

TESSUTO NERVOSO

È un tessuto di origine ectodermica, deputato alla ricezione di stimoli sensitivi, trasmissione di segnali di risposta a stimoli di origine diversa (tattile, pressorio, termico, dolorifico), controllo della motilità, funzionalità degli apparati e attività psichiche.

Forma il sistema nervoso centrale (encefalo e midollo spinale) e periferico (nervi e gangli).

È formato da:

- Cellule **nervose** (neuroni) dotate di alta eccitabilità, trasducono il segnale chimico o fisico in impulso nervoso, conducono e trasmettono l'impulso nervoso.
- Cellule **gliali** (formanti la neuroglia o glia) con funzioni trofiche, di rivestimento o di sostegno. (Anche formazione della guaina mielinica attorno all'assone e permette un corretto sviluppo embrionale).

Tessuto nervoso: 2% del peso corporeo, metabolismo aerobio e consuma il 20% dell'ossigeno totale e il 25% del glucosio. Percentuali minori di questi, comportano a danni gravi neuronali e spesso tali danni sono irreversibili.

NEURONE

Unità morfo-funzionale del tessuto nervoso, caratterizzata da forma variabile. Dimensioni da 4 (nel cervelletto) a 135 (nel midollo spinale) micron.

Ha un corpo cellulare chiamato **soma**, all'interno del quale sono presenti nucleo e organelli citoplasmatici. Si riconoscono anche dei processi cellulari, chiamati **dendriti** e **assone**; i primi possono anche mancare e se presenti possono ramificarsi in maniera estremamente eterogenea, mentre il secondo, l'assone, è il processo cellulare unico di calibro costante.

I neuroni sono caratterizzati dall'**eccitabilità elettrica**, ovvero dalla capacità di rispondere ad uno stimolo e convertirlo in impulso nervoso. Per stimolo si intende qualsiasi cambiamento che si realizza all'interno dell'ambiente extracellulare e questo cambiamento deve essere forte da scatenare questo impulso, ovvero un potenziale d'azione, un segnale elettrico di membrana che si propaga attraverso la superficie di membrana del neurone. Tale potenziale ha un inizio e si propaga grazie ad un flusso ionico di sodio e potassio tra il liquido interstiziale e il neurone e questo flusso si realizza nei canali ionici presenti sulla membrana plasmatica.

Le cellule nervose sono cellule perenni (ovvero raggiungono velocemente la loro maturità sia strutturale che funzionale e si mantengono vitali per tutta la vita del soggetto), in rapporto di contiguità mediante giunzioni dette **sinapsi** (specializzazioni strutturali tipiche che consentono la trasmissione unidirezionale di impulsi elettrici). Utilizzano come fonte di energia il **glucosio** (elevata velocità di glicolisi, assente la gluconeogenesi, quindi di produrre glucosio) e i **corpi chetonici** (acetone, acido acetoacetico e acido idrossibutirrico).

I neuroni sono caratterizzati da:

- Un corpo cellulare detto **pirenoforo** o **soma** di forma stellata, sferica, contiene il nucleo, il citoplasma contenente la sostanza tigroide-RER*, neurofilamenti, neurotubuli (importanti per il movimento di materiale tra corpo e assone) e i microfilamenti.
*detti anche corpi di Nissl: struttura del neurone caratterizzato da reticolo endoplasmatico ruvido, organizzato in piccole masse.
- Prolungamenti detti **assone** e **dendriti** che conducono l'impulso in senso inverso rispetto al corpo cellulare (assone in senso centrifugo quindi dal corpo cellulare verso l'estremità terminale dell'assone, dendriti in senso centripeto).
- Un **involucro di rivestimento** (con funzione protettiva e metabolica) del corpo e prolungamenti formato da glia o prolungamenti gliali.

Nel citoplasma si riconoscono dei granuli di colore bruno-giallastro, si tratta dei *granuli di lipofuscina*, un pigmento che si accumula nel citosol e deriva dall'attività dei lisosomi neuronali. Si accumula con l'invecchiamento del neurone ma non causa danni.

La membrana del neurone può essere liscia o **irregolare**, nell'ultimo caso quando si organizza a formare delle piccole proiezioni chiamate **spine**, che vanno ad aumentare la superficie utile di interazione con altre cellule nervose.

Il rivestimento dell'assone è chiamato **guaina mielinica**, prodotta da una componente gliale chiamata **oligodendrocita o astrociti** (sul soma) nel SNC e **cellule di Schwann** nel SNP.

La popolazione gliale è caratterizzata da cellule che danno sostegno alle cellule nervose o hanno attività fagocitaria principalmente, perciò una funzione **difensiva**; in questo caso le cellule vengono chiamate cellule microgliali o **microglia**.

Un'altra cellula che interviene nella costituzione della nevroglia è l'**astrocita**, che gioca un ruolo importante nella costituzione della **barriera ematoencefalica**, che limita l'ingresso di materiale e cellule nel SNC.

SISTEMA NERVOSO CENTRALE: Comprende l'encefalo, raccolto nella cavità cranica e il midollo spinale, contenuto all'interno del canale vertebrale.

Nel SNC riconosciamo due componenti:

- **Sostanza grigia:** composta da corpi cellulari, dendriti, parte iniziale e finale dei neuriti perché non sono rivestiti da mielina.
Questa sostanza si organizza in forma **laminare** formando la corteccia cerebrale e cerebellare oppure in **piccoli massi** formando le colonne del midollo spinale e i nuclei dell'encefalo.
- **Sostanza bianca:** composta da fibre rivestite da mielina, come l'assone.
Questa sostanza risulta essere organizzata in fasci, fascicoli, cordoni e lemnischi.

SISTEMA NERVOSO PERIFERICO: Composto da:

- **Gangli:** formati dai corpi cellulari, e questi si intercalano sul decorso di nervi cerebro-spinali o del simpatico.
- **Nervi:** formati dalle fibre nervose mieliniche e amieliniche, e conducono gli stimoli sensitivi, motori. Quelli sensitivi vengono raccolti a livello periferico e condotti al SNC, quelli motori vengono trasmessi a territori periferici in corrispondenza della muscolatura striata o liscia o del tessuto ghiandolare o miocardio.

CLASSIFICAZIONE DEI NEURONI

Viene fatta da diversi punti di vista: morfologico, funzionale e neurochimico.

MORFOLOGICO

Dal punto di vista strutturale, i neuroni vengono distinti in base al numero dei processi che si sviluppano dal soma.

- **Neuroni unipolari:** un solo corpo e un solo prolungamento, chiamato neurite, dove in assenza dei dendriti, il soma assume funzione ricettrice. Es. cellule sensoriali primarie o fotorecettori della retina.
- **Neuroni bipolari:** due prolungamenti che emergono da poli opposti del corpo cellulare; sono assone e dendrite. Entrambi nella parte terminale possono andare incontro a ramificazione.
- **Neuroni pseudounipolari:** neurone dove si riconosce un corpo cellulare con un prolungamento che si biforca a B o a T per formare un ramo lungo, diretto verso la periferia mentre l'altro più corto è diretto verso il sistema nervoso centrale. Questo è presente a livello dei gangli spinali ed encefalici.
- **Neuroni multipolari:** tipo maggiormente rappresentato, dove si riconosce un solo neurite e numerosi dendriti ramificati.

FUNZIONALE

Quindi sulla tipologia dell'impulso che viene trasmesso.

- **Neuroni effettori o motori:** ricevono segnali da altri neuroni e li trasmettono ai muscoli. I neuroni **somatomotori** dirigono l'impulso verso la muscolatura, i neuroni **visceroeffettori** lo dirigono ad organi viscerali, a tessuto ghiandolare e a componente vascolare.
- **Neuroni afferenti o sensoriali:** ricevono stimoli dal mondo esterno e li trasmettono ad altri neuroni mediante impulsi elettrici. La raccolta a livello periferico è permessa da recettori a livello cutaneo, in questo caso il neurone viene chiamato **somatosensitivo**; oppure può essere raccolto a livello viscerale, in tal caso viene chiamato **viscerosensitivo**. Per quanto riguarda la sensibilità specifica (gusto, udito, vista), alcuni neuroni, oltre a veicolare l'impulso, costituiscono essi stessi dei recettori sensitivi come le cellule sensitive e i fotorecettori della retina.
- **Interneuroni:** Chiamati anche neuroni internuciali o intercalati, perché il loro neurite non fuoriesce dal SNC, infatti hanno la funzione di mantenere un collegamento tra neuroni motori e sensitivi o altre tipologie di interneuroni.

NEUROCHIMICO

Per tipologia di neurotrasmettitore, distinguiamo:

- **Neuroni colinergici:** se utilizzano l'acetilcolina
- **GABAergici:** se rilasciano l'acido gamma amino butirrico
- **Glutammatergici:** se utilizzano come neurotrasmettitore il glutammato
- **Peptidergici (VIP):** tutti i neuroni che utilizzano come neurotrasmettitori i peptidi, come il VIP, ovvero il peptide intestinale vasoattivo

IMPULSO NERVOSO

L'impulso nervoso è un fenomeno bioelettrico di membrana e si origina in seguito all'apertura dei canali sodio e potassio.

La membrana direttamente coinvolta, dal punto di vista strutturale ha una composizione lipoproteica con assetto trilaminare e garantisce sempre uno scambio metabolico con l'ambiente esterno.

A livello dei **dendriti** può sollevarsi come estroflessioni, chiamate **spine**; si riconoscono nei dendriti anche numerosi bottoni sinaptici appartenenti ad altri neuroni. Ci sono anche dei **punti di contatto**, che sono i punti di integrazione dell'informazione tra un neurone e l'altro.

A livello dell'**assone** invece, la membrana viene definita **assolemma** e può presentare rivestimenti quali:

- **Guaina mielinica** (se plurilamellare)
- **Nevrilemma** (se monolamellare)

Nelle regioni terminali dell'assone (**telodendri**), si specializza nelle giunzioni sinaptiche.

GUAINE DEGLI ASSONI

Le **cellule di Schwann** e gli **oligodendrociti** sono cellule non eccitabili, disposte in file allineate lungo l'assone.

Questi intervengono nella costituzione della **guaina mielinica** e la costituiscono avvolgendosi attorno al neurite.

La guaina, rappresenta un buon isolante elettrico e accelera la conduzione degli impulsi nervosi. Questa è interrotta in maniera regolare dai **nodi di Ranvier** e rappresentano le sedi di scambio metabolico tra il neurite e l'ambiente extracellulare.

Le regioni in cui l'assone, è rivestito da guaina mielinica, prende il nome di **internodo**. Gli scambi metabolici a livello del neurite rivestito da guaina mielinica, si realizzano sempre in corrispondenza di particolari regioni che prendono il nome di **incisure di cellule Schmidt-Lanterman**.

CLASSIFICAZIONE CLASSICA DELLE FIBRE NERVOSE:

- Fibre nervose **mieliniche**
- Fibre nervose **amieleiniche**

Sulla base della presenza o meno della mielina sul neurite.

L'assone che non presenta alcuna guaina viene definito **cilindrasso nudo**.

POTENZIALE ELETTRICO

Il potenziale elettrico di membrana, in una condizione di riposo, sia in cellule eccitabili che non, è prossimo a quello del potenziale di equilibrio del potassio (70 mV). Questo perché in assenza di stimolazione della membrana, i **canali di sbarramento** del sodio e potassio sono chiusi e la pompa sodio potassio, garantisce il passaggio di ioni sodio in ambiente extracellulare e di ioni potassio nell'ambiente intracellulare. Accanto ai canali di sbarramento, ci sono i **canali di fuga**, che sono sempre permeabili al potassio, in tutte le cellule; nella cellula nervosa, tali canali risultano permeabili anche al sodio ma sempre inferiore.

IMPULSO NERVOSO

È un fenomeno bioelettrico di membrana che si origina da una **depolarizzazione dell'assolemma**.

Il potenziale di riposo di una cellula non eccitabile è di circa -70 mV (nelle cellule eccitabili come piccole fibre nervose, neuroni del SNC e cellule muscolari lisce abbiamo un range di -40/-60 mV; nelle grosse fibre nervose e fibre muscolari striate invece, abbiamo un range di -70/-90 mV). Normalmente il potenziale di riposo di membrana, viene mantenuto costante grazie all'azione di una pompa ionica che permette di espellere ioni sodio attraverso l'esterno e gli ioni potassio all'interno in direzione opposta rispetto ai loro gradienti di concentrazione.

La **differenza di potenziale elettrico** tra ambiente intracellulare ed extracellulare, dipende dalla distribuzione della carica elettrica che è determinata dal passaggio di ioni sodio e potassio. Questi non possono attraversare la membrana se non attraverso dei canali ma l'apertura è la chiusura di questi, modifica la concentrazione ionica ai due lati della membrana, stabilendo uno specifico potenziale elettrico di membrana.

Quando il neurone viene **eccitato**, nella zona di stimolazione, si assiste ad una profonda modificazione delle proprietà elettriche della membrana: si osserva il passaggio di ioni sodio nell'ambiente extracellulare e poi segue un passaggio in senso inverso, di ioni potassio. Questo flusso avviene nei canali di sbarramento. Nel giro di pochi millisecondi viene ripristinato il potenziale elettrico di membrana.

I **neuroni** sono cellule eccitabili, ovvero capaci di rispondere a stimoli extracellulare, generando un impulso elettrico trasmesso lungo la membrana; ma non tutti gli stimoli determinano una risposta neuronale: lo stimolo deve essere sufficientemente forte da raggiungere un valore soglia, detto **potenziale soglia** e corrisponde a -55 mV.

Perciò lo stimolo o più stimoli devono garantire un cambiamento del potenziale elettrico di membrana che porta al cambiamento del potenziale di riposo da -70 a -55 mV (lo stimolo genera un **potenziale d'azione**), al raggiungimento di questo, si ha l'apertura dei canali sodio in corrispondenza della porzione di membrana stimolata, perciò abbiamo il passaggio di ioni sodio per trasporto passivo verso l'interno.

Con l'entrata di questi, il potenziale da negativo a riposo, si **positivizza** in maniera variabile fino a un potenziale di +25 mV; quindi si ha un cambiamento del potenziale elettrico e si dice che la membrana si **depolarizza**. All'inizio della depolarizzazione, gli ioni calcio che sono maggiormente concentrati all'esterno della membrana, possono penetrare all'interno della cellula per trasporto passivo e quindi all'interno del citoplasma, possono determinare come effetto, la chiusura dei canali sodio, stabilizzando il potenziale d'azione.

Quando invece, risultano chiusi i canali del calcio e quindi non possono stabilizzare il potenziale d'azione, si dice che il neurone va incontro ad uno **stato di ipereccitabilità**.

Quasi contemporaneamente all'apertura dei canali sodio, si ha l'apertura anche dei canali che permettono il passaggio del potassio nell'ambiente extracellulare, quindi si chiudono i canali ionici del sodio e la superficie esterna assume nuovamente una carica positiva, in ragione del passaggio del potassio verso l'esterno; perciò la membrana va incontro alla **ripolarizzazione**.

Perciò viene ripristinato il potenziale di riposo che rimane invariato finché non viene nuovamente stimolata.

Uno **stimolo** applicato a una fibra nervosa, apre i canali del sodio permettendo l'ingresso secondo gradiente dello ione nel citoplasma, riducendo la carica positiva all'esterno e aumentando quella all'interno. Quando la concentrazione dello ione sodio all'interno è uguale a quella esterna, si dice che la membrana è **depolarizzata** e il potenziale a riposo nel punto stimolato sia nulla. Il movimento di ioni attraverso l'assolemma costituisce una corrente che genera un segnale elettrico detto **potenziale d'azione**. Il **flusso** di ioni sodio poi procede dal punto di polarizzato alle regioni circostanti polarizzate con conseguente depolarizzazione delle stesse. Il potenziale d'azione quindi si diffonde lungo l'assone e nel momento in cui l'ingresso di ioni sodio raggiunge il picco, i canali del potassio si aprono e il flusso di potassio all'esterno ripristina il potenziale di membrana.

La **propagazione** dell'impulso nervoso è **unidirezionale**, ciò significa che la propagazione del potenziale d'azione si realizza sempre a valle dal punto di eccitazione della membrana. Questo viene a realizzarsi per una specifica proprietà della cellula nervosa, che durante il potenziale d'azione va incontro al **periodo refrattario assoluto**. È un periodo in cui la membrana è ripolarizzata ma incapace di rispondere ad un secondo stimolo; in questo modo, il flusso ionico che consente l'insorgenza di un potenziale d'azione, va a stimolare solo le aree di membrana che risultano a valle dal punto di eccitazione di membrana. Così viene impedita la propagazione in senso retrogrado dell'onda di depolarizzazione.

La **funzionalità neuronale**, ovvero la capacità di comunicare tra neuroni, può essere descritta considerando tre proprietà differenti:

- **Eccitabilità**: capacità di rispondere agli stimoli extracellulari facendone insorgere un impulso elettrico, trasmesso all'interno della membrana.
- **Conduttività**: capacità di trasmettere rapidamente l'eccitazione da un punto all'altro
- **Secrezione di sostanze neuroattive**, quali neurotrasmettitori e neuromodulatori. Quando il segnale elettrico raggiunge la terminazione di una fibra nervosa, il neurone secerne un *neurotrasmettitore* chimico che attraversa la fessura sinaptica e stimola o inibisce la cellula che si trova a ridosso, ovvero l'elemento post-sinaptico.
I neuroni possono produrre anche *neuromoni* che vengono rilasciati nella circolazione sanguigna e quindi attivi in cellule lontane.

TRASMISSIONE SINAPTICA

Le **sinapsi** sono dispositivi anatomici di giunzione cellulare che garantiscono la ricezione e la trasmissione di impulsi nervosi. Distinguiamo:

- **Sinapsi elettriche**: sono meno rappresentate nel SNC del mammifero adulto, infatti sono più presenti quelle chimiche. Si realizzano in ragione della presenza di **giunzioni gap**. Infatti, attraverso le giunzioni comunicanti tra una cellula e l'altra, le sinapsi consentono il trasferimento diretto di corrente ionica; favoriscono quindi la trasmissione dell'impulso nervoso velocemente ma non consentono l'integrazione delle informazioni.
Sono rappresentate nel tessuto nervoso, realizzandosi tra neuroni e cellule della neuroglia, nel miocardio e nel tessuto muscolare delle cellule lisce in particolare.
- **Sinapsi chimiche**: prevedono il rilascio di un neurotrasmettitore nella fessura sinaptica dall'elemento pre-sinaptico. Il neurotrasmettitore rilasciato può interagire a livello della membrana post-sinaptica, se presenti dei recettori.
 - Se il neurotrasmettitore è di tipo **eccitatorio**, l'interazione di questo con il recettore, determinerà l'apertura dei canali del sodio e quindi l'onda di depolarizzazione risulterà essere trasmessa dall'elemento pre-sinaptico al post-sinaptico.
 - Se il neurotrasmettitore è di tipo **inibitorio**, l'interazione del neurotrasmettitore con il suo recettore, determinerà l'apertura dei canali del cloro e quindi l'onda di depolarizzazione risulterà essere interrotta.

Le sinapsi sono le giunzioni che si stabiliscono tra cellule nervose oppure tra una nervosa e una non.

Quando interagiscono due cellule nervose, si parla di **sinapsi centrale**. Si può stabilire una sinapsi tra il neurite di una cellula e il dendrite, corpo cellulare o neurite del secondo neurone. Pertanto, nelle sinapsi centrali si distinguono:

- Sinapsi axodendritiche
- Sinapsi axosomatiche
- Sinapsi axoassoniche
- Sinapsi dendrodendritiche

Quando coinvolge un neurone e una cellula non nervosa, parliamo di **sinapsi periferica**.

Le **sinapsi chimiche** sono le sinapsi più rappresentate nel sistema nervoso centrale, e caratterizzano la trasmissione di impulsi sensoriali, dal territorio periferico come la superficie corporea, dove lo stimolo viene raccolto dagli **esterocettori**; oppure, a livello degli organi interni, grazie alla presenza di **interocettori** o a livello dei muscoli, tendini e articolazioni, grazie ai **proprioceettori**.

Nella sinapsi chimica riconosciamo:

1. **Elemento pre-sinaptico**: facilmente riconoscibile perché organizza il bottone terminale sinaptico; a questo livello individuiamo delle vescicole di neurotrasmettitore che si muovono verso la membrana pre-sinaptica quando il potenziale d'azione raggiunge la membrana pre-sinaptica e favorisce l'apertura dei canali del calcio. L'aumentata quantità di calcio all'interno del bottone, fa sì che avvenga l'esocitosi del neurotrasmettitore. Viene rilasciato nella fessura sinaptica.
2. **Fessura sinaptica**: vallo sinaptico nel quale viene rilasciato il neurotrasmettitore, non si disperde ma viene raccolto. Il neurotrasmettitore favorisce, grazie all'interazione con un neurorecettore, la trasmissione dell'onda di depolarizzazione dall'elemento pre-sinaptico a quello post. Questa trasmissione è garantita dal neurotrasmettitore di tipo eccitatorio, come l'acetilcolina o il glutammato che dopo essersi legato al recettore nella membrana post-sinaptica, fa aprire i canali sodio e quindi fa insorgere a livello dell'elemento post sinaptico un potenziale d'azione. Il neurotrasmettitore di tipo inibitorio come la gaba o la glicina, dopo interazione con il recettore, determina l'apertura dei canali del cloro, quindi la depolarizzazione della membrana risulta impedita e quindi l'onda di depolarizzazione proveniente dal primo elemento, è bloccata.
3. **Elemento post-sinaptico**

Il **neurotrasmettitore** che garantisce la sinapsi chimica, viene prodotto dal corpo cellulare e trasferito in vescicole di trasporto, in corrispondenza del terminale sinaptico. Oltre alle vescicole di neurotrasmettitore, anche altro materiale, organelli vengono trasferiti.

Il **flusso assonico** è il movimento endocellulare che si realizza in maniera continua nel neurite e che si realizza in senso retrogrado o anterogrado per trasferire continuamente vescicole di neurotrasmettitore e altro materiale dal corpo al neurite o viceversa.

- Trasporto **anterogrado**: dal corpo cellulare al terminale sinaptico.
- Trasporto **retrogrado**: dal terminale al corpo.

Tipi di flusso assonico:

- **Flusso assonico veloce** (50-400 mm al giorno del materiale trasportato): risulta essere mediato da microtubuli e da proteine motrici, la chinesina e la dineina. È **bidirezionale** e garantisce il trasferimento di organelli, vescicole e prodotti di secrezione con un flusso anterogrado mediato dalla **chinesina** o un flusso retrogrado mediato dalla **dineina**.
- **Flusso assonico lento** (1-5 mm al giorno): anterogrado e garantisce il trasferimento di proteine, organelli o elementi del citoscheletro. Questo trasferimento è mediato dai **microfilamenti di actina**.

NEVROGLIA

La nevroglia o la glia rappresenta la parte **non eccitabile** del tessuto nervoso. È formato da cellule con capacità proliferativa e tali cellule sono di origine o ectodermica o mesenchimale. Rappresenta il 40% della popolazione cellulare del tessuto nervoso.

La nevroglia permette, interponendosi tra un neurone e l'altro funzioni di tipo:

- Meccanica di sostegno
- Trofica/metabolica
- Difesa
- Modulazione di attività neuronale, eliminando l'eccesso di neurotrasmettitore presente nell'ambiente extracellulare
- Regolazione concentrazione ionica delle sinapsi
- Eliminazione dei mediatori chimici

Cellule di nevroglia:

- **Astroцити:** origine ectodermica, forma stellata, distinti in:
 - Astroцити protoplasmatici
 - Astroцити fibrosi
- **Oligodendrociti:** formazione guaina mielinica
- **Cellule di Schwann:** formazione guaina mielinica
- **Microglia:** costituita da cellule piccole con nucleo allungato e scarso citoplasma. Intervengono proteggendo il tessuto e in seguito ad un'infezione o ad un danno ischemico, si attivano e si muovono nel sito colpito dove sviluppano un'attività fagocitaria e intervengono insieme agli astroцити per una risposta di difesa e riparazione del tessuto nervoso.
- **Ependima:** cellule di natura epiteliale che intervengono nel rivestimento della superficie interna delle cavità del sistema nervoso centrale.