

FUNZIONI NEUROVEGETATIVE

Il sistema neurovegetativo è comunemente definito sistema nervoso autonomo (SNA) in quanto la sua attività persiste anche in assenza di controllo da parte delle componenti somatiche e volontarie del sistema nervoso. Insieme al sistema endocrino è responsabile del controllo dell'ambiente interno, mediante regolazione della secrezione ghiandolare, della pressione sanguigna, della frequenza e della gittata cardiaca, della temperatura corporea e dell'assunzione di cibo e acqua. Il suo automatismo è verosimilmente indispensabile per il corretto mantenimento delle funzioni vitali. Infatti, l'indipendenza del loro controllo dalla volontà libera l'individuo da questo compito, essenziale per la sopravvivenza dell'organismo, permettendogli di focalizzare l'attenzione su numerose altre attività e sollecitazioni provenienti dall'ambiente esterno.

■ È noto che la perdita completa della coscienza può essere compatibile con il mantenimento dell'omeostasi neurovegetativa, come nei casi di coma prolungato. In realtà, le funzioni neurovegetative sono fortemente integrate con quelle del sistema somatico volontario, come rilevato nel capitolo 14. ■

Il sistema neurovegetativo, sebbene sia già individuabile negli Invertebrati come semplice innervazione dei visceri, assume un'organizzazione strutturale e funzionale ben definita solo negli Uccelli e nei Mammiferi. I neuroni del SNA innervano i muscoli lisci di tutti gli organi (occhi, polmoni, tratto gastrointestinale, vasi sanguigni, vescica, genitali, utero), il cuore e le ghiandole. Le principali azioni viscerali del SNA sono riportate nella tabella 15.1.

Nel SNA sono individuabili tre principali raggruppamenti di neuroni che ne costituiscono le sue tre divisioni: i neuroni delle *divisioni simpatica, parasimpatica ed enterica*. Inoltre si riconosce un quarto raggruppamento costituito da neuroni del *midollo spinale, dell'ipotalamo e del tronco encefalico*. Nel sistema nervoso centrale (SNC), tuttavia, i confini tra SNA e quello somatico (volontario) non sono definiti in modo netto, come del resto la funzione del SNA non è completamente "autonoma", cioè indipendente, ma è strettamente associata a quella del sistema nervoso somatico (cfr. Capitolo 14). Alcuni esempi delle principali interazioni tra funzioni autonome viscerali e volontarie somatiche sono:

- l'attività dei muscoli scheletrici (cfr. Capitolo 25), come quella che si ha durante una corsa, comporta variazioni della frequenza cardiaca e respiratoria, sudorazione, aumento dell'irrorazione sanguigna dei muscoli in attività, tutte funzioni innescate dal cervello e realizzate, indipendentemente dalla volontà cosciente, attraverso l'azione del SNA sulle sue cellule bersaglio. Quindi, l'attività degli organi bersaglio del SNA, analogamente a quella dei muscoli scheletrici, è controllata sia per via riflessa sia da centri presenti nel SNC, la maggior parte dei quali è localizzata nell'ipotalamo e nel tronco encefalico (cfr. Capitoli 19, 20 e 24);

- la respirazione, pur essendo un atto volontario, si svolge in modo automatico, comporta l'intervento di riflessi viscerali mediati dai glomi carotidei, è integrata con la regolazione cardiovascolare e comporta un controllo della muscolatura liscia dei bronchi. Pertanto, la respirazione presenta una stretta integrazione tra meccanismi somatici volontari e neurovegetativi (cfr. Capitolo 20);
- la deglutizione inizia mediante l'intervento di muscolatura striata scheletrica e continua autonomamente nel processo digestivo (cfr. Capitolo 21);
- la minzione e la defecazione, nonostante siano sotto il controllo volontario, possono procedere autonomamente in assenza dello stesso.

■ La relazione tra sistema somatico e viscerale si esercita anche secondo altre modalità. Ne è un esempio il *dolore viscerale*, che viene riferito ai metameri somatici (cfr. Capitolo 12). Inoltre, a livello centrale lo stato emozionale può influenzare pressoché ogni distretto del sistema nervoso autonomo, modificando, per esempio, le funzioni cardiovascolari e digestive. L'anomala influenza del controllo somatico sul sistema neurovegetativo porta all'insorgenza delle *patologie psicosomatiche*, nelle quali lo stato psichico interno determina un'anomala attivazione viscerale (processo di somatizzazione). ■

La complessità strutturale e funzionale del SNA aumenta nel corso della filogenesi. Il SNA, presente negli Invertebrati come semplice innervazione dei visceri, è organizzato in plessi viscerali, simili a quelli dei Mammiferi, nel sistema digerente dei vermi piatti e dei Nematodi; nei *phyla* più avanzati è presente in numerosi altri tessuti. Nei Ciclostomi l'intestino e il cuore presentano la sola innervazione vagale e la regolazione simpatica è svolta da catecolamine rilasciate nel sangue da tessuto cromaffine diffuso. Il SNA, ancora rudimentale negli Elasmobranchi, comincia a differenziarsi nei Teleostei e negli Anfibi assume un'organizzazione ben definita, analoga a quella degli Uccelli e dei Mammiferi.

Tabella 15.1 Effetti indotti su diversi tessuti, organi e apparati dall'acetilcolina (ACh), liberata dalle fibre postgangliari parasimpatiche e che agisce su recettori muscarinici, e dalla noradrenalina (NA), liberata da quelle simpatiche e che agisce su recettori α e/o β adrenergici

| Organo | Effetti | | Recettori adrenergici |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| | ACh | NA | |
| Occhio | | | |
| M. radiale dell'iride | = | Contrazione: midriasi | α_1 |
| M. sfintere dell'iride | Contrazione: miosi | = | |
| M. ciliare | Contrazione (visione da vicino) | Rilasciamento (visione da lontano) | β_2 |
| Cuore | | | |
| Nodo senoatriale | Diminuzione frequenza cardiaca | Aumento frequenza cardiaca | β_1, β_2 |
| Atri | Diminuzione contrattilità (Aumento velocità di conduzione) | Aumento contrattilità Aumento velocità di conduzione | β_1, β_2 β_1, β_2 |
| Nodo atrioventricolare | Diminuzione velocità di conduzione | Aumento velocità di conduzione | β_1, β_2 |
| Sistema di conduzione | Diminuzione velocità di conduzione | Aumento velocità di conduzione | β_1, β_2 |
| Ventricoli | Scarso o nessun effetto | Aumento contrattilità Aumento velocità di conduzione Aumento automatismi Aumento frequenza di avviatori idioventricolari | β_1, β_2 β_1, β_2 β_1, β_2 β_1, β_2 |
| Vasi arteriosi | | | |
| Coronarici | (Costrizione) | Costrizione Dilatazione | α_1, α_2 β_2 |
| Cute e mucose | Dilatazione | Costrizione | α_1, α_2 |
| Muscoli scheletrici | Dilatazione | Costrizione Dilatazione | α_1 β_2 |
| Cerebrali | Dilatazione | (Costrizione) | α_1 |
| Polmonari | Dilatazione | Costrizione Dilatazione | α_1 β_2 |
| Visceri addominali | = | Costrizione Dilatazione (modesta nel fegato) | α_1 β_2 |
| Renali | = | Costrizione Dilatazione | α_1, α_2 β_1, β_2 |
| Ghiandole salivari | Dilatazione | Costrizione | α_1, α_2 |
| Vene sistemiche | = | Costrizione Dilatazione | α_1, α_2 β_2 |
| Polmoni | | | |
| M. bronchiali | Contrazione | Rilasciamento | β_2 |
| Ghiandole bronchiali | Stimolazione | Inibizione Stimolazione | α_1 β_2 |
| Stomaco | | | |
| Tono e motilità | Aumento | Diminuzione | $\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$ |
| Sfinteri | Rilasciamento (di norma) | Contrazione (di norma) | $\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$ |
| Secrezioni | Stimolazione | Inibizione | α_2 |
| Intestino | | | |
| Tono e motilità | Aumento | Diminuzione | $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$ |
| Sfinteri | Rilasciamento (di norma) | Contrazione (di norma) | $\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$ |
| Secrezioni | Stimolazione | Inibizione | α_2 |
| Colecisti e vie biliari | Contrazione | Rilasciamento | β_2 |
| Vescica | | | |
| Detrusore | Contrazione | Rilasciamento (di norma) | β_2 |
| Sfintere e trigono | Rilasciamento | Contrazione | α_1 |
| Uretere (motilità e tono) | (Aumento) | Aumento (di norma) | α_1 |

(segue)

Tabella 15.1 Effetti indotti su diversi tessuti, organi e apparati dall'acetilcolina (ACh), liberata dalle fibre postgangliari parasimpatiche e che agisce su recettori muscarinici, e dalla noradrenalina (NA), liberata da quelle simpatiche e che agisce su recettori α e/o β adrenergici (seguito)

| Organo | Effetti | | Recettori adrenergici |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| | ACh | NA | |
| Utero | Variabile (in dipendenza da ciclo ovarico, gravidanza, livelli ormonali) | Contrazione (gravido) Rilasciamento (non gravido) | α_1 β_2 |
| Organi sessuali maschili | Erezione | Eiaculazione | α_1 |
| Cute | | | |
| Muscoli pilomotori | = | Contrazione | α_1 |
| Ghiandole sudoripare | Secrezione generalizzata | Lieve secrezione locale (mani) | α_1 |
| Capsula splenica | = | Contrazione Rilasciamento | $\alpha_1 \beta_2$ |
| Midollare del surrene | Secrezione di adrenalina e noradrenalina | = | |
| Fegato | (Glicogenosintesi) | Glicogenolisi, gluconeogenesi | α_1, β_2 |
| Pancreas | | | |
| Acini | Secrezione | Inibizione | α |
| Isolotti | (Aumento secrezione insulina e glucagone) | Inibizione secrezione insulina e glucagone Aumento secrezione insulina e glucagone | α_2 β_2 |
| Ghiandole salivari | Profusa secrezione acquosa | Secrezione densa e viscosa Secrezione amilasi | α_1 β_2 |
| Ghiandole lacrimali | Secrezione | Secrezione | α |
| Ghiandole nasofaringee | Secrezione | = | |
| Tessuto adiposo | = | Lipolisi (termogenesi) | α, β_2, β_3 |
| Apparato iuxtaglomerulare | = | Aumento secrezione renina | β_1 |
| Epifisi | | Aumento secrezione melatonina | β |

Tra parentesi sono indicati gli effetti moderati o dubbi. Sono indicati, inoltre, i sottotipi di recettori adrenergici coinvolti, se noti (da F. Conti, ed., Fisiologia medica, © 2005 Edi.Ermes).

SISTEMI NERVOSI SIMPATICO E PARASIMPATICO

ORGANIZZAZIONE ANATOMICA

La figura 15.1 mostra le caratteristiche principali dell'organizzazione anatomica delle divisioni simpatica e parasimpatica del SNA.

I neuroni simpatici pregangliari sono localizzati nel corno intermediolaterale della sostanza grigia dei segmenti toracico e lombare del midollo spinale (T_1-L_2). I loro assoni (mielinici) decorrono nelle radici ventrali dei nervi spinali corrispondenti al segmento in cui sono localizzati i rispettivi corpi cellulari e la maggior parte di essi va a formare sinapsi con i neuroni dei gangli situati ai lati della colonna vertebrale (*gangli simpatici paravertebrali*). Gli assoni (amielinici) dei neuroni gangliari innervano gli organi effettori. Gli assoni dei neuroni pregangliari formano i nervi pregangliari, mentre gli assoni dei neuroni gangliari formano i nervi postgangliari. I neuroni gangliari sono anche detti postgangliari. Non tutte le fibre pregangliari fanno sinapsi con i neuroni dei gangli paravertebrali. Infatti, alcune fanno sinapsi con i neuroni di

gangli simpatici localizzati più perifericamente, i gangli celiaco, mesenterico superiore e inferiore, o con le cellule della midollare della ghiandola surrenale.

I neuroni pregangliari del SNA parasimpatico sono localizzati nel tronco encefalico (nucleo di Edinger-Westphal, nuclei salivatori, nuclei motore dorsale del vago e ambiguo) e a livello dei segmenti sacrali (S_2-S_4) del midollo spinale. Gli assoni dei neuroni pregangliari decorrono nei nervi cranici (III, VII, IX e X) e nelle radici sacrali (S_2, S_3 e S_4). Essi sono mielinici come gli assoni simpatici pregangliari, ma, diversamente da questi, sono molto più lunghi, in quanto i gangli parasimpatici sono localizzati molto vicino al tessuto bersaglio o in questo stesso. Pertanto, gli assoni parasimpatici postgangliari (amielinici) sono molto corti. Questo comporta che le risposte del sistema nervoso parasimpatico siano più rapide di quelle del simpatico, poiché in quest'ultimo le fibre postgangliari amieliniche, che hanno una velocità di conduzione minore delle mieliniche, sono molto più lunghe.

Praticamente tutti gli organi sono bersagli del SNA, indirettamente persino il muscolo scheletrico, in quanto il SNA ne regola l'apporto sanguigno. La maggior parte degli organi è innervata da tutte e due le divisioni del SNA che hanno spesso, ma non sempre, azione antagonista (cfr.

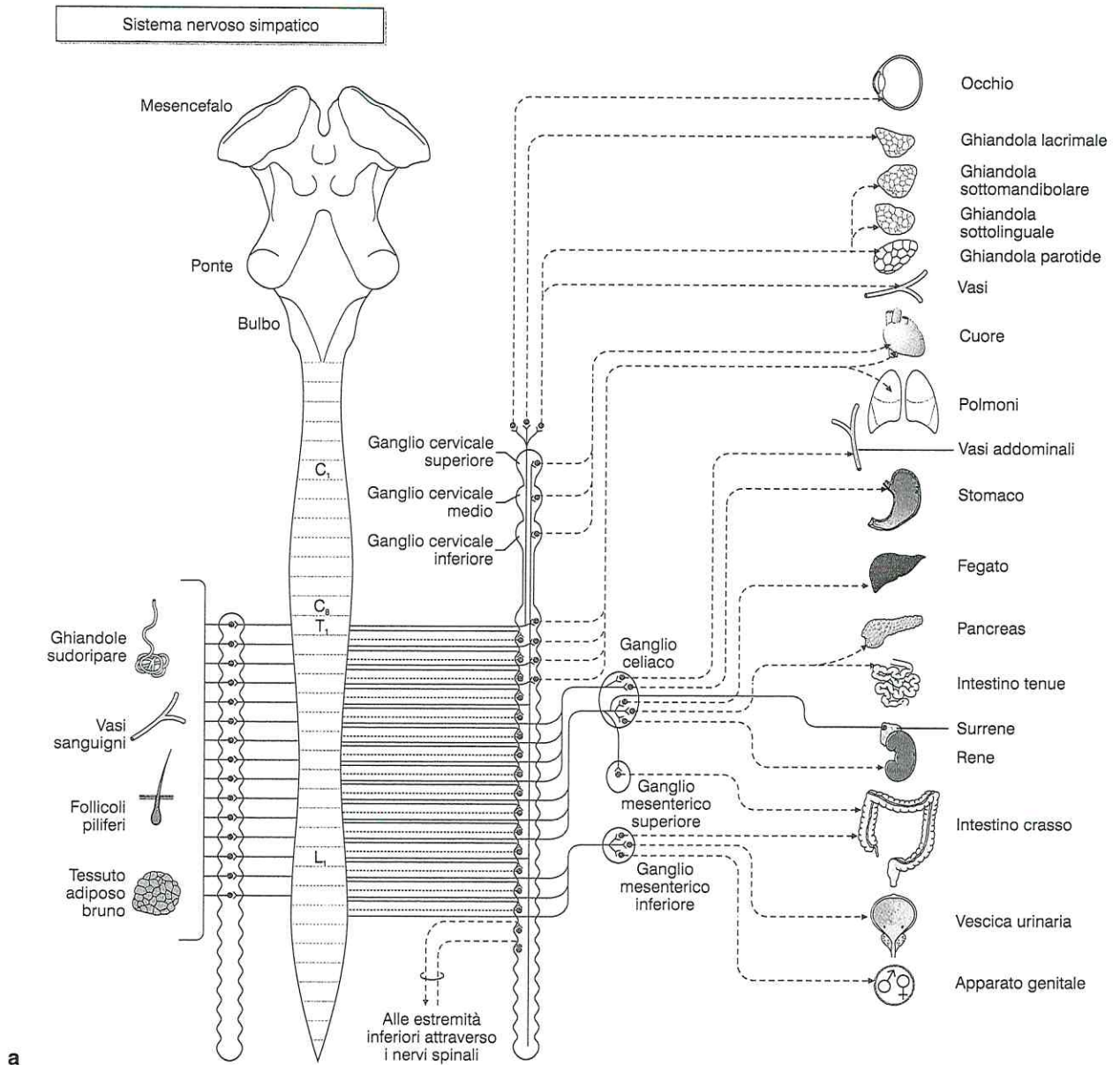


Figura 15.1 - Rappresentazione schematica delle vie efferenti del sistema nervoso autonomo e degli organi bersaglio: sono mostrate le fibre simpatiche (a) e quelle parasimpatiche (b). Le linee continue rappresentano le fibre pregangliari e quelle tratteggiate le fibre postgangliari.

Tab. 15.1). Per esempio, la stimolazione dei neuroni simpatici fa aumentare la frequenza cardiaca, diminuire la peristalsi intestinale e dilatare la pupilla; l'effetto opposto è prodotto dalla stimolazione dei neuroni parasimpatici. D'altra parte, però, la stimolazione sia dei neuroni simpatici sia di quelli parasimpatici fa aumentare la secrezione delle ghiandole lacrimali. Gli effetti opposti dell'innervazione delle due divisioni del SNA permettono una regolazione rapida e precisa dell'attività degli organi bersaglio.

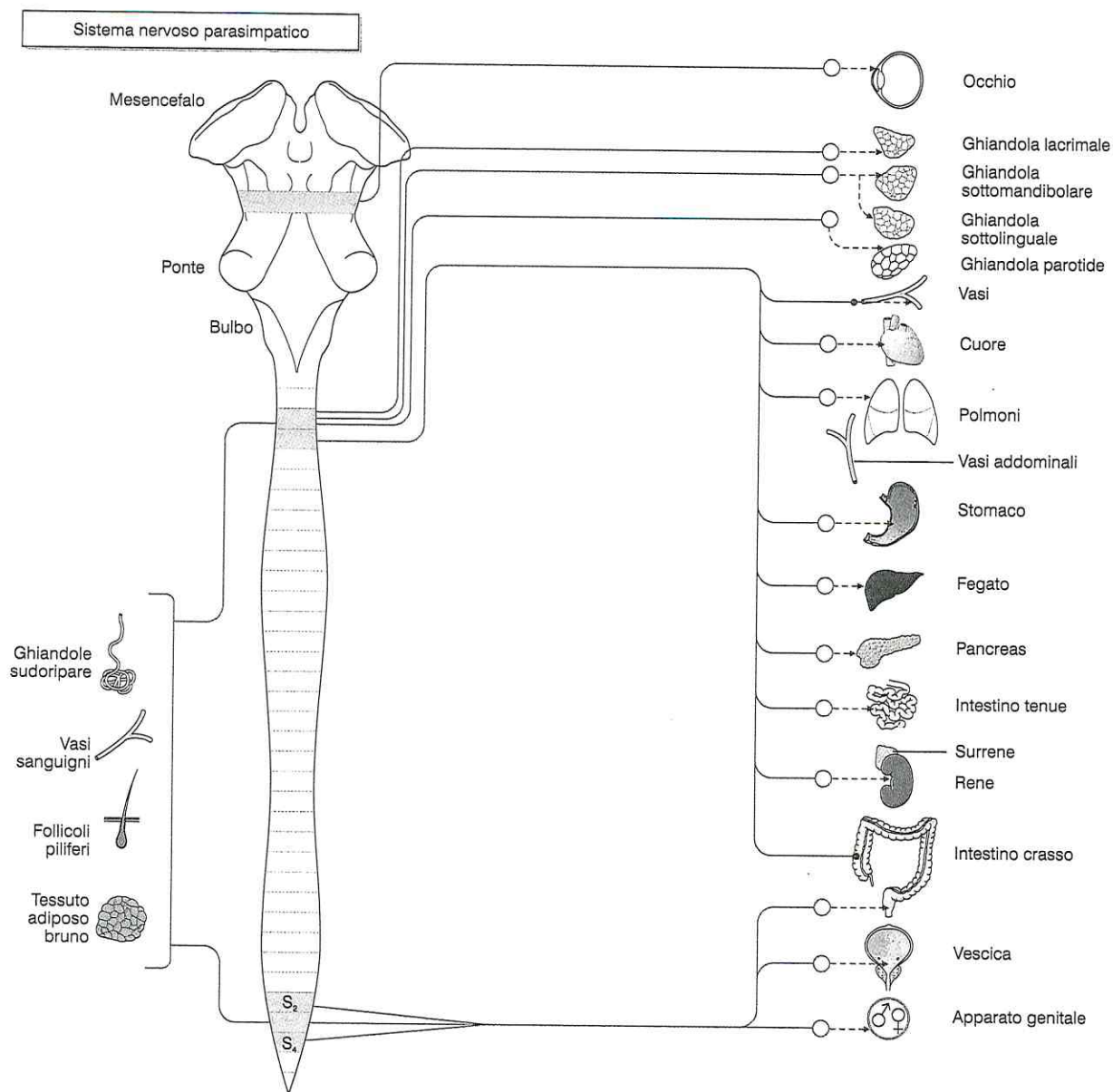
CARATTERISTICHE FUNZIONALI

Come mostrato nella tabella 15.1 le azioni dei sistemi nervosi (SN) simpatico e parasimpatico sui vari organi sono complesse e varie e non sono analizzate qui indivi-

dualmente. Sono stati invece selezionati alcuni esempi atti a illustrare i meccanismi alla base della fisiologia del SNA e che operano a livelli di complessità organizzativa diversi, molecolare, cellulare e integrativo.

Le due divisioni del SNA sono caratterizzate da modalità di attivazione diverse.

Il SN simpatico si attiva come una sola unità con effetti diffusi su gran parte del corpo. In generale, l'attività del SN simpatico tende a preparare il corpo a una risposta attiva a condizioni avverse dell'ambiente esterno. Così, in condizioni che causano paura, rabbia o esercizio fisico sostenuto, il SN simpatico prepara il soggetto al comportamento di attacco-fuga: il sangue viene spostato dall'intestino ai muscoli scheletrici, la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa aumentano (viene così assicurata una



b

migliore irrorazione degli organi vitali e dei muscoli), le pupille si dilatano (arriva più luce ai fotorecettori della retina), c'è vasocostrizione cutanea (riduce così il sanguinamento causato da eventuali ferite). Questi effetti sono potenziati ed estesi dall'adrenalina liberata dalle cellule della midollare del surrene attivate dai neuroni simpatici pregangliari (cfr. Capitolo 16). L'adrenalina si lega ai recettori β_2 della muscolatura liscia dei bronchi rilasciandola e producendo così broncodilatazione con conseguente aumento del flusso dell'aria. Inoltre, l'adrenalina contribuisce all'aumento dei livelli di glucosio e di acidi grassi liberi nel plasma, fornendo un maggior apporto energetico (cfr. Capitolo 24). D'altra parte, il SN simpatico non interviene solo in condizioni avverse. Per esempio, la sua attività tonica sulla muscolatura liscia delle arteriole mantiene la pressione arteriolare e variazioni di questa attività tonica sono alla base della regolazione a *feedback* della pressione arteriosa operata dal seno caro-

tideo (cfr. Capitolo 19). Inoltre, la scarica simpatica diminuisce nell'animale a digiuno e aumenta quando questo viene rialimentato; questo spiega l'abbassamento della pressione e del metabolismo prodotti dal digiuno e i cambiamenti opposti prodotti dall'alimentazione (cfr. Capitoli 21 e 24).

L'attività del SN parasimpatico è molto più focalizzata rispetto a quella del SN simpatico. Per esempio, la costrizione della pupilla che si verifica in presenza di molta luce avviene indipendentemente dall'attivazione di altre funzioni che il sistema controlla, come la peristalsi intestinale o la riduzione della frequenza cardiaca.

NEUROTRASMISSIONE

La trasmissione sinaptica nel SNA è caratterizzata dalla presenza di una grande varietà di neuromediatrici e di recettori. È a livello del SNA che sono stati rivelati i

principi alla base della trasmissione e integrazione sinaptica quali la sua natura chimica (scoperta da O. Loewi -1873-1961 - mediante i suoi esperimenti sulla regolazione nervosa dell'attività cardiaca, cfr. Capitolo 19), il *re-uptake* del neuromediatore, l'esistenza di autorecettori presinaptici, la liberazione di più neuromediatrici da una singola terminazione e il ruolo dei secondi messaggeri.

I principali neuromediatrici e recettori operanti alle sinapsi pregangliari e postgangliari del SNA, confrontati con quelli presenti alla giunzione neuromuscolare scheletrica, sono mostrati nella figura 15.2.

Tutti i neuroni pregangliari sono colinergici e le loro terminazioni liberano *acetilcolina* (ACh) che si lega a recettori nicotinici (nAChR) presenti sui neuroni gangliari.

I neuroni gangliari parasimpatici sono anch'essi colinergici e l'ACh che si libera dalle loro terminazioni si lega

a recettori muscarinici (mAChR) localizzati sui tessuti bersaglio.

La maggior parte dei neuroni gangliari simpatici è catecolaminergica e dalle terminazioni si libera prevalentemente *noradrenalina*, che si lega a vari sottotipi di recettori adrenergici (recettori α e β , cfr. Tab. 15.1) presenti sui tessuti bersaglio. Fanno eccezione i neuroni simpatici che innervano le ghiandole sudoripare in quanto questi sono colinergici.

Neuroni simpatici pregangliari innervano anche le cellule della midollare del surrene (*cellule cromaffini*) che originano come neuroni gangliari che però non emettono l'assone e funzionano come cellule endocrine. Tuttavia, se queste cellule vengono messe in coltura e sono trattate con il fattore di crescita nervoso (*nerve growth factor*, NGF) emettono l'assone e acquistano tutte le caratteristiche dei neuroni simpatici. Le cellule cromaffini sono ca-

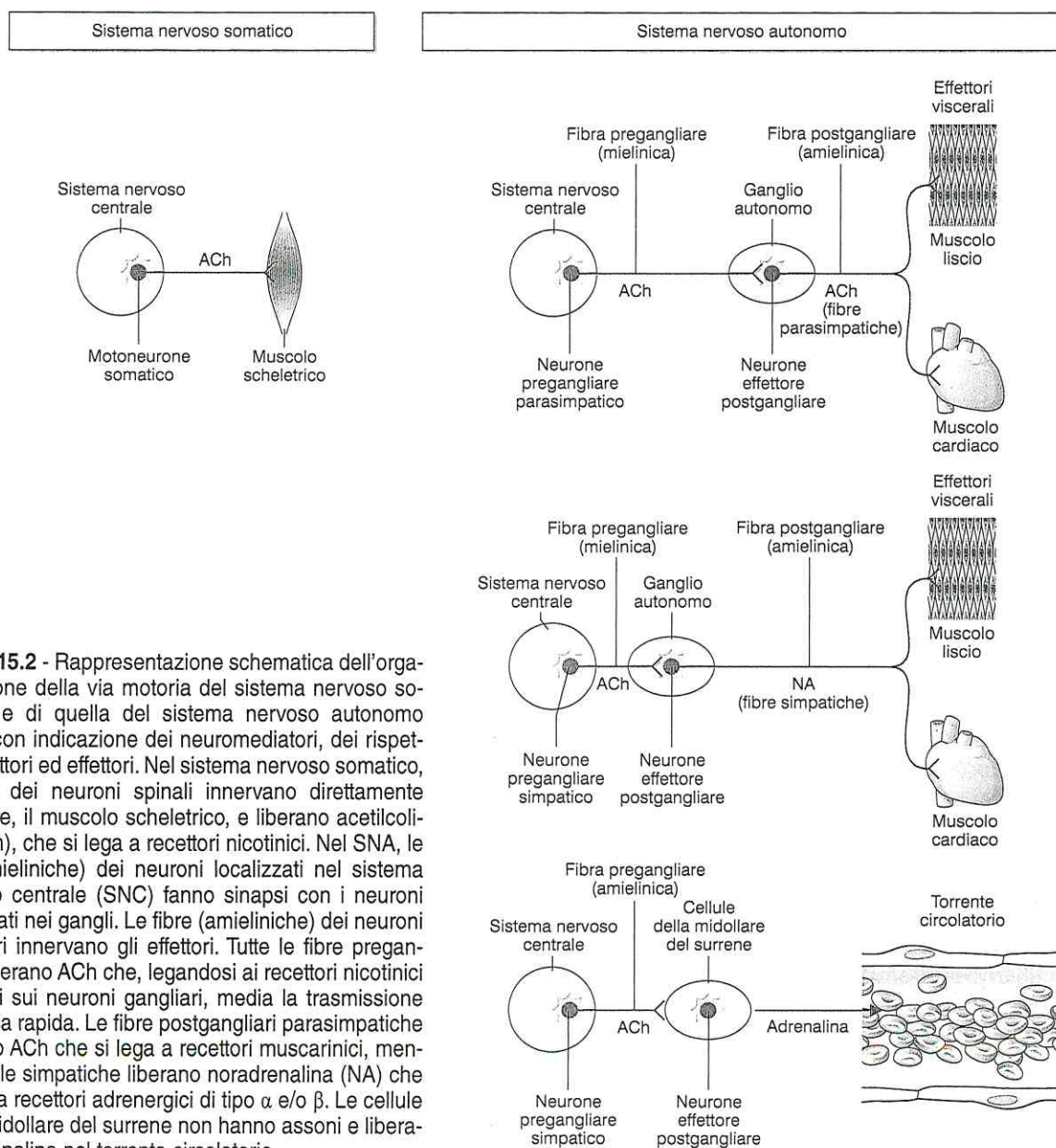


Figura 15.2 - Rappresentazione schematica dell'organizzazione della via motoria del sistema nervoso somatico e di quella del sistema nervoso autonomo (SNA) con indicazione dei neuromediatrici, dei rispettivi recettori ed effettori. Nel sistema nervoso somatico, le fibre dei neuroni spinali innervano direttamente l'effettore, il muscolo scheletrico, e liberano acetilcolina (ACh), che si lega a recettori nicotinici. Nel SNA, le fibre (mieliniche) dei neuroni localizzati nel sistema nervoso centrale (SNC) fanno sinapsi con i neuroni localizzati nei gangli. Le fibre (amieliniche) dei neuroni gangliari innervano gli effettori. Tutte le fibre pregangliari liberano ACh che, legandosi ai recettori nicotinici presenti sui neuroni gangliari, media la trasmissione sinaptica rapida. Le fibre postgangliari parasimpatiche liberano ACh che si lega a recettori muscarinici, mentre quelle simpatiche liberano noradrenalina (NA) che si lega a recettori adrenergici di tipo α e/o β . Le cellule della midollare del surrene non hanno assoni e liberano adrenalina nel torrente circolatorio.

tecolaminergiche, ma, differentemente dai neuroni gangliari che liberano noradrenalina, secernono prevalentemente *adrenalina* direttamente nel circolo sanguigno.

Oltre all'ACh e alla noradrenalina, che sono i principali neuromediatrici, nel SNA sono presenti altri neuromediatrici. La *dopamina* (DA), per esempio, è secreta da interneuroni presenti in alcuni gangli simpatici (cellule SIF, *small intensely fluorescent*), l'*ormone stimolante la secrezione di gonadotropine* (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) è secreto da alcuni neuroni pregangliari. Sono presenti anche cotrasmettitori; infatti le terminazioni postgangliari rilasciano il *peptide intestinale vasoattivo* (VIP) insieme con l'ACh e il *neuropeptide Y* insieme con la noradrenalina. Inoltre, alcune fibre postgangliari simpatiche liberano le *purine*, adenosin-trifosfato (ATP) e adenosina, sia come neuromediatrici principali sia in associazione con la noradrenalina. Le terminazioni postgangliari sintetizzano anche il *monossido d'azoto* (NO), che media il rilassamento della muscolatura liscia dei vasi sanguigni.

Trasmissione sinaptica intragangliare

Contrariamente a quanto ritenuto per molto tempo, i gangli del SNA non sono solo stazioni di raccordo tra i neuroni pre- e postgangliari, ma centri di integrazione il cui significato funzionale non è immediatamente evidente. A una prima analisi la trasmissione sinaptica rapida mediata dall'ACh che si lega a nAChR è simile a quella della giunzione neuromuscolare, cioè un singolo potenziale d'azione presinaptico genera nel neurone gangliare un potenziale eccitatorio postsinaptico (EPSP) rapido seguito da un potenziale d'azione. Se però si stimolano gli assoni pregangliari con una frequenza analoga a quella che si registra *in vivo*, si rivelano le complesse interazioni di cui il ganglio è sede. Infatti, questa modalità di stimolazione genera, oltre all'EPSP rapido, anche EPSP lenti, che determinano una depolarizzazione sotto soglia che dura per secondi, minuti o anche ore. Durante questa depolarizzazione un singolo potenziale d'azione presinaptico può dare origine a una serie di impulsi postsinaptici. L'EPSP lento che dura secondi, come il rapido, è dovuto all'ACh, che però in questo caso agisce su recettori muscarinici (mAChR) che sono recettori metabotropici accoppiati a proteine G (cfr. Capitolo 7). Inoltre, alcuni neuroni pregangliari, in seguito a treni d'impulsi con frequenza elevata, oltre all'ACh rilasciano un peptide, simile al fattore di rilascio delle gonadotropine (GnRH), che genera un EPSP che dura minuti (cfr. Fig. 8.21).

L'attivazione dei mAChR da parte dell'ACh agisce su una corrente di potassio portata da *canali di tipo M*, così detti perché sono influenzati dall'attivazione dei mAChR (cfr. Capitoli 6 e 7). È stato dimostrato che anche i potenziali lenti generati dai neuropeptidi, come il GnRH, mediano la chiusura dei canali M. Questi canali si aprono frequentemente a riposo e contribuiscono sostanzialmente alla conduttanza del potassio a potenziale di riposo. La loro probabilità di apertura aumenta con la depolarizzazione e quindi essi contribuiscono alla breve dura-

ta dell'EPSP rapido mediato da nAChR, poiché l'efflusso di potassio incrementa la velocità di ripolarizzazione della membrana. L'attivazione dei mAChR aumenta la probabilità di chiusura di questi canali e quindi, non essendo più bilanciato l'influsso di sodio dall'efflusso di potassio, il neurone si depolarizza. Inoltre, cresce la durata dell'EPSP rapido, poiché il ridotto efflusso di potassio rallenta la ripolarizzazione. Dunque, ogni EPSP rimane sopra la soglia per molti millisecondi e genera treni di impulsi (Fig. 15.3).

■ Dopo la scoperta di questi canali nei gangli simpatici, essi sono stati individuati anche nei neuroni del midollo spinale, dell'ippocampo e della corteccia cerebrale. Sebbene un aumento di calcio intracellulare sembri coinvolto nel sistema di secondi messaggeri che portano alla chiusura di questi canali, il meccanismo completo non è stato ancora individuato.

È interessante analizzare l'effetto fisiologico conseguente all'apertura-chiusura dei canali M che controllano il *firing pattern* del SNA. Per esempio, nei neuroni gangliari che hanno una corrente M molto ampia, come quelli che causano la dilatazione della pupilla, l'*input* presinaptico è fasico come anche l'*output* con un rapporto *input:output* eguale a uno. Cioè, la risposta dei neuroni gangliari è fasica e si attiva solo quando arriva l'impulso pregangliare. Al contrario, l'attività delle fibre pregangliari dei neuroni dei gangli simpatici lombari, che causano vasocostrizione, è di tipo tonico, cioè conducono treni di impulsi a frequenza elevata, che determinano l'inibizione della corrente M attraverso l'attivazione dei mAChR da parte dell'ACh. Conseguentemente, i neuroni gangliari generano treni di impulsi, cioè presentano un'attività tonica con frequenza variabile, dipendente dall'*input*, che produce una vasocostrizione maggiore o minore, mantenuta poi tonicamente. Questo meccanismo di controllo della corrente M assicura una dilatazione della pupilla episodica e un mantenimento continuo del diametro dei vasi sanguigni. La natura tonica o fasica della scarica pregangliare ha un ulteriore effetto funzionale, cioè determina il tipo di neuromediatore che viene rilasciato. Infatti, i neuromediatrici peptidici, come il GnRH, vengono rilasciati solo in seguito a treni d'impulsi di frequenza elevata (cfr. Capitolo 8). ■

Nei gangli simpatici partecipano ai fenomeni integrativi anche le cellule SIF. L'ACh liberata dalle fibre pregangliari si lega a mAChR presenti su questi interneuroni che rilasciano DA, che si lega a recettori di tipo D₂, presenti sui neuroni gangliari, e genera in questi ultimi un potenziale postsinaptico inibitorio (IPSP). Inoltre, anche i neuropeptidi quali le encefaline, rilasciate dalle terminazioni pregangliari, partecipano all'integrazione operata nelle stazioni gangliari.

Trasmissione sinaptica postgangliare

Le fibre postgangliari sono caratterizzate dalla presenza nei loro terminali di varicosità ricche di vescicole (Fig. 15.4), con dimensioni e densità diverse associabili ai neuromediatrici che contengono. Queste varicosità sono l'analogo dei bottoni terminali presinaptici della placca motrice, ma, differentemente da questi, formano con le cellule degli organi bersaglio sinapsi non terminali, ma

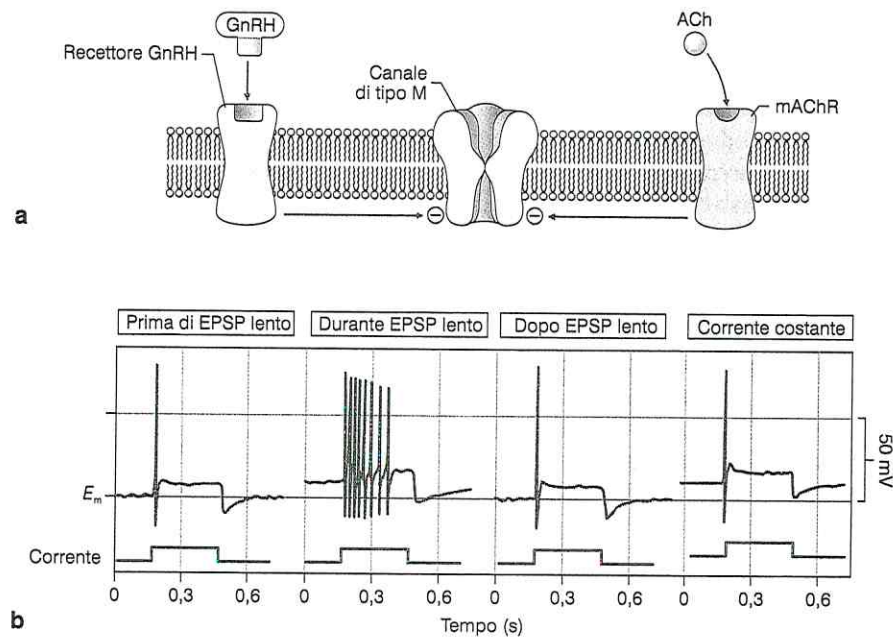


Figura 15.3 - L'inibizione delle correnti di potassio dei neuroni simpatici gangliari modula le risposte evocate mediante stimolazione presinaptica. **a**, Sia il legame dell'acetilcolina (ACh) ai recettori muscarinici (mAChR) sia quello dell'ormone stimolante la secrezione di gonadotropine (GnRH) al suo recettore inibiscono la corrente di potassio portata da canali di tipo M. **b**, La diminuzione della corrente M durante un potenziale postsinaptico eccitatorio (EPSP) lento aumenta l'eccitabilità dei neuroni gangliari. L'applicazione di impulsi di corrente depolarizzante attraverso il microelettrodo (tracce rosse) prima e dopo un EPSP lento produce un singolo potenziale d'azione. Lo stesso impulso di corrente applicato durante un EPSP lento genera un treno di potenziali d'azione che non si verifica se la depolarizzazione del neurone gangliare (allo stesso valore che si raggiunge durante la chiusura dei canali M) è ottenuta iniettando una corrente costante (da S.W. Jones e P.R. Adams, in: L.K. Kaczmarek, ed., *Neuromodulation: the biochemical control of neuronal excitability*, Oxford University Press, 1987, 159-86).

passanti (cfr. Capitolo 10), analogamente alla gran parte delle sinapsi presenti nel SNC.

Le fibre postgangliari parasimpatiche liberano ACh e le simpatiche noradrenalina; insieme a questi neuromediatori sono liberati anche peptidi. Per esempio, nelle

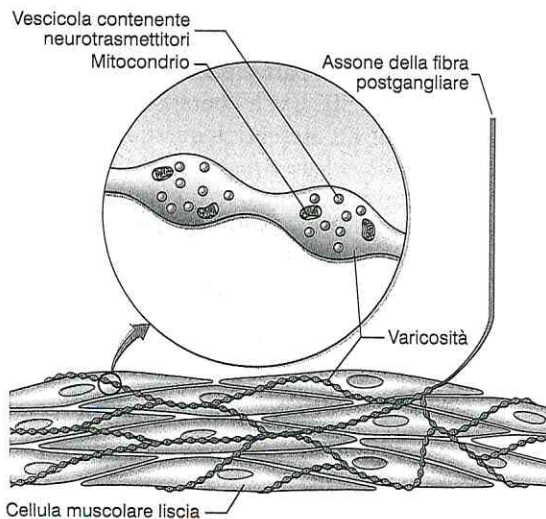


Figura 15.4 - Illustrazione schematica dell'innervazione simpatica caratterizzata da varicosità presenti lungo la fibra postgangliare che formano sinapsi passanti con le cellule dell'organo effettore.

ghiandole salivari l'ACh rilasciata dalle terminazioni parasimpatiche postgangliari agisce su mAChR e determina secrezione di saliva; una stimolazione ad alta frequenza fa liberare dagli stessi assoni il peptide vasoattivo (VIP, trovato originariamente nell'intestino e nel cervello), che causa vasodilatazione, aumento della concentrazione di calcio nelle cellule della ghiandola salivare e, quindi, incremento della secrezione di saliva. Questo effetto non è dovuto all'ACh o alle catecolamine in quanto non è bloccato né da inibitori del mAChR come l'atropina, né da antagonisti dei recettori adrenergici.

Le fibre simpatiche postgangliari stimulate a bassa frequenza liberano noradrenalina associata ad ATP, mentre una stimolazione ad alta frequenza fa liberare anche peptidi quale il peptide Y. Molte fibre muscolari lisce hanno recettori specifici per l'ATP e/o per il suo prodotto di degradazione, l'adenosina, e quindi queste purine sono in grado di controllare direttamente la contrazione muscolare.

Vie di sintesi e d'inattivazione dei neuromediatori

L'ACh è sintetizzata a opera della colina acetiltransferasi (enzima sintetizzato nel corpo cellulare e trasportato alla periferia mediante flusso assoplasmatico) a partire da colina e acetilcoenzima A. La terminazione dell'azione sinaptica dell'ACh è dovuta alla sua idrolisi in colina e

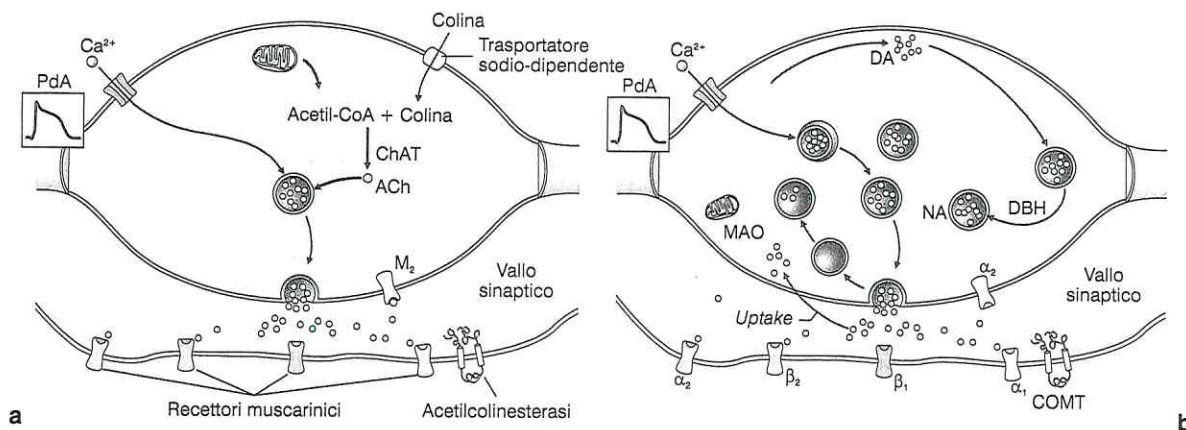


Figura 15.5 - a, Illustrazione schematica delle caratteristiche strutturali e funzionali della sinapsi colinergica postgangliare. La depolarizzazione della terminazione presinaptica determinata dall'arrivo del potenziale d'azione comporta l'ingresso di calcio (Ca^{2+}) nella terminazione stessa con conseguente liberazione dell'acetilcolina (ACh). L'ACh immagazzinata nelle vescicole sinaptiche viene liberata nel vallo sinaptico mediante esocitosi. Qui si lega ai recettori muscarinici presenti sull'elemento postsinaptico determinandone l'attivazione e viene poi idrolizzata in colina e acetato dall'acetilcolinesterasi, localizzata sulla superficie dell'elemento postsinaptico. La colina, viene trasportata all'interno della terminazione presinaptica da un trasportatore specifico. Qui la colina acetiltransferasi (ChAT) utilizza la colina e l'acetilcoenzima A (acetil-CoA), proveniente dai mitocondri, per la sintesi di ACh. La liberazione di ACh può essere regolata dalla presenza di autorecettori inibitori (generalmente muscarinici di tipo M_2) presenti sulla terminazione stessa. **b**, Illustrazione schematica delle caratteristiche strutturali e funzionali della sinapsi noradrenergica postgangliare. La depolarizzazione della terminazione presinaptica determinata dall'arrivo del potenziale d'azione (PdA) comporta l'ingresso di calcio (Ca^{2+}) nella terminazione stessa con conseguente liberazione della noradrenalina (NA). La NA immagazzinata nelle vescicole sinaptiche viene liberata nel vallo sinaptico mediante esocitosi. Qui si lega ai propri recettori (α o β) presenti sull'elemento postsinaptico, determinandone l'attivazione. La maggior parte della NA viene rimossa per ricaptazione (*uptake*) nell'elemento presinaptico, dove viene nuovamente immagazzinata nelle vescicole o inattivata a opera della monoamminossidasi (MAO) localizzata sulla superficie dei mitocondri. La NA non ricaptata viene inattivata dalla catecol-O-metiltransferasi (COMT), assente nelle terminazioni nervose, ma presente in molti tessuti, con concentrazione particolarmente elevata nel fegato e nel rene. La liberazione della NA può essere regolata dalla presenza di autorecettori inibitori (del tipo α_2) presenti nell'elemento presinaptico stesso. DA, dopamina; DBH, dopamina β -idrossilasi.

acetato da parte dell'acetilcolinesterasi presente sulla superficie dell'elemento postsinaptico (Fig. 15.5 a). La sintesi dell'ACh nelle terminazioni nervose è strettamente dipendente dal recupero della colina che avviene a opera di una pompa specifica. Infatti, l'inibizione di questa pompa con un inibitore specifico, quale l'emicolinio, porta a un esaurimento della trasmissione sinaptica.

Le catecolamine, DA, noradrenalina e adrenalina, sono tutte sintetizzate a partire dalla tirosina grazie a vari enzimi che intervengono nell'ordine seguente: tirosina idrossilasi, diidrossifenilalanina decarbossilasi, dopamina β -idrossilasi, feniletanolamina-N-metiltransferasi. La fine dell'azione prodotta dalla noradrenalina è legata al suo recupero nella terminazione presinaptica, in quanto non ci sono nel vallo sinaptico enzimi che la inattivino, come accade per l'ACh (Fig. 15.5 b). La noradrenalina recuperata si accumula nelle vescicole sinaptiche. Le molecole che non entrano nelle vescicole vengono inattivate a opera della monoamminossidasi presente nelle varicosità. La noradrenalina passa in parte in circolo e, quindi, prima di essere inattivata a opera della catecol-O-metiltransferasi localizzata nel fegato, può agire su organi che hanno recettori adrenergici e sono lontani dalla terminazione che l'ha liberata. Dunque, i due diversi meccanismi di inattivazione dell'ACh e della noradrenalina sono alla ba-

se dell'azione locale e di breve durata dell'ACh e dell'azione diffusa e di lunga durata della noradrenalina.

Il NO, a differenza di altri neurotrasmettitori, non è contenuto in vescicole sinaptiche e viene sintetizzato e liberato dai neuroni in seguito a stimolazioni elettriche o chimiche. Una volta liberato, è in grado di attraversare la membrana cellulare per semplice diffusione, quindi non interagendo con specifici recettori di membrana, e in sede intracellulare lega e stimola la guanilatociclastasi solubile, un'emoproteina eterodimerica che catalizza la conversione del guanosin-trifosfato (GTP) in guanosin-monofosfato ciclico (GMPc). Il GMPc, agendo da secondo messaggero, causa direttamente, ovvero indirettamente attraverso l'attivazione di una proteinchinasi GMPc-dipendente, i suoi diversi effetti biologici. L'inattivazione del NO è essenzialmente passiva ed esso decade spontaneamente a nitrito in meno di 30 s.

Recettori colinergici, adrenergici e delle purine

L'ACh liberata dalle terminazioni pregangliari, sia simpatiche sia parasimpatice, media la trasmissione sinaptica rapida legandosi a nAChR, che sono recettori-canale. Differentemente dal nAChR di placca, il recettore

gangliare, analogamente a quello del SNC, è costituito da sole subunità α e β . Inoltre, recentemente sono stati evidenziati come nel SNC recettori omomerici, formati dalla subunità $\alpha 7$, che rispetto al recettore eteromero hanno un'altissima permeabilità agli ioni calcio. Sui neuroni gangliari simpatici sono presenti anche mAChR che danno origine a EPSP lenti e a IPSP. L'ACh liberata dalle fibre postgangliari parasimpatiche agisce su mAChR presenti sugli organi bersaglio.

La noradrenalina rilasciata dalle fibre postgangliari simpatiche si lega a recettori adrenergici di tipo α e β . I recettori adrenergici, come i mAChR, sono metabotropici e sono costituiti da una proteina che attraversa la membrana ripetutamente ed è generalmente accoppiata a proteine G (cfr. Capitolo 7). L'attivazione delle proteine G in seguito al legame del neuromediatore con il recettore porta alla formazione di un secondo messaggero, che agisce sull'apertura o chiusura di canali ionici o può attivare una cascata enzimatica. La presenza di questi eventi metabolici spiega la lentezza dei potenziali postsinaptici generati dall'attivazione di tali recettori.

■ I diversi sottotipi di recettori sono stati caratterizzati mediante l'uso di agonisti e antagonisti del neuromediatore fisiologico (cfr. Capitolo 7). L'identificazione dei vari sottotipi recettoriali e della loro localizzazione è essenziale al fine dello sviluppo di farmaci che agiscano selettivamente su un sottotipo e, quindi, permettano di controllare una funzione evocata da un neuromediatore, senza interferire con altre funzioni che lo stesso mediatore controlla legandosi, però, a un sottotipo recettoriale diverso. Per esempio, i β -bloccanti, usati per il trattamento dell'ipertensione, dell'ischemia coronarica e del glaucoma, impediscono il legame della noradrenalina e dell'adrenalina ai recettori β_1 del cuore, della muscolatura liscia dei vasi sanguigni nel rene e nell'occhio, senza interferire con l'attività di questi mediatori, per esempio, con i recettori di tipo β_2 o α . ■

In molti neuroni simpatici postgangliari l'ATP è un importante cotrasmettitore della noradrenalina e a livello intestinale media anche la trasmissione sinaptica tra gli interneuroni enterici. L'ATP agisce interagendo con specifici recettori di membrana denominati recettori purinergici P2. Si distinguono due classi di recettori, P2X e P2Y. I recettori P2X sono recettori-canale cationici che mediano trasmissioni sinaptiche eccitatorie veloci, mentre i recettori P2Y sono recettori metabotropici accoppiati a proteina G e a diverse vie di trasduzione intracellulare e la loro attivazione può indurre effetti sia eccitatori sia inibitori. Dall'idrolisi dell'ATP liberato si forma il nucleoside adenosina, che si lega a recettori denominati recettori purinergici P1. Si tratta di recettori accoppiati a proteine G e possono essere sia pre- sia postsinaptici. L'adenosina svolge una funzione modulatrice soprattutto nel sistema simpatico, dove può inibire presinapticamente il rilascio di noradrenalina e ATP. Inoltre, a livello del muscolo cardiaco, ha un effetto inibitorio che si oppone all'effetto eccitatorio indotto dalla noradrenalina.

ARCO RIFLESSO DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

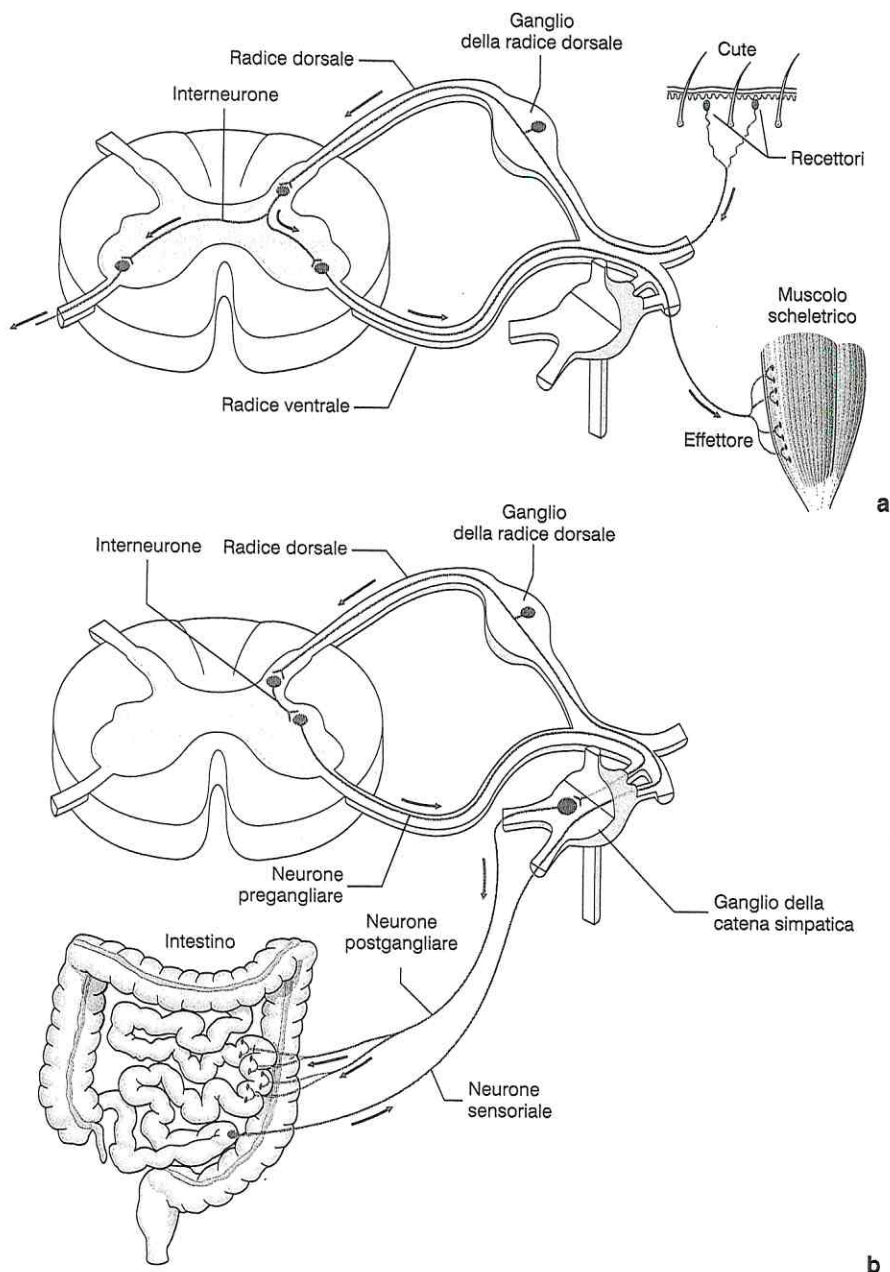
Il SNA viene in genere descritto come un sistema efferente motorio, ma, come il SN somatico, è organizzato sulla base dell'arco riflesso e contempla, quindi, anche una via afferente (cfr. Capitolo 11). Nella figura 15.6 sono paragonati un arco riflesso somatico e uno del SNA. Una delle differenze tra i due sistemi consiste nella localizzazione del motoneurone somatico nelle corna ventrali della sostanza grigia del midollo spinale, mentre il neurone pregangliare è localizzato nelle corna laterali. Sia l'assone del motoneurone somatico sia quello del neurone pregangliare lasciano il midollo spinale attraverso le radici ventrali dei nervi spinali. Mentre gli assoni somatici vanno direttamente a innervare il muscolo scheletrico, gli assoni pregangliari fanno sinapsi con i neuroni gangliari. Gli assoni dei neuroni postgangliari, amielinici, lasciano il ganglio e raggiungono gli organi bersaglio.

Come nel SN somatico, anche nel SNA la via afferente sensitiva viene attivata dalla stimolazione di recettori sensoriali, più o meno complessi, presenti negli organi bersaglio. Questi recettori, che includono anche i recettori del dolore, sono sensibili, per esempio, a modificazioni di pressione arteriosa (come i recettori dell'arco aortico, del seno carotideo o dell'apparato iuxtaglomerulare renale, che sono tutti recettori di stiramento) o a variazioni della concentrazione di ossigeno o anidride carbonica (come i recettori del glomo carotideo, che sono chemocettori). La stimolazione di questi recettori genera una modificazione della loro frequenza di scarica basale che si propaga, lungo la fibra sensoriale efferente, al corpo del neurone sensoriale e, quindi, alla sua fibra afferente. Le fibre sensoriali afferenti entrano nel midollo spinale attraverso le radici dorsali e influenzano l'attività dei neuroni pregangliari, iniziando così il controllo riflesso della struttura appropriata. Le attività dei SN simpatico e parasimpatico possono essere modificate per via riflessa l'una indipendentemente dall'altra, ma quasi sempre a un aumento dell'attività in una divisione è associata la diminuzione dell'altra.

REGOLAZIONE DELLE FUNZIONI AUTONOME DA PARTE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Sebbene molte funzioni del SNA siano integrate localmente per via riflessa, gran parte della sua attività è controllata dal cervello. I livelli di integrazione dell'attività del SNA presenti nel SNC, come quelli del SN somatico, sono organizzati gerarchicamente. Così, la contrazione della vescica è integrata a livello spinale, mentre, per esempio, la respirazione, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca sono integrate nel tronco encefalico. I riflessi che controllano le risposte della pupilla alla luce e l'accomodazione (messa a fuoco) sono integrati nel mesencefalo. I riflessi elencati sono descritti sinteticamente più avanti in questo capitolo e nel dettaglio nelle sezioni relative alla fisiologia degli organi e apparati coinvolti.

Figura 15.6 - Confronto tra l'organizzazione dell'arco riflesso dei sistemi nervosi somatico e autonomo (SNA). Rappresentazione schematica di sezioni trasverse del midollo spinale dei Vertebrati e delle radici dorsale e ventrale. **a**, Sistema nervoso somatico: sono indicati i neuroni che formano un arco riflesso polisinaptico tra un recettore cutaneo e l'effettore, il muscolo scheletrico. Il corpo cellulare del neurone sensoriale è localizzato nel ganglio della radice dorsale (detto anche ganglio spinale), quello del neurone motore nel midollo spinale; un interneurone è interposto tra la fibra afferente sensoriale e il motoneurone spinale. **b**, SNA: sono indicati i neuroni che formano un tipico arco riflesso simpatico. La fibra efferente del neurone sensoriale raggiunge l'intestino passando attraverso il ganglio paravertebrale della catena gangliare del SNA. La fibra sensoriale afferente fa sinapsi, nel corno laterale del midollo spinale, con il motoneurone pregangliare, il cui assonne va a formare sinapsi con i neuroni dei gangli della catena simpatica.



Tra le varie aree cerebrali, l'ipotalamo è quella maggiormente coinvolta nel controllo delle funzioni vegetative, direttamente – cioè tramite la liberazione di ormoni che regolano sintesi e liberazione di ormoni da parte dell'ipofisi – e/o indirettamente intervenendo nell'integrazione di funzioni autonome. Infatti, i neuroni ipotalamici proiettano a vari centri nervosi localizzati nel tronco encefalico e nel midollo spinale. Qui modulano l'attività dei neuroni pregangliari lì presenti e responsabili della regolazione dell'ambiente interno. L'ipotalamo controlla la temperatura corporea, l'ingestione di cibo e acqua, la defecazione e la minzione, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca, l'attività sessuale e riproduttiva (parto, lattazione), i ritmi circadiani. La descrizione dettagliata del controllo di queste funzioni è riportata nella sezione relativa alla fisiologia degli organi e apparati coinvolti e nel capitolo 14.

SISTEMA NERVOSO ENTERICO

Il sistema nervoso enterico (SNE), deputato al controllo delle attività motorie e secretorie dell'apparato digerente, include tutti i neuroni i cui corpi cellulari siano localizzati nelle pareti del canale alimentare. Le fibre nervose e i corpi cellulari sono organizzati a formare due plessi gangliari principali nello spessore della parete, il plesso di Auerbach, o *mienterico*, e il plesso di Meissner, o *sottomucoso*. Il primo, localizzato tra lo strato longitudinale esterno e quello circolare interno della tonaca, controlla la motilità gastrointestinale innervando le cellule muscolari lisce. Il secondo, situato nella sottomucosa, regola essenzialmente l'omeostasi dei liquidi corporei, ossia il trasporto di acqua e di ioni attraverso l'epitelio intestinale, e le secrezioni ghiandolari. I plessi, mienterico e sottomucoso, danno origine a fasci di fibre che formano plessi non

Tabella 15.2 Possibili neurotrasmettitori e neuromodulatori del sistema nervoso enterico

| <i>Neurotrasmettitori</i> | <i>Caratteristiche</i> |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eccitatori | |
| Acetilcolina (ACh) | Principale trasmettitore eccitatore a livello delle cellule muscolari lisce, delle cellule epiteliali, delle ghiandole esocrine ed endocrine e nelle sinapsi interneuronali |
| Tachichinine (sostanza P, neurochinina A, neuropeptide K e neuropeptide γ) | Trasmettitori eccitatori a livello delle cellule muscolari lisce e nelle sinapsi interneuronali |
| Serotonina (5-HT) | Trasmettitore eccitatore nelle sinapsi interneuronali |
| Enkefalina (ENK) e peptidi correlati | Probabili trasmettitori eccitatori. Partecipano a meccanismi di controllo a <i>feedback</i> della regolazione della liberazione di neurotrasmettitori |
| Colecistochinina (CCK) | Trasmettitore eccitatore a livello delle cellule muscolari lisce, presente in neuroni secretomotori e in alcune sinapsi interneuronali |
| Inibitori | |
| Noradrenalina | Presente nelle terminazioni delle fibre simpatiche. Ha un effetto inibitorio bloccando la liberazione di neurotrasmettitori eccitatori a livello della maggior parte delle terminazioni dei neuroni enterici. Vasocostrittore delle arteriole intestinali |
| Monossido d'azoto (NO) | Principale neurotrasmettitore inibitore a livello delle cellule muscolari lisce |
| Adenosin-trifosfato (ATP) | Cotrasmettitore inibitorio a livello delle cellule muscolari lisce (trasmettitore eccitatore nelle sinapsi interneuronali) |
| Peptide intestinale vasoattivo (VIP) | Cotrasmettitore inibitorio a livello delle cellule muscolari lisce (trasmettitore eccitatore dei neuroni secretomotori) |
| Peptide attivante l'adenilato ciclasi pituitaria (PACAP) | Cotrasmettitore inibitorio a livello delle cellule muscolari lisce. Effetti diversi sull'attività secretoria di cellule endocrine ed esocrine |

gangliari, come il *plesso mucoso* situato alla base delle ghiandole mucose e il *plesso muscolare profondo*, evidenziabile in particolare nell'intestino tenue, che innerva lo strato muscolare circolare interno.

Da un punto di vista funzionale, i neuroni enterici sono stati distinti in tre tipologie: neuroni sensoriali, interneuroni e neuroni effettori.

I *neuroni sensoriali* o neuroni afferenti primari intrinseci (IPAN) trasducono informazioni relative a variazioni chimiche, meccaniche e termiche che si verificano nel lume intestinale. Si tratta di neuroni unipolari che essenzialmente controllano l'ambiente luminale e lo stato motorio dell'intestino, permettendo in questo modo la regolazione della digestione in funzione delle necessità. La comunicazione inter-IPAN e con le altre due classi di neuroni è mediata dall'ACh, che agisce su recettori nicotinici, dalle tachichinine, quali sostanza P e neurochinina A, che agiscono su recettori specifici denominati NK1 e NK2. Le purine (ATP e adenosina) e altri neurotrasmettitori enterici, per esempio il peptide attivante l'adenilato ciclasi pituitaria (PACAP), sono anche coinvolti nella neurotrasmissione inter-IPAN.

I *neuroni effettori* mandano i loro assoni alle cellule muscolari lisce, alle cellule secretorie e ai vasi sanguigni.

Gli *interneuroni* integrano ed elaborano le informazioni provenienti dalle fibre afferenti sensoriali e le trasmettono ai neuroni effettori, formando così una serie di archi riflessi interamente localizzati all'interno della parete intestinale. Il principale tra questi riflessi, che dimostra l'autonomia del SNE, è stato descritto da W. Bayliss

(1860-1924) ed E. Starling (1866-1927) ed è indicato come *legge dell'intestino* (1899): la distensione localizzata di un segmento intestinale determina contrazione della muscolatura circolare oralmente al sito di applicazione dello stimolo e rilasciamento aboralmente a esso. I neuroni motori enterici utilizzano come neurotrasmettitori ACh e tachichinine. I neurotrasmettitori coinvolti nell'inibizione sono essenzialmente NO, ATP e VIP, i quali possono agire sia direttamente sulle cellule muscolari, sia indirettamente attraverso le cellule *pacemaker* dell'intestino: le cellule interstiziali di Cajal.

Per l'elevato grado di autonomia e per la molteplicità di neurotrasmettitori e neuromodulatori liberati (Tab. 15.2), molti dei quali identici a molecole che si trovano nel SNC, il SNE è stato soprannominato *piccolo cervello* (cfr. Capitolo 21).

ESEMPI DI CONTROLLO SIMPATICO E PARASIMPATICO SU ORGANI BERSAGLIO

RIFLESSI OCULARI

Il SNA controlla i muscoli intrinseci dell'occhio che regolano il diametro della pupilla e la convessità del cristallino.

Il *diametro della pupilla* calibra la quantità di luce che raggiunge la retina e risulta dal bilancio tra due azioni

contrastanti: lo stato di contrazione del muscolo dilatatore dell'iride, sotto il controllo del SN simpatico, e lo stato di contrazione del muscolo costrittore dell'iride, sotto il controllo del SN parasimpatico. In condizioni normali, i contributi dei SN simpatico e parasimpatico si equilibrano in modo da far assumere alla pupilla un adeguato diametro, la cui regolazione è maggiormente a carico del sistema parasimpatico. L'esposizione a un fascio di luce intenso evoca una risposta riflessa parasimpatica con conseguente riduzione del diametro pupillare (*riflesso pupillare alla luce*). Il centro del riflesso è localizzato nel nucleo olivare pretettale, che raccoglie le informazioni dalla periferia e proietta al nucleo di Edinger-Westphal, i cui neuroni danno origine alle fibre efferenti parasimpatiche. La dilatazione della pupilla, che si osserva in casi di scarsa illuminazione ovvero in casi di eccitazione o di allarme, è dovuta all'inibizione della costrizione pupillare e all'attivazione del sistema simpatico che aumenta la contrazione del muscolo dilatatore.

La regolazione della *convessità del cristallino* (accomodazione) rende possibile la messa a fuoco sulla retina di oggetti posti a diversa distanza dall'osservatore. Questi cambiamenti sono dovuti all'attività del muscolo ciliare regolato quasi interamente dal SN parasimpatico (cfr. Capitolo 12).

RIFLESSI CARDIOVASCOLARI

La precisa regolazione riflessa del sistema cardiovascolare consente di assicurare un adeguato apporto di sangue ai vari tessuti in relazione alle esigenze. L'attivazione delle risposte omeostatiche avviene grazie a informazioni riguardanti la pressione arteriosa (rilevate da recettori meccanici detti *barocettori*) e informazioni chimiche (rilevate da *chemocettori*) che monitorizzano i livelli di ossigeno, anidride carbonica e i valori di pH del sangue. Entrambi i sistemi raggiungono il nucleo del tratto solitario posto nella porzione superiore del bulbo, che integra le informazioni in ingresso e le ritrasmette ai relativi nuclei motori del tegmento del tronco encefalico. Per esempio, un aumento della pressione arteriosa determina, per via riflessa, l'inibizione dell'attività tonica dei neuroni pregangliari simpatici nel midollo spinale, che causa riduzione del tono vasale con conseguente vasodilatazione e riduzione degli effetti positivi sul cuore. Contemporaneamente, dal centro di integrazione vengono stimulate le fibre parasimpatiche che rallentano la frequenza cardiaca. La combinazione di questi effetti determina la riduzione della pressione arteriosa (cfr. Capitolo 19).

RIFLESSI GHIANDOLARI

Le ghiandole nasali, lacrimali e molte ghiandole annesse al tratto gastrointestinale (in particolare, le ghiandole salivari e le ghiandole dello stomaco) sono stimulate dal SN parasimpatico che, oltre a indurre secrezione, determina anche vasodilatazione con incremento del flusso ematico.

Le ghiandole salivari sono attivate anche dal SN simpatico, che produce una saliva viscosa a elevato contenuto di amilasi. In genere, comunque il simpatico riduce la secrezione ghiandolare perché provoca vasocostrizione. Eccezione a questa regola è rappresentata dalle ghiandole sudoripare, in quanto la stimolazione simpatica aumenta la sudorazione. Questi neuroni simpatici sono colinergici (anche se nell'uomo sono presenti anche fibre adrenergiche) (cfr. Capitoli 21 e 24).

RIFLESSI GASTROINTESTINALI

Le attività motorie e secretorie del tratto gastrointestinale sono regolate dai SN simpatico e parasimpatico (*innervazione estrinseca*) e dal SNE (*innervazione intrinseca*).

L'attivazione dei nervi simpatici esercita, di norma, un effetto inibitorio sulle funzioni motorie e secretorie del sistema gastrointestinale, mentre l'attivazione delle fibre parasimpatiche stimola per lo più l'attività motoria e secretoria dell'intestino. Fibre afferenti, decorrenti negli stessi nervi simpatici e parasimpatici, inviano costantemente informazioni sensoriali provenienti dai recettori viscerali ai centri superiori. L'innervazione estrinseca fornisce le vie per i cosiddetti *riflessi lunghi*, cioè i circuiti riflessi che coinvolgono i neuroni del SNC. Gli stimoli, in questo caso, possono provenire dal tratto gastrointestinale stesso, ovvero possono originare al di fuori del sistema digerente. Un esempio è rappresentato dai *riflessi cefalici*, che, innescati da stimoli visivi, olfattivi eccetera, preparano il sistema digerente a ricevere il cibo. Gli stimoli sensoriali attivano il sistema parasimpatico che invia, attraverso il nervo vago, gli assoni ai neuroni enterici, i quali stimolano la secrezione acida gastrica sia direttamente, attivando le cellule parietali, sia indirettamente, inducendo il rilascio di gastrina e istamina.

Il SNE è in grado, indipendentemente dal SN estrinseco (simpatico e parasimpatico), di organizzare precise risposte riflesse dette *riflessi locali* o *brevi*. Un esempio è costituito dal *riflesso peristaltico*. La distensione della parete del lume dovuta al passaggio del chimo attiva i meccano-recettori che, tramite fibre afferenti, contattano gli interneuroni del plesso mienterico, i quali a loro volta stimolano i neuroni efferenti motori. L'attivazione di motoneuroni eccitatori causa la contrazione dei segmenti intestinali a monte del chimo. La contemporanea stimolazione di motoneuroni inibitori, cui segue la liberazione di neurotrasmettitori inibitori, quali, per esempio, NO e VIP, è la causa del rilasciamento dei segmenti a valle del chimo. In questo modo si attua la propulsione oroaborale del chimo (cfr. Capitolo 21).

RIFLESSO DELLA MINZIONE

Lo svuotamento della vescica (minzione) è una funzione complessa regolata dall'attività integrata del SNA e del SN somatico e modulata da centri nervosi superiori (la corteccia cerebrale, il cervelletto e il ponte).

Le strutture muscolari che intervengono nella minzio-

ne sono il *muscolo detrusore della vescica* – costituito da fibre muscolari lisce e la cui contrazione consente lo svuotamento della vescica, mentre il rilasciamento permette l'accumulo di urina –, lo *sfintere uretrale interno* – costituito da fibre muscolari lisce – e lo *sfintere uretrale esterno* – costituito da fibre muscolari striate. Gli sfinteri uretrali interno ed esterno mantengono un certo tono durante la fase di riempimento della vescica e si rilasciano per consentirne l'evacuazione in sincronia con la contrazione del muscolo detrusore.

Il sistema parasimpatico è costituito dal *nervo pelvico*, che origina dai metameri spinali sacrali. Il nervo pelvico comprende fibre sensoriali, che forniscono informazioni relative allo stato di riempimento della vescica, e fibre motorie, che determinano la contrazione del muscolo detrusore della vescica e sono responsabili, quindi, della fase di svuotamento della vescica.

Il sistema simpatico è costituito dal *nervo ipogastrico* che, attraverso il ganglio mesenterico caudale, va a innervare la parete della vescica (recettori di tipo β) e lo sfintere uretrale interno (recettori di tipo α). L'attivazione dei recettori β adrenergici determina il rilasciamento del muscolo detrusore, mentre l'attivazione dei recettori α adrenergici causa la contrazione dello sfintere uretrale interno. Quando predomina l'attività del simpatico si ha la fase di accumulo di urina in vescica.

Il SN somatico, attraverso il *nervo pudendo*, innerva lo sfintere uretrale esterno, determinandone la contrazione durante la fase di accumulo e il rilasciamento durante la fase di svuotamento.

I centri nervosi superiori regolano l'attività del nervo pudendo e la coordinano con quella del SNA. Quando la vescica si riempie di urina, il muscolo detrusore si rilascia per azione del sistema simpatico e, di conseguenza, la pressione endovesicale aumenta gradualmente. Lo stiramento delle pareti della vescica attiva le fibre sensoriali del nervo pelvico, le quali trasmettono gli impulsi ai neuroni che proiettano al ponte. A livello del centro pontino della minzione ha luogo l'integrazione di queste informazioni e l'attivazione delle vie efferenti che, attraverso il midollo spinale, raggiungono i metameri spinali sacrali, dove vengono attivati i motoneuroni del nervo pelvico responsabili della contrazione del muscolo detrusore. Il centro pontino della minzione, oltre a determinare la contrazione del muscolo detrusore, coordina quest'ultima con il rilasciamento degli sfinteri uretrali interno ed esterno per tutto il tempo necessario a un completo svuotamento della vescica. Quando la vescica si è svuotata, termina la stimolazione del sistema parasimpatico e torna a predominare l'attività del simpatico e del nervo pudendo. Il muscolo detrusore della vescica si rilascia e gli sfinteri si chiudono (cfr. capitolo 21).

CONCETTI CHIAVE

- ❖ Il sistema neurovegetativo è comunemente definito **sistema nervoso autonomo** in quanto la sua attività persiste anche in assenza di controllo da parte delle componenti somatiche e volontarie del sistema nervoso. Insieme al sistema endocrino è responsabile del controllo dell'ambiente interno, mediante regolazione della secrezione ghiandolare, della pressione sanguigna, della frequenza e della gittata cardiaca, della temperatura corporea e dell'assunzione di cibo e acqua.
- ❖ Il sistema nervoso autonomo è costruito da **tre sezioni principali, simpatica, parasimpatica ed enterica**. Inoltre è riconoscibile una **sezione centrale**, con sede nell'ipotalamo, tronco encefalico e midollo spinale.
- ❖ I sistemi nervosi simpatico e parasimpatico sono costituiti da **vie efferenti motorie disinaptiche**: i neuroni pregangliari sono localizzati nel sistema nervoso centrale e i loro assoni (fibre pregangliari) fanno normalmente sinapsi con i neuroni dei gangli periferici, i cui assoni (fibre postgangliari) innervano gli effettori (tessuti, organi, apparati). Il sistema nervoso enterico sviluppa una complessa rete neuronale locale. I gangli del sistema nervoso autonomo non trasmettono semplicemente il segnale, ma operano come centri di integrazione ed elaborazione dello stesso.
- ❖ Le **vie efferenti del sistema nervoso simpatico** sono costituite da neuroni pregangliari il cui corpo cellulare è localizzato nella colonna intermediolaterale del midollo spinale toracico e lombare; i loro assoni innervano i neuroni dei gangli para- e prevertebrali, mentre gli assoni dei neuroni gangliari innervano gli effettori periferici. Questa branca del sistema nervoso autonomo è specializzata nella mobilitazione energetica: determina vari aggiustamenti fisiologici, per esempio a livello metabolico, vasale e ghiandolare, finalizzati a rendere ottimale la risposta dell'organismo in situazioni di emergenza e in condizioni che richiedono attività intensa.
- ❖ Le **vie efferenti del sistema nervoso parasimpatico**

sono costituite da neuroni pregangliari che hanno il corpo cellulare nel tronco encefalico e nel tratto sacrale del midollo spinale. I loro assoni innervano neuroni localizzati in gangli che sono situati vicino all'organo bersaglio o in questo stesso. Gli assoni dei neuroni gangliari innervano gli effettori periferici. Questa branca del sistema nervoso autonomo è specializzata in funzioni anaboliche, che includono non solo quelle associate al metabolismo dei nutrienti, ma anche numerosi riflessi protettivi, tra i quali quelli che limitano la perdita di calore, riducono il dispendio energetico e rallentano la frequenza cardiaca.

- ❖ Tutte le fibre pregangliari, sia simpatiche sia parasimpatiche, liberano acetilcolina che, legandosi ai recettori nicotinici presenti sui neuroni gangliari, media la trasmissione sinaptica rapida. Le fibre postgangliari parasimpatiche liberano acetilcolina, che si lega a recettori muscarinici, mentre quelle simpatiche liberano noradrenalina, che si lega a recettori adrenergici di tipo α e/o β . Le cellule della midollare del surrene non hanno assoni e liberano adrenalina nel torrente circolatorio. Oltre all'acetilcolina e alla noradrenalina, nel sistema nervoso autonomo sono presenti altri **neuromediatori** e **cotrasmettitori**: dopamina, ormone stimolante la liberazione delle gonadotropine, peptide intestinale vasoattivo, neuropeptide Y, purine (adenosin-trifosfato e adenosina) e monossido d'azoto.
- ❖ Il sistema nervoso autonomo è organizzato sulla base dell'**arco riflesso** e contempla, quindi, anche una via **afferente**. La via afferente sensitiva viene attivata dalla stimolazione di recettori sensoriali, più o meno complessi, presenti negli organi bersaglio. La stimolazione di questi recettori genera una modificazione della loro frequenza di scarica basale, che si propaga, lungo la fibra sensoriale efferente, al corpo del neurone sensoriale e, quindi, alla sua fibra afferente. Le attività dei sistemi nervosi simpatico e parasimpatico possono essere modificate per via riflessa l'una indipendentemente dall'altra, ma quasi sempre a un

aumento dell'attività in una divisione è associata la diminuzione dell'altra.

- ❖ Gran parte dell'attività del sistema nervoso autonomo è controllata dal **cervello**. I livelli di integrazione dell'attività del sistema nervoso autonomo presenti nel sistema nervoso centrale, come quelli del sistema nervoso somatico, sono organizzati gerarchicamente. Così, la contrazione della vescica è integrata a livello spinale, la respirazione, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca sono integrate nel tronco encefalico, mentre i riflessi che controllano le risposte della pupilla alla luce e l'accomodazione (messa a fuoco) sono integrati nel mesencefalo.
- ❖ Tra le varie aree cerebrali, l'**ipotalamo** è quella maggiormente coinvolta nel controllo delle funzioni vegetative direttamente – cioè tramite la liberazione di ormoni che regolano la sintesi e la liberazione di ormoni da parte dell'ipofisi – e/o indirettamente intervenendo nell'integrazione di funzioni autonome. I neuroni ipotalamici proiettano a vari centri del sistema nervoso autonomo localizzati nel tronco encefalico e nel midollo spinale. Qui modulano l'attività dei neuroni pregangliari lì presenti e responsabili della regolazione dell'ambiente interno. L'ipotalamo controlla la temperatura corporea, l'ingestione di cibo e acqua, la defecazione e la minzione, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca, l'attività sessuale e riproduttiva (parto, lattazione), i ritmi circadiani.
- ❖ Il **sistema nervoso enterico** è costituito da neuroni intrinseci che formano gangli o plessi nella parete stessa dell'apparato gastrointestinale. Questa rete nervosa presenta neuroni afferenti ed efferenti intrinseci e interneuroni che controllano le funzioni locali. Oltre all'acetilcolina, questi neuroni liberano numerosi altri neuromediatori/neuromodulatori peptidergici e non peptidergici. Il sistema nervoso enterico riceve un'innervazione estrinseca dalle fibre pregangliari del sistema nervoso autonomo, in particolare da quelle parasimpatiche che decorrono nel nervo vago.