

Meccanismi generali di patologia del sistema nervoso

(scaricato da www.sunhope.it)

I principali meccanismi di patologia del SNC sono:

- a. Disordini della connettività circuitale**
- b. Disordini della conduzione del potenziale d'azione**
- c. Disordini dell'eccitabilità**
- d. Disordini della trasmissione sinaptica e della neurotrasmissione**
- e. Disordini dell'accoppiamento eccitazione contrazione**
- f. Disordini dell'integrità del sarcolemma nell'esercizio muscolare**
- g. Alterazione del circolo liquorale.**

Disordini della connettività circuitale

I disordini della connettività circuitale sono i + frequenti. Se il Sistema nervoso e i suoi collegamenti con l'apparato muscolare sono dei collegamenti che avvengono tramite circuiti, è chiaro che è fondamentale che vi sia la continuità circuitale x il funzionamento. Se c'è perdita di questa continuità, c'è discontinuità e un anello va perso, si ha una alterazione della funzione, che non è necessariamente la perdita della funzione stessa. Infatti, tutto dipende da quale anello nel circuito si è interrotto. Ad esempio, l'arco riflesso monosinaptico ha una sua importanza fisiologica ed è formato da 2 componenti cioè da una via afferente con 1 neurone A (neurone ganglionario) e una via efferente con un neurone (motoneurone spinale) e poi da tutte le fibre muscolari che sono innervate a quel neurone motore. Naturalmente ai fini del movimento quelle fibre daranno un utile contributo che però sarà minimo. Ora, se si verifica la perdita della connettività circuitale per un trauma mi lede il nervo che contiene l'assone del motoneurone che rappresenta la componente efferente dell'arco riflesso, si avrà la perdita di tutte le funzioni legate a questo circuito. Se invece si ha la perdita di un cellula piramidale corticale da cui origina il fascio cortico-

spinale e che va a comandare il neurone B, avremo anche qui la perdita della connettività circuitale lungo il movimento, ma non avremo lo stesso tipo di disfunzione rispetto a lesione del neurone B) perchè se c'è lesione del neurone piramidale e rimane integro l'arco riflesso, si continuerà ad avere l'integrità del riflesso spinale. In seguito alla lesione del neurone piramidale si avrà una paralisi spastica. Una lesione del motoneurone spinale determinerà invece una paralisi flaccida.

Un altro esempio è la perdita della connettività circuitale a livello dei gangli della base dove è presente una popolazione di neuroni dopaminergici che, attraverso una serie di passaggi influenzano il neurone Corticale. Anche in questo caso avremo una disfunzione, ma sarà una disfunzione diversa rispetto a quella prodotta dalla lesione del neurone B e C e quindi si avrà una sindrome parkinsoniana in cui non si avrà né la paralisi spastica tipica della lesione del neurone Corticale né la perdita della connettività tra C e B, né la paralisi flaccida della lesione di B da perdita della connettività tra B e le sue fibre muscolari ma avremo una sindrome parkinsoniana da perdita della connettività tra i gangli delle C. Quindi questo significa che la perdita della connettività lungo un circuito determina una alterazione della funzione del circuito, che sarà diversa a seconda dell'anello del circuito che è stato eliminato. In tal caso si provocheranno una serie di alterazioni delle funzioni a cui è preposto il circuito leso. Se viene interrotto un circuito inibitorio si avrà l'esaltazione del circuito eccitatorio (esempio: diaschisi da sezione midollare completa

Gli agenti etiologici maggiormente coinvolti nell'interrompere la connettività circuitale sono:

- **Eventi Meccanici** come nel caso dei traumi. Un classico è quello di un trauma midollare da incidente stradale che determina una sezione completa del midollo spinale, per cui si ha la perdita della connettività circuitale. Allora, al di sotto della lesione si ha abolizione del movimento e perdita della sensibilità. Un altro esempio può essere la

lesione iatrogena in corso di intervento neurochirurgico oppure quello inerente alla crescita neoplastica. Una emorragia porta a rottura del tessuto (anche questa di tipo meccanico). Se una lesione traumatica come un colpo di arma da fuoco o da taglio determina la lesione del midollo spinale cervicale, si avrà una perdita della connettività circuitale perché viene ad essere interrotta la connessione tra encefalo e zone sottostanti. Se la lesione è al di sopra dell'intumescenza cervicale (= rigonfiamento midollare cervicale compreso tra C2 e T1) si avrà tetraplegia. Se la lesione è al di sotto del rigonfiamento cervicale si avrà paraplegia, perdita del controllo degli sfinteri e di altre funzioni neurovegetative. Un disordine della connettività neuronale si ha anche in occasione della **rottura di un aneurisma cerebrale**, in quanto il sangue inonda e distrugge le strutture nervose, per cui anche in questo caso si avrà una interruzione della connettività circuitale per un fenomeno di natura traumatica

- **Eventi Degenerativi.** Anche le manifestazioni degenerative possono dar luogo ad una perdita della connettività circuitale, in quanto anche la degenerazione che determina la morte cellulare è in grado di interrompere la continuità di un circuito neuronale. Un esempio di tale situazione può essere il *Morbo di Parkinson* in cui si ha la degenerazione e quindi la morte dei neuroni dopaminergici nigro-striatali. In tal caso si assiste a una alterazione della connettività circuitale a carico del circuito nigro-striatale. Inoltre, si avrà a valle anche un disturbo della neurotrasmissione dopaminergica e quindi un deficit di dopamina a livello della sinapsi ma il primo disordine da cui origina tutto, a monte, è un disordine della connettività circuitale che porta alla perdita del anello nigro-striatale). I neuroni dopaminergici hanno il pirenoforo nella substantia nigra e gli assoni raggiungono il caudato e il putamen del corpo

striato, in cui viene rilasciata la dopamina che ha un effetto inibitorio. Si comprende come il danno di questa struttura determini una condizione di disinibizione, responsabile del tremore della rigidità e della bradicinesia propri del morbo di Parkinson. Altre malattie che possono determinare una lesione della connettività circuitale sono rappresentate dalla **sclerosi laterale amiotrofica**, in cui si ha la perdita selettiva di alcuni neuroni con perdita della loro funzione. Dal punto di vista molecolare si tratta di un accumulo di proteine che è detto proteinosi e tale accumulo è neurotossico. Nella **Malattia di Alzheimer** si ha una evoluzione nella rottura della connettività circuitale. In tale malattia si assiste ad accumulo prima di beta amiloide a livello delle sinapsi e poi di proteina tau a livello assonale con distruzione prima delle sinapsi, poi dell'assone e poi dell'intero neurone con conseguente morte neuronale. Tale processo va ad interessare tutta la corteccia cerebrale.

Quindi, riassumendo si può affermare che si ha un disordine della connettività circuitale in presenza di tutti quegli agenti etiologici che determinano morte neuronale. Infatti, se si ha morte del neurone si ha anche la degenerazione walleriana dei dendriti e dell'assone e quindi la perdita anche di tutte le connessioni del neurone, per cui è un anello o una catena che si interrompe in quanto viene a mancare la continuità. Quindi anche un infarto, una emorragia, un'infezione, infiammazione può determinare una perdita della connettività circuitale.

Disordini della conduzione del potenziale d'azione.

I disordini della conduzione del potenziale di azione rappresentano il secondo meccanismo di patologia del SNC.

Il potenziale d'azioni (PDA) è un fenomeno "tutto o nulla", nel senso che esso si sviluppa completamente e pienamente nel momento in cui viene raggiunto il valore soglia. Ulteriori aumenti dell'intensità dello stimolo non sono in grado di produrre un ulteriore incremento del PDA, né alcun cambiamento nella sua forma. Però esistono dei circuiti neuronali più veloci che aumentano la velocità di conduzione e sono detti circuiti salvavita. La velocità di conduzione è condizionata dalla mielina. La mielina funge da isolante delle fibre nervose e si interrompe a livello dei "nodi di Ranvier", mentre il tratto di fibre interposto tra 2 nodi è detto **internodo**. Il nodo rappresenta la parte attiva, servendo da ricetto di corrente che depolarizza il nodo successivo. Questo è un processo molto rapido, per cui la velocità di conduzione è funzione del diametro delle fibre. Pertanto, maggiore è il diametro del rivestimento mielinico, maggiore è la velocità di conduzione. Una delle differenze sostanziali tra una fibra nervosa periferica e una del nevrassa sta nel fatto che in quelle periferiche una cellula di Schwann fornisce l'involucro ad un solo assone, mentre nelle fibre periferiche una cellula oligodendrogliale avvolge contemporaneamente più assoni.

Il potenziale d'azione è il meccanismo con cui c'è un rapido passaggio dell'eccitazione lungo l'assone di un neurone verso la sua terminazione presinaptica.

Questa conduzione di questo potenziale è un fenomeno tutto o nulla ed avviene nel nostro SN soprattutto lungo assoni mielinizzati, per cui diventa una conduzione saltatoria. È proprio la mielina che permette questo tipo di conduzione saltatoria. La mielinizzazione ha molti vantaggi.

Un primo vantaggio è quello che la conduzione diviene sempre più rapida man mano che aumentano gli avvolgimenti della mielina, cioè la rapidità è direttamente proporzionale agli avvolgimenti mielinici. Perciò evolutivamente questa rapidità è stata vantaggiosa.

Il secondo vantaggio è che la mielinizzazione è **economica** perchè la conduzione saltatoria consente di avere delle zone piccole lungo l'assone date dai nodi di Ranvier che stanno tra un blocco mielinico e l'altro che si depolarizza durante la conduzione del potenziale d'azione e poi si ripolarizza alla fine di esso grazie al dispendio di ATP. Quindi è tanto economica quanto è maggiore la superficie dell'assone che è ricoperta da mielina rispetto a quelle piccole zone scoperte (nodi) che funzionano come dei ricetti di corrente.

La mielinizzazione favorisce la specificità nel senso che il SN è concepito in modo che se si vuole muovere esclusivamente l'indice della mano dx, lo si può fare senza muovere altri muscoli, anche tenendo ferme le altre dita. Eppure il percorso di questi assoni che controllano le dita fascicolano insieme, cioè sono stipati l'uno all'altro. Ciò nonostante si ha la possibilità di comandare singolarmente in maniera precisa e selettiva le dita. Questa capacità è dovuta alla presenza della mielina che previene la **diffusione Efaptica (laterale) del potenziale d'azione** agli assoni stipati vicino e quindi funge da isolante elettrico, in modo che l'evento elettrico non diffonde lateralmente.

La mielinizzazione ha anche uno svantaggio in quanto, come conseguenza della mielinizzazione, si ha un raggruppamento e una compartimentalizzazione di tutte le proteine canale e pompa a livello dei nodi di Ranvier. Questo significa che la depolarizzazione e la ripolarizzazione lungo l'assone può avvenire solo dove ci sono i nodi di Ranvier, mentre tutto il resto della membrana assonale che sta sotto il blocco di mielina, non è capace di depolarizzare e ripolarizzare. Per tale motivo basterà la distruzione di 2 blocchi di mielina adiacenti per avere il blocco della conduzione dei potenziali d'azione.

Il risultato è che non c'è alterazione della connettività circuitale sul piano anatomico in quanto il circuito è completo, non c'è degenerazione assonale, ma c'è **perdita della connettività funzionale** perchè un potenziale d'azione parte ma non arriva a

destinazione, esattamente come se mancasse la continuità di quell'anello neuronale. E' questo che sta alla base della Sclerosi Multipla cioè si perde la capacità di condurre i potenziali d'azione.

Per tali motivi, **fenomeni di demielinizzazione** possono determinare una serie di alterazioni che possono arrivare fino al blocco totale della conduzione. La mielina, inoltre presenta importanti caratteristiche antigeniche, per cui la demielinizzazione è spesso associata a produzione di autoanticorpi, come avviene nelle **leucodistrofie**. Si tratta di malattie ereditarie con un'alterazione del metabolismo lipidico che determina la formazione di una mielina anomala. ad esempio, nella leucodistrofia metacromatica, la mielina è dotata di un effetto metacromatico.

Le neuropatie assonali demielinizzanti sono caratterizzate da un danno assonale con distruzione della mielina.

Disordini dell'eccitabilità neuronale e muscolare.

Le fibre muscolari cardiache, lisce e scheletriche ed anche i neuroni hanno delle caratteristiche funzionali importanti. Tali cellule hanno la caratteristica di essere cariche elettricamente ma tutte le cellule sono cariche nel senso che hanno un potenziale di riposo. La peculiarità sta nel fatto che queste sono le uniche cellule che possono essere eccitate, nel senso che possono bruscamente modificare la loro carica o potenziale. Quindi la peculiarità di queste cellule è quello di essere depolarizzate e di modificare la propria carica, naturalmente in rapporto a eventi biologici significativi. Il potenziale di membrana a riposo dei neuroni è di -70 mV con l'interno carico negativamente rispetto all'ambiente esterno.

Il potenziale d'azione determina la depolarizzazione della membrana, nel momento in cui raggiunge il valore di 15 mV. La velocità con cui si sviluppa la depolarizzazione aumenta fino a

raggiungere un livello critico che rappresenta il valore oltre il quale si genera il valore soglia. Registrando il tracciato dei potenziali si evince che il PDA da -70 mV raggiunge il valore zero e lo oltrepassa di $+35$ mV. Poi il suo andamento si inverte e il tracciato ridiscende rapidamente dando luogo a un grafico a punta. Quando la ripolarizzazione si è compiuta del 70%, la velocità diminuisce e il tracciato raggiunge il valore di riposo più lentamente, per cui in tal caso si parla di **depolarizzazione postuma o potenziale postumo positivo** (iperpolarizzazione).

Dopo essere tornato a livello di riposo, il tracciato registra una iperpolarizzazione che rappresenta il **potenziale postumo positivo**. Il PDA insorge solo se viene superato il valore soglia. Le sinapsi eccitatorie determinano una depolarizzazione, mentre quelle inibitorie determinano un'iperpolarizzazione.

La **regolazione dell'eccitabilità** avviene a livello delle giunzioni sinaptiche. Infatti ogni stazione sinaptica è una zona in cui tutto può essere cambiato in relazione all'eccitabilità. Un esempio è quello del dolore. Gli oppioidi endogeni modificano la nostra sensibilità al dolore modificando l'eccitabilità dei neuroni sensitivi di II° ordine delle vie nocicettive, che diventano ipoeccitabili fino a divenire anche anaeccitabili.

La regolazione di questa eccitabilità non è possibile a livello dell'assone perché a livello assonale l'evento è di tipo "tutto o nulla", cioè o c'è o non c'è e quindi non è regolabile. La regolazione dell'eccitabilità si esercita sul corpo cellulare o sull'albero dendritico, cioè lì dove potenziale d'azione non c'è né mai in quanto il potenziale d'azione è il segnale in uscita se c'è, ma non è l'unico segnale in attività di una cellula eccitabile. pertanto dobbiamo prendere in considerazione i segnali elettrici sinaptico che sono di diverso tipo:

- **eccitatorio o depolarizzanti**
- **inibitori o iperpolarizzanti**

Infatti, se si misura la variazione dei potenziali sinaptici, si vede che essi sono del tutto indipendenti dai potenziali d'azione che possono o non possono partire. Tali e continue variazioni di

potenziale indicano che i neuroni sono sempre in attività che modificano continuamente il loro stato di eccitabilità anche se non generano potenziali di azione. Tutto avviene questo tramite i segnali che i neuroni ricevono e che determinano la sommazione algebrica di tutte le influenze che nel tempo si esercitano su queste cellule. Pertanto, se all'inizio della misurazione si registra un potenziale di a -70mV e c'è un segnale iperpolarizzante e quindi inibitorio arriviamo ad un potenziale di -100 mV , poi magari c'è un evento eccitatorio e arriva a -60 , etc. Man mano che in questo scambio di stimoli un neurone influenza un altro neurone, si modifica l'eccitabilità del neurone stesso. L'eccitabilità è la distanza fra il potenziale attuale e il limite soglia che è quel limite biologico imm modificabile che, se viene superato in senso di una depolarizzazione, fa partire il potenziale d'azione. Se non viene superato il valore soglia un neurone può anche essere in attività un mese di seguito senza dare mai un potenziale d'azione, ma questo non significa che è un neurone inattivo.

Allora si può avere l'integrità della connettività circuitale per cui tutti i circuiti sono integri o si può avere una normale conduzione del potenziale d'azione, ma comunque una certa funzione non c'è, in quanto non sono eccitabili i neuroni necessari allo svolgimento di quella data funzione. Si può anche avere che un neurone non è eccitabile lungo la catena perchè ha subito una inibizione cioè una iperpolarizzazione.

Un esempio classico di tale situazione è quello del dolore che può non essere sentito completamente anche per una manovra quale l'ipnosi o l'agopuntura che determina l'inibizione dei neuroni della catena che trasmette la via del dolore. Pertanto è come se si fosse instaurata una condizione di analgesia.

Ma tutto questo è valido anche per la mente, per il movimento o per la memoria. Ad esempio ci sono persone anziane che vanno incontro a episodi di amnesia globale transitoria, che poi non si verificano mai più nella vita ma per 1 ora o 30 minuti, non sanno più chi sono o perchè stanno in un posto, etc e non si ricordano +

niente perchè c'è una depressione neuronale diffusa che è transitoria ed è legata ad anaeccitabilità dei neuroni corticali (IL SOGGETTO NON RICORDA PIU' NIENTE DI TUTTO IL PRECEDENTE DELLA MIA VITA!).

Se invece si ha un potenziale che viaggia molto vicino al valore soglia, questi neuroni saranno ipereccitabili e basterà uno stimolo anche inadeguato anche per intensità per determinare un evento elettrico che fa partire il potenziale d'azione e questo è tipico dell'epilessia. Un neurone epilettico è un neurone ipereccitabile.

L'**ipereccitabilità** è, dunque, alla base dell'**EPILESSIA**, in quanto in un soggetto che soffre di epilessia si evidenzia la presenza di una elevata ipereccitabilità neuronale. L'ipereccitabilità può essere ricondotta ad un difetto dei potenziali inibitori, legato a una alterazione dei canali del K⁺ e del Cl⁻ che normalmente determinano ingresso di cloro e fuoriuscita di potassio dalla cellula. La disfunzione di tali canali determina l'insorgenza dell'ipereccitabilità cellulare che sta alla base dell'epilessia. L'eccesso di meccanismi eccitatori si verifica in presenza di tumori, infarti, focolai infiammatori e in tutte quelle situazioni che determinano un'alterazione dell'omeostasi neuronale, per cui si assiste alla riduzione dell'effetto tampone del K⁺ che viene liberato durante gli eventi di depolarizzazione. L'eccesso di potassio determina l'ulteriore depolarizzazione. Eccessi di ipereccitabilità si possono verificare anche nel muscolo scheletrico, come nel caso della **miotonia** in cui si ha l'incapacità di rilasciamento del muscolo. La mancata interruzione dell'eccitabilità muscolare che è alla base della miotonia è dovuta ad un disordine del canale del cloro.

Disordini della trasmissione sinaptica e della neurotrasmissione

Ovviamente tutte le patologie che determinano alterazione della connettività circuitale e della conduzione, a valle avranno un

disturbo della trasmissione, perchè la neurotrasmissione è il modo con cui avviene la comunicazione tra neuroni, ma anche tra neuroni ed effettori.

Le terminazioni delle fibre pre sinaptiche sono ingrossate a formare i bottoni o terminali sinaptici che sono separati dalla membrana post sinaptica dal vallo o fessura pre sinaptica. Nel bottone pre sinaptico vi sono numerose vescicole contenenti i mediatori chimici che hanno in compito di trasferire l'eccitazione attraverso il vallo intersinaptico, tramite il legame ad idonei recettori post sinaptici. All'arrivo del PDA il mediatore chimico viene liberato nello spazio intersinaptico tramite la fusione della membrana della vescicola con quella presinaptica. Il mediatore viene liberato all'esterno tramite un processo di esocitosi. Il potenziale d'azione apre i canali per il calcio voltaggio dipendenti presenti sul bottone sinaptico. In tal modo il calcio entra nella terminazione e dà l'avvio ai fenomeni di endocitosi che determinerà la liberazione del mediatore chimico all'interno del vallo intersinaptico. La quantità di mediatore che si libera è proporzionale alla quantità di calcio in ingresso nella cellula. Il mediatore si lega agli idonei recettori post sinaptici alla cui attivazione corrisponde la genesi di un secondo messaggero intracellulare rappresentato dall'AMPC che determina l'attivazione della cellula post sinaptica. Disordini della trasmissione sinaptica possono essere determinati dalla Tossina Botulinica che agisce a livello presinaptico, determinando il blocco della sequenza di eventi che portano alla liberazione di acetilcolina, per cui si instaura una paralisi flaccida. Altra causa di Disordini della trasmissione sinaptica è rappresentata dal **Tetano** che determina una paralisi spastica dovuta a ipereccitabilità dei motoneuroni spinali. In caso di tetano si determina la morte per contrattura muscolare spasmodica che riguarda soprattutto i muscoli della respirazione. Tale situazione è dovuta al fatto che la tossina tetanica blocca il rilascio di glicina a livello degli interneuroni inibitori di Renshaw che

agiscono a livello dei motoneuroni spinali, per cui si ha il prevalere dei circuiti eccitatori.

La **sindrome paraneoplastica di Lambert Eaton** è causata dalla presenza di autoanticorpi che bloccano il recettore del calcio voltaggio dipendente a livello presinaptico, causando l'inibizione del rilascio di Ach.

Nel morbo di Parkinson è vero che c'è un deficit della dopamina e quindi un disordine della neurotrasmissione), ma tale disordine è in realtà secondario alla morte neuronale e quindi ad una alterazione della connettività circuitale.

Invece nella Miastenia Gravis c'è un'alterazione della neurotrasmissione primaria, cioè ci sono degli autoanticorpi di provenienza timica che sono diretti contro il recettore colinergico per l'AcH. Pertanto è tale meccanismo che sta alla base dell'alterazione della neurotrasmissione. Infatti, è questo meccanismo autoanticorpale che poi induce un danno miofibrile che sarà secondario alla alterazione della neurotrasmissione.

Il **botulismo** è espressione dell'alterazione della neurotrasmissione. La tossina botulinica blocca la sequenza molecolare che serve per la liberazione dell'Ach dai motoneuroni per cui non viene poi liberata anche se tutto funziona (la connettività, conduttività, eccitabilità) e si ha paralisi. I muscoli vanno in atrofia nel botulismo ma è una atrofia SECONDARIA AL DISTURBO DELLA NEUROTRASMISSIONE!

Disordini dell'accoppiamento eccitazione contrazione

Il processo mediante il quale la depolarizzazione delle fibre muscolari dà luogo alla contrazione è chiamato **accoppiamento eccitazione contrazione**. La contrazione è un fenomeno Ca-dipendente in cui il potenziale d'azione determina l'apertura dei canali del calcio voltaggio dipendenti delle cisterne terminali del reticolo sarcoplasmatico. Tale situazione determina la fuoriuscita di calcio che determina l'ulteriore apertura di canali del calcio sarcolemmatici con invasione citoplasmatica di calcio

e innesco della contrazione. Dopo la contrazione il reticolo sarcoplasmatico ricomincia ad accumulare calcio tramite fenomeni di trasporto attivo. Tale processo si instaura nel momento in cui la concentrazione di ione calcio all'esterno del reticolo si è sufficientemente abbassata, per cui si ha il rilasciamento muscolare.

Pertanto, si può affermare che il SN nel 95% dei casi in cui è stato stimolato dà una risposta con il movimento. Questo significa che i muscoli sono gli effettori del 95% degli elaborati del nostro cervello. Infatti se si osserva una persona curarizzata, è come se non avesse più cervello ma in realtà ha un cervello integro e funzionale, ma si potrebbe pensare che si tratti di un soggetto in cui il cervello non è funzionante perchè privato della sua funzione motoria che è al suo servizio il cervello non riesce più ad esprimersi. Infatti mentre parlo devo controllare i muscoli della fonazione, mentre guardo un quadro devo comandare i miei muscoli oculari, mentre ascolto una sinfonia devo avere il movimento dei muscoli dell'orecchio medio. Il cervello x esprimersi si serve della muscolatura, sia per rispondere e per dare i suoi segnali, sia per apprendere.

Pertanto in neurologia i disordini del movimento sono di fondamentale importanza, in quanto al movimento il cervello destina una grandissima parte della sua organizzazione funzionale. Infatti, senza il movimento il cervello è come se non si potesse esprimere.

Anche nell'esecuzione di un movimento esiste una complessa serie di eventi che permettono la trasmissione dell'impulso fino all'organo effettore. Un segnale parte dall'alto e arriva a livello spinale o a livello troncoencefalico, convergendo sul motoneurone II° e da qui il segnale passa alla giunzione neuromuscolare dove avviene la liberazione di Ach, che attiva i recettori canali sulla fibra muscolare e si determina la depolarizzazione. Se la depolarizzazione della membrana postsinaptica delle fibre muscolari è sufficientemente intensa, allora parte un potenziale d'azione, altrimenti rimane confinata

alla membrana giunzionale come piccola depolarizzazione, secondo la legge del tutto o nulla.

L'effetto finale sarà un accorciamento delle fibre muscolari e quindi si ha il movimento.

Tutto ciò avviene grazie ai meccanismi di accoppiamento eccitazione-contrazione. La fibra muscolare viene eccitata e poi il potenziale d'azione della fibra va dalla regione giunzionale verso i 2 estremi che sono le giunzioni miotendinee (cioè tra la fibra muscolare ed il tendine) e il potenziale d'azione in questo suo viaggio deve innescare la contrazione. Esistono una serie di invaginazioni di membrana che sono i *tubuli T* che permettono al potenziale d'azione di penetrare all'interno delle fibre muscolari, in modo che l'evento elettrico che poi è un evento ionico possa raggiungere alcune strutture che sono i tubuli e le cisterne del reticolo sarcoplasmatico, dove sono stipati gli ioni calcio.

Il meccanismo che regola l'accoppiamento eccitazione-contrazione è interamente regolato dal calcio. Infatti, mentre l'eccitazione è un evento Na legato, l'eccitazione è dovuta ad una una modificazione del flusso ionico del Ca . Il Ca , in rapporto all'eccitazione che penetra nella cellula tramite i tubuli T , viene a filtrare all'interno della membrana e va ad interagire con recettori specifici per il Ca . Tali recettori sono situati sul reticolo sarcoplasmatico che è stipato di Ca .

Nel momento in cui gli ioni calcio si legano ai recettori del reticolo sarcoplasmatico si verifica l'apertura dei canali del Ca stesso che fuoriesce dai depositi. Il Ca fuoriuscito ha vari effetti e cioè

- va ad attivare la *AtPasi miosinica* (che è Ca - Mg dipendente)
- va ad attivare la *glicogenolisi* per ricavare l'energia necessaria per gli eventi che devono seguire (cioè produzione di ATP che servirà per rισεquestrare il Ca nei depositi visti prima)
- il Ca serve a modificare le proteine connesse nella contrazione, cioè modificare e legare la *troponina* che lega

il Ca e che modifica la relazione molecolare tra actina e miosina permettendo lo scivolamento dell'actina sulla miosina con accorciamento dei sarcomeri.

Esistono delle patologie dove c'è un **disordine dell'accoppiamento tra eccitazione e contrazione**.

Ad esempio, se c'è una mutazione del gene del recettore per il Ca che si chiama recettore per la rianodina si ha come conseguenza una malattia gravissima che si chiama **ipertermia maligna**. I soggetti affetti presentano per un evento o uno stimolo adeguato una apertura di questi canali che però non si chiudono più ma rimangono bloccati in apertura per cui il canale si apre ed è impossibilitato a chiudersi. Pertanto, il muscolo in cui la contrazione è innescata dal Calcio continua ad essere inondato di Calcio e la conseguenza è di una contrattura permanente. La contrattura produce calore x effetto Fen e di conseguenza sale la temperatura (da cui una parte del nome della malattia) ed è maligna perchè fino a poco tempo fa morivano tutte queste persone. L'abnorme produzione di calore è dovuta alla contrattura persistente della muscolatura che determina anche consumo di ATP.

Lo stimolo che scatena la malattia è soprattutto anestesiológico (soprattutto gli anestetici volatili quali l'alotano). Clinicamente l'ipertermia maligna si presenta con improvvisa comparsa di aritmia e tachicardia ventricolari ad alta frequenza, instabilità pressoria, tachipnea e cianosi. Inoltre si ha la presenza di rigidità muscolare soprattutto se è usata la succinilcolina come curarico. A tutto questo si associa il brusco incremento della temperatura corporea che può arrivare fino a 43°C. Oggi però, la prognosi di questa malattia può essere modificata dall'uso del Dantrolene, x via iniettiva che è un miorilassante che provvede proprio a bloccare questo stato di contrattura.

Ma la cosa migliore è fare una diagnosi precoce delle persone esposte al rischio di ipertermia maligna prima che vadano incontro ad una anestesia, in modo da scegliere gli anestetici adeguati o

possibilmente non usare anestetici Ge.sta.po questa diagnosi oggi si può fare con un piccolo prelievo di preparato muscolare da cimentare in vitro con anestetici, caffeina, succinilcolina, etc, x vedere se vanno in contro a questa contrattura persistente oppure no.

Al contrario si può anche avere un blocco dell'accoppiamento eccitazione-contrazione, per un deficit di contrazione nei casi in cui vi sia un'alterazione per il canale del Calcio della membrana che permette al Calcio di entrare in rapporto all'eccitazione. In questo caso il potenziale d'azione arriva ma il Calcio non passa attraverso la membrana e quindi non va a stimolare il recettore delle cisterne del reticolo sarcoplasmatico. In questo caso non si ha la liberazione Ca dai depositi e la sindrome sarà una paralisi flaccida. Tale fenomeno è alla base della paralisi periodica IPOcaliémica.

Disordini dell'integrità sarcolemmale nell'esercizio muscolare.

Quando noi ci muoviamo o compiamo un esercizio muscolare esercitiamo, ogni contrazione noi corriamo un rischio di rottura della membrana plasmatica del muscolo. Infatti, la membrana plasmatica è un bilayer lipidico che non ha nessuna resistenza meccanica di per se ed è come una goccia di olio nell'acqua. Qualunque evento la può forare, rompere e disperdere. Di fatto se noi facciamo esercizi molto intensi e duraturi anche se siamo esercitati e ben allenati, abbiamo delle rotture e fratture di queste membrane muscolari. Tale situazione può essere evidenziata dal fatto che, eseguendo un prelievo ematico in un atleta che è stato sottoposto ad un intenso esercizio muscolare, troveremo valori molto elevati di CPK. Elevati livelli di CPK si trovano anche in un bambino con **distrofia muscolare di Duchenne**. Naturalmente esisteranno delle differenze tra l'atleta e il bambino ammalato di Distrofia di Duchenne. La differenza sta nella diversa resistenza della membrana sarcolemmale allo stress meccanico che si produce durante l'esercizio muscolare. Infatti,

un bambino con la Duchenne va in contro alla frattura di membrana sarcolemmale anche per sforzi minimi come quello di respirare o deglutire camminare o di alzare un braccio. Invece un maratoneta deve fare 50 Km correndo per arrivare allo stesso livello di CPK presente a livello ematico.

La fragilità della membrana sarcolemmale di un bambino con distrofia muscolare di Duchenne è dovuta al fatto che esiste un difetto geneticamente determinato che è responsabile dell'aumento della fragilità di membrana.

Infatti, il sarcolemma è di per se poco resistente e viene protetto da un sistema proteico che ancora la membrana sarcolemmale priva di resistenza meccanica da una parte ai filamenti del citoscheletro che stanno all'interno della cellula e dall'altra al connettivo extracellulare o meglio all'insieme delle proteine fibrose soprattutto collageniche che stanno nell'interstizio fra una fibra muscolare ed un'altra. Tale ancoraggio avviene grazie al fatto che ci sono alcune proteine come la distrofina che serve per ancorare i filamenti di actina del citoscheletro a questo complesso proteico di membrana, che è formato da glicoproteine. A loro volta, tali glicoproteine sono ancorate con altre glicoproteine extramembranarie che si connettono con altre proteine della lamina basale, collegate ed ancorate con altri filamenti di collagene e proteine del collagene.

In tal modo si viene a creare un'impalcatura in cui i pilastri di resistenza sono rappresentati da queste strutture glicoproteiche che hanno il compito di ancorare l'elemento citoscheletrico interno, con l'elemento fibroso esterno. Se questi pilastri vengono a mancare, la fibra muscolare diventa estremamente fragile x cui anche il sarcolemma può rompersi. Per tale motivo, anche un esercizio poco impegnativo è seguito da una frattura sarcolemmale. La frattura del sarcolemma come conseguenza darà la fuoriuscita del CPK (che è un enzima mioplasmatico) e delle altre proteine del mioplasma. Tale enzima è soltanto un indice di rottura del sarcolemma, mentre invece la rottura del sarcolemma determina la

penetrazione di sostanze come il Ca che non sono regolati nell'entrata attraverso i canali. Per tale motivo, l'ingresso massivo di calcio innesca la necrosi della fibra muscolare, e quindi si avrà lo spopolamento muscolare con fibrosi che conduce alla distrofia muscolare.

Alterazione della circolazione liquorale.

Il sistema nervoso centrale galleggia in un liquido, in maniera simile a quanto fa una boa in mare.

L'encefalo e il midollo spinale hanno una bassa consistenza ed inoltre il cervello per la sua scarsa resistenza potrebbe essere danneggiato dalle salienze ossee del cranio se non galleggiasse nel LCS. Il galleggiamento fa sì che il cervello sia protetto dagli urti e da altre sollecitazioni meccaniche.

Il liquor ha un basso peso specifico, contiene poco materiale organico quale colesterolo, globuline, colina, tracce di glucosio ed è quasi acellulare. Il LCS è prodotto dai plessi corioidei dei ventricoli cerebrali che sono delle reti vascolari ricoperte da ependima. La tela corioidea riveste il 4° ventricolo cioè le cavità comprese tra la superficie dorsale del bulbo e quella ventrale o inferiore del cervelletto. Lateralmente al IV ventricolo è situato il forame di Lushka, mentre lateralmente ancora c'è il forame di Magendie. Tali forami mettono in comunicazione il IV ventricolo con le cisterne cerebello midollari. Il IV ventricolo è a sua volta in connessione con il III ventricolo mediante l'acquedotto di Silvio. Il III ventricolo è connesso con i ventricoli laterali tramite il forame di Monro. Il liquor defluisce dai ventricoli laterali al III ventricolo attraverso il forame di Monro, si impegna nell'acquedotto di Silvio attraverso i forami di Lushka e Magendie, passa nel IV ventricolo e si riversa nella cisterna magna e nella cisterna pontina che formano il sistema delle cisterne subaracnoidee. Il liquor viene drenato attraverso il sistema venoso e riassorbito a livello delle granulazioni di

Pacchioni. Tutte le alterazioni della circolazione liquorale e del riassorbimento del LCS determinano **idrocefalo**. Grosse quantità di liquor si accumulano nel momento in cui diminuisce il potere di assorbimento dei villi e delle granulazioni di Pacchioni, per cui si parlerà di **Idrocefalo esterno comunicante**, oppure in presenza di un'ostruzione dei forami di Luska e Magendie o del sistema venoso, per cui si parla di **Idrocefalo interno**. Un accumulo rapido del liquido determina invece ipertensione endocranica.

Un accumulo di LCS può essere dovuto a

- Masse intra o extra cerebrali da neoplasie , infarti emorragie ascessi
- Rigonfiamento cerebrale generalizzato da pseudotumor, anemia, insufficienza epatica.
- Ipertensione venosa da insufficienza del cuore destro, ipertensione delle giugulari
- Ostacoli del deflusso da meningite esiti aderenziali di meningite etc
- Processo patologico si espansione del volume per aracnoidite

In presenza di un'atrofia del parenchima cerebrale per un processo degenerativo si ha che lo spazio vuoto viene occupato dal liquor, ma non c'è aumento della pressione, per cui non c'è idrocefalo.