

PAOLO CAVALLARI

*Professore Ordinario di Fisiologia Umana
Sezione di Fisiologia Umana del DePT
Università degli Studi di Milano*

NEUROFISIOLOGIA
Eccitabilità cellulare

PICCIN

OPERA COPERTA DAL DIRITTO D'AUTORE
TUTTI I DIRITTI SONO RISERVATI

Questo testo contiene materiale, testi ed immagini, coperto da copyright e non può essere copiato, riprodotto, distribuito, trasferito, noleggiato, licenziato o trasmesso in pubblico, venduto, prestato a terzi, in tutto o in parte, o utilizzato in alcun altro modo o altrimenti diffuso, se non previa espressa autorizzazione dell'editore. Qualsiasi distribuzione o fruizione non autorizzata del presente testo, così come l'alterazione delle informazioni elettroniche, costituisce una violazione dei diritti dell'editore e dell'autore e sarà sanzionata civilmente e penalmente secondo quanto previsto dalla L. 633/1941 e ss.mm.

ISBN 978-88-299-2914-6

Stampato in Italia

Prefazione

La neurofisiologia studia le funzioni del sistema nervoso analizzando organi interi, gruppi di neuroni, singole cellule o compartimenti subcellulari. Un neurofisiologo è quindi in grado di affrontare una serie di questioni scientifiche spaziando da singole molecole ad interi sistemi neuronali. Caratteristica unificante di questa disciplina è l'interesse per i meccanismi che determinano il trasferimento di informazioni tra neuroni e la loro integrazione nell'ambito di reti più o meno vaste. Questo materia è importante non solo per capire i processi che determinano il pensiero ed il comportamento umano, ma anche per diagnosticare e trattare i disturbi legati al malfunzionamento del sistema nervoso.

Scopo di questo libro è fornire agli studenti del corso di laurea in Medicina e Chirurgia una solida base neurofisiologica, indispensabile per affrontare l'ambiente clinico. In questo volume vengono descritti i meccanismi che regolano l'eccitabilità cellulare del tessuto nervoso e muscolare, soffermandosi anche su problemi tuttora irrisolti. Sono inoltre illustrate le principali tecniche usate per indagare il comportamento sia di singole cellule, sia di vaste regioni del cervello. Vengono infine delineate alcune applicazioni cliniche della ricerca neurofisiologica. Lo studente troverà nel testo richiami anatomici (box rosa) o fisioco-chimici (box arancio), approfondimenti di neurofisiologia (box verdi) e cenni di clinica (box azzurri). In numerosi capitoli sono inoltre fornite informazioni storiche (box marroni).

A chiusura di questa presentazione, una piccola riflessione su una domanda che mi sono posto svariate volte nel corso della carriera: *cosa ci rende umani?*

Secondo Michael Gazzaniga, professore di psicologia all'Università della California e direttore del centro SAGE per lo studio della mente, ciò che rende l'uomo unico è che¹ *abbiamo un cervello più grande di quello atteso per una scimmia, che abbiamo una neocorteccia che è tre volte più grande di quanto pre-*

visto per le nostre dimensioni corporee, che abbiamo alcune aree della neocorteccia e del cervelletto che sono più grandi del previsto, che abbiamo più sostanza bianca di ..., e via di seguito. Ma dal momento che il cervello umano non è il più grande tra quelli presenti sulla Terra, le capacità cognitive dell'uomo, indubbiamente superiori, non possono essere messe solo in relazione con un parametro così limitativo come la dimensione del cervello. Il dito potrebbe essere puntato su un'altra eccezionalità che, curiosamente, non è *cervellocentrica*, ma *corpocentrica*. Con un corpo più piccolo, ma con un cervello più grande di quello delle grandi scimmie, la specie umana si discosta molto dal rapporto tra dimensioni del corpo e dimensioni del cervello che si applica a tutti gli altri primati, grandi scimmie comprese. I recenti sforzi a sostegno di questa unicità si sono concentrati sulla ricerca di differenze genetiche tra esseri umani ed altri primati², nonché nell'evidenziare particolarità a livello cellulare³, ma questi studi non hanno portato ad alcuna conclusione definitiva.

Considerare il cervello umano come unico richiede dunque la necessità di classificarlo come un *out-layer*: un'eccezione alla regola, qualunque essa sia. Un aspetto che ha però poco senso in termini evolutivisti. Se si afferma e si insegna che l'evoluzione

² A livello genetico, gli esseri umani sono simili ad altri animali. Condividiamo infatti oltre il 90% del nostro DNA con i nostri parenti più vicini, tra cui scimpanzé, bonobo e gorilla. Studi recenti, tuttavia, hanno rivelato che il modo in cui i geni sono espressi può essere molto diverso negli esseri umani. Nel patrimonio genetico umano sembrano essere presenti 32 firme uniche all'interno di 20.000 geni condivisi tra 132 regioni del cervello.

³ Ad esempio, i *neuroni di von Economo*, cellule fusiformi presenti perlopiù nella corteccia cingolata anteriore e insulare, sono state indicate, a torto, come caratteristiche della nostra specie. Attualmente si sa che questi neuroni sono presenti in alcuni primati non umani (*Pan paniscus*, *Pan troglodytes*, *Gorilla*, *Pongo pygmaeus* e *Pongo abelii*) e nella corteccia cingolata anteriore, nella corteccia frontoinsulare e frontopolare di grandi mammiferi di terra e di acqua (*Hexaprotodon liberiensis*, *Trichechus manatus*, *Equus burchellii*, *Odobenus rosmarus*).

¹ Gazzaniga, M. (2008) *Human: The Science Behind What Makes us Unique*. New York, Harper Collins.

è l'origine della diversità della vita, e se si studiano le tendenze e le leggi che si applicano ai regni, ai generi e agli ordini nel loro complesso, non ha nessun senso proporre regole che si applicano ad altri primati ma non a noi. D'altro canto, secondo Richard Haier, dell'Irvine College of Medicine, le capacità cognitive potrebbero dipendere non dal volume totale del cervello, ma dal volume della materia grigia di alcune aree specifiche. Dopo aver studiato con la risonanza magnetica l'immagine del cervello di soggetti adulti con quoziente di intelligenza normale, il ricercatore americano ha sottolineato che *esiste un flusso continuo di informazioni che vengono elaborate dal cervello ma l'intelligenza sembra essere correlata solo al funzionamento efficiente di poche strutture* (nei lobi frontali e parietali), *all'interno delle quali più materia grigia c'è, meglio è*⁴.

Dare un senso alla complessità del cervello non è dunque facile. Sta di fatto che, a differenza di quello animale, il cervello umano è responsabile delle sue

capacità per l'arte, la musica, la lingua, il pensiero razionale e i giudizi morali, determinando così la personalità di ciascun individuo. Ripropongo dunque la domanda: *cosa ci rende umani?* La risposta che mi sono dato, forse troppo semplice rispetto alle argomentazioni appena presentate, è che *ciò che ci rende umani è proprio il nostro cervello, l'unico, al momento, in grado di studiare altri cervelli*.

Ringraziamenti

Questo libro nasce da un paziente lavoro di collezione di informazioni e di immagini che hanno costituito l'ossatura delle lezioni che ho tenuto, a partire dal 1992, all'Università dell'Aquila, e dal 1997 in poi, all'Università degli Studi di Milano. Un ringraziamento particolare a Roberto Esposti (ricercatore di Fisiologia Umana – UNIMI) e Francesco Bolzoni (assegnista di Fisiologia Umana – UNIMI) per aver visionato, discusso e corretto molti dei capitoli.

⁴ Haier RJ et al. (2004) *Structural brain variation and general intelligence*. Neuroimage. Sep;23(1):425-33.

Indice generale

CAP. 1. Aspetti generali.	1	Propagazione elettrotonica del potenziale d'azione.	52
Antefatto	1	Conduzione dell'impulso nervoso nelle fibre mieliniche.	53
Eccitabilità cellulare.	9	Guaina mielinica.	53
I neuroni	9	Nodo di Ranvier	54
Comunicazione cellulare	10	Propagazione saltatoria.	54
Digitalizzazione dei segnali nei neuroni.	11	Stimolazione e registrazione dell'attività nervosa	55
Un esempio pratico di circuito neurale.	13	Stimolazione con elettrodi intracellulari.	55
CAP. 2. Il potenziale di membrana a riposo	15	Stimolazione con elettrodi extracellulari	56
Fattori che determinano il potenziale di membrana.	16	Registrazione unipolare dell'attività nervosa	58
Un esperimento illuminante.	17	Registrazione bipolare dell'attività nervosa	60
Modello elettrico della membrana.	19	Stimolazione e registrazione di potenziali monofasici del nervo.	61
Aspetti quantitativi del potenziale di membrana	19	Misura della velocità di conduzione.	62
Permeabilità a più specie ioniche.	20	Diametro e velocità di conduzione delle fibre nervose	62
Mantenimento del potenziale di membrana.	23	CAP. 6. La sinapsi	65
Analisi del modello elettrico della membrana	24	Caratteristiche delle sinapsi chimiche	68
CAP. 3. Risposte passive della membrana cellulare	27	Caratteristiche delle sinapsi elettriche	81
Stimolazione elettrica di una membrana a riposo	28	Differenze tra sinapsi chimiche ed elettriche.	81
Circuito RC e flusso di cariche nel sistema.	29	Inibizione presinaptica.	83
CAP. 4. Potenziale d'azione.	33	Inibizione laterale ed inibizione ricorrente	84
Le correnti di membrana	33	CAP. 7. Potenziali d'azione cardiaci	85
Dinamica del potenziale d'azione	39	Autoritmicità: il miocardio specifico.	85
Il canale del sodio	42	Eccitazione del cuore: il miocardio proprio.	92
Il canale del potassio	46	CAP. 8. Elettrocardiogramma	95
Evoluzione del modello di membrana	47	Registrazione del segnale elettrocardiografico	95
Differenze tra potenziali graduati e potenziale d'azione	48	Relazione tra tracciato ECG e potenziali cardiaci intracellulari.	97
CAP. 5. Propagazione delle correnti intracellulari	51	Aspetto dell'ECG nelle differenti derivazioni.	98
Conduzione dell'impulso nervoso nelle fibre amieliniche.	51	Asse elettrico del cuore	100
Propagazione elettrotonica dei segnali sottosoglia.	51	CAP. 9. Contrazione muscolare	105
		Muscolo scheletrico	105
		Muscolo cardiaco	119
		Muscolo liscio	125