamente, come si vede dalla posizione dell'indice (2° stadio) . Quando l'onda eccitatoria oltrepassa il punto *a*, la membrana si ripolarizza e la corrente di lesione si stabilisce con la stessa grandezza e direzione di prima (stadi 3 e 4). Poichè la corrente non ha cambiato direzione, ma è variata da positiva a

zero e poi di nuovo a positiva, la variazione di potenziale è "monofasica"; da qui il termine per questo metodo di registrazione.
Un secondo tipo di registrazione esterna, che non richiede la lesione del nervo, è illustrato nella fig. 38, B. Poiché entrambi gli elettrodi sono situati sulla membrana integra, la corrente costante tra essi è uguale a zero, come si vede dalla posizione dell'indice (stadio 1). Man mano che il potenziale d'azione procede sotto il punto a, si ha una deviazione dell'indice a sinistra (stadio 2). Quando la regione attiva è tra gli elettrodi al punto b, il flusso di corrente tra a e b, e tra c e b, sarà di direzione opposta e di grandezza all'incirca uguale.
Conseguentemente il flusso di corrente netto tra a e c, e perciò la differenza di potenziale, è quasi zero (stadio 3). Quando l'impulso raggiunge il punto c, il flusso di corrente è in direzione opposta di quando l'eccitazione passava sotto il punto a. Il potenziale risultante è perciò in direzione opposta, come appare dalla posizione dell'indice (stadio 4). Quando il potenziale d'azione si allontana dal punto c, la differenza di potenziale tra i due elettrodi ritorna a zero (stadio 5). Così la serie completa delle variazioni di potenziale consiste di due fasi, più o meno simmetriche, di polarità opposta. Questo tipo di registrazione si chiama perciò "bifasica". La forma esatta osservata dipende, tra le altre variabili, dalla lunghezza relativa dell'onda propagata e dalla distanza tra gli elettrodi. La fig. 38 C illustra il caso in cui la distanza tra a e b è minore della lunghezza d'onda dell'impulso nervoso (che è la condizione sperimentale più comune): allora non vi è un intervallo di tempo durante il quale l'onda di propagazione è completamente contenuta tra gli elettrodi registratori. L'intervallo isopotenziale, dello stadio 3 della fig. 38, B, si riduce perciò ad un istante e ne risulta la forma bifasica che appare nella fig. 38, C. Se avviciniamo ulteriormente gli elettrodi, avremo una forma algebrica progressivamente maggiore delle diverse fasi.

## Variazioni dell'impedenza di membrana durante il potenziale d'azione

E' già stato visto che la membrana si comporta elettricamente come se fosse una resistenza in parallelo a una capacità.
Per analizzare un circuito reattivo di questo tipo, si determina la dipendenza dalla frequenza degli elementi corrispondenti resistivi e reattivi e si calcola l'impedenza in funzione della frequenza sul piano R-X. Nel circuito disegnato nella fig. 39, il luogo dell'impedenza è il segmento di un circolo come quello della fig. 40, A.

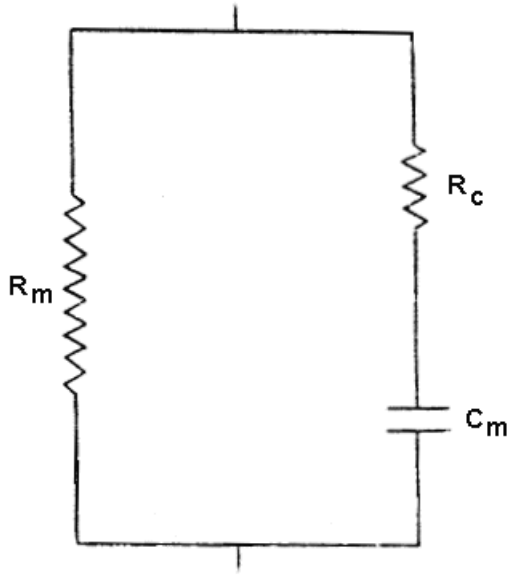



Fig. 39 *Circuito equivalente di membrana eccitabile, indicante oltre alla principale resistenza di membrana,* $R_m$, *una resistenza numericamente più piccola,* $R_c$, *in serie con elementi capacitivi,* $C_m$.

I numeri dell'arco di cerchio si riferiscono alla frequenza in kilohertz e indicano la posizione del vettore di impedenza e anche la grandezza dei componenti corrispondenti resistivi e reattivi alle frequenze indicate.

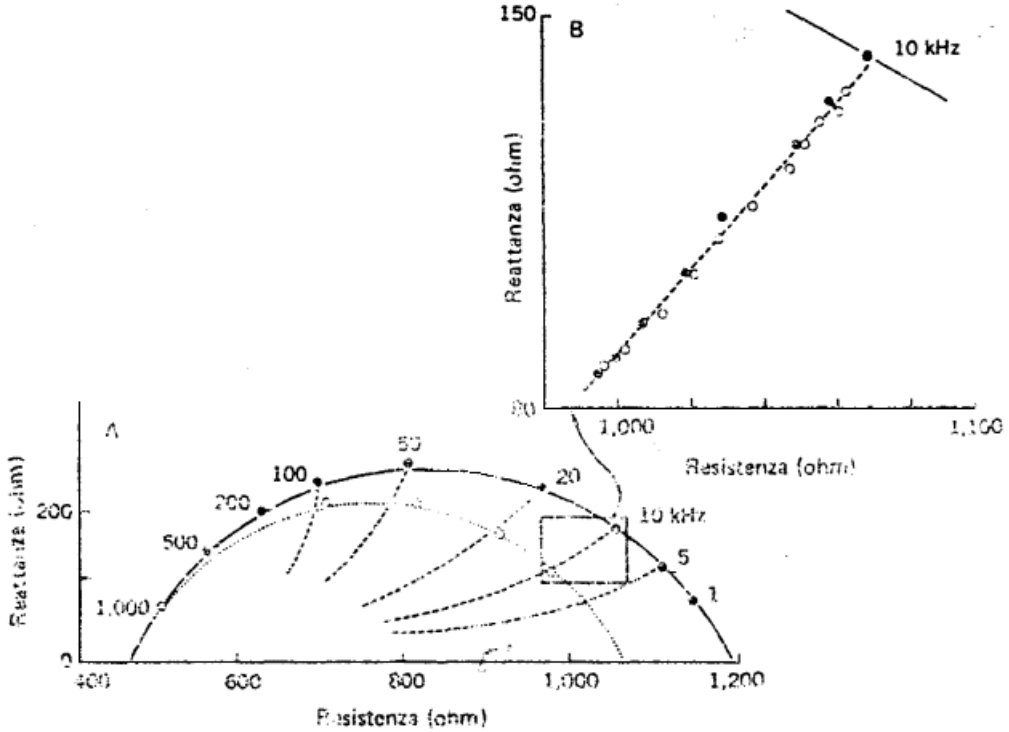



Fig. 40 *Punti di impedenza nell'assolemma di calamaro. A. punto di impedenza in funzione della frequenza. I circoli pieni rappresentano la posizione della membrana a riposo, i circoli vuoti la posizione al massimo del potenziale d'azione. Le linee continue e quelle tratteggiate sono le posizioni calcolate teoricamente, presumendo che il circuito equivalente della membrana sia quello illustrato nella fig. 39. Le linee tratteggiate sono la posizione teorica ad una frequenza fissa, calcolate presumendo che soltanto* $R_m$ *si modifichi durante il potenziale d'azione. B. posizione in particolare dell'impedenza a 10 KHz che illustra la corrispondenza tra i punti della curva teorica e di quella sperimentale durante la fase ascendente (circoli pieni) e la fase discendente (circoli vuoti) del potenziale d'azione.*

Di maggiore importanza per questa discussione è il fatto che quando si misura il luogo dell'impedenza durante il potenziale d'azione si ottiene un altro diagramma circolare, con differente raggio e differente centro. Un risultato è illustrato nella fig. 40, A, (circoli vuoti), come il luogo dell'impedenza (determinata per varie frequenze) in corrispondenza del massimo del potenziale d'azione.

Questi risultati indicano che durante il potenziale d'azione vi è una variazione di uno o più dei parametri della membrana: $R_m$ , $R_c$ , $C_m$ .

Si deduce da questi studi sull'impedenza che la struttura fondamentale della membrana indicata dalla capacità rimane intatta durante l'attività, mentre aumenta notevolmente lo spostamento ionico o la concentrazione delle cariche che attraversano la membrana.

## LA CONDUZIONE ELETTRICA

Le fibre nervose e muscolari, a parte le diverse funzioni, hanno alcuni importanti aspetti in comune. Sono cioè strutture allungate capaci di far propagare impulsi di tipo tutto-niente sull'intera lunghezza.
Nel nervo questo meccanismo serve allo scopo di trasmettere rapidamente segnali dai punti più disparati, mentre nelle fibre muscolari dello scheletro gli impulsi elettrici sono precursori della contrazione.
Si vede subito come lo studio della propagazione può essere affrontato facendo ricorso ad una configurazione elettrica tipo cavo-conduttore. Bisogna però dire che è ben diversa la condizione di propagazione (e quindi le relative equazioni che governano tale propagazione) se siamo al di sotto o alle condizioni di soglia, per cui si ha il potenziale di azione. Il modello di una fibra muscolare o nervosa può essere quello di fig.41 dove $r_1$ e $r_2$ sono le resistenze per unità di lunghezza rispettivamente nell'assoplasma e nel liquido interstiziale; $Y_m$ è l'ammettenza per unità di lunghezza della membrana; $\delta x$ è la distanza assiale. L'approssimazione di rappresentare le caratteristiche elettriche interne ed esterne con delle resistenze è valida fino a frequenze dell'ordine delle centinaia di KHz.

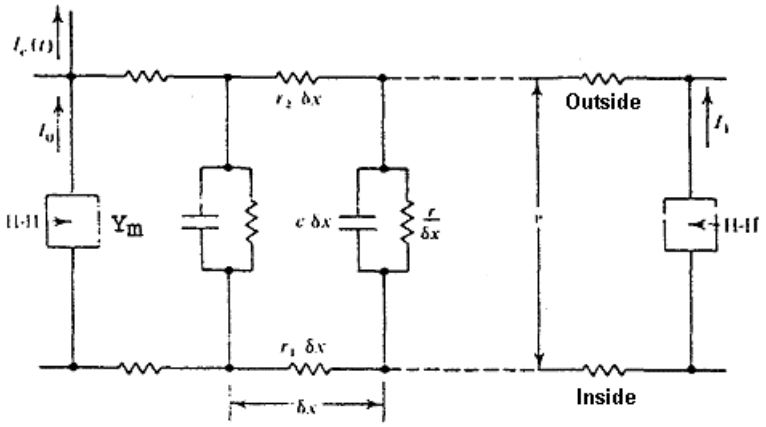



Fig. 41 *Circuito equivalente di una fibra mielinica. …..da tradurre exfig. 24……*

Dall'esame dunque della propagazione al di sotto della soglia, per cui il comportamento può essere studiato con reti equivalenti lineari, si possono ricavare importanti notizie sulle caratteristiche passive di questa linea analizzando la diffusione dell'elettrotono. Per far questo consideriamo un tronco di nervo (fig.42) e misuriamo le caratteristiche dell'impulso generato di valore tale da non dare luogo al potenziale d'azione. Nell'ipotesi ragionevole che il mezzo nel quale si trova ciascuna fibra sia identico e uniforme, si possono allora considerare solo variazioni assiali.

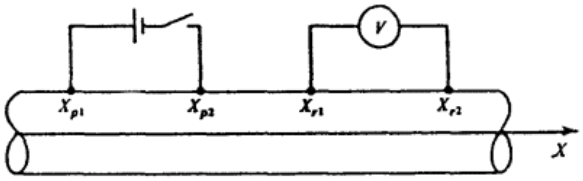



Fig. 42 *Geometria di elettrodi di polarizzazione (stimolazione) e registrazione in un tronco di nervo.*

Ci si può in tal modo rifare ad un problema monodimensionale. Elaborando ulteriormente la fig.41, possiamo disegnare il modello secondo la fig.43. Questa è una rappresentazione che va bene per le fibre non mielinate. La tensione di transmembrana è $V = V_e - V_i$. Poichè siamo al di sotto della soglia e quindi in presenza di una rete passiva, la sorgente di energia è quella dovuta

ad una sorgente esterna (indicata in fig. 43 con la batteria) che causa l'iniezione della corrente $I_p$. $I_e$ rappresenta la corrente totale esterna assiale, $I_i$ quella interna e sono positive nel senso crescente di x, $i_m$ la corrente di menbrana per unità di lunghezza dell'esterno.

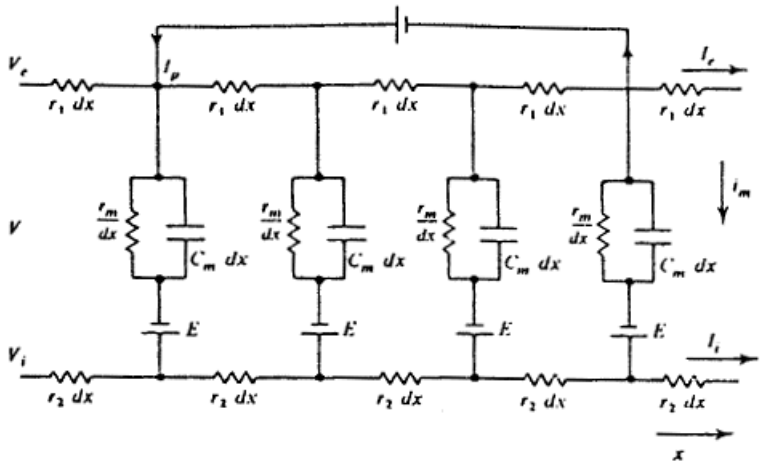



Fig. 43 *Core-conductor network*

La legge di Ohm dà:

$$\frac{\partial V_e}{\partial x} = -I_e r_1 \tag{7}$$

$$\frac{\partial V_e}{\partial x} = -I_i r_2 \tag{8}$$

$$\frac{\partial I_i}{\partial x} = i_m \tag{9}$$

E' chiaro che in assenza di corrente iniettata dall'esterno è: $I_e + I_i = I$ = costante, perchè un aumento di $I_i$ (ad esempio) dovuto alla corrente $i_m$, causa una diminuzione dello stesso valore di $I_e$.
Se invece si inietta una corrente polarizzante per unità di lunghezza $i_p$, allora si ha:

$$\frac{\partial I}{\partial x} = i_p \tag{10}$$

Ponendo $V = V_e - V_i$ si ha che:

$$\frac{\partial V}{\partial x} = \frac{\partial V_e}{\partial x} - \frac{\partial V_i}{\partial x} = -I_e r_1 + I_i r_2 = -(r_1 + r_2) I_e + I r_2 \tag{11}$$

$$\frac{\partial V}{\partial x} = \frac{r_1 + r_2}{r_1} \frac{\partial V_e}{\partial x} + I r_2 \tag{12}$$

Cioè risolvendo rispetto a $\frac{\partial V_e}{\partial x}$:

$$\frac{\partial V_e}{\partial x} = \frac{r_1}{r_1 + r_2}\frac{\partial V}{\partial x} - \frac{r_1 r_2}{r_1 + r_2} I \qquad (13)$$

Ponendo $V_e(+\infty, t) = V_i(+\infty, t) = 0$ ed integrando la (13) si ha:

$$V_e(\infty, t) - V_e(x, t) = \frac{r_1}{r_1 + r_2}\left[V(\infty, t) - V(x, t)\right] - \frac{r_1 r_2}{r_1 + r_2}\int_x^{\infty} I(x)dx \qquad (14)$$

Supponiamo che la corrente impressa I=I(x) sia una costante si avrà allora:
$I(x)=I_0$ per $X_{p1} < x < X_{p2}$, e I(x)=0 altrove. Dalla (14) si ha:

$$Ve(x,t) = \frac{r_1}{r_1 + r_2}V(x,t) + \begin{cases} 0 & x \geq X_{p2} \\ \frac{I_0 r_1 r_2}{r_1 + r_2}(X_{p2} - x) & X_{p1} \leq x \leq X_{p2} \\ \frac{I_0 r_1 r_2}{r_1 + r_2}(X_{p2} - X_{p1}) & x \leq X_{p1} \end{cases} \qquad (15)$$

Per usare la (15) dobbiamo esplicitare V(x,t). Differenziamo la (11) rispetto ad x

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = -r_1\frac{\partial I_e}{\partial x} + r_2\frac{\partial I_i}{\partial x} = (r_1 + r_2)\frac{\partial I_i}{\partial x} - r_1\frac{\partial I}{\partial x} \qquad (16)$$

Usando la (9) e la (10) si ha:

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = (r_1 + r_2)i_m - r_1 i_p \qquad (17)$$

Guardando la fig. 43 si ha:

$$i_m = \frac{V}{r_m} + C_m\frac{\partial V}{\partial t} \qquad (18)$$

ed allora si ha:

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = (r_1 + r_2)\frac{V}{r_m} + (r_1 + r_2)C_m\frac{\partial V}{\partial t} - r_1 i_p$$

$$\frac{r_m}{r_1 + r_2}\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - C_m r_m\frac{\partial V}{\partial t} - V = -\frac{r_1 r_m i_p}{r_1 + r_2}$$

ponendo:

$$\frac{r_m}{r_1 + r_2} = \lambda^2 \qquad \text{e} \qquad C_m r_m = \tau$$

si ha:

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \tau \frac{\partial V}{\partial t} - V = -r_1 \lambda^2 i_p \tag{19}$$

Se partiamo dalla considerazione che a riposo il potenziale V misurabile come in fig. 42 è $V(x,0) = O$ e che al tempo t è:

$$V = ve^{-t/\tau} \tag{20}$$

allora nella (19) si ha:

$$\frac{\lambda^2}{\tau} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} - \frac{\partial v}{\partial t} = -q(x,t) \tag{21}$$

$$\mathrm{q(x,t)} = \frac{1}{\tau} e^{t/\tau} (r_1 \lambda^2 i_p) \tag{22}$$

La soluzione della (22) può essere trovata considerando q(x,t) come una somma d'infinite funzioni delta delle corrispondenti x e t. In tal modo v(x,t) consiste nella sovrapposizione delle soluzioni per ognuno di tali elementi.
Un esempio di tali calcoli è riportato in fig.27. Da questa figura si vede anche come la propagazione avviene in entrambe le direzioni lungo l'assone ed i dendriti. Bisogna invece ricordare che ciò non è vero a livello delle sinapsi, ove la conduzione è unidirezionale.
In ultima analisi si tratta di poter ricavare e determinare le caratteristiche della membrana, cioè la costante di spazio e di lunghezza X e la costante di tempo T. Il concetto di costante di lunghezza è proprio legato a quello di diffusione dell'elettrotono cioè

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

ove $\lambda$, come già si è visto, vale:

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_1 + r_2}}$$

ove $r_m$ è la resistenza trasversale della membrana-unità di lunghezza (ohm/cm), $r_2$ è quella interna/unità di lunghezza (ohm/cm), $r_1$, è quella esterna/unità di lunghezza (ohm/cm).
Quindi dalle soluzioni di queste equazioni e dalle misure eseguibili si ricavano i parametri $r_2$, $r_1$, $\lambda$, $\tau$.
La soluzione più esatta è quella che considera le funzioni delta, ma sono stati trovati anche soddisfacenti risultati ricorrendo alla eccitazione sinusoidale.

Dalla (17) allora, ricorrendo al metodo simbolico, si ha:

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - (r_1 + r_2)YV = -r_1 i_p \qquad (23)$$

Questa è una ben nota equazione la cui soluzione generale è

$$V(x) = A_1 e^{-\gamma x} + A_2 e^{\gamma x} \qquad (24)$$

ove $\gamma$ è la costante di propagazione e vale

$$\gamma = \sqrt{(r_2 + r_1)(1/r_m + j\omega C_m)} = \sqrt{(r_2 + r_1)Y}$$

Nella (24) per $x \geq 0$ $A_2 = 0$ per condizioni di fisica realizzabilità.
Il procedimento di misura è lo stesso: una coppia di elettrodi che iniettano la corrente $I_0$ ed una coppia di elettrodi per misurare V(x). Si può allora introdurre una impedenza di trasferimento

$$Z_0 = \frac{V(x)}{I_0} = \frac{A_1 e^{-\gamma x}}{I_0} = Z_0 e^{-\gamma x}$$

dove $Z_0$ è l'impedenza caratteristica.
L'espressione della tensione in un punto x varrà:

$$V(x,t) = A_1 e^{-\alpha x} \cos(\omega t - \beta x)$$

dove $\alpha$ è la costante di attenuazione e $\beta$ è la costante di fase. Procedendo nel calcolo si trovano le espressioni di $\alpha$ e $\beta$ in funzione di $\lambda$ e $\tau$.

## RECETTORI E CODIFICAZIONE NERVOSA: INTRODUZIONE AI PROCESSI SENSORIALI

1. I termini "recettore sensoriale", "terminazione sensoriale" e "organo di senso" sono usati generalmente nella fisiologia sensoriale. Più esattamente le terminazioni sensoriali sono le terminazioni periferiche delle fibre nervose afferenti. In alcuni casi queste fibre terminano su cellule specializzate non nervose che svolgono una funzione importante nel processo della trasduzione sensoriale. Questo si verifica, ad es., nel caso delle cellule cigliate della coclea e delle gemme gustative.
2. Le terminazioni sensitive hanno una loro "soglia", cioè esistono stimoli fisicamente definibili a cui esse rispondono oppure no con una scarica di impulsi. La soglia è una quantità variabile e viene quindi in genere definita da una valutazione statistica, ad es. da quella intensità di stimolazione che provoca eccitamento nella metà di una serie di prove. La soglia per la sensazione, nel caso limite, si avvicinerà a quella delle fibre nervose di prim'ordine, se l'osservatore si concentrerà sugli stimoli in questione ed escluderà gli altri.
3. Si definisce "unità sensoriale", una singola fibre nervosa primaria afferente, incluse le sue branche periferiche e le sue terminazioni centrali. In un senso più esteso tale unità comprende quelle cellule trasduttrici non nervose a cui è già stato fatto riferimento.

4. Il "campo recettivo periferico" è quella porzione di spazio entro la quale uno stimolo di intensità sufficiente e di qualità appropriata evoca una scarica di impulsi nell'unità sensoriale. Esso può essere misurato, ad es., dall'area della pelle in cui uno stimolo meccanico ecciterà una unità cutanea meccanocettrice, o dall'area del campo visivo entro la quale la luce ecciterà una fibra del nervo ottico (unità sensoriale di terz'ordine), ecc. La soglia per l'eccitazione varia con la posizione dello stimolo nel campo recettivo di un'unità sensoriale, essendo in genere più bassa vicino al suo centro topografico, fatto dovuto probabilmente alla densità differenziale delle terminazioni nel campo.
5. Le branche periferiche di un'unità sono intrecciate in misura notevole con quelle di unità adiacenti, e questa sovrapposizione si sposta gradualmente da un gruppo ad un altro quando lo stimolo passa attraverso una superficie sensoriale come la pelle o la retina: è poco probabile che qualsiasi stimolo interessi solo una singola fibra afferente. Questo principio della "sovrapposizione parziale" è di grande importanza per capire i meccanismi nervosi centrali nella discriminazione spaziale. I campi recettivi periferici delle unità che innervano una superficie sensoriale hanno dimensioni molto varie e inversamente ad esse varia il numero di fibre nervose per unità di area. Questa "densità di innervazione periferica", come si vede, per es., nell'acuità sensitiva, varia direttamente col volume del tessuto nervoso centrale, deputato alla rappresentazione di un campo sensoriale. Così le dita sono intensamente innervate da un gran numero di afferenze meccanocettrici, i campi recettivi periferici di queste fibre sono piccoli, la rappresentazione centrale delle dita nella circonvoluzione postcentrale della corteccia è assai grande e di conseguenza l'acuità tattile nelle dita è molto sviluppata. Osservazioni esattamente opposte possono farsi per le regioni più prossimali degli arti e del tronco.
6. Johannes Muller avanzò l'ipotesi che fibre nervose afferenti diverse evochino sensazioni differenti, in virtù di "energie specifiche". Questo non significa naturalmente che la specificità risieda in qualche caratteristica qualitativa di una o dell'altra fibra nervosa. Si può formulare la dottrina di Muller in termini più moderni e dire cioè, che differenti gruppi di fibre nervose, quando sono attivi, evocano sensazioni differenti in virtù delle loro differenti connessioni centrali", e che un determinato gruppo di fibre nervose evoca un'identica sensazione, sia che venga eccitato con stimoli naturali adeguati alle sue terminazioni che con stimoli artificiali, ad es. elettrici. E' importante particolarmente per la sensibilità somatica, capire come un dato gruppo di fibre nervose che ha una distribuzione spaziale comune con altri gruppi, su una superficie recettrice come la pelle, venga attivato da uno stimolo di una certa qualità e un secondo gruppo di fibre, invece, da uno stimolo di qualità diversa. Fino a che punto ciò possa essere spiegato sulla base di una sensibilità differenziale o "specificità", delle terminazioni nervose e delle loro strutture associate, sarà chiaro dalla discussione che segue.
7. I recettori differiscono l'uno dall'altro per il modo a cui rispondono a stimoli continui, cioè per la velocità di "adattamento". Alcuni rispondono solo ai transienti, perché scaricano solo pochi impulsi all'inizio di uno stimolo costante, sono poi silenti, e possono scaricare di nuovo quando lo stimolo viene tolto. Essi quindi possono dare poche informazioni sulla intensità di uno stimolo, ma possono rispondere a stimoli di intensità molto bassa con transienti temporali o spaziali. Altri recettori rispondono all'applicazione di uno stimolo con una scarica ad alta frequenza il cui andamento nel tempo e la cui frequenza massima sono funzioni della velocità di applicazione dello stimolo della sua intensità finale. Questi afferenti danno informazioni anche sull'intensità dello stimola in stato stazionario, perché continuano a scaricare durante l'applicazione dello stimolo stesso alla frequenza determinata da quell'intensità.

Tabella 9.1. Classificazione di alcuni afferenti di prim'ordine

| Stimolo incidente | Meccanismo intermedio | Esempio di tipi di recettori e |
|---|---|---|

| | | funzioni a cui sono deputati |
|---|---|---|
| Forza meccanica | Sconosciuto: le possibilità sono:<br>a) cambiamenti nelle proprietà statiche della terminazione nervosa, cioè nella capacità, nella resistenza, ecc.<br>b) liberazione intermedia di agenti chimici specifici e chemiorecezione alla terminazione nervosa. | Meccanocettori deputati a:<br>a) tatto-pressione nella pelle e nei tessuti sottocutanei; terminazioni nervose sia libere che organizzate<br>b) senso della posizione e cinestesia; meccanocettori delle articolazioni e recettori vestibolari dell'orecchio interno<br>c) meccanocettori della coclea, deputati all'udito<br>d) recettori da stiramento del muscolo e dei tendini che probabilmente non producono sensazioni coscienti<br>e) recettori viscerali di pressione: carotide ed atrio destro |
| Luce | Trasduzione fotochimica che porta all'eccitazione di terminazioni nervose (mediante il meccanismo sinatico?) | Fotorecettori dell'occhio deputati alla visione |
| Caldo | Sconosciuto (mediante regolazione di una reazione chimica che influenza lo stato della terminazione nervosa) | Termorecettori, differenti per:<br>a) caldo<br>b) freddo |
| Sostanze in soluzione | Incerto, probabilmente eccitazione di cellule recettrici o di terminazioni chimiche specifiche, che portano a cambiamenti della permeabilità | Chemiorecettori, differenti per:<br>a) gusto<br>b) olfatto<br><br>Osmorecettori, recettori del corpo carotideo |
| Forze meccaniche eccessive, estremi del caldo e del freddo, presenza di certe sostanze chimiche | Incipiente o effettiva distruzione di tessuto cellulare (liberazione di sostanze che eccitano le terminazioni nervose) | Nocicettori, deputati al dolore |

## Classificazione degli afferenti di prim'ordine

Un modo pratico di classificare gli afferenti di prim'ordine consiste nel considerare quella forma di energia per cui essi rispondono con la soglia più bassa, cioè a cui essi sono sensibili in modo specifico. Una classificazione è data nella tabella 9.1 che, sebbene non esauriente, include la maggior parte dei tipi di recettori individuati nel mammifero.
Si conoscono poco i meccanismi intermedi che portano ai processi generatori nelle terminazioni di prim'ordine, e si deve tenere a mente la possibilità che in molti casi questo meccanismo intermedio possa in realtà essere considerato di natura biochimica: un meccanismo adibito alla liberazione ed alla formazione da cellule non nervose di sostanze che provocano cambiamenti di permeabilità nelle terminazioni nervose periferiche.

## Il processo di trasduzione

Meccanismi di trasduzione nei rilevatori di transienti.
Il generale l'eccitazione a livello delle terminazioni afferenti può essere schematizzata come segue:

Stimolo --> cambiamento locale della permeabilità --> corrente generatrice (trasferimento di cariche) --> depolarizzazione locale (potenziale generatore) --> potenziale d'azione propagato.

Questo schema descrive anche la trasmissione neuromuscolare e i fenomeni che avvengono nella retina e nella coclea quando siano opportunamente stimolate; dagli studi su una serie di recettori, è emersa la validità generale di questo schema. I recettori somatici dei mammiferi sono di solito così intimamente incapsulati nei tessuti circostanti che l'applicazione dei metodi microfisiologici in questo caso è assai difficile. Il corpuscolo di Pacini, meccanocettore ad adattamento rapido, è un'eccezione, perché si trova nel mesentere dei mammiferi, da cui si possono isolare singoli corpuscoli e/o i loro assoni e studiarli sia in situ con circolazione normale o perfusione, sia asportati del tutto.
Questo recettore altamente organizzato è presente anche nel derma, nel tessuto connettivo sottocutaneo e intramuscolare e nel priostio.
Il corpuscolo di Pacini è un corpo ellissoidale composto di un certo numero di lamelle concentriche (fig.45). La fibra nervosa mielinica entra ad una estremità (dentro il corpuscolo si trova un ultimo nodo di Ranvier), perde la mielina e la guaina di Schwann e come fibra nuda con decorso quasi rettilineo occupa il centro del nucleo interno del corpuscolo. Le lamelle dello strato interno differiscono da quelle della capsula esterna perchè sono emiconcentriche; esse sono le sottili e appiattite estensioni protoplasmatiche di cellule i cui nuclei si trovano nella zona intermedia del corpuscolo. Gli spazi interlamellari sono pieni di liquido interstiziale e contengono molte fibre collagene. Il corpuscolo è turgido e poco comprimibile, così che uno stimolo meccanico sulla sua superficie può influenzare la terminazione nervosa solo mediante uno spostamento differenziale degli elementi corpuscolari.
Questo corpuscolo col suo assone può essere isolato nel modo descritto nella fig.45. Il tracciato superiore nella fig.45.B, mostra che deboli stimoli meccanici producono una variazione locale del potenziale di membrana che, quando è di sufficiente ampiezza, produce depolarizzazione rigenerativa e un potenziale d'azione propagato nell'assone. Questo è detto potenziale generatore: esso è prodotto dal flusso di corrente ionica transmembranica; è una variazione locale del potenziale di membrana. Questo processo ha le seguenti proprietà: (1) è generato nella terminazione nervosa e non in elementi del corpuscolo; (2) è locale e non propagato; (3) è passibile di sommazione spaziale e temporale perché le risposte generatrici originate da due stimoli deboli applicati uno dopo l'altro a un punto, oppure a due punti spazialmente separati sulla terminazione, si sommano e possono così depolarizzare la membrana al suo livello di "scarica". Il potenziale generatore ha molte proprietà in comune con il potenziale di placca della fibra muscolare (EPP) e con le risposte locali postsinaptiche delle cellule nervose (EPSP) .

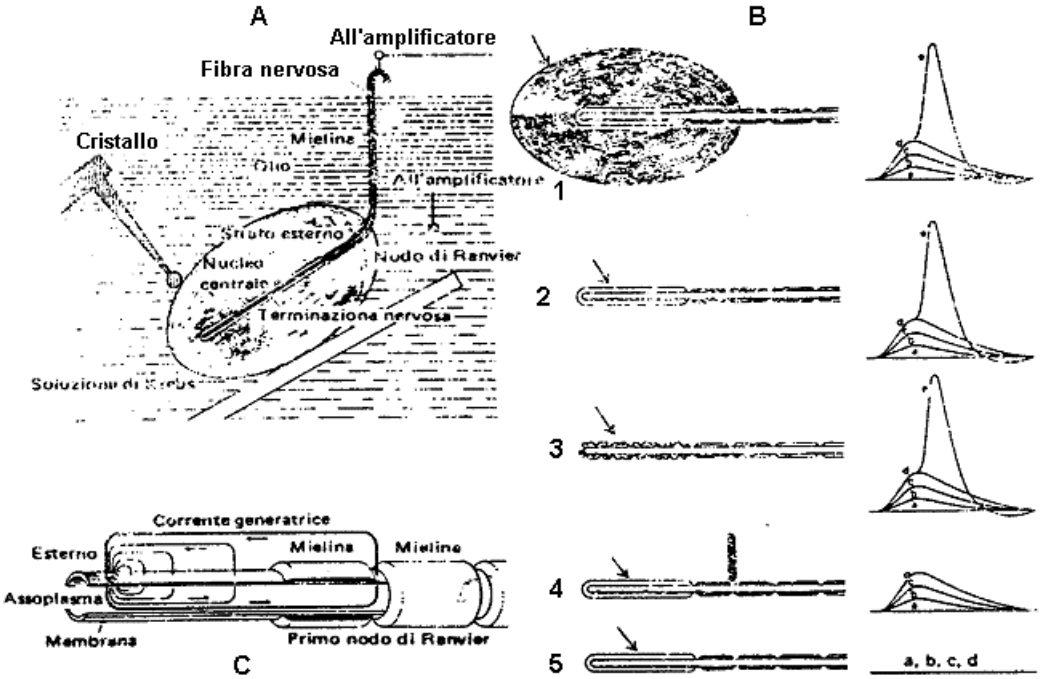



Fig. 45 *A illustra il metodo di stimolazione del corpuscolo di Pacini, isolato col suo assone dal mesentere di gatto. Le registrazioni del potenziale generatore e dei potenziali d'azione vengono effettuate con un elettrodo sull'assone e l'altro nel volume conduttore intorno al corpuscolo. L'elettrodo registratore a volte viene posto più vicino al corpuscolo per osservare meglio i potenziali generatori. Una punta di vetro attaccata ad un cristallo di sale di Rochelle si muove quando il cristallo viene attivato da brevi impulsi. B 1, le registrazioni a, b, c, d, mostrano l'aumento del potenziale generatore prodotto da stimoli sempre più forti, che in c evocano un potenziale generatore, il quale, raggiunto il livello di scarica per l'assone, dà luogo ad un potenziale propagato. Tale sequenza è immutata in 2 dopo l'eliminazione di tutte le lamelle esterne del corpuscolo ed in 3 dopo l'eliminazione di pezzetti del nucleo centrale.*

Si può osservare che in una vasta gamma di intensità di stimolazione la relazione fra la stessa e l'ampiezza della risposta generatrice (cioè la depolarizzazione locale di membrana) è lineare (fig.46).

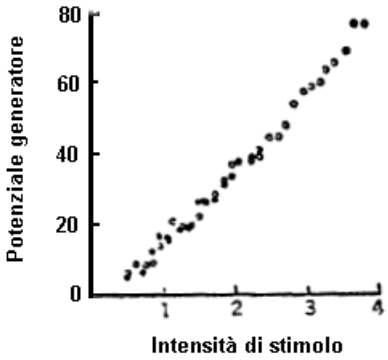



Fig. 46 *Relazione tra potenziali generatori ed intensità degli stimoli meccanici che li evocano, nel corpuscolo di Pacini prima (circoli pieni) e dopo (circoli vuoti) blocco del potenziale d'azione, mediante applicazione di tetrodossina, una sostanza tossica ottenuta dal pesce palla. La relazione è approssimativamente lineare in un considerevole ambito dell'intensità di stimolazione.*

In conclusione nella fig. 47 sono riassunti i meccanismi principali presenti nella trasduzione.

| Stimolo | --> | Filtraggio | --> | Processo di | --> | Trasmissione | --> | Generazione del | --> | Risposta |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | extrarecettore | trasduzione con attivazione di potenziali recettori | del segnale generato | potenziale d'azione e processo di codifica | |

Fig. 47

Il legame funzionale è riportato nella fig. 48 ove in generale nella zona di "normale funzionamento" si ha:

$$\text{Risposta} = \text{costante x (ampiezza dello stimolo)}^{Zo}$$

ove Zo - 0,5 = 1,0.

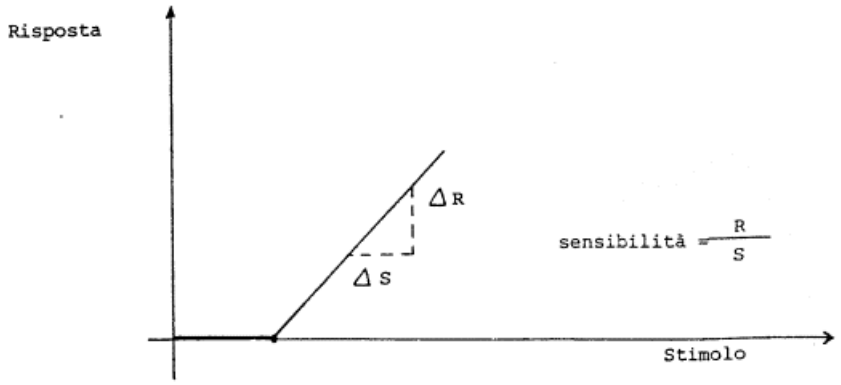



**Fig. 48**

## SISTEMI DI USCITA: I MUSCOLI

Le attività motorie degli organismi sono dovute ai muscoli.
I muscoli in generale possono dividersi in tre categorie principali:

1 - muscoli striati
2 - muscoli lisci
3 - muscoli cardiaci

I muscoli striati costituiscono per la maggior parte quelli scheletrici. Questi sono quelli detti anche volontari a causa della loro possibile contrazione per comando "a volontà" dal S.N.C.. I muscoli lisci sono quelli anche detti non volontari. Nel muscolo vero e proprio vi è una parte che può indicarsi con terminologia controllistica "attuatore" ed un'altra che funge da trasduttore al fine di fornire informazioni all'S.N.C.. Il muscolo vero e proprio, quello cioè destinato ad esercitare delle forze, può agire direttamente sulla struttura portante (ossea) tramite la presenza di tendini. Un muscolo scheletrico formato da migliaia di fibre muscolari. In ogni fibra muscolare esistono parecchie centinaia o migliaia di miofibrille che contengono i filamenti di actina e miosina immersi in un fluido viscoso.

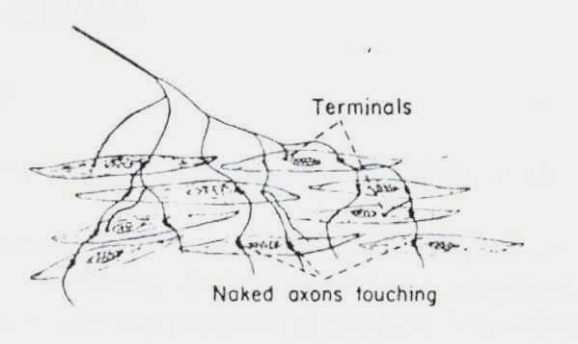



Fig. 49 - *Junction of terminal nerve fibrils with smooth muscle fibers, showing a rare discrete terminal but many points where naked axos touch smooth muscle fibers which points are also believed to act as trasmission junctions.*

Ogni fibra muscolare è innervata da una terminazione di un nervo. Tenendo conto del gran numero di arborizzazioni, ogni moto-neurone innerva un centinaio di fibre muscolari. Il contatto tra parte esterna del neurone e la fibra muscolare avviene tramite la cosiddetta "placca matrice" che in effetti costituisce una sorta di sinapsi a livello di fibra muscolare. Il singolo motoneurone con tutte le fibre muscolari che innerva costituisce una unità motoria. Quando il potenziale di azione attiva una unità motoria, si genera tra i filamenti di actina e di miosina delle fibrille, una forza longitudinale di attrazione che causa una tensione. La minima unità di tensione meccanica (il quanto di tensione) è quella sviluppata da una singola unità inotoria.
Come si è detto, oltre alla parte principale del muscolo (l'attuatore) esistono anche le fibre "sensibili" che fungono da veri e propri trasduttori. Questi sono i "fusi muscolari" i quali sono caratterizzati dall'avere (fig.50) vie afferenti ed efferenti.
Rispetto alla via efferente il fuso può considerarsi come una unità motoria; l'altra, di tipo afferente, fornisce al SNC informazioni circa la lunghezza del fuso stesso e quindi circa le sue deformazioni. Questi fusi agiscono dunque come dei trasduttori di variazioni di lunghezza in segnale elettrico. Questi fusi che si deformano insieme al muscolo, generano impulsi sotto forma di treni di impulsi, la frequenza dei quali dipende dalle variazioni di lunghezza ed anche dal segnale proveniente dal SNC. Un altro sensore fisiologico molto importante è l'organo tendino del Golgi. Esso è un trasduttore di tensione meccanica e genera un segnale proporzionale alla

tensione meccanica nel tendine. Esso interviene quando tale tensione supera una certa soglia. Non ha ingressi nel SNC.

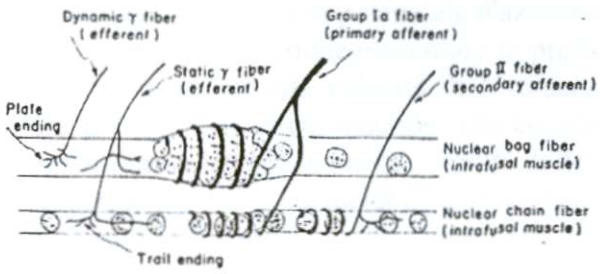



Fig. 50 – *Details of nerve connections to the nuclear bag and nuclear chain muscle spindle fibers.*

## I MUSCOLI DELLO SCHELETRO

### Morfologia del muscolo

Prima di tentare di descrivere il comportamento funzionale di un muscolo scheletrico, esaminiamo la sua struttura.
E' stato trovato che un grosso muscolo è composto di migliaia di fasci di fibre muscolari; ciascuna fibra ha da 10 a 100 micron di diametro ed una lunghezza media di 5 cm. Dentro ciascuna di queste fibre vi sono diverse centinaia di migliaia di miofibrille, da 0,5 a 10 micron di diametro, immerse in un fluido viscoso che costituisce circa il 50% della massa del muscolo. Ciascuna miofibrilla ha circa 2500 filamenti di proteine polimerizzate, chiamate actina e miosina, raggruppate in modo ordinato ogni due o tre micron (fig.51). Una fibrilla di 5 cm di lunghezza perciò, contiene circa 20.000 di queste serie di segmenti che sono chiamati sarcomeri.
In sezione trasversa ed i filamenti di actina e miosina sono raggruppati in forma esagonale.
Quando un muscolo si contrae, i filamenti di actina sono forzati a scivolare l'uno sull'altro in direzione longitudinale, da cui deriva lo accorciamento del muscolo. Questa forza si pensa sia generata in una serie di punti nella regione di sovrapposizione tra filamenti di actina e miosina. Quando un muscolo si rilascia,l'energia è fornita per rompere i legami e permettere alle fibre di scorrere liberamente le une sulle altre. Ciascun sarcomero costituisce un sistema dinamico con una forza spontanea in ingresso, e una lunghezza in uscita, che è caratterizzata da una resistenza viscosa e da un carico esterno.

### Innervamento dei muscoli

Ciascuna fibra muscolare ha un punto di attacco motorea circa 213 della sua lunghezza. E' in questo punto che la fibra riceve l'innervamento dal sistema nervoso centrale.
Un singolo neurone innerva circa 100 fibre muscolari mediante ramificazioni che terminano nel punto motore. Il nervo motore e le sue fibre muscolari costituiscono l'unità motoria e, dal momento che tutte le fibre seguono il comando, la contrazione di una singola unità motoria costituisce il "quanto" di contrazione muscolare.

Per dare una contrazione all'unità motoria, il nervo motore fornisce un cambiamento impulsivo nel potenziale elettrico del punto motore (potenziale di azione). Un potenziale simile è generato nella fibra muscolare e costringe l'unità motoria a contrarsi.
Esaminiamo quest'azione più dettagliatamente. Un potenziale d'azione nervoso arriva in un punto motore; viene allora generato un potenziale d'azione muscolare in prossimità del punto motore ed attraversa le fibre in entrambe le direzioni alla velocità di 5 m/sec. Immediatamente dopo il potenziale d'azione muscolare, c'è "un'onda di contrazione" che costringe il muscolo a contrarsi. Questa contrazione della singola fibra è immediatamente seguita dalle successive contrazioni dei 20.000 sarcomeri che si contraggono e si rilasciano alternativamente. Queste contrazioni individuali, sommate nel tendine, producono la contrazione della intera fibra. La contrazione dell'unità motoria è allora la somma contemporanea delle contrazioni di ogni singola fibra.
Mediante l'impiego di molte unità motorie si producono grandi tensioni muscolari.

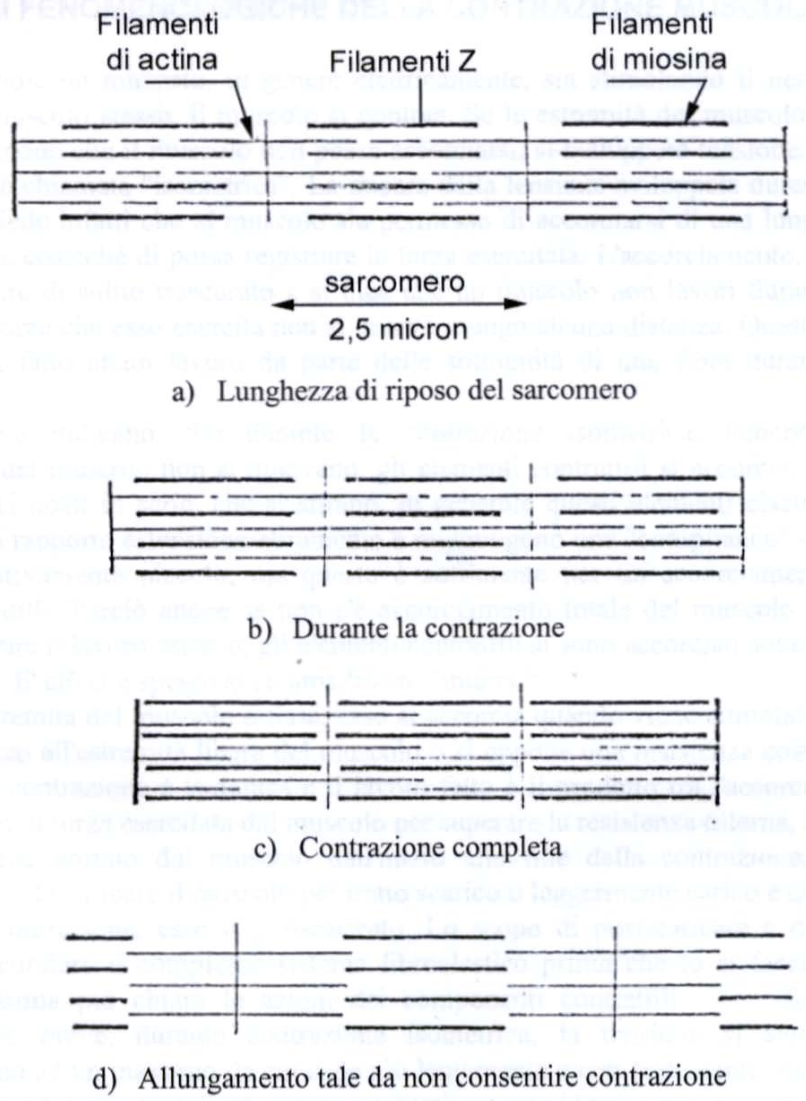



Fig. 51 – *L'unità contrattile muscolare: il sarcomero*

In normali attività muscolari, il muscolo è spesso chiamato a produrre una tensione stabile. il sistema nervoso centrale produce una tale tensione inviando potenziali d'azione all'unità motoria

con una frequenza che è abbastanza elevata da evitare che il muscolo si rilassi fra due contrazioni consecutive. Questo tipo di contrazione è chiamato "Tetano".

### Caratteristiche meccaniche del muscolo

Moltissimi articoli ormai trattano delle caratteristiche meccaniche dei muscoli. Il problema è sviluppare un modello adatto per trarre i risultati necessari. Generalmente si pensa al muscolo come ad un elemento contrattile con le sue particolari proprietà ed una serie di elementi elastici. L'elasticità serie agisce come un serbatoio di energia fra il primo motore ed il carico ed ha un effetto smorzante sui movimenti dell'arto. Si è trovato che questa elasticità serie ha un valore molto basso e consente di descrivere facilmente l'elemento contrattile sperimentalmente.

## DESCRIZIONI FENOMENOLOGICHE DELLA CONTRAZIONE MUSCOLARE

Quando si stimola un muscolo, in genere elettricamente, sia stimolando il nervo motore che stimolando il muscolo stesso, il muscolo si contrae. Se le estremità del muscolo o i suoi tenidi sono fissati in modo che il muscolo non possa accorciarsi, si svilupperà tensione. Questo genere di contrazione è chiamata "isometrica". La misura della tensione sviluppata durante contrazione isometrica richiede infatti che al muscolo sia permesso di accorciarsi di una lunghezza piccola, ma ben definita, cosicché di possa registrare la forza esercitata. L'accorciamento, tuttavia, è così piccolo da venire di solito trascurato e si dice che un muscolo non lavori durante contrazione isometrica; la forza che esso esercita non si muove mungo alcuna distanza. Questo non significa che non venga fatto alcun lavoro da parte delle sottounità di una fibra durante contrazione isometrica.
Parecchie prove indicano che durante la contrazione isometrica, benché le estremità immobilizzate del muscolo non si muovano, gli elementi contrattili si accorciano, alle spese di elementi elastici posti in serie, che si stirano. In generale questi elementi elastici in serie non sono lineari nel rapporto estensione-stiramento e raggiungono una "compliance" - limite con uno stiramento relativamente piccolo, ma questo è sufficiente per un accorciamento finito degli elementi contrattili. Perciò anche se non c'è accorciamento totale del muscolo e quindi non è possibile misurare il lavoro esterno, gli elementi contrattili si sono accorciati sotto un carico, cioè hanno lavorato. E' ciò che spesso si chiama lavoro "interno".
Se una sola estremità del muscolo è fissa, esso si accorcia quando viene stimolato. Quando si fa sollevare un peso all'estremità libera del muscolo o si oppone una resistenza costante durante la contrazione, la contrazione è isotonica e il lavoro fatto è il prodotto tra l'accorciamento, x, e il peso sollevato o la forza esercitata dal muscolo per superare la resistenza esterna, P.
Se il peso viene portato dal muscolo dall'inizio alla fine della contrazione, il muscolo è precaricato. Se si fa caricare il muscolo per tratto scarico o leggermente carico e quindi carico per il resto della contrazione, esso è post-caricato. Lo scopo di post-caricare è di permettere al muscolo di accorciare il complesso sistema fibroelastico prima che lo si faccia lavorare, per osservare in forma più chiara le azioni dei componenti contrattili. Se lo stimolo è sufficientemente breve, durante contrazione isometrica, la tensione si sviluppa piuttosto rapidamente fino ad un massimo da cui cade più lentamente e con andamento curvilineo. Questa singola risposta o "scossa semplice" rimane qualitativamente identica sia che venga stimolata una sola fibra, sia che venga stimolato un intero muscolo con la massima intensità (cosicché tutte le fibre si contraggano) (fig.52). Quando il muscolo è ritornato alla tensione di riposo, un secondo stimolo evoca una risposta identica. Se si abbrevia l'intervallo tra stimoli successivi, il muscolo non ritorna alla sua tensione di riposo tra una risposta e l'altra. La tensione sviluppata in risposta ad ogni stimolo è cumulativa, e infine, quando gli stimoli diventano sufficientemente

frequenti, la tensione raggiunge un massimo e il miogramma non mostra alcuna irregolarità in relazione ai singoli stimoli. Questo è un "tetano completo" nel quale la tensione massimale è mantenuta fino a che il muscolo non si affatichi. Per frequenze di stimolazione comprese tra quelle che danno una serie di scosse semplici e quelle che provocano un tetano completo, si ha un tenano incompleto. La frequenza di stimolazione appena sufficiente per produrre un tetano completo è, in un certo senso, un artefatto dovuto alla sensibilità dell'apparecchiatura di registrazione.

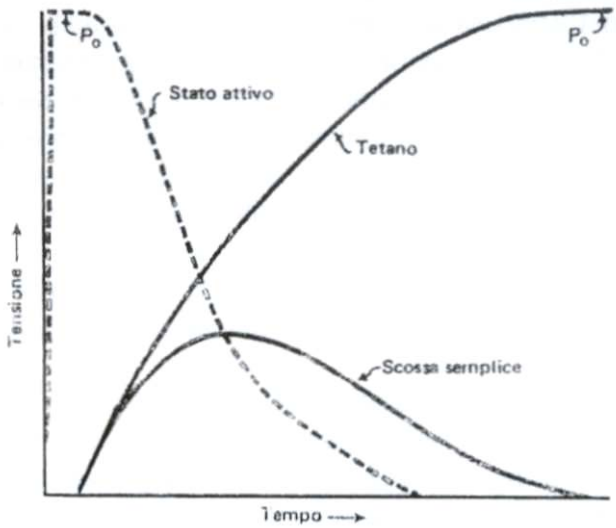



Fig. 52 – *Relazione tra tensione e tempo per la scossa semplice, il tetano e lo stato attivo $P_o$ , massima tensione raggiungibile dalla fibra. Lo stimolo inizia al tempo zero.*

I muscoli sono divisi in due categorie: rapidi e lenti, secondo la stimolazione più bassa richiesta per la fusione. Per i muscoli di mammiferi a 37°C, i muscoli lenti possono avere un tetano completo quando vengono stimolati ad una frequenza di soli 16/sec. I muscoli rapidi raggiungono la frequenza di fusione quando vengono stimolati a 60/sec. o anche più. Quando i muscoli vengano stimolati a frequenze superiori a 100/sec., presto compare l'affaticamento. Tali alte frequenze probabilmente superano di molto quelle cui il muscolo è esposto in risposta agli impulsi nervosi che giungono durante l'eccitazione della contrazione volontaria nel mammifero integro.
Analogo all'andamento temporale dello sviluppo della tensione nella contrazione isometrica, è l'andamento temporale dell'accorciamento nella contrazione isotonica. Un breve stimolo produce una scossa semplice caratterizzata da un rapido accorciamento con ritorno alla lunghezza di riposo relativamente lento. Una serie di stimoli provoca una serie di scosse, un tetano incompleto o completo, man mano che aumenta la frequenza di stimolazione.
La velocità alla quale un muscolo si accorcia e l'accorciamento finale durante il massimo del tetano, dipendono dal carico. Un muscolo scarico si accorcia molto rapidamente. Come aumenta il carico, diminuisce la velocità di accorciamento. Un muscolo scarico e leggermente carico si accorcia di circa la stessa lunghezza. Con carichi sempre maggiori l'accorciamento massimo diminuisce.
Se il muscolo viene fissato alla lunghezza di riposo (definita arbitrariamente in molti modi, ma all'incirca pari alla lunghezza che esso assume a riposo nel corpo), e stimolato a contrarsi al massimo tetanicamente, esso sviluppa la sua massima tensione. Se la lunghezza viene aumentata

o diminuita oltre quella a riposo, diminuisce la forza esercitata dal muscolo durante la contrazione tetanica isometrica.

## Stato attivo

Quando un muscolo viene stimolato, l'ampiezza della tensione sviluppata dal meccanismo contrattile e il suo andamento temporale sono nascosti dalla eterogeneità del tessuto. Se il sistema all'inizio si trova allentato, deve eliminare l'allentamento prima che subentrino mutamenti di tensione. Poi, quando l'elemento contrattile si accorcia, tende il tessuto elastico con cui è in serie il tessuto elastico teso contribuisce alla forza osservata. E' ovviamente di notevole importanza teorica osservare la risposta della macchina contrattile in sé.
Se un muscolo viene improvvisamente stirato durante il corso di una breve contrazione a tempi diversi dopo che è stato stimolato, o se viene stirato prima della stimolazione e poi improvvisamente lasciato a tempi diversi durante il corso della breve contrazione, la tensione che sviluppa, dopo un breve intervallo, è presumibilmente la massima tensione isometrica che l'elemento contrattile è capace di sviluppare in quel momento. La curva di questa tensione rispetto al tempo (fig. 52) mostra la durata e la grandezza di quello che viene chiamato stato attivo.
Lo stato attivo porta molto rapidamente allo sviluppo della massima tensione, certamente entro pochi millisecondi, tempo che, dati i limiti delle possibilità di misura sperimentali, viene considerato istantaneo. La massima tensione viene mantenuta ad un valore costante per un certo numero di millisecondi e poi decade lentamente fino alla tensione di riposo. La durata del plateau alla messima tensione viene chiamata arbitrariamente durata dello stato attivo. A 20°C lo stato attivo dura circa 10 millisecondi e a O°C 35-40 millisecondi. E' possibile modificare la sua durata attraverso modificazioni dell'ambiente ionico del muscolo e per mezzo di certi agenti farmacologici.

## Relazione tra la scossa semplice, il tetano e lo stato attivo

Durante una breve contrazione, o scossa semplice, si impiega tanto tempo per stirare gli elementi elastici in serie, che lo stato attivo comincia a decadere nel momento in cui il muscolo, nel suo insieme, raggiunge la tensione massima. Infatti la tensione massima di una scossa semplice è solamente circa un terzo della massima tensione sviluppata durante lo stato attivo. Quando un muscolo viene stimolato tetanicamente, lo stato attivo non decade mai completamente. Se a questo poi non viene affatto permesso di decadere (per es. se lo stato attivo dura 10 millisecondi e la frequenza di stimolazione è di 100 impulsi al secondo) la tensione muscolare raggiungerà un massimo che verrà mantenuto e che sarà uguale alla tensione di plateau caratteristica per lo stato attivo. Un tetano può essere ottenuto anche con frequenze di stimolazioni minori, cioè a quelle frequenze con le quali il plateau dello stato attivo viene mantenuto solo intermittentemente, a condizioni che le costanti di tempo del muscolo in toto siano sufficientemente lunghe da obliterare minori fluttuazioni che rappresentano una diminuzione di modesta entità dello stato attivo.
Tutto ciò è in ogni modo importante, in quanto la scossa semplice non esprime mai in pieno lo stato attivo.
La relazione tra la forza esercitata da un muscolo e il peso che il muscolo solleva è come segue. Quando un muscolo viene stimolato in condizioni isotoniche, si sviluppa rapidamente tensione o forza. Il muscolo non può accorciarsi finché la forza che esso sviluppa è maggiore del peso che deve sollevare. Quando la forza del muscolo è superiore al peso, il muscolo inizia ad accorciarsi, ed accorciandosi dalla lunghezza di riposo, fa sì che la sua tensione cada. Quando la forza del muscolo eguaglia quella del peso, il muscolo non può più sollevarlo e l'accorciamento cessa.

Poiché il muscolo non può più cambiare la sua lunghezza, quello che era precedentemente un preparato isotonico è ora isometrico. La forza esercitata alla lunghezza finale è uguale al peso applicato al muscolo. Questa è la forza più grande di cui sia capace il muscolo alla lunghezza finale data dal diagramma lunghezza-tensione isometrica. Poiché l'accorciamento si verifica rapidamente, la forza esercitata dal muscolo per tutto il periodo di accorciamento, non è mai di molto superiore al peso; cioè è quasi isotonica.
E' ovvia la differenza di velocità, a qualsiasi lunghezza, quando il muscolo sia caricato più pesantemente. i muscoli che iniziano ad accorciarsi da lunghezze maggiori sono stati stimolati per un tempo più lungo, quando raggiungono un dato accorciamento, che non quei muscoli che si erano già accorciati prima che iniziasse la stimolazione. Questo significa che i muscoli più lunghi sono stimolati per un tempo superiore a quello dei muscoli corti, e che si verifica un maggior dispendio di energia chimica. Poiché i muscoli che partono da una lunghezza maggiore non possono mantenere velocità analoghe a quelli che iniziano da lunghezze minori, è probabile che la velocità di accorciamento sia legata a un processo chimico.
La velocità con la quale un muscolo si accorcia è perciò funzione di tra cose: del carico del muscolo, della lunghezza assoluta del muscolo e della durata della stimolazione, e quest'ultima può indicare dipendenza della velocità da una fonte energetica chimica. La fig. 53 illustra le relazioni tra la velocità, la lunghezza e la tensione, ignorando l'effetto dipendente dal tempo appena descritto. Quest'ultimo potrebbe essere studiato con l'aiuto di diagrammi separati lunghezza-tensione, forza-velocità e lunghezza-velocità.

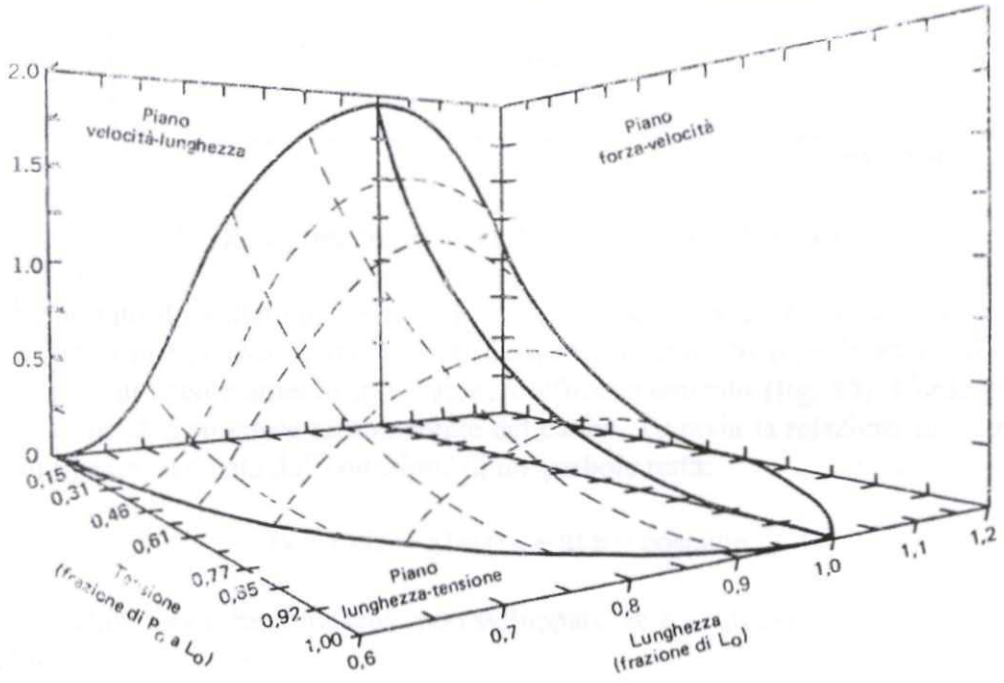



Fig. 53 - *Rappresentazione tridimensionale schematica dell'interrelazione tra lunghezza, tensione e velocità.*

## Condizioni isotoniche

Se il muscolo è caricato con l'applicazione di una forza costante (isotonica) al suo tendine, ed è quindi stimolato, si assume che il movimento risultante sia pari all'accorciamento interno del muscolo dal momento che l'elemento elastico serie non si deforma apprezzabilmente. Si può così arrivare alla descrizione della caratteristica meccanica dell'elemento contrattile del muscolo scheletrico.

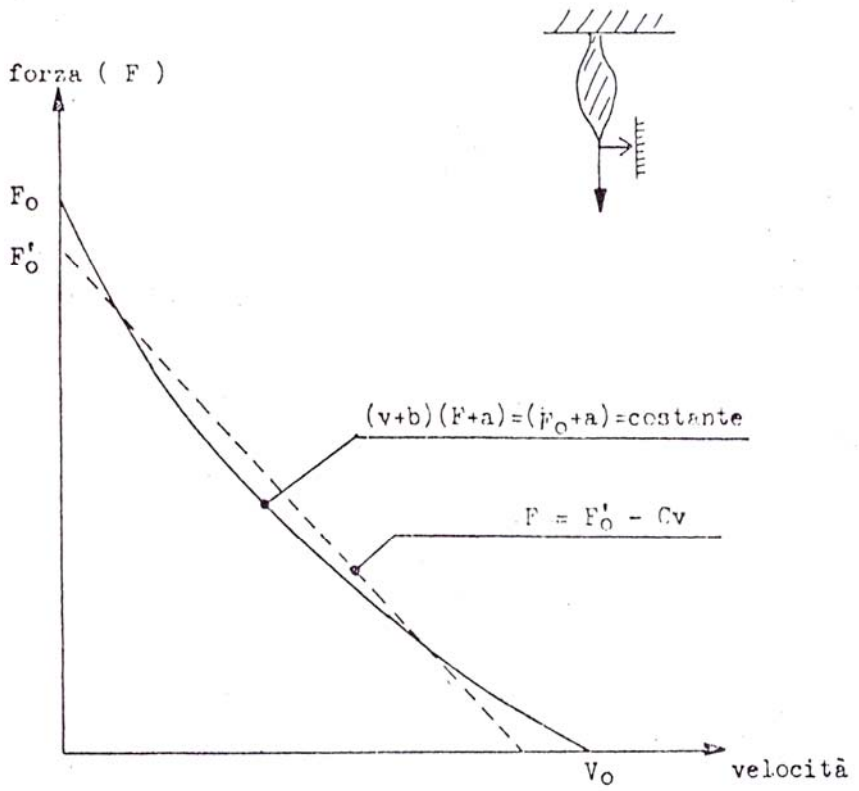



Fig. 54 - *Relazione tra carico ed accorciamento di un muscolo.*

In fig. 54 è riportato il risultato di un esperimento di questo tipo. La forza dovuta a carico (F) è riportata in figura in funzione della velocità di accorciamento. Si può riportare in diagramma anche la velocità di accorciamento in funzione dell'accorciamento (fig. 55). Come ci si poteva attendere, la velocità diminuisce all'aumentare del carico. Tuttavia la relazione intercorrente è in generale non lineare ed è data dall'equazione di un'iperbole retta:

$$(v + b)\,(P + a) = (F_o + a)\,b = \text{costante}$$

dove $F_o$ = massima forza che il muscolo può sviluppare; -b e -a gli asintoti orizzontali e verticali dell'equazione.
Approssimando la curva ad una linea retta, si può ottenere un valore medio della viscosità del muscolo (C) e l'equazione diventa:

$$F = F'_o - Cv$$

ove la viscosità C ha le dimensioni (forza/velocità).

La pendenza della curva in ogni punto ha le dimensioni di una viscosità e rappresenta la viscosità interna del muscolo.
Un semplice modello che rappresenta il comportamento meccanico di un muscolo scheletrico consiste di un elemento contrattile con in parallelo una viscosità (C) ed una elasticità (Kp) , e in serie una elasticità (Ks), fig. 57. L'elemento elastico in serie si comporta come un dispositivo accumulatore di energia tra il motore principale ed il carico ed ha un effetto smorzante sui movimenti dell'arto. Gli accorciamenti interni ed esterni del muscolo sono definiti $x_i$ ed $x_e$. La curva di fig. 54 può essere ottenuta caricando o scaricando.

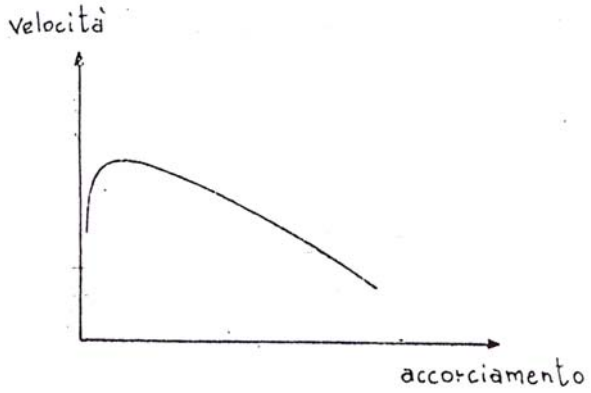



Fig. 55 – *Velocità – accorciamento per un muscolo stimolato.*

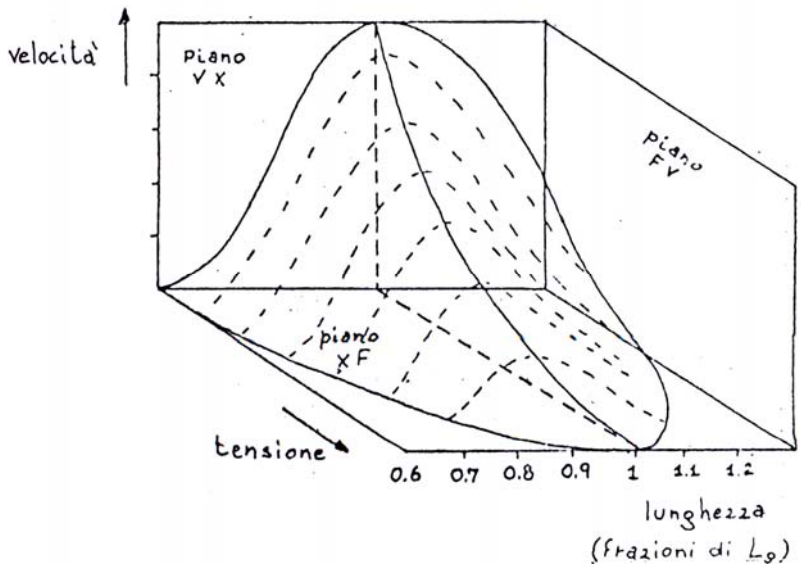



Fig. 56 – *Diagramma lunghezza velocità tensione per un muscolo stimolato.*

## Condizioni isometriche

In condizioni isometriche il muscolo non cambia le proprie dimensioni, cioè si ha la contrazione a lunghezza costante. Si vede che in questa condizione di carico, gli elementi elastici serie devono ora allungarsi di tanto quanto si accorciano gli elementi contrattili (fig. 57).
Uguagliando la forza prodotta dall'elemento contrattile di resistenza posta da quello elastico si ha:

$$Ksx_i = F'_o - C\frac{dx_i}{dt}$$

$$\frac{dx_i}{dt} + \frac{Ks}{C}x_i = \frac{F'_o}{C}$$

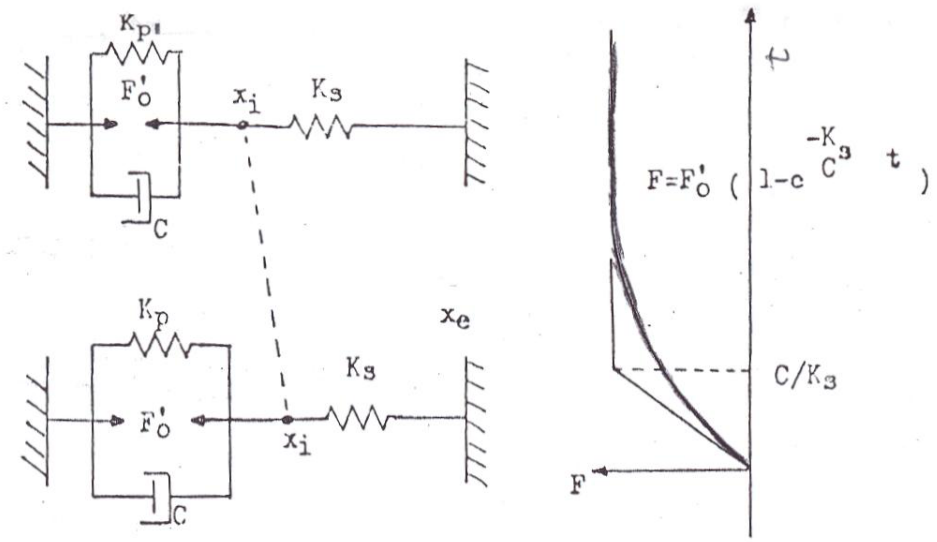



Fig. 57 – *Contrazione isometrica di un modello muscolare.*

Questa è un'equazione differenziale del primo ordine con soluzione:

$$x_i = \frac{F'_o}{Ks}\left(1 - e^{\frac{Ks}{C}t}\right)$$

La forza isometrica è quindi data da:

$$F = Ksx_i = F'_o\left(1 - e^{\frac{-Ks}{C}t}\right)$$

## Ulteriori considerazioni sulla curva F-V

Si è visto come la relazione forza-velocità è stata espressa nella forma empirica (F + a)(v + b) = costante. Per v = 0 il carico $F_o$ è tale che il muscolo non si può muovere (ad es. è in contrazione isometrica). Dopo aver stabilito il valore con $F_o$ si può scrivere:

$$(F + a)\,(v + b) = (F_o + a)\,b$$

Quando nessun carico è applicato, la velocità è massima, come indicato in fig. 54. Se ora si inseriscono nell'ultima equazione i valori F = 0 e $v = v_o$ si trova che $b = (a\,v_o)/F$. E' importante mettere in evidenza che la relazione iperbolica del legame tra F-v presenta un buon adattamento alla curva ma non alle sue basi spiegazioni fisiologiche. Molti autori hanno simulato matematicamente la curva di fig. 54 con approssimazioni che vanno dalle equazioni esponenziali a relazioni lineari semplificate.
Se il muscolo viene teso a varie lunghezze, e stimolato con correnti sufficienti a produrre la massima forza per ogni singola lunghezza, riportate quali percentuali relative alla normale lunghezza $L_o$ dando il valore arbitrario 100 quando il muscolo è rilassato, si può vedere che al di sotto del 60% della $L_o$ , il muscolo non produce forza alcuna. Al di sopra del 100% di $L_o$ la forza attiva decresce, ma a causa delle proprietà materiali dei muscolo, la forza passiva aumenta.
La curva velocità-lunghezza muscolare può essere, con procedimento analogo, ricavata mediante procedura isotonica (F = costante).
I dati riportati in figg. 54 e 55, mantenendo costanti dei parametri (lunghezza e forza rispettivamente), possono essere ricollegati insieme in un unico diagramma tridimensionale (v, F, x), vedi fig. 56. Mentre i legami messi in evidenza nella fig. 56 danno qualche idea sulle caratteristiche statiche di rilevanti parametri muscolari, il comportamento dinamico e la fatica assumono maggiore importanza.
Attualmente non è stata ancora fatta una esposizione definitiva riguardo ai parametri dinamici necessari ed ai loro rapporti. E' comunque necessario che venga proposto un modello matematico e meccanico semplificato perché si possa indagare nel campo della caratteristica dinamica di un muscolo e quindi nel suo controllo.

## Un modello semplificato del muscolo

Uno dei modelli più semplici è un generatore di forza $F_o$ la cui ampiezza dipenda solo dall'intensità della stimolazione. Un tale modello è illustrato in fig. 58. In parallelo al generatore di forza vi è uno smorzamento viscoso che rappresenta tutti gli attriti tra le fibre compenetrantisi. Tutte le elasticità del muscolo e del tendine sono rappresentate con due molle Ks e Kp, che sono messe in serie l'un l'altra e che sono in parallelo con la combinazione forza smorzamento.
La massa del muscolo e l'osso sono attaccati alla molla Ks.
Assumendo prima che il sistema sia lineare.
Dalla fig. 58 si può ricavare:

$$F_o - B\,x_1 - Ks\,(x_1 - x) - Kp\,x_1 = 0$$

$$Ks\,(x_1 - x) - Mx - F_L = 0$$

Dopo avere effettuato la Laplace trasformata, si ottiene x in funzione di $F_o$ e del carico F come mostrato nella seguente equazione:

$$x = \frac{F_o - (F_L / Ks)(BS + Ks + Kp)}{(Mb / Ks)S^3 + (M / Ks)(Ks + Kp)S^2 + BS + Kp}$$

Tale modello si è dimostrato utile nel simulare l'intero sistema muscolare scheletrico.

## La contrazione impulsiva

La fig. 59 mostra la risposta isometrica impulsiva di un muscolo scheletrico stimolato da un impulso di notevole entità. Notare il ritardo tra l'istante di applicazione dello stimolo e l'istante in cui comincia ad aumentare la tensione muscolare. Questo è chiamato periodo di latenza ed è normalmente di 1-10 msec.. La stessa curva ha una forma che ricorda la risposta all'impulso di un sistema almeno del II ordine.
La curva a tratto pieno è una curva sperimentale, mentre quella tratteggiata è ottenuta col precedente modello meccanico. Ovviamente la curva sperimentale risente del disturbo introdotto dal trasduttore che in teoria dovrebbe avere rigidità e smorzamento infiniti e massa nulla. Quindi qualsiasi trasduttore inficierà la forma della contrazione impulsiva.

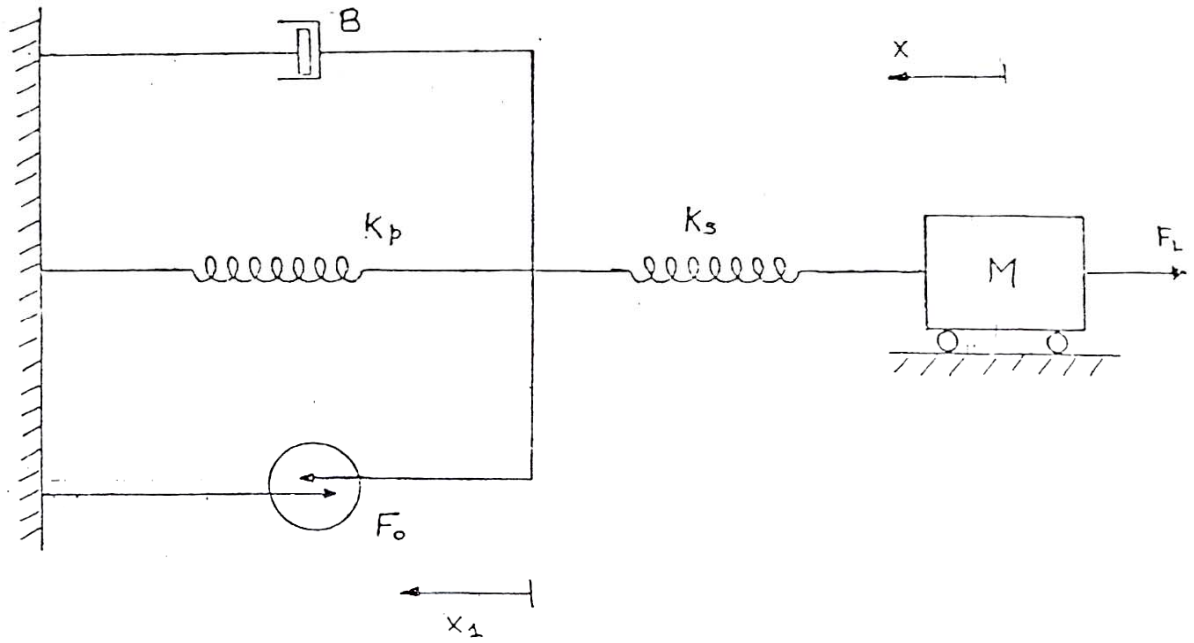



Fig. 58 – *Modello semplificato del muscolo*

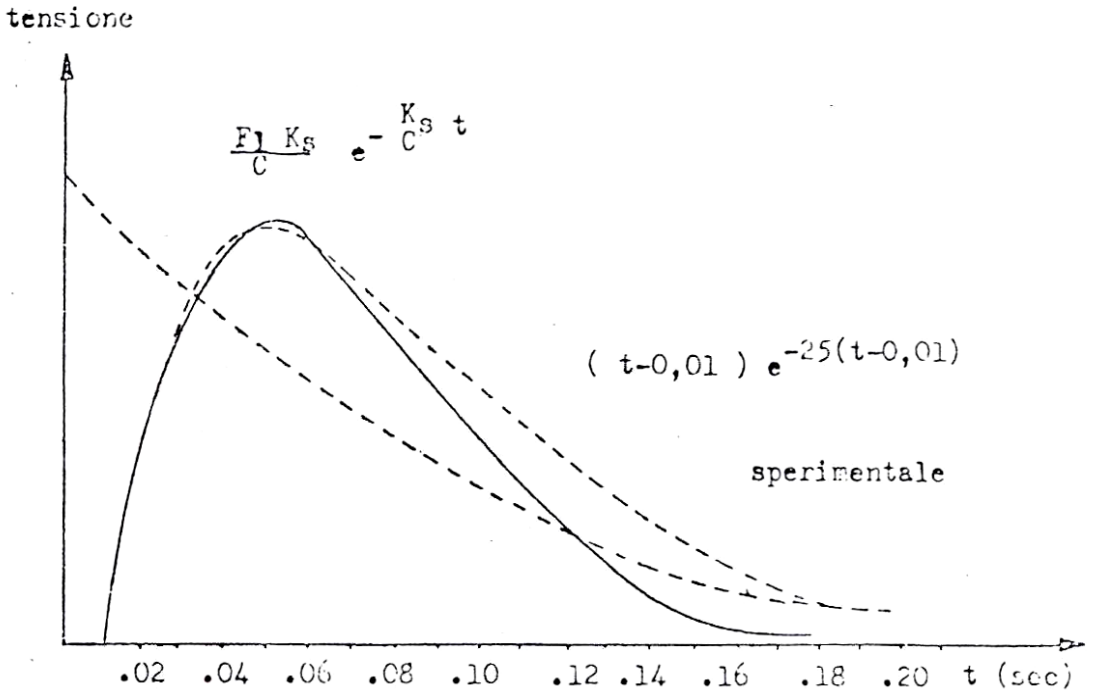



Fig. 59 – *Contrazione impulsiva di un muscolo e di un modello muscolare.*

## CONNESSIONI NEUROMUSCOLARI

In fig. 60 è riportato uno schema semplificato del diagramma fisiologico delle connessioni neurali per un singolo muscolo.

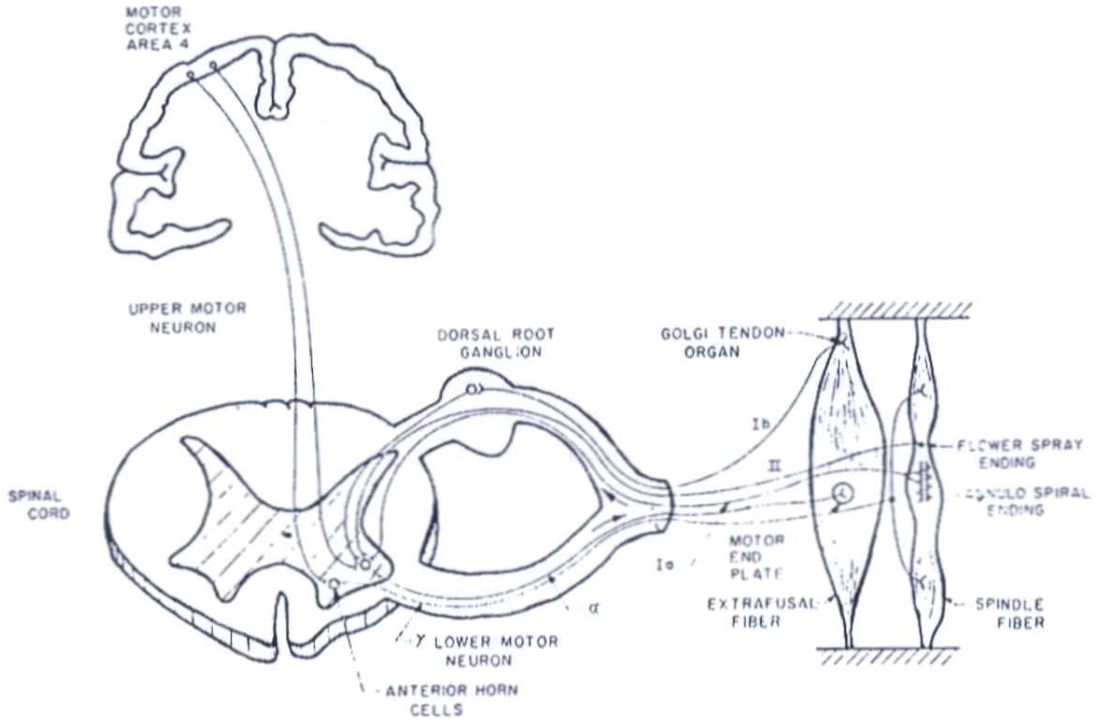



Fig. 60 – *Physiologic control of skeletal muscle.*

Esso è innervato dal SNC in due modi. Per movimenti di velocità normale si inizia un segnale di comando nella corteccia motoria, che induce un potenziale d'azione nel motoneurone superiore. Questo neurone scambia sinapticamente con una fibra motrice che dal midollo spinale, innerva il fuso muscolare. Il fuso allora manda un segnale di ritorno verso il midollo spinale (arco riflesso) e scambia sinapticamente con un motoneurone più grande.
Questo neurone attiva le fibre extrafusali e consente la contrazione del muscolo vero e proprio. Per movimenti rapidi, dalla corteccia motoria possono partire segnali direttamente per il motoneurone inferiore by-passando completamente l'arco riflesso. Il movimento in questo caso è rapido ma grossolano; se in tale movimento o nell'altro, la tensione nel tendine eccede un valore limite di sicurezza interviene l'organo tendineo del Golgi che con i suoi segnali verso il midollo spinale, attiva sinapticamente vari altri neuroni, causando effetti inibitori sul motoneurone del muscolo. E' in altri termini una valvola di sicurezza in relazione al danno meccanico che potrebbe essere causato al muscolo.

## L'ECCITABILITÀ ELETTRICA DEL MUSCOLO

### La curva intensità - durata

La curva intensità-durata è una rappresentazione grafica dell'eccitabilità di tutto il nervo e del muscolo in risposta ad uno stimolo elettrico rettangolare singolo.
La curva intensità-frequenza, similmente, è una misura dell'eccitabilità del tessuto nervoso sottoposto ad uno stimolo elettrico di tipo alternativo.
Consideriamo ora la curva intensità-durata di fig. 22bis. In ordinate vi è o la tensione dello stimolo o la corrente ed in ascisse la durata dell'impulso.
Questa curva rappresenta i più piccoli valori dei parametri che possono causare eccitazioni nervose come determinate dalla presenza di un potenziale d'azione o dalla più impercettibile contrazione muscolare,
Per impulsi di grande durata la corrente si avvicina ad un livello fisso detto Reobase.
Come misura relativa di eccitabilità la Cronassia è stata definita come quella durata di impulsi cui corrisponde una corrente doppia di quella di Reobase.
Cronassia = D/I o V = 2 Reobase
Valori leggermente differenti per la Cronassia sono stati ottenuti a seconda che si sia usato uno stimolo in tensione o in corrente. In un primo tentativo di dare una forma matematica alla curva intensità-durata si e supposto che essa fosse un'iperbole nel primo quadrante' data dalla equazione:

$$(I \text{ o } V)\, D = \text{costante}$$

Se consideriamo lo stimolo in corrente. possiamo assumere che l'eccitazione sia funzione della sola carica elettrica impressa cioè:

$$Q = I\, dt = I\, D = \text{costante}$$

E' chiaro, comunque, che questa equazione, che può rappresentare la curva sperimentale in un certo campo di variazione, non vale per grandi durate D dal momento che la curva sperimentale è asintotica alla reobase e non all'asse di stimolo Zero. Una migliore approssimazione e quindi l'espressione:

$$(I - I_R)\, D = \text{costante}$$

dove $I_R$ corrente di reobase.

La prima rappresentazione analitica è stata nella forma:

$$I = I_R + a/D$$

Ottenere i valori di $I_R$ da risultati sperimentali è abbastanza immediato. I valori di “a” possono essere ottenuti abbastanza facilmente dalla curva intensítà-durata notando che quando la corrente di stimolazione è scelta uguale a $2I_R$, la durata dell'impulso (cronassia) è data da:

$$D = a / I_R$$

Questo procedimento per valutare le costanti dell'equazione comunque. non da indicazione sul fatto che l'equazione soddisfi ai punti dati se non si riportano e comparano anche alcuni punti ottenuti in via teorica. Un modo più semplice per valutare le costanti e controllare la

corrispondenza è riportare i dati nelle coordinate I (corrente) e 1/D (inverso della durata). In queste coordinate i punti dati cadranno su una linea retta con intercetta verticale $I_R$ e pendenza a.

## Effetti dell'uso di elettrodi superficiali

Ci interesseremo ora della risposta meccanica del muscolo dovuta ad uno stimolo elettrico applicato alla superficie della pelle. Il meccanismo per mezzo del quale avviene la depolarizzazione della membrana è ancora poco conosciuto. Comunque si è scoperto che la maggior parte della caduta di tensione avviene sotto pelle nella zona dove è applicato l'elettrodo negativo dello stimolatore; la distribuzione di campo è relativamente indipendente dalla posizione dell'elettrodo positivo. E' possibile che il gradiente di campo elettrico lungo una fibra possa provocare una depolarizzazione sopraliminare. Dato che le fibre muscolari hanno una cronassia più grande delle fibre nervose (si è trovata per il muscolo una cronassia di 2 msec., mentre per il nervo essa è di 0,2 msec.) si può ritenere che la stimolazione elettrica superficiale produca contrazione principalmente per via nervosa, pur potendo. qualche fibra muscolare. contrarsi perché direttamente stimolata. Risultati sperimentali hanno dimostrato quanto detto; difatti sono stati ricavati dei diagrammi intensità-durata con elettrodi applicati alla superficie di un muscolo e il valore di reobase si è avvicinato di più a quello di una fibra nervosa.
Come abbiamo già avuto modo di dire, il nervo motore è composto da molti tipi di fibre afferenti ed efferenti. La maggior parte di queste ultime sono di tipo alfa e sono queste a causare, in misura preponderante la contrazione del muscolo; infatti esse hanno una soglia di stimolazione minore delle fibre gamma e anche se queste fossero eccitate dallo stimolo. produrrebbero una tensione muscolare riflessa di minore entità e ritardata nel tempo.
Le fibre intrafusali producono tensioni trascurabili, il picco della contrazione impulsiva non viene alterato dalla loro contrazione ma tali sensori possono emettere un treno di impulsi che vengono interpretati come un comando per l'accorciamento Tale treno può inserirsi nel loop di reazione e causare una contrazione successiva di minore ampiezza.

## Significato clinico della curva intensità-durata

Una misura diagnostica standard delle condizioni fisiche di un muscolo scheletrico C la curva I/D ottenuta mediante stimolazione elettrica superficiale. In pratica l'operatore pone un piccolo elettrodo impregnato di soluzione salina, sul punto motore del muscolo. Il punto motore è qui definito come la zona della pelle che, quando viene stimolata produce la maggiore contrazione.
Naturalmente la posizione del punto dipende dalla posizione dell'arto. L'altro elettrodo è posto in un'altra parte del corpo per chiudere il circuito elettrico. L'operatore aumenta quindi l'ampiezza dello stimolo e la durata finché non si nota la minima contrazione del muscolo. Si registrano quindi i punti ottenuti sul diagramma intensità-durata. Da questa curva il neurofisiologo può dire se il muscolo è innervato normalmente o se ha una lesione al motoneurone inferiore o superiore. Inoltre, continuando a registrare i dati per un certo periodo di tempo, si può anche dire se il muscolo sta subendo la reazione di degenerazione (l'andamento della curva è influenzato da stimolazione nervosa e muscolare) e si osserva che la curva forza durata trasla verso destra e verso l'alto, assumendo spesso forme diverse dalla norma.

# MISURA DELLA VELOCITÀ DI CONDUZIONE

La possibilità di eccitare artificialmente le fibre nervose mediante l'applicazione di uno stimolo elettrico di ampiezza opportuna e di evocare quindi una risposta a livello muscolare (nel caso di nervi somatomotori) ci mette in condizione di misurare la velocità di conduzione del nervo.
La tecnica introdotta per la prima volta da Harvey e Masland (1941), consiste nel registrare a livello ipotenario i potenziali di azione muscolare evocati per mezzo della stimolazione elettrica del nervo in esame.
Lo stimolo è applicato al tronco di nervo mediante elettrodi di stimolazione superficiali, la risposta muscolare è prelevata mediante elettrodi percutanei a disco o mediante elettrodi ad ago posizionati in corrispondenza del muscolo innervato.
La stimolazione del nervo avviene in quei punti in cui il suo percorso è affiorante; infatti ricordando quanto detto in precedenza, occorre che una certa quantità di corrente attraversi la membrana cellulare per produrre depolarizzazione locale pari al valore di soglia; nei punti in cui il nervo è ricoperto da masse muscolari ed adipose la corrente che si disperde è notevole e per produrre l'innesco del potenziale d'azione occorrerebbero tensioni di stimolazione troppo elevate.
Normalmente è sufficiente applicare tra gli elettrodi di stimolazione differenze di potenziale comprese tra i 50 ed i 150 volts, ma in alcuni casi di soggetti scarsamente eccitabili può essere necessario fornire tensioni superiori. L'eccitazione può essere ottenuta variando oltre che l'ampiezza anche la durata dell'impulso; comunque, allo scopo di produrre il minor disturbo al paziente, che percepisce lo stimolo come una scossa elettrica, ci si mantiene su valori della durata di qualche centinaio di microsecondi.
La risposta muscolare evocata deve quindi essere opportunamente amplificata e quindi presentata sullo schermo di un tubo a raggi catodici avente la base dei tempi sincronizzata con l'istante di applicazione dello stimolo e su cui è possibile leggere il tempo tra l'applicazione dello stimolo e l'inizio della risposta muscolare.
La lettura va fatta solo dopo che si è raggiunta la risposta massimale. A. questo proposito è necessario fare qualche precisazione circa le caratteristiche del segnale evocato.
Il segnale che viene prelevato dagli elettrodi non è il semplice potenziale d'azione di una singola fibra muscolare, ma la somma spaziale e temporale delle risposte delle singole unità motorie.
Quando si stimola il nervo non tutte le fibre vengono eccitate contemporaneamente, ma ve ne sono alcune che si eccitano applicando potenziali più bassi per cui ad un certo livello della tensione di stimolazione solo alcune unità motorie sono attivate; aumentando l'intensità dello stimolo il numero delle fibre eccitate aumenta determinando un aumento dell'ampiezza del potenziale muscolare evocato (somma spaziale).
Bisogna tener presente anche un altro fattore: non tutte le fibre costituenti il nervo hanno la stessa velocità di conduzione; questo causa una alterazione della forma e della durata del potenziale in cui è possibile riconoscere più picchi dovuti alla risposta di fibre muscolari innervate da fibre nervose più lente (somma temporale).
In definitiva, tenendo conto di questi due fattori, la forma d'onda visualizzata rispecchia ben poco il potenziale d'azione della singola fibra, sia per quanto riguarda la forma che per quanto riguarda la durata.
Per disegnare le fibre di diverso diametro appartenenti ad uno stesso gruppo si utilizzano lettere greche, ad esempio i sottogruppi del gruppo A sono individuati da: alfa, beta, gamma, delta.
In fig.61 è riportato un tipico potenziale muscolare evocato composto in cui è messo in evidenza il ritardo nella risposta dei vari sottogruppi.
Raggiunta la stimolazione di tutte le fibre del nervo la risposta rimane inalterata anche continuando ad aumentare l'ampiezza dello stimolo.
Raggiunta la risposta massimale si misura il tempo di latenza $t_c$ tra l'applicazione dello stimolo e l'insorgenza della risposta.

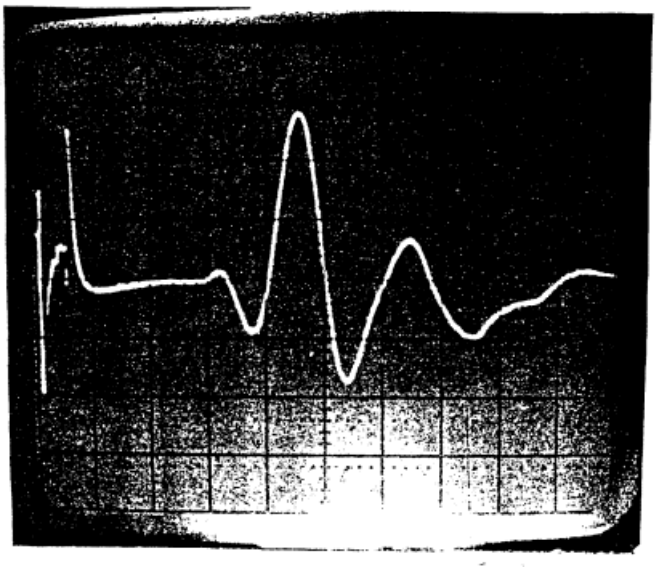


Fig. 61

Questo tempo non è direttamente utilizzabile per calcolare la velocità di conduzione in quanto esistono dei ritardi residui che bisogna eliminare.
Il tempo $t_c$ può considerarsi come la somma di più termini: il primo $t_p$, è il tempo che intercorre tra l'applicazione dell'impulso e l'innesco del potenziale d'azione; il secondo, $t_n$, è il tempo di conduzione del nervo dal punto di stimolazione alla placca motoria; il tempo $t_r$, è quello comunemente detto "latenza residua".
Le componenti che determinano questa "latenza residua" sono diverse; innanzitutto il rallentamento dell'impulso a livello delle sottili propagini terminali del nervo, calcolato da Eccles ed O'Connor (1938) nell'ordine di qualche centinaio di millisecondo; poi il tempo necessario per la trasmissione neuro-muscolare, cioè il "ritardo sinaptico", la terza componente è costituita dal tempo impiegato dal muscolo per rispondere alla depolarizzazione della placca e, infine, il breve arco di tempo perché il potenziale d'azione muscolare raggiunga l'elettrodo di registrazione, dovuto alla velocità di conduzione del muscolo molto inferiore a quella del nervo (1.3 T 4.7 m/sec) .
Nelle registrazioni con elettrodi superficiali questi valori risultano estremamente bassi per il fatto che gli elettrodi cutanei, essendo posti sull'area d'innervazione, raccolgono i potenziali da una superficie più ampia.
A cominciare da Hodes che per primo mise in rilievo la latenza residua, molti ricercatori hanno eseguito delle misure di tale parametro; i valori trovati oscillano tra gli 0.85 msec (Eccles e O(Connor, 1939) e 1.5 msec (Basmajan) , 2.2 msec (Hodes, Larrabee, German), 2.7 msec (Bolzani) .
Gli studi di questi ricercatori hanno messo in evidenza una fluttuazione dei valori misurati nel corso di esperimenti che si prolungano per molte ore. Poiché non è possibile valutare con precisione questi ritardi residui, la misura della velocità di conduzione richiede la stimolazione del nervo in due punti differenti secondo lo schema di fig.62.

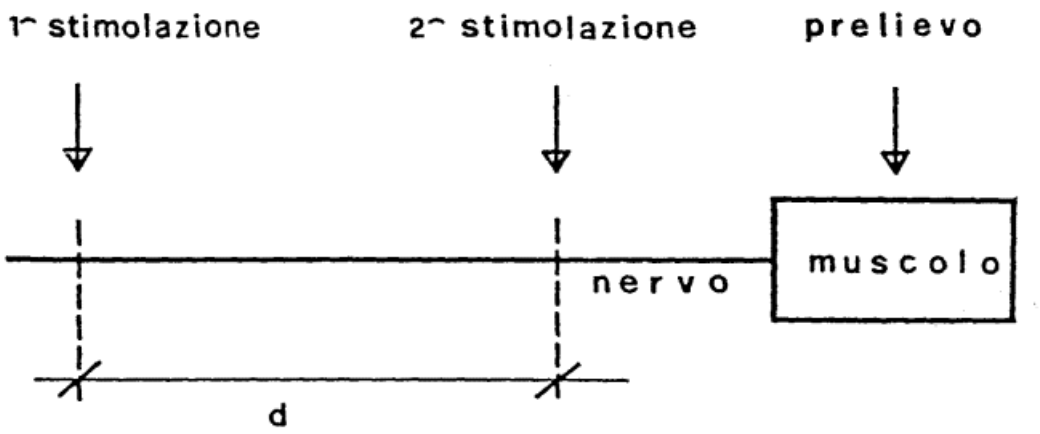



Fig. 62

Prelevando la risposta sempre nel medesimo punto i due tempi di latenza che si vengono in questo modo a valutare possono esprimersi come:

$$t_{c1} = t_{p1} + t_{n1} + t_{r1} \qquad t_{c2} = t_{p2} + t_{n2} + t_{r2}$$

con intuitivo significato dei simboli.
A questo punto è lecito considerare $t_{r1}=t_{r2}$ in quanto durante le due misure gli elettrodi di prelievo non vengono spostati e l'intervallo tra le due stimolazioni è breve e con buona approssimazione si può ancora porre tp1=tp2, essendo oltre tutto i due valori trascurabili.
Con queste approssimazioni si ottiene:

$$t_{c1} - t_{c2} = t_{p1} + t_{n1} - (t_{p2} + t_{n2} + t_{r2}) = t_{n1} - t_{n2} = t_d$$

dove con $t_d$ si è indicato il tempo impiegato dal potenziale d'azione per percorrere il tratto di un nervo di lunghezza d compreso tra i punti di stimolazione 1 e 2.
La misura della distanza tra i punti di stimolazione è eseguita con un metro ipotizzando che il percorso interno del nervo sia rettilineo. A questo punto è possibile calcolare la velocità di conduzione mediante la formula:

$$V = \frac{d}{t_c 1 - t_{c2}}$$

Esprimendo in mm d ed in msec $t_{c1}$, otteniamo la velocità in m/sec.
Per alcuni nervi (ulmare, radiale, mediano ecc.) è possibile individuare tre diversi punti di stimolazione e quindi misurare le velocità di conduzione di due tratti consecutivi del nervo:

$$V_1 = \frac{d_1}{t_{c1} - t_{c2}}; V_2 = \frac{d_2}{t_{c2} - t_{c3}}$$

## ERRORI E PRESENTAZIONE DEI RISULTATI DI UNA MISURA

L'esame dei risultati delle misure eseguite dai vari autori pone in risalto la tendenza a presentare i valori numerici con una notevole precisione: una o due cifre decimali.
Abbiamo appena visto come sia praticamente impossibile parlare di valore "normale" della velocità di conduzione, potendosi piuttosto identificare un range di normalità all'interno del quale non si può parlare di valori patologici abbiamo anche visto come varino per uno stesso soggetto e per uno stesso nervo i valori misurati in tempi successivi; la variabilità dei risultati in segmenti differenti fa anche pensare alla differenza della misura dal punto di stimolazione.
Tutti questi fattori ci spingono necessariamente ad una considerazione: che significato può avere definire il valore della velocità di conduzione alla prima o alla seconda cifra decimale? Oltretutto, volendo per il momento trascurare le cause di variabilità legate al fenomeno fisico, non si può prescindere dall'errore indotto dal metodo e dalle apparecchiature di misura.
Ci sembra allora opportuno, a questo punto, esaminare gli errori che inter vengono durante la misura e cercare di determinarne l'entità.
Ricordiamo l'espressione che ci permette di calcolare la velocità di conduzione: $v=d/(t_1-t_2)$; si tratta di una misura indiretta in quanto non misuriamo direttamente v, ma la distanza della risposta muscolare a seguito delle due stimolazioni. Sappiamo, in base alla teoria dell'errore, che la misura di una grandezza x, funzione nota di un certo numero di grandezze misurabili direttamente, sarà affetta da un errore la cui entità dipende dall'errore assoluto da cui sono affette le grandezze misurabili.
Ciò premesso, consideriamo:

$$x = f(a, b, c, \dots n);$$

ognuna delle grandezze misurabili sarà affetta da un certo errore assoluto (Ea, Eb, Ec, ... En); supponendo gli errori relativi piccoli, possiamo considerare gli errori assoluti come dei differenziali delle rispettive grandezze (Ea=da; Eb=db; Ec=dc; ... En=dn); con quest'ipotesi, il differenziale totale della x:

$$dx = \frac{f}{a}da + \frac{f}{b}db + \dots + \frac{f}{n}dn$$

rappresenta l'errore assoluto sulla x. Si può quindi scrivere:

$$Ex = \frac{f}{a}da + \frac{f}{b}db + \dots + \frac{f}{d}dn$$

Nel nostro caso risulta:

$$Ev = \frac{\partial f}{\partial d}dd + \frac{\partial f}{\partial \Delta t}d\Delta t = \frac{dd}{t_1 - t_2} - \frac{d \cdot d\Delta t}{\Delta t^2}$$

L'errore relativo risulta dunque:

$$ev = \frac{Ev}{d/\Delta t} = \frac{d(d)}{d} - \frac{d\Delta t}{\Delta t} = e_d - e_{\Delta t}$$

La quantità d dovrebbe rappresentare la lunghezza del segmento di nervo compreso tra i due punti di avvio del potenziale d'azione; in realtà ciò che si misura è la distanza tra i due punti di stimolazione percutanei secondo una linea esterna che unisce i punti stessi: tale linea approssima soltanto il reale percorso del nervo. Inoltre, tra gli elettrodi ed il nervo è interposto uno strato più o meno spesso di tessuto, attraverso il quale si chiudono le correnti di stimolazione e nulla ci assicura - soprattutto quando non si è esattamente al disopra del nervo che il punto del nervo in cui si avvia il potenziale di azione sia in corrispondenza dell'elettrodo.
Queste due circostanze ci inducono a ritenere che un errore del 5 - 10% nel la valutazione di d sia (alcuni centimetri) sicuramente possibile.
Per quanto riguarda il termine d t / t bisogna fare alcune considerazioni: normalmente la determinazione dei tempi di latenza $t_1$, e $t_2$ viene fatta leggendo direttamente sull'asse x dell'oscilloscopio l'intervallo di tempo intercorrente tra l'applicazione dello stimolo e l'insorgenza della risposta. Questa lettura è quindi affetta tanto da un errore strumentale, dovuto alla calibrazione dell'asse dei tempi, quanto da un errore di lettura, dovuto alla capacità dell'operatore di apprezzare l'istante di partenza del potenziale d'azione in relazione anche allo spessore della traccia ed alla posizione del potenziale d'azione sullo schermo.
Supponendo di scegliere la velocità di sweep in modo che la risposta si situi oltre la metà dello schermo (oltre cinque divisioni) e ipotizzando di poter apprezzare un decimo di divisione, cioè un centesimo del tempo di spazzolamento dell'intero schermo, l'errore medio di lettura è circa l'1-2%; questo errore va a sommarsi a quello dovuto alla calibrazione dell'asse dei tempi dell'oscilloscopio che è mediamente dello stesso ordine di grandezza.
Si può dunque valutare l'errore da cui è affetta la misura di intorno al 2 - 3%, ma, essendo esso fortuito, non se ne conosce il segno.
L'errore da cui è affetta la misura di v deve perciò calcolarsi come somma di $e_d$ ed $e_t$. Perciò, senza essere troppo pessimisti, ci sembra che non si possa andare con la precisione oltre il 10%.
Se facciamo riferimento ai valori tipici della velocità di conduzione, che oscillano in media tra i 40 ed 1 70 m/sec, possiamo ben dire che non è lecito esprimere i risultati oltre l'unità. Sempre rifacendoci alla teoria della misura, un valore calcolato di 52.7 m/sec dovrebbe essere scritto come 5,2 - 10 m/sec.
Al discorso puramente matematico dell'errore bisogna aggiungere le fluttuazioni delle misure eseguite su di uno stesso soggetto nell'arco di qualche ora.
Abbiamo visto, infatti, che sono possibili oscillazioni anche del 10 -r 15% durante la stessa seduta.

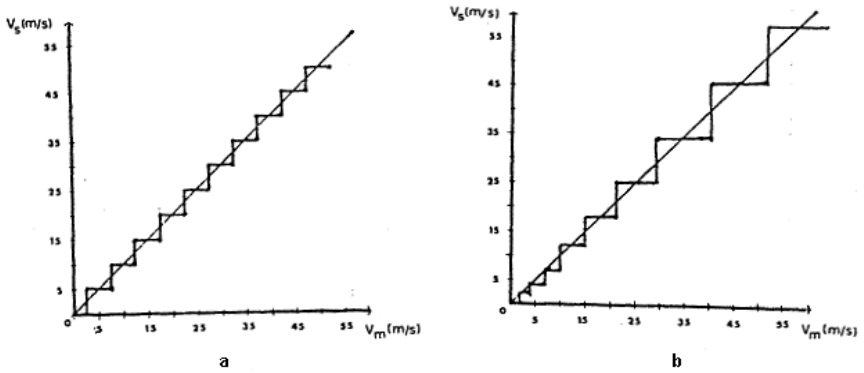



Fig. 63

Tutto questo convalida ulteriormente la convinzione che il risultato di una misura di velocità di conduzione non deve contenere altre cifre significative oltre le unità; anzi, al fine di ottenere dati

confrontabili a distanza di tempo, è opportuno limitarsi a considerare delle fasce di 5 m/sec, utilizzando una curva a gradini come quella di fig. 63a, per passare dalla velocità calcolata a quella che possiamo definire "velocità stimata".
Per tener conto che la fascia di incertezza aumenta, in valore assoluto, con l'aumentare della velocità si potrebbe considerare, piuttosto, una curva come quella di fig. 63b, ma a questo punto ci sembra poco utile complicare le cose.

## CONTROLLO MUSCOLARE A FEEDBACK: SINTESI DEI MECCANISMI PERIFERICI

Il controllo della postura e del movimento richiede una coordinazione continua delle molte centinaia di muscoli che costituiscono l'apparato motorio del corpo umano. Il sistema nervoso centrale deve inviare segnali di controllo appropriato a ciascuno di questi muscoli, problema che discuteremo nei capitoli seguenti. Lo scopo di questo capitolo è di indicare come i componenti muscolari e nervosi già descritti funzionino insieme, costituendo il sistema di controllo periferico. Questo sistema compensa le perturbazioni e migliora la corrispondenza tra risposta muscolare e segnali di controllo.

### Fattori che influenzano le risposte contrattili del muscolo

La forza generata da un muscolo è graduata mediante il reclutamento progressivo delle unità motorie e le variazioni della frequenza di ogni singola unità motoria eccitata. Perciò il "segnale di errore" efferente si cui abbiamo spesso parlato nell'introduzione al controllo a feedback, è in verità un segnale piuttosto complesso la cui grandezza dipende dal numero e dalla frequenza di scarica delle unità attive. Lo schema a blocchi nella fig. 64 A, illustra i fenomeni successivi che portano al movimento: un "segnale efferente" che controlla la "forza muscolare" provoca la modificazione della "lunghezza" del muscolo, che determina la “posizione" dell'articolazione. Lo schema include anche altre influenze sulle forze contrattili e sul movimento.

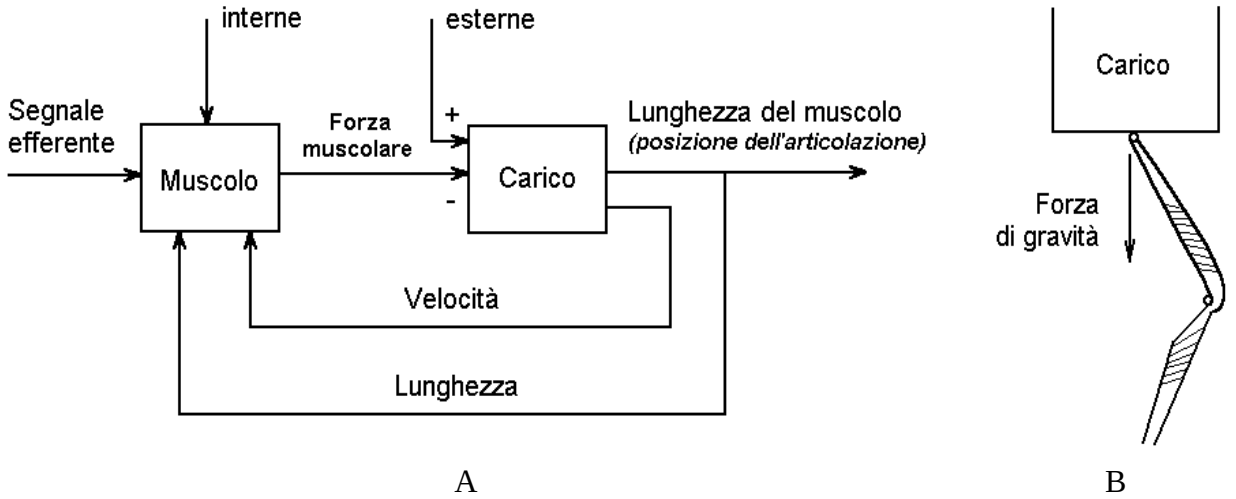



Fig. 64 – ***A.*** *Schema a blocchi dei fattori che influenzano la risposta contrattile di un muscolo. Il segnale del sistema efferente controlla la forza muscolare che agisce sul carico in modo da modulare la lunghezza del muscolo e determinarne la posizione dell’articolazione. Le perturbazioni interne e le variazioni della lunghezza e della velocità del muscolo influenzano la forza di contrazione: le forze esterne influenzano il movimento del carico.* ***B.*** *Schema che illustra l’azione dei muscoli estensori del ginocchio nell’uomo in piedi a ginocchia piegate. La massa del corpo costituisce il carico e la forza gravitaria che agisce sulla massa crea la forza esterna a cui oppone la contrazione muscolare.*

Vi è una considerevole influenza reciproca tra il muscolo e il suo carico. Normalmente il carico è inerte (una massa) , ma può essere anche elastico (la molla che chiude una porta) , o viscoso (la resistenza ai movimenti sott'acqua). La massa dell'avambraccio è l'esempio tipico di un carico sul muscolo bicipite, mentre la massa del corpo carica i muscoli estensori del ginocchio e della caviglia quando il soggetto sta in piedi con le ginocchia piegate (fig. 64 B). In questi due esempi le forze muscolari tendono a sollevare il carico in opposizione a una "forza esterna" dovuta alla gravità.
Le modificazioni della "lunghezza" o "velocità" di un muscolo, che accompagnano il movimento del carico, come si vede nella fig. 64 A, influenzano la forza di contrazione. La dipendenza della forza contrattile dalla lunghezza e velocità del muscolo è stata già illustrata dalle curve lunghezza-tensione e forza-velocità. Le ricerche più recenti indicano che i rapporti sono spiccatamente non lineari e più complessi di quanto non appaia da queste curve, specialmente quando il muscolo è stimolato alle frequenze più basse a cui normalmente scaricano le unità motorie. La forza muscolare dipende anche da altri fattori, chiamati perturbazioni "interne" nella fig. 64 A.
La discussione sulle proprietà meccaniche di un muscolo e sull'azione reciproca col carico, dimostra che il controllo del movimento è complesso anche quando vi partecipa un muscolo solo. Il sistema nervoso può usare generalmente due metodi per controbilanciare queste complessità. Un metodo dipende dall'esperienza passata. i circuiti nervosi cerebrali possono analizzare i segnali che sono "predisposti" per le variazioni previste nella risposta muscolare. Questo tipo di feedback non sarebbe in grado però di controbilanciare le variazioni improvvise e inaspettate. Il secondo metodo di compensazione della variabilità è quello di correggerla man mano che si manifesta. 1 riflessi spinali infatti assicurano una regolazione continua della contrazione, probabilmente capace di compensare variazioni previste o no. Senza dubbio il sistema nervoso usa entrambi i metodi per controllare la risposta muscolare. Per quanto si sappia assai poco sul meccanismo nervoso che analizza i segnali "predisposti", la regolazione continua della contrazione, garantita da alcuni riglessi spinali, è abbastanza nota per permetterci l'analisi del funzionamento di questi sistemi a feedback.
Questi ulteriori caratteri sono riassunti nello schema a blocchi del sistema di controllo periferico della fig. 65. Il sistema di controllo periferico è più elaborato del sistema a feedback generalizzato, ma sono presenti gli stessi componenti funzionari.
Il controllore, muscolo, e il sistema controllato, carico, si trovano al centro dello schema. I trasduttori sono gli organi tendinei che misurano la forza muscolare e i recettori intrafusali che misurano la lunghezza e la velocità del muscolo. Le risposte dei recettori intrafusali sono influenzate anche da segnali provenienti dai motoneuroni gamma-statici ($\gamma_s$) e gamma-dinamici ($\gamma_d$). Le varie afferente che i motoneuroni gamma ricevono vengono chiamate complessivamente segnali di controllo $\gamma_d$ e $\gamma_s$. Il segnale efferente che provoca la contrazione muscolare rappresenta il segnale di errore netto delle due vie a feedback, una che indica la forza e l'altra la lunghezza e la velocità. I segnali che portano la forza sono trasmessi dagli interneuroni alfa e di conseguenza sono influenzati dai segnali di controllo da parte degli interneuroni stessi. Il feedback di lunghezza e velocità netto che ha origine dai recettori intrafusali primari e secondari è indicato come una spia singola nella fig. 65. Le vie provenienti dai recettori secondari sono multineuroniche e fino a poco tempo fa si pensava che esse avessero un'azione inibitoria sui motoneuroni estensori. Dagli esperimenti di Matthews risulta invece una funzione eccitatoria che contribuisce in modo significativo al riflesso allo stiramento. Le vie provenienti dai recettori primari sono monosinaptiche ed eccitatorie.

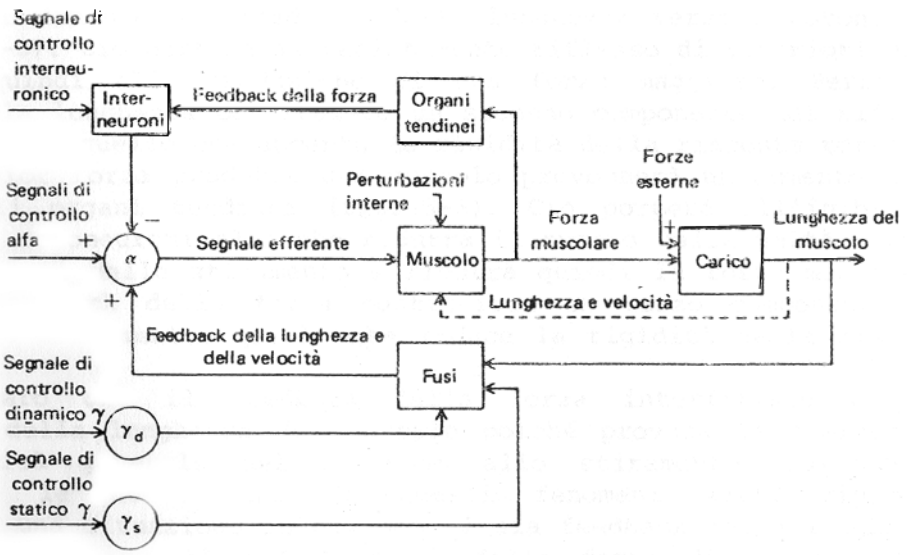



Fig. 65 - *Schema a blocchi dei sistema di controllo periferico. Il muscolo e il suo carico sono regolati da due vie a feedback, una che segnala la lunghezza e la velocità mediante i recettori intrafusali e l'altra, la forza muscolare mediante gli organi tendinei. Le linee tratteggiate rappresentano un fèedback non nervoso dal carico al muscolo che risulta dame proprietà meccaniche intrinseche del muscolo stesso (fig. 64). Il SNC inizia il movimento e modifica il feedback mandando segnali di controllo a vari neuroni nel midollo spinale (motoneuroni $\alpha$, $\gamma_d$ e $\gamma_s$ e interneuroni della via corrispondente agli organi tendinei).*

I sistemi che controllano la lunghezza, velocità e forza sono intrinsecamente legati tra di loro e funzionano simultaneamente. Agiscono tutti sullo stesso carico con forze prodotte da un singolo muscolo, innervato da un singolo gruppo di motoneuroni alfa. Di conseguenza è difficile stabilire il contributo di ciascuna via a feedback alla regolazione generale della contrazione. Per esempio, la risposta riflessa allo stiramento deve subire l'influenza del feedback della lunghezza, della velocità e della forza, così come quella delle proprietà meccaniche intrinseche del muscolo.
Lo stiramento del muscolo ecciterà anche i recettori intrafusali provocando un aumento del feedback della lunghezza verso i motoneuroni alfa (fig. 65). Ciò porterà al reclutamento riflesso di ulteriori unità motorie e quindi alla produzione di una forza maggiore. Perciò il feedback della lunghezza costituisce un secondo componente del riflesso allo stiramento, quello che aumenta la rigidità della risposta totale.
La maggior forza prodotta dal muscolo provocherà un aumento della scarica degli organi tendinei (fig. 65). Ciò porterà all'inibizione riflessa dei motoneuroni alfa che ridurrà il numero delle unità motorie in più reclutate dallo stiramento e ridurrà quindi la forza muscolare. Perciò il feedback della forza costituisce un terzo componente del riflesso allo stiramento, quello che riduce la rigidità della risposta totale.
E' chiaro che il feedback della forza interferisce con la regolazione della lunghezza del muscolo poiché provoca la diminuzione della rigidità generale del riflesso allo stiramento. Più avanti descriveremo le conseguenze di questi fenomeni sulla rigidità. Considerando una situazione in cui non vi sia feedback della lunghezza, illustreremo la capacità del feedback della forza di compensare le perturbazioni interne.
Se il carico su un muscolo non cede, il muscolo può sviluppare una forza ma non accorciarsi. Per esempio, scrivendo con la penna o con la matita, la forza perpendicolare al foglio deve essere abbastanza grande per produrre una traccia uniforme, ma non tanto da rompere la punta dello

strumento scrivente. Il tavolo rappresenta una superficie che non cede alla componente perpendicolare della forza muscolare. Se nell'animale da esperimento di mantiene un muscolo a lunghezza costante, si ha una situazione simile. in ambedue i casi il feedback della lunghezza è eliminato efficacemente, poiché non sono permesse variazioni della lunghezza stessa. In queste condizioni è possibile studiare isolatamente il feedback della forza.
Dato che gli organo tendinei misurano la forza della contrazione, le loro connessioni riflesse inibitrici (fig. 65) forniscono una via a feedback capace di compensare le perturbazioni interne. Una di queste perturbazioni è la fatica muscolare. Se la forza muscolare diminuisce a causa della fatica, i motoneuroni alfa riceveranno meno inibizione e si recluteranno meno unità motorie per compensare la fatica.
I segnali di controllo diretti ai motoneuroni alfa e gamma possono dar inizio ad un movimento, cioè modificare la lunghezza del muscolo. I segnali di controllo alfa eccitano il muscolo direttamente, mentre i segnali di controllo gamma devono prima eccitare i fusi, che poi per via riflessa attivano i motoneuroni alfa e il muscolo (fig. 65). Una volta iniziato il movimento, la sua continuazione e la sua conclusione sono influenzate dal feedback, dai recettori intrafusali e dagli organi tendinei, nonchè dalle proprietà meccaniche del muscolo.

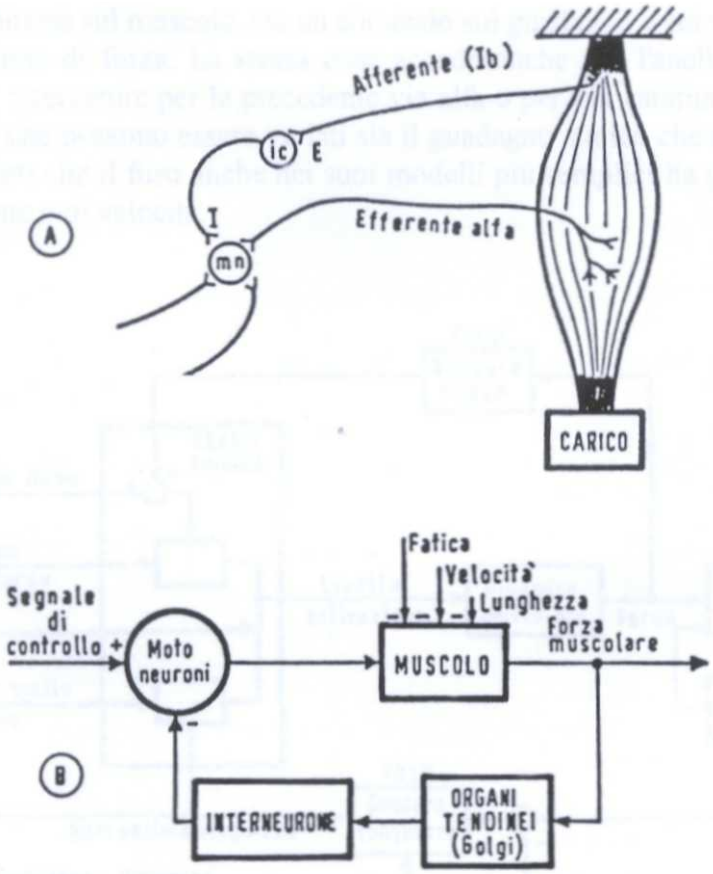



Fig. 66

I sistemi meccanici hanno tendenza ad oscillare se non sono smorzati da forze che rallentano il movimento. (Più precisamente le forze frenanti si oppongono al movimento proporzionalmente

alla sua velocità). I sistemi a feedback possono anche aumntare questa instabilità, specialmente se sono ritardati come è il caso dei riflessi, dalla conduzione negli assoni afferenti e efferenti.
Lo smorzamento del sistema di controllo periferico è fornito dal feedback della velocità proveniente dai recettori intrafusali primari e da certa proprietà meccaniche del muscolo (fig. 65).
Bisogna citare un'altra manifestazione di instabilità nel sistema di controllo periferico: "il clono". Anche nell'uomo normale i sistemi muscolari possono manifestare questa tendenza ad oscillare a circa 8-12 Hz, fenomeno che si crede dovuto ad un eccesso di feedback dai recettori intrafusali. Una caratteristica interessante del clono è che la sua ampiezza è di solito limitata a piccole escursioni, il che fa pensare che il fenomeno sia in rapporto con la notevole amplificazione dei recettori intrafusali primari quando le modificazioni della lunghezza siano piccole.
Prima di passare ad una descrizione completa del sistema ricordiamo ora l'azione degli organi tendinei del Golgi come trasduttori di forze.
Lo schema anatomico è riportato in fig. 66 A e lo schema a blocchi in fig. 66 B. Gli ingressi esterni sul blocco muscolo ricordano gli effetti "non lineari" sulle forze muscolari dovuti a fatica, velocità e lunghezza, come già ricordato precedentemente.

Si riporta ora in uno schema completo il controllo dell'arco riflesso (fig. 67) in cui vengono messe in evidenza le azioni dei Centri Superiori e dei Centri Spinali. I Centri Superiori influenzano il livello di attivazione cioè i comandi che giungono al muscolo sulla via efferente alfa e ne cambiano così le proprietà meccaniche ed i parametri.
Vi è sia un comando diretto sul muscolo, sia un comando sul guadagno e sui valori di riferimento sull'anello di regolazione di forza. La stessa cosa accade anche per l'anello di regolazione di posizione dove si può intervenire per la precedente via alfa o per via gamma variando il segnale in retroazione. Si noti che possono essere variati sia il guadagno statico che quello dinamico del sistema; si ricordi infatti che il fuso anche nei suoi modelli più semplici ha guadagni distinti per regolazione di posizione o di velocità.

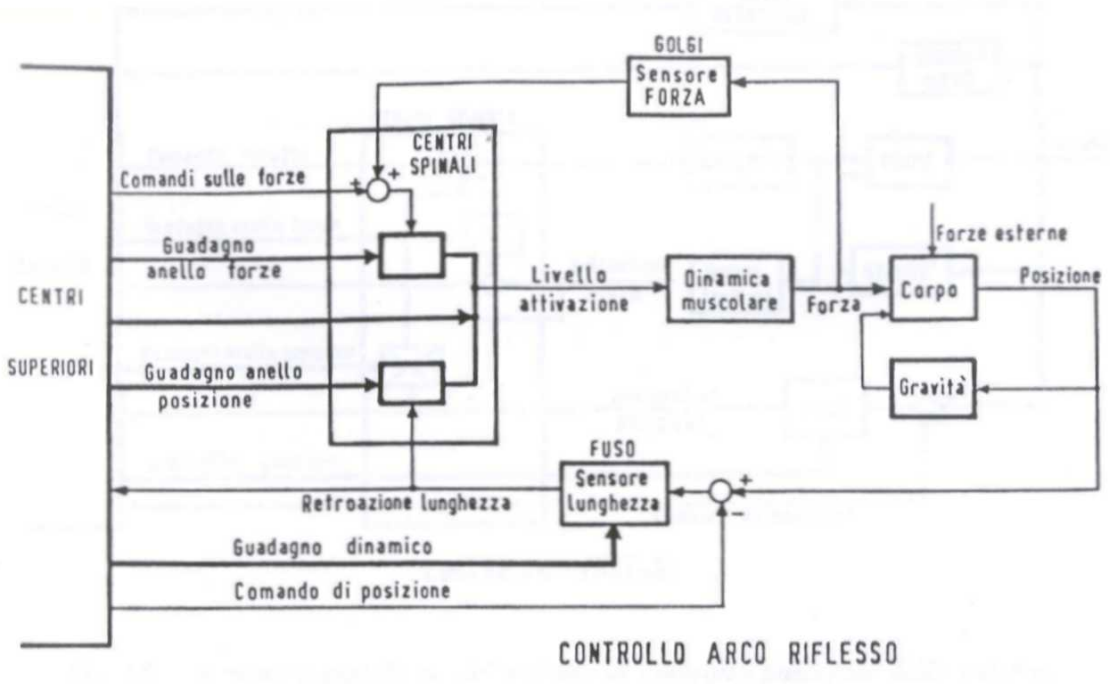



Fig. 67

## Controllo posturale

In effetti se si vuole considerare l'intero sistema che presiede al controllo della postura e del movimento, bisogna integrare lo schema a blocchi di fig. 67 con gli altri blocchi che rappresentano recettori e sistemi che intervengono in questo controllo. Bisogna perciò inserire il sistema visivo, il sistema vestibolare e tutti gli altri sistemi che intervengono nel controllo della postura e del movimento (fig. 68). E' chiaro che per uno studio approfondito del sistema di controllo della postura occorre prima conoscere in modo approfondito ciascun blocco del sistema.
La struttura stessa del sistema può essere utilizzata per impostare studi, ricerche, diagnosi o terapie in soggetti in cui si presentano alterazioni. Come esempio ci si richiama ad un grave problema di alterazione della postura della colonna vertebrale e precisamente alla "scoliosi". Nella terapia della scoliosi si possono vedere due grandi linee: una che supponendo nota l'eziologia propone rimedi adatti ad invertire od almeno ad arrestare il fenomeno; l'altra che constatando che la colonna vertebrale non riesce a mantenersi diritta, la sostiene con vari metodi dai corsetti gessati all'artrodesi vertebrale. Il punto fondamentale della questione risulta sempre una conoscenza approfondita del sistema che presiede al controllo posturale della colonna vertebrale. Se questo fosse completamente noto in ogni suo particolare si potrebbe operare la scelta della terapia più efficace in ogni singolo caso. Si ritiene infatti che la scoliosi idiopatica sia dovuta ad un "guasto" del sistema di controllo posturale della colonna, guasto che come in ogni sistema complesso può risiedere in qualsiasi componente del sistema o in un collegamento tra due componenti.

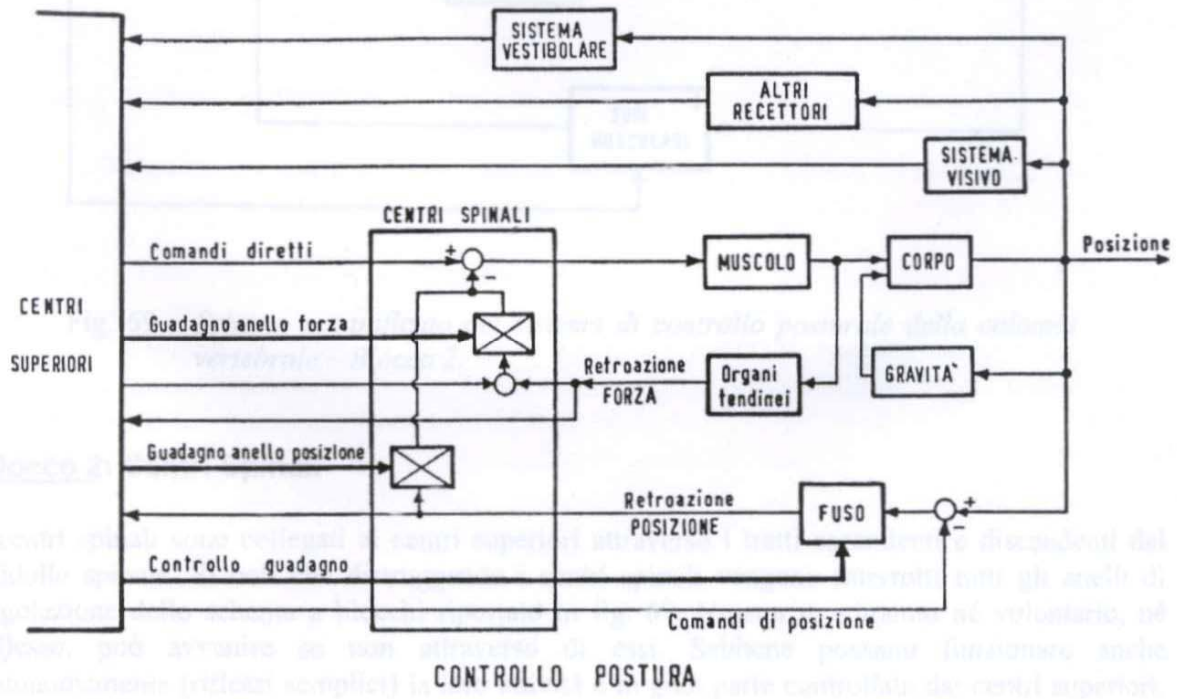



Fig. 68 – *Schema semplificato del sistema di controllo posturale della colonna vertebrale – Blocco 1.*

## Blocco 1: Centri Superiori

In questo blocco si possono considerare conglobati la corteccia moto-sensoriale, il cervelletto, i gangli della base ed il brain system.
I Centri Superiori ricevono segnali dai recettori dei muscoli, dei tendini, delle articolazioni, della pelle così come dagli organi visivi, uditivi e vestibolari.
Tutto questo enorme flusso di dati sensoriali raccolti viene analizzato, elaborato ed utilizzato per funzioni posturali e motorie, coordinando l'attività dei circuiti interessati da tutti i livelli del sistema nervoso centrale sino ai motoneuroni spinali.

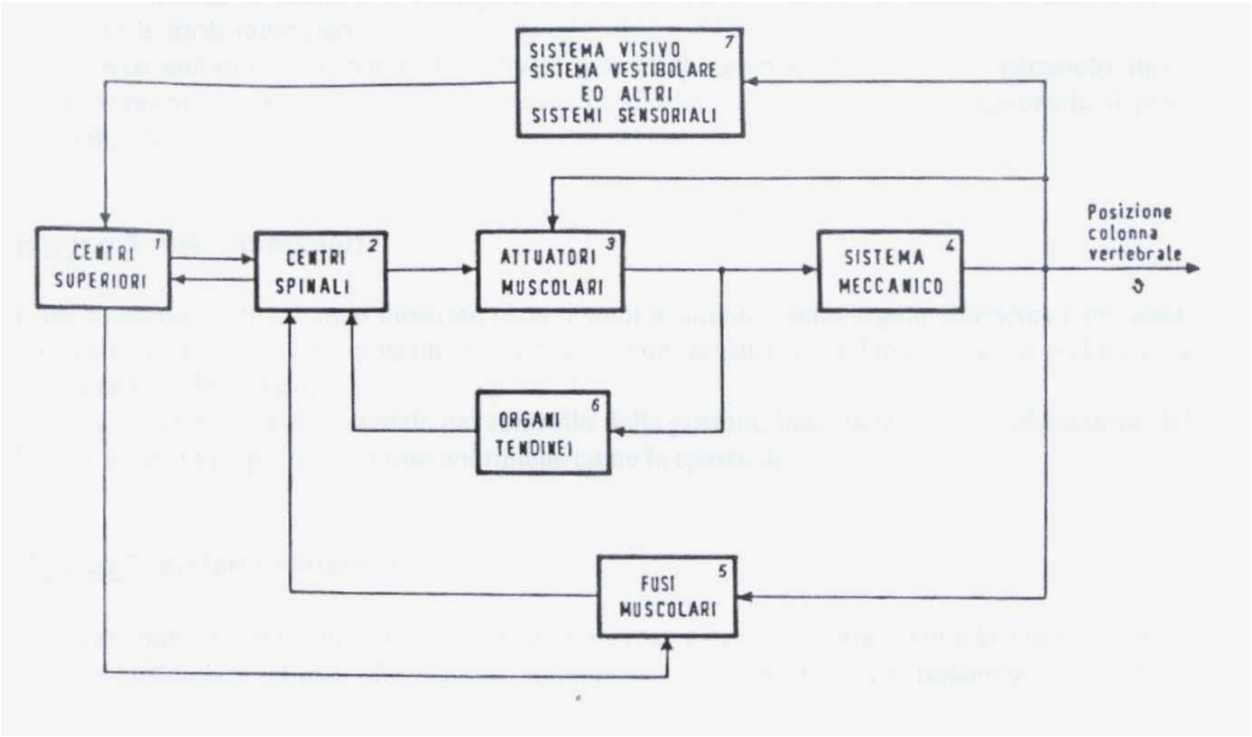



Fig. 69 – *Schema semplificato del sistema di controllo posturale della colonna vertebrale – Blocco 2.*

## Blocco 2: Centri Spinali

I centri spinali sono collegati ai centri superiori attraverso i tratti ascendenti e discendenti del midollo spinale. Si noti che distruggendo i centri spinali vengono interrotti tutti gli anelli di regolazione dello schema a blocchi riportato in fig. 69. Nessun movimento né volontario, né riflesso, può avvenire se non attraverso di essi. Sebbene possano funzionare anche autonomamente (riflessi semplici) la loro attività è in gran parte controllata dai centri superiori. Questi infatti oltre ad imporre il segnale di riferimento per gli anelli più interni, impongono anche il guadagno dei vari anelli regolando così il tono muscolare, attraverso i segnali inviati al blocco 3, ed ottenendo così variazioni parametriche del sistema posturale senza modificarne la configurazione.

## Blocco 3: attuatori muscolari

L'ingresso di questo blocco è costituito dai comandi nervosi provenienti dagli alfa-motoneuroni dei centri spinali; in uscita si hanno le forze dell'apparato muscolare.
In effetti vi è anche una retroazione diretta dal sistema meccanico (dal blocco 4 al blocco 3), in quanto le forze in uscita sono anche funzione della lunghezza dei vari muscoli, cioè della posizione del rachide.

## Blocco 4: sistema meccanico

Il blocco fornisce in uscita una configurazione della colonna vertebrale quando in entrata sono assegnate le forze muscolari.
Nel blocco entrano come parametri tutte le grandezze geometriche ed alcuni parametri tipici come le reazioni passive elastiche esercitate dai dischi intervertebrali e dai legamenti, il peso dell'individuo ed eventuali forze esterne applicate al sistema.

## Blocco 5: fusi muscolari

I fusi muscolari, come hanno mostrato recenti studi anatomici, sono organi altamente complessi, connessi in parallelo ai muscoli scheletrici come sensori di allungamento e velocità di allungamento dei muscoli.
Essi hanno un ruolo fondamentale nel controllo della postura; basti notare che un'alterazione del loro guadagno può portare contrazioni tipiche come la spasticità.

## Blocco 7: sistemi sensoriali

In questo blocco sono riunite le funzioni di numerosi sistemi sensoriali come la vista, l'udito, il sistema vestibolare ed altri che possono interessare direttamente od indirettamente il controllo della postura.
Questo modello permette di studiare numerosi fenomeni che risultano collegati con il manifestarsi delle scoliosi e che ne possono costituire un'eziologia.
Si cita ad esempio il lavoro di Dietrich e Slack che mette in evidenza come una scoliosi secondaria può essere indotta da una paresi unilaterale dei muscoli extraoculari, oppure come l'accrescimento influenzi l'aggravamento della scoliosi.
Utilizzando ora lo schema di fig. 69, si pongono in evidenza i meccanismi di azione delle varie terapie in uso o di futuro impiego.

# TECNICHE DI RILEVAZIONE E PROCEDURE DI ANALISI DEL SEGNALE ELETTROMIOGRAFICO

## L'Elettromiografia

### Origine del segnale elettromiografico

L'attività mioelettrica, ossia l'attività elettrica del muscolo, origina dalla depolarizzazione e ripolarizzazione del sarcolemma, la membrana che riveste la fibra muscolare (Katz, 1971). Essa è provocata dagli impulsi nervosi che provengono alla placca motrice, entità strutturale che costituisce la giunzione neuromuscolare.
Come elettromiografia si intende la registrazione dell'attività mioelettrica ed in senso più lato la disciplina che per mezzo del segnale elettrico rilevato dal muscolo, studia lo stato del sistema neuromuscolare.
Come si vedrà in seguito, il segnale EMG è grandemente influenzato sia dagli elettrodi di misura che dal tipo di prova adottato per la misura.

### L'Unità Motoria

L'unità funzionale del sistema neuromuscolare differisce dalle unità strutturali del nervo e del muscolo che sono rispettivamente il neurone e la fibra muscolare.
L'unità funzionale del sistema neuromuscolare è l'unità motoria: essa è costituita da un motoneurone (il cui corpo cellulare è situato nel corno anteriore della sostanza grigia del midollo spinale), dal suo assone e dall'insieme delle fibre muscolari innervate, attraverso le giunzioni neuromuscolari, dai rami terminali dell'assone (Fig. 70). Nei muscoli scheletrici il numero di fibre muscolari che costituiscono la unità motoria, indicato come rapporto di innervazione, varia notevolmente e dipende dalle caratteristiche funzionari del muscolo. Un grosso muscolo con molte fibre, quale un muscolo antigravitario, può avere centinaia di fibre muscolari in ogni unità motoria, mentre un muscolo responsabile di movimenti precisi e complessi quale il muscolo della laringe ha poche fibre per unità motoria.

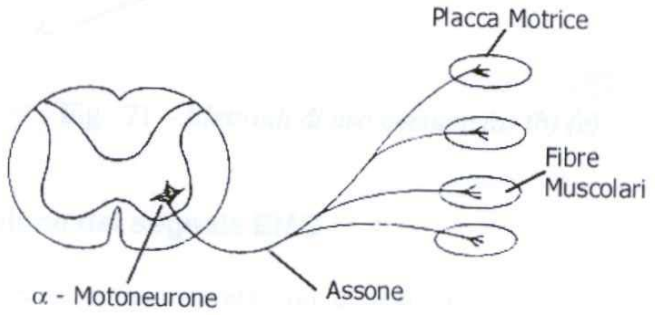



Fig. 70 – *L'unità motoria*

Studi istochimici (Edstrom e Kugelberg, 1968) hanno accertato che le singole fibre di un'unità motoria non sono raggruppate in fasci isolati, ma si frappongono alle fibre di altre unità motorie. Questa caratteristica anatomica consente ai muscoli di attuale i movimenti in modo graduale e continuo attraverso il meccanismo di reclutamento di diverse unità motorie.

### Il meccanismo della contrazione muscolare

Attualmente è accettata l'ipotesi di H.E. Huxley e J.Hanson che attribuisce l'accorciamento del muscolo durante la fase attiva di contrazione, allo scorrimento mutuo dei filamenti di proteine contrattili; l'actina e la miosina, disposti parallelamente alla direzione delle fibre. L'indagine condotta con il microscopio elettronico ha mostrato che l'aspetto striato dei muscoli scheletrici è dovuto appunto alla disposizione in bande allineate dei mio-filamenti di diversa struttura anatomica. Il meccanismo di contrazione muscolare è molto complesso e non ancora completamente chiaro. Si ritiene che gli ioni calcio rivestano un ruolo importante nell'inizializzazione del processo (Gillis, 1977; Moutcastle, 1965) avviato dalla depolarizzazione del sarcolemma.
La propagazione di un singolo potenziale d'azione dà origine alla tensione elementare che il muscolo può esercitare, corrispondente alla contrazione di una singola unità motoria.
Per graduare la forza esercitata, il muscolo ricorre ad un doppio meccanismo:

a. reclutamento di nuove unità motorie;
b. aumento della frequenza di scarica delle unità motorie attivate.

La presenza media di centinaia di unità motorie nel muscolo consente un ampio intervallo di variazione all'uscita meccanica del sistema neuromuscolare.

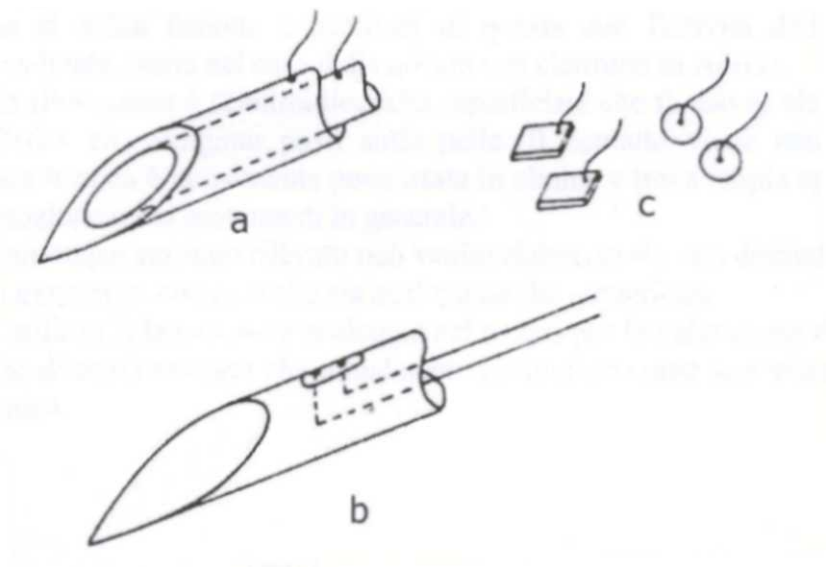



Fig. 71 – *Elettrodi di uso comune (a) (b) (c)*

## Tecniche di rilevazione del segnale EMG

L'attività mioelettrica può venire rilevata con diversi tipi di elettrodi. Allo stato attuale gli elettrodi maggiormente utilizzati sono quelli della fig. 71.
Negli esami di routine per la diagnosi delle malattie neuromuscolari, l'elettrodo tradizionalmente più utilizzato è l'elettrodo ad ago di Adrian e Bronk (fig. 71a): esso è costituito da un filamento di platino, argento o acciaio inossidabile, isolato, posto all'interno di una cannula di acciaio non isolata che consente l'inserimento ed il posizionamento dell'elettrodo nel ventre muscolare. La punta scoperta del filamento centrale è l'elettrodo attivo ed il segnale viene rilevato tra questo e la cannula che costituisce il riferimento. Con questo elettrodo è stata condotta un'ampia sperimentazione (Buchthal et al., 1955) su diversi muscoli di soggetti sani e malati. Sono stati tabulati i risultati riguardanti i seguenti tre parametri del potenziale di azione di unità motoria:

a. durata definita come intervallo di tempo tra la prima e l'ultima deflessione dalla linea di zero;
b. ampiezza da picco a picco;
c. polifasicità, ossia il numero di cambiamenti di pendenza.

Benché anche nel muscolo sano siano rilevabili potenziali d'azione di forme diverse, un'indagine statistica dei potenziali di azione consente di valutare lo stato del muscolo basandosi sulla frequenza di ripetizione di alcune forme tipiche.
Anche in clinica (Stalberg, 1978) è stata introdotta una tecnica di misura nota come Elettromiografia della Singola Fibra (SFEMG); tecnica che utilizza un elettrodo miniaturizzato (fig. 71b). Le sue dimensioni, confrontabili con quella della fibra muscolare (0.025 - 0.100 mm) non provocano la perturbazione del campo elettrico introdotte dalla massa metallica dell'elettrodo ad ago concentrico le cui dimensioni sono 5-10 volte superiori. La misura è pertanto più precisa.
Il microelettrodo si comporta inoltre come un filtro passa-alto, eliminando le componenti residue in bassa frequenza di potenziali di unità motorie lontane, non tagliate dalla propagazione attraverso il volume conduttore il cui comportamento è quello di un filtro passa-basso.
Un'altra caratteristica della tecnica SFEMG è l'uso della misura differenziale: il segnale rilevato è la differenza dei segnali rilevati tra due elettrodi attivi ed un elettrodo di riferimento. L'elettrodo della SFEMG per le proprietà ora descritte risulta molto selettivo e consente di seguire le scariche di una singola unità motoria attivata fino a contrazioni pari al 50-75% del massimo sforzo, senza che si abbia fusione dell'attività di questa con l'attività delle unità motorie successivamente reclutate, come nel caso della misura con elettrodo di Adrian.
Un'altra tecnica di rilevazione è l'elettromiografia superficiale che fa uso di elettrodi del tipo di quelli della fig.71(c), che vengono posti sulla pelle. Il contatto viene assicurato da paste conduttrici. Questa tecnica è attualmente poco usata in clinica e trova ampia applicazione nello studio della locomozione o dei movimenti in generale.
Il segnale EMG comunque sia stato rilevato può venire elaborato sia nel dominio del tempo che nel dominio delle frequenze, con tecniche sia analogiche che numeriche.
Comunemente si utilizza l'elaborazione analogica nel tempo per la valutazione dei parametri del potenziale d'azione di unità motoria che attualmente costituisce come si è visto, il fondamento della diagnosi clinica.

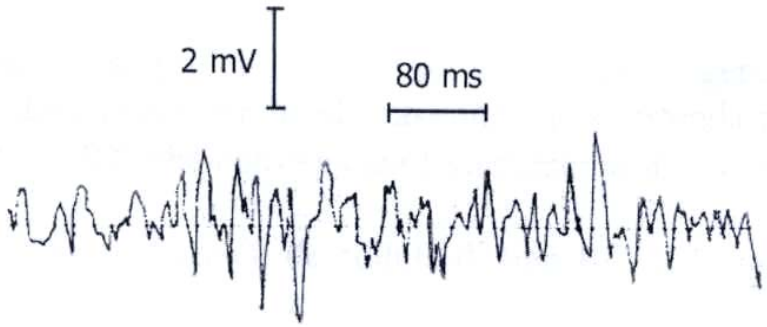



Fig. 72 – *Tracciato Elettromiografico*

Per migliorare la misura, aumentando il rapporto segnale rumore, sono state messe a punto tecniche di "averaging" del segnale (Pinelli, 1977), già implementate in alcuni strumenti digitali.
Un altro esempio di elaborazione nel tempo è offerto dal test di Willison (Willison, 1964) che cerca di quantificare l'informazione contenuta nel tracciato d'interferenza rilevato con elettrodo ad ago durante contrazione moderata volontaria.

Con l'aumentare dello sforzo e quindi delle unità motorie che partecipano alla contrazione, l'aspetto del segnale EMG diventa molto simile a quello del rumore (fig. 72) e si richiede l'uso di tecniche di elaborazione atte ad individuarne le caratteristiche statistiche.

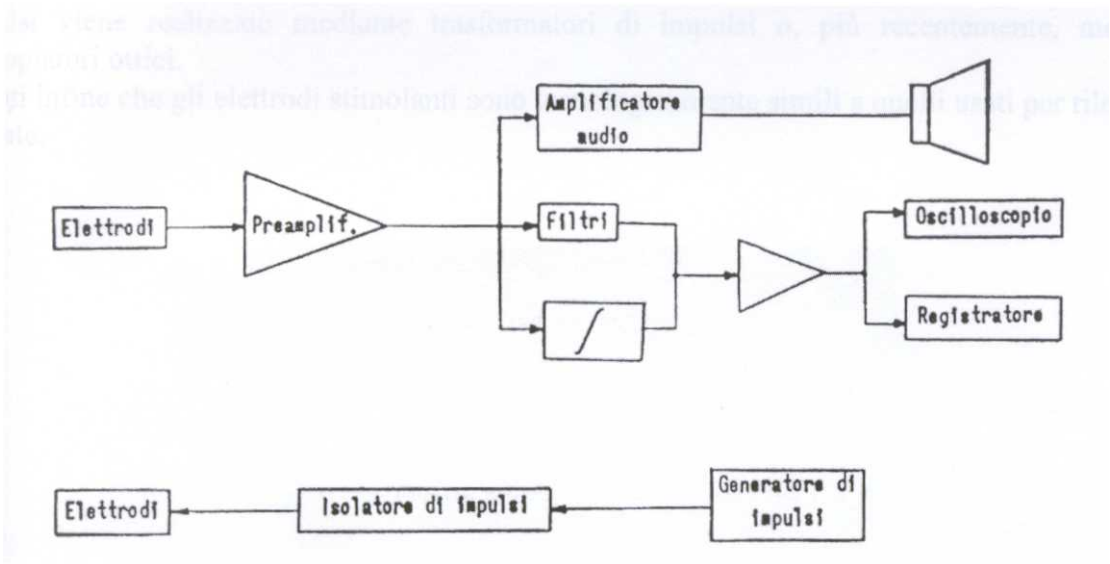



Fig. 73 – *Schema a blocchi di un elettromiografo monocanale.*

## L'Elettromiografo

Lo schema a blocchi di un elettromiografo monocanale è riportato in fig. 73. Il primo blocco è costituito da uno stadio preamplificatore di tipo differenziale generalmente accoppiato in continua. Questo stadio deve avere una banda passante che si estenda fino a 15 KHz ed un'alta impedenza di ingresso (10 MΩ) che consenta sia l'adattamento di impedenza degli elettrodi, sia un elevato CMR.
Vi è poi il blocco "filtri" che è formato da cellule di tipo RC. Di solito si ha la possibilità di scegliere fra le seguenti frequenze di taglio:

a) frequenze di taglio superiore:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 15 KHz | 5 KHz | 1 KHz | 200 Hz | 50 Hz |

b) frequenze di taglio inferiore:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0,1 Hz | 0,5 Hz | 5 Hz | 15 Hz |

Come unità di uscita di solito si hanno: un oscilloscopio nel quale viene visualizzato istante per istante il segnale, un registratore (generalmente fotografico) che permette di registrare i tratti del

segnale più significativi ed un'uscita audio per consentire all'operatore un controllo del segnale raccolto soprattutto in fase di applicazione di elettrodi.
Vi è, poi, la parte necessaria per generare gli stimoli. Essa è formata da un generatore di impulsi elettrici di tensione, aventi durata prefissabile (0,1 - 0,5 msec.) ed ampiezza variabile fino a 100 V, e da un isolatore di impulsi. Quest'ultimo blocco risulta necessario per impedire che, a causa del collegamento di massa esistente tra tutti i dispositivi strumentali, una parte della corrente di stimolo si richiuda attraverso lo stadio preamplificatore, il che potrebbe condurre alla saturazione dell'amplificatore e quindi alla paralisi dell'intera strumentazione. Generalmente l'isolatore di impulsi viene realizzato mediante trasformatori di impulsi o, più recentemente, mediante accoppiatori ottici.
Si noti infine che gli elettrodi stimolanti sono tecnologicamente simili a quelli usati per rilevare il segnale.