

Fisiologia

Elettrofisiologia e Neurofisiologia

Note

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'INSUBRIA
Scuola di Medicina e Chirurgia

Lezioni del Prof. Andrea Moriondo

Giacomo Lorenzon
29 novembre 2024

NOTE INIZIALI

Note del corso dell'anno accademico 2023 – 2024. Le note sono sintetiche, ma esaustive. Si basano su quanto detto dal professore a lezione con eventuali integrazioni dal testo, evidenziate laddove presenti. La prosa è schematica, ben scandita da punteggiatura, per facilitare la lettura, il processo logico e l'apprendimento.

Le immagini sono prese in prestito dalle presentazioni del professore.

A fine di ogni capitolo compare un riassunto con i concetti principali e talvolta uno schema.

L'esame è scritto, con domande aperte. Il voto è in trentesimi, poi scalato sul punteggio del compito migliore della classe.

INDICE

Note iniziali	i
Indice	v
Elenco delle tabelle	vii
Elenco delle figure	ix
1 Introduzione	1
1.1 Nozioni introduttive	1
1.1.1 Compartimenti corporei	2
1.1.2 Concentrazione e legge della diluizione	2
1.1.3 Pressione	4
1.2 Valori notevoli	5
1.2.1 Concentrazioni anioniche e cationiche	5
1.2.2 Soluzioni iso-osmotiche e iso-toniche	6
Riassunto	11
2 Elettrofisiologia	13
2.1 Il potenziale di riposo	13

2.2	Ioni e leggi fisiche	14
2.2.1	Legge di Toerell	15
2.2.2	Potenziale elettrico	16
2.2.3	Equazione di Nernst-Planck	17
2.2.4	Equazione di Henderson	17
2.2.5	Potenziale di equilibrio di Nernst	18
2.2.6	Equilibrio di Donnan	19
2.2.7	Equilibrio di Goldman-Hodgkin-Katz	20
2.3	Trasporto di ioni	22
2.3.1	Pompa sodio-potassio	22
2.3.2	Trasporto del cloro	22
2.4	Modificazione del Potenziale di Membrana	24
2.5	Legge di Ohm	24
2.5.1	Circuito Elettrico e Membrane Cellulari	26
2.5.2	Costante di tempo	28
2.5.3	Costante di spazio	29
2.6	Stimolazione cellula	31
2.6.1	Canali Ionici e Classificazione	33
2.6.2	Fasi del Potenziale d’Azione	36
2.6.3	Ciclo di Hodgkin	38
2.6.4	Esempi di Potenziali in Altri Tipi Cellulari	39
2.6.5	Refrattarietà	40
2.7	Propagazione del potenziale di azione	41
2.7.1	Le Fibre Mieliniche e Amieliniche	42
2.7.2	Classificazione delle fibre mieliniche	46
2.8	Sinapsi	47
2.8.1	Confronto sinapsi chimiche ed elettriche	48
2.8.2	Sinapsi chimiche	50
	Riassunto	53
3	Interazione tra le cellule nervose	55
4	Sistemi sensoriali	57
5	Organizzazione del movimento	59
5.1	Attività della corteccia cerebrale	59
5.1.1	Neuroni piramidali	59
5.1.2	Neuroni non piramidali	60
5.1.3	Elettroencefalografia	61

6	Sonno e veglia	67
6.1	Fasi del sonno	67
6.1.1	Fase REM	68
7	Funzioni corticali	69
7.1	Aree corticali	70
8	Memoria e apprendimento	75
8.1	Memoria a lungo termine	75
8.1.1	Memoria dichiarativa	75
8.1.2	Memoria procedurale	78
8.2	Ippocampo e memoria	83
8.2.1	Memoria spaziale	84
8.3	Abitudini	85
8.4	Paura	86
9	Sistema nervoso autonomo e farmacologia associata	87

ELENCO DELLE TABELLE

1.1	Concentrazioni cationiche nei compartimenti corporei.	6
2.1	Rapporto di Donnan e potenziale di Nernst per Na, K, Cl a 37°C.	20
2.2	Confronto velocità e meccanismo di conduzione nelle fibre mie- liniche e amieliniche, in relazione al loro diametro.	46
5.1	Frequenze di oscillazione di un EEG.	64

ELENCO DELLE FIGURE

1.1	Organizzazione dei liquidi corporei e degli elettroliti in compartimenti.	8
1.2	Globulo rosso in soluzione ipertonica, isotonica e ipotonica.	9
1.3	Rapporto volumetrico di un globulo rosso in soluzione iper/iso/iptonica rispetto a una condizione di normalità.	9
2.1	Esperimento per la misura della d.d.p. tra fisiologica e neurone.	13
2.2	Flusso ionico.	14
2.3	Raggio ionico per diverse specie chimiche.	18
2.4	Evidenza empirica dell'inadeguatezza della legge di Nernst.	20
2.5	Pompa Na/K	22
2.6	Modello elettrico equivalente.	26
2.7	Carica e scarica di un condensatore a fronte di un input di corrente a gradino.	27
2.8	Modello equivalente di un assone.	30
2.9	Modello equivalente di un assone.	31
2.10	Potenziale di membrana di un neurone, al variare dello stimolo elettrico.	32
2.11	Esperimento di Hodgkin e Huxley.	33
2.12	Ciclo di apertura-inattivazione-chiusura di un canale sodio-voltaggio dipendente.	35
2.13	Fasi del potenziale d'azione.	38
2.14	Modulazione di diversi potenziali d'azione.	40

2.15	Refrattarietà dei potenziali d'azione.	40
2.16	Confronto fibra amielinica di calamero (sinistra), e nervi umani mielinizzati (destra).	42
2.17	Lunghezze degli assoni a confronto.	42
2.18	Conduzione in fibre non mieliniche.	43
2.19	Conduzione in fibre mieliniche.	45
2.20	Il vantaggio nella velocità di conduzione delle fibre mieliniche è raggiunto oltre il micron di diametro.	46
2.21	Classificazione fibre mieliniche.	47
2.22	Confronto sinapsi elettriche e chimiche.	48
2.23	Componenti di una sinapsi chimica.	50
2.24	Pool di rilascio e riserva.	51
5.1	Reperti istologici di neuroni con colorazione del Golgi (sinistra), Nissl (centro), Weigert (destra).	60
5.2	Neuroni piramidali.	60
5.3	Neuroni non piramidali (sinistra) e circuito neuronale (destra).	61
5.4	Schema eccitatorio nell'elettroencefalografia.	62
5.5	Tracciato di un elettroencefalogramma.	63
5.6	Tracciato di un elettroencefalogramma: sincronizzazione e desincronizzazione.	64
5.7	Tracciato di un elettroencefalogramma: sonno-veglia.	65
6.1	Fasi del sonno.	68
6.2	Frazione del sonno REM, in funzione dell'età.	68
7.1	Aree corticali.	70

1

INTRODUZIONE

Lo scopo del corso è introdurre lo studente all’Elettrofisiologia, per poi condurlo verso la Neurofisiologia. Il funzionamento del sistema nervoso, infatti, si basa sul rapporto ben calibrato tra i suoi componenti e ciò che lo circonda. Ogni soggetto coinvolto nei processi neurologici può essere modellato come un piccolo sistema fisico, il cui funzionamento e i cui rapporti con l’esterno possono essere descritti da diverse leggi fisiche e chimiche, che verranno affrontate, principalmente attingendo dalle nozioni di correnti ioniche, concentrazioni ed equilibri di potenziale.

1.1 NOZIONI INTRODUTTIVE

Prima di paralare di elettrofisiologia è opportuno comprendere che la natura delle correnti di cui parleremo è **ionica**. Dunque sarà importante sviscerare il concetto di **concentrazione** – ionica e non – e, per farlo, occorre prima analizzare i diversi **compartimenti corporei**: è infatti la diversa concentrazione di un soluto in due regioni spaziali differenti che risulta a noi interessante dal punto di vista della fisiologia.

2 *Introduzione*

1.1 *Compartmenti corporei*

Al fine dello studio dell'elettrofisiologia, è rilevante suddividere il nostro ambiente interno in questo modo:

- **ambiente intracellulare;**
- **ambiente extracellulare.**

L'ambiente extracellulare può essere diviso in liquido interstiziale (fuori da vasi) e plasma (dentro ai vasi). Essi sono divisi dall'endotelio dei capillari ed hanno una composizione proteica differente. Tuttavia, la concentrazione ionica è la medesima e dunque non è rilevante distinguerli nello studio dell'elettrofisiologia. L'attenzione dunque sarà tutta rivolta verso gli scambi che avvengono a cavallo della **membrana plasmatica**, di appena 100 nm.

Osservazione 1.1 (Numeri di riferimento). In fisiologia, per convenzione i valori prendono come soggetto di riferimento un maschio adulto di 70 Kg.

Il 60% del peso di un uomo (42 Kg) è dovuto all'acqua, equivalenti a circa 42L. Di questi:

- 14L è acqua extracellulare, di cui 10.5L interstiziale e 3.5L plasma;
- 28L è acqua intracellulare.

1.1 *Concentrazione e legge della diluizione*

Affrontiamo diversi concetti legati alle misure di soluto in soluzione.

Legge della diluizione

La concentrazione C di un soluto, in quantità Q , dissolto in un solvente di volume V è data da:

$$C = \frac{Q}{V}$$

In una **soluzione**, la concentrazione del soluto C è **omogenea in spazio**, cioè rimane costante in ogni punto dello spazio. Si dice che è una **miscela omogenea**.

Osservazione 1.2 (Concentrazione e densità). La densità si definisce come la quantità di soluto sul suo volume. La densità è invece la quantità di soluto sul volume di solvente in cui esso è dissolto.

Concentrazione: alcune definizioni

Seguono alcune definizioni di concentrazione, che risulteranno utili ciascuna in un diverso contesto.

Concentrazione molare [M = mol / L] Si utilizza per i soluti indissociabili in un dato solvente.

$$C_{MOL} = \frac{n_{soluto}}{V_{soluzione}}$$

Si noti che il volume fa riferimento alla soluzione, non al solvente.

Concentrazione osmolare [osmoli / L] Si utilizza per specie ioniche dissociabili.

$$C_{OSMOLAR} = \frac{n_{osmoli}}{V_{soluzione}}$$

Dove il numero di osmoli indica in numero di moli di particelle – dissociate e non – presenti in soluzione. È per questo motivo che la concentrazione molare si usa spesso con molecole indissociabili in soluzione (es. glucosio e acqua), mentre l'osmolarità è utile con specie ioniche dissociabili (es. NaCl e acqua). In quest'ultimo caso infatti 1 soluzione 1 molare di cloruro di sodio in acqua equivale a una soluzione 2 osmolare: una mole di NaCl, in acqua infatti dissocia in una mole di Na^+ e una mole di Cl^- . È importante poiché l'acqua si sposta tra compartimenti nel nostro corpo ad opera della pressione osmotica, dovuta alla diversa concentrazione osmolare a carico di proteine (in piccola misura) e ioni.

Osservazione 1.3. Se il soluto è indissociabile osmolarità e concentrazione molare coincidono.

Concentrazione osmolale [osmoli / Kg di H_2O]

$$C_{OSMOLAL} = \frac{C_{OSMOLAR}}{1 - f_P}$$

Dove $C_{OSMOLAL}$ è la concentrazione osmolale, $C_{OSMOLAR}$ è la concentrazione osmolare, f_P è la frazione proteica in massa di tutto il soluto disciolto nel solvente. Segue dalla definizione che l'osmolalità è sempre maggiore o uguale alla osmolarità

$$C_{OSMOLAL} \geq C_{OSMOLAR}.$$

Concentrazione equivalente [equivalenti / L] La concentrazione equivalente prende in considerazione le cariche elettriche complessive nella soluzione.

$$C_E = \frac{n_E}{V_{soluzione}}$$

4 Introduzione

Dove n_E è il numero di equivalenti, cioè il numero di moli di cariche elettriche intere. Per esempio, una soluzione 1M di NaCl è uno equivalente di cariche positive e uno equivalente di cariche negative; mentre una soluzione 1M di Ca⁺⁺ è due equivalenti di cariche positive.

Osservazione 1.4 (Differenza tra plasma e siero). La differenza risiede nelle proteine in soluzione: nel plasma, facente parte del sangue, sono in sospensione ancora tutte le proteine della cascata coagulativa, mentre nel siero no. Dal punto di vista ionico sono identici. Si ricorda anche che il sangue è una sospensione, il plasma è una soluzione.

1.1 Pressione

La pressione è definita come la forza esercitata per unità di superficie. Si misura in Newton su metro quadro nel sistema internazionale ma, in fisiologia è più frequente incontrare le seguenti unità di misura:

- atmosfera: 1 atm = 760 mmHg;
- millimetri di mercurio: 1 mmHg = 1.356 cm H₂O;
- centimetri d'acqua: 1 cm H₂O = 10³ dyne/cm²;

sapendo che 1 atm equivale a 101325 Pa.

Pressione osmotica

La **pressione osmotica** è una proprietà colligativa delle soluzioni, ossia dipende dal numero di particelle di soluto piuttosto che dalla loro natura chimica. Si manifesta quando due soluzioni con concentrazioni diverse di soluto sono separate da una membrana semipermeabile, che permette il passaggio del solvente ma non del soluto.

In questa situazione, il solvente tenderà a muoversi dalla soluzione a concentrazione inferiore (più diluita) verso quella a concentrazione maggiore (più concentrata) per cercare di equilibrare le concentrazioni da entrambe le parti della membrana e minimizzare l'entropia. La **pressione osmotica** è la pressione che deve essere applicata per contrastare questo flusso di solvente.

La legge che descrive la pressione osmotica è l'equazione di Van't Hoff, che è analoga a quella dei gas ideali:

$$\pi = i MRT$$

Dove π è la pressione osmotica, i è il fattore di Van't Hoff (dipende dalla dissociazione del soluto), M è la molarità della soluzione, R è la costante universale dei gas, T è la temperatura assoluta in Kelvin. La pressione osmotica non si può misurare direttamente. Occorre prima trasformarla in pressione idraulica con il procedimento appena descritto.

1.2 VALORI NOTEVOLI

Qui si riportano numeri notevoli che è opportuno ricordare al fine della comprensione del seguito¹.

1.2 Concentrazioni anioniche e cationiche

La Figura 1.1 mostra la differenza di composizione dei liquidi nei diversi compartimenti corporei. In ascissa troviamo i compartimenti: plasma, liquido interstiziale e intracellulare; in ordinata l'osmolalità. Ai fini della neurofisiologia, è possibile non distinguere plasma e liquido interstiziale, e quindi equipararli. Osserviamo allora la differenza tra liquido extracellulare e intracellulare.

- liquido intracellulare:
 - potassio;
 - in misura minore: magnesio, fosfati, bicarbonati, proteine;
 - in quantità minime: cloro e sodio.
- liquido extracellulare:
 - sodio, cloro;
 - in misura minore bicarbonati, glucosio e altri ioni.

La differenza totale tra i due compartimenti è di circa 300 mOsm/L. Questo equilibrio è mantenuto grazie a meccanismi attivi e passivi di filtraggio e separazione della membrana plasmatica. Seguono in Tabella 1.1 nel dettaglio le concentrazioni dei cationi, più rilevanti degli anioni nello studio dell'elettrofisiologia. Si noti come l'osmolalità totale è simile nei diversi compartimenti: questo permette di prevenire scambi di liquido dovuti ad un gradiente osmolale.

La pressione dei nostri liquidi corporei è dunque di circa 300 mOsm/L, che si traducono in 22.4 atm di pressione meccanica. Ciasuno dei 3 compartimenti ne esercita un terzo, pari a 6.7 atm o, equivalentemente, 5760 mmHg. È importante che essa sia uguale in tutti i compartimenti, come – di seguito – esemplifica il caso dell'emoglobina.

¹e del superamento dell'esame.

6 Introduzione

	extrac. [mmol/L]	intrac. [mmol/L]	extrac. / intrac.
Na ⁺	140 ÷ 150	8 ÷ 12	≈10
K ⁺	4	145 ÷ 155	≈30
Ca ⁺⁺	1.7	2 · 10 ⁻³ ÷ 2	
Mg ⁺⁺	(0.65)	(17)	
Cl ⁻	118	4	≈30
mOsm/L totale	303.8	304	

Tabella 1.1: Concentrazioni cationiche nei compartimenti corporei.

- La concentrazione extracellulare del sodio è fissa. Uno squilibrio porta alla morte.
- Il cloro ha un ruolo più che altro metabolico. La concentrazione interna varia da un minimo nelle cellule a riposo a un massimo nel reticolo o nella membrana interna mitocondriale, dove si accumula.
- Il magnesio è importante come cofattore enzimatico a livello cellulare, non entra nei meccanismi elettrici.

Globuli rossi e osmolalità

Il globulo rosso è un componente fondamentale del sangue. Esso contiene l'emoglobina, il nostro trasportatore dell'ossigeno, dai polmoni ai tessuti periferici. Il globulo rosso ha una peculiare forma biconcava, strettamente collegata alla sua funzionalità: se essa si altera, anche la sua capacità di legare l'ossigeno cambia. La Figura 1.2 mostra un globulo rosso in soluzione, da sinistra a destra, ipertonica, isotonica e ipotonica. Nel primo caso, la pressione osmotica interna è maggiore rispetto a quella del plasma: di conseguenza il globulo rosso raggrinzisce poiché l'acqua è richiamata al suo esterno. Al contrario, in soluzione ipotonica, l'acqua entra nel globulo rosso che, gonfiandosi, si lacera. Questo processo è definito **emolisi**. Entrambi i casi estremi possono portare a forme di anemia e quindi incompatibilità con la vita.

Il grafico in Figura 1.3 ribadisce quanto espresso. Si può però in più notare che il margine di sicurezza in soluzione ipotonica è più basso rispetto ad una soluzione ipertonica, e quindi più pericoloso.

1.2 Soluzioni iso-osmotiche e iso-toniche

Nel caso in cui si voglia trattare un tessuto esposto è importante non utilizzare acqua distillata poiché, dal punto di vista dell'osmolarità, può rappresentare un forte shock per la mucosa. Per mantere quindi una condizione fisiologica è opportuno utilizzare invece una soluzione iso-osmotica, o altrimenti detta

soluzione fisiologica, che abbia come pressione osmolare 300mOsm/L.

Esempio 1.1 (Soluzione fisiologica). Sciogliendo 9g di NaCl in 1L di acqua si ottiene una soluzione fisiologica.

La soluzione fisiologica però non è in grado di sostenere per tempi lunghi la funzionalità cellulare, in quanto non garantisce il corretto apporto di ioni. Si ricorre allora alle soluzioni iso-toniche, che mantengono come la fisiologica il volume cellulare, ma ne supportano anche il metabolismo. Esistono principalmente due tipologie: la soluzione di **Ringer** e di **Tyrode**.

Soluzione isotonica di Ringer

All'interno contiene NaCl, altri ioni e sistemi tampone. Manca però di un substrato energeticamente disponibile, come il glucosio. Perciò, pur mantenendo per un breve periodo di tempo – nell'ordine dell'ora – il metabolismo cellulare, non è in grado di sostenerlo per periodi lunghi.

Soluzione isotonica di Tyrode

Dal punto di vista ionico è molto simile alla soluzione Ringer. In aggiunta, troviamo magnesio e glucosio, che consente ai tessuti di estrarre energia tramite il metabolismo e conseguentemente produrre ATP, mantenendone la vitalità. Si rende particolarmente utile nei trapianti, per mantere in vita gli organi.

8 Introduzione

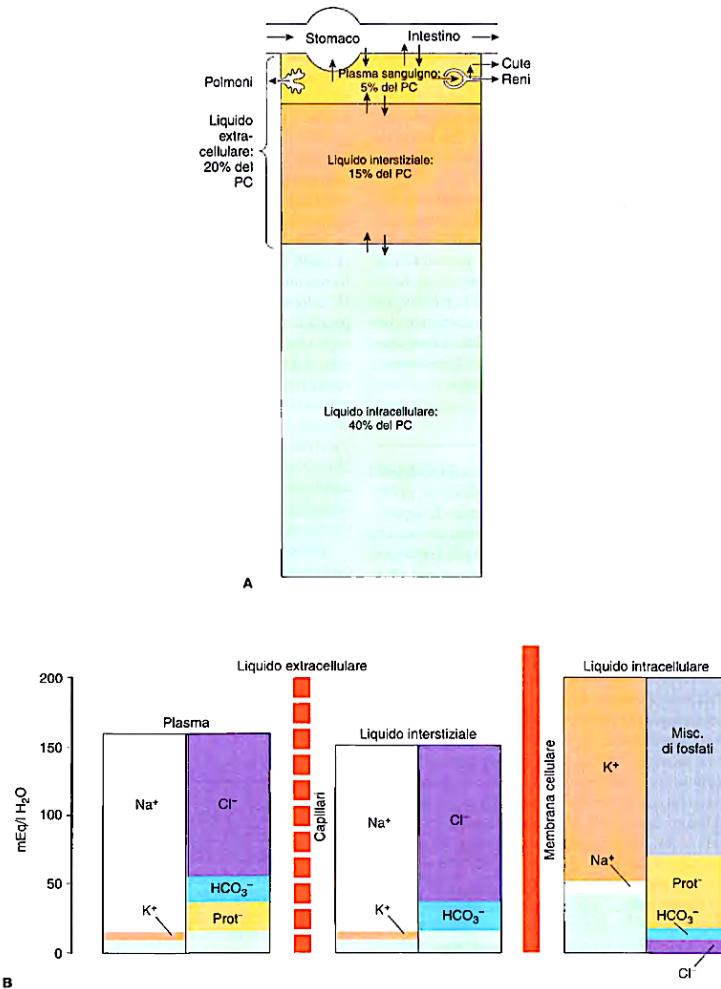


Figura 1.1: Organizzazione dei liquidi corporei e degli elettroliti in compartimenti.

A) I liquidi corporei sono suddivisi nei compartimenti liquidi intracellulare ed extracellulare (rispettivamente LIC e LEC). Il loro contributo percentuale al peso corporeo (basato sui valori di un giovane adulto sano; esistono piccole variazioni legate al genere ed all'età) mette in rilievo la prevalenza dei liquidi corporei nella costituzione del corpo. I liquidi transcellulari, che rappresentano una percentuale molto piccola dei liquidi totali, non sono mostrati. Le frecce rappresentano il movimento dei liquidi tra i compartimenti.

B) Elettroliti e proteine sono distribuiti in maniera non uniforme tra i liquidi del corpo. Questa distribuzione diseguale è cruciale per la fisiologia. Prot-, proteine, che tendono ad avere una carica negativa a pH fisiologico.

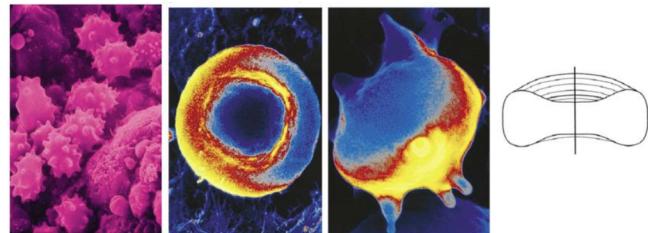


Figura 1.2: Globulo rosso in soluzione ipertonica, isotonica e ipotonica.

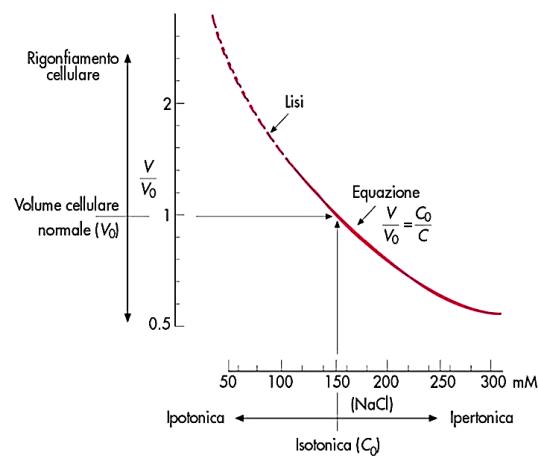


Figura 1.3: Rapporto volumetrico di un globulo rosso in soluzione iper/iso/ipo-tonica rispetto a una condizione di normalità.

Riassunto – Introduzione

La fisiologia ionica studia il movimento e la distribuzione degli ioni tra i compartimenti intracellulari ed extracellulari, con particolare attenzione alle differenze di concentrazione e ai gradienti elettrochimici. I principali ioni coinvolti sono Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^- , ciascuno con una distribuzione specifica tra interno ed esterno della cellula.

	e [mmol/L]	i [mmol/L]
Na^+	140 ÷ 150	8 ÷ 12
K^+	4	145 ÷ 155
Ca^{++}	1.7	$2 \cdot 10^{-3} \div 2$
Mg^{++}	(0.65)	(17)
Cl^-	118	4
tot	303.8	304

Compartmenti corporei: La cellula è immersa in un ambiente extracellulare (plasma e liquido interstiziale), separato dall'ambiente intracellulare da una membrana plasmatica.

Concentrazioni ioniche: Nel compartimento extracellulare prevalgono sodio (Na^+) e cloro (Cl^-), mentre l'intracellulare è dominato dal potassio (K^+). La differenza di concentrazione ionica crea potenziali elettrici e osmolarità.

Pressione osmotica: La differenza di concentrazione tra i compartimenti induce flussi di acqua, regolati dalla pressione osmotica, che dipende dal numero di particelle disiolte.

Equazioni di concentrazione: **Concentrazione molare** ($M = \text{mol/L}$): $C_{MOL} = \frac{n_{soluto}}{V_{soluzione}}$.

Concentrazione osmolare (osm/L): $C_{OSMOLAR} = \frac{n_{osmoli}}{V_{soluzione}}$.

Concentrazione osmolale (osm/Kg): $C_{OSMOLAL} = \frac{C_{OSMOLAR}}{1-f_P}$, dove f_P è la frazione proteica in massa.

Concentrazione equivalente (Eq/L): $C_E = \frac{n_E}{V_{soluzione}}$, dove n_E è il numero di moli di cariche elettriche.

Soluzioni fisiologiche: Le soluzioni iso-osmotiche (300 mOsm/L) e isotoniche (Ringer, Tyrode) vengono usate per mantenere le condizioni vitali cellulari e prevenire danni osmotici, come l'emolisi dei globuli rossi.

In sintesi, la regolazione delle concentrazioni ioniche è fondamentale per mantenere il volume cellulare, il potenziale di membrana e la fisiologia generale delle cellule. L'equilibrio osmotico e la distribuzione dei soluti sono strettamente correlati alla funzione cellulare.

2

ELETTROFISIOLOGIA

L'elettrofisiologia sarà trattata facendo riferimento sempre al neurone. Tuttavia, è possibile estendere i discorsi che seguiranno a tutte le cellule eccitabili dal punto di vista elettrico, come le cellule lisce, le ghiandolari, e le striate scheletriche.

2.1 IL POTENZIALE DI RIPOSO

Tutte le cellule eccitabili elettricamente presentano due stati fondamentali: uno di eccitazione e uno di riposo. Questi stati possono essere distinti attraverso un semplice esperimento. Si immagini di immergere un neurone in una soluzione fisiologica all'interno di un contenitore (Figura 2.1). Successivamente, si posiziona un elettrodo nella soluzione e un altro a diretto contatto con il neurone. Collegando entrambi gli elettrodi a un voltmetro, sarà possibile misurare la differenza di potenziale tra l'interno e l'esterno della cellula, permettendo così di registrare il passaggio tra lo stato di riposo e quello di eccitazione.

Allo stato di riposo si registra una differenza di potenziale (d.d.p.) di -70mV. Ciò significa che la differenza del potenziale elettrico tra l'interno del neurone e l'esterno è – in valore assoluto – di 70mV. Dunque l'interno è “più negativo” rispetto all'esterno a cui, per convenzione, viene attribuito il valore assoluto di 0mV.

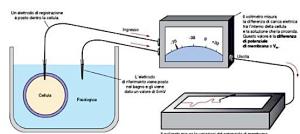


Figura 2.1: Esperimento per la misura della d.d.p. tra fisiologica e neurone.

14 Elettrofisiologia

Osservazione 2.1. Ciò che interessa è la **differenza** di potenziale, non tanto il suo valore assoluto. Si vedrà in seguito che è questo che genera uno spostamento di cariche, e quindi una corrente.

Il mantenimento della differenza di potenziale è reso possibile grazie alla selettiva permeabilità della membrana agli ioni. In particolare, grazie a pioneristici studi basati sull'utilizzo di isotopi radioattivi, si è compreso che in condizioni di riposo la membrana è

- molto permeabile a K^+ ;
- molto permeabile a Cl^- ;
- poco permeabile a Na .

2.2 IONI E LEGGI FISICHE

Si vedono nel seguito le leggi fisiche che descrivono lo spostamento degli ioni, e dunque le correnti elettriche, attraverso la membrana cellulare.

Si consideri il seguente problema. In un cilindro, con sezione circolare A è presente acqua distillata, separata da una soluzione con concentrazione nota. Si vuole determinare il flusso del soluto attraverso la sezione del cilindro di spessore infinitesimo dx , evidenziata in rosso in Figura 2.2.

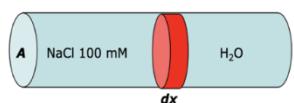


Figura 2.2: Flusso ionico.

La **legge generale dei flussi** stabilisce che il flusso J è pari al prodotto della forza coniugata al flusso X per un coefficiente moltiplicativo L . In formula:

$$J = LX \quad (2.1)$$

Il flusso J attraverso la sezione in rosso è anche quantificabile come la quantità di materia dn che lo attraversa nell'unità di tempo dt .

$$J = \frac{dn}{dt}.$$

La quantità di soluto dn disciolta nel volumetto rosso è altresì esprimibile come il prodotto della sua concentrazione nella soluzione c e il volume stesso Adx , dato dal prodotto della sezione A e il suo spessore dx . In formula: $dn = cAdx$. Segue:

$$J = \frac{dn}{dt} = cA \frac{dx}{dt}.$$

Si osservi che la quantità dx/dt è, dal punto di vista dimensionale, una velocità. È infatti lo spessore infinitesimale della sezione considerata fratto l'unità di tempo. Si consideri ora il caso stazionario, la situazione cioè in cui la velocità non

varia nel tempo ma rimane costante. Si consideri inoltre non il flusso istantaneo, ma mediato nel tempo, in quanto non siamo interessati a piccole oscillazioni stocastiche. Il flusso medio, che indichiamo sempre come J , dipende allora dalla velocità di spostamento media v del soluto:

$$J = cAv. \quad (2.2)$$

All'equilibrio, la velocità è costante, dunque l'accelerazione nulla e così anche la risultante delle forze. Le forze in gioco sono principalmente due: una che sostiene il flusso – **la forza coniugata al flusso X** –, e una che lo ostacola – **la forza di attrito R** . Dunque $R = X$. La forza di attrito è esprimibile nel seguente modo:

$$R = nfv,$$

dove n è il numero di ioni che attraversano la sezione considerata nell'unità di tempo, f è il coefficiente di Stokes per sezione cilindrica, v è la velocità media con cui gli ioni attraversano la sezione. Possiamo così esprimere la velocità media in funzione di R , n e f e, in condizioni di equilibrio, di $X = R$.

Osservazione 2.2. Si noti che X e v non sono misurabili e quindi è necessario fare queste sostituzioni per trattare quantità invece verificabili tramite esperimenti.

Sostituendo nell'Equazione 2.2 otteniamo:

$$J = cA \frac{R}{nf} = cAUR$$

Il coefficiente $U = 1/nf$ è il **coefficiente di mobilità ionica**, indice della capacità dello ione di attraversare la membrana plasmatica. Maggiore è U , maggiore è la sua capacità di attraversarla.

2.2 Legge di Toerell

Si è arrivati dunque alla **legge di Toerell**.

$$J/A = cUX \quad (2.3)$$

Essa esprime il flusso di una specie ionica J per unità di superficie A , ed è pari al prodotto della sua concentrazione nell'ambiente di partenza c , il suo coefficiente di mobilità ionica U e la forza coniugata al flusso X o, in equilibrio equivalentemente alla forza di attrito R . Il flusso è dunque proporzionale alla concentrazione dell'ambiente di partenza, quindi il flusso non è necessaria-

16 Elettrofisiologia

mente unidirezionale e pertanto sono ammessi anche flussi contro gradiente di concentrazione.

Osservazione 2.3 (Flusso netto). Il flusso netto è dato dalla somma algebrica dei flussi di diverse specie chimiche, ciascuno descritto dalla legge di Toerell. Il flusso netto è unidirezionale, ma ciascuna specie può avere un verso diverso di diffusione, in funzione della sua concentrazione iniziale, del suo coefficiente U e di X .

Osservazione 2.4 (Unità di misura). Nel seguito, tutti i flussi sono indicati per unità di superficie, anche se non esplicitato.

2.2 Potenziale elettrico

Il fenomeno che stiamo analizzando è reso possibile grazie ad un contributo energetico. In particolare, l'energia posseduta da ogni ione è energia di tipo elettrochimico. Essa si può esprimere nel seguente modo:

$$W = \mu = \mu_0 + RT \ln c + zFV, \quad (2.4)$$

dove il primo addendo è la costante del potenziale chimico standard, $RT \ln c$ è l'energia potenziale chimica, e il terzo l'energia potenziale elettrica. In particolare, R è la costante dei gas perfetti, T la temperatura assoluta, c la concentrazione dello ione, z la sua valenza, F la costante di Faraday, V il potenziale elettrochimico.

Richiamiamo la legge generale dei flussi in Equazione 2.1. Dato che l'energia elettrochimica è di tipo potenziale, la forza ad essa associata è conservativa, e dunque può essere espressa come meno il suo gradiente. In formula

$$X = -\nabla W = -\frac{dW}{dx}. \quad (2.5)$$

Il segno meno è una convenzione e sta ad indicare che la forza generata dal gradiente di potenziale ha verso opposto.

Osservazione 2.5 (Gradiente). Euristicalemente, il gradiente appena espresso rappresenta la variazione di energia nell'unità di spazio. Dunque, nel caso concreto degli ioni esaminato, la differenza di potenziale di 70mV si traduce in un campo elettrico di 70 MV/m, ovvero 70 mV diviso lo spessore della membrana, pari a 10^{-9} m: un campo elettrico enorme, in grado di generare in pochi millisecondi fenomeni elettrici imponenti.

2.2 Equazione di Nernst-Planck

Sostituendo nell'Equazione 2.5 la definizione di W in Equazione 2.4, si ottiene:

$$X = -\frac{d(\mu_0 + RT \ln c + zFV)}{dx} = -\left(\frac{RT}{c} \frac{dc}{dx} + zF \frac{dV}{dx} \right)$$

Si osservi che μ_0 è una costante in spazio, dunque la sua derivata in spazio è nulla. Definiamo ora il **coefficiente di diffusione** $D = URT$ e sostituiamo nell'equazione precedente.

$$X = -D \left(\frac{1}{Uc} \frac{dc}{dx} + \frac{zF}{URT} \frac{dV}{dx} \right)$$

Ora sfruttiamo la legge di Toerell (Equazione 2.3), ricavando così l'**equazione di Nernst-Planck**.

$$J/A = -D \left(\frac{dc}{dx} + c \frac{zF}{RT} \frac{dV}{dx} \right)$$

(2.6)

Da essa possiamo dedurre che esiste un flusso di ioni tutte le volte che esiste un gradiente chimico o elettrico. A sua volta, esiste una differenza di potenziale o un gradiente chimico quando esiste un flusso di elettroni. In altre parole, i due fenomeni – alla sinistra e alla destra dell'uguale – si equivalgono e bilanciano.

2.2 Equazione di Henderson

Il discorso fino ad ora affrontato vale per ogni singola specie chimica in grado di attraversare la membrana plasmatica. In una soluzione con, per esempio, più tipologie di ioni, occorre considerare i contributi di ciascuna specie, ognuno con la sua concentrazione iniziale c_i e il suo coefficiente diffusionale D_i . Ogni ione infatti ha la sua **mobilità elettroforetica**. Infatti, a parità di carica, diversi ioni hanno diversa **densità di carica**, poiché diverso è il loro raggio atomico.

Osservazione 2.6 (Raggio ionico). La densità di carica aumenta al diminuire del raggio. In Figura 2.3 sono raffigurati ioni monovalenti con raggio crescente. La linea tratteggiata quantifica graficamente la densità di carica, massima per il litio, minima per il cesio.

Di conseguenza, è diversa anche la loro capacità di attirare molecole d'acqua. Queste, legandosi allo ione formano un **alone di solvatazione**, che ostacola la diffusione dello ione attraverso la membrana.

Se allora in una soluzione è presente per esempio un sale, è noto che questo dis-

18 Elettrofisiologia

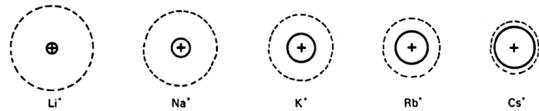


Figura 2.3: Raggio ionico per diverse specie chimiche.

socia. Prendiamo come riferimento NaCl . In soluzione acquosa otteniamo due specie ioniche differenti: Na^+ e Cl^- , con due diverse mobilità elettroforetiche, $u_{\text{Na}} = u^+$ e $u_{\text{Cl}} = u^-$. Senza entrare nei dettagli¹, il campo elettrico V generato dalla diversa e contemporanea diffusione dei due ioni, è data dall'**equazione di Henderson**², una soluzione particolare dell'equazione di Nernst-Planck (2.6).

$$V = \frac{u^+ - u^-}{u^+ + u^-} \frac{RT}{zF} \ln \frac{c_1}{c_2},$$

con $u = UFz$ mobilità elettroforetica. Si dice dunque che il potenziale elettrico generato è di **tipo diffusionale**, cioè esiste se c'è una coppia di ioni che diffondono e dunque sia l'anione sia il catione sono in grado di attraversare la membrana. La diversa velocità di attraversamento crea una separazione di carica e quindi la differenza di potenziale a cavallo della membrana.

Sostituendo valori numerici delle concentrazione ioniche extra ed intracellulari, tuttavia, non si ottiene la differenza di potenziale di -70mV osservata. Ciò significa che l'equazione appena discussa è inadatta a descrivere il fenomeno studiato. In particolare, se l'equazione di Nernst-Planck (Equazione 2.6) deriva da principi primi – e dunque deve essere corretta – può essere sbagliata la successiva l'ipotesi di potenziale diffusionale. È ragionevole allora chiedersi se il potenziale di -70mV che si osserva sia un potenziale di equilibrio, che giustificherebbe anche la stabilità nel tempo del potenziale di membrana.

2.2 Potenziale di equilibrio di Nernst

Partendo nuovamente dall'equazione di Nernst-Planck (Equazione 2.6), per una certa specie ionica assumiamo di raggiungere un equilibrio, cioè uno stato in cui il flusso netto è nullo. In altri termini $J = 0$. Questo accade nel momento in cui lo spostamento degli ioni dovuto al gradiente chimico è bilanciato da quello causato dal campo elettrico, che gli stessi ioni generano, in quanto carichi. In

¹perchè non sono noti e in letteratura non compaiono da nessuna parte.

²Non è dato sapere chi è cosa. L'autore dubita anche dell'attribuzione di questa equazione ad Henderson.

formula:

$$J = 0 \implies -\frac{dc}{dx} = c \frac{zF}{RT} \frac{dV}{dx}$$

Integrando la precedente espressione si ottiene l'**equazione di Nernst**.

$$V = \frac{RT}{zF} \ln \frac{c_1}{c_2}$$

(2.7)

Si osservi che l'integrazione vale in condizioni isoterme, cioè per T costante lungo tutto il processo.

2.2 Equilibrio di Donnan

Si immagini un contenitore con una soluzione di KCl 100 mM e un'altra soluzione KPr alla stessa concentrazione, separate da una membrana permeabile agli ioni, ma non alle proteine (Pr^-). L'impossibilità delle proteine di attraversare il setto crea uno squilibrio chimico e quindi elettrico. Infatti, gli ioni K^+ inizialmente sono in equilibrio, poiché presenti in concentrazioni uguali in entrambi gli scompartimenti; tuttavia, gli ioni Cl^- diffondono attraverso la membrana per gradiente di concentrazione e, così facendo, generano un campo elettrico che muove anche gli ioni K^+ .

Osservazione 2.7. Si osservi che la situazione appena descritta non è lontana dalle condizioni fisiologiche in cui si trova la cellula, nella quale la concentrazione interna di proteine è molto elevata rispetto a quella esterna.

In un tempo sufficientemente lungo, in cui cioè il transitorio è esaurito, otterremo una situazione di equilibrio, nella quale il potenziale di membrana zFV sarà identico a quello di tutte le specie ioniche i -esime che la attraversano. Dunque nel nostro esempio:

$$zFV = \begin{cases} z_{K^+} F V_{K^+} = RT \ln \frac{[K^+]_1}{[K^+]_2} \\ z_{Cl^-} F V_{Cl^-} = RT \ln \frac{[Cl^-]_1}{[Cl^-]_2} \end{cases}$$

Sapendo che $z_{Cl^-} = -1$ e $z_{K^+} = +1$, uguagliando i termini e semplificando, si ottiene:

$$\frac{[K^+]_1}{[K^+]_2} = \frac{[Cl^-]_2}{[Cl^-]_1} = r_D$$

All'equilibrio dunque il rapporto le concentrazioni di ciascuno ione nei due scompartimenti è costante, ed è pari al valore r_D , cioè il **rapporto di Donnan**.

20 Elettrofisiologia

Tuttavia, anche in questo caso, il modello è eccessivamente semplificatorio in quanto non descrive correttamente la realtà fisiologica. Si faccia riferimento alla Tabella 2.1, dove il pedice *ex* (extracellulare) equivale a 1 più sopra. Si osservi in particolare come r_D non sia costante, per esempio, per KCl. Allo stesso modo, nessun potenziale elettrico V riproduce i -70mV osservati nel neurone nell'esperimento descritto all'inizio di questa discussione.

	$[c_{in}]$ mmol/L	$[c_{ex}]$ mmol/L	r_D	V mV
Na^+	145	10	14.5	66
K^+	4	155	38.75	-97
Cl^-	118	10	11.8	-90

Tabella 2.1: Rapporto di Donnan e potenziale di Nernst per Na, K, Cl a 37°C.

2.2 Equilibrio di Goldman-Hodgkin-Katz

I modelli proposti fino ad ora tentavano di spiegare il potenziale di membrana facendo riferimento ad una sola specie ionica che, per motivi storici, è stata quella del potassio. Questo ha infatti un ruolo predominante nel tessuto muscolare, principale e forse unico tessuto studiato inizialmente dai fisiologi.

Un esperimento condotto da Hodgkin e Katz su un assone di calamaro dimostrò empiricamente l'inadeguatezza del modello di Nerst per basse concentrazioni di potassio (Figura 2.4).

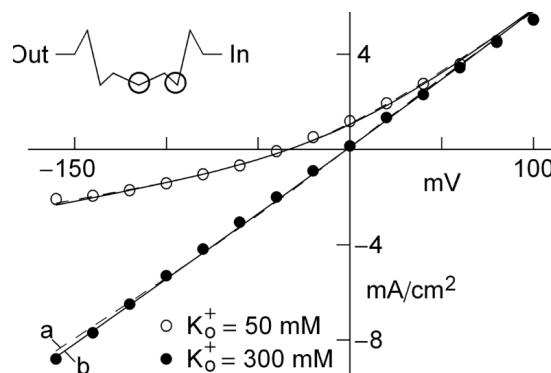


Figura 2.4: Evidenza empirica dell'inadeguatezza della legge di Nernst.

L'equazione di Goldman-Hodgkin-Katz (GHK) descrive il potenziale di membrana in una cellula tenendo conto della permeabilità della membrana a più

ioni. Questa equazione è dunque un'estensione dell'equazione di Nernst, che considera invece un singolo tipo di ione.

Nelle cellule, il potenziale di membrana è il risultato della distribuzione diseguale di ioni come sodio (Na^+), potassio (K^+) e cloro (Cl^-) tra l'interno e l'esterno della cellula. La membrana cellulare è selettivamente permeabile, permettendo il passaggio di certi ioni più facilmente di altri. L'equazione GHK tiene conto di questa permeabilità differenziale per calcolare il potenziale di membrana a riposo.

L'equazione di Goldman-Hodgkin-Katz per il potenziale di membrana (V_m) è data da:

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_{\text{K}^+}[\text{K}^+]_{\text{ext}} + P_{\text{Na}^+}[\text{Na}^+]_{\text{ext}} + P_{\text{Cl}^-}[\text{Cl}^-]_{\text{in}}}{P_{\text{K}^+}[\text{K}^+]_{\text{in}} + P_{\text{Na}^+}[\text{Na}^+]_{\text{in}} + P_{\text{Cl}^-}[\text{Cl}^-]_{\text{ext}}} \right)$$

dove:

- V_m è il potenziale di membrana,
- R è la costante universale dei gas (8,314 J/mol K),
- T è la temperatura assoluta (in Kelvin),
- F è la costante di Faraday (96485 C/mol),
- $P_{\text{K}^+} = 1$, $P_{\text{Na}^+} = 0.013$, $P_{\text{Cl}^-} = 2$ sono le permeabilità della membrana per i rispettivi ioni,
- $[\cdot^+]_{\text{in}}$ e $[\cdot^+]_{\text{ext}}$ sono le concentrazioni dello ione all'interno e all'esterno della cellula.

Disequilibrio stazionario

In un contesto biologico, le cellule vivono in uno stato di disequilibrio stazionario in termini di distribuzione ionica tra l'interno e l'esterno della membrana cellulare. Questo significa che nonostante vi siano gradienti ionici, la cellula mantiene una condizione stabile nel tempo grazie a meccanismi attivi, presupponendo un utilizzo di energia esterna.

Il sistema è dunque “stazionario” perché, nonostante i gradienti ionici e i flussi continui attraverso la membrana, le concentrazioni e il potenziale di membrana si mantengono costanti grazie all’azione delle pompe ioniche e alle caratteristiche della membrana. Tuttavia, è un “disequilibrio” perché, in assenza di energia (ad esempio, se la pompa sodio-potassio smettesse di funzionare), il sistema andrebbe verso un equilibrio passivo, e il potenziale di membrana si avvicinerebbe al valore di equilibrio di Nernst per i singoli ioni.

2.3 TRASPORTO DI IONI

Le cellule, in particolare i neuroni, mantengono un potenziale di membrana a riposo che non corrisponde a un equilibrio ionico, ma piuttosto a uno stato stazionario dinamico. Questo è possibile grazie a processi attivi, come l'azione della pompa sodio-potassio – e altri trasporti attivi secondari – che spende energia (ATP) per trasportare attivamente ioni contro i loro gradienti di concentrazione.

2.3 Pompa sodio-potassio

Il potenziale di equilibrio di Nernst di ogni specie ionica è quel potenziale elettrico di membrana per cui il suo flusso netto è nullo. A 37°C si ricordano i valori $V_K = -97\text{mV}$, $V_{Na} = 66\text{mV}$, $V_{Cl} = -90\text{mV}$.

A -70mV si osserva dunque un flusso netto entrante nel neurone di sodio e cloro, e uscente di potassio e dunque:

- una corrente positiva (sodio) entrante,
- una positiva (potassio) uscente,
- un'altra negativa (cloro) entrante che equivale ad una positiva uscente.

All'equilibrio dinamico, la somma delle correnti deve essere nulla. Ecco che allora entra in gioco la pompa sodio-potassio (Figura 2.5), la quale genera una corrente positiva uscente.

Essa è infatti un enzima di membrana, una ATPasi – cioè che idrolizza ATP, che ha lo scopo di espellere 3 ioni K^+ dall'interno della cellula, in cambio di 2 ioni Na^+ . Lo sbilanciamento stechiometrico, è la causa della, seppur debole, corrente positiva uscente. L'ATP si rende necessario perché lo spostamento degli ioni avviene contro gradiente chimico. In questo modo, il potenziale degli ioni è mantenuto lontano da quello di equilibrio, consentendo così di rimanere al disequilibrio stazionario prima descritto.

Osservazione 2.8 (Trasporto attivo primario). La pompa Na/Cl svolge un trasporto attivo primario, cioè spende ATP (attivo) e l'enzima che idrolizza ATP ed effettua il trasporto è il medesimo (primario).

2.3 Trasporto del cloro

Il trasporto del cloro può essere descritto come un tipo di trasporto attivo secondario. Il termine “secondario” è utilizzato in quanto la proteina che idrolizza l'ATP è distinta da quella che effettua il trasporto stesso. In particolare,

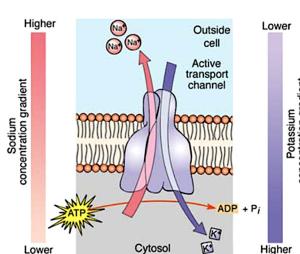


Figura 2.5: Pompa Na/K

questi trasportatori sfruttano i gradienti elettrochimici di sodio e potassio, i quali sono mantenuti stabili e lontani dai loro valori di equilibrio dalle pompe sodio-potassio. Se il sistema fosse in equilibrio, non sarebbe possibile sfruttare questo tipo di trasporto; pertanto, una condizione di disequilibrio stazionario è un “male” necessario per poter utilizzare l’energia conservata nei gradienti elettrochimici degli ioni.

Esistono due trasportatori principali per il cloro: il cotrasportatore NKCC e il trasportatore Cl-K.

NKCC

Il cotrasportatore NKCC deve il suo nome alla stechiometria del trasporto, che è di 1 Na, 1 K e 2 Cl. Due geni codificano per questo trasportatore, portando alla sintesi delle isoforme NKCC1 e NKCC2. Sebbene entrambi i tipi di NKCC siano presenti nel nostro corpo, non si trovano nelle cellule nervose ma piuttosto a livello renale, negli epitelii di assorbimento e nelle ghiandole sudoripare. A livello nervoso, l’NKCC è presente nel feto, mentre negli adulti è presente l’altro trasportatore, Cl-K.

Nel feto, l’NKCC trasporta cloro e potassio all’interno della cellula; al contrario, nell’adulto, il trasportatore Cl-K espelle il cloro fuori dalla cellula. Questa differenza nella concentrazione di cloro tra il feto e l’adulto comporta un potenziale di equilibrio del cloro diverso: nel feto, la concentrazione di cloro è più alta, portando a un potenziale di equilibrio più elevato rispetto al potenziale di riposo della cellula. Nell’adulto, il potenziale di equilibrio del cloro è di circa -90 mV, inferiore al potenziale di riposo della cellula (-70 mV). Nel feto, grazie al gradiente elettrochimico del sodio, l’NKCC aumenta la concentrazione intracellularare di cloro e potassio, mentre nella madre adulta la situazione è opposta, con $V_{Cl} < V_m$.

Implicazioni Cliniche

La rilevanza clinica di questo fenomeno risiede nel fatto che diversi psicofarmaci influenzano le conduttanze del cloro, alterando le correnti di cloro in risposta a specifici neurotrasmettitori e contribuendo alla normalizzazione di stati di ansia o depressione. Tuttavia, se tali farmaci vengono prescritti a donne in gravidanza, è fondamentale considerare che madre e feto presentano potenziali di equilibrio del cloro differenti. In tal caso, l’effetto del farmaco sul sistema nervoso fetale potrebbe essere opposto rispetto a quello osservato nella madre. Pertanto, è

24 Elettrofisiologia

necessario valutare attentamente se il farmaco possa attraversare la placenta e gli effetti potenziali sul sistema nervoso in sviluppo del feto.

Inoltre, la presenza di NKCC fetale nel sistema nervoso adulto, con conseguente potenziale di equilibrio del cloro alterato, è stata associata a patologie come l'epilessia e il dolore cronico, caratterizzate da un'ipereccitabilità neuronale dovuta all'aumento dell'importanza del cloro nel determinare il potenziale di membrana a riposo. Questa ipereccitabilità è tipica del feto, in quanto il suo sistema nervoso in sviluppo richiede una maggiore attività.

2.4 MODIFICAZIONE DEL POTENZIALE DI MEMBRANA

Secondo la legge di Goldman, un neurone può modificare il suo potenziale di membrana agendo su concentrazioni ioniche, permeabilità o entrambi. Tuttavia, nella pratica, i neuroni non possono cambiare significativamente le concentrazioni ioniche (questo avviene solo in tempi molto lunghi e a livello intracellulare). Possono invece variare le permeabilità attraverso la regolazione dei canali ionici per sodio, cloro e potassio.

Il potenziale di membrana è influenzato dalle permeabilità relative degli ioni e dai loro potenziali di equilibrio. L'effetto sul potenziale di membrana è maggiore quando si agisce su ioni con alta permeabilità, come il potassio ($P_K = 1$) e il cloro ($P_{Cl} = 2$), mentre il sodio ($P_{Na} = 0.013$) ha un impatto minore. Di conseguenza, mantenere costante la concentrazione extracellulare di potassio è più cruciale rispetto a quella di sodio.

La legge di Goldman suggerisce che il potenziale di membrana si avvicina al potenziale di equilibrio dello ione più permeabile. Per rendere il potenziale di membrana più negativo, un neurone può aumentare la permeabilità per potassio e cloro, o ridurre quella per il sodio. Al contrario, per aumentare il potenziale di membrana, può ridurre la permeabilità per potassio e cloro, o aumentare significativamente quella per il sodio.

Osservazione 2.9. I farmaci agiscono modificando la permeabilità degli ioni, in particolare potassio e cloro, per influenzare l'attività neuronale e regolare stati di eccitazione o inibizione.

2.5 LEGGE DI OHM

La legge di Ohm può essere espressa in due modi equivalenti, dove l'espressione in termini di conduttanza (G, in Siemens) è particolarmente utile in

elettrofisiologia. Questo è dovuto a due motivi principali:

- **Motivo sperimentale:** In elettrofisiologia, si misura la conduttanza piuttosto che la resistenza.
- **Coerenza con la legge di Goldman:** La forma della legge di Ohm in termini di conduttanza segue la stessa logica della legge delle permeabilità di Goldman, Hodgkin e Katz.

Il lavoro di un neurone consiste nel modificare la permeabilità della membrana aprendo e chiudendo canali ionici. L'apertura dei canali ionici aumenta la permeabilità e, poiché i canali sono disposti in parallelo, aumenta la conduttanza e diminuisce la resistenza.

Gli ioni, come conduttori elettrici di seconda specie, richiedono una forma modificata della legge di Ohm. La legge di Ohm standard ($I = GV$) è valida per conduttori di prima specie come gli elettroni, che hanno un potenziale di equilibrio di 0. Tuttavia, per gli ioni, il potenziale di equilibrio non è 0 e la corrente non è nulla a 0 mV.

La legge generalizzata di Ohm è espressa come:

$$I = G \cdot (V - V_{\text{ion}})$$

dove V_{ion} è il potenziale di equilibrio dello ione considerato e V è il potenziale di membrana. Questa formula consente di calcolare i flussi ionici anche quando il potenziale di membrana non è pari a 0 mV.

Il termine $(V - V_{\text{ion}})$ rappresenta la forza elettromotrice (f.e.m.), che determina il verso della corrente e l'effetto sul potenziale di membrana:

- **Sodio:** Con un potenziale di equilibrio di +66 mV, la f.e.m. è -66 mV. Una f.e.m. negativa induce una corrente entrante che aumenta il potenziale di membrana.
- **Potassio:** Con un potenziale di equilibrio di -97 mV, la f.e.m. è +97 mV. Una f.e.m. positiva induce una corrente uscente che diminuisce il potenziale di membrana.
- **Cloro:** Con un potenziale di equilibrio di -90 mV, la f.e.m. è +90 mV. Anche se la corrente è uscente, fisicamente il cloro entra nella cellula, abbassando il potenziale di membrana.

Questa formulazione permette di correlare la corrente ionica con la conduttanza, il numero di canali ionici aperti, la permeabilità di membrana e il potenziale di membrana.

L'analogia tra membrana cellulare e circuito elettrico RC della sottosezione 2.5.1 risulta utile per applicare la legge di Ohm in condizioni sperimentali e calcolare così il potenziale di membrana in funzione della sua resistenza e della corrente passante.

2.5 Circuito Elettrico e Membrane Cellulari

Per semplificare la comprensione del comportamento delle membrane cellulari, si utilizza un modello elettrico equivalente (Figura 2.6). La legge dell'elettro-diffusione di Nernst-Planck, che descrive il movimento degli ioni attraverso la membrana, trova un'analogia nella legge di Ohm dei circuiti elettrici.

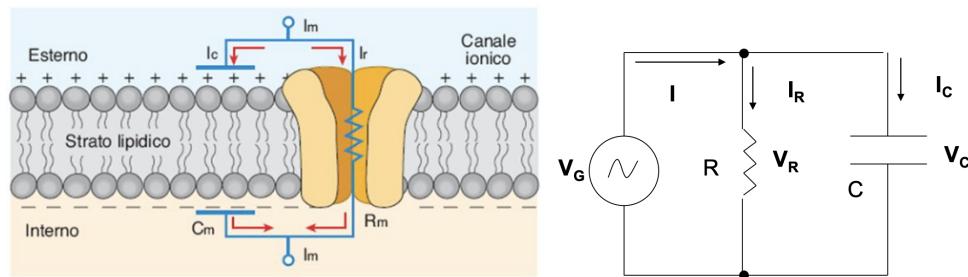


Figura 2.6: Modello elettrico equivalente.

A livello strutturale, la membrana cellulare è composta da una doppia struttura lipidica e proteine, tra cui i canali ionici. Gli ioni, essendo carichi, non possono attraversare direttamente il doppio strato fosfolipidico ma possono farlo tramite due modalità principali:

- **Attraverso i canali ionici:** Questi formano pori acquosi nella membrana che permettono agli ioni di attraversare la membrana "in fila india", superando così una resistenza di membrana simile a una resistenza elettrica.
- **Metodo puramente elettrico:** Gli ioni trasferiscono la loro carica attraverso la membrana senza attrarla fisicamente. La membrana può essere vista come un condensatore piano, con una capacità (C) di circa $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$. Il potenziale di -70 mV (V) stabilisce un certo numero massimo di cariche (Q) che possono essere ospitate. Quando la carica sulla membrana raggiunge il massimo, le cariche di segno opposto si trasferiscono attraverso la membrana senza che gli ioni stessi passino.

La scelta del metodo dipende dall'efficacia: il primo metodo è legato alla resistenza, mentre il secondo alla capacità. Nella cellula, la corrente può essere capacitiva o resistiva a seconda del momento.

Pertanto, l'equivalente elettrico di una membrana è un circuito RC in parallelo, il che consente l'applicazione delle leggi e proprietà dei circuiti RC, inclusa la legge di Ohm, facilitando l'analisi e la modellizzazione matematica del comportamento della membrana. La presenza di un condensatore introduce un certo grado di complessità nella dinamica del sistema *membrana cellulare – circuito RC*. Si osservi infatti la Figura 2.7, dove si nota come a fronte di un input di corrente *a gradino*, la variazione del potenziale del condensatore (o membrana) non è contestualmente a gradino – in accordo con la legge di Ohm – ma curvilineo, o meglio esponenziale. Il motivo è che il circuito non è puramente resistivo, ma anche capacitivo, e dunque occorre approfondire le leggi fisiche che lo governano. A tal proposito, si ricordano alcuni risultati e se ne introducono di nuovi.

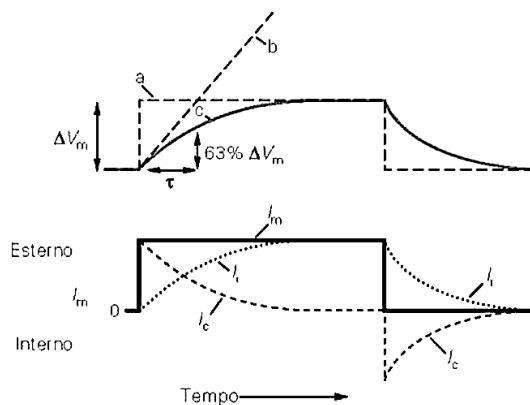


Figura 2.7: Carica e scarica di un condensatore a fronte di un input di corrente a gradino.

- **La corrente i** è la quantità di carica dq che scorre nell'unità di tempo dt .

In formula:

$$i = \frac{dq}{dt}.$$

- **La variazione del potenziale ΔV** è data dal prodotto della resistenza R che incontra la corrente totale I . In formula $\Delta V = RI$. Si noti che è una relazione istantanea, vale cioè per ogni istante di tempo: ad una variazione di corrente, corrisponde una immediata variazione di potenziale.
- **La legge dei condensatori** afferma che la carica accumulata variazione di potenziale ΔV sulle sue armature è proporzionale alla variazione di carica ΔQ :

$$\Delta V = \frac{1}{C} \Delta Q,$$

dove C è una costante, detta **capacità di membrana**. In modo analogo,

una variazione infinitesima è data da

$$dV = \frac{1}{C} dq.$$

In questo caso si noti che il potenziale dipende dalla carica, e non dalla corrente. Ciò suggerisce che la dinamica non sia istantanea, come invece nella legge di Ohm: una certa quantità di carica è infatti data da una corrente che, nel tempo, accumula cariche elettriche sulle armature del condensatore, secondo la relazione di prima $dq = idt$.

2.5 Costante di tempo

Si consideri ora il circuito equivalente di membrana in Figura 2.6. Sulla destra, lo schema suggerisce che la corrente i , nel nodo si divide in due correnti, una diretta attraverso la resistenza R , l'altra sul condensatore C . Le chiameremo, rispettivamente, **corrente capacitiva** i_C e **corrente resistiva** i_R , l'ultima delle quali è quella che passa attraverso i canali ionici di membrana. Le due sono ovviamente legate dalla relazione $i = i_C + i_R$ ad ogni istante di tempo. Precisamente:

$$i(t) = i_R(t) + i_C(t).$$

Si noti inoltre che la differenza di potenziale agli estremi del circuito deve essere la medesima, in quanto resistenza e condensatore sono posti in parallelo. Diremo allora che per ogni variazione infinitesima di potenziale dV vale l'uguaglianza

$$dV = dV_R = dV_C.$$

Sfruttiamo la legge di Ohm infinitesimale per la resistenza $Rdi_R(t) = dV_R(t)$. Procediamo poi sostituendo anche la relazione valida per la corrente capacitiva $dV_C(t) = 1/Cdq(t)$ e la relazione che lega corrente e carica $dq(t) = i_C(t)dt$. Riassumendo, si ottiene:

$$di_R(t) = \frac{1}{RC} (i(t) - i_R(t)) dt.$$

Integrando, si ottiene la relazione seguente:

$$i_R(t) = i(t) \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}}\right),$$

dove $\tau = RC$ prende il nome di **costante di tempo**. Sempre per la legge di Ohm, si conclude che:

$$\Delta V_m(t) = i_m(t)R_m \left(1 - e^{-t/\tau}\right),$$

che caratterizza la dinamica del sistema.

Conseguenze fisiche e interpretazione

Si osservi nuovamente la Figura 2.7. È immediato notare che l' intensità della corrente di stimolazione non è l'unico fattore che incide nel determinare il potenziale di membrana ΔV_m . È infatti fondamentale anche il fattore temporale, poichè occorre far trascorrere degli istanti affinché il potenziale (linea grigia continua) arrivi a regime. Quindi, anche a fronte di una stimolazione molto intensa, ma istantanea, il potenziale non farà in tempo ad arrivare a regime. Si distingue allora una **fase di carica** e una **fase di scarica**.

Inoltre, l'andamento della curva esponenziale è strettamente legato al suo esponente, in questo caso $1/\tau$. R e C sono caratteristiche proprie delle fibre nervose: in particolare, mentre C è dovuta principalmente alla dimensione della membrana, R può essere regolata dall'apertura e chiusura dei canali ionici.

Osservazione 2.10 (Andamento esponenziale). Se una quantità x varia con andamento esponenziale, significa che, nell'unità di tempo varia della stessa frazione. Nel caso esaminato, ad ogni unità temporale, la variazione è negativa (segno meno) della frazione τ .

La costante di tempo ci dice che trascorso un tempo $t = \tau$, il potenziale di membrana è arrivato al 64% del suo valore finale $i_m(t)R_m$. Similmente, trascorso un tempo $t = 6\tau$, possiamo dire che è stato raggiunto il valore di regime. Formalmente non viene mai raggiunto, ma l'errore commesso dopo 5τ è inferiore all' 1%.

2.5 Costante di spazio

È ragionevole aspettarsi che, avendo a che fare con delle resistenze, il comportamento in una fibra nervosa corta sia differente da quello in una molto lunga. Dunque ci aspettiamo che in qualche modo rientri anche una variabile spaziale nella descrizione della dinamica del sistema.

Si consideri allora una sezione cilindrica, completamente contenuta in un assone, come disegnato in Figura 2.8.

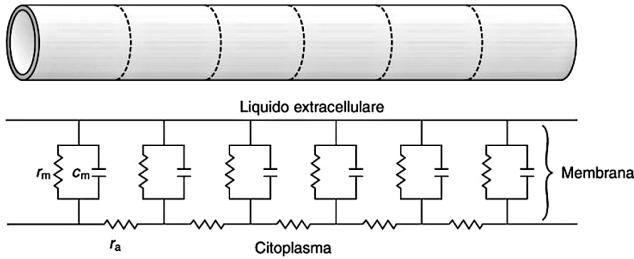


Figura 2.8: Modello equivalente di un assone.

A ciascun circuito possiamo assegnare una resistenza equivalente, e dunque concludere per la legge di Ohm che la corrente totale si distribuisce in modo inversamente proporzionale alle resistenze che incontra. In particolare le resistenze che incontra sono di due tipi:

1. citoplasmatiche R_a , per passare da un nodo al successivo;
2. di membrana R_m , che rappresentano l'ostacolo dei canali ionici.

Una frazione di corrente dunque si dirige dal primo nodo al secondo, in modo inversamente porporzionale alla resistenza. Una frazione di questa frazione prosegue al terzo nodo, e così via. Ad ogni nodo, dunque, la frazione di corrente disponibile sarà sempre minore, in particolare decresce esponenzialmente in funzione dello spazio. La conseguenza è che i nodi più lontani dallo stimolo elettrico non *percepiscono* la variazione di potenziale.

Si dimostra facilmente che la dinamica del potenziale di membrana è descritta dalla relazione

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

dove $V - m$ è il potenziale di membrana, V_0 il potenziale di riposo, x la distanza spaziale, e λ la **costante di spazio**, così definita

$$\lambda = \sqrt{\frac{R_m}{R_a}}. \quad (2.8)$$

Nella realtà, la costante di spazio assume valori superiori a 1–2 micron, ma varia molto a seconda della fibra nervosa considerata. Assoni con sezione maggiore, avranno una resistenza R_a minore, e dunque λ maggiore. Si può modulare invece R_m , sempre tramite apertura e chiusura dei canali ionici. Tuttavia, in ogni caso, per distanze lunghe, risulta necessario amplificare il segnale per far giungere fino in periferia il segnale elettrico.

2.6 STIMOLAZIONE CELLULA

Per stimolare una cellula eccitabile si ricorre ad un apparato sperimentale. In laboratorio si posiziona un elettrodo positivo all'interno di un assone di una fibra nervosa periferica e, distante, un altro elettrodo al suo esterno. Nel paziente invece si pongono entrambi gli elettrodi sulla superficie cutanea, seguendo il percorso anatomico del nervo. Buona parte della corrente rimane esterna alla fibra e quindi attraversa l'epidermide. Occorre allora distinguere questa corrente da quella di stimolazione vera e propria (Figura 2.9).

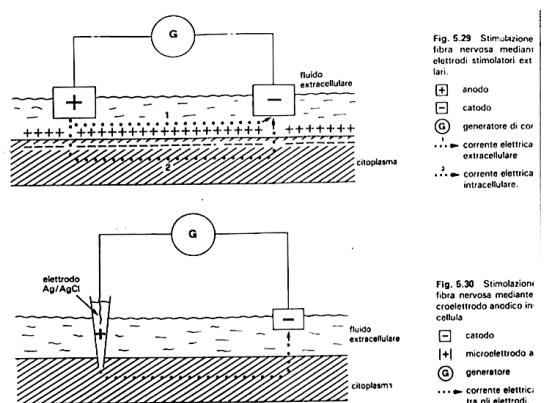


Figura 2.9: Modello equivalente di un assone.

Per registrare l'effetto dell'attivazione delle fibre muscolari e della velocità di conduzione si posizionano altri due elettrodi al di sotto dell'elettrodo negativo.

Nomenclatura

Definiamo prima alcuni termini circa il potenziale di membrana:

- **iperpolarizzazione**: valori più negativi di quello di riposo, quindi $< -70\text{mV}$;
- **depolarizzazione**: valori maggiori di quello di riposo, quindi $> 70\text{mV}$;
- **inversione**: eccesso positivo del potenziale (desueto);
- **ripolarizzazione**: ritorno da un valore depolarizzato al valore di riposo;
- **rilassamento**: ritorno al valore di riposo da un valore più negativo.

Stimolazione e risposta attiva

Per studiare l'eccitabilità della cellula si studia la sua risposta al variare di un input di corrente a gradino di **intensità**, **polarità** e **durata** variabile. Con riferimento alla Figura 2.10 vediamo le risposte del potenziale di membrana.

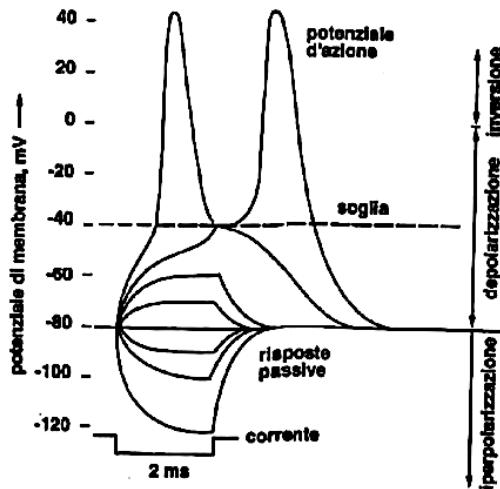


Figura 2.10: Potenziale di membrana di un neurone, al variare dello stimolo elettrico.

- Per uno stimolo di corrente a polarità **negativa** la membrana si iperpolarizza con andamento esponenziale, per poi rilassarsi, indipendentemente da intensità e durata della corrente, sempre con andamento esponenziale.
- Per uno stimolo di corrente a polarità **positiva**:
 - per **basse intensità**, la membrana si depolarizza ma, al termine della stimolazione, si ripolarizza, dunque con una **risposta passiva**.
 - per **intensità sufficientemente alte**, la membrana si depolarizza e, raggiunti i **-40mV**, si osserva una **risposta attiva**.

La risposta attiva è giustificata da un cambio di resistenza di membrana, da una ulteriore sorgente di corrente, o da entrambe in contemporanea. Si osserva inoltre che la risposta attiva è sempre identica, a prescindere dalla stimolazione precedente che ha portato il potenziale ai -40mV. Questo potenziale di soglia è detto **potenziale d'azione**.

Osservazione 2.11. Nella realtà il potenziale d'azione (PA) è leggermente inferiore ai -40mV.

Reobase e cronassia

Per valutare l'eccitabilità di un substrato si usano due parametri: **reobase** e **cronassia**.

- Reobase: è l'intensità minima di stimolazione da applicare per un tempo di $5 \div 6\tau$ necessaria per provocare una risposta attiva.

- Cronassia: una volta misurato il reobase, si misura la cronassia, cioè il tempo minimo di applicazione di uno stimolo ampio il doppio del reobase per provocare una risposta attiva.

Osservazione 2.12 (Patologia). In alcune patologie, stimoli lenti o non sufficientemente intensi non consentono di raggiungere il valore soglia, e quindi produrre una risposta attiva.

Esperimento di Hodgkin e Huxley

L'esperimento di Hodgkin e Huxley si propone di comprendere quali correnti ioniche sono alla base del potenziale d'azione, sfruttando la legge generalizzata di Ohm. Posizionando le due coppie di elettrodi come descritto prima si può registrare potenziale elettrico di membrana e, contemporaneamente, la corrente di membrana (voltage clamp).

L'esperimento è condotto su un assone di calamari in diverse condizioni.

- $[Na^+]_e > [Na^+]_i$. Equilibrio di Nernst: $E_{Na} = +66$ mV. (Fisiologico);
- $[Na^+]_e = [Na^+]_i$. Equilibrio di Nernst: $E_{Na} = 0$ mV.
- $[Na^+]_e < [Na^+]_i$. Equilibrio di Nernst: $E_{Na} = -30$ mV.

Portando il potenziale dal riposo di -60mV a 0mV, nella condizione (A), si osserva una corrente di sodio inizialmente entrante e, successivamente, diventa uscente. Per capire quali ioni inducono questa corrente, si veda la condizione (B). In questo caso la concentrazione esterna ed interna è identica, dunque il potenziale di Nernst è nullo e allora nessuna forza sostiene il flusso degli ioni di sodio. Non si osserva infatti più la corrente entrante (picco negativo), ma solo quella uscente, lenta e crescente. Da ultimo, nella condizione (C), invertendo le concentrazioni di sodio intra- ed extracellulare, il potenziale di equilibrio di Nernst del sodio è -30 mV. Portando il potenziale di membrana a 0 mV, la f.e.m. del sodio diventa dunque +30 mV, inducendo una corrente uscente.

L'inversione della corrente di sodio da entrante a uscente, nonostante i canali siano ancora aperti (conduttanza invariata), conferma che la precedente corrente entrante era dovuta al sodio. Un esperimento simile è stato condotto per identificare lo ione responsabile della corrente uscente.

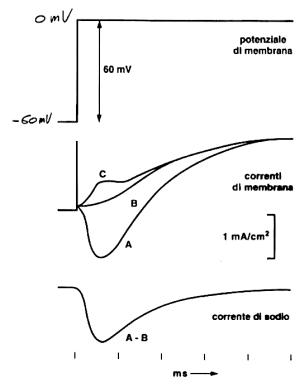


Figura 2.11: Esperimento di Hodgkin e Huxley.

2.6 Canali Ionici e Classificazione

Il passaggio di corrente ionica che contribuisce al potenziale di riposo avviene tramite canali ionici voltaggio-dipendenti, uno dei vari tipi di canali presenti

nelle cellule nervose. I canali ionici si classificano secondo due criteri principali:

- In base allo **ione permeante**.
 - **Specifici**: selettivi per uno ione, in base ai residui amminoacidici che formano il filtro di selettività nel canale. Esempi includono canali per sodio, calcio, potassio e cloro.
 - **Aspecifici**: permettono il passaggio di più ioni (es. sodio e potassio, oppure sodio, calcio e potassio).
- In base alla **modalità di apertura**.
 - **Canali di perdita (leak)**: sempre aperti, mantengono il potenziale di riposo.
 - **Ligand-gated**: si aprono quando legano specifiche molecole intracellulari (es. cAMP, cGMP, ATP) o extracellulari (ATP, GTP, Ca^{++}).
 - **Voltaggio-dipendenti**: si aprono quando il potenziale di membrana raggiunge un valore critico.
 - **Meccanici (stretch-activated)**: attivati da variazioni meccaniche nella membrana (es. nei neuroni ipotalamici sensibili all'osmolarità).
 - **Heat-activated**: percepiscono variazioni di temperatura, agendo in un range tra 5° e 45°C, permettendo la regolazione della temperatura corporea; sopra i 45°C per identificare stimoli dolorosi.

Canali Na^+ Voltaggio-Dipendenti

I canali Na^+ voltaggio-dipendenti mostrano lievi variazioni a seconda del tessuto in cui si trovano, un aspetto rilevante in farmacologia. Tuttavia, il loro funzionamento generale è simile. La soglia per l'apertura dei canali Na^+ è -40 mV, e una volta raggiunto tale potenziale, essi si aprono permettendo l'ingresso di Na^+ nella cellula. Questo ingresso depolarizza ulteriormente la membrana, cercando di portare il potenziale di membrana al potenziale di equilibrio del sodio (+66 mV).

L'**inibizione** dei canali Na^+ ha effetti potenzialmente letali. Alcune tossine, come la tetrodotossina (TTX) e la saxitossina (STX), bloccano i canali a concentrazioni micromolari. Degli anestetici locali come lidocaina, procaina e tetracaina, si comportano in modo simile, ma a concentrazioni più elevate (millimolari) e in modo controllato.

I canali Na^+ presentano due porte con **cinetiche** differenti: una **porta di attivazione** ed una **porta di inattivazione** con velocità differenti. In condizioni di riposo (-70 mV), la porta di attivazione è chiusa, mentre quella di inattivazione è aperta: non c'è flusso. Durante la depolarizzazione, a -55 mV (valore soglia), la porta di attivazione si apre rapidamente, permettendo il flusso di ioni Na^+ ,

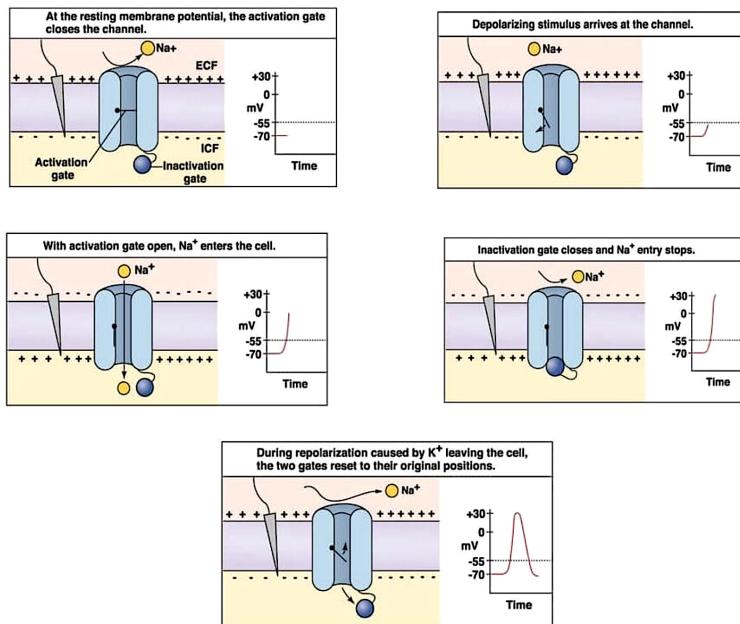


Figura 2.12: Ciclo di apertura-inattivazione-chiusura di un canale sodio-voltaggio dipendente.

mentre la porta di inattivazione lentamente si chiude. Dopo 0,2-0,3 s, la porta di inattivazione si è chiusa completamente, impedendo ulteriori flussi ionici (Figura 2.12) attraverso il canale, che ora si trova nello stato **inattivo**. Durante la ripolarizzazione, non appena si supera il valore soglia, la porta di attivazione si chiude e la porta di inattivazione si riapre lentamente. Fintantoche il ciclo non è terminato, si dice che il canale è in periodo **refrattario**.

I canali Na^+ possono essere in tre stati: **aperti**, **inattivi o chiusi**. Il passaggio da uno stato all'altro segue un ordine preciso: da aperto a inattivo, e poi a chiuso. Questo processo è fondamentale per l'eccitabilità neuronale e la conduzione del potenziale d'azione.

Canali K^+ Voltaggio Dipendenti

I canali K^+ sono tra i più antichi comparsi nelle membrane cellulari dei prototzoi e, nel corso dell'evoluzione, si sono ampiamente differenziati. Sebbene esistano circa 10-12 famiglie con diverse varianti (4-5 per ciascuna famiglia), per semplicità possiamo approssimarli a un unico tipo.

Come i canali Na^+ , anche i canali K^+ giocano un ruolo cruciale nell'eccitabilità cellulare e, di conseguenza, sono bersagli di tossine e farmaci (4AP: 4-amminopiridina, TEA: tetraetilammonio, α e β -conotoxin: conus spp.). Que-

sti canali sono particolarmente importanti nella fase di ripolarizzazione della membrana, poiché il potenziale di equilibrio del K⁺ è di circa -97 mV. Quando i canali K⁺ si aprono, permettono il flusso di potassio verso l'esterno della cellula, facilitando la ripolarizzazione.

La soglia per l'apertura dei canali K⁺ voltaggio dipendenti è -40 mV, simile a quella dei canali Na⁺ voltaggio dipendenti.

Canali Ca²⁺ Voltaggio Dipendenti

I canali Ca²⁺ voltaggio dipendenti svolgono un ruolo cruciale sia a livello nervoso che muscolare. Nel cuore, ad esempio, sono fondamentali per la regolazione del battito cardiaco, mentre nel muscolo scheletrico e liscio, il calcio funge da mediatore tra lo stimolo elettrico (depolarizzazione della membrana) e la risposta metabolica (contrazione muscolare). La concentrazione intracellulare di calcio a riposo è mantenuta molto bassa, per garantire che qualsiasi aumento di Ca²⁺ in seguito a uno stimolo sia rapidamente percepito dai recettori intracellulari.

I canali Ca²⁺ sono suddivisi in diverse famiglie, ognuna con una distribuzione specifica a seconda del tessuto. In passato, il gruppo R raccoglieva i canali che resistevano ai blocanti specifici; tuttavia, con l'avanzamento delle tecniche di analisi genetica, i canali del gruppo R sono stati ridistribuiti nelle altre categorie.

Alcuni composti farmacologici possono influenzare l'attività dei canali Ca²⁺. Tra questi:

- **Verapamil e Diltiazem:** Questi farmaci vengono usati per rallentare la trasmissione delle informazioni nel sistema nervoso centrale, particolarmente in condizioni neurologiche o psichiatriche. Riducono l'afflusso di calcio, abbassando l'eccitabilità neuronale.
- **Metalli pesanti (es. Cadmio):** A concentrazioni micromolari, il cadmio può sostituire il calcio e bloccare i canali Ca²⁺ voltaggio dipendenti, agendo in maniera simile a tossine.
- **Bay-K 8644:** Questo composto modula i canali Ca²⁺, prolungando il loro tempo di apertura, aumentando così la concentrazione di calcio intracellulare e, di conseguenza, la forza contrattile delle cellule muscolari.

2.6 Fasi del Potenziale d'Azione

Il potenziale d'azione rappresenta uno stimolo che viaggia nelle fibre nervose, in particolare nel sistema nervoso periferico. Questo processo si sviluppa in

diverse fasi distinte, descritte anche in Figura 2.13:

Fase Passiva Si parte dal *potenziale di riposo* a circa -70 mV. Durante questa fase, si verifica una stimolazione che porta il potenziale di membrana alla soglia di attivazione. Fino a che il potenziale è sotto la soglia, il sistema segue una *cinetica passiva*, governata dalla costante di tempo, conducendo a una *depolarizzazione passiva*. Una volta raggiunta la soglia, si innesca la fase di spike.

Fase di Spike Conosciuta anche come *potenziale a punta*, questa fase è caratterizzata da una rapida depolarizzazione seguita da una fase di ripolarizzazione. La fase di depolarizzazione è contraddistinta dall'apertura dei canali Na^+ voltaggio-dipendenti, che aumentano il potenziale di membrana fino a circa +40 mV. Il potenziale non raggiunge i +66 mV (potenziale di equilibrio del sodio) perché le porte di inattivazione dei canali Na^+ si chiudono prima.

Fase Positiva La fase di ripolarizzazione inizia con l'inattivazione dei canali Na^+ e viene velocizzata dall'apertura lenta dei canali K^+ , che iniziano ad attivarsi a -40 mV. Questo processo tende a riportare il potenziale di membrana verso il potenziale di equilibrio del potassio (-97 mV).

Dopo la ripolarizzazione, i canali K^+ si chiudono lentamente. Di conseguenza, la membrana si iperpolarizza superando persino il potenziale di riposo e avvicinandosi al potenziale di equilibrio del K^+ (-97 mV). In alcune cellule ricche di canali K^+ , la membrana raggiunge effettivamente questo valore. Dopo circa 2 ms, la membrana inizia a depolarizzarsi nuovamente, tornando gradualmente al potenziale di riposo.

A questo punto, il potenziale d'azione può terminare o, nel caso del sistema nervoso periferico, continuare attraverso due ulteriori fasi, il potenziale postumo negativo e il potenziale postumo positivo.

Potenziale Postumo Negativo Tra 1 e 2 ms, si osserva una massiccia fuoriuscita di K^+ dalla cellula, che rimane confinata nella guaina mielinica degli assoni periferici. Questo accumulo di K^+ aumenta la concentrazione extracellulare di potassio, e ciò comporta un lieve aumento del potenziale di membrana, secondo la legge di Goldman. Le pompe Na^+/K^+ accelerano quindi il loro turnover per ripristinare l'equilibrio di membrana.

Potenziale Postumo Positivo Il bilancio della pompa Na^+/K^+ provoca un ulteriore effetto iperpolarizzante, poiché espelle tre ioni Na^+ per ogni due K^+ immessi. Questo causa un'ulteriore leggera oscillazione sotto il potenziale di riposo, prima che la membrana ritorni al suo valore di -70 mV grazie all'azione della pompa Na^+/K^+ .

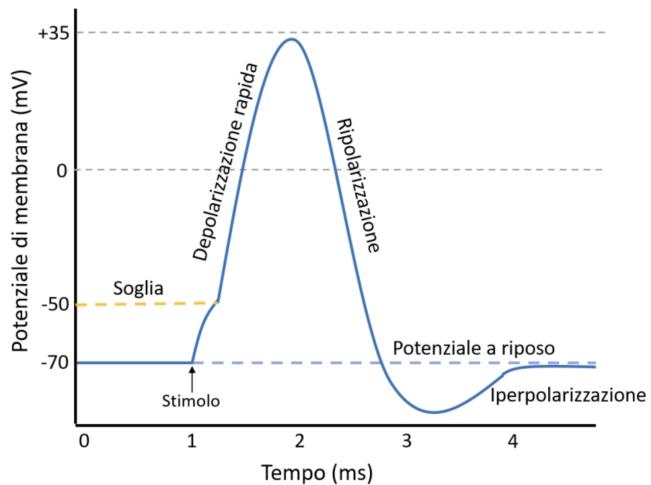


Figura 2.13: Fasi del potenziale d'azione.

Osservazione 2.13 (Confronto sistema nervoso centrale e periferico). Nel sistema nervoso centrale, i potenziali postumi negativo e positivo non si verificano. Invece delle guaine mieliniche, che trattengono il K^+ , il sistema nervoso centrale dispone degli astrociti, che sequestrano il K^+ e lo ridistribuiscono alle aree inattive per mantenere costante la concentrazione extracellulare di potassio. Questo previene la formazione di potenziali postumi, che interferirebbero con la trasmissione del segnale.

Nel sistema nervoso periferico, invece, l'informazione viene trasmessa principalmente attraverso la fase di spike, e quindi successive depolarizzazioni e iperpolarizzazioni non alterano il segnale trasmesso.

2.6 Ciclo di Hodgkin

Il ciclo di Hodgkin descrive le fasi del potenziale d'azione ed è un modello puramente descrittivo. Questo ciclo rappresenta uno dei pochi esempi di retroazione positiva (feedback positivo), un meccanismo raro nel corpo umano dove prevalgono sistemi a feedback negativo per mantenere l'omeostasi. I sistemi a retroazione positiva sono usati per spostare l'equilibrio del sistema da un valore all'altro, incrementando l'azione di ogni passaggio successivo.

Nel ciclo di Hodgkin, durante la fase di *spike*, tutto ha inizio da una depolarizzazione iniziale che porta il potenziale di membrana a soglia. A questo punto si aprono i canali Na^+ voltaggio-dipendenti, il che causa un'ulteriore depolarizzazione oltre soglia, incrementando il numero di canali Na^+ aperti, e così via. Per questo motivo, in pochi millisecondi si raggiunge il picco di depolarizzazione.

Alla soglia di -40 mV iniziano ad aprirsi anche i canali K^+ , che si apriranno

completamente quando il potenziale di membrana arriva a +40 mV. Successivamente, questi fenomeni daranno inizio alla ripolarizzazione della membrana.

Un aspetto clinico e funzionale interessante è che il valore soglia può "accomodarsi", cioè modificarsi in base alla velocità con cui si raggiunge la soglia. Questo accade perché le porte di inattivazione dei canali K^+ non hanno una soglia propria per iniziare a muoversi; risultano essere più aperte quanto più il potenziale è negativo e più chiuse quanto più il potenziale diventa positivo.

Le porte di inattivazione dei canali K^+ hanno una parziale carica positiva, quindi se il potenziale raggiunge la soglia troppo lentamente, i canali K^+ possono inattivarsi prima di aprirsi. Questa corrente di K^+ può essere accomodata (inattivata) anche senza farmaci, semplicemente attraverso stimoli lenti. Ad esempio, nelle cellule di Purkinje del cervelletto, mantenendo la cellula iperpolarizzata per un sufficiente numero di millisecondi, il potenziale soglia può scendere da -40 mV a -60 mV.

2.6 Esempi di Potenziali in Altri Tipi Cellulari

Diversi tipi cellulari producono potenziali d'azione con caratteristiche diverse, legate alla funzione delle cellule stesse.

Potenziale Neuronale

Nelle cellule neuronali, il potenziale d'azione ha una durata maggiore rispetto ad altri tipi cellulari, a causa dell'assenza di canali K^+ , il che comporta una ripolarizzazione più lenta (Figura 2.14, in alto). La fase di spike può durare molto oltre 1 ms.

Potenziale nei Sistemi Recettoriali

Nei sistemi recettoriali, sono presenti canali K_{Ca} , che non sono voltaggio dipendenti, ma si aprono in base alla concentrazione intracellulare di calcio. Questi canali prolungano la fase positiva. Nel grafico, l'attogramma mostra come la frequenza di scarica diminuisca nel tempo a fronte di uno stimolo costante, fenomeno noto come *adattamento recettoriale*. Questo meccanismo, nel muscolo cardiaco, prolunga la sistole da 150 a 300 ms, mentre senza i canali Ca_L , durerebbe solo 1 ms.

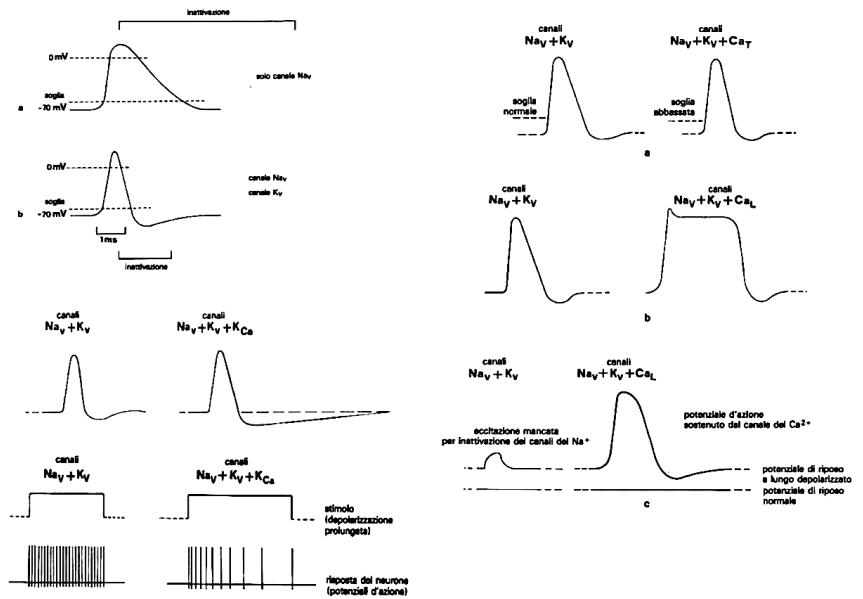


Figura 2.14: Modulazione di diversi potenziali d'azione.

2.6 Refrattarietà

Un potenziale d'azione può non essere generato se la cellula nervosa è in una fase di refrattarietà, che può essere di due tipi.

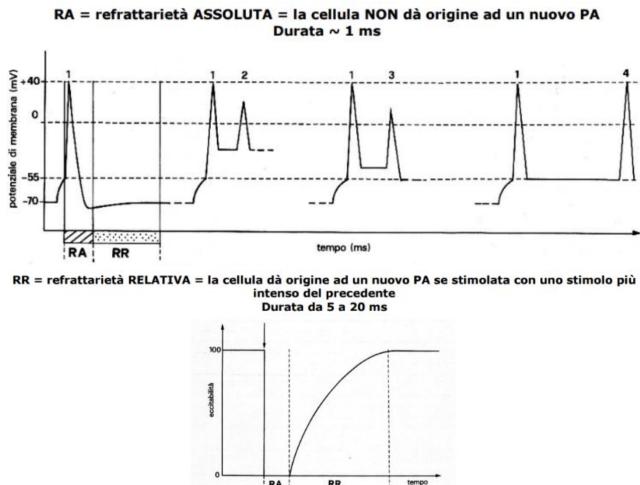


Figura 2.15: Refrattarietà dei potenziali d'azione.

Refrattarietà Assoluta

Durante la fase di spike, non è possibile generare un nuovo potenziale d'azione, indipendentemente dall'intensità dello stimolo, poiché i canali Na^+ sono già aperti o inattivati.

Refrattarietà Relativa

Dopo la fase di spike, man mano che si esce dalla fase refrattaria assoluta, è possibile generare un nuovo potenziale d'azione con uno stimolo più intenso del precedente, poiché alcuni canali Na^+ sono nuovamente disponibili. Tuttavia, la membrana si trova in uno stato iperpolarizzato, richiedendo quindi uno stimolo maggiore per raggiungere la soglia.

La durata della refrattarietà relativa dipende dal numero di canali Na^+ chiusi e riapribili dopo lo spike, oltre alla presenza di canali Ca^{2+} e K^+ nella membrana cellulare.

L'eccitabilità della membrana raggiunge il 100% prima della fase di spike e dopo la refrattarietà relativa, mentre è pari a 0% durante la fase di spike e la refrattarietà assoluta, aumentando progressivamente durante la refrattarietà relativa.

2.7 PROPAGAZIONE DEL POTENZIALE DI AZIONE

Se è indispensabile che i neuroni sappiano generare il potenziale d'azione, è altrettanto importante che il potenziale stesso possa propagarsi lungo l'assone, con il compito di trasmettere segnali che devono essere captati da cellule eccitabili di origine neuronale e non, come le fibre muscolari.

La costante di spazio relativamente corta, sommata all'esigenza di propagare il potenziale per distanze lunghe (anche oltre il metro), pone la questione di come ciò possa avvenire, e soprattutto avvenire in modo efficiente, rispettando vincoli richiesti dalla selezione evolutiva che chiede segnali molto rapidi. La propagazione puramente passiva del potenziale d'azione non garantisce che questo possa viaggiare da una parte all'altra dell'assone, anche se breve. È necessario, dunque, ottimizzare la costante di spazio e trovare modi efficienti per rigenerare il potenziale d'azione lungo il percorso.

Osservazione 2.14. La propagazione passiva (elettronica) non supera $1-2\lambda$, all'incirca 1mm. Il PA deve dunque necessariamente autopropagarsi.

In natura si sono evolute parallelamente due strutture strategiche per rendere la costante di spazio il più lunga possibile e velocizzare la propagazione del segnale: le **fibre amieliniche** (con le loro varie dimensioni) e le **fibre mieliniche**.

2.7 Le Fibre Mieliniche e Amieliniche

Si consideri la Figura 2.16. A sinistra si vede una sezione del nervo misto di calamaro dove la cavità in mezzo è costituita da un assone “gigante” di calamaro, lo stesso usato da Hodgkin e Huxley per i loro esperimenti proprio perché, essendo caratterizzato da un diametro di 1-2 mm, risulta facilmente utilizzabile a scopo sperimentale. La strategia di avere una sezione così grande deriva dal fatto che la resistenza citoplasmatica (R_c) a queste dimensioni risulta molto bassa e, così facendo, la costante di spazio (Equazione 2.8), assume valori più consistenti. Ad una costante di spazio maggiore corrisponde, poi, una velocità di propagazione più grande.

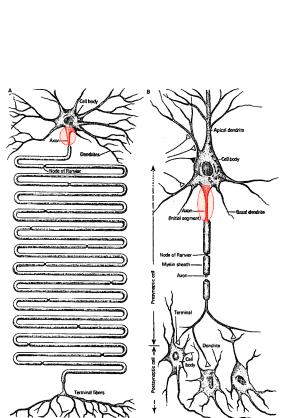


Figura 2.17: Lunghezze degli assoni a confronto.

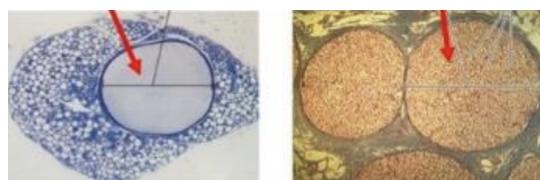


Figura 2.16: Confronto fibra amielinica di calamaro (sinistra), e nervi umani mielinizzati (destra).

Questo è un assone motore e serve al calamaro per fuggire dai suoi predatori: di conseguenza è molto importante che esso risponda in termini efficaci. Il nostro corpo, tuttavia, chiede dimensioni contenute e, se si vuole allo stesso tempo arricchire il sistema nervoso di tante funzioni, risulta necessario formare più vie di comunicazione in parallelo. Non si può dunque fare affidamento su assoni così grandi.

Nella Figura 2.16, a destra, troviamo un preparato istologico che raffigura una sezione di nervi mielinizzati misti in cui contemporaneamente passano centinaia o migliaia di vie di comunicazione in parallelo. La sezione degli assoni da cui sono composti risulta molto minore rispetto a quella dell'assone amielinico gigante di calamaro, tanto che se essi avessero la stessa dimensione, il nervo raggiungerebbe un diametro di 16 mm. All'interno di queste vie, inoltre, la velocità di propagazione è estremamente elevata, nonostante il ridotto diametro. Ci si aspetta dunque che la mielina svolga un ruolo fondamentale nella propagazione del segnale elettrico.

La Conduzione nelle Fibre Amieliniche

Il corpo umano, come quello di tanti vertebrati, ha comunque conservato le fibre non mieliniche per svolgere quelle funzioni nelle quali il fattore velocità non è fondamentale, mentre nel resto del sistema nervoso possediamo fibre mieliniche.

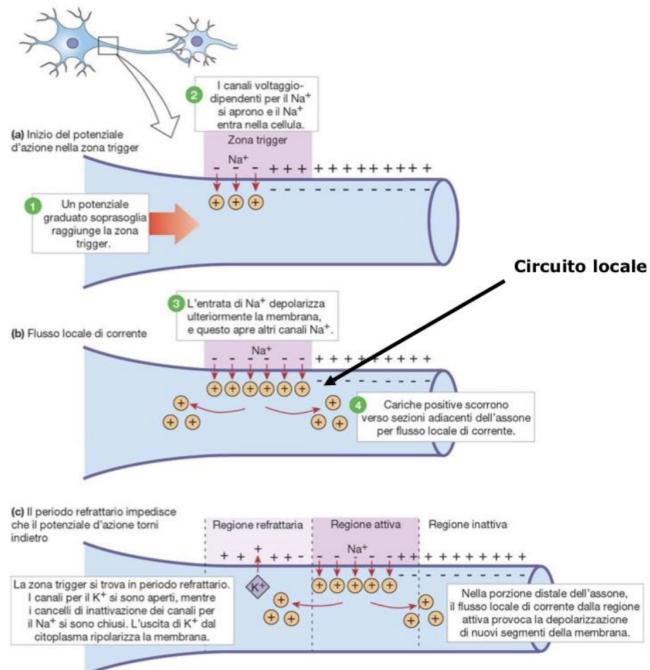


Figura 2.18: Conduzione in fibre non mieliniche.

Nella Figura 2.18 si può osservare la rappresentazione schematica di una fibra amielinica. A sinistra è raffigurato il cono di emergenza, seguito dal soma, e più a destra si vede l'inizio dell'assone. Quest'ultima porzione è caratterizzata da una maggiore densità di canali del sodio voltaggio-dipendenti che, da quel punto in poi, sono ubiquitari sulla superficie assonale. I canali del sodio non sono dunque presenti a livello del soma e pure dei dendriti.

A livello del cono di emergenza, quando un fattore soprasoglia raggiunge la **zona di trigger**, i canali del sodio voltaggio-dipendenti si aprono, depolarizzando ulteriormente la membrana. Il sodio introdotto nell'assone scorre verso le zone adiacenti dove la densità di carica è minore, sia verso il soma, sia verso la parte distale dell'assone. A partire dalla regione di trigger si generano dunque due potenziali d'azione che si propagano in due direzioni opposte, di cui una sola è desiderata. Solo uno però prosegue lungo l'assone. Infatti, nel soma non ci sono canali del sodio voltaggio-dipendenti, che quindi non sono in grado di propagare il PA. La zona di trigger si propaga dunque distalmente nella **regione attiva**.

ne attiva, e diventa **regione refrattaria**, in cui i canali del sodio si chiudono, mentre quelli del potassio si aprono e ripolarizzano la membrana.

La **refrattarietà assoluta** dell'assone è una fase in cui una porzione della membrana non può generare un nuovo potenziale d'azione, indipendentemente dalla forza dello stimolo applicato. Questa condizione si verifica immediatamente dopo un potenziale d'azione, quando i canali del sodio voltaggio-dipendenti sono inattivati e non possono riaprire. Durante questa fase, la membrana è incapace di rispondere a ulteriori stimoli, garantendo che il potenziale d'azione si propaga solo in avanti lungo l'assone, evitando la propagazione per depolarizzazione retrograda. Questo fenomeno è fondamentale per mantenere l'unidirezionalità del segnale elettrico e prevenire interferenze tra i potenziali successivi.

Osservazione 2.15. Nel caso dell'assone del calamari, la costante di spazio è ottimizzata per massimizzare l'estensione delle regioni in cui viene generato il PA, sebbene sia comunque inferiore a un millimetro. Pertanto, in un assone lungo un metro, sono necessari migliaia di potenziali d'azione per garantire la propagazione. Sebbene ogni potenziale si generi rapidamente (circa 0,2 millisecondi), la moltiplicazione di questi eventi lungo l'intero assone rallenta la propagazione complessiva, rendendola relativamente lenta rispetto alla scala cellulare, anche se ancora efficace quando non è richiesta la massima velocità.

La conduzione nelle fibre mieliniche

Le fibre mieliniche sono caratterizzate dalla presenza della **guaina** mielinica, una struttura lipidica – quindi isolante – fornita agli assoni da due tipi di cellule diverse, a seconda che si parli di neuroni del Sistema Nervoso Centrale (SNC) o del Sistema Nervoso Periferico (SNP). Nel SNC la guaina di mielina è fornita dagli **oligodendrociti**, cellule che avvolgono più assoni neuronali mielinizzandoli contemporaneamente, mentre nel SNP ci sono le cellule di **Schwann**, una per ogni manicotto mielinico. La mielina è avvolta a spire strette attorno all'assone. L'ambiente extracellulare, di conseguenza, non è più a disposizione diretta della membrana dell'assone che sta al di sotto della guaina mielinica, e la sua presenza determina un incremento di resistenza di membrana (R_m) e una diminuzione della sua capacità.

Nonostante la presenza di una guaina mielinica continua, la propagazione passiva del potenziale d'azione (PA) non è possibile, poiché la costante di spazio è limitata a 1-2 mm. Per questo motivo, la guaina mielinica si interrompe periodicamente in corrispondenza dei **nodi di Ranvier**, dove sono presenti i canali del sodio voltaggio-dipendenti necessari per rigenerare il PA.

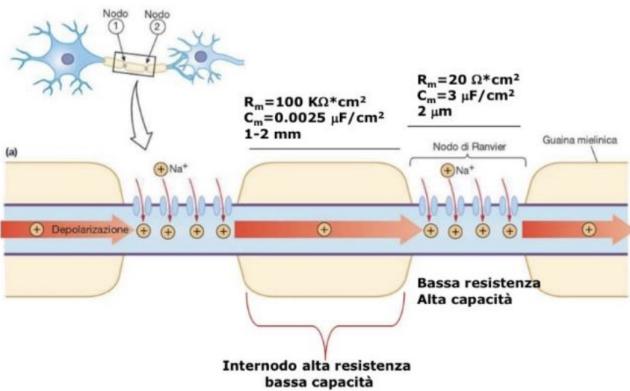


Figura 2.19: Conduzione in fibre mieliniche.

I canali del potassio voltaggio-dipendenti sono localizzati solo all'inizio degli internodi adiacenti, dove le spire di mielina sono meno compatte, contribuendo a una fase di ripolarizzazione più prolungata. Il PA si genera in un nodo di Ranvier e la depolarizzazione attraversa l'internodo, raggiungendo la soglia del nodo successivo. Ciò consente di ridurre il numero di PA necessari, accelerando così la propagazione del segnale, in un meccanismo noto come **conduzione saltatoria**. Infatti, dato che la resistenza di membrana aumenta molto, ma la capacità diminuisce relativamente di più, la costante di tempo ($\tau = R_m C_m$) diminuisce.

Patologie e conduzione mielinica

In alcune patologie, la guaina mielinica delle fibre nervose può deteriorarsi o scomparire quasi totalmente. In queste circostanze, i nodi di Ranvier restano stabili, e i canali sodio voltaggio-dipendenti non si distribuiscono uniformemente lungo l'assone, a causa di molecole che li trattengono.

Pertanto, il potenziale d'azione deve ugualmente saltare da un nodo all'altro. Tuttavia, la costante di spazio è – senza più la guaina mielinica – pari a circa 1-2 micron, insufficiente per portare a soglia il nodo successivo. Senza il ripristino della mielina e con i canali sodio intrappolati, la conduzione del potenziale d'azione può dunque interrompersi, causando perdita di sensibilità, mobilità compromessa e, nei casi gravi, insufficienza respiratoria o altre funzioni vitali. Questa degradazione colpisce in particolare le fibre mieliniche del sistema nervoso periferico (SNP), mentre le fibre non mieliniche non mostrano effetti significativi.

Osservazione 2.16 (Il guadagno di velocità nelle fibre mieliniche). Il guadagno di velocità nelle fibre mieliniche non è sempre conveniente. Si dimostra sperimentalmente che la velocità di propagazione del potenziale nei due tipi di fibre, mieliniche ed amieliniche, segue due diverse leggi:

- fibre mieliniche: $V \propto d$;
- fibre non mieliniche: $V \propto \sqrt{d}$,

dove d è il diametro della fibra. Tracciando queste due leggi in un grafico, con la velocità di propagazione (V) sull'asse delle ordinate e il diametro della fibra (d) sull'asse delle ascisse, si può osservare che per diametri inferiori al micron la velocità di conduzione delle fibre non mieliniche è maggiore rispetto a quella delle fibre mieliniche. Pertanto, la mielina risulta un vantaggio solo per diametri superiori al micron.

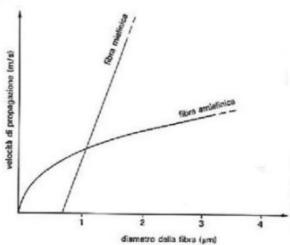


Figura 2.20: Il vantaggio nella velocità di conduzione delle fibre mieliniche è raggiunto oltre il micron di diametro.

Fibra	Velocità	Meccanismo	Diametro tipico
Mielinica	5 - 120 m/s	Saltazione	1 - 20 μm
Amielinica	0.5 - 2 m/s	Conduzione continua	0,5 - 1 μm

Tabella 2.2: Confronto velocità e meccanismo di conduzione nelle fibre mieliniche e amieliniche, in relazione al loro diametro.

2.7 Classificazione delle fibre mieliniche

Le fibre mieliniche possono essere classificate in base diverse caratteristiche. Oltre alla distinzione mieliniche e non, in Figura 2.21 si può osservare la classificazione **generale** e quella delle **fibre sensoriali**.

Nella classificazione generale:

- le fibre amieliniche:
 - **Fibre C**: hanno Velocità ridotta (0,5-2 m/s), sono responsabili della trasmissione del dolore cronico.
- mentre le fibre mielinizzate:
 - **Fibre A α** : diametro fino a 20 μm , velocità fino a 120 m/s (432 km/h). Queste fibre sono associate alle afferenze dei fusi neuromuscolari.
 - **Fibre A β** : Coinvolte nella trasmissione sensoriale tattile e propriocettiva.
 - **Fibre A γ** .
 - **Fibre A δ** : Velocità di conduzione più lenta (6-30 m/s), coinvolte nella trasmissione del dolore acuto.

Si noti che la fibra più veloce è quella dei fusi neuromuscolari, dunque non è una efferenza, bensì una afferenza. Quindi i motoneuroni α non sono le fibre più veloci che possediamo.

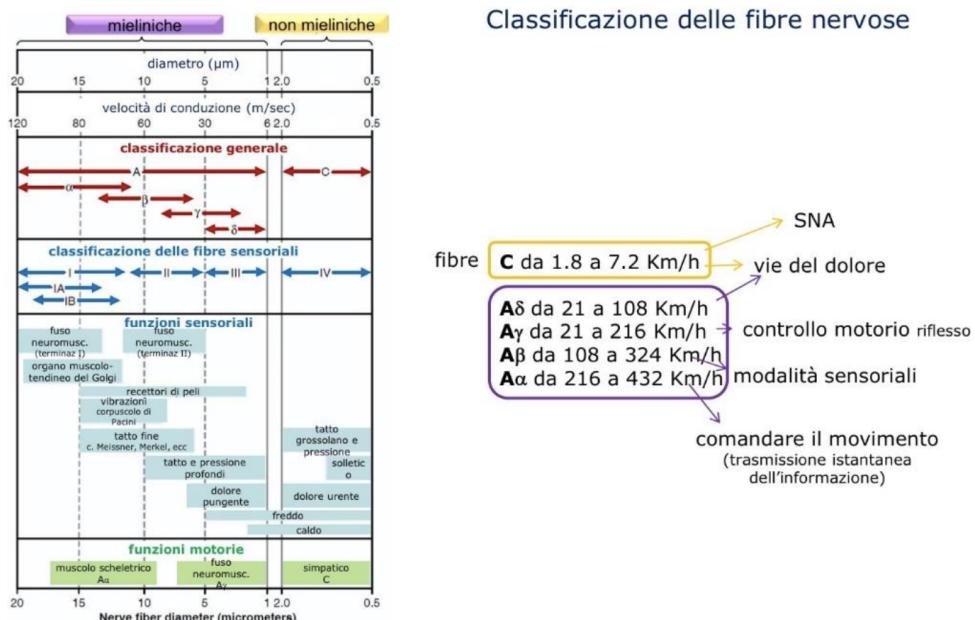


Figura 2.21: Classificazione fibre mieliniche.

Per quanto riguarda la classificazione per afferenze sensoriali, si utilizzano i numeri romani per 4 sottoclassi (I, II, III, IV), dove la quarta è dedicata alle fibre non mieliniche. La classe I viene ulteriormente suddivisa in IA, per le afferenze principali, IB per quelle secondarie.

Osservazione 2.17 (Velocità di conduzione e funzione).

- I motoneuroni A_α sono le fibre che comandano la contrazione del muscolo scheletrico.
- Le fibre A_β comandano la sensibilità, ad eccezione del dolore, che è trasportato dalle fibre più lente A_δ e C.
- Le fibre A_γ sono rappresentate dai motoneuroni γ.

La funzionalità riflette la velocità di conduzione del segnale: la pressione evolutiva ha selezionato vie che consentono un tempo di elaborazione coerente con lo stimolo che gestiscono. Inoltre, tutti i neuroni che possediamo lavorano tendenzialmente in parallelo: solo al massimo tre neuroni si trovano in serie lungo una via, per minimizzare i tempi di trasmissione dell'informazione.

2.8 SINAPSI

L'informazione mediata dal potenziale d'azione occorre essere scambiata a livello delle terminazioni nervose. Questo compito è svolto dalle **sinapsi**, che si distinguono in sinapsi **elettriche** e **chimiche**, a seconda del meccanismo di tra-

smissione. Le sinapsi sono anche chiamate **bottoni sinaptici**, parti specializzate della terminazione assonale.

Figura 2.22 riassume le principali differenze tra sinapsi elettriche e chimiche. Quest'ultime sono in particolare più lente, in quanto il segnale deve essere convertito da elettrico a chimico, e viceversa.

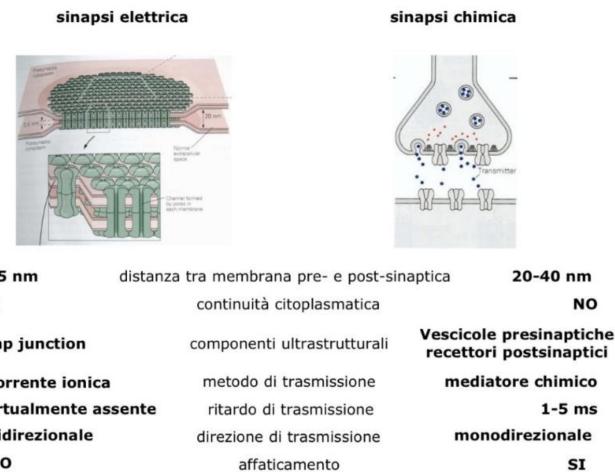


Figura 2.22: Confronto sinapsi elettriche e chimiche.

Osservazione 2.18 (Distribuzione delle sinapsi chimiche nel feto e nell'adulto). Nell'adulto c'è una netta maggioranza di sinapsi chimiche. Quelle elettriche sono proprie del sistema nervoso fetale e in alcuni tessuti di tipo non nervoso dell'adulto, come quello muscolare cardiaco.

2.8 Confronto sinapsi chimiche ed elettriche

I due tipi di sinapsi sono differenziati da alcune caratteristiche. Dato che il tessuto nervoso non è sinciziale, ciascun neurone mantiene la sua identità spaziale e metabolica. Dunque, per far comunicare due cellule adiacenti occorre attraversare uno **spazio extracitoplasmatico**.

- Nelle sinapsi elettriche, lo spazio intermembrana è sottile (3÷5 nm).
- Nelle sinapsi chimiche, lo spessore è 10 volte superiore (20 ÷ 40 nm).

La **continuità con il citoplasma** è un altro fattore fondamentale.

- Nelle sinapsi elettriche c'è una struttura proteica che consente il passaggio non solo di ioni ma anche di piccoli nucleotidi fino alle dimensioni del glucosio. Quindi, cellule unite da sinapsi elettriche non sono unite solo dallo scambio di informazioni, ma possono sincronizzarsi dal punto di vista me-

tabolico qualora questi messaggeri intracellulari siano in grado di avviare o bloccare certe vie. Si veda il tessuto cardiaco.

Osservazione 2.19. Può risultare problematico se sono mediati i segnali per l'apoptosi: da un evento ischemico di un nucleo iniziale, la degradazione cellulare si propaga a quelle adiacenti, mediante gap junction.

- Nelle sinapsi chimiche i due citoplasmi sono ben separati tra loro e non c'è uno scambio diretto di metaboliti.

Anche nelle **componenti ultrastrutturali** c'è una grande differenza:

- A livello di sinapsi elettrica si ha la gap junction e questo sistema di giunzione è fatto da proteine (connessoni) che sono state formate per ciascuna metà dalla cellula corrispondente, poi successivamente giustapposte;
- A livello delle sinapsi chimiche la situazione è più complessa: si hanno vescicole di neurotrasmettore, un insieme di proteine e canali ionici nella parte presinaptica, uno spazio inter-sinaptico e poi i recettori per i neurotrasmettitori che si trovano sulla membrana dell'altra cellula (post-sinaptica).

La **tipologia di trasmissione** è differente:

- Nelle sinapsi elettriche abbiamo una corrente ionica che passa da una cellula all'altra;
- Nelle sinapsi chimiche si deve avere il mediatore chimico.

Le diverse caratteristiche elencate si riflettono nella diversa trasmissione del segnale:

Ritardo di trasmissione

- Nelle sinapsi di tipo elettrico non c'è perdita di tempo, sono istantanee;
- Nelle sinapsi chimiche i passaggi di conversione e diffusione del neurotrasmettore nello spazio inter-sinaptico portano via 1-5 ms. Questo ritardo è fondamentale perché consente la monodirezionalità.

Direzione di trasmissione

- La sinapsi elettrica è bidirezionale. Ci sono esempi di sinapsi che fanno eccezione, ma più spesso la prima delle due cellule che modifica il potenziale di membrana trasmette la corrente all'altra. È importante per le cellule cardiache poter trasmettere il segnale in entrambi i sensi poiché, così facendo, si ha la possibilità di evitare blocchi e si può così garantire la sincronia. Quando una cellula del miocardio si attiva, si attivano tutte in questa modalità;
- Nella sinapsi chimica la direzione di trasmissione è unidirezionale ossia, salvo eccezioni, solo una delle cellule ha le vescicole di neurotrasmettore mentre l'altra ha il suo recettore e quindi l'informazione va per forza dalla cellula pre alla post-sinaptica. Questo è l'unico modo

per organizzare e regolare il flusso di informazioni.

- Affaticamento**
- Le sinapsi elettriche non si affaticano, continuano a funzionare;
 - Le sinapsi chimiche si possono affaticare. L'affaticamento consiste nel fatto che si può avere una carenza di neurotrasmettore e quindi possedere vescicole vuote che non possono trasmettere segnale.

2.8 Sinapsi chimiche

Le sinapsi chimiche sono caratterizzate da strutture altamente specializzate, tra cui vescicole contenenti neurotrasmettitori, canali ionici, lo spazio intersinaptico, recettori sulla membrana post-sinaptica e mitocondri. Questi ultimi sono fondamentali per fornire l'ATP necessaria per il funzionamento delle pompe che impacchettano i neurotrasmettitori nelle vescicole.

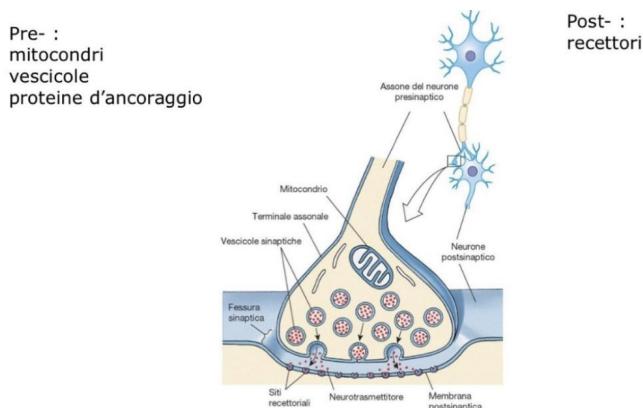


Figura 2.23: Componenti di una sinapsi chimica.

Le vescicole sinaptiche non sono tutte funzionalmente equivalenti. Sebbene tutte contengano un neurotrasmettore prevalente, la loro azione sulla cellula post-sinaptica può variare notevolmente. Questo implica che le vescicole possono avere effetti diversi a seconda del contesto e della specifica interazione sinaptica.

Le vescicole di neurotrasmettore sono suddivise in due pool funzionali principali:

- **Pool di rilascio:** Queste vescicole sono posizionate in prossimità della membrana presinaptica e sono pronte a riversare il contenuto di neurotrasmettore nello spazio sinaptico in risposta a un potenziale d'azione.
- **Pool di riserva:** Questo gruppo di vescicole si trova più distante dalla membrana e viene mantenuto in riserva per evitare l'affaticamento sinaptico.

tico. Le vescicole di questo pool sono ancorate all'actina dei microtubuli del citoscheletro.

Questa suddivisione funzionale garantisce una trasmissione sinaptica efficiente, permettendo alla sinapsi di rispondere rapidamente agli stimoli e, allo stesso tempo, di mantenere una riserva di neurotrasmettitori per prevenire l'esaurimento del segnale.

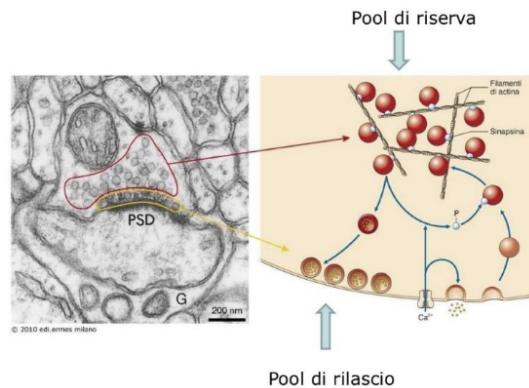


Figura 2.24: Pool di rilascio e riserva.

Riassunto – Elettrofisiologia

L'elettrofisiologia è comunemente studiata utilizzando il neurone come modello, ma i principi possono essere estesi anche ad altre cellule eccitabili come le cellule lisce, ghiandolari e striate scheletriche.

Il potenziale di riposo è una misura della differenza di potenziale elettrico tra l'interno e l'esterno di una cellula eccitabile in stato di riposo. Utilizzando un esperimento con due elettrodi, uno immerso in una soluzione fisiologica e l'altro a contatto con il neurone, è possibile misurare questa differenza. In condizioni di riposo, la differenza di potenziale (d.d.p.) è di **-70 mV**, indicando che l'interno del neurone è più negativo rispetto all'esterno, che per convenzione è considerato a 0 mV. Il mantenimento di questo potenziale è dovuto alla selettiva permeabilità della membrana cellulare agli ioni, con una maggiore permeabilità a **K⁺**, **Cl⁻** e una minore permeabilità a **Na⁺**.

Le leggi fisiche che regolano lo spostamento degli ioni attraverso la membrana possono essere descritte dalla legge generale dei flussi. Il flusso **J** è il prodotto della forza coniugata al flusso **X** per un coefficiente moltiplicativo **L**, espresso come $J = LX$. In un cilindro, il flusso attraverso una sezione infinitesimale può essere scritto come $J = cA \frac{dx}{dt}$, dove **c** è la concentrazione, **A** è l'area della sezione e $\frac{dx}{dt}$ è la velocità. All'equilibrio, il flusso è bilanciato dalla forza di attrito **R**, con $R = X$. Il coefficiente **U = 1/nf** rappresenta la mobilità ionica, che indica la capacità dello ione di attraversare la membrana.

La legge di **Toerell** esprime il flusso di una specie ionica per unità di superficie **A** come $J/A = cUX$, dove **c** è la concentrazione, **U** è la mobilità ionica e **X** è la forza coniugata al flusso.

Il potenziale elettrico di ogni io-

ne può essere espresso come energia elettrochimica $W = \mu = \mu_0 + RT \ln c + zFV$, dove **R** è la costante dei gas, **T** è la temperatura, **c** è la concentrazione, **z** è la valenza, **F** è la costante di Faraday e **V** è il potenziale elettrico. La forza associata a questa energia è conservativa e può essere espressa come $X = -\nabla W$.

L'**equazione di Nernst-Planck** è derivata dalla legge generale dei flussi e tiene conto dei gradienti chimici e elettrici. Essa è scritta come $J/A = -D \left(\frac{dc}{dx} + c \frac{zF}{RT} \frac{dV}{dx} \right)$, dove **D** è il coefficiente di diffusione.

La **legge di Henderson** descrive il potenziale elettrico generato da specie ioniche con diverse mobilità elettroforetica. L'equazione è $V = \frac{u^+ - u^-}{u^+ + u^-} \frac{RT}{zF} \ln \frac{c_1}{c_2}$, con **u** che rappresenta la mobilità elettroforetica. Tuttavia, questa equazione non sempre descrive accuratamente il potenziale osservato, come quello di -70 mV nel neurone, suggerendo la necessità di un'analisi più approfondita. Il **potenziale di equilibrio di Nernst** è dato dall'equazione $V = \frac{RT}{zF} \ln \frac{c_1}{c_2}$, che assume equilibrio quando il flusso netto è nullo.

Il **rappporto di Donnan** si verifica quando una membrana permeabile agli ioni, ma non alle proteine, crea uno squilibrio chimico e elettrico. Il rapporto di concentrazione **r_D** tra due scompartimenti è costante all'equilibrio, ma i modelli possono non riflettere completamente la realtà fisiologica. L'**equazione di Goldman-Hodgkin-Katz** estende l'equazione di Nernst includendo la permeabilità della membrana a più ioni. L'equazione è $V_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_{K^+}[K^+]_{ext} + P_{Na^+}[Na^+]_{ext} + P_{Cl^-}[Cl^-]_{in}}{P_{K^+}[K^+]_{in} + P_{Na^+}[Na^+]_{in} + P_{Cl^-}[Cl^-]_{ext}} \right)$ dove i coefficienti di permeabilità **P** riflettono la differente permeabilità della membrana agli ioni. Le cellule vivono in uno stato di **disequilibrio stazionario**, mantenendo gradienti ionici e potenziale di mem-

brana attraverso meccanismi attivi e consumo di energia esterna.

Modificazione del Potenziale di Membrana Il **potenziale di membrana** di un neurone può essere modificato principalmente tramite la regolazione della **permeabilità ionica**, piuttosto che alterando significativamente le concentrazioni ioniche, le quali variano solo a lungo termine e a livello intracellulare. Secondo la **legge di Goldman**, il potenziale di membrana è influenzato dalle permeabilità relative degli ioni e dai loro potenziali di equilibrio. Le permeabilità relative degli ioni sono:

Ione	Permeabilità
Potassio (K)	1
Cloro (Cl)	2
Sodio (Na)	0.013

Il potenziale di membrana tende a avvicinarsi al potenziale di equilibrio dell'ione con la maggiore permeabilità. Per rendere il potenziale di membrana più negativo, un neurone può:

- **Aumentare la permeabilità** per potassio e cloro,
- **Ridurre la permeabilità** per il sodio.

Al contrario, per aumentare il potenziale di membrana, il neurone può:

- **Ridurre la permeabilità** per potassio e cloro,
- **Aumentare significativamente la permeabilità** per il sodio.

Osservazione: I farmaci agiscono modificando la permeabilità degli ioni, in particolare potassio e cloro, per influenzare l'attività neuronale e regolare stati di eccitazione o inibizione.

Legge di Ohm La legge di Ohm può essere espressa come $I = GV$ o in termini di conduttanza (**G**), uti-

Riassunto – Elettrofisiologia

le in elettrofisiologia per due motivi principali:

- **Misura sperimentale:** In elettrofisiologia si misura la conduttanza.
- **Coerenza con la legge di Goldman:** La legge di Ohm in termini di conduttanza segue la logica della legge di Goldman.

Per gli ioni, la legge di Ohm si generalizza come $I = G \cdot (V - V_{\text{ion}})$, dove V_{ion} è il potenziale di equilibrio dello ione e V è il potenziale di membrana. La forza elettromotrice ($V - V_{\text{ion}}$) determina il verso della corrente:

- **Sodio:** Potenziale di equili-

brio +66 mV, f.e.m. -66 mV, corrente entrante.

- **Potassio:** Potenziale di equilibrio -97 mV, f.e.m. +97 mV, corrente uscente.
- **Cloro:** Potenziale di equilibrio -90 mV, f.e.m. +90 mV, corrente uscente.

Circuito Elettrico e Membrane

Cellulari La membrana cellulare può essere modellata come un circuito RC:

- **Attraverso i canali ionici:** Gli ioni attraversano la membrana superando una resistenza elettrica.
- **Metodo capacitivo:** La membrana agisce come un condensatore, accumulando carica.

La legge di Ohm applicata a circuiti RC indica che la variazione del potenziale è esponenziale $i_R(t) = i(t) \left(1 - e^{-t/\tau}\right)$, dove $\tau = RC$ è la **costante di tempo**. Il potenziale di membrana $\Delta V_m(t)$ segue $\Delta V_m(t) = i_m(t)R_m \left(1 - e^{-t/\tau}\right)$.

Costante di Spazio Il comportamento lungo una fibra nervosa è descritto dalla costante di spazio λ , definita come $\lambda = \sqrt{R_m/R_a}$, dove R_a è la resistenza citoplasmatica e R_m è la resistenza di membrana. La costante di spazio influenza sulla capacità del segnale di propagarsi lungo l'assone.

3

INTERAZIONE TRA LE CELLULE NERVOSE

4

SISTEMI SENSORIALI

5

ORGANIZZAZIONE DEL MOVIMENTO

5.1 ATTIVITÀ DELLA CORTECCIA CEREBRALE

I neuroni corticali possono essere colorati con metodi differenti, in modo tale da evidenziarne caratteristiche diverse. Con la colorazione gi Golgi si evidenzia tutta l'estensione del neurone, con quella di Nissl il loro soma, mentre con Weigert, la loro connessione ed il loro orientamento, prevalentemente lineare (Figura 5.1).

È su questa distribuzione lineare caratteristica del soma, e in particolare degli assoni, che si basa una delle due metodologie che sono disponibili per registrare l'attività corticale.

5.1 *Neuroni piramidali*

Il neurone piramidale (Figura 5.2) è un tipo di neurone **multipolare** che si trova in diverse aree del cervello, come la corteccia cerebrale, l'ippocampo e l'amigdala. Questi neuroni mediano le informazioni tra porzioni diverse di corteccia. Sono anche detti neuroni cortico-corticali, ed hanno delle scariche di potenziale d'azione piuttosto regolari. Altri neuroni, come quelli di proiezione, che proiettano informazioni verso il tronco cerebrale o al midollo spinale, hanno delle scariche definite a salve, cioè con momenti di forte attività, intervallati da pause.

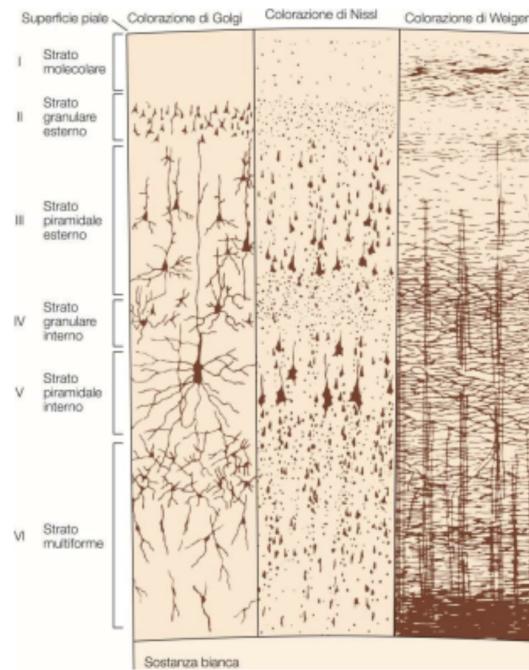


Figura 5.1: Reperti istologici di neuroni con colorazione del Golgi (sinistra), Nissl (centro), Weigert (destra).

Dunque complessivamente si sovrappongono un rumore elettrico basale generato dalla scarica dei neuroni cortico-corticali e una scarica irregolare generata dai neuroni di proiezione.

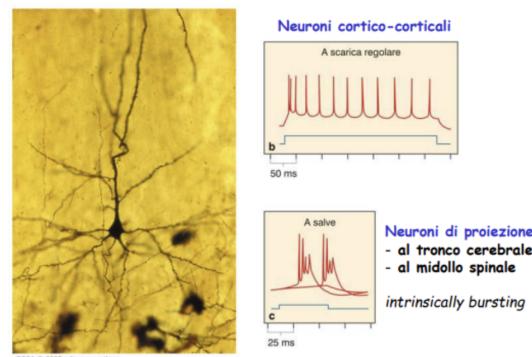


Figura 5.2: Neuroni piramidali.

5.1 *Neuroni non piramidali*

La corteccia è composta anche da una serie di **interneuroni**, i quali hanno morfologie diverse: alcuni sono sferici, altri invece hanno una forma più allungata e

asimmetrica. Il rumore elettromagnetico che viene prodotto quando si genera un potenziale d'azione si annulla in spazio, se in un neurone sferico, mentre viene conservato se la forma è asimmetrica, grazie ad un gradiente spaziale di carica.

La connessione inter-neuronale individua vie caratteristiche, che il potenziale di azione segue nella sua propagazione (Figura 5.3).

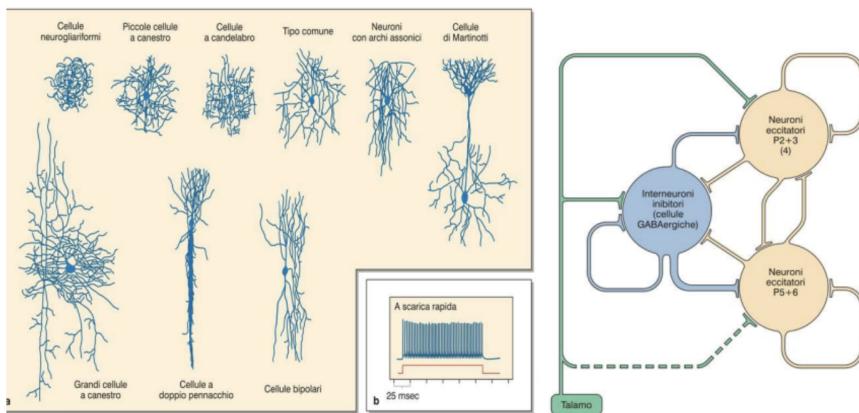


Figura 5.3: Neuroni non piramidali (sinistra) e circuito neuronale (destra).

5.1 Elettroencefalografia

Sperimentalmente è possibile misurare l'attività elettrica di un neurone, posizionando un elettrodo all'interno dello stesso ed uno all'esterno. In particolare, si possono misurare il potenziale postsinaptico eccitatorio (EPSP) e il potenziale postsinaptico inibitorio (IPSP). La necessità di avere un metodo di misura meno invasivo ha richiesto l'ideazione dell'elettroencefalografia.

Questa tecnica prevede l'applicazione sulla superficie della cute un caschetto di elettrodi in punti fissati da protocolli condivisi, i quali misurano la variazione della carica elettrica parziale dell'interstizio sottostante. Questa caratteristica strutturale è una forte limitazione per la misura dell'attività sottocorticale, in quanto gli strati corticali superficiali sono i soli disponibili alla misura dell'elettroencefalografia. Un altro limite di misura è rappresentato dai neuroni che, di forma sferica o disposti parallelamente all'elettrodo, non generano attività elettrica rilevabile: solo i neuroni corticali disposti perpendicolarmente fungono da dipoli elettrici. Dunque il potenziale elettrico dell'interstizio diminuisce (*sink*), se vengono sottratte cariche positive, aumenta in caso contrario (*source*).

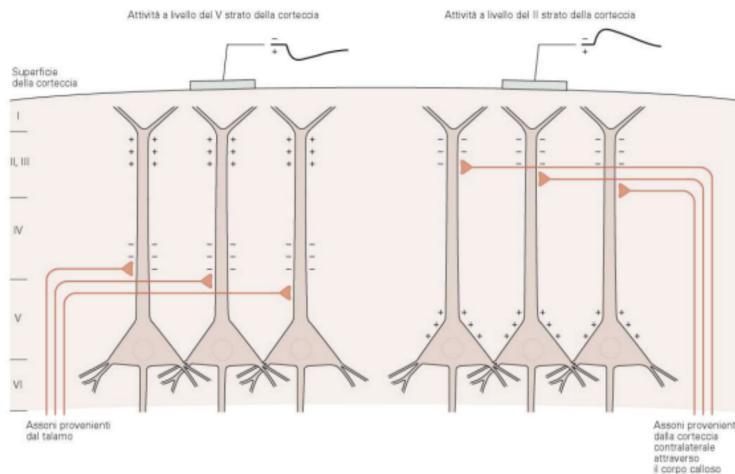


Figura 5.4: Schema eccitatorio nell'elettroencefalografia.

La comparsa di cariche positive nell’interstizio (Figura 5.4, a sinistra) sta ad indicare che degli assoni eccitatori, provenienti per esempio dal talamo, eccitano il neurone in posizione profonda: così facendo, l’interstizio si impoverisce di cariche positive, creando così un fenomeno elettrico, poiché le cariche sono dirette a livello della superficie della corteccia, venendo così rilevate dall’elettrodo. Se, invece, le sinapsi sono eccitate a livello superficiale (Figura 5.4, a destra): da qui – dal *sink* – le cariche positive si dirigono quindi in direzione profonda.

Nel primo caso, la traccia dell’encefalogramma è diretta verso il semiasse positivo (Figura 5.5), nel secondo invece verso quello negativo.

Specularmente, una attività inibitoria causa un aumento di carica positiva, e dunque, se in prossimità di un elettrodo, si registra una traccia dell’EEG verso il lato positivo. Ciò significa che una attività eccitatoria profonda e una inibitoria superficiale sono registrate allo stesso modo. Ugualmente, una attività eccitatoria superficiale è equivalente a una inibizione profonda, dal punto di vista della rilevazione dell’EEG.

Un tracciato allora descrive solamente se c’è attività corticale, quindi una variazione del potenziale elettrico rispetto al livello di riferimento, con interesse sulla frequenza della variazione. Gli elettrodi, infatti, sono posizionati in determinate aree funzionali della corteccia (Figura 5.5, in basso a sinistra), e permettono di capire se una zona è in attività o a riposo.

Facendo svolgere dei compiti ad un soggetto, con misurazioni adeguatamente precise, se possono attribuire quale aree corticali sono coinvolte in quali attività motorie e/o sensoriali.

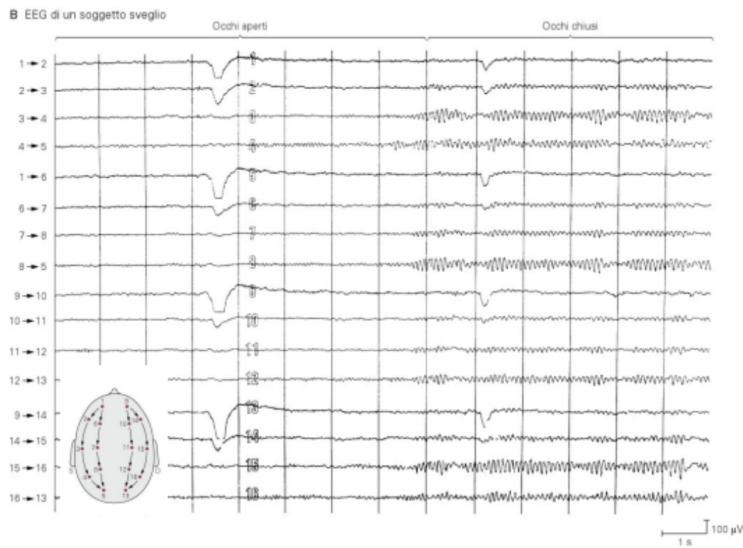


Figura 5.5: Tracciato di un elettroencefalogramma.

Frequenze del tracciato EEG

L'attività elettrica corticale è governata da gruppi di neuroni, collegati tramite sinapsi elettriche negli strati profondi della corteccia, che generano una scarica basale spontanea a bassa intensità. Questo ritmo di base regola l'attività dei neuroni corticali, similmente al ruolo dei pacemaker cardiaci. Quando una porzione della corteccia non riceve ulteriori input, opera seguendo questo ritmo basale. Tuttavia, se la corteccia riceve altri stimoli, la sincronizzazione si riduce e si sovrappongono frequenze più elevate, con conseguente desincronizzazione.

In condizioni di bassa attività, l'EEG appare **sincronizzato** (Figura 5.6), con onde ampie e lente (ritmi δ : 0.5-4 Hz, e θ : 4-8 Hz), indicanti un'attività corticale ridotta, come durante il sonno. Man mano che l'attività aumenta, il tracciato EEG diventa parzialmente sincronizzato α 8-13 Hz), e poi **desincronizzato**, con frequenze più alte (ritmo β : 13-30 Hz), e la traccia appare sottile, con picchi ravvicinati, riflettendo l'alta attività corticale. Il ritmo γ : 30-100 Hz è la frequenza massima, molto elevata, associata a funzioni cognitive superiori, come la percezione cosciente e la risoluzione di problemi complessi. Come il ritmo β , è desincronizzato e rappresenta un'elevata attività neuronale non coordinata.

Durante l'analisi dell'EEG, si considerano sia la frequenza che l'ampiezza delle oscillazioni. Ritmi più lenti, come δ e θ , indicano una maggiore sincronizzazione e minore attività, mentre il ritmo β , tipico di un cervello molto attivo, è associato a desincronizzazione. Ad esempio, un paziente con gli occhi chiusi mostra

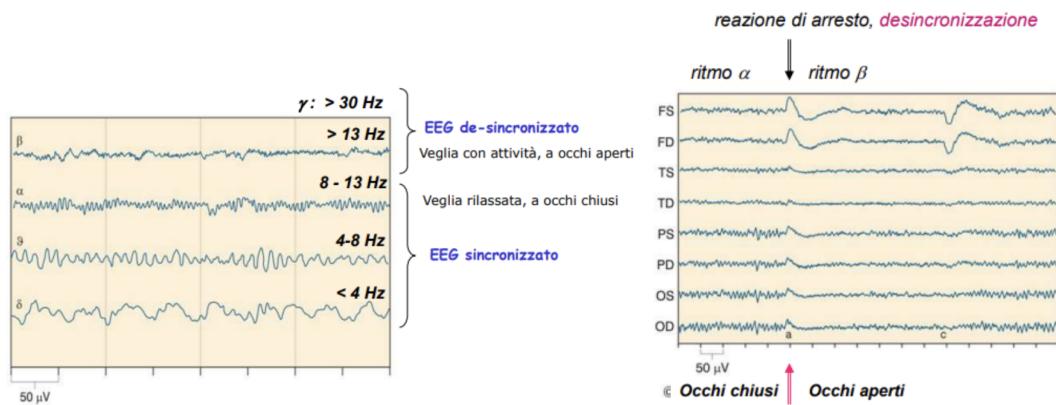


Figura 5.6: Tracciato di un elettroencefalogramma: sincronizzazione e desincronizzazione.

un ritmo α , ma all’apertura degli occhi, il ritmo β si manifesta per l’aumento dell’attività corticale visiva.

Ritmo	f (Hz)	Stato	Descrizione
δ	0.5 - 4	Sincr.	Onde ampie e lente. Associate al sonno profondo (non-REM) o a condizioni patologiche. Indicano un’attività cerebrale bassa.
θ	4 - 8	Sincr.	Frequenza moderatamente lenta, presente nei primi stadi del sonno o durante rilassamento profondo.
α	8 - 13	Parz. sincr.	Onde regolari, visibili a occhi chiusi in uno stato di rilassamento vigile.
β	13 - 30	Desincr.	Frequenze rapide, associate a concentrazione e attività cerebrale intensa. Tipico della veglia attiva.
γ	30 - 100	Desincr.	Frequenza molto elevata, associata a funzioni cognitive superiori, come la percezione cosciente e il problem solving.

Tabella 5.1: Frequenze di oscillazione di un EEG.

Nel ciclo sonno-veglia, durante la veglia si osservano ritmi α o β , a seconda se gli occhi sono chiusi o aperti. Il sonno non-REM presenta 4 stadi, con onde θ nei primi e onde delta ampie e lente negli ultimi. Il sonno REM, invece, mostra un tracciato simile alla veglia, caratterizzato da frequenze α e β , con elementi di sonno profondo, riflettendo l’attività mista del cervello.

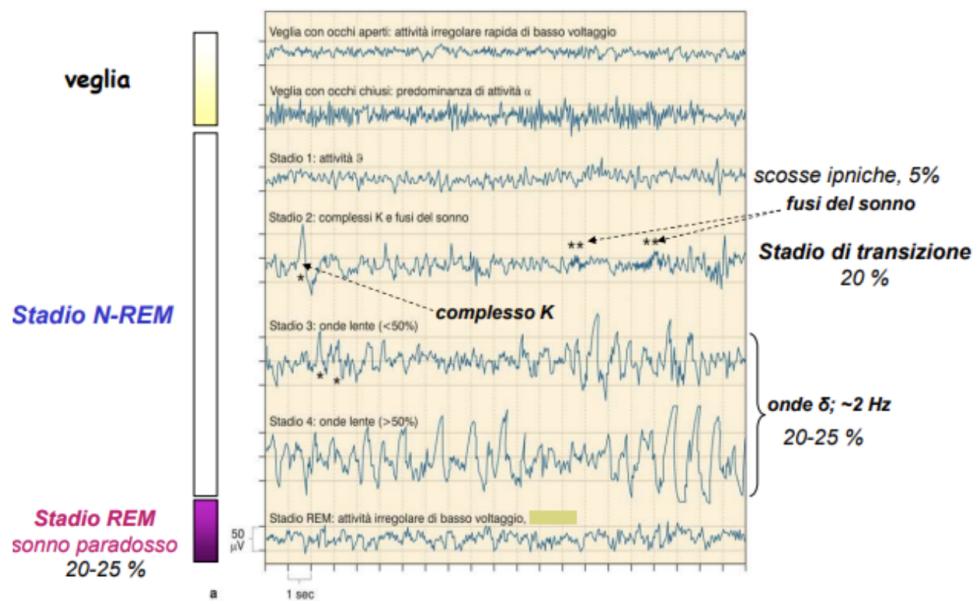


Figura 5.7: Tracciato di un elettroencefalogramma: sonno-veglia.

6

SONNO E VEGLIA

Sonno e veglia sono stati fisiologici che è fondamentale si alternino, meglio se con regolarità.

6.1 FASI DEL SONNO

Il sonno si può dividere in diverse fasi. Tra due periodi di veglia si contano dei cicli suddivisi nelle seguenti fasi:

- Sonno REM, o sonno profondo
- Stadio 1
- Stadio 2-3, o fase intermedia
- Stadio 4

Per avere un sonno ottimale, occorre compiere almeno due cicli completi. Ogni ciclo dura 1 ora e mezza, quindi bisogna dormire almeno 3 ore. La Figura 6.1 mostra le fasi del sonno: nello Stadio 2-3 si nota la comparsa sporadica dei **fusi del sonno**, ovvero zone ad alta frequenza, e dei **complessi K**, cioè dei periodi brevi con fase negativa e risalita molto rapida. Su un periodo di 90 minuti, viene mostrato come si alternano le fasi del sonno: si parte dalla veglia e si sprofonda nello Stadio 4, dopo cui si alternano fasi REM e Stadi più profondi. Verso la fase finale, si torna verso la veglia.

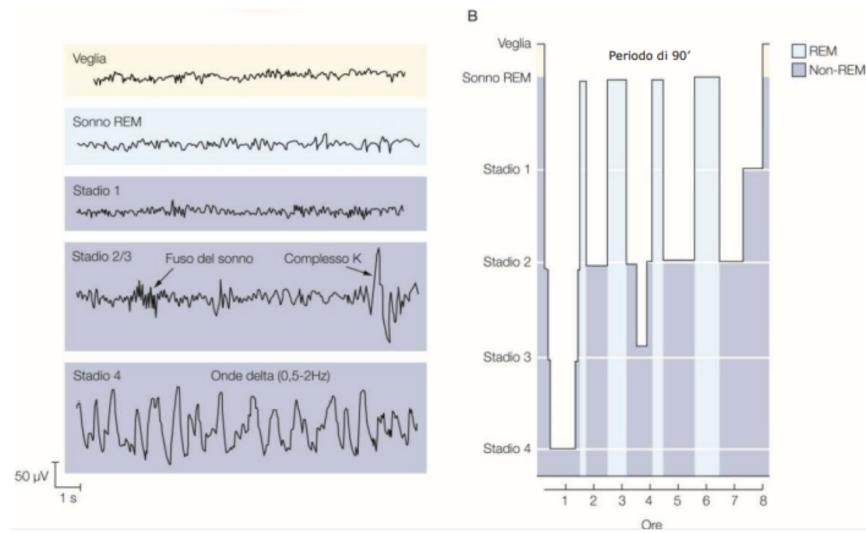


Figura 6.1: Fasi del sonno.

6.1 Fase REM

La fase REM, *Rapid Eyes Movement*, è una fase importante per un sonno ristoratore, e potenzia la memoria esplicita a lungo termine. Durante la fase REM, soprattutto per gli uomini, il corpo fatica a termoregolare: questo comporta che dormire in condizioni termiche non ottimali, favorisce l'uscita dalla fase REM ed il risveglio, così da sopperire alla mancanza di termoregolazione.

La percentuale di tempo adibita alla fase REM cambia nel tempo come vediamo dalla Figura 6.2: i neonati passano la metà delle ore di sonno totale in fase rem, mentre in età adulta scende al 20%. Ridurre le ore di sonno e di fase REM riduce delle capacità cognitive generali.

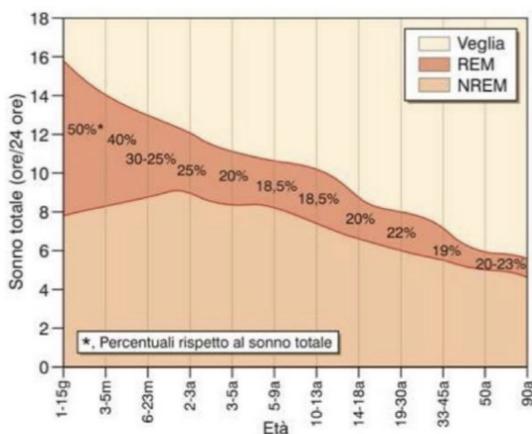


Figura 6.2: Frazione del sonno REM, in funzione dell'età.

FUNZIONI CORTICALI

Le aree e le funzioni corticali del cervello umano sono fondamentali per comprendere il funzionamento delle attività cognitive e motorie. La corteccia cerebrale, lo strato esterno del cervello, è divisa in quattro lobi principali: frontale, parietale, temporale e occipitale, ciascuno con specifiche funzioni.

Lobo frontale Coinvolto nel controllo motorio, nelle funzioni esecutive (come il pensiero logico e la pianificazione), nel linguaggio (area di Broca) e nella regolazione delle emozioni.

Lobo parietale Responsabile della percezione sensoriale e dell'integrazione di informazioni visive e spaziali, cruciale per la consapevolezza del corpo e la navigazione spaziale.

Lobo temporale Associa le informazioni uditive e visive, oltre a essere fondamentale per la memoria e il riconoscimento dei volti (area fusiforme). L'area di Wernicke, coinvolta nella comprensione del linguaggio, si trova qui.

Lobo occipitale È principalmente responsabile dell'elaborazione visiva.

Oltre a queste aree, la corteccia prefrontale (nel lobo frontale) è importante per il processo decisionale e la regolazione del comportamento sociale, mentre l'area motoria e quella sensoriale primaria (situate rispettivamente nei lobi frontale e parietale) governano il controllo motorio e la percezione sensoriale tattile.

Queste aree lavorano in modo interconnesso, creando una rete complessa che

consente di integrare e processare varie forme di informazioni sensoriali e cognitive.

7.1 AREE CORTICALI

Le aree corticali si dividono in

- **Sensitive o sensoriali** – primarie e secondarie, hanno a che fare con l'acquisizione delle sensazioni
- **Motorie** – primarie e secondarie, hanno a che fare con lo svolgimento e la programmazione del movimento
- **Associative**

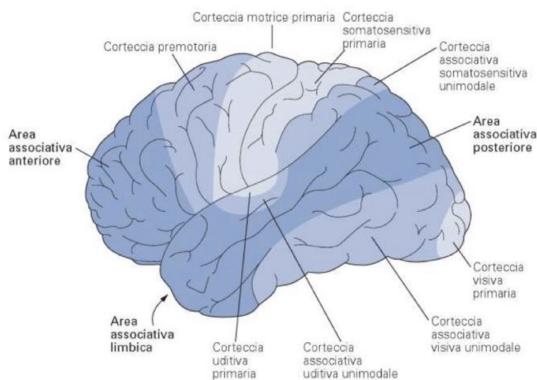


Figura 7.1: Aree corticali.

L'area sensitiva primaria (più basso livello di astrazione) riceve informazioni sensoriali direttamente dal talamo e il suo compito è quello di decodificare il codice con cui arriva il segnale, senza interpretare nulla; il segnale arriva a quest'area codificato come frequenze di scariche di potenziali d'azione. Quanto decodificato viene passato alle aree sensitive secondarie (una o più a seconda della complessità) che forniscono una prima interpretazione delle sensazioni, ovvero lavorano ad un più alto livello di astrazione. L'area motoria primaria lavora invece ad un più basso livello di astrazione rispetto a quella motoria secondaria: si interfaccia direttamente con il tronco dell'encefalo e con il midollo spinale, mandando loro comandi di esecuzione motoria. L'area motoria secondaria informa la primaria di quali attività andrà a comandare in sequenza e quindi fa una sorta di programmazione motoria. Abbiamo poi le aree associative che sono tre: Posteriore (in mezzo alle aree sensitive), Anteriore (comprende tutta l'area prefrontale di corteccia) e Limbica. Ogni nostro pensiero nasce da un flusso di informazioni che arriva all'area sensoriale primaria, viene interpretato dalle aree sensitive secondarie, finisce nell'area associativa posteriore che

vanta il maggior livello di astrazione, va all'area associativa anteriore mantenendo lo stesso livello di astrazione, scende di livello con le aree motorie secondarie e poi arriva alle motorie primarie. Le aree associative lavorano al più alto livello di astrazione e danno le basi a ciò che siamo e a come manifestiamo la nostra personalità. L'area associativa posteriore mette insieme le informazioni che arrivano dalle varie aree sensitive, creando una visione multisensoriale unitaria di quello che ci sta accadendo e di quello che ci circonda. Quest'area elabora un'analisi più oggettiva dell'insieme di stimolazioni che arrivano a livello sensoriale. Questa informazione passa all'area associativa frontale, la quale inizia ad elaborare un'idea di risposta che può essere motoria, logica oppure di linguaggio. Questa idea diventa poi un programma che passa nelle aree motorie. All'area frontale arriva anche la componente limbica ovvero quella emozionale, la frontale andrà ad unire il tutto per creare una risposta ancora più pertinente. Il risultato di tale processo sarà una risposta che avrà tenuto conto sia dell'analisi oggettiva che sopraggiunge dall'area associativa posteriore, sia dell'analisi emozionale fornita dall'area limbica.

Appare molto interessante il parallelo stringente tra la mielinizzazione e la mappatura che è stata appena descritta: le ultime a mielinizzarsi sono le aree associative. Questo parallelo indica che abbiamo bisogno di anni di sviluppo per riuscire a trovare dei collegamenti opportuni che ci consentano di fare questo tipo di elaborazione sensoriale, per poter dar vita a delle risposte pertinenti. Le aree associative si mielinizzano per ultime perché hanno bisogno di più tempo per poter sviluppare e stabilizzare al meglio lo schema delle connessioni. Anche le sostanze chimiche necessarie ai processi delle aree associative sono le ultime a formarsi. Quando nasciamo il sistema limbico è già pronto a funzionare perché presiede le risposte innate di difesa, l'area posteriore invece si sta ancora sviluppando e quindi l'area frontale inizialmente riceve quasi esclusivamente ciò che proviene dall'area limbica, tanto è vero che il neonato ha delle reazioni più emozionali. Maturando abbiamo l'arrivo anche delle informazioni dall'area posteriore. La fase di maturazione comprende uno sbilanciamento nel peso dato alle informazioni provenienti dall'area posteriore, a cui verrà dato maggior importanza, e a quelle provenienti dall'area limbica, che avranno un'importanza minore. Certe patologie nell'adulto possono derivare da un mancato processo di sbilanciamento, comporta nel soggetto adulto delle reazioni da bambino. Per il linguaggio abbiamo due zone, una posteriore e una anteriore, che nella maggior parte dei soggetti (99La prima area è l'Area di Wernicke che sarà quella posteriore, la quale ha a che fare con l'interpretazione del linguaggio: capta il senso di ciò che ascoltiamo o leggiamo. Un'eventuale lesione di tale area NON priva il soggetto della parola o della capacità di puro ascolto o lettura, ma lo priva

della capacità di capire ciò che ascolta o ciò che legge. Il linguaggio non verbale non passa da questa area, ma piuttosto dai neuroni specchio e questo è utile per comunicare con soggetti affetti da lesione all'area in questione. Nella parte motoria frontale abbiamo invece l'Area di Broca che organizza i singoli fonemi in parole che abbiano un senso. Lesioni a tale area comportano una mancanza di espressione verbale, i soggetti nella maggior parte dei casi possono scrivere o ripetere la stessa sillaba, ma non mettono insieme una parola. Se al soggetto in questione viene fatta imparare a memoria una canzone riesce a cantarla perché è memoria e non è linguaggio attivo, ma se gli si chiede di spiegarla a parole non riesce ad elaborare delle parole di senso compiuto. Fortunatamente questi soggetti possono di solito scrivere e quindi comunicare. Nell'emisfero di destra non abbiamo qualcosa di analogo all'area di Broca, ma dietro abbiamo un'area che ci permette di regolare i toni con cui parliamo. Lesioni a tale area portano il soggetto a non capire i toni con cui le altre persone parlano, quindi, tutto sommato, non abbiamo grosse problematiche. Lesioni all'emisfero di sinistra sono molto più particolari rispetto a quelle all'altro emisfero.

Negli anni sono stati studiati diversi soggetti con diversi tipi di lesioni, uno dei più interessanti è quello di seguito riportato. Phineas Gage venne trafitto con un paletto di ferro come si vede nell'immagine, l'incidente danneggiò l'area prefrontale e frontale. L'uomo, a seguito delle lesioni, non accusò problemi di memoria o altri tipi di problemi evidenti, ma cambiò radicalmente personalità. La spiegazione per tale fenomeno è che l'area posteriore, non essendo lesionata, continuava a permettergli di ragionare, ma in quella frontale risiedono quei segnali che determinano la nostra personalità e quindi come elaboriamo i vari stimoli. Un'altra possibile patologia/lesione che si può verificare è l'emeinegligenza: abbiamo una lesione a livello di un'area dell'emisfero di destra che ha la funzione di collocare gli oggetti intorno a noi. Questa patologia comporta un'incapacità da parte del soggetto a collocare nello spazio tutto ciò che sta nella parte sinistra della visuale (dal momento che la trasmissione del segnale avviene in maniera incrociata). A tale proposito venne effettuato un esperimento con degli anziani milanesi che soffrivano di tale patologia: venne chiesto loro di immaginare piazza del duomo prima da un lato e poi dal lato opposto e nei due casi dovevano descrivere i negozi che collocavano intorno alla piazza. Il risultato dell'esperimento fu che, a seconda della prospettiva, eludevano sempre la metà sinistra della piazza (che cambiava a seconda della prospettiva ovviamente). In questi soggetti la memoria comprende e ricorda tutto (infatti unendo le due descrizioni dalle due prospettive si riesce benissimo a inquadrare piazza del duomo), ma concretizza solo una metà ed è quindi un problema molto astratto. A volte per limitare forme di epilessia molto aggressive che iniziano in

un emisfero e non riescono ad essere controllate, per evitare che passino anche nell'altro emisfero, viene effettuato lo Split brain ovvero una sezione completa del corpo calloso, di conseguenza i due emisferi non comunicano più fra loro. Su questi soggetti venne effettuato un esperimento che prevedeva l'utilizzo di volti chimera, come quelli che vediamo nell'immagine. Dato che l'elaborazione dei volti è nell'emisfero di destra e che in questo si proietta ciò che vediamo a sinistra, allora il volto riconosciuto dei soggetti in questione era quello corrispondente alla metà di viso di sinistra e invece l'altro no, questo perché la mancanza del corpo calloso impedisce ai due emisferi di comunicare fra loro. Ovviamente questa situazione si manifestava solo in condizioni particolari: l'occhio sinistro doveva vedere solo a sinistra e così per il destro, se no riusciva a ricostruire entrambe le immagini perfettamente. L'emisfero di sinistra si occupa dei particolari semantici fini dell'immagine, quindi estraggono il significato di ciò che vedono. L'emisfero di destra si occupa dell'elaborazione di dettagli locali.

8

MEMORIA E APPRENDIMENTO

Tutte le azioni che compiamo, così come tutti i concetti ritenuti, si basano su un processo di apprendimento e memoria. Sul piano della ritenuta temporale dei ricordi, distinguiamo due tipologie di memoria:

1. **a breve termine**, di capienza finita, indispensabile per compiere le azioni che si stanno svolgendo;
2. **a lungo termine**, che consolida, per tempo indefinito, alcune nozioni provenienti dalla memoria a breve termine.

8.1 MEMORIA A LUNGO TERMINE

La memoria a lungo termine si divide in due categorie:

1. **memoria dichiarativa o esplicita**;
2. **memoria procedurale o non dichiarativa o implicita**.

8.1 Memoria dichiarativa

La memoria dichiarativa riguarda i concetti astratti. A seconda del fatto che sia legata o meno ad un tempo fisico, si distingue in:

1. memoria dichiarativa **semantica**: prescinde dal momento temporale in cui l'informazione è acquisita (es. parole, volti);
2. memoria dichiarativa **episodica**: è collocabile temporalmente, associata ad un ordine temporale, ad una sequenzialità. Si sviluppa tardi, solo successivamente a quella semantica (es. personalità).

Meccanismi di apprendimento

Per quanto riguarda tale memoria vi sono 4 meccanismi correlati che insieme contribuiscono non solo a consolidare la memoria ma anche a depositarla e a richiamarla con facilità. Dato che ciò si riferisce alla memoria esplicita o dichiarativa sia dal punto di vista semantico che dal punto di vista episodico sono anche dei modi per riuscire anche a potenziare questo tipo di memoria. Questi sono:

- Codificazione della memoria: per poter consolidare e depositare in maniera efficace una memoria esplicita, sia che si tratti di memoria semantica, sia che si tratti di memoria episodica, è necessario che la nuova memoria da consolidare si leghi a qualcosa di preesistente. Edunque più facile consolidare una memoria se questa è correlabile a qualcosa che è già consolidato e depositato. Quindi la codificazione di questo nuovo ricordo dà una maggiore attività a livello delle aree prefrontali (che è dove si situa questa memoria) se c'è qualcosa di antecedente a cui possiamo correlarla. Dal punto di vista del deposito di questo tipo di memoria quello che si comincia a vedere è dovuto alla maggiore disponibilità di dati di RM funzionale dove si fanno fare a soggetti dei compiti mnemonici. Quindi
- moltissimi dei nuovi dati sulla memoria sono quelli derivati dalla RM funzionale in cui si va a vedere quali sono le zone di corteccia che si attivano in funzione del compito mnemonico richiesto al soggetto e da lì si cerca di estrapolare quello che può essere il funzionamento. Si tratta dunque di valutare non dati elettrofisiologici diretti, ma dati funzionali basati sull'iperemia che coinvolge le varie aree dell'encefalo quando queste si attivano maggiormente rispetto alle altre. Quello che apparentemente accade è che, quando questa codificazione viene chiesta a questi soggetti, per delle parole si attiva di più l'area prefrontale sinistra (quindi la parte semantica del nostro encefalo), mentre quando si chiede una codificazione mnemonica e quindi consolidamento e deposito di una memoria che riguarda le immagini è più coinvolta l'area dell'emisfero di destra (che ha a che fare con i compiti viso spaziali). Rimane quindi la distinzione tra semantico (emisfero di sinistra) e viso spaziale (emisfero di destra) anche per quanto riguarda la codificazione della memoria.
- Conservazione: non sembra esistere alcun limite di capienza al numero di memorie conservabili. C'è un limite, invece, per la memoria a breve termine. Attraverso la RM funzionale si è cercato di visualizzare l'attività della

corteccia e delle aree sottocorticali in un unico filmato e si è notato che, nel momento in cui si richiede a un soggetto di svolgere compiti mnemonici, sono tante le aree corticali che si attivano. Non sembra esistere un sito specifico di deposito della memoria, ma una rete diffusa di zone principalmente a carico delle aree associative dove i concetti consolidati vengono depositati e da lì vengono richiamati. Nella rete diffusa di zone corticali che si attivano quando si chiede a un soggetto di ricordare qualcosa relativamente a delle immagini sembra esistere una differenza nel sito di deposito in funzione della "categoria" del ricordo. In un esperimento nel quale viene richiesto ai soggetti di ricordarsi qualcosa relativamente a oggetti o animali mostrando loro delle immagini e chiedendo loro di parlare di questi, si è notato, tramite la RM funzionale, che le aree che si attivano per le funzioni mnemoniche riguardanti gli oggetti sono vicine ma non identiche riguardo a quelle che si attivano per la memoria legata a un animale. È dunque vero che tale rete esiste ma, a seconda della categoria alla quale appartiene l'oggetto, l'area coinvolta nel deposito e nel richiamo della memoria è differente (cose inanimate e oggetti dei quali ci serviamo da una parte, animali e persone con i quali interagiamo in altre aree corticali). Questi dati sono quelli attualmente conosciuti ma ancora da confermare dati i limiti della RM funzionale. Consolidamento: ha a che fare con al memoria esplicita o dichiarativa, ma anche con quella implicita. È necessario infatti consolidare la memoria per poterla codificare e conservare. Il consolidamento tramite l'ippocampo (per quanto riguarda la memoria esplicita) è fondamentale per poter poi avere quelle forme di codificazione e di richiamo e di conservazione. Avviene tramite LTP (una forma di plasticità sinaptica che consiste in un aumento a lungo termine della trasmissione del segnale tra due neuroni, ottenuto stimolandoli in maniera sincrona). Dopo un sufficiente lasso di tempo le memorie consolidate sono recuperabili direttamente da altre aree corticali senza bisogno del lobo temporale mediale. Richiamo: fenomeno simile alla percezione, attivo e soggetto a distorsione (come le illusioni per la percezione). Migliore se ottenuto in modo simile alla sua codificazione. Si tratta del processo inverso rispetto al consolidamento poiché si tratta di recuperare le informazioni immagazzinate nella rete di aree corticali che si attivano. Ciò che emerge da come avviene li richiamo sono due aspetti abbastanza innovativi: 1. Il transito nella via di richiamo della memoria consolidata attraverso l'ippocampo non sembra essere determinante per i ricordi a lungo termine (consolidati tanto tempo prima), mentre sembra essere un po' più determinante per i ricordi sempre più prossimi al momento attuale. È vero che l'ippocampo è la sede del consolidamento della memoria esplicita, ma rimane anche un'importante sede di passaggio durante il richiamo delle ultime nozioni consolidate. Se si ha una lesione all'ippocampo i ricordi più prossimi alla lesione non sono più richiamabili anche se sono stati consolidati, mentre ri-

mangono richiamabili i ricordi molto più antichi. Quindi è vero che soggetti con lesioni dell'ippocampo di sinistra ricordano tutto fino al momento del trauma e poi non ricordano più nulla, anche se non si tratta esattamente del momento del trauma, ma dei ricordi di qualche giorno prima perché per recuperare i ricordi più recenti si ha bisogno dell'ippocampo. All'inizio è necessario l'ippocampo, poi le varie aree corticali cominciano a guadagnare un accesso diretto a queste memorie consolidate e svincolate dall'ippocampo. L'ippocampo non serve dunque soltanto a consolidare, ma, per un lasso di tempo molto ristretto, serve anche a recuperare le ultime memorie consolidate. 2. Il recupero delle memorie avviene non in maniera acritica e asettica ma viene rielaborato come se fosse una nuova esperienza sensoriale, quindi con tutte le possibilità di reinterpretazione del ricordo stesso. Il ricordo immagazzinato non viene recuperato tale e quale a come è stato immagazzinato, ma viene rielaborato dalle aree che si occupano di elaborare le sensazioni del momento presente. La reinterpretazione di un ricordo si basa su quello che nel frattempo è intercorso e us ciò che sta accadendo ni quel momento ni cui riemerge alla coscienza. Se sono cambiate le condizioni di elaborazione corticale anche li ricordo viene modificato (vi è un processo di elaborazione differente rispetto a quello utilizzato quando li ricordo è stato consolidato). È stata al risonanza magnetica a mettere ni luce li coinvolgimento diverse aree corticali e dunque li fatto che li ricordo viene rielaborato come se fosse una nuova esperienza concettuale sensoriale.

8.1 *Memoria procedurale*

La memoria non dichiarativa, o procedurale, riguarda i movimenti appresi ed è una delle più sofisticate, nonchè quella che immagazzina la maggior parte delle informazioni che apprendiamo. Tutte le azioni vi fanno affidamento: da neonati, infatti, occorre imparare pressoché tutti i gesti.

L'apprendimento di abilità motorie, quindi la possibilità di acquisire nuovi schemi motori, comincia con una fase cognitiva. Èdunque necessario esplorare dal punto di vista cognitivo li problema per cercare di mettere in atto una strategia motoria. Quando apprendiamo una nuova attività motoria proviamo inizialmente per vedere se la strategia è adatta. In un esperimento nel quale viene chiesto al soggetto di apprendere a leggere delle parole allo specchio, utilizzando la RM funzionale, si osserva che vi sono ancora diverse aree corticali che si attivano maggiormente. Si tratta di un compito che si apprende (escludendo una minima percentuale di soggetti già portati). Durante l'addestramento sono coinvolte le aree semantiche (area di Wernicke per capire ciò che stiamo leggendo e se stiamo leggendo delle parole) e l'area associativa posteriore (che

deve gestire li movimento dell'occhio e cercare di capire). Una volta che abbiamo appreso li compito, ni realtà, non è più necessario questo impegno corticale per gestire li nuovo movimento degli occhi che devono scorrere sulla pagina al contrario, ma rimane solo li coinvolgimento delle aree temporali per estrarre l'informazione di ciò che stiamo leggendo. Inizialmente dobbiamo quindi imparare a fare un movimento diverso con gli occhi e capire ciò che si sta leggendo ma, una volta che le aree temporali sono in grado di svolgere questo compito, l'area corticale non è più coinvolta poiché abbiamo appreso e automatizzato, grazie al cervelletto, questo atteggiamento motorio. I bambini quando cominciano a leggere seguono le parole col dito perché devono imparare a muovere l'occhio poiché non sono ancora capaci di allinearne il movimento. Lo stesso processo è quello che mettiamo in atto noi quando dobbiamo leggere al contrario. Una volta appreso il processo rimangono solo le aree temporali per estrarre il significato della parola letta.

Meccanismi di apprendimento

Si distinguono tre tipi diversi di apprendimento per la memoria procedurale.

1. **Procedure motorie:** i nuclei della base, nel muscolo striato, selezionano ed apprendono quale sia l'utilizzo ottimo di un arto per compiere un movimento, grazie al meccanismo di ricompensa dopaminico.
2. **Condizionamento classico:** combinando uno o più stimoli impariamo ad associare un risultato motorio.
3. **Condizionamento operante:** apprendiamo il nesso causa effetto tra una nostra azione ed un evento esterno che avviene. Assieme a quello classico, consente di sviluppare automatismi, meccanismi protettivi, e facilitano l'interazione con l'ambiente circostante. È il **cervelletto** che seleziona e affina il movimento.
4. **Apprendimento non associativo:** è un sistema di tipo riflesso, che modula la potenza della risposta: se assuefatti, la risposta è diminuita, se sensibili è invece aumentata.

È importante la componente emozionale di questi condizionamenti, data dall'**amigdala**, coinvolta nell'apprendimento della paura. L'assuefazione e la sensibilizzazione sono, invece, degli archi riflessi (qualcosa che mettiamo in atto finché le condizioni attorno non cambiano).

APPRENDIMENTO NON ASSOCIAZIONE Non si tratta di un lavoro svolto a livello della corteccia, ma si tratta di un arco riflesso che comprende un numero variabile di neuroni posti in serie i quali, a seguito di uno stimolo in ingresso, producono risposta in uscita. È un riflesso, quindi qualcosa di automatico

mandato ni esecuzione e modulato. Abitudine: si tratta di una modulazione in negativo di un arco riflesso. Si tratta del riconoscimento di uno stimolo come biologicamente indifferente che non evoca più nessuna risposta. È dovuta a un depotenziamento a lungo termine delle sinapsi coinvolte che si deprimono con un meccanismo di defosforilazione (non così tanto noto come il suo opposto che è LTP cioè il potenziamento a lungo termine). È dovuta a una LTD omosinaptica. Ipotenziali postsinaptici eccitatori spariscono completamente, non viene più rilasciato neurotrasmettore. La stimolazione è sempre uguale come risposta evocata in termini di potenziale di azione a livello afferente e, man mano che si va avanti a indurre l'abitudine, la risposta ni termini di potenziale postsinaptico eccitatorio diminuisce e l'uscita motoria sparisce. Ciò avviene soltanto se lo stimolo è neutro. Sensibilizzazione: si tratta di una risposta esagerata (grazie a LTP) a uno stimolo quando questo ha un'importanza diversa dal punto di vista della sopravvivenza. Ciò che abbiamo precedentemente (parlando della plasticità sinaptica) chiamato LTP adesso, a livello comportamentale, viene chiamato sensibilizzazione. Il fenomeno al di sotto della sensibilizzazione viene chiamato LTP perché la sensibilizzazione è un processo che riguarda li comportamento che mostriamo nei confronti di uno stimolo. Il fatto che poi esageriamo una risposta è dovuto a un processo di sensibilizzazione poiché, evidentemente, quello stimolo non è innocuo per la nostra sopravvivenza ma è negativo. Si tratta dunque dell'associazione di uno stimolo indifferente con uno a significato biologico spesso nocivo. La risposta allo stimolo indifferente è massimale ed è dovuta alla facilitazione eterosinaptica. Questo tipo di modificazione è svincolata dall'attività corticale ed è un processo a carico delle sinapsi coinvolte nell'arco riflesso, prescinde dalla nostra volontà. **CONDIZIONAMENTO CLASSICO** L'esempio utilizzato è quello del cane di Pavlov. Pavlov non era un neurofisiologo, ma studiava la secrezione gastrica e aveva bisogno di un modo per riuscire a rac cogliere li secreto gastrico senza contaminazione da parte del cibo. Era dunque alla ricerca di un modo per indurre negli animali (lavorava con i Beagle) li secreto gastrico senza fornirgli del cibo poiché questo avrebbe contaminato le analisi del contenuto gastrico. Cercando di indurre al secrezione gastrica ha scoperto li condizionamento classico cioè la capacità del nostro SNC (delle aree corticali) di riuscire ad associare due stimoli tra di loro ed evocare una risposta sulla base di uno stimolo che, teoricamente, non dovrebbe evocare quella risposta. Da qui è partito lo studio sulla correlazione tra quelli stimoli condizionanti e incondizionati. Nel condizionamento classico impariamo li nesso tra due stimoli che è fondamentale per riuscire a sopravvivere. Lo stimolo incondizionato per li cane, ovvero quello che evoca al risposta che verrà poi evocata da un altro tipo di stimolo, è li cibo che si espone al cane che comincia a salivare. Còi che interessava a Pavlov èche, oltre ala fase cefalica dela salivazione, esiste

anche al fase cefalica dela salivazione gastrica. Egli estraeva quindi li secreto gastrico. Si aggiunge poi uno stimolo condizionante ovvero presenza del cibo legata al suono della campanella.. Veniva dunque fatta suonare una campanella e, con un nesso temporale stretto (1/2 sec), veniva presentata una ciotola di cibo ni modo tale che l'animale potesse associare tra di loro i due eventi. Alla fine, al suono della campanella, il cane cominciava a salivare. Il cane comincia quindi a salivare sulla base di uno stimolo che, di per sé, non ha nulla di correlato con li sistema digerente, ma, nella fase di condizionamento, li cane ha associato la campanella alla presenza di cibo e quindi risponde allo stimolo condizionato in questo modo. Vi è dunque una fase di apprendimento nella quale aumentiamo la risposta motoria quando arriva lo stimolo condizionante (campanella) e mettiamo in pratica questa risposta quando viene presentato solo lo stimolo condizionante. Il problema è che bisogna, non solo creare questo condizionamento, ma mantenerlo costante nel tempo. Per mantenerlo costante nel tempo bisogna somministrare, di quando in quando, lo stimolo incondizionato perché se li cane, dal momento in cui ha raggiunto l'apice della risposta, non vede più davanti a sé li cibo ma sente solo li suono della campanella dopo un po' diminuisce la sua risposta (il suono della campanella diventa inerte per lui, si abitua). Se la campanella non è più correlata al cibo li cane smette di rispondere (abitudine). La diminuzione della risposta che si osserva quando allo stimolo condizionante (campanella) non segue più lo stimolo incondizionato (cibo) è a carico di un processo di abitudine, di una modificazione della via riflessa perché, se si lascia passare un certo lasso di tempo senza fare più nulla, e poi si ripresenta il suono della campanella e basta il cane torna a salivare (anche se all'inizio aveva smesso) perché rimane memorizzata, a livello corticale, l'associazione tra campanella e cibo. Il fatto che ci sia una diminuzione della risposta quando il cibo non c'è più è solo un processo di abitudine a carico di quello che sta a valle del condizionamento perché, nel momento ni cui si lascia passare del tempo e l'abitudine viene meno, dopo si rivede il condizionamento (non è al massimo che si osservava inizialmente ma è una risposta più potente rispetto a quella abituata in precedenza). Questo ha a che fare con li nesso tra due stimoli sensoriali che inducono una risposta motoria nei confronti di quello condizionante. Il nesso temporale (e quindi l'associazione temporale stretta) non è, tuttavia, l'unico requisito per ridurre questo tipo di condizionamento perché deve esserci anche l'associazione tra idue eventi. Dunque se, al suono della campanella, si dà una scossa (che risulta essere preannunciata dal suono della campanella) allora il condizionamento è massimo. Se ogni volta che la scossa viene data si suona la campanella allora, una volta consolidato li condizionamento classico, ogni volta che al campanella suona li cane salta. In questo caso li 100% delle scosse è accompagnato dalla campanella. In questo caso la

campanella è lo stimolo condizionante e la scossa è lo stimolo incondizionato e il cibo del cane è la scossa. Se alcune scosse vengono date senza che siano state preannunciate dal suono della campanella in senso stretto temporale, il condizionamento è inferiore. Il suono della campanella non è la certezza e il condizionamento che si forma è più debole. È necessaria quindi un'associazione molto stretta tra i due stimoli perché il condizionamento classico possa avvenire. Il condizionamento scompare se le scosse vengono date senza nesso temporale con la campanella, perché i due stimoli non vengono letti come appaiati. Lo stimolo dipende dall'LTP che richiede una grande depolarizzazione a livello delle spine post sinaptiche e a livello dei neuroni dell'ippocampo. Senza associazione le NMDA non si aprono e non si innesca il processo di LTP. L'associazione stretta tra i due stimoli che tiene depolarizzate a lungo le cellule ippocampali è in grado di sbloccare i recettori NMDA per il glutammato e avviare il processo di LTP. Senza l'associazione ciascuno dei due input indipendentemente (se temporalmente non coincidono a livello della singola cellula ippocampale non si può avere il rilascio del glutammato da parte delle due vie) non è in grado di indurre LTP. Quando avvengono simultaneamente sono invece in grado di indurre LTP. Questo è il motivo per cui il consolidamento del condizionamento avviene soltanto se c'è coincidenza temporale. Tuttavia il condizionamento si ha se l'associazione tra i due stimoli avviene su una percentuale significativa di eventi.

CONDIZIONAMENTO OPERANTE Il condizionamento operante ha a che fare con l'esito di ciò che facciamo ed è estremamente differente rispetto a quello classico. Nel condizionamento classico si apprende infatti il nesso tra due stimoli differenti, mentre nel condizionamento operante si apprende che, successivamente a un certo tipo di atteggiamento motorio, avremo un certo tipo di stimolazione. Si tratta quindi della relazione causa effetto di un nostro movimento (facciamo una determinata cosa e otteniamo come risposta qualcosa di diverso). Serve, anche in questo caso, un nesso temporale stretto tra il movimento effettuato e il rinforzo (effetto del movimento). Viene studiato con delle gabbie che possono dare rinforzi positivi o negativi: ad esempio l'animale sa che se schiaccia un pulsante/ tira una leva/ si sposta in un certo punto della gabbia può ottenere del cibo (rinforzo positivo) o può ottenere una scossa (rinforzo negativo). Ciò serve a studiare come i due tipi di rinforzo agiscano, qual è la velocità con cui viene attuato e mantenuto il condizionamento operante. Nel caso dei rinforzi positivi è necessario un nesso temporale abbastanza stretto (0,5-1 sec) tra ciò che viene fatto e il rinforzo affinché il condizionamento avvenga e, in più, sono necessarie diverse ripetizioni. Se il rinforzo è nocivo basta una sola ripetizione per consolidare la relazione causa effetto. Ciò, dal punto di vista evolutivo, ha un senso profondo perché se il rinforzo è negativo il nesso si forma subito a differenza di quando è positivo. Il rinforzo nocivo ha

quindi bisogno di una sola ripetizione per potersi innescare, mentre se il rinforzo è positivo sono necessarie più ripetizioni ma sempre con un nesso temporale tra il movimento e l'esito del rinforzo del movimento breve. La correlazione temporale stretta tra gli eventi non si applica in tutti i casi. Infatti non ci può essere, ad esempio, un nesso temporale stretto tra l'ingestione di cibo nocivo e lo stare male perché questo avviene qualche ora dopo. Se il nesso temporale fosse sempre così stretto (0,5-1 sec) noi non riusciremmo mai a consolidare un condizionamento operante che informa del fatto che un determinato cibo è nocivo per il sistema digerente. Quando il nesso movimento effetto riguarda la sfera del sistema digerente, allora il nesso temporale è di ore. Il dolore al ginocchio dopo un pasto non viene percepito come una correlazione tra gesto e rinforzo negativo e non condiziona l'assunzione cibo mentre al nausea sì. Lo stare male dopo un pasto deve essere condizionato dal sistema digerente. Per tutto il resto il movimento effetto deve essere correlato in poco tempo. Per il sistema digerente (che lavora nell'arco di ore) no. Del condizionamento operante se ne occupano cervelletto e nuclei della base (quindi strutture sottocorticali). Il condizionamento operante è il modo con cui evitare che i bambini si espongano a pericoli (a un bambino piccolo non si può spiegare che il fornello scotta). È una facoltà innata del sistema nervoso.

8.2 IPPOCAMPO E MEMORIA

L'ippocampo nella memoria Quella parte della memoria che ha a che fare con i concetti, quindi quella esplicita, è segregata da quella parte di memoria che ha a che fare con i movimenti e con l'apprendimento motorio. Prima degli studi fatti sul paziente HM l'argomento memoria non era così chiaro. Sulla base degli esiti degli esperimenti si è scoperto che esistono due ambiti diversi: • La memoria implicita o procedurale • La memoria esplicita o dichiarativa Il paziente HM fu operato per una forma di epilessia del lobo temporale molto forte non trattabile che dava degli attacchi epilettici forti e gli fu asportato l'ippocampo e tutte le strutture intorno.

Il paziente si riprese presentando soltanto degli attacchi epilettici molto leggeri. Tuttavia non poteva più consolidare i ricordi: viveva nel presente con un lasso temporale di un quarto d'ora/venti minuti, poi resettava tutto. Aveva la memoria a breve termine intatta, aveva un QI normale ma, senza l'ippocampo di sinistra, non consolidava più le memorie. Qualsiasi cosa nuova che dovesse apprendere non riusciva a consolidarsi, durava per la durata della memoria di lavoro (a breve termine) e poi doveva essere rimmagazzinata. In neurofisiologi che lavoravano con lui dovevano ogni volta ripresentarsi. Uno degli esperimenti somministrati

che hanno permesso di distinguere tra una memoria episodica e una memoria procedurale è l'esperimento ni figura. L'idea era quella di capire se l'ippocampo fosse Ippocampo Giro ippocampale (parte posteriore) 30 20- b 10 coinvolto nel consolidamento di tutte le forme di memoria o solo di un campo specifico. Il paziente HM veniva posto davanti a una figura a forma di stella posta sul tavolo con una matita in mano e con uno specchio davanti a sé. Doveva stare dentro il percorso nei contorni nel minor tempo possibile e, ogni volta che usciva dai contorni, suonava. Tuttavia non vedeva direttamente la stella ma l'immagine allo specchio poiché doveva trattarsi di un movimento nuovo da apprendere. Era consolidato il fatto che il paziente HM non potesse consolidare la memoria esplicita e, dunque, lo scopo di questo esperimento era quello di vedere se veniva invece conservata la memoria motoria. Faceva una decina di ripetizioni al giorno per un po' di giorni e ciò che si notava era che all'inizio faceva errori, poi diventava, al terzo giorno, in grado di compiere percorso senza errori. Era dunque in grado di apprendere questo nuovo movimento (la memoria motoria era rimasta). L'aspetto paradossale della vicenda era il fatto che, ogni volta che si sedeva davanti alla stella, dovevano spiegargli cosa doveva fare (la memoria semantica non c'era più). Dal punto di vista della memoria esplicita questa non veniva consolidata e dunque si trattava ogni volta di compiere un qualcosa di nuovo, ma li fatto che non commettesse più errori confermava invece il fatto che la memoria implicita si stesse consolidando. Da ciò si deduce che la memoria implicita ha una sede di consolidamento diversa dalla memoria esplicita. La memoria implicita si consolida a livello del cervelletto e delle aree prefrontali, mentre la memoria esplicita si consolida a livello dell'ippocampo (senza ippocampo li paziente HM non si ricordava di aver già fatto quella prova sulla stella, ma li cervelletto sì tanto che riusciva a svolgere il compito motorio senza errori). In teoria anche noi non dovremmo essere in grado inizialmente di svolgere li compito in maniera accurata. Potremmo tuttavia riuscirci subito perché nel panorama di movimenti che siamo abituati a fare abbiamo già sperimentato questo tipo di schema motorio (dove noi facciamo un movimento in un senso e vediamo li movimento dall'altra parte al contrario).

8.2 *Memoria spaziale*

IPPOCAMPO E MEMORIA SPAZIALE Non è soltanto l'aspetto semantico quello per li quale l'ippocampo è fondamentale, ma anche quella viso spaziale (serve l'ippocampo per memorizzare le varie mappe degli ambienti in cui ci muoviamo per ricordare dove sono determinate cose). Per fare questo tipo di esperimento viene utilizzata al vasca di Morris dove l'acqua è torbida e, ni un punto partico-

lare della vasca ma sotto li pelo dell'acqua, c'è una pedana. Il bordo della vasca è sufficientemente basso perché li ratto possa vedere l'ambiente circostante che è pieno di oggetti diversi (ogni punto di vista è diverso dall'altro). Il ratto può quindi vedere l'ambiente circostante e costruirsi mnemonicamente una mappa sulla quale dovrà basare la sua capacità di raggiungere la pedana. Vengono fatti diversi tentativi, inizialmente senza lesioni ippocampali e poi con lesioni ippocampali. Senza lesioni ippocampali: • Al primo tentativo li ratto esplora al vasca cercando di crearsi una mappa mnemonica e si ferma quando si colloca sulla pedana. Si fa rifare tante volte questo tipo di prova. • All'ottavo tentativo, con l'ippocampo intatto, sale sulla pedana. Ha memorizzato al mappa spaziale della stanza. Partendo anche da posizioni diverse riesce ad arrivare alla pedana. Con una lesione ippocampale: Il ratto non è in grado di memorizzare al mappa spaziale dell'ambiente circostante. Al primo tentativo fa come li ratto senza lesione ippocampale • L'ennesimo tentativo è identico al primo, non c'è modo di memorizzare la mappa spaziale L'ippocampo è fondamentale per relazionarci con uno spazio (lo esploriamo una volta, memorizziamo dove sono i riferimenti importanti e usiamo la memoria consolidata per riuscire a muoversi). Si tratta di processi di base che si sono mantenuti in quanto fondamentali per la sopravvivenza.

8.3 ABITUDINI

Giornalmente compiamo azioni su base abitudinaria. Tutti questi movimenti non sono innati, ma appresi. Fondamentale per la sopravvivenza è devolvere loro, a livello corticale, la minima attenzione, pur conservando la complessità dello schema motorio. Le abitudini possono essere codificate in modo esplicito, ricordando la sequenza delle azioni da svolgere, o implicito, associando un condizionamento con esito favorevole. Le strutture corticali ippocampo e striato (nuclei della base) si occupano dei due meccanismi, rispettivamente.

Si consideri il seguente esperimento.

l'apprendimento esplicito, viene messo del cibo. Il ratto deve, mediante tante ripetizioni, imparare a ricordare dove è già stato a prendere il cibo per non continuare a entrare nello stesso braccio. Al primo tentativo per prendere del cibo rimane confuso, ma, una volta che ha imparato che il cibo si trova dappertutto e che si deve ricordare in quale braccio è già stato per non tornarci più, riesce a compiere il percorso completamente. I bracci sono tutti uguali e quindi deve ricordarsi dove è stato. Cibo- Se vi è una lesione dell'ippocampo l'animale non riesce più a svolgere questo compito motorio (perché l'ippocam-

po è direttamente coinvolto nella parte esplicita della memoria relativamente alla mappa spaziale). L'apprendimento dell'abitudine esplicita lo fa per abitudine ma non riesce a svolgere questo compito in maniera abitudinaria con una lesione dell'ippocampo perché deve esplorare tutto come se fosse la prima volta.

Nell'apprendimento implicito (c) solo alcuni bracci contengono il cibo e i bracci con il cibo sono illuminati. L'animale non deve quindi ricordare dove è stato, ma solamente apprendere che se i bracci sono illuminati allora contengono del cibo. Le prime volte il ratto si sofferma su tutti. Poi apprende che il cibo si trova dove vede la luce e, abitudinariamente, va nei bracci illuminati. Se si lede lo striato (nuclei della base) questo tipo di apprendimento non si manifesta più.

Non è tanto la costruzione della mappa spaziale, ma quanto è al gratificazione di aver riconosciuto il braccio luminoso e di aver ottenuto il cibo. È quindi lo striato a essere coinvolto in questo tipo di apprendimento.

8.4 PAURA

La paura si manifesta come un istinto di fuga nei confronti di un pericolo, apparente o reale, per noi potenzialmente letali. Essendo strettamente legata alla sopravvivenza, è il **sistema limbico**, e in particolare l'**amigdala**, ad occuparsene. Le paure possono essere **innate** o **apprese**: fra le prime si menzionano la mimica facciale e l'odore di bruciato. Le paure apprese invece si accumulano man mano che veniamo esposti a condizioni di pericolo. Si consideri un ratto esposto ad un segnale acustico per lungo tempo. Questo si abitua e, a livello del nucleo laterale dell'amigdala dove arrivano le afferenze delle aree uditive, si registra una risposta contenuta. Se però al suono si associa uno stimolo nocivo, come una scossa, l'animale sviluppa una risposta più potente e a lungo termine. A livello del nucleo centrale dell'amigdala, nel punto di uscita, vengono coinvolte diverse esplicazioni: il sistema limbico modifica l'assetto respiratorio, cardiocircolatorio, ormonale (rilascia cortisolo), e aumenta il tono ortosimpatico, così da assumere un atteggiamento di difesa o fuga.

9

SISTEMA NERVOSO AUTONOMO E FARMACOLOGIA ASSOCIATA