

Capitolo I

Aspetti anatomici del sistema nervoso

IL SISTEMA NERVOSO

Il sistema nervoso è costituito da un complesso di organi e tessuti specializzati, la cui funzione può essere definita attraverso la loro capacità di ricevere e riconoscere stimoli provenienti dall'ambiente esterno e dall'interno dell'organismo, e di elaborare risposte coordinate volontarie o involontarie. Per svolgere le proprie funzioni, il sistema nervoso necessita di un dispositivo di ricezione (afferente) che convoglia le informazioni dalla periferia al cervello che, a sua volta, è collegato mediante un dispositivo di trasmissione (efferente) agli organi effettori esterni al sistema nervoso. Accanto a queste funzioni strettamente dipendenti dalle cellule nervose, bisogna ricordare l'influenza che la funzione nervosa nel suo complesso esercita durante lo sviluppo sull'accrescimento e la differenziazione degli organi, e nell'adulto, sul loro metabolismo.

Nel sistema nervoso possiamo individuare tre sottosistemi:

- il sistema nervoso centrale che è costituito dall'encefalo e dal midollo spinale (nevrasse) e svolge le funzioni di coordinazione;
- il sistema nervoso periferico che è costituito da formazioni adatte alla trasmissione di impulsi da e verso organi extranervosi, tali formazioni sono: i nervi spinali e i nervi encefalici con i loro gangli; (complesso di più nervi)
- il sistema nervoso vegetativo che è costituito da gangli e formazioni nervose analoghe a quelle del sistema periferico e svolge funzioni involontarie.

La suddivisione fatta deriva dalla sistematica anatomiche e permette di effettuare un'analisi secondo un criterio topografico, infatti, essa separa gli organi del sistema nervoso centrale da quelli del sistema periferico o da quelli del sistema vegetativo. Come vedremo, in realtà, i nervi sono costituiti da prolungamenti di cellule nervose del sistema centrale e le organizzazioni nervose periferiche rappresentano le terminazioni dei nervi stessi.

Le cellule che costituiscono il sistema nervoso si dividono in due categorie: i neuroni specializzati nella produzione e conduzione degli impulsi nervosi, e le cellule di neuroglia che svolgono funzioni di sostegno. Queste ultime non sono sempre state considerate entità cellulari separate; infatti inizialmente si pensava che

CRITERIO
TOPOGRAFICO

fossero una specie di materiale atto a cementare ed incollare fra di loro le cellule nervose. Gli studi comparativi condotti su diversi centri nervosi in varie classi animali hanno dimostrato che tale materiale è un'insieme di cellule diverse la cui organizzazione varia in base alle porzioni del sistema nervoso e alla posizione filogenetica dell'animale.

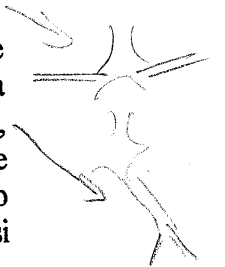
Lungo il decorso di nervi cranici, spinali e simpatici si trovano alcune formazioni nervose chiamate gangli nervosi, i quali sono elementi costituiti dal confluire di più neuroni. I gangli possono essere suddivisi in gangli cerebrospinali appartenenti ai nervi cranici e spinali, e in gangli del simpatico appartenenti ai nervi simpatici. I gangli cerebrospinali sono avvolti da uno strato sottile di tessuto connettivo ed hanno in genere forma sferoidale, mentre quelli del simpatico sono di forma variabile e sono rivestiti da una maggiore quantità di tessuto connettivo.

GLI ELEMENTI LEGATI ALLA CONDUZIONE

Il Neurone

Il neurone è una cellula eucariote (con nucleo separato dal resto della cellula), la cui membrana cellulare è facilmente eccitabile ed è capace di modificare la distribuzione degli ioni, permettendo così la conduzione di un impulso di tipo elettrico. Tutti i neuroni sono caratterizzati da una similarità di forma (figura I.1). Essi sono costituiti da un corpo cellulare (pirenoforo) da cui si irradiano i dendriti e l'assone. Una possibile suddivisione dei neuroni può essere fatta in base ai loro prolungamenti.

- **Neuroni unipolari.** Possiedono un pirenoforo di forma geometrica regolare e un unico prolungamento, in essi l'impulso viaggia in un'unica direzione (con un'unica polarità), in particolare si allontana dal corpo cellulare (centrifugo).
- **Neuroni bipolari.** Sono caratterizzati da un pirenoforo di forma generalmente ovoidale, da cui si dipartono due prolungamenti in direzioni opposte. Una particolare variante di questi neuroni è costituita dai neuroni *pseudo-unipolari*, in cui il prolungamento è unico vicino al corpo cellulare, ma poi si divide in due tronchi che prendono direzioni opposte (tipica forma a "T"). L'impulso viaggia lungo i due prolungamenti in due direzioni diverse: uno stimolo si avvicina verso il corpo cellulare ed un altro si allontana.
- **Neuroni multipolari.** Si tratta di neuroni in cui esiste un gran numero di dendriti e un assone. È chiaro che in questo caso la polarità è molteplice. Si è dimostrato che nei dendriti l'impulso viaggia verso il corpo cellulare (centripeto), quindi raccolgono le informazioni in ingresso; nell'assone l'impulso si allontana dal corpo. Questi neuroni possono dividersi in due categorie a seconda che l'assone si divida vicino o lontano dal corpo cellulare.



ASSONE CENTRIFUGO
DENDRITI CENTRIPETI

I Dendriti

I dendriti sono ramificazioni a breve decorso. Essi si legano al corpo del neurone in modo indistinto e possono avere più ramificazioni successive con relativa diminuzione di diametro. Costituiscono il corpo recettore principale della cellula, in quanto su di essi terminano i prolungamenti di altre cellule nervose in regioni di contatto specializzate, dette *sinapsi*. Lo stato di eccitabilità dei dendriti con più ramificazioni o del neurone è determinato da un meccanismo di integrazione che somma tra loro gli impulsi (di eccitazione o di inibizione) provenienti dalle altre cellule.

L'ASSONE

L'assone è un prolungamento in generale unico, più sottile e di forma cilindrica. Esso si diparte dal corpo cellulare in corrispondenza di una protuberanza detta *collo d'emergenza dell'assone*, prosegue restringendosi per pochi micron, formando il *segmento iniziale* ed infine si estende con forma cilindrica quasi regolare fino alla ramificazione terminale, formando le sinapsi. La sua lunghezza varia molto, può raggiungere estensioni di oltre un metro, e comunque è sempre più lungo dei dendriti. Il suo diametro, nell'uomo, può variare da un minimo di $1\mu\text{m}$ ad un limite superiore di circa $20\mu\text{m}$, mentre raggiunge un massimo di $500\mu\text{m}$ per l'assone gigante di calamaro. Il suo scopo principale è quello di trasmettere l'impulso nervoso, ma al suo interno sono contenuti elementi metabolici sospesi in un fluido detto *assoplasma*, essi vengono trasportati in tutte le zone del neurone per funzioni nutritive. Gli impulsi si propagano al suo interno con un range di velocità che va da 0.6m/s a 100m/s , in funzione, appunto, del diametro stesso. Le proprietà della conduzione sono legate esclusivamente alla membrana, infatti alcuni esperimenti hanno dimostrato che, estraendo l'assoplasma dall'assone gigante di calamaro e sostituendolo con una soluzione elettrolitica, la propagazione dell'impulso non subisce apprezzabili alterazioni.

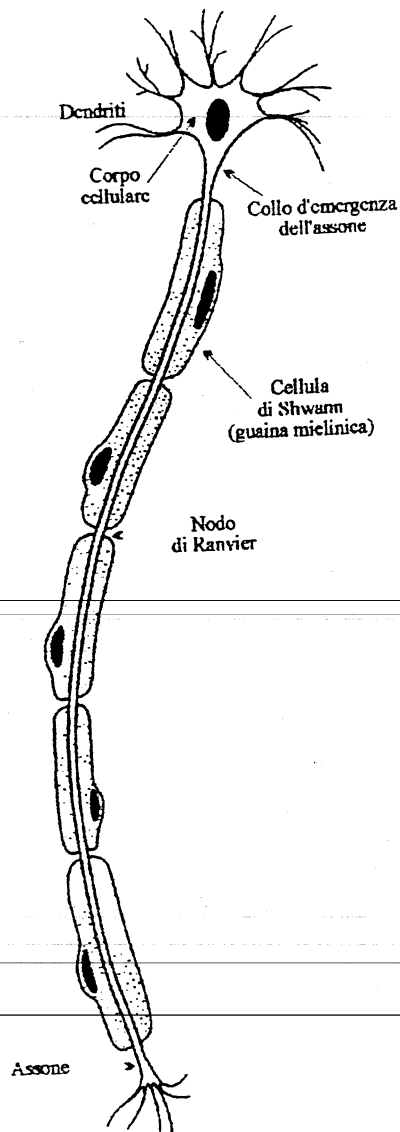


FIGURA 1.1 Disegno di un neurone unipolare mielinato.

Il nervo

I nervi sono composti da più fibre nervose raccolte in entità gerarchiche successive, separate da tessuto connettivo fibroso. Esse appaiono raccolte in cordoni biancastri che nascono in corrispondenza del nevrasso, al quale sono legate per mezzo di due terminazioni, la *radice dorsale* e la *radice ventrale*, il cui nome deriva dalla posizione corporea in cui si inseriscono al nevrasso (dorsale e ventrale) e dalla forte ramificazione (fibra per fibra) nel punto di contatto. Questi cordoni proseguono con un tronco di forma cilindrica fino a destinazione, dove si ramificano legando le singole fibre agli organi effettori o recettori. In base

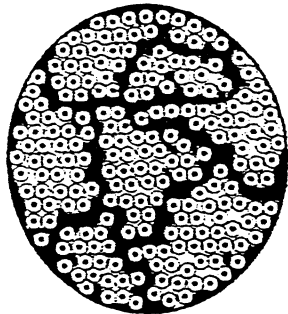


FIGURA I.3 Schematizzazione di un fascetto secondario. Sono visibili i fascetti primari prodotti dall'endonevrio (nero), ognuno dei quali è costituito da gruppi di fibre nervose.

e rivestiti da una membrana connettiva detta *perinevrio* (a differenza dell'epinevrio, mancano le fibre elastiche). A loro volta i fascetti secondari si suddividono in *fascetti primari* separati da altro connettivo detto *endonevrio* (figura I.3), questo si prolunga in formazioni sempre più sottili fino ad avvolgere la singola fibra nervosa venendo a contatto con lo strato cellulare delle *cellule di Schwann*. Ogni fibra nervosa è costituita dall'assone di neuroni efferenti o afferenti e dal rivestimento delle cellule di Schwann. Tali cellule possono avvolgere l'assone con un esile lembo citoplasmatico ed allora si parla di *fibra amielinica* o *assone non mielinato*; oppure avvolgono l'assone con lamelle concentriche di materiale grasso (mielina), formando la cosiddetta *guaina mielinica*, in tal caso si parla di *assone mielinato* o *fibra mielinica*. In quest'ultima si susseguono una dietro l'altra le cellule di Schwann producendo la guaina, gli spazi tra le cellule sono detti *nodi di Ranvier*, in essi la membrana è simile a quella dei non mielinati.

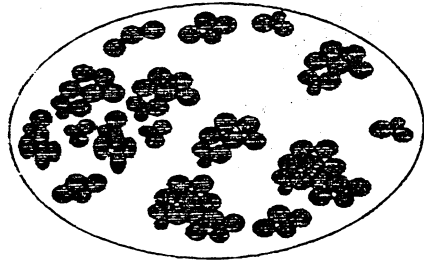


FIGURA I.2 Schematizzazione di un nervo. Sono visibili in grigio i singoli fascetti secondari, mentre i singoli gruppi rappresentano i fascetti terziari. Gli intertizi tra i fascetti secondari sono costituiti da epinevrio.

alla funzione periferica che svolgono possono essere divisi in: *motori somatici* e *motori viscerali*, *sensitivi somatici* e *sensitivi viscerali*; mentre se consideriamo il tipo di fibre che essi contengono si parla di: *nervi puri* se contengono fibre dello stesso tipo e *nervi misti* se contengono sia fibre motrici che fibre sensitive.

Tutti i nervi presentano un analogo piano costruttivo (figura I.2). Sono costituiti da tessuto connettivo ricco di fibre elastiche e vasi detto *epinevrio*, all'interno del quale si trovano raggruppate entità fascicolari separate chiamate *fascetti secondari* (nei nervi più grossi i fascetti secondari sono riuniti in gruppi denominati *fascetti terziari*)

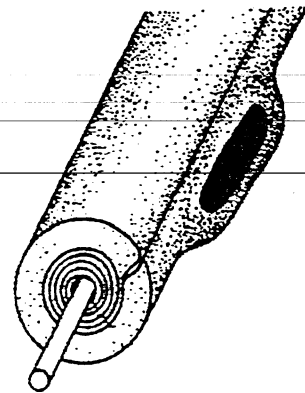


FIGURA I.4 Schema dell'avvolgimento di una cellula di Schwann intorno all'assone.

Un assone tipico può avere un raggio di 5 μm . Se l'assone è non mielinato, lo spessore della membrana cellulare può essere di 5-10 nm; lo spessore dello strato di mielina può essere di 2000 nm. I nodi di Ranvier sono generalmente spazati di 1-2 mm.

Le cellule di Schwann si avvolgono all'assone nello stesso modo con cui si avvolge il nastro isolante sui cavi elettrici (figura I.4), durante questo avvolgimento spariscono gli strati di fluido intercellulare e le membrane vengono in contatto. Ogni singola cellula produce un tratto di guaina mielinica tra due nodi di Ranvier.

La sinapsi

Le cellule nervose sono delimitate da un involucro costituito da cellule di neuroglia lungo gran parte della loro superficie, esso mantiene separate le cellule nervose tra loro e da altri tessuti. Solo in punti circoscritti il citoplasma di una cellula nervosa può entrare in stretto contatto con le altre entità: ciò si verifica lungo il pirenoforo, i dendriti e specialmente alla terminazione degli assoni. In questi punti si ha una giunzione tra le cellule nervose chiamata sinapsi. Distinguiamo la *zona pre-sinaptica* costituita dalla porzione terminale dell'assone del neurone trasmittente (pre-sinaptico) e la *zona post-sinaptica* costituita dalla porzione di citoplasma del neurone ricevente (post-sinaptico) o dell'organo ricevente.

Il comportamento dell'assone pre-sinaptico verso la sua terminazione è il seguente: si assiste per prima cosa alla scomparsa della guaina mielinica (al livello di un nodo di Ranvier) e ad una successiva più o meno complicata ramificazione dell'assone, ogni ramo forma, nell'ultima porzione, un piccolo slargamento a bottoncino (*bottone sinaptico*) che costituisce la zona pre-sinaptica (figura I.5). La porzione post-sinaptica può essere variabilmente situata al livello del neurone ricevente, essa presenta un ispessimento

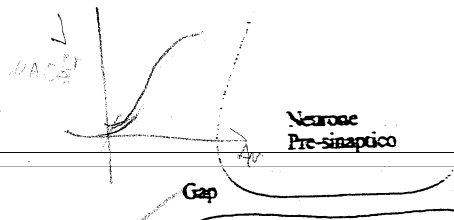


FIGURA I.5 Disegno schematico della sinapsi.

della membrana cellulare (*nastro sinaptico*) che rappresenta il punto attivo della sinapsi.

Il messaggio elettrico deve passare da una cellula all'altra per potersi propagare dalla periferia al cervello e viceversa, tuttavia le cellule nervose sono isolate tra loro, quindi si è resa necessaria la costruzione di un sistema di trasmissione diverso da quello dei neuroni. Nell'uomo sono utilizzati prevalentemente due mezzi di trasmissione tra neuroni: quello chimico (*sinapsi chimiche*), cioè trasmissione dell'impulso attraverso reazioni chimiche, oppure quello elettrotonico (*sinapsi elettrotoniche*), cioè trasmissione attraverso flussi ionici.

LE SINAPSI CHIMICHE

Le sinapsi chimiche sono caratterizzate dall'uso di neurotrasmettitori chimici che, passando dal neurone pre-sinaptico a quello post-sinaptico, trasmettono l'impulso nervoso. Questo tipo di trasmissione rende la giunzione unidirezionale.

Da un punto di vista submicroscopico, le sinapsi chimiche sono caratterizzate da un addensamento di *mitochondri* e di elementi vescicolari denominati *vescicole sinaptiche* che si trovano all'interno dei bottoni sinaptici. Le tipiche vescicole sinaptiche sono piccole e chiare (ve ne sono anche di più grandi ed opache, tuttavia la chiarezza o l'opacità è legata alla visione al microscopio e al tipo di luce utilizzata) e contengono un mediatore chimico, *acetilcolina* o *noradrenalina* (ogni vescicola ne contiene circa 10'000 molecole. Stima in eccesso). Nella zona pre-sinaptica vi sono enzimi capaci di sintetizzare le molecole dei mediatori chimici (*colinaacetilasi*, *dopaminaidrossilasi*), mentre lungo la membrana post-sinaptica vi sono altri enzimi capaci di distruggere le molecole di tali mediatori (*acetilcolinaesterasi*, *monoaminossidasi*).

LE SINAPSI ELETTROTONICHE

Un secondo tipo di giunzione tra cellule nervose viene detto sinapsi elettrotonica, in quanto la trasmissione dell'impulso avviene attraverso lo scambio ionico. Questo tipo di trasmissione rende la giunzione bidirezionale, quindi queste sinapsi svolgono un'azione di accoppiamento tra i potenziali che si generano nelle membrane cellulari. Queste sinapsi sono i dispositivi filogeneticamente più antichi.

La giunzione appare al microscopio come un punto di estrema vicinanza delle membrane con riduzione dello spazio intercellulare che giunge a misurare circa 20 Å. Tali contatti vengono indicati col termine *gap junction* in quanto si forma un canale continuo tra le cellule ad opera di un complesso proteico basato su una particolare proteina detta *connessina*. Tale proteina si riunisce in gruppi simmetrici di sei elementi, formando un cilindro cavo con diametro esterno di 7 nm e diametro interno di 2 nm (figura I.6). Si forma così un canale continuo tra le cellule che permette il transito di ioni e di molecole abbastanza grandi (1000 Dalton) senza che queste possano sfuggire nello spazio extracellulare. In figura I.7 è riportata una

CONNESSINA

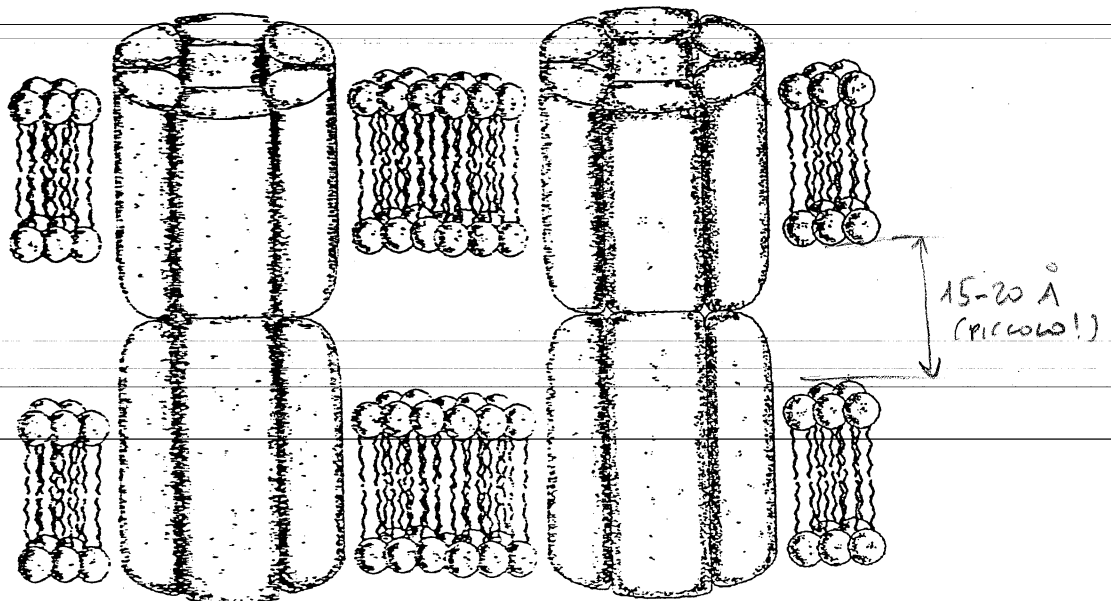


FIGURA I.6 Struttura di un gap junction. Modello molecolare dei gruppi di 6 molecole di connessina. I gruppi sono inseriti nella membrana cellulare e a coppie costituiscono il canale di collegamento.



FIGURA 1.7 Micrografia elettronica di una gap junction (linea nera al centro).

microfotografia elettronica di una gap junction in cui si vede lo stato di aggregazione delle particelle nelle due regioni sinaptiche. Le zone chiare rappresentano la zona pre-sinaptica e la zona post-sinaptica (interno delle cellule), mentre le zone più scure corrispondono da fluido intercellulare. La linea nera al centro rappresenta lo spazio intercellulare, in cui sono posizionati i canali di connessina, come schematizzato nella figura 1.6.

LA GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE

La giunzione neuromuscolare è una sinapsi chimica di facile accesso, quindi gli studi sulla trasmissione dell'impulso nervoso nella sinapsi chimica sono stati condotti essenzialmente su di essa. Spesso si prende a modello anche per le altre sinapsi chimiche, anche se studi recenti hanno dimostrato l'esistenza di una varietà di connessioni sinaptiche.

Gli assoni di un nervo motore, nel muscolo scheletrico, si ramificano enormemente giungendo ad ogni singola fibra muscolare. Ogni gruppo di fibre posto sotto il controllo di un singolo assone è denominato *unità motoria*. Si verifica perciò che in alcuni casi un'unità motoria comprenda poche fibre, in altri moltissime; cosicché l'impulso nervoso dell'assone di un solo motoneurone può stimolare talvolta solo poche fibre (una mezza dozzina) e talvolta moltissime (oltre cento). Questo fatto è in stretta relazione con la funzione del muscolo nel suo insieme; in generale vale la regola che tanto più piccolo è il numero delle fibre muscolari eccitate contemporaneamente (da una sola fibra nervosa) e maggiore è la precisione dei movimenti che il muscolo può produrre.

L'area di contatto fra fibra nervosa e fibra muscolare è detta *giunzione neuromuscolare* o *placca motrice*. Uno schema di questa giunzione è presentato in figura 1.8. Come in tutte le sinapsi, l'assone perde la guaina mielinica, si scompone in un numero elevato di filamenti (*arborizzazioni terminali*) ed ogni filamento forma il bottone sinaptico. La guaina che riveste ogni arborizzazione ed entra in contatto con l'*endomisio* (ultimo strato della membrana che riveste la fibra muscolare chiamata sarcolemma). Sul lato post-sinaptico la fibra muscolare presenta una zona convessa detta suola della placca motrice, in essa, il sarcolemma presenta una serie di infossature (una per ogni bottone) dette *docce sinaptiche primarie*; queste a loro volta formano invaginazioni dette *docce sinaptiche secondarie*. All'interno dei bottoni troviamo i mitocondri, le vescicole sinaptiche (400-500 Å) piene di acetilcolina e l'enzima che sintetizza l'acetilcolina. Nella membrana post-sinaptica sono presenti proteine

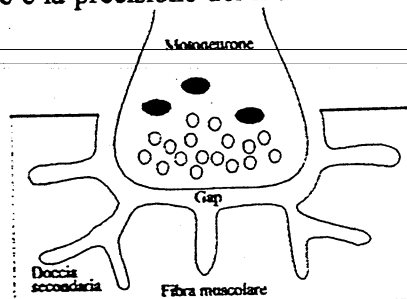


FIGURA 1.8 Schema della giunzione neuromuscolare. Il nervo motore termina con il bottone sinaptico all'interno della doccia primaria. I circoletti bianchi costituiscono le vescicole, mentre i circoletti scuri costituiscono i mitocondri

integrate che costituiscono recettori specifici per l'acetilcolina (10^7 a 10^8 siti di legame concentrati sulle creste delle docce secondarie), inoltre è presente anche l'enzima capace di degradare l'acetilcolina. Questi recettori sono complessi proteici specifici costituiti da gruppi di cinque proteine che formano un cilindro cavo simile ad un gap junction (0.8 nm di diametro interno). Tra la membrana assonica ed il sarcolemma della doccia primaria resta uno spazio compreso tra i 300 e i 500 Å in cui si trova del materiale glicoproteico, infatti la lamina basale della guaina della fibra nervosa si unisce a quella dell'endomysio, andando ad occupare lo spazio tra la membrana sarcoplasmatica e le docce primarie, fino a riempire le docce secondarie.
