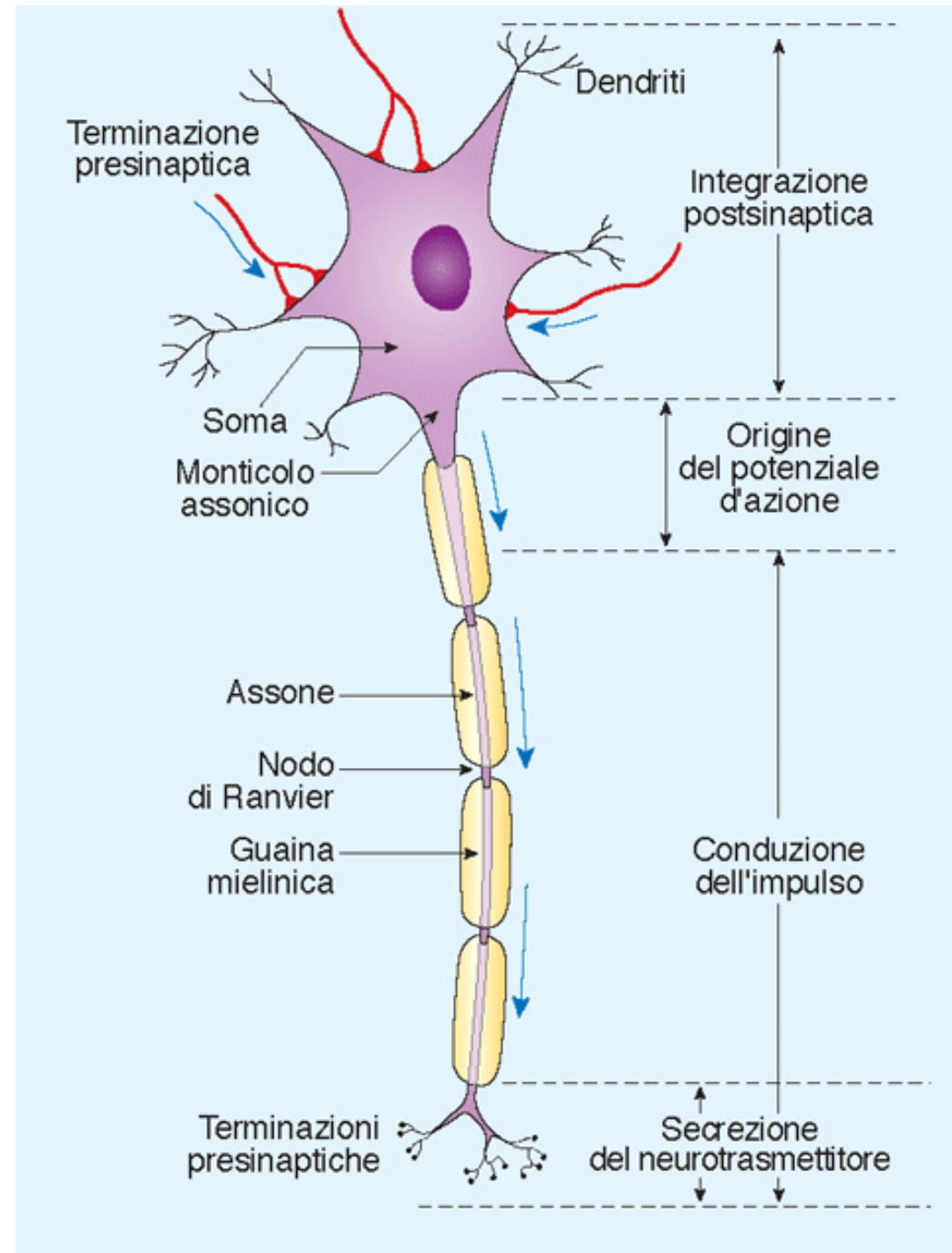


1.4 PROPAGAZIONE DEI SEGNALI ELETTRICI

Ruolo funzionale delle diverse parti nel neurone



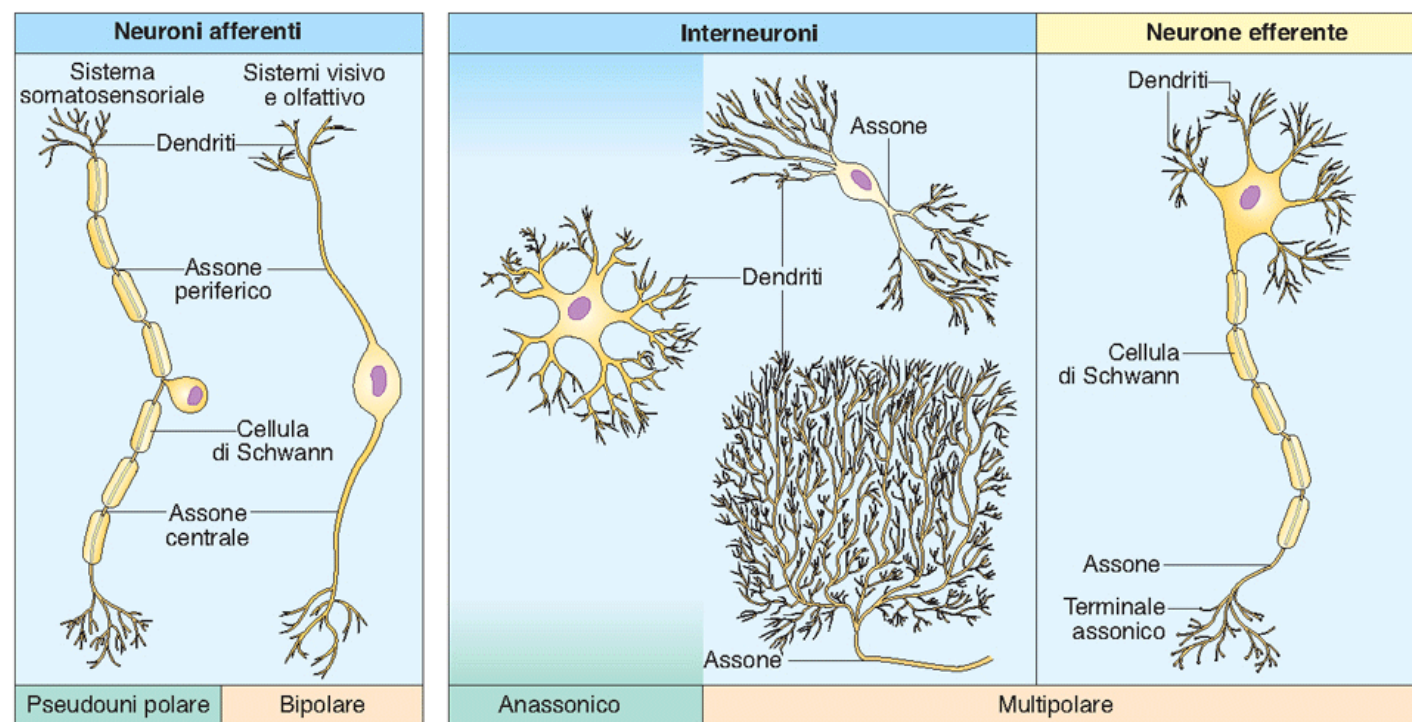


Figura 5.1 Classificazione anatomica e funzionale dei neuroni.

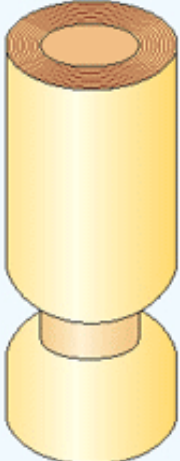
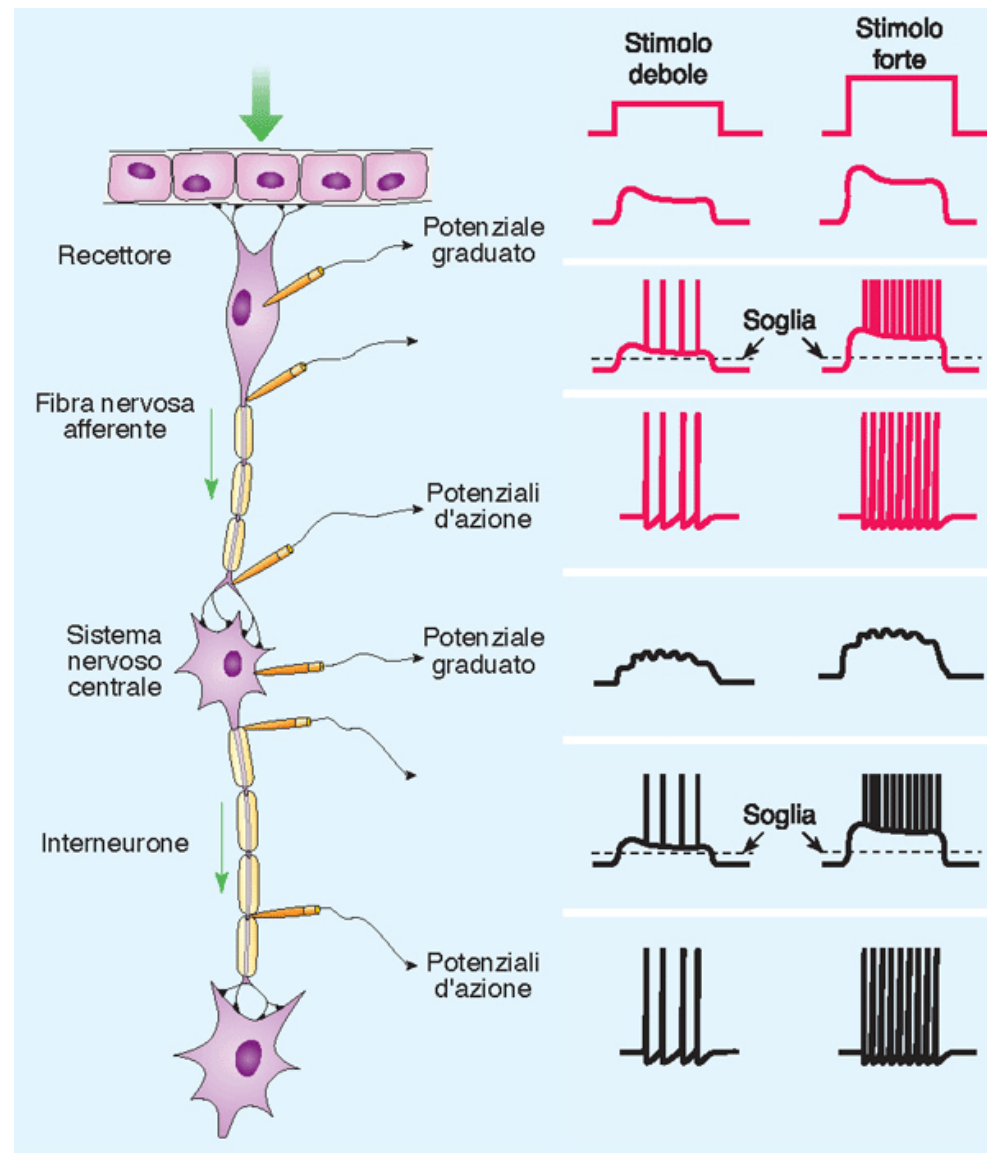
Classificazione delle fibre nervose				
	A α	A β	A δ	C
				
Diametro (μm)	13-20	6-12	1-5	0,2-1,5
Velocità di conduzione (m/s)	78-120	36-72	6-30	0,5-2

Figura 5.2 Dimensioni e velocità di conduzione delle fibre nervose.

Potenziali graduati e potenziali d'azione nel neurone



- i potenziali graduati hanno un'ampiezza proporzionale all'intensità dello stimolo
- possono convertiti in treni di impulsi **tutto-o-niente** nel monticolo assonico
- sono propagati in modo **elettrotonico**, ovvero decadono in ampiezza, quindi non trasferiscono informazioni a lunga distanza

Conduzione elettrotonica

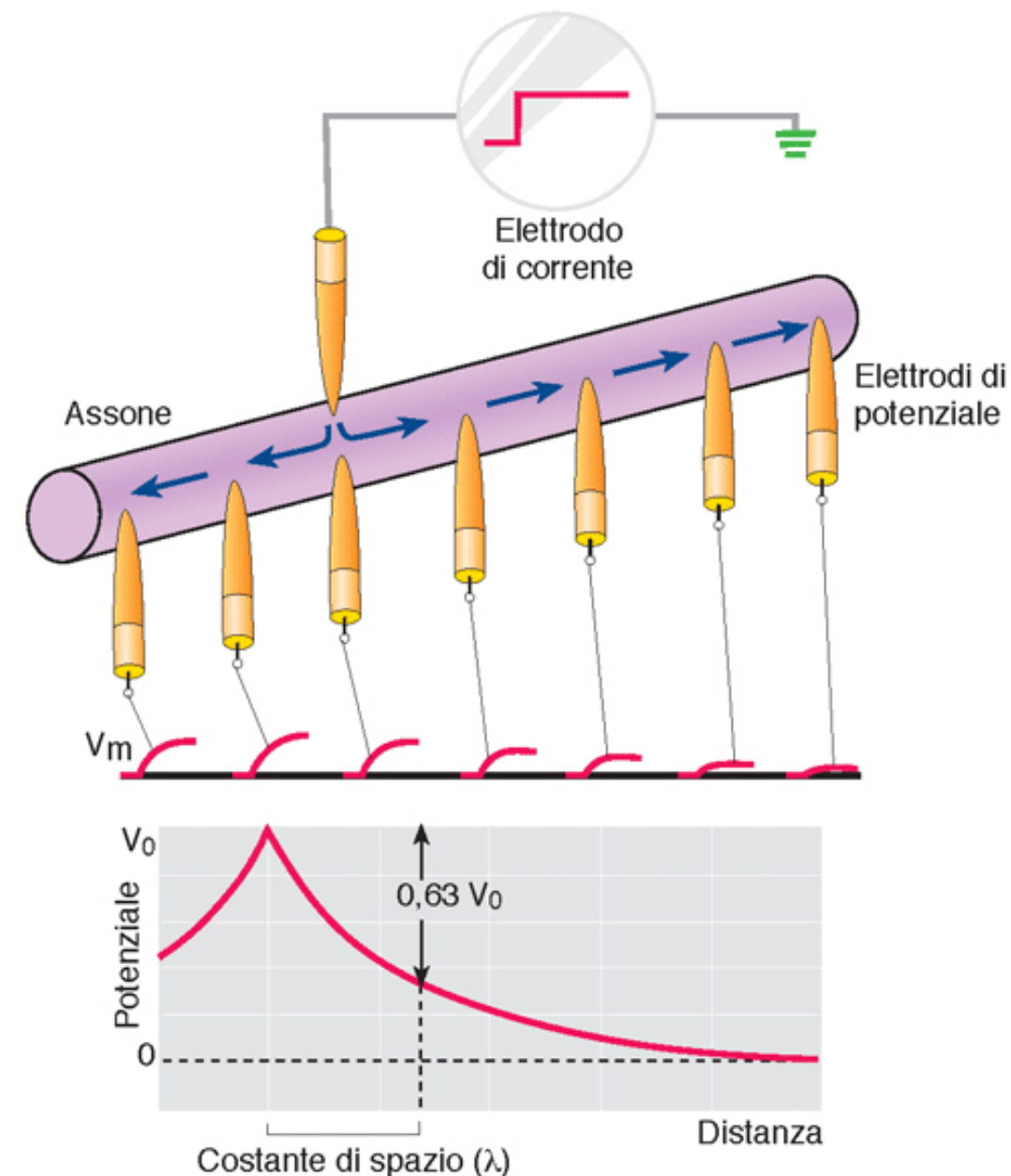
- I **potenziali graduati** e le depolarizzazioni sottosoglia **decregono** in ampiezza dal punto di stimolazione a causa delle proprietà passive della membrana (R e C)
- Si propagano in modo passivo (**conduzione elettrotonica**)

Il potenziale decade lungo x secondo:

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

$$\lambda = \sqrt{R_m/R_{in}}$$

λ = **costante di spazio**,
è la distanza a cui $V_x = 0.37 V_0$



I fattori che influenzano la velocità di propagazione del PA

La velocità di propagazione del PA è proporzionale alla costante di spazio della membrana: $v \propto \lambda$

$$\lambda \propto \sqrt{R_m/R_i} \propto \sqrt{d}$$

d= diametro della fibra

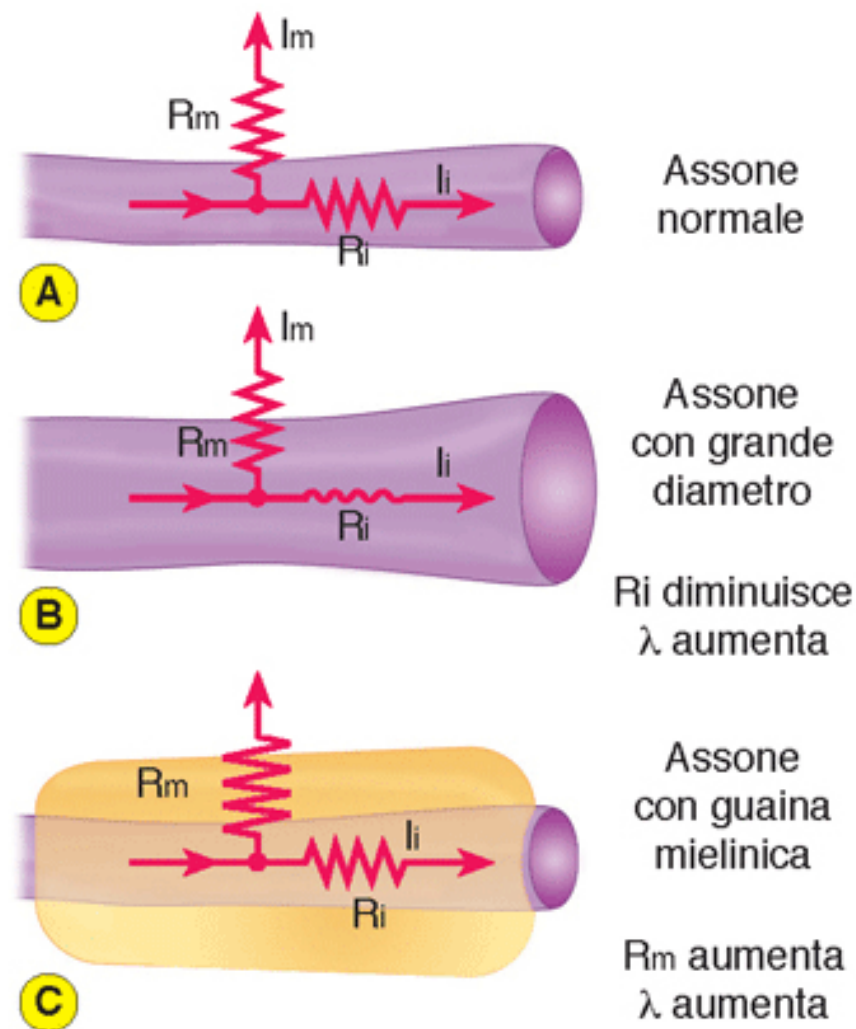
quindi la velocità di propagazione aumenta se:

- 1 – aumenta R_m (mielina, neuroni di mammifero)
- 2 – diminuisce R_i (aumentando il diametro dell'assone, assone gigante di calamaro)

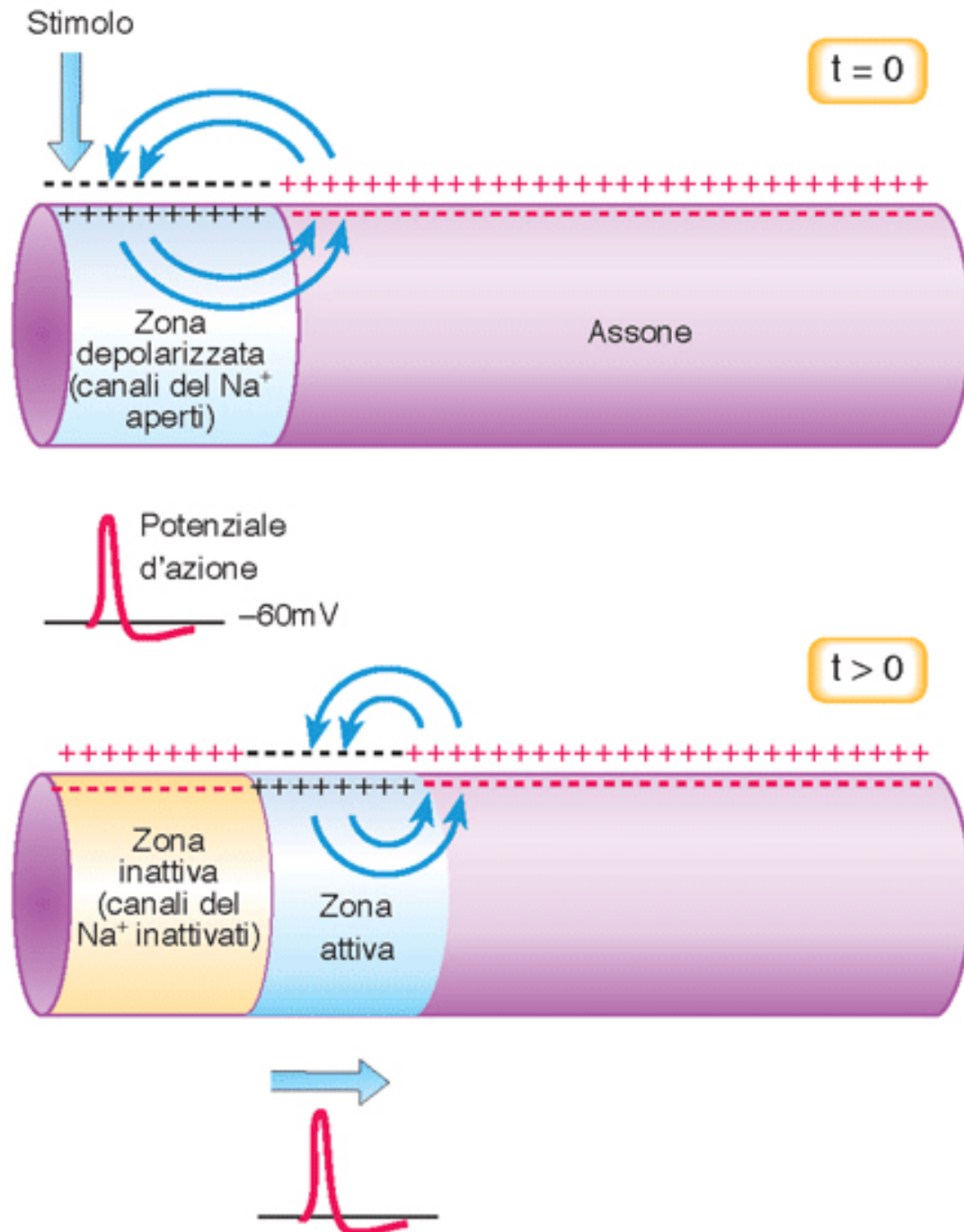
• **Fibre di grosso diametro conducono il potenziale d'azione**

più velocemente delle fibre di piccolo diametro

• La velocità di propagazione v varia da **120 m/s** (fibre larghe) a **10 cm/s** (fibre sottili)



Propagazione del potenziale d'azione nell'assone non mielinizzato



Un PA genera **correnti di circuito locale** che depolarizzano le zone circostanti

La refrattarietà della membrana (canali del Na^+ inattivati) impedisce la propagazione del PA in senso retrogrado.

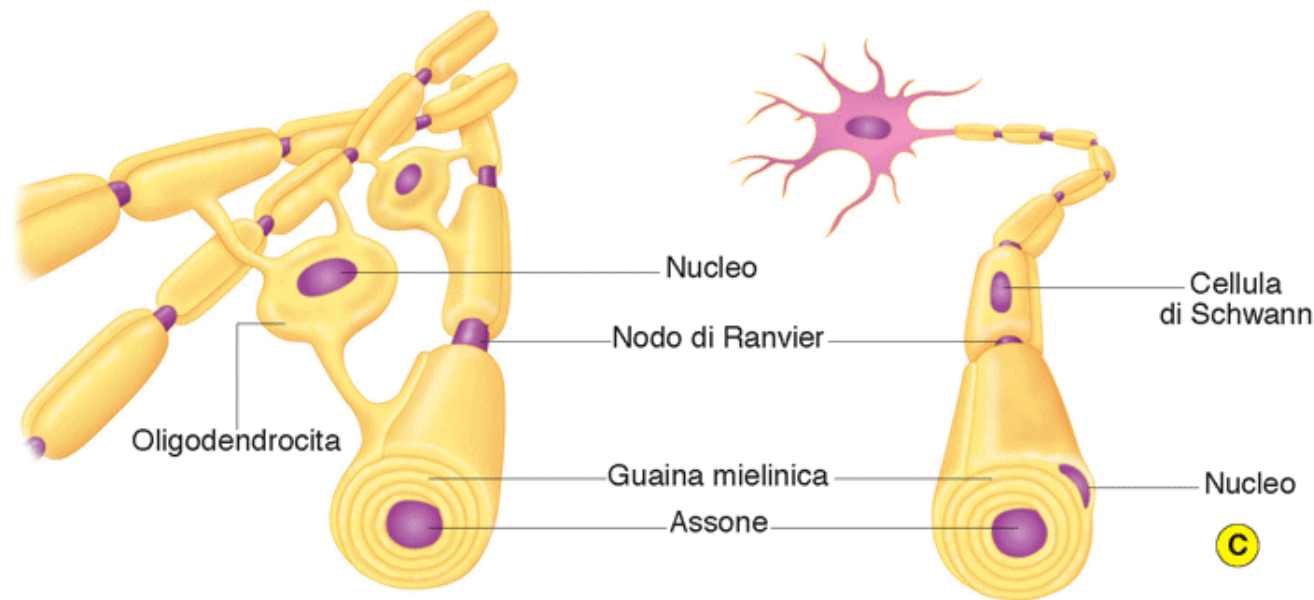
Formazione della MIELINA



La cellula di Schwann si avvolge intorno all'assone

Il nucleo è spinto all'esterno della guaina mielinica

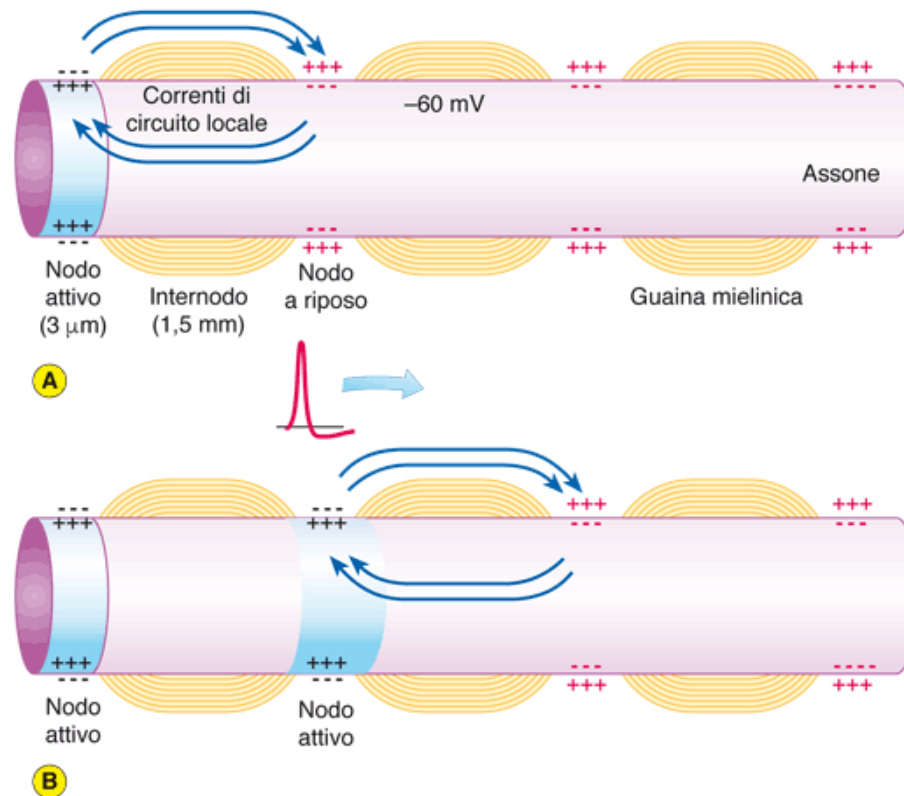
La mielina è formata da strati multipli di membrana cellulare



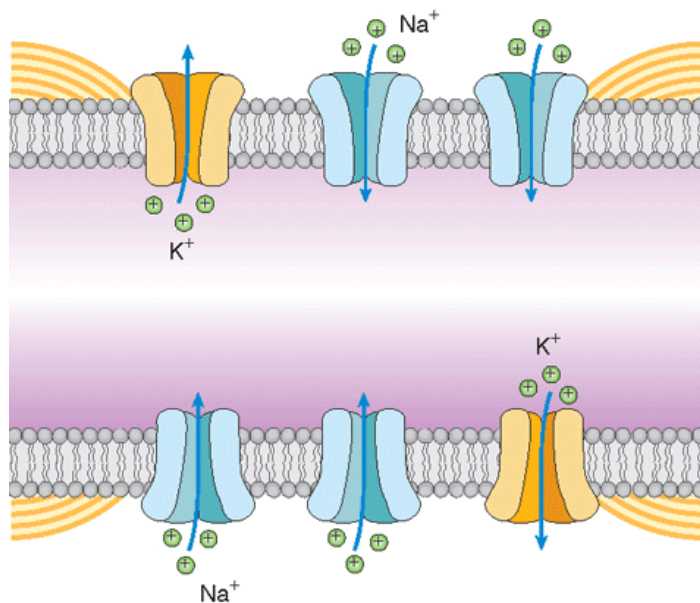
Un oligodendrocita (SNC) forma rivestimenti attorno a più assoni.

Ogni cellula di Schwann (SNP) forma la mielina attorno ad un segmento di assone.

Propagazione del potenziale d'azione nell'assone mielinizzato (CONDUZIONE SALTATORIA)



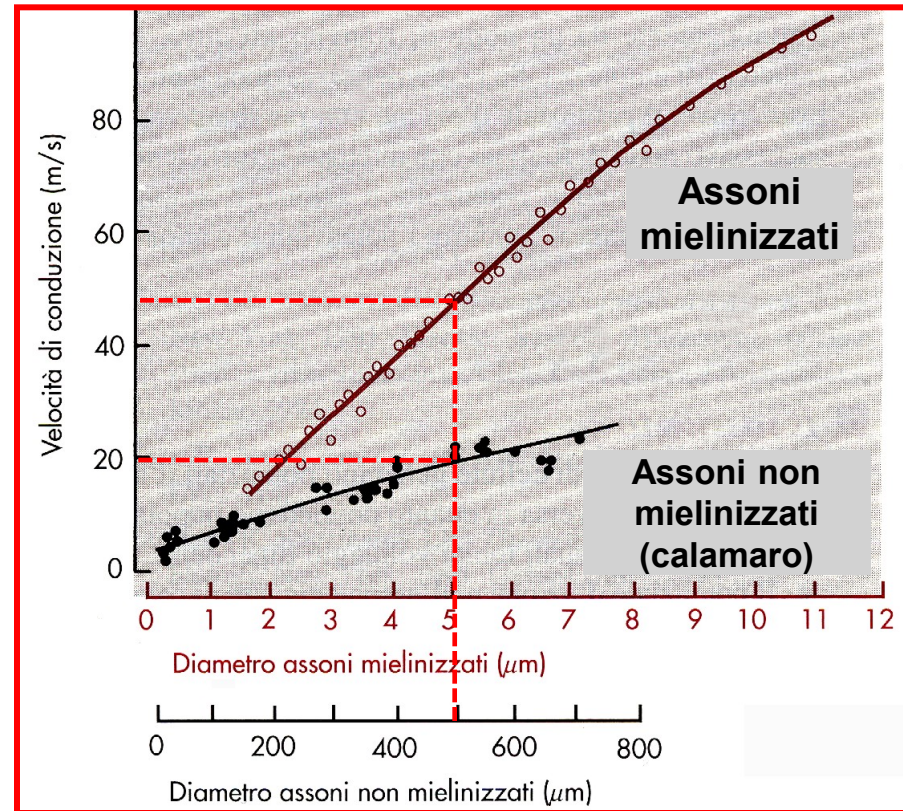
L'isolamento elettrico della guaina mielinica riduce la perdita di correnti lungo la fibra, che riescono a depolarizzare i nodi adiacenti.



La corrente fluisce direttamente dal nodo di Ranvier successivo, a causa dell'elevata resistenza.

Nel nodo successivo, la corrente depolarizza la membrana fino al valore soglia a causa della elevata densità di canali del Na^+ .

La velocità di conduzione aumenta notevolmente nelle fibre mielinizzate



- un assone gigante di calamaro (privo di mielina) con diametro di $500 \mu\text{m}$ ha una v di conduzione di circa 20 m/s
- una fibra nervosa di mammifero mielinizzata con un diametro di $5 \mu\text{m}$ ha una v di conduzione di circa 50 m/s. Se la fibra fosse amielinica la v si ridurrebbe a 0.5 m/s
- un assone mielinizzato conduce il PA più velocemente di una fibra amielinica con diametro 100 volte maggiore

La guaina mielinica aumenta la velocità di conduzione in quanto:

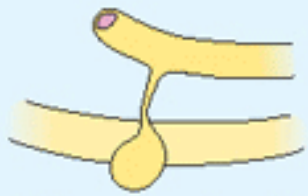
- incrementa la costante di spazio (λ) dell'assone
- rende possibile l'insorgenza del PA nei nodi di Ranvier

Tabella 5.1 Classificazione delle fibre nervose.

Classificazione delle fibre nervose	Principali tipologie	Diametro (μm)	Mielinizzazione	Velocità di conduzione (m/s)	Classificazione numerica delle fibre nervose sensitive
A α	Sensitiva (propriocezione) e motoria somatica	13-20	Spessa	80-120	Ia, Ib
A β	Sensitiva (tatto, pressione e vibrazione) e motoria	6-12	Media	33-75	II
A γ	Motoria dei fusi neuromuscolari	5-8	Media	4-24	
A δ	Sensitiva (dolore, temperatura e tatto grossolano)	1-5	Sottile	3-30	III
B	Autonomica pregangliare	< 3	Sottile	2-14	
C, radici dorsali	Sensitiva (dolore, temperatura, tatto grossolano, solletico e prurito)	0,4-1,2	Nessuna	0,5-2	IV
C	Autonomica postgangliare	0,3-1,3	Nessuna	0,7-2,3	

Cellule gliali

Sistema nervoso centrale



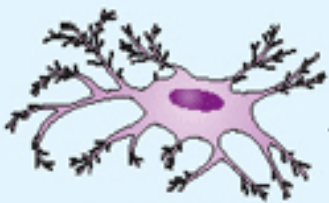
Oligodendrociti

Formano guaine mieliniche



Astrociti

Creano un supporto per il SNC
Contribuiscono a formare
la barriera ematoencefalica
Secernono fattori neurotrofici
Captano K^+ e neurotrasmettitori



Microglia

Cellule di difesa specializzate
(rimuovono cellule danneggiate
e agenti estranei)



Cellule ependimali

Creano barriere fra compartimenti

Sistema nervoso periferico



Cellule satelliti

Sostengono i corpi cellulari



Cellule di Schwann

Secernono fattori neurotrofici
Formano guaine mieliniche

TABELLA 6.4 Differenze fra il potenziale graduato e il potenziale d'azione

Potenziale graduato	Potenziale d'azione
L'ampiezza varia con l'entità dell'evento scatenante	Tutto-o-nulla. Una volta depolarizzata la membrana fino alla soglia, l'ampiezza è indipendente dall'entità dell'evento scatenante
Può essere sommato	Non può essere sommato
Non ha soglia	Ha una soglia che è di solito di 15 mV più depolarizzata rispetto al potenziale a riposo
Non ha periodo refrattario	Ha un periodo refrattario
È condotto in maniera decrementale, cioè l'ampiezza diminuisce con la distanza	È condotto senza decremento; la depolarizzazione è amplificata a un valore costante in ciascun punto lungo la membrana
La durata varia con le condizioni scatenanti	La durata è costante per un dato tipo cellulare in condizioni costanti
Può essere una depolarizzazione o un'iperpolarizzazione	È solo una depolarizzazione
Avviato da uno stimolo ambientale (recettore), da un neurotrasmettitore (sinapsi) o spontaneamente	Avviato da un potenziale graduato
Il meccanismo dipende da canali ligando-dipendenti o da altre modificazioni chimiche o fisiche	Il meccanismo dipende da canali voltaggio-dipendenti

Sclerosi multipla: distruzione autoimmune della guaina mielinica

La sclerosi multipla (SM) è una malattia autoimmune in cui il sistema immunitario riconosce erroneamente come estranei i tessuti e le cellule sane. Nella SM, il sistema immunitario attacca e danneggia la guaina mielinica delle fibre nervose, causando forti rallentamenti della propagazione del potenziale d'azione e quindi problemi di comunicazione tra il sistema nervoso centrale (SNC) e il resto del corpo. La SM è una malattia potenzialmente invalidante, che colpisce i neuroni del SNC (cervello e midollo spinale), causando deterioramento dell'eccitabilità nervosa e la comparsa di possibili danni permanenti alla contrazione dei muscoli scheletrici, alterazioni degli organi di senso e disturbi alla vista. I segni e i sintomi della SM variano ampiamente e dipendono dalla quantità del danno ai neuroni, dalla zona del SNC interessata alle lesioni dei neuroni motori. I pazienti affetti da SM possono sperimentare e alternare lunghi periodi di remissione clinica senza nuovi sintomi a periodi di malattia conclamata grave con compromissione totale o parziale della capacità di camminare.

Le cause della SM non sono ancora del tutto comprese, ma si ritiene che la predisposizione genetica e i fattori ambientali abbiano un ruolo significativo. Gli studi epidemiologici sulla SM indicano che i bassi livelli sierici di vitamina D, il fumo, l'obesità infantile e l'infezione da virus di Epstein-Barr possono svolgere un ruolo nello sviluppo della malattia. I segni e i sintomi della SM possono differire notevolmente da persona a persona e, nel decorso della malattia, e dal tipo di fibre nervose colpite. Spesso i pazienti manifestano sintomi che interessano e influenzano il movimento, come: intorpidimento o debolezza in uno o più arti (astenia, plegia); sensazioni di scosse elettriche che si verificano con determinati movimenti del collo, in particolare piegando il collo in avanti (segno di Lhermitte); tremore e mancanza di coordinazione; perdita parziale o completa della vista e visione doppia (diplopia) prolungata o sfocata. Anche bia-

scicamento, fatica, vertigini, formicolio e dolore in alcune parti del corpo possono essere sintomi associati a questa malattia.

Lo sviluppo della SM è progressivo e viene definito in base allo stadio della malattia: asintomatico, prodromico e sintomatico. A livello clinico vengono distinte quattro principali varianti di progressione della malattia: SM recidivante-remittente (SMRR) caratterizzata da un'alternanza di episodi acuti, recidive, e di periodi privi di segni e sintomi, remissioni; SM secondariamente progressiva (SMSP) si presenta come evoluzione di una forma che "primariamente" era recidivante remittente con un progressivo peggioramento e riduzione di periodi di remissione; SM primariamente progressiva (SMPP) è la forma più aggressiva di malattia caratterizzata da un peggioramento costante dei sintomi, dei segni e della disabilità, a partire dalla prima manifestazione dei sintomi.

A livello tissutale e cellulare, i principali meccanismi della lesione alla guaina mielinica e dei neuroni includono: 1) l'attacco diretto dei linfociti T; 2) rilascio da parte delle cellule gliali di aminoacidi eccitatori e neurotossine, che si legano ai recettori glutammato o agiscono direttamente sui neuroni depolarizzandoli; 3) legame di un anticorpo specifico, che porta all'attivazione del complemento e alla formazione del complesso del complemento terminale che attacca e distrugge la membrana mielinica; 4) rilascio di citochine, metallo proteinasi della matrice e metaboliti da macrofagi, microglia, cellule T e astrogli che sono coinvolti nell'infiammazione e nella neurodegenerazione; 5) rilascio da parte delle cellule gliali e dei linfociti T CD4+ di neurotrofine (BDNF, *Brain-Derived Neurotrophic Factor*), che sono coinvolte nella neuroprotezione e rigenerazione; 6) migrazione delle cellule progenitrici degli oligodendrociti e delle cellule staminali neuronali verso la lesione, a cui segue la sostituzione degli oligodendrociti e neuroni danneggiati.



Attualmente non esiste una terapia risolutiva (*disease-modifying therapy*) per la SM. Tuttavia, negli ultimi decenni sono stati approvati numerosi farmaci in grado di modificare il decorso di questa malattia. Questi variano in base al tipo di terapia: immunomodulante (Interferone beta), immunosoppressiva (mitoxantrone, natalizumab, fingolimod), antinfiammatoria (cortisone) e anti-proliferativa (teriflunomide), volta alla deplezione del pool di cellule immunitarie

circolanti. Questi nuovi trattamenti approvati dalle varie agenzie del farmaco hanno come finalità di aiutare a velocizzare il recupero dagli attacchi, modificare il decorso della malattia e la gestione dei sintomi.

BIBLIOGRAFIA

Dobson, R., Giovannoni, G. (2019) Multiple sclerosis - a review. *Eur. J. Neurol.* 26:27-40.