

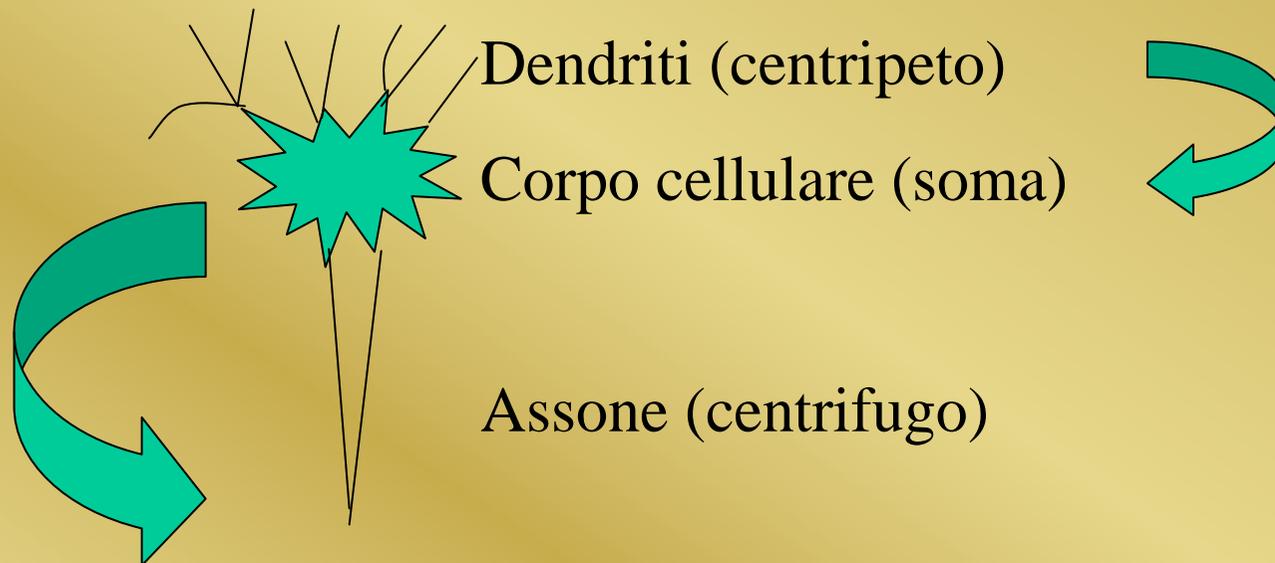
Elementi di Neurofisiopatologia

Bongiovanni LG

Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione,
Sezione di Neurologia Clinica,
Università di Verona

Neurone

1. Caratteristica morfologica



2. Caratteristica funzionale

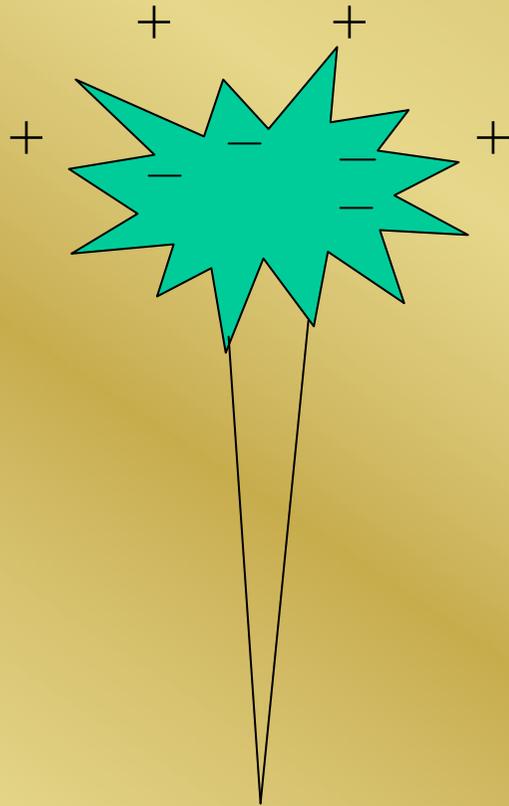
Impulso nervoso = impulso elettrico

Albero dendritico di un Motoneurone : raggio 1mm

Le espansioni piu' sottili raggiungono diametri di 1 μ

L'assone è Unico ed ha un diametro costante fino al suo arrivo nel muscolo dove si ramifica

Cellula Nervosa



Potenziale a riposo



Cellula nervosa caricata negativamente
all'interno (- 70 mV)



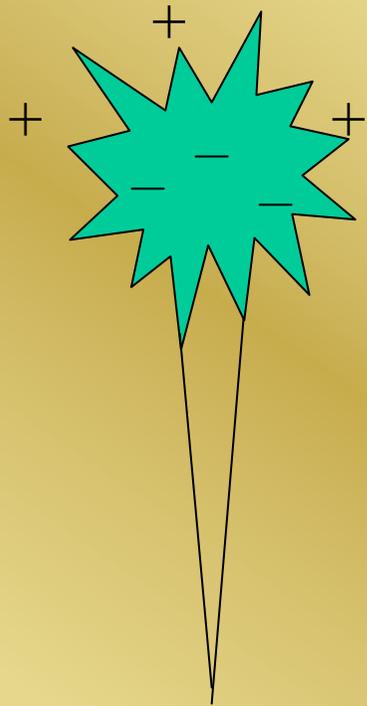
Differenza di potenziale = potenziale di
membrana



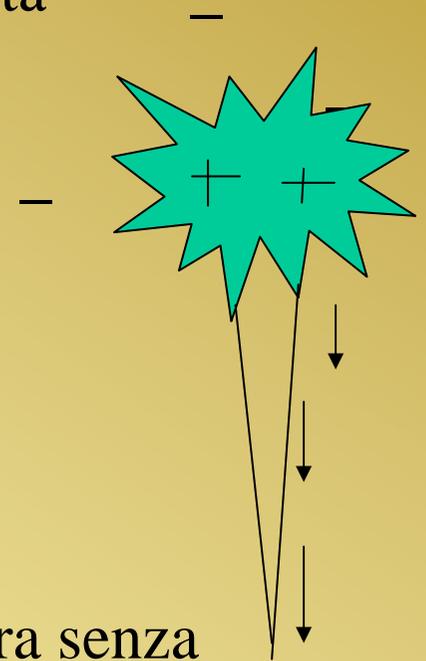
Differente permeabilità della membrana agli
ioni (Na^+ , Cl^- , K^+)

Cellula Nervosa

Stato di riposo



Eccitazione



Modificazione transitoria della permeabilità di membrana (inversione della polarità)

Potenziale d'Azione (PA 1-2 msec)

1. Legge del tutto o nulla
2. Propagazione del PA lungo tutta la fibra senza attenuazione

Neurone

Potenziale d'Azione (PA)



Fenomeno di tipo TUTTO o NULLA

1. Soglia al di sotto della quale non avviene nulla
2. Una volta raggiunta la soglia il processo è esplosivo
non graduabile
3. Processo limitato dall'esistenza di un tetto non oltrepassabile
(potenziale di membrana del Na^+)

Meccanismo ionico del potenziale d'azione (PA)

1° Fase: spostamento del potenziale di membrana verso la depolarizzazione

2° Fase: quando la depolarizzazione raggiunge un grado sufficiente i canali del Na^+ si aprono \rightarrow il Na^+ dall'esterno entra nella cellula \rightarrow processo esplosivo con meccanismo a feed-back a retroazione positiva

3° Fase: la depolarizzazione inattiva i canali del Na^+ ed apre i canali del K^+ con fuoriuscita dello stesso dalla cellula verso l'esterno

4° Fase: ulteriore aumento della permeabilità al K^+ con conseguente iperpolarizzazione (retroazione negativa)

Canali del Na⁺

- 1) chiusi ma attivabili da una depolarizzazione
- 2) aperti
- 3) inattivi (quando la depolarizzazione si mantiene costante essi si chiudono)

Rapido processo

Lento processo

Canali del K^+

- 1) aperti
 - 2) chiusi
- 
- Lento processo

La permeabilità al K aumenta progressivamente durante la depolarizzazione in quanto il fenomeno di inattivazione dei canali non esiste

Canali del Na⁺

TTX → blocca l'entrata del canale sulla superficie esterna della membrana → paralisi

Xylocaina → blocca il canale sulla superficie interna

anestesia → paralisi

Canali del K⁺

- 4 aminopiridina (4 – AP) blocca i canali del K
- Provocando una sostenuta depolarizzazione negli assoni sensitivi cutanei



Honmou et al J Neurophysiol 71: 1627,1994

Ne conseguono disestesie e parestesie, senza alterazioni della componente motoria, riportate dai pazienti con Sclerosi Multipla e Sindrome di Lambert – Eaton trattati con il farmaco.

Rizzo et al Eu Neurol 36:3, 1996

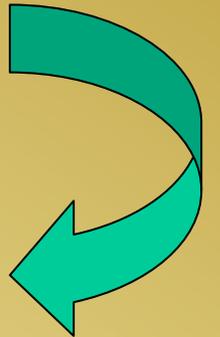
Soglia e Risposta locale

Stimolo elettrico debole

la soglia di apertura dei canali Na e K non viene raggiunta e la membrana si comporta come un circuito a Resistenza e Capacità fisse

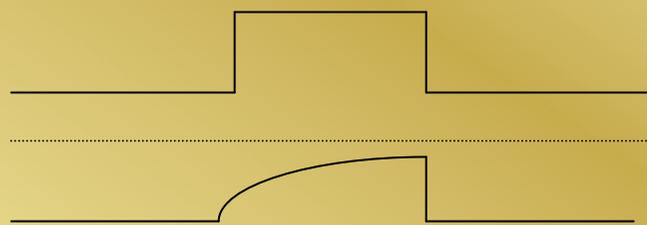


depolarizzazione passiva



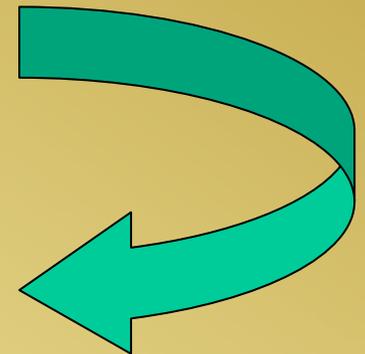
Soglia e Risposta locale

Stimolo elettrico subliminale → solo un piccolo numero di canali del Na^+ si apre → lieve depolarizzazione contrastata dallo sviluppo dell'azione ripolarizzante dei canali del K^+

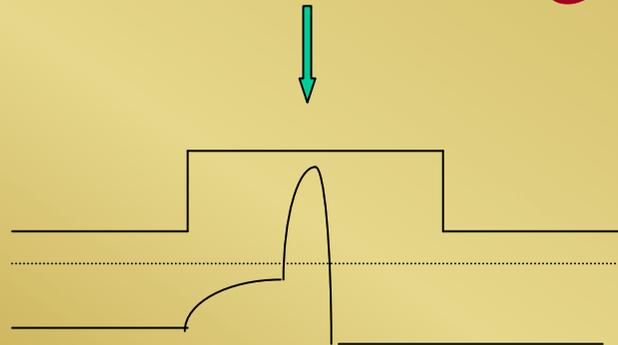


ddp

← Prepotenziale

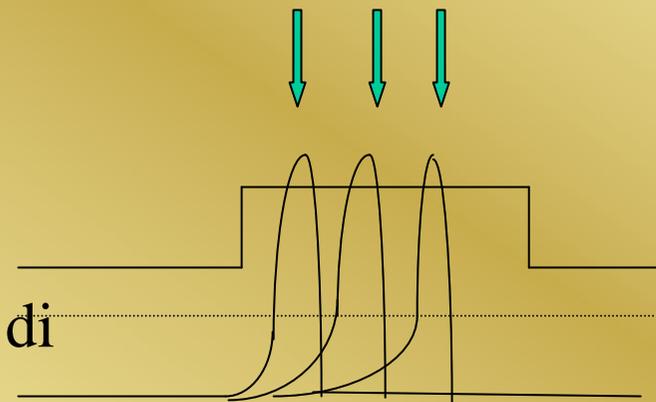


Soglia e Risposta locale



ddp

Se l'apertura dei canali del Na^+ supera l'effetto ripolarizzante dei canali del K^+ \rightarrow PA



di

ddp

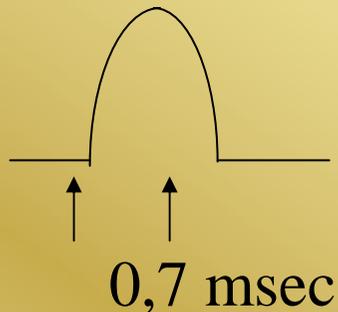
Se l'ampiezza della depolarizzazione fluttua da uno stimolo all'altro, la latenza comparsa del PA fluttuerà nel tempo (fenomeno *jitter*)

Fenomeno “Jitter”

- Il Potenziale d’Azione (**PA**) non compare sin dall’inizio del passaggio di corrente di stimolazione, ma solo dopo una certa *latenza* , che dipende dalla velocità con la quale il pre – potenziale raggiunge il livello critico di depolarizzazione.
- Se l’ ampiezza della depolarizzazione fluttua fra una stimolazione e l’altra con valori vicini a quelli liminari, la latenza di comparsa del PA **fluttuerà** nel tempo.

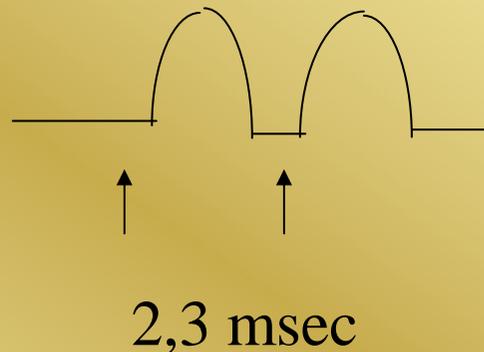
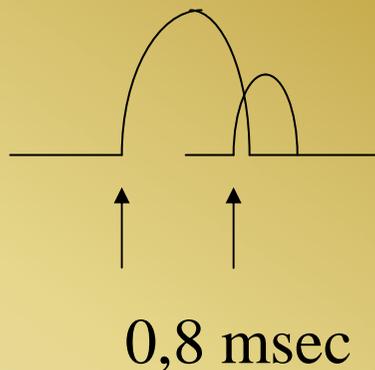
Periodo Refrattario in assone motore del gatto

1. Assoluto



Dopo il PA tutti i canali del Na^+ sono inattivati e quindi non responsivi

2. Relativo



Progressiva riduzione dei canali del Na^+ **inattivati**
progressivo incremento dell'ampiezza del PA

Propagazione del PA

1. La regione depolarizzata funziona come un **CATODO** (- in superficie + all'interno) che depolarizza la regione adiacente (**a valle**)
2. La regione già sede di un PA si trova in periodo refrattario (**a monte**) ed è quindi ineccitabile



Fibra nervosa degli invertebrati
Fibre amieliniche dei vertebrati



Canali del Na⁺ e K⁺ distribuiti in maniera **OMOGENEA** lungo tutto l'assone - 500/μ².

(Levinson e Meves, 1975)

Propagazione del PA

Nelle fibre mieliniche i canali del Na⁺ e K⁺
sono concentrati nei nodi di Ranvier (migliaia per μ^2)



La membrana assonale sottostante alla mielina è priva di canali



Il PA può aver sede solo a livello dei nodi saltando da un nodo al successivo

Conduzione Saltatoria

1. La Resistenza dell'internodo è elevata e non permette perdita di corrente.
2. La Capacità in serie (strati successivi della mielina) è ridotta con debolissima dispersione di correnti per caricare la Capacità dell'internodo.

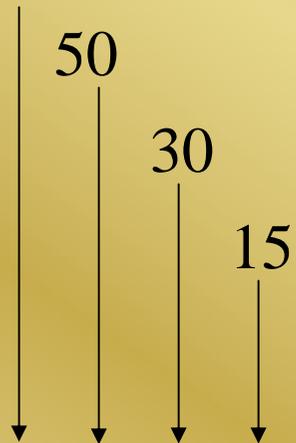
Velocità di Conduzione

Fibre Motorie e Sensitive

Sensitive

Vegetative

60 m/sec



VdC

termo-dolorifiche

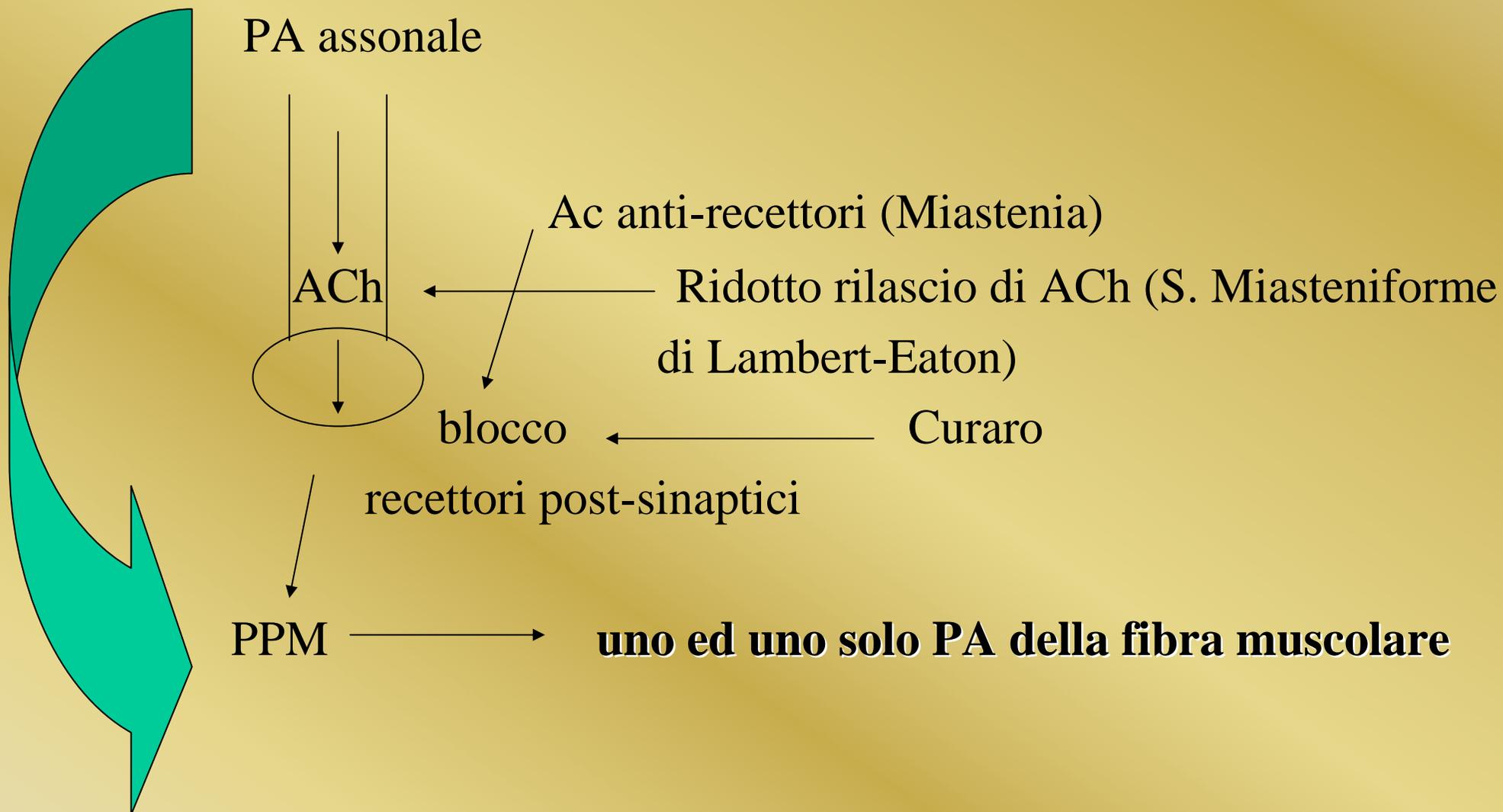


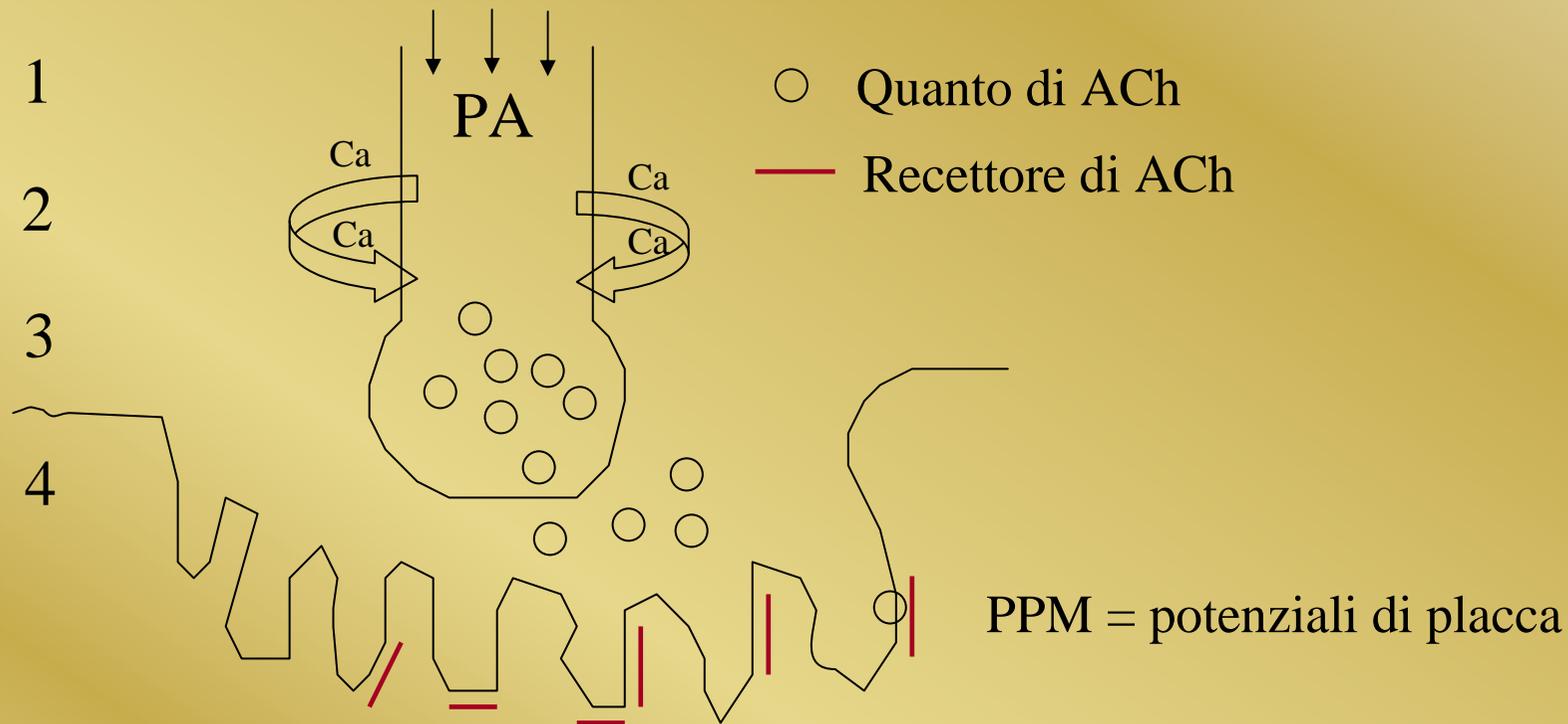
Test quantitativi

Valutazione della funzione dell'effettore:

- ghiandole sudoripare
- reattività vasale
- frequenza cardiaca
- pressione arteriosa

Giunzione neuro-muscolare





- A. Maggiore è la concentrazione di **Ca⁺** all'interno del terminale, maggiore è il rilascio di "quanti" di ACh
- B. Maggiore è il numero di molecole di ACh legate al recettore, maggiore è il **PPM (potenziale di placca motrice)**
- C. L'ampiezza di un PPM soprasoglia, sufficiente a scatenare un potenziale muscolare, costituisce il **Fattore di Sicurezza**

Acetilcolina (ACh)

1. Riserva prontamente disponibile:

~ 1.000 vescicole-quantità adiacenti alla membrana sinaptica

2. Riserva di mobilitazione:

~ 10.000 vescicole-quantità in movimento verso la membrana

3. Riserva maggiore

~ 300.000 vescicole-quantità

Acetilcolina (ACh)

Il margine di sicurezza della trasmissione neuromuscolare è condizionato da:

1. Contenuto in ACh di un “quanto”
2. Numero di “quanti” fusi con la membrana post-sinaptica
3. Sensibilità del sistema recettoriale
4. Soglia di depolarizzazione della membrana post-sinaptica

In assenza di stimoli, alcuni “quanti” di ACh vengono secreti nello spazio sinaptico \Rightarrow *potenziali di placca in miniatura*

potenziali di placca in miniatura



Solo a livello della placca motrice fino ad un
distanza di 2 mm



Potenziale di 0.5 mV, circa 2 Hz



Liberazione **spontanea** di molecole di
ACh da **una** vescicola sinaptica

**Propagazione
elettrotonica!**

PA assonale

Centinaia di
Vescicole Sinaptiche

PPM

(potenziale di placca motrice)
di ampiezza tale da
raggiungere sempre una soglia
di scatenamento

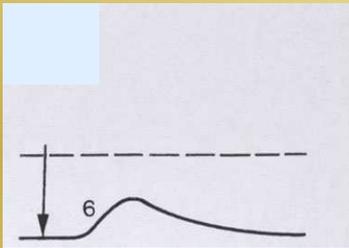
PA muscolare

Ergo: **PA** assonale → Uno ed Uno Solo **PA** muscolare da entrambe le parti
della fibra muscolare

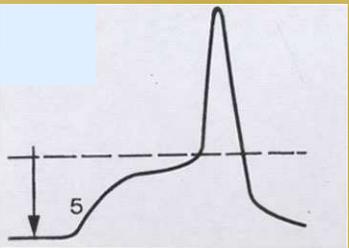
Velocita' di Conduzione (VdC)
delle fibre muscolari



4 m sec !

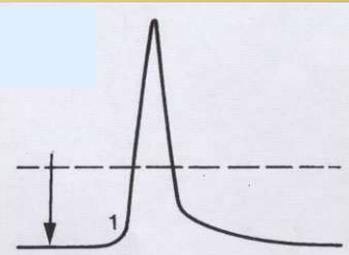


1. Al di sotto della soglia del PA → nessuna risposta



2. Soglia raggiunta, ma tardivamente → risposta

Fluttuazioni del PA → Jitter



3. Soglia raggiunta → risposta

Depressione Sinaptica

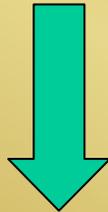
- Stimoli ripetuti, di *bassa frequenza*, possono provocare una riduzione delle vescicole di Ach **immediatamente disponibili**



- La frequenza limite degli stimoli ripetuti varia da specie a specie o, in ambito umano, in condizioni di normalità e patologia

Facilitazione Sinaptica

- Calcio⁺⁺ dipendente!
- Il PA nervoso provoca, a livello dell'estremità assonale, un aumento della permeabilità della al Ca⁺⁺.
- Questo provoca l'eiezione delle vescicole di Ach
- In seguito il Ca⁺⁺ viene spinto attivamente all'esterno



- Se gli stimoli sono molto frequenti , la persistenza di ioni Ca⁺⁺ non ancora portati all'esterno dell' assone da un pompa ATP dipendente, permetterà un potenziamento della risposta

Cellule nervose

Stimoli elettrici →

Stimoli chimici →

Stimoli meccanici →

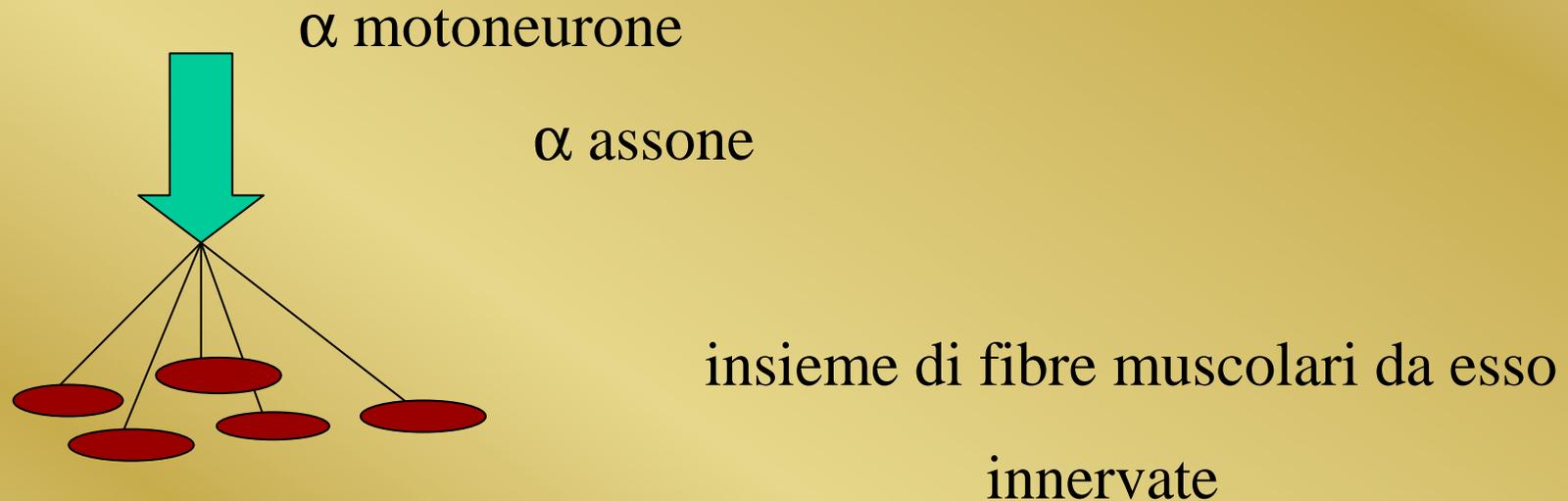
Stimoli termici →

Stimoli nocicettivi →



Fibre motorie/vegetative
e sensitive,
a conduzione rapida o lenta

Unità Motoria = Unità Funzionale



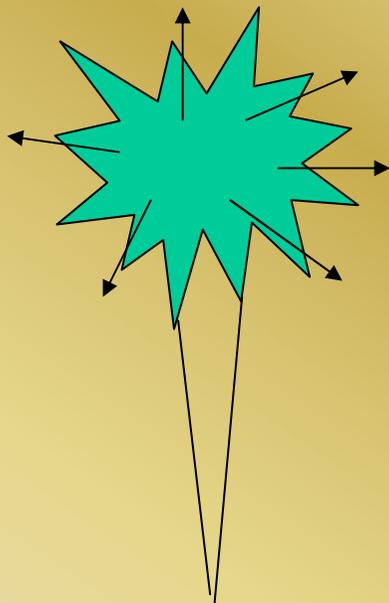
Con elettrodo ad ago (di Bronk) si registrano e si sommano i potenziali sincronizzati delle singole fibre

Potenziali di Unità Motoria (**PUM**)

Principio di grandezza di Henneman (J. Neurophysiol 28, 555, 1965)

Le UM piccole sono sempre reclutate prima delle grandi

Resistenza d'entrata = resistenza che incontra la corrente iniettata in una cellula per uscirne.



Quanto più grande è la cellula tanto più numerose sono le possibili vie d'uscita (resistenze in parallelo)

R diminuirà in funzione del quadrato del raggio

Ergo: piccoli neuroni \uparrow **R**

grandi neuroni \downarrow R

Legge di Ohm

$$V \text{ (ddp)} = R \times I$$



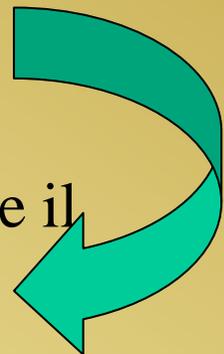
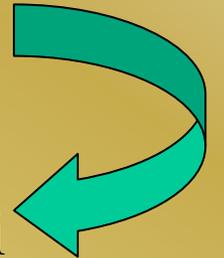
Resistenza di entrata

Piu' elevata in neuroni di piccole dimensioni

Ergo: eccitabilità intrinseca dei motoneuroni dipende dalla loro
dimensione

Conseguenze

- 1) l' ampiezza del PPSE evocato da un bottone sinaptico dello stesso tipo è maggiore a livello di un motoneurone piccolo che a livello di uno grande
- 2) l' assone che trasmette lo stesso ordine motorio distribuisce i suoi bottoni sinaptici uniformemente sui motoneuroni di uno stesso raggruppamento funzionale
- 3) la Resistenza d'entrata dei motoneuroni puo' pertanto giocare il suo ruolo determinando l'ordine di reclutamento delle Unità Motorie (UM)



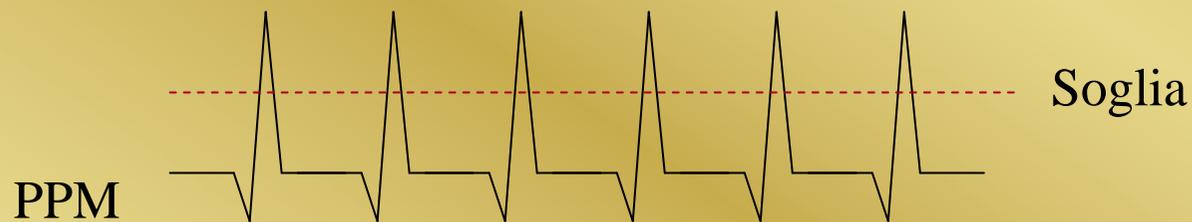
Stimolazione a bassa frequenza (2-3 Hz)

riduzione dei “quanti” di ACh

depositi primari

riduzione del PPM, che rimane tuttavia soprasoglia

sempre conservato il PA muscolare



Nel normale decremento non > 8 %

(Slomic et al, Brain Res 10, 1, 1968)

Stimolazione ad alta frequenza (10-50 Hz)



- consumo di quanti nella riserva primaria
- + mobilizzazione di quanti dalla riserva secondaria
- + accumulo di Ca^+ (almeno 100 msec perché il Ca^+ esca dalla fibra presinaptica)



PPM sempre soprasoglia



PA muscolare

Unità Motoria: parametri

- Istochimici

tipo I lente- resistenti alla fatica – ricche di enzimi ossidativi e di capillari

tipo II rapide – scarsamente resistenti – povere di enzimi ossidativi e di capillari

- Meccanici

Tensione tetanica massimale

Tempo di contrazione

Resistenza alla fatica

UM produce Forza prevalentemente mediante:

- Reclutamento

Muscoli a larga banda di reclutamento – tipo M. Tibiale Anteriore o Quadricipite Femorale

- Frequenza di scarica

Muscoli a stretta banda di reclutamento – tipo piccoli muscoli della mano o muscoli oculari estrinseci

Miastenia Gravis

- Difetto di trasmissione neuromuscolare
 - Ac contro recettori **nicotinici** dell' ACh
 - Ac prodotti da plasmacellule negli organi linfatici periferici, nel midollo osseo e nel timo
 - Ac policlonali IgG saturanti fino all' 80% dei recettori per ACh del muscolo
- ↓
- *perdita recettoriale per lisi complemento - mediata*

Miastenia Gravis

- ampiezza dei *potenziali di placca in miniatura* ridotta dell'80%
- insufficienza dei **PPM** a raggiungere la soglia



- n° progressivamente minore di fibre risponde all'arrivo dell'impulso nervoso

Miastenia Gravis

- Il Timo è quasi sempre alterato con presenza di iperplasia o- nel 15% - di timoma
- Ac anti recettore per ACh sintetizzati da cellule B nelle colture di ghiandola
- Esagerata stimolazione timica?
- Alterazione immunogenica dell'antigene?
- Possibile compresenza di altre malattie autoimmuni (AR, LES, Ipo- ipertiroidismo etc.)

Miastenia Gravis

- Comune nella 2° - 4° decade
- Ac anti recettore nel 90% delle forme generalizzate e nel 60% di quelle oculari
- Le forme sieronegative sono comuni nei pazienti sintomatici prima della pubertà

Miastenia Gravis

- **Prevalenza: 14 per 100.000**
- prima dei 40 anni 3 volte più frequente nelle donne
- in età avanzata nessuna differenza fra i sessi
- malattia comune
- rari i casi familiari

–

Phillips & Turner Neurology 47:1233-38,1996

Miastenia Gravis

- **Ipostenia Fluttuante**
talora correlata con l'esercizio fisico
- remissioni/esacerbazioni
- mai affaticabilità, se non in occasione di crisi miasteniche (esacerbazioni fino al realizzarsi di una insufficienza respiratoria)

Miastenia Gravis

» **Distribuzione dell'ipostenia**

- M. Oculari coinvolti per primi (40%) - alla fine (85%)
con diplopia e ptosi
- M. Orofaringei con disartria, disfagia, limitazione dei
movimenti facciali
- Quasi mai coinvolti gli arti

Miastenia Gravis

– **Risposta clinica ai colinergici**

- piridostigmina



- **disponibilità maggiore di ACh**

Miastenia Gravis: diagnosi

- Ipostenia fluttuante
- Ac anti recettore per ACh
- Jitter aumentato - presenza di blocchi - decremento alla stimolazione ripetitiva a 3 - 5 Hz
- Risposta alla neostigmina

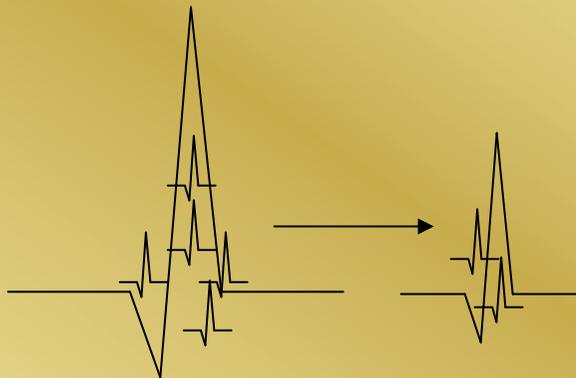
UM nella Miastenia Gravis

1. Normale morfologia

2. Non sprouting



Progressiva riduzione dei PPM



Attivazione o stimolazione
ripetitiva a bassa frequenza

A. Progressiva riduzione dell'ampiezza e della durata delle risposte muscolari

B. Fluttuazioni (jitter !) e blocchi intermittenti

- morfologia variabile
- riduzione funzionale del n. di fibre muscolari (pseudo-miopatico)

Stimolazione ripetitiva a 3 Hz



Se decremento $> 10\%$ \longrightarrow Miastenia Gravis

Stimolazione ripetitiva a 10-50 Hz



Se incremento \longrightarrow **Sindrome Miasteniforme di Lambert-Eaton**

Botulismo

Ipocalcemia

Ipermagnesemia

Antibiotici

(Swift, Muscle & Nerve, 2, 295, 1979)

Miastenia Gravis

- 80% di paz. senza timoma diventa asintomatico o va in remissione spontanea dopo timectomia
- timectomia consigliata per la maggior parte dei soggetti con MG generalizzata
- se la malattia risulta confinata ai muscoli oculari per 3 anni, è probabile che mantenga nel tempo la stessa localizzazione

Miastenia Gravis

- la MG non è una malattia costantemente progressiva
- sono possibili remissione spontanee nei primi 2 anni

Miastenia Gravis : stadiazione

- I Miastenia Oculare
- IIa Miastenia generalizzata lieve con progressione lenta
- IIb Miastenia generalizzata moderata con interessamento bulbare e scheletrici
- III miastenia acuta fulminante
- IV miastenia grave tardiva

Miastenia gravis : terapia

– Sintomatici

- anticolinesterasici
- plasmateresi

– Modificano il decorso

- timectomia
- steroidi
- immunosoppressori

Miastenia Neonatale

- Nel **12%** dei lattanti da madri miasteniche
 - Ac presenti in madre e figlio
 - esordio nelle prime 48 h con progressiva attenuazione in giorni o settimane
 - difficoltà di suzione, pianto flebile, flaccidità e raramente insufficienza respiratoria
- ↑
- *trasferimento transplacentare di Ac materni*

Miastenia Congenita

- Spesso Familiare
 - Sieronegativa
 - Sintomi dominanti: oftalmoplegia e flaccidità
 - *Mutazioni di proteine pre e post - sinaptiche*
- 

Miastenia Indotta da Farmaci

- **Penicillamina per**
 - Artrite Reumatoide, Sclerodermia e Morbo di Wilson
- **Correlata all'esposizione al farmaco**



- *Modificazione del sito recettoriale?*

Temperatura

Aumento Temperatura → aumenta il decremento miastenico

Riduzione Temperatura → riduce il decremento miastenico

Sindrome Miasteniforme di Lambert - Eaton

- Ac diretti contro i canali del Ca⁺⁺ nelle terminazioni nervose periferiche
- riduzione dei *quanta* di ACh a livello delle sinapsi periferiche *nicotiniche* e *muscariniche*
- malattia degli adulti
- nel 60% associata a carcinoma polmonare a piccole cellule
- precede anche di 5 anni la comparsa del tumore
- nel 30% associata a disturbi immunitari (Ac anti tiroide, mucosa gastrica etc)
- M : F= 5: 1
- *ipostenia prossimale*
- *areflessia arti inferiori*
- *disturbi autonomici (stipsi, impotenza, ipoidrosi, secchezza delle fauci etc)*
- *non diplopia, disartria, disfagia*

Sindrome Miasteniforme di Lambert - Eaton

- normalizzazione transitoria della forza *dopo* esercizio fisico moderato
- astenia prevalente al tronco ed ai cingoli
- incremento della risposta alla stimolazione nervosa ripetitiva ad alta frequenza -
come in



preparati esposti alla tossina botulinica

ambiente povero di Ca^{++}

ambiente con eccesso di Mg

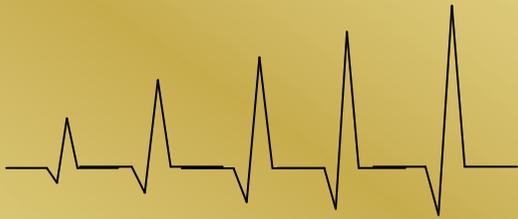
malattia dell'età adulta

Stimolazione ripetitiva a 3 Hz



Se decremento $> 10\%$ \longrightarrow Miastenia Gravis

Stimolazione ripetitiva a 10-50 Hz



Se incremento \longrightarrow **Sindrome Miasteniforme di Lambert-Eaton**

Botulismo

Ipocalcemia

Ipermagnesemia

Antibiotici

(Swift, Muscle & Nerve, 2, 295, 1979)

UM nella sindrome di Lambert-Eaton

PPM ridotto



decremento possibile iniziale



incremento per facilitazione



sblocco della sinapsi → Incremento di ampiezza dei

PUM

Attivazione o stimolazione
ripetitiva ad alta frequenza



1. Fluttuazioni e blocchi

2. Riduzione funzionale del numero
di **UM**

Sindrome Miasteniforme di Lambert - Eaton

TERAPIA

- trattamento del tumore (microcitoma polmonare)
- 3,4 diaminopiridina
- prednisone
- IgG
- azatioprina
- trattamento combinato

Vincent A Brain 9:285-91,1999

Deficit Miasteniforme da Farmaci

- antibiotici aminoglicosidici *flusso Ca^{++}*
neomicina, streptomycina, kanamicina ed alcune tetracicline
- antibiotici polipeptidici
colina e polimixina B solfato
- ACTH, cortisone, azatioprina
depolarizzazione terminali nervosi
- anticolinesterasici
depolarizzazione per prolungato effetto di ACh
- insetticidi

Blocco del rilascio di ACh

- Più alti i livelli di antibiotico, maggiore risulta il difetto di funzione (insufficienza renale!)
- Effetto antagonizzabile dagli ioni Ca^{++}
- Difficoltà nel recupero della ventilazione dopo anestesia in concomitanza di trattamento con i citati antibiotici.

Successione di PA nervosi



Botulismo

- Tossina prodotta da **spore** di Clostridium Botulinum

- contaminazione del cibo cresciuto sul suolo - tipi A,B,FeG

- contaminazione dei pesci - tipo E

- contaminazione di ferite anaerobie

Botulismo

- Paralisi della trasmissione colinergica *muscarinica e nicotinica*
- Tossina blocca il rilascio di Ach a livello presinaptico
- Distruzione dei terminali nervosi colinergici, con lento recupero per la rigenerazione (mesi)

Botulismo: azione della tossina

- Legame con recettori pre - sinaptici
- Internalizzazione del complesso R- BoNT
- Traslocazione nel citoplasma
- Attività metallo proteasica Zn dipendente



- Blocco della neuroesocitosi

Botulismo

- Secchezza della bocca
- Offuscamento della vista
- Diplopia → oftalmoplegia
- Nausea, vomito
- Paralisi discendente simmetrica facciale, orofaringea, degli arti e respiratoria

Botulismo: diagnosi

- Cluster di casi (intossicazione alimentare)
- Deficit motorio e vegetativo colinergico
- Risposta **incrementale** alla stimolazione ripetitiva del nervo ad alta frequenza (20 - 50 Hz)

Stimolazione ripetitiva a 3 Hz



Se decremento $> 10\%$ \longrightarrow Miastenia Gravis

Stimolazione ripetitiva a 10-50 Hz



Se incremento \longrightarrow **Sindrome Miasteniforme di Lambert-Eaton**

Botulismo

Ipocalcemia

Ipermagnesemia

Antibiotici

(Swift, Muscle & Nerve, 2, 295, 1979)

Botulismo:terapia

- Terapia Intensiva per problemi respiratori
- Anatossina - ma
possibile anafilassi o malattia da siero
- Guanidina idrocloruro: stimola rilascio di Ach
ma possibile mielodepressione

Cherington Muscle & Nerve 21:701-710,1998

Tossina Botulinica: impiego terapeutico

- Distonie
- Spasticità
- Spasmo facciale
- Iperidrosi

Unità Motoria

1. Reclutamento

2. Frequenza di scarica

attivazione

affaticamento

Patologia

Riduzione di UM >>>>> Miopatia

Riduzione e rimodellamento di UM >>>>> Neuropatia motoria

UM normali con alterazione delle sinapsi >>>>> Miastenia Gravis - S. di Lambert-Eaton

UM normali con alterato controllo centrale >>>>> Lesione del SNC

UM normali con alterata afferenza >>>>> Neuropatia sensitiva

EMG

Ago-elettrodo di
Bronk

EEG

elettrodi

Registrazione dei
PA sincronizzati

Fibre muscolari

Aggregati neuronali

Sommazione

Attività elettrica di fibre
muscolari appartenenti ad
una UM → PUM

Attività elettrica corticale in
gran parte prodotta dalle
cellule piramidali del III, IV
e V strato

Testi consigliati

- Emile Godaux, Elettromiografia. Semeiologia e fisiopatologia. Masson Ed. 1991
- Kandel ER & Schwartz JH. Principles of Neurological Sciences. Edward Arnold Ed. 2004
- Ubiali E. Elettroencefalografia. Scienza Medica Ed. 2003