

■ UNA CARRELLATA

Il sistema visivo degli esseri umani è straordinario per la quantità e la qualità delle informazioni che fornisce sul mondo. È sufficiente un rapido sguardo per descrivere ubicazione, dimensioni, forma, colore, consistenza e caratteristiche strutturali degli oggetti, ma anche direzione e velocità relativa degli stessi nel caso che tali oggetti siano in movimento. Altrettanto eccezionale è il fatto che molte di queste informazioni vengano rilevate con precisione entro un ampio arco di variazioni dell'intensità degli stimoli, dalla flebile luce notturna delle stelle alla luce del sole in pieno giorno. Nei prossimi due capitoli verranno descritti i meccanismi molecolari e cellulari e i circuiti nervosi che ci mettono in grado di vedere. Le fasi iniziali di questo processo sono determinate dalle proprietà funzionali dell'occhio, dai meccanismi molecolari per mezzo dei quali la luce viene trasmessa, nella retina, in segnali elettrici, nonché dai circuiti della retina da cui dipendono le informazioni trasmesse dall'occhio all'encefalo.

■ LA FORMAZIONE DELLE IMMAGINI SULLA RETINA

La formazione delle immagini «a fuoco» sui fotorecettori (o fotorecettori) della retina dipende in gran parte dal potere di rifrazione (deviazione) della luce posseduto dalla **cornea** e dal **cristallino** (o **lente** o **lente cristallina**) (figura 10.1). La cornea è responsabile in gran parte della rifrazione necessaria: è un contributo, quello dato dalla cornea, che ci si può immaginare facilmente pensando alle immagini sfuocate e nebulose di cui si fa esperienza quando si nuota sott'acqua. L'acqua, a differenza dell'aria, ha un indice di rifrazione vicino a quello della cornea; di conseguenza l'immersione in acqua finisce in pratica per eliminare la rifrazione che normalmente ha luogo in corrispondenza dell'interfaccia aria-cornea. Il cristallino ha un potere di rifrazione nettamente inferiore a quello della cornea; tuttavia la rifrazione fornita dal cristallino è regolabile: in questo modo diviene possibile mettere a fuoco nitidamente sulla superficie della retina oggetti collocati a distanze diverse dall'osservatore.

Queste modificazioni dinamiche del potere di rifrazione del cristallino prendono il nome di **accomodazione**. Quando si tratta di vedere oggetti distanti il cristallino diventa relativamente sottile, tende ad appiattirsi e ha il minimo del suo potere di rifrazione. Nel caso invece della visione da vicino il cristallino diventa più spesso, assume una forma più arrotondata e ha il massimo del suo potere di rifrazione (figura 10.2). Il cristallino viene mantenuto in sede, nella sua posizione corretta, da fibre radiali di tessuto connettivo (dette fibre zonulari) che nel loro in-

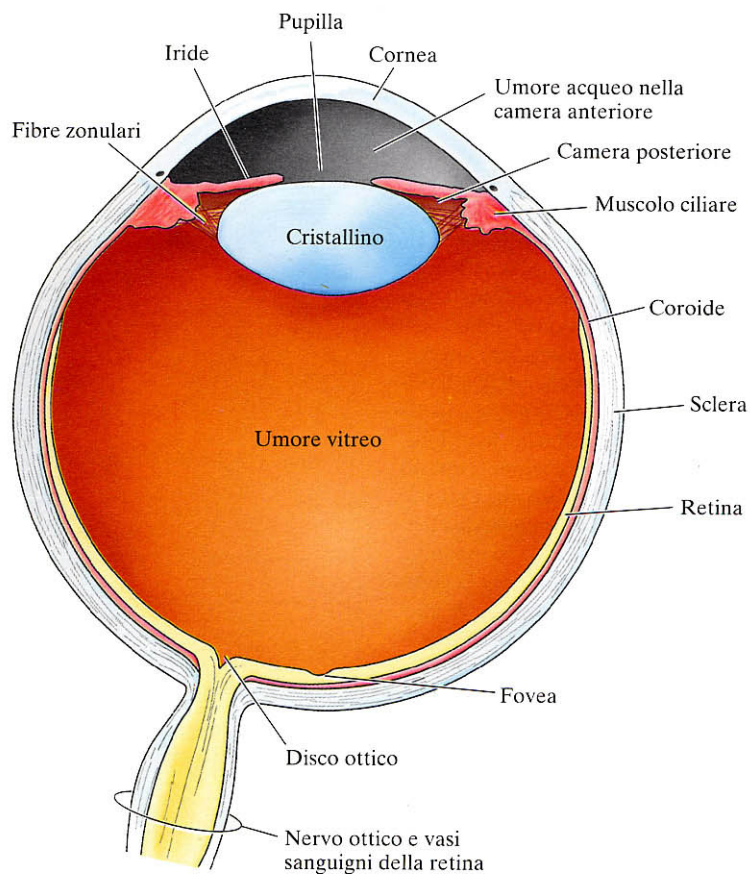


Figura 10.1 Anatomia dell'occhio umano.

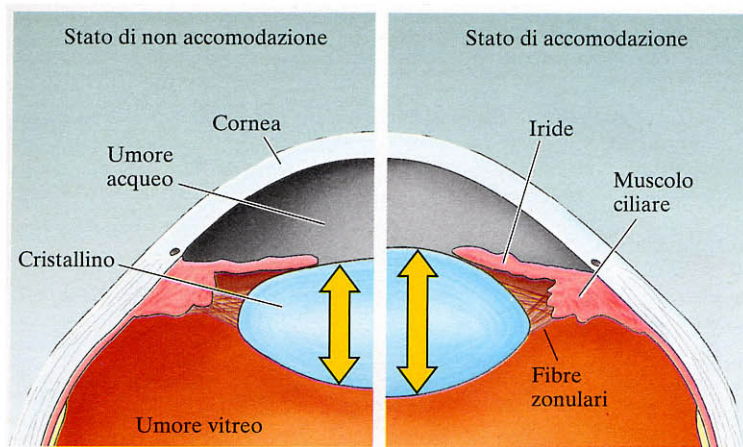


Figura 10.2 Disegno schematico che evidenzia la parte anteriore dell'occhio umano nello stato di non accomodazione (a sinistra) e nello stato di accomodazione (a destra). Per la messa a fuoco degli oggetti vicini l'accomodazione comporta la contrazione del muscolo ciliare, che riduce la tensione nelle fibre zonulari e consente all'elasticità del cristallino di aumentare la curvatura.

sieme costituiscono il legamento sospensore del cristallino; le fibre zonulari aderiscono al **muscolo ciliare**, che decorre vicino alla superficie interna dell'occhio descrivendo una circonferenza. La forma del cristallino è determinata da due forze che agiscono in senso contrario: l'elasticità del cristallino medesimo, che tende a mantenerne la curvatura (staccato dall'occhio, il cristallino diventa sferoidale), e la forza esercitata dalle fibre zonulari, che tende ad appiattirlo. In condizioni normali la forza esercitata dalle fibre zonulari è superiore a quella esercitata dall'elasticità del cristallino, per cui il cristallino assume la forma più piatta che permette di mettere a fuoco gli oggetti distanti. Per mettere a fuoco gli oggetti più vicini

SCHEDA 10.1

I VIZI DI RIFRAZIONE

Le discrepanze ottiche tra le varie componenti dell'occhio fanno sì che la maggioranza della popolazione umana abbia questo o quel vizio di rifrazione, o ametropia. Chi non riesce a mettere a fuoco nitidamente gli oggetti lontani viene definito miope. La miopia può essere causata da un eccesso di curvatura della parte anteriore della cornea o da un eccesso di lunghezza del globo oculare (o bulbo oculare). In un caso e nell'altro, quando il cristallino è appiattito al massimo, l'immagine degli oggetti lontani, anziché sulla retina, viene messa a fuoco davanti alla retina. Chi non è in grado di mettere a fuoco gli oggetti vicini è detto ipermetrope. L'ipermetropia può essere causata da un globo oculare troppo corto o da un sistema di rifrazione troppo debole. Anche con il cristallino nel suo stato di maggiore curvatura (forma arrotondata), sulla superficie della retina l'immagine appare sfuocata (e viene messa a fuoco in qualche punto dietro la retina). L'ipermetropia e la miopia si possono entrambe correggere ricorrendo a lenti adatte, rispettivamente lenti concave, o convergenti (a distanza focale positiva) e lenti concave, o divergenti (a distanza focale negativa).

Anche le persone che da giovani hanno una vista normale (e quindi l'occhio «emmetrope») incontrano prima o poi delle difficoltà a mettere a fuoco gli oggetti vicini. Una delle conseguenze dell'invecchiamento è il fatto che il cristallino perde la sua elasticità; il risultato è che si riduce la curvatura massima che il cristallino riesce a raggiungere quando il muscolo ciliare si contrae. In questo modo si allontana il punto prossimo (il punto dello spazio più vicino all'occhio dal quale è ancora possibile la formazione di un'immagine a fuoco sulla retina, in altri termini la distanza minima alla quale l'occhio riesce a mettere a fuoco un oggetto con nitidezza), cosicché diviene necessario tenere gli oggetti (come ad esempio un libro) a una distanza progressivamente maggiore per riuscire a metterli a fuoco sulla retina. A un certo punto, in genere a partire dalla mezza età, il potere di accomodazione dell'occhio si è talmente ridotto che lo svolgimento di quelle attività che richiedono la messa a fuoco di oggetti vicini, come la lettura, diventa difficile o addirittura impossibile. Questo difetto della vista si chiama presbiopia e si può correggere ricorrendo a lenti convesse per le situazioni in cui occorre vedere da vicino, o

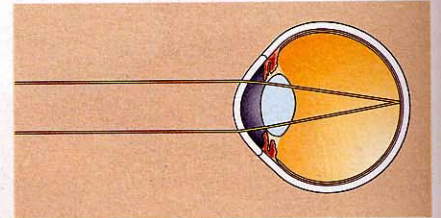
a lenti bifocali se è presente anche la miopia. La correzione con le lenti bifocali presenta un problema particolare per i patiti delle lenti a contatto. Dato che le lenti a contatto fluttuano sospese sulla superficie dell'occhio, il metodo consistente nell'uso della parte superiore della lente come correzione per vedere gli oggetti distanti e della parte inferiore come correzione per vedere gli oggetti vicini (come nei comuni occhiali a lenti bifocali) non funziona. Una soluzione a questo problema, per alcuni di coloro che usano le lenti a contatto, è quella di mettere una lente di correzione per la visione da vicino in un occhio e una lente di correzione per la visione da lontano nell'altro! Il successo di questo metodo è una dimostrazione della straordinaria capacità del sistema visivo di adattarsi a una vasta gamma di circostanze inconsuete (vedi anche i capp. 18 e 19).

Bibliografia

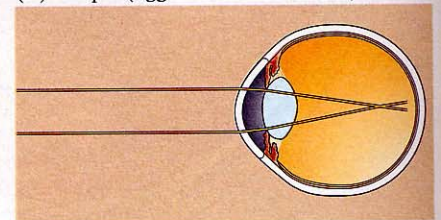
COSTER, D. J. (1994). *Physics for Ophthalmologists*. Edinburgh, Churchill Livingstone.

HART, JR., W. M. (a cura di) (1992). *Adler's Physiology of the Eye: Clinical Application*, IX ed. St. Louis, Mosby Year Book.

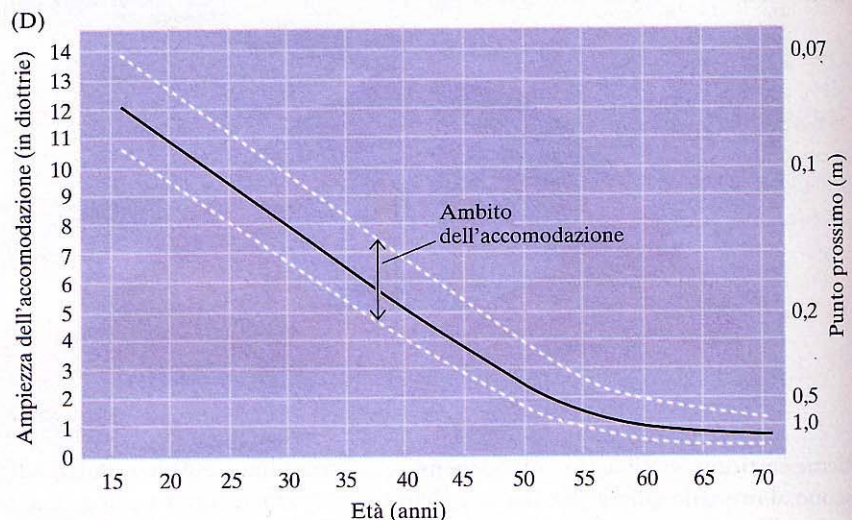
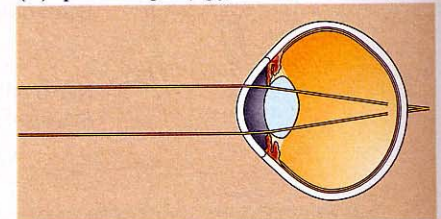
(A) Emmetropia (occhio normale)



(B) Miopia (oggetti distanti sfuocati)



(C) Ipermetropia (oggetti vicini sfuocati)



Vizi di rifrazione. (A) Nell'occhio normale, con i muscoli ciliari rilassati, l'immagine di un oggetto distante viene messa a fuoco sulla retina. (B) Nella miopia i raggi luminosi vengono messi a fuoco davanti alla retina. (C) Nell'ipermetropia le immagini vengono messe a fuoco in un punto situato al di là della retina. (D) Cambiamenti, con l'età, della capacità dell'occhio di variare la curvatura del cristallino (potere di accomodazione). Il grafico mostra in che modo il punto prossimo (il punto dello spazio più vicino all'occhio dal quale è ancora possibile la formazione di un'immagine a fuoco sulla retina) si modifica in funzione dell'età. L'accomodazione, che è una misura ottica del potere di rifrazione del cristallino, è data in diottrie.

è necessario un allentamento della tensione nelle fibre zonulari che consenta all'intrinseca elasticità del cristallino di aumentarne la curvatura. Questo allentamento di tensione viene effettuato per mezzo della contrazione del muscolo ciliare. Dato che il muscolo ciliare forma un anello, i punti di aderenza delle fibre zonulari si avvicinano al centro dell'occhio quando il muscolo si contrae, riducendo così la tensione che agisce sul cristallino. Purtroppo i cambiamenti di forma del cristallino non sempre sono in grado di condurre al prodursi di un'immagine a fuoco sulla retina, nel qual caso un'immagine nitida si può ottenere solamente con l'aiuto di lenti correttive (Scheda 10.1).

Anche le correzioni delle dimensioni della **pupilla** (l'apertura circolare al centro dell'iride) contribuiscono alla nitidezza delle immagini che si formano sulla retina. Come le immagini formate da altri apparecchi ottici, anche quelle generate dall'occhio non sono perfette; l'aberrazione di sfericità e l'aberrazione di cromaticità possono rendere nebulosa e sfuocata l'immagine retinica, un problema, questo, che si manifesta maggiormente quando i raggi luminosi passano molto lontani dal centro del cristallino. L'atto di stringere la pupilla, pertanto, riduce sia l'aberrazione di sfericità sia l'aberrazione di cromaticità, allo stesso modo in cui la chiusura del diaframma a iride (a diametro variabile) dell'obiettivo di una macchina fotografica ha l'effetto di migliorare la definizione di un'immagine fotografica. La riduzione delle dimensioni della pupilla, inoltre, accresce la profondità di campo, vale a dire le distanze minime e massime entro le quali gli oggetti si possono avvicinare o allontanare dall'occhio senza apparire sfuocati. Ma una pupilla piccola riduce anche la quantità di luce che giunge alla retina; in condizioni di scarsa illuminazione l'acuità visiva viene limitata dal numero dei fotoni disponibili più che dalle aberrazioni ottiche. Una pupilla adattabile, quindi, fornisce un utile compromesso: riduce le aberrazioni ottiche e aumenta la profondità di campo ai massimi livelli consentiti di volta in volta dai diversi gradi di illuminazione.

Gli spazi situati davanti e dietro il cristallino costituiscono buona parte del volume dell'occhio, e sono occupati da due tipi diversi di liquido. L'**umore acqueo**, un liquido acquoso e trasparente, occupa lo spazio compreso tra il cristallino e la cornea (la camera anteriore) e rifornisce di sostanze nutritive entrambe queste strutture. L'umore acqueo viene prodotto nella camera posteriore dell'occhio (la regione compresa tra il cristallino e l'iride) ed entra nella camera anteriore attraverso la pupilla. Al suo assorbimento presiede una rete specializzata di cellule situate nell'area di congiunzione tra l'iride e la cornea. In condizioni normali la quantità di umore acqueo prodotta e la quantità di umore acqueo che viene assorbita sono in equilibrio, assicurando così una pressione endoculare costante. Il glaucoma, una malattia caratterizzata da un aumento della pressione intraoculare derivante da un'anomala regolazione dei liquidi, porta a una riduzione del corredo di vasi sanguigni dell'occhio e finisce per danneggiare i neuroni della retina.

Lo spazio compreso tra la parte posteriore del cristallino e la superficie della retina è occupato da una sostanza densa e gelatinosa chiamata **umore vitreo**. Oltre a mantenere la corretta forma dell'occhio, l'umore vitreo contiene cellule dall'attività fagocitaria che eliminano materiale ematico e altre scorie che potrebbero interferire con la trasmissione della luce. Le capacità di «manutenzione» che possiede l'umore vitreo, tuttavia, sono limitate, come attesta il gran numero di persone di mezza età che fanno esperienza delle cosiddette «mosche volanti». Le mosche volanti sono accumuli di scorie che, essendo troppo voluminosi perché le cellule fagocitarie riescano a eliminarli, rimangono nell'umore vitreo e proiettano sulla retina piccole ma irritanti macchie scure (appunto le «mosche volanti»); nei casi tipici queste macchioline si formano quando la membrana vitrea, o membrana ialoidea, invecchiando, si ritira dal globo oculare troppo lungo dei miopi (Scheda 10.2).

SCHEDA 10.2

LA MIOPIA E LA CRESCITA DELL'OCCHIO

Come si è visto nella Scheda 10.1, la miopia, un difetto della vista nel quale i raggi luminosi vengono messi a fuoco davanti alla retina, è estremamente comune (si stima che negli Stati Uniti sia presente nel 50% della popolazione). Dato il gran numero di persone che hanno bisogno di portare gli occhiali o le lenti a contatto per correggere questo vizio di rifrazione, viene naturale chiedersi in che modo i miopi riuscissero a fronteggiare decentemente questo problema nella loro vita quotidiana nelle epoche (o meglio, ere) precedenti all'invenzione degli occhiali. Stando a ciò che oggi si conosce della miopia, è probabile che in epoche remote la maggior parte delle persone godesse di una vista decisamente migliore. A fondamento di questa asserzione sta la sorprendente scoperta che la crescita del globo oculare (o bulbo oculare) è notevolmente influenzata dalle immagini a fuoco che si formano sulla retina. Questo fenomeno venne descritto per la prima volta nel 1977 da Torsten Wiesel e Elio Raviola, che studiarono alcune scimmie allevate dopo avere praticato loro la chiusura (saldatura) delle palpebre mediante un intervento di sutura (lo stesso metodo impiegato per dimostrare gli effetti della privazione della vista sulle connessioni tra le strutture corticali del sistema visivo; vedi cap. 22). Con questa tecnica si priva l'occhio dell'esperienza delle immagini a fuoco sulla retina. Gli animali che crescono fino alla maturità in queste condizioni presentano una notevole crescita del globo oculare lungo l'asse ottico (allungamento). L'effetto osservabile della privazione dell'esperienza delle immagini a fuoco sulla retina è di tipo locale, dato che negli animali da esperimento la crescita anormale dell'occhio ha luogo anche quando viene reciso il nervo ottico. Per di più, qualora si decida di privare dell'esperienza delle immagini a fuoco sulla retina solamente una porzione della superficie della retina, è soltanto quella, in tal caso, la regione del bulbo oculare che cresce in modo anormale.

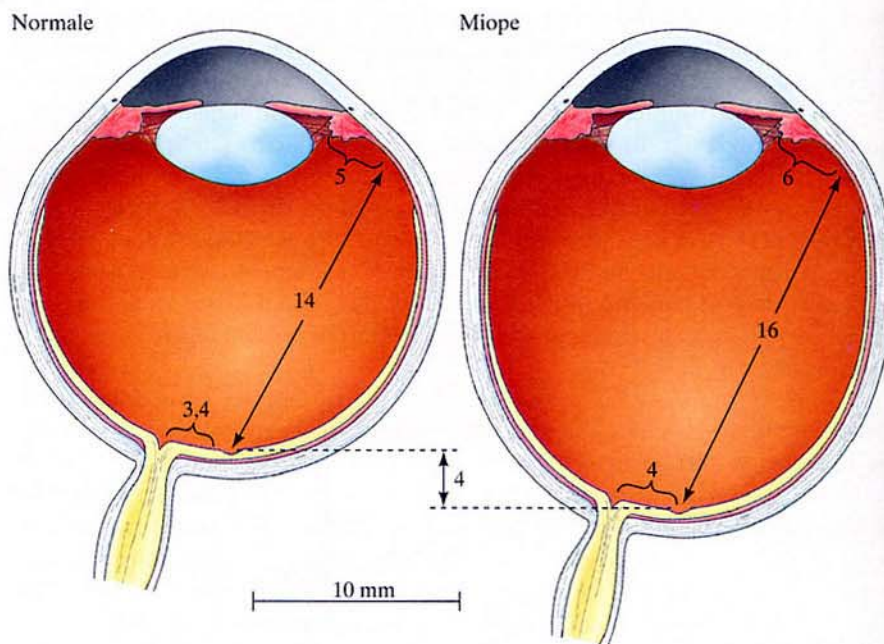
Anche se non è ancora del tutto chiaro quale sia il meccanismo mediante il quale la luce influenza la crescita dell'occhio, molti di coloro che lavorano in questo campo di studio sono convinti che un qualche aspetto della civiltà contemporanea – forse il fatto di imparare a leggere e a scrivere – interferisca

con il normale meccanismo di retroazione con cui la visione influisce sullo sviluppo dell'occhio, portando a un allungamento anormale del globo oculare. Un corollario di questa ipotesi è che se i bambini (o, più verosimilmente, i loro genitori) volessero migliorare la capacità visiva, potrebbero forse riuscire esercitando la visione da lontano per controbilanciare il «sovraccarico» della visione da vicino. In pratica, ovviamente, è probabile che quasi tutti sceglierebbero di mettere gli occhiali o le lenti a contatto piuttosto che accettare di sottoporsi ai laboriosi esercizi quotidiani che presumibilmente si renderebbero necessari. È anche possibile, tuttavia, che alcune persone, in particolar modo quelle che attribuiscono grande importanza a un'elevata acuità visiva – per esempio coloro che aspirano a diventare piloti di carriera – siano persone sufficientemente motivate a intraprendere un allenamento del genere. (Alcuni dati inducono a ritenere che la predisposizione alla crescita anormale dell'occhio continui fino agli anni dell'adolescenza). Non tutti concordano, comunque, nel ritenere che un rimedio simile sia vera-

mente efficace, per cui diversi ricercatori (e aziende farmaceutiche) stanno studiando la possibilità di intervenire con mezzi farmacologici durante il periodo dello sviluppo infantile in cui si presume che abbia luogo la crescita anormale dell'occhio. In ogni caso è degno di nota il dato di fatto che la privazione dell'esperienza delle immagini a fuoco sulla retina abbia l'effetto di dare origine a una crescita compensatoria dell'occhio e che questo circuito a retroazione sia così facilmente soggetto a interferenze.

Bibliografia

- BOCK, G., WIDDOWS, K. (1990). *Miopia and the Control of Eye Growth*. Ciba Foundation Symposium 155. Chichester, Wiley.
- SHERMAN, S. M., NORTON, T. T., CASAGRANDE, V. A. (1977). Miopia in the lid sutured tree shrew. *Brain Res.* 124: 154-157.
- WALLMAN, J., TURKEL, J., TRACTMAN, J. (1978). Extreme miopia produced by modest changes in early visual experience. *Science* 201: 1249-1251.
- WIESEL, T. N., RAVIOLA, E. (1977). Miopia and eye enlargement after neonatal lid fusion in monkeys. *Nature* 266: 66-68.



La crescita anormale dell'occhio nelle scimmie reso (*Macacus rhesus*) allevate con le palpebre di un occhio chiuse mediante un intervento di sutura. L'occhio normale è quello mostrato a sinistra, mentre l'occhio che ha subito la privazione è quello a destra. I numeri indicano le distanze in millimetri. (Wiesel e Raviola, 1977.)

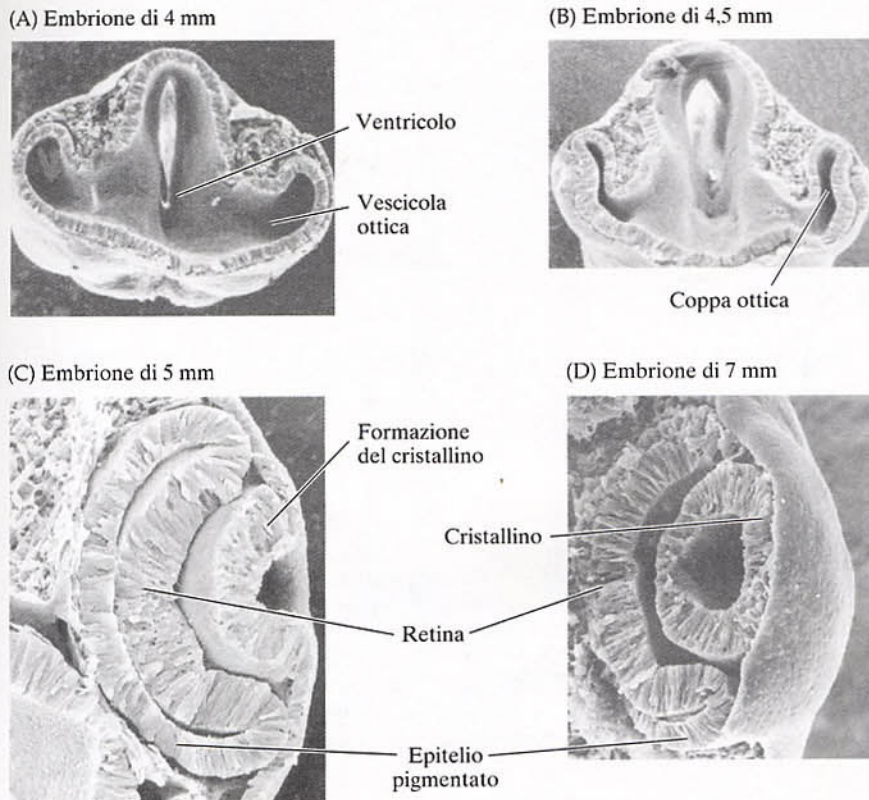


Figura 10.3 Formazione dell'occhio umano. (A) La retina si sviluppa da una evaginazione, detta vescicola ottica, della parete del tubo neurale. (B) La vescicola ottica si invagina formando la coppa ottica. (C) e (D) La parete interna della coppa ottica diventa la parte nervosa della retina, mentre la parete esterna della coppa ottica diventa l'epitelio pigmentato. (D: Microfotografia al microscopio elettronico, di K. Tosney, University of Michigan.)

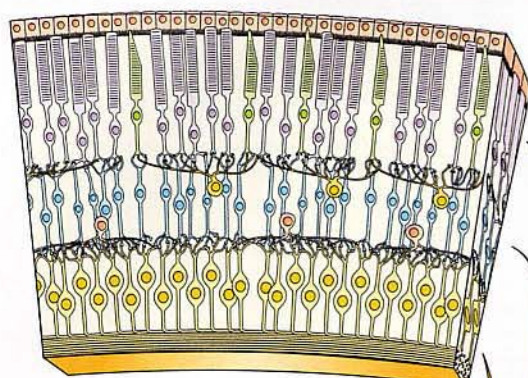
■ LA RETINA

Nonostante la sua posizione periferica, la retina, o porzione nervosa dell'occhio, fa parte in realtà del sistema nervoso centrale. Nel corso dello sviluppo la retina si forma da una evaginazione (a mo' di tasca rovesciata) della parete del diencefalo, detta vescicola ottica, che poi va incontro a invaginazione fino a formare la coppa ottica (figura 10.3). La parete interna della coppa ottica dà infine origine alla retina, mentre la sua parete esterna dà origine all'**epitelio pigmentato**, una struttura contenente melanina che riduce la dispersione della luce che entra nell'occhio e svolge un ruolo importante nella preservazione dei fotorecettori.

In consonanza con il suo status di componente a pieno titolo del sistema nervoso centrale, la retina è formata da circuiti nervosi complessi che convertono l'attività elettrica graduata dei fotorecettori in potenziali d'azione che tramite il nervo ottico viaggiano fino all'encefalo. Per via della loro accessibilità e relativa semplicità, i circuiti della retina forniscono una buona occasione di studiare l'organizzazione delle sinapsi nell'encefalo. Per quanto vi si trovino gli stessi tipi di elementi funzionali e di neurotrasmettitori presenti in altre parti del sistema nervoso centrale, nella retina si osservano solo poche classi di neuroni, la cui organizzazione è tale da averla resa relativamente facile da chiarire.

Nella retina sono presenti cinque tipi di neuroni: **fotorecettori**, **cellule bipolari**, **cellule gangliari** (o cellule multipolari), **cellule orizzontali** e **cellule amacrine**. Il corpo cellulare e i prolungamenti di questi neuroni della retina sono ammassati in cinque strati alterni (figura 10.4); i corpi cellulari si trovano nello strato dei granuli interni (o strato dei nuclei interni, o strato nucleare interno), nello strato dei granuli esterni (o strato dei nuclei esterni, o strato nucleare esterno) e nello strato delle cellule gangliari, mentre i prolungamenti e i contatti sinaptici sono situati nello strato plessiforme interno e nello strato plessiforme esterno. I termini *inter-*

(A) Sezione della retina



Luce

(B)

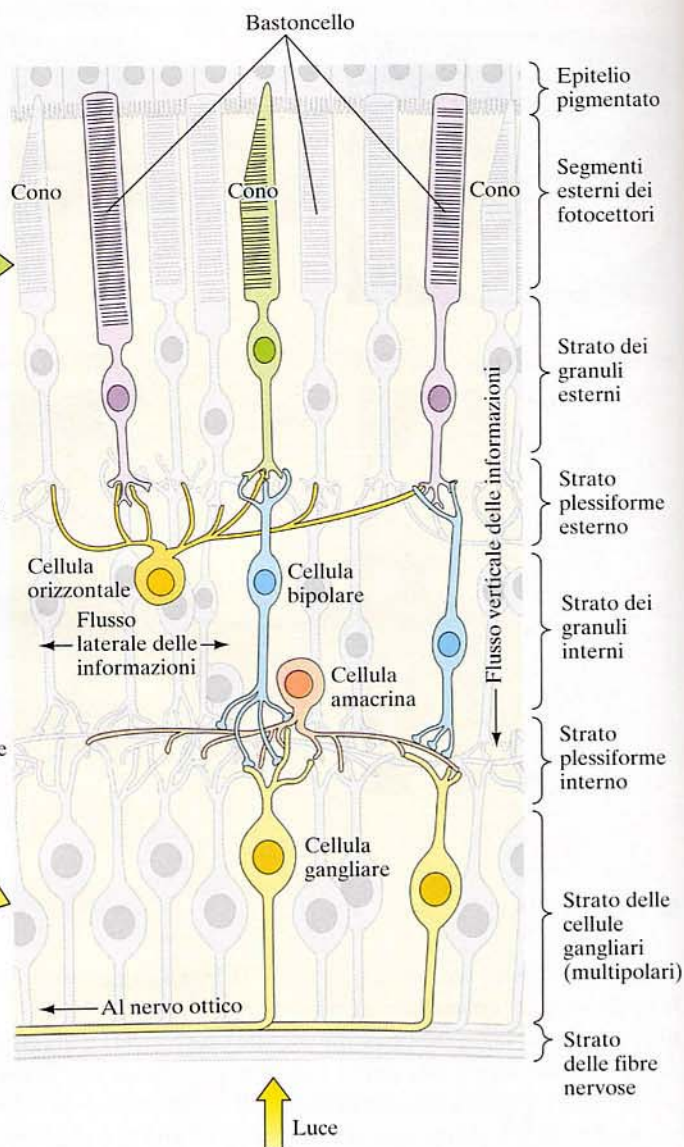


Figura 10.4 Struttura della retina. (A) Sezione della retina che mostra l'organizzazione complessiva degli strati della retina. (B) Rappresentazione schematica dei circuiti fondamentali della retina. Una catena di tre tipi di neuroni – fotorecettore, cellula bipolare, cellula gangliare – costituisce il percorso più diretto per la trasmissione delle informazioni visive all'encefalo. Le cellule orizzontali e le cellule amacrine mediano, rispettivamente, le interazioni sinaptiche laterali che si svolgono nello strato plessiforme esterno e in quello interno.

no ed *esterno*, in questo caso, stanno a indicare le rispettive distanze dal centro dell'occhio: interno significa vicino al centro dell'occhio; esterno significa distante dal centro, o verso l'epitelio pigmentato. Una catena di tre tipi di neuroni – cellula fotorectrice, cellula bipolare, cellula gangliare – è il percorso più diretto per il flusso delle informazioni che dai fotorecettori arrivano al nervo ottico.

Esistono due tipi di fotorecettori, i **coni** e i **bastoncelli**; si tratta degli unici elementi della retina che siano sensibili alla luce. Entrambi i tipi di fotorecettori presentano un segmento esterno che contiene un fotopigmento (pigmento visivo, sensibile alla luce) e un segmento interno che contiene il nucleo della cellula e dà origine alle terminazioni sinaptiche che entrano in contatto con le cellule bipolari o con le cellule orizzontali. L'assorbimento della luce ad opera del pigmento fotosensibile presente nel segmento esterno dei fotorecettori dà inizio a una serie di eventi a catena («cascata») che modifica il potenziale di membrana del recettore e quindi la quantità di neurotrasmettitore liberato attraverso le sinapsi che hanno luogo tra i fotorecettori e le cellule con cui essi entrano in contatto. Le sinapsi tra le terminazioni dei fotorecettori e i prolungamenti delle cellule bipolari (e delle cel-

lule orizzontali) hanno luogo nello strato plessiforme esterno; i corpi cellulari dei fotorecettori formano lo strato dei granuli esterni, mentre i corpi cellulari delle cellule bipolari si trovano nello strato dei granuli interni. I prolungamenti associati delle cellule bipolari, a loro volta, stabiliscono contatti sinaptici con i prolungamenti dendritici delle cellule gangliari nello strato plessiforme interno. Gli assoni delle cellule gangliari formano il **nervo ottico**, che trasmette alle altre strutture del sistema nervoso centrale le informazioni relative alla stimolazione della retina.

Gli altri due tipi di neuroni presenti nella retina, le cellule orizzontali e le cellule amacrine, hanno i loro corpi cellulari nello strato dei granuli interni e sono responsabili soprattutto delle interazioni sinaptiche laterali che si svolgono all'interno della retina. Ad esempio, le interazioni sinaptiche laterali che hanno luogo tra recettori, cellule orizzontali e cellule bipolari nello strato plessiforme esterno sono in gran parte responsabili della sensibilità del sistema visivo ai contrasti di luminosità (vedi oltre). I prolungamenti delle cellule amacrine, che si estendono lateralmente nello strato plessiforme interno, sono postsinaptici in rapporto alle terminazioni delle cellule bipolari e presinaptici in rapporto ai dendriti delle cellule gangliari (vedi figura 10.4). Esistono numerose sottoclassi di cellule amacrine che si possono distinguere in base allo specifico trasmettitore neuropeptidico che contengono. Tra tutti i neuroni della retina le cellule amacrine rimangono quelle meno chiarite.

Al primo sguardo l'organizzazione dei vari strati di cellule della retina sembra andare contro qualunque logica, dato che i raggi luminosi devono passare attraverso tutti i circuiti nervosi della retina (per non parlare dei vasi sanguigni della retina) prima di colpire i segmenti esterni dei fotorecettori (vedi figura 10.4). Questo non è sicuramente il modo in cui un ingegnere avrebbe progettato un sistema. Tuttavia questa peculiare organizzazione consente alle estremità dei segmenti esterni dei fotorecettori di entrare in contatto con l'epitelio pigmentato. I segmenti esterni delle cellule fotorecetriche contengono cisterne membranose discoidali che ospitano il fotopigmento e altre proteine che intervengono nel processo di trasduzione. Tali dischi membranosi si formano in continuazione a ridosso del segmento interno (in corrispondenza dell'estremità più vicina del corpo della cellula) e vengono progressivamente spinti verso l'estremità del segmento esterno, dove vengono eliminati. L'epitelio pigmentato svolge un ruolo essenziale nella rimozione dei dischi più vecchi dai recettori; si tratta di un compito di rinnovamento che non è affatto di poco conto, visto che tutti i dischi dei segmenti esterni vengono sostituiti ogni 12 giorni! Probabilmente è il ciclo di vita dei dischi dei fotorecettori che spiega come mai i fotorecettori si trovino nello strato più esterno della retina anziché nel suo strato più interno.

■ LA FOTOTRASDUZIONE

Nella maggior parte dei sistemi sensoriali l'attivazione di un recettore da parte dello stimolo adeguato provoca una depolarizzazione della membrana cellulare, innescando la liberazione di trasmettitore e conducendo infine all'insorgenza di un potenziale postsinaptico nei neuroni con cui il recettore è venuto a contatto. Perciò può anche destare sorpresa il fatto di apprendere che la luce piena che colpisce un fotorecettore, si tratti di un bastoncello o di un cono, porta a una *iperpolarizzazione* della membrana cellulare anziché a una sua depolarizzazione (figura 10.5). Al buio il recettore è in stato di depolarizzazione, con un potenziale di membrana di circa -40 mV. Incrementi progressivi dell'intensità dell'illuminazione fanno diventare più negativo il potenziale transmembrana del recettore, una risposta, questa, che giunge a saturazione quando il potenziale di membrana arriva a circa -65 mV. La liberazione di trasmettitore, sia dalle terminazioni sinaptiche del fotorec-

Figura 10.5 Registrazione endocellulare da un singolo cono stimolato con quantità di luce diverse. Ciascuna linea del tracciato rappresenta la risposta a un breve lampo di luce la cui intensità veniva variata. Ai livelli di luce più elevati l'ampiezza della risposta giunge a saturazione (a circa -65 mV). La risposta iperpolarizzante è caratteristica dei fotorecettori dei vertebrati; un dato interessante è l'osservazione che i fotorecettori di alcuni invertebrati si depolarizzano in risposta alla luce.

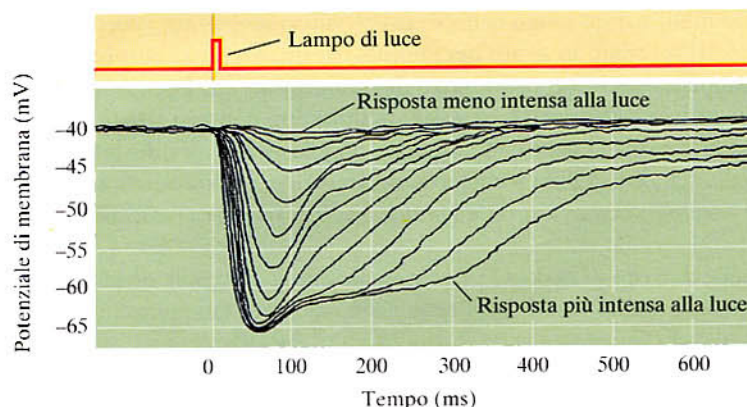
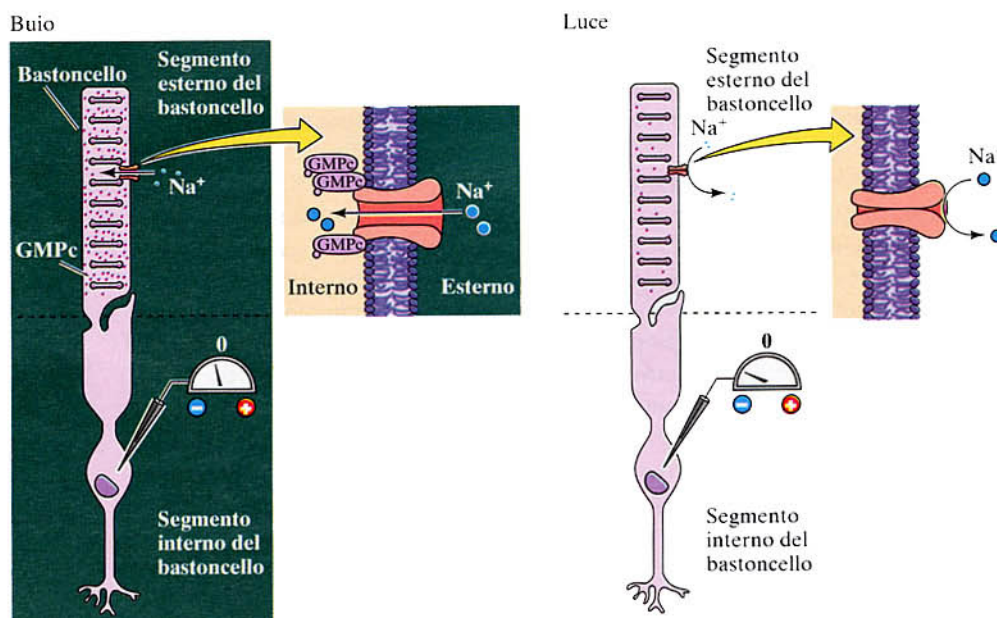
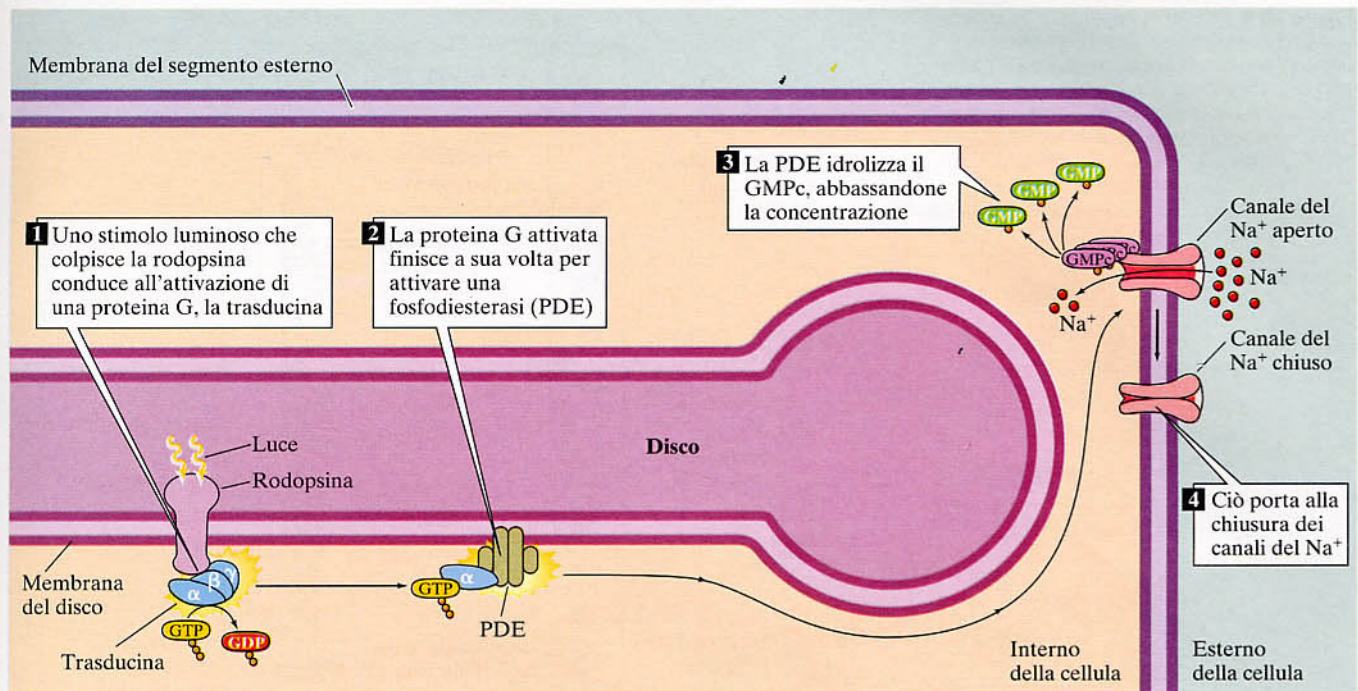


Figura 10.6 I canali ionici attivati dal GMP ciclico presenti nella membrana del segmento esterno dei fotorecettori sono responsabili delle modificazioni indotte dalla luce nell'attività elettrica dei fotorecettori (qui viene mostrato un bastoncello, ma la stessa cosa vale anche per i coni). Al buio, i livelli di GMPc presenti nel segmento esterno dei fotorecettori sono elevati; questa molecola si lega ai canali della membrana permeabili al Na^+ , mantenendoli aperti e permettendo al sodio (e ad altri cationi) di entrare, e in tal modo depolarizza la cellula. L'esposizione alla luce porta a una diminuzione dei livelli di GMPc, alla chiusura dei canali ionici e a una iperpolarizzazione dei recettori.



tore sia da qualsiasi altra cellula nervosa, dipende dalla differenza di potenziale esistente tra le due facce della membrana della terminazione. Al buio, pertanto, i fotorecettori in stato di depolarizzazione liberano trasmettitore in continuazione; quando invece vengono iperpolarizzati dalla luce, il livello di liberazione del trasmettitore *si riduce*. Anche se questa modalità di funzionamento può apparire bizzarra, l'unica necessità logica per la successiva elaborazione visiva è una relazione sistematica tra le variazioni del livello di luminosità e l'attività dei fotorecettori. Non si conosce, in ogni caso, il motivo di questa evidente «inversione di segno» che caratterizza l'attivazione delle cellule fotorecettive.

Lo stato di depolarizzazione dei fotorecettori al buio dipende dalla presenza di canali ionici nella membrana del loro segmento esterno, che permettono agli ioni sodio, calcio e magnesio di entrare nella cellula, riducendo così il grado di negatività al suo interno (figura 10.6). La probabilità che questi canali della membrana del segmento esterno siano aperti o chiusi è regolata dai livelli del nucleotide **guanosinmonofosfato ciclico** (GMP ciclico o GMPc). Al buio la presenza di livelli elevati di GMPc nel segmento esterno dei fotorecettori fa sì che i canali ionici resti-



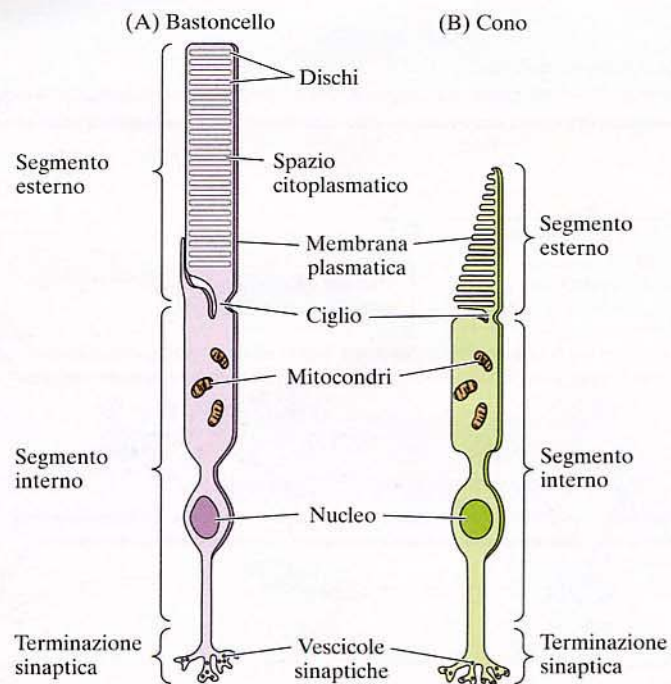
no aperti. Alla luce i livelli di GMPc scendono e alcuni canali si chiudono conducendo alla iperpolarizzazione della membrana del segmento esterno dei fotorecettori.

L'assorbimento di un fotone da parte di una molecola di fotopigmento nei dischi del segmento esterno dei fotorecettori dà inizio a una serie di eventi biochimici a catena («cascata») che finisce per condurre a una diminuzione dei livelli endocellulari di GMPc. Il fotopigmento presente nei dischi dei recettori contiene un componente che assorbe la luce (l'*11-cis-retinale*) che, in congiunzione con vari tipi di proteine (le **opsine**), regola l'assorbimento della luce da parte delle molecole sintonizzandolo su una particolare regione dello spettro. La componente proteica del fotopigmento, diversa nei coni e nei bastoncelli, contribuisce in maniera decisiva a determinare la specializzazione funzionale di questi due tipi di recettori. Gran parte di quanto si conosce in merito agli eventi molecolari della fototrasduzione è stato ricavato dagli esperimenti condotti sui bastoncelli, il cui fotopigmento è la **rodopsina** (o porpora retinica, o porpora visiva). Quando la componente retinica della rodopsina assorbe un fotone di luce, la sua configurazione si modifica e innesca una serie di trasformazioni nella componente proteica della molecola (figura 10.7). Queste modificazioni, a loro volta, conducono all'attivazione di un messaggero endocellulare chiamato **trasducina**, che attiva un enzima, una **fosfodiesterasi**, la quale catalizza l'idrolisi del GMPc. Pertanto l'assorbimento della luce porta a diversi risultati: mutamenti di conformazione della rodopsina, attivazione della trasducina, attivazione di una fosfodiesterasi che idrolizza il GMPc e, infine, degradazione del GMPc.

Questa complessa cascata di reazioni biochimiche sfocia in un'enorme amplificazione del segnale luminoso. Una singola molecola di rodopsina attivata dalla luce è in grado di attivare centinaia di molecole di trasducina, che a loro volta possono portare all'idrolisi di centinaia di molecole di GMPc. È stato calcolato che l'assorbimento di un singolo fotone da parte di una molecola di rodopsina conduce alla chiusura di 300 canali ionici, o di circa il 3% del numero dei canali di ciascun bastoncello aperti al buio.

Figura 10.7 La «cascata» di eventi biochimici – a cui prendono parte secondi messaggeri – che costituiscono la fototrasduzione. Uno stimolo luminoso che colpisce la rodopsina presente nei dischi dei fotorecettori conduce all'attivazione di una proteina G (la trasducina), che a sua volta attiva una fosfodiesterasi (PDE). La fosfodiesterasi catalizza l'idrolisi del GMPc, facendo diminuire la sua concentrazione nel segmento esterno dei fotorecettori e portando alla chiusura dei canali del sodio nella membrana del segmento esterno.

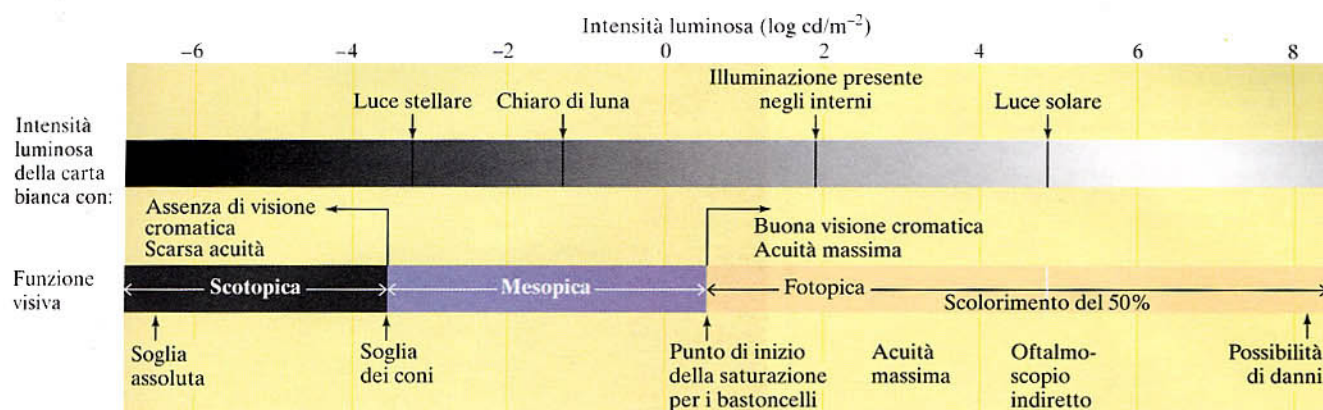
Figura 10.8 Differenze di struttura tra coni e bastoncelli. Anche se in generale presentano una conformazione simile, bastoncelli (A) e coni (B) differiscono per dimensioni e per forma, nonché per la disposizione delle cisterne membranose discoidali dei loro rispettivi segmenti esterni.



■ LE SPECIALIZZAZIONI FUNZIONALI DEI SISTEMI DEI CONI E DEI BASTONCELLI

I due tipi di fotorecettori, i bastoncelli e i coni (figura 10.8), si distinguono per la forma che hanno (dalla quale prendono rispettivamente il loro nome), per il tipo di pigmento visivo che contengono (vedi sopra), per la loro distribuzione all'interno della retina, nonché per le particolarità delle loro connessioni sinaptiche. Queste proprietà sono espressione del fatto che il sistema dei coni e quello dei bastoncelli (i recettori e le loro connessioni all'interno della retina) sono specializzati in aspetti differenti della funzione visiva. Il sistema dei bastoncelli è caratterizzato da un potere di risoluzione spaziale molto basso, ma in cambio è estremamente sensibile alla luce; pertanto è specializzato nell'aspetto della sensibilità a spese di quello del potere di risoluzione. Al contrario, il sistema dei coni è caratterizzato da un potere di risoluzione spaziale molto elevato ma è relativamente insensibile alla luce; di conseguenza è specializzato nell'aspetto dell'acuità visiva a scapito di quello della sensibilità. Il sistema dei coni ci permette, inoltre, di godere della visione cromatica.

I contributi del sistema dei coni e di quello dei bastoncelli all'ambito di variabilità dei livelli di illuminazione entro il quale il sistema visivo è in grado di funzionare sono indicati nella figura 10.9. Ai livelli più bassi di illuminazione (al di sotto del livello della luce che emanano le stelle), i bastoncelli sono gli unici recettori che si attivano; questa percezione mediata dai bastoncelli prende il nome di **visione scotopica**. Chiunque ha esperienza di come sia difficile distinguere visivamente le cose con esattezza in condizioni di luce molto scarsa, una situazione, questa, nella quale è attivo il solo sistema dei bastoncelli. (Il problema è costituito dalla scarsa acuità di questo sistema e dal fatto che, in condizioni di luce molto scarsa, scompare completamente la percezione dei colori). I coni iniziano a dare il loro contributo alla percezione visiva approssimativamente al livello della luce che emanano le stelle, e sono gli unici recettori che funzionano in condizioni di luce relativamente vivace come la normale illuminazione presente all'interno degli edifici o come la luce del sole. La visione mediata dai coni, detta **visione foto-**



pica, ha luogo a livelli di illuminazione elevati, in quanto nei bastoncelli la reazione alla luce giunge a saturazione; in altri termini, il potenziale di membrana dei singoli bastoncelli, raggiunto un certo valore, non varia più in funzione dell'illuminazione (vedi figura 10.5). Infine, si ha la **visione mesopica** (quella che opera in condizioni di illuminazione intermedia tra il buio e la luce diurna) a livelli di luce in presenza dei quali svolgono un ruolo sia i coni sia i bastoncelli. Da questo esame dovrebbe risultare chiaro che la maggior parte di quella che consideriamo la vista è mediata dal sistema dei coni e che la perdita della funzionalità dei coni è devastante. Le persone che hanno perso la funzionalità dei coni sono di fatto cieche, mentre coloro che hanno perso la funzionalità dei bastoncelli hanno difficoltà visive solamente in condizioni di scarsa illuminazione (si parla, in questo caso, di cecità notturna).

I fattori che contribuiscono a determinare le differenze funzionali tra il sistema dei bastoncelli e quello dei coni sono vari. In primo luogo, le differenze di struttura tra bastoncelli e coni – tra cui la quantità di fotopigmento che contengono e la forma del loro segmento esterno – fanno sì che i bastoncelli siano recettori più sensibili (vedi figura 10.8). I bastoncelli sono più lunghi e contengono fotopigmento in quantità superiore rispetto ai coni, il che consente ai primi di captare più luce. Ancora più importante è il fatto che nei bastoncelli il meccanismo di trasduzione è capace di determinare una maggiore amplificazione del segnale luminoso rispetto a quello dei coni. Un bastoncello è in grado di rispondere a un singolo fotone, mentre per attivare un cono occorrono più di 100 fotoni.

Un altro fattore cruciale che distingue i due sistemi di recettori concerne la visione cromatica. Sia i bastoncelli sia i coni trasmettono informazioni relative alla lunghezza d'onda della luce in funzione dei tipi di fotopigmenti che contengono. Tutti i bastoncelli contengono il medesimo fotopigmento (pigmento sensibile alla luce), la rodopsina, mentre ogni singolo cono contiene uno dei tre diversi fotopigmenti che complessivamente sono contenuti nei coni; questi tre diversi tipi di pigmenti fotosensibili – nel loro insieme chiamati **opsine dei coni** – sono caratterizzati da spettri di assorbimento diversi, ma in parte coincidenti (figura 10.10). I tre diversi tipi di coni si distinguono sulla base della loro sensibilità, rispettivamente, a tre diverse lunghezze d'onda dello spettro di luce visibile (blu, verde, rosso): i coni del blu sono più sensibili alle lunghezze d'onda corte, i coni del verde sono più sensibili alle lunghezze d'onda medie, mentre i coni del rosso sono più sensibili alle lunghezze d'onda elevate. L'attività di ciascuno di questi tre gruppi di coni genera i segnali retinici che in ultima analisi danno origine alla sensazione visiva del colore. Oltre all'attrattiva che presenta da un punto di vista estetico, la visione cromatica rende possibile distinguere oggetti che potrebbe essere difficile identificare in base alle sole differenze di luminosità. In un certo senso la visione dei colori migliora la nostra capacità di riconoscere e distinguere gli oggetti.

Figura 10.9 L'ambito dei valori di luminosità entro i quali l'apparato visivo è in grado di funzionare. Ai livelli più bassi di illuminazione si attivano solamente i bastoncelli. I coni iniziano a contribuire alla percezione approssimativamente al livello della luce che emanano le stelle e sono gli unici recettori che funzionano in condizioni di luce relativamente vivace. [Il simbolo «cd» che compare nella figura indica la candela quale unità di misura dell'intensità luminosa. N.d.T.].

Figura 10.10 Gli spettri di assorbimento dei quattro fotopigmenti presenti nella retina umana normale. Le curve continue si riferiscono ai tre tipi di opsine dei coni, mentre la curva punteggiata riguarda la rodopsina dei bastoncelli. L'assorbimento si può esprimere anche in termini di assorbanza, ossia come logaritmo dell'intensità della luce incidente diviso per l'intensità della luce trasmessa.

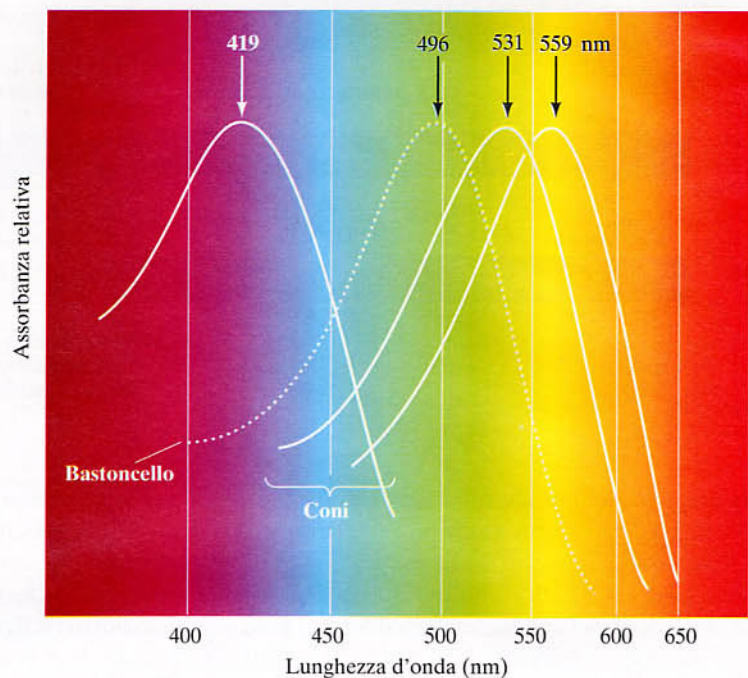
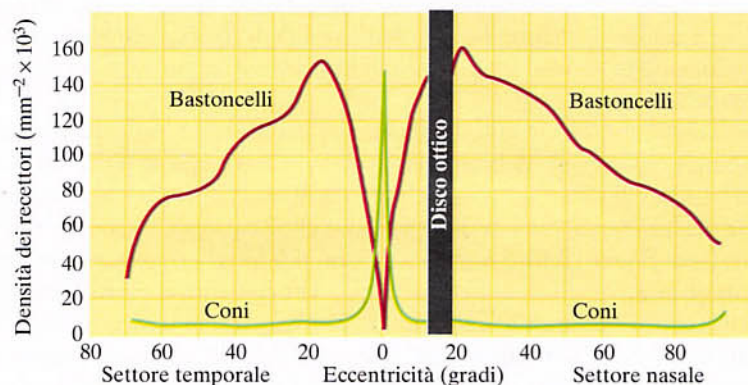
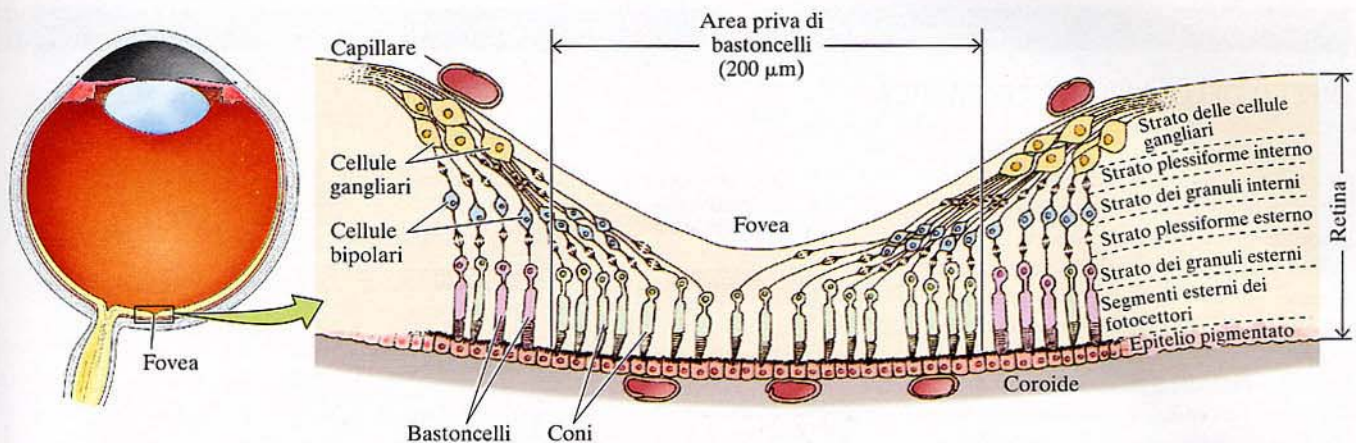


Figura 10.11 Distribuzione dei coni e dei bastoncelli nella retina umana. I coni sono presenti in tutta la retina, ma soprattutto nella fovea. Non ci sono bastoncelli, invece, nella zona centrale della fovea.



ti in quanto ne amplifica il contrasto con l'ambiente di fondo. La capacità di vedere a colori, tuttavia, non è essenziale; numerosi mammiferi ne sono sprovvisti, e negli esseri umani i difetti della visione cromatica (o cecità per i colori), più o meno pronunciati che siano, costituiscono un problema relativamente trascurabile. Una visione cromatica difettosa può essere causata dalla perdita di uno o più meccanismi di funzionamento dei coni, da una modificazione dello spettro di assorbimento di uno dei tre pigmenti fotosensibili dei coni (Scheda 10.3), o da lesioni a carico delle stazioni centrali che elaborano le informazioni cromatiche (vedi cap. 12).

La distribuzione di coni e bastoncelli sull'intera superficie della retina varia notevolmente (figura 10.11). I coni sono gli unici fotorecettori presenti nella fovea. In questa regione specializzata della retina gli strati dei corpi cellulari e dei prolungamenti che di solito si trovano sopra i fotorecettori sono in tutt'altra posizione, sicché i raggi luminosi sono soggetti a un minimo di dispersione prima di colpire i recettori (figura 10.12). Un'altra potenziale fonte di distorsione, costituita dai vasi sanguigni, è assente anche da una piccola regione situata al centro della fovea (detta foveola); questa regione, dal momento che è priva di un letto di ca-



pillari, si affida, per il suo nutrimento, alla coroide e all'epitelio pigmentato, a essa sottostanti.

Anche se i coni non sono presenti unicamente nella fovea, la loro minore densità all'esterno della fovea, come pure la minore densità delle cellule gangliari con le quali essi sono legati, spiegano perché l'acuità visiva diminuisca in modo così marcato in funzione dell'eccentricità. Il fatto che la fovea sia la zona di maggiore acuità visiva dell'occhio è il motivo principale per cui gli esseri umani passano tanto tempo a muovere gli occhi (e la testa) in ogni direzione, di fatto dirigendo la fovea di entrambi gli occhi verso gli oggetti che suscitano interesse (vedi cap. 19). L'acuità visiva si riduce del 75% già a 6 gradi di eccentricità rispetto all'asse visivo, un fatto, questo, che si può facilmente appurare provando a fissare una parola qualsiasi di questa pagina e a eliminare mentalmente, nel contempo, le altre parole che si trovano sulla stessa riga. Per contro, l'assenza dei bastoncelli dalla fovea e la loro presenza notevolmente affollata all'esterno della fovea spiegano perché la soglia per la percezione di uno stimolo luminoso è molto più bassa all'esterno della regione della visione centrale. È più facile riuscire a vedere un oggetto dai contorni incerti se evitiamo di guardarlo direttamente, se cioè evitiamo di fissarlo, così che l'oggetto possa rimanere alla periferia del campo visivo; è quello che accade, ad esempio, nel caso di una stella a luminosità molto debole: siamo in grado di vederla soltanto se non la fissiamo direttamente ma rivolgiamo lo sguardo un po' a lato; in tal modo, infatti, la luce emanata dalla stella va a stimolare la regione della retina (quella periferica) che è ricca di bastoncelli, i fotorecettori più sensibili alla luce. Quando invece fissiamo un oggetto, muoviamo gli occhi in modo tale da far sì che l'immagine dell'oggetto venga a formarsi sulla fovea, al centro della retina.

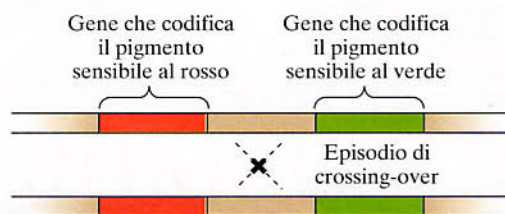
Un'altra differenza tra il sistema dei bastoncelli e quello dei coni è il grado di convergenza dei recettori su altri tipi di cellule della retina. Il sistema dei bastoncelli presenta una spiccata convergenza: molti bastoncelli contraggono sinapsi con una sola cellula bipolare e molte cellule bipolari che ricevono segnali nervosi dai bastoncelli convergono sulla medesima cellula gangliare. Al contrario, il sistema dei coni presenta una convergenza decisamente inferiore; nel centro della fovea è facile che un singolo cono contragga sinapsi con una sola cellula bipolare, la quale, a sua volta, forma sinapsi con una sola cellula gangliare. La convergenza fa sì che il sistema dei bastoncelli sia un buon rivelatore di luce, dato che i segnali a bassa intensità luminosa captati da molti bastoncelli possono combinarsi fino a generare una risposta più ampia nella cellula bipolare. Al tempo stesso la convergenza provoca una diminuzione del potere di risoluzione spaziale del sistema dei bastoncelli, poiché la fonte di un segnale trasmesso da una cellula bipolare per i bastoncelli o da una cellula gangliare della retina potrebbe trovarsi in un punto qual-

Figura 10.12 Disegno schematico di una sezione trasversale della fovea umana. Gli strati dei corpi cellulari e i vasi sanguigni che di solito si trovano sopra i fotorecettori sono spostati in tutt'altra posizione, sicché i raggi luminosi sono soggetti a un minimo di dispersione prima di colpire il segmento esterno dei coni al centro della fovea.

SCHEDA 10.3

DIFETTI DELLA VISIONE CROMATICA

In condizioni normali quasi tutte le persone, nel corso di un'apposita prova visiva, sono in grado di distinguere e riconoscere qualsiasi colore qualora si provveda a combinare tre sorgenti luminose colorate (blu, verde e rosso) e a regolare l'intensità dei tre colori. Il fatto che sia necessario miscelare solamente tre colori per ottenere il riconoscimento di tutti i colori percepibili è un riflesso del fatto che la nostra esperienza della percezione del colore si basa sui rispettivi livelli di attività di tre differenti gruppi di coni ciascuno dei quali ha uno spettro di assorbimento diverso (vedi figura 10.10). Che la visione dei colori sia *tricromatica* è un fenomeno che venne riconosciuto per la prima volta da Thomas Young agli inizi del diciannovesimo secolo. Per circa il 2% della popolazione maschile e lo 0,03% della popolazione femminile la visione cromatica è più limitata. Sono soltanto due i colori della luce che occorre mescolare per ottenere tutti i colori che queste persone sono in grado di percepire; il terzo colore non viene visto. Questo dicromatismo (visione dicromatica o cecità parziale ai colori, o daltonismo, come spesso viene chiamato questo difetto) è un'anomalia legata al sesso, si trasmette come carattere ereditario recessivo e può presentarsi in due for-



Diversi episodi di crossing-over possono portare a:

- (1) Formazione di un gene ibrido



- (2) Perdita di un gene



- (3) Duplicazione di un gene (non incide sulla visione dei colori)



Tipi di cause dei difetti della visione cromatica nei maschi

Molti difetti della visione dei colori sono una conseguenza di alterazioni genetiche dei pigmenti dei coni sensibili al rosso o al verde dovute al processo di crossing-over tra cromosomi che ha luogo nel corso della meiosi. Questa ricombinazione può portare alla perdita di un gene, alla duplicazione di un gene, o alla formazione di un gene ibrido con caratteristiche diverse da quelle dei geni normali.

me: la *protanopia*, nella quale tutti i colori percepibili dal soggetto si possono ottenere utilizzando unicamente combinazioni di verde e di blu, e la *deuteranopia*, in cui tutti i

colori percepibili dal soggetto si possono ottenere ricorrendo soltanto a combinazioni di lunghezze d'onda corrispondenti al blu e al rosso. In un'altra classe importante di difetti

siasi all'interno dell'area relativamente grande che costituisce la superficie della retina. La relazione strettamente individuale di ognuno dei coni della fovea con una sola cellula bipolare e con una sola cellula gangliare, naturalmente, è proprio ciò che occorre per rendere massima l'acuità visiva.

Infine, sono diversi i percorsi attraverso i quali le informazioni trasportate rispettivamente dai bastoncelli e dai coni giungono alle cellule gangliari per essere trasmesse alle strutture visive centrali cui tali informazioni sono destinate. La via seguita dai bastoncelli è formata da una classe di cellule bipolari per i bastoncelli che non entrano direttamente in contatto con le cellule gangliari; queste cellule bipolari, invece, contraggono sinapsi con i prolungamenti di una classe specializzata di cellule amacrine, che a loro volta formano sinapsi con i prolungamenti delle cellule gangliari. Sebbene i rispettivi percorsi attraverso la retina siano distinti, le informazioni extrafoveali trasmesse dal sistema dei bastoncelli per un verso e dal sistema dei coni per l'altro, finiscono tuttavia per convergere sulle medesime cellule gangliari. Di conseguenza le singole cellule gangliari possono presentare caratteristiche legate sia ai bastoncelli sia ai coni, a seconda del livello di illuminazione. All'interno della fovea, però, le caratteristiche delle cellule gangliari sono legate esclusivamente ai coni.

ti della visione cromatica, per ottenere tutte le possibili combinazioni di colori sono necessarie tutte e tre le lunghezze d'onda della luce, che però vengono utilizzate ricorrendo a valori sensibilmente diversi da quelli di cui si serve la maggior parte delle persone. Ad alcune di queste persone che hanno anomalie della visione tricromatica sono necessari valori di rosso superiori al normale per riuscire a percepire altri colori (in questo caso si parla di persone che presentano *protanomia tricromatica*); ad altre, invece, sono necessari valori di verde superiori al normale (in questo secondo caso si parla di persone che presentano *deuteranomia tricromatica*).

Jeremy Nathans e i suoi colleghi sono giunti a una conoscenza più approfondita delle basi di questi difetti della visione cromatica identificando e sequenziando i geni che, negli esseri umani, codificano i tre pigmenti visivi dei coni. I geni che codificano il pigmento sensibile al rosso e il pigmento sensibile al verde si trovano gli uni accanto agli altri sul cromosoma X e presentano omologia di sequenza in grado elevato (questo legame con il sesso spiega la prevalenza dei difetti della visione cromatica nei maschi). Per contro, il gene che codifica il pigmento sensibile al blu si trova sul cromosoma 7 e la sua sequenza di aminoacidi è notevolmente diversa. Questi dati inducono a ritenere che i geni che codificano i pigmenti sensibili al rosso

e i pigmenti sensibili al verde si siano evoluti in epoca relativamente recente, forse per effetto della duplicazione di un singolo gene ancestrale. Questa conoscenza genetica spiega anche perché nella maggior parte dei casi le anomalie della visione dei colori sono legate ai pigmenti dei coni sensibili al rosso e al verde, mentre il pigmento dei coni sensibili al blu rimane relativamente stabile. Dal momento che i pigmenti sensibili al rosso e al verde si trovano gli uni accanto agli altri sul cromosoma X, il processo di crossing-over che ha luogo tra cromosomi nel corso della meiosi può sfociare in una diseguale distribuzione dei geni sui cromosomi tale per cui un cromosoma finisce per contenerne svariate copie mentre l'altro non ne contiene nessuno. Il crossing-over può avere anche un'altra conseguenza: la comparsa di geni ibridi che codificano pigmenti caratterizzati da spettri di assorbimento diversi.

Nelle persone che presentano una forma di dicromatismo è assente uno dei tre pigmenti visivi dei coni, o perché manca il gene corrispondente oppure perché tale gene, qualora sia presente, è di fatto un ibrido dei geni che codificano i pigmenti sensibili al rosso e al verde. In alcune persone che presentano deuteranopia, ad esempio, manca completamente il gene che codifica il pigmento sensibile al verde; in altre è invece presente un gene ibrido che produrrebbe un pigmento di

colore simile al rosso nei coni sensibili al verde. Anche le persone che presentano un'anomalia tricromatica (o difetto della visione tricromatica) possiedono geni ibridi, ma si ritiene che questi geni sviluppino pigmenti con uno spettro le cui proprietà si situano tra quelle dei normali pigmenti sensibili al rosso e quelle dei normali pigmenti sensibili al verde. Quindi, benché quasi tutti coloro che presentano un'anomalia tricromatica possiedano due distinti gruppi di coni sensibili alle lunghezze d'onda elevate (uno normale e uno ibrido), questi due gruppi di coni sono caratterizzati sia da un grado di sovrapposizione dei rispettivi spettri di assorbimento che è superiore a quello che caratterizza i coni presenti nelle persone dalla visione tricromatica normale, sia da una minore differenza tra i due gruppi di coni nel modo di rispondere a una data lunghezza d'onda.

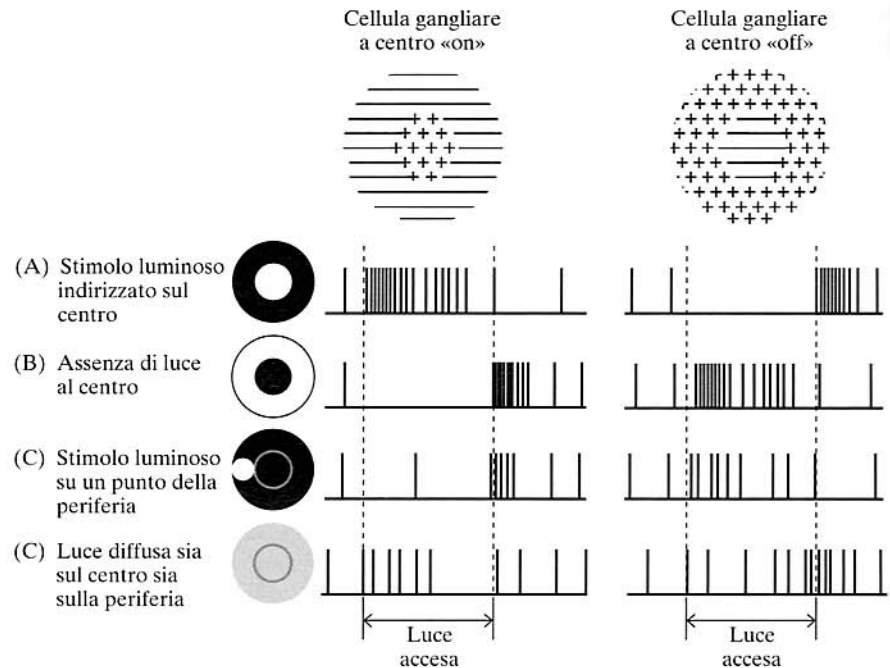
Bibliografia

- NATHANS, J., THOMAS, D., HOGNESS, D. S. (1986). Molecular genetics of human color vision: The genes encoding blue, green and red pigments. *Science* 232: 193-202.
- NATHANS, J., PANTANIDA, T. P., EDDY, R., SHOWS, T. B., HOGNESS, D. S. (1986). Molecular genetics of inherited variation in human color vision. *Science* 232: 203-210.
- NATHANS, J. (1987). Molecular biology of visual pigments. *Annu. Rev. Neurosci.* 10: 163-194.

■ I CAMPI RECETTIVI DELLE CELLULE GANGLIARI DELLA RETINA

Alcuni chiarimenti sulla funzione delle complesse interazioni sinaptiche che si svolgono nella retina sono venuti dagli studi fisiologici in cui sono stati utilizzati sottili fasci di luce per esaminare le risposte di singoli neuroni della retina. In questo campo Stephen Kuffler ha svolto un lavoro pionieristico nel decennio 1950-59 descrivendo le caratteristiche delle risposte di singole cellule gangliari della retina dei gatti. Egli scoprì che ciascuna cellula gangliare risponde alla stimolazione di una piccola e circoscritta area circolare della retina che delimita il campo recettivo della cellula (per un esame dei campi recettivi delle cellule nervose del sistema deputato alla sensibilità somatica, vedi cap. 8). In base a queste risposte, Kuffler giunse a distinguere due classi di cellule gangliari (o cellule multipolari): quelle a centro «on» e quelle a centro «off». Se si accende un sottile fascio di luce e lo si dirige sul centro del campo recettivo di una **cellula gangliare a centro «on»**, si registra un improvviso rapido aumento della sua attività elettrica (risposta «on») (figura 10.13). Se invece si accende un sottile fascio di luce indirizzandolo sul centro del campo recettivo di una **cellula gangliare a centro «off»**, si ottiene l'effetto opposto: la frequenza di scarica spontanea degli impulsi diminuisce e la cellula rispon-

Figura 10.13 Le risposte delle cellule gangliari retiniche a centro «on» e di quelle a centro «off» alla stimolazione di zone diverse del loro campo recettivo. Si veda il testo per la spiegazione.



de con una vivace scarica di potenziali d'azione quando si spegne la luce (risposta «off»). Le cellule gangliari a centro «on» e quelle a centro «off» sono presenti in numero pressoché uguale. I loro campi recettivi presentano distribuzioni che si sovrappongono, sicché ogni punto della superficie della retina (cioè ogni parte dello spazio visivo) viene analizzato da numerose cellule gangliari sia a centro «on» sia a centro «off». L'importanza di questi due diversi tipi di cellule gangliari della retina venne ulteriormente dimostrata da Peter Schiller e dai suoi colleghi, i quali esaminarono gli effetti di una inattivazione farmacologica delle cellule gangliari a centro «on» sulla capacità di alcune scimmie di riconoscere svariati stimoli visivi. Dopo che si era proceduto a ridurre al silenzio le cellule gangliari a centro «on», gli animali manifestarono un macroscopico deficit specifico nella loro capacità di identificare gli stimoli la cui luminosità era superiore alla luce di fondo; tuttavia riuscivano ancora a riconoscere gli oggetti la cui luminosità era inferiore all'illuminazione di fondo.

I risultati di queste varie osservazioni portano a ritenere che le informazioni circa l'aumento o la diminuzione del grado di luminosità – percepiti rispettivamente come luminosità (o presenza di luce) e oscurità (o carenza di luce) – vengano comunicate indipendentemente, all'encefalo, da questi due tipi di cellule gangliari della retina. Il fatto che esistano due canali distinti per la trasmissione all'encefalo delle informazioni relative alla luminosità significa che le variazioni di intensità della luce vengono sempre comunicate all'encefalo da un processo eccitatorio anziché da diminuzioni di attività che scendendo al di sotto di una soglia di riposo più o meno fissa si incaricherebbero di segnalare una diminuzione del grado di luminosità. Ad esempio, un rapido aumento della frequenza di scarica delle cellule a centro «on», che in condizioni di scarsa illuminazione hanno una bassa frequenza di emissione di impulsi nervosi, segnala un rapido aumento del grado di luminosità (figura 10.13a). Queste cellule non sono invece in grado di segnalare in modo attendibile una rapida diminuzione del grado di luminosità rispetto al livello iniziale (figura 10.13b). L'identificazione di due diverse classi di cellule gangliari della retina e la dimostrazione che la loro attività comunica tipi differenti di informazioni alle strutture visive centrali illustrano una strategia utilizzata per venire a capo della ricchezza di informazioni che contiene la scena visi-

va: l'elaborazione di **sistemi paralleli** per l'analisi delle svariate caratteristiche dello stimolo visivo. Altri esempi di elaborazione in parallelo delle più diverse categorie di informazioni visive (tra cui il colore e il movimento) verranno trattati nel capitolo 11.

L'opera di Kuffler ha richiamato l'attenzione anche su un altro aspetto importante dei processi di elaborazione visiva. Le cellule gangliari della retina non si limitano semplicemente a svolgere il ruolo di rivelatrici della presenza di luce; anzi, nella maggior parte dei casi è relativamente scarsa la capacità delle cellule gangliari di segnalare le differenze di grado dell'illuminazione diffusa. Semmai, le cellule gangliari sono sensibili alle differenze tra il livello di luce che cade sul centro del loro campo recettivo e il livello di luce che cade sulla periferia del campo; sono sensibili, in altri termini, ai **contrasti di luminosità**. Kuffler aveva notato che attorno al centro del campo recettivo di una cellula gangliare gravita una regione concentrica che, quando viene stimolata, risponde in senso contrario (comportamento «antagonista») alla risposta che si registra quando viene stimolato il centro del campo recettivo. Ad esempio, se si sposta uno stimolo luminoso dal centro del campo recettivo di una cellula a centro «on» verso la sua periferia, la risposta della cellula alla luce diminuisce (figura 10.14). Quando lo stimolo luminoso va a cadere completamente al di fuori del centro del campo recettivo (e quindi alla sua periferia), la risposta della cellula scende al di sotto del suo livello di riposo; la cellula è di fatto inibita fino a quando la distanza dal centro giunge a essere talmente grande che lo stimolo luminoso non cade più affatto sul campo recettivo, nel qual caso la cellula ritorna al suo livello di riposo. Anche le cellule a centro «off» presentano una periferia antagonista rispetto alla zona centrale. Quando in una cellula a centro «off» è la periferia del campo recettivo a essere stimolata da una sorgente di luce, si verifica un aumento della frequenza di scarica della cellula, una risposta, questa, che va in senso opposto alla diminuzione della frequenza di scarica che ha luogo quando è il centro del campo recettivo a essere stimolato (figura 10.13c). Per via del carattere antagonista della periferia del loro campo recettivo rispetto al centro del campo, le cellule gangliari rispondono in modo molto più intenso a uno stimolo luminoso puntiforme indirizzato sul centro del loro campo recettivo che non ad ampi fasci di luce o a un'illuminazione uniforme (figura 10.13d).

Per capire in che modo il comportamento antagonista tra centro e periferia di un determinato campo recettivo promuove la capacità di individuare i contrasti di luminosità, si considerino i livelli di attività (le risposte) di un'ipotetica popolazione di cellule gangliari a centro «on» i cui campi recettivi siano variamente distribuiti ai due lati dell'immagine retinica di un bordo rettilineo che separa un'area illuminata da un'area buia (figura 10.15). I neuroni la cui frequenza di scarica di impulsi nervosi viene maggiormente influenzata da questo stimolo – sia che tale frequenza si intensifichi (neurone D), sia che al contrario diminuisca (neurone B) – sono quelli il cui campo recettivo si trova a cavallo della linea di demarcazione (bordo) tra area illuminata e area buia; pressoché nulla, invece, è l'influenza dello stimolo in questione sui neuroni il cui campo recettivo è completamente illuminato (o completamente al buio) (neuroni A e C). Perciò il segnale fornito dalla retina alle strutture visive centrali non dà identico peso a tutte le regioni della scena visiva, bensì privilegia quelle che contengono il maggior numero di informazioni, vale a dire le aree in cui sono presenti differenze di luminosità.

Questa proprietà delle cellule gangliari della retina spiega il motivo per cui la nostra percezione della presenza o assenza di luce che caratterizza una data regione della scena visiva è influenzata in misura così elevata dal grado di luminosità delle regioni contigue della scena. Ad esempio, la banda grigia centrale della figura 10.16 riflette la medesima quantità di luce sia sul lato sinistro della figura sia su quello destro; eppure la parte destra della banda appare sensibilmente più chiara della parte sinistra (per effetto del maggiore contrasto con l'area circostante). (Po-

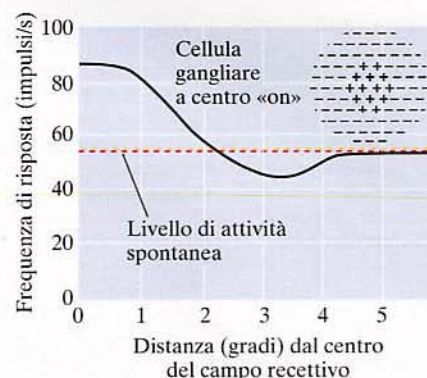


Figura 10.14 Frequenza di scarica di una cellula gangliare a centro «on» in risposta a un sottile fascio di luce in funzione della distanza dello stimolo luminoso dal centro del campo recettivo. Lo zero sull'asse x corrisponde al centro; a una distanza di 5 gradi, lo stimolo luminoso cade al di fuori del campo recettivo.

Figura 10.15 Risposte di un'ipotetica popolazione di cellule gangliari a centro «on» i cui campi recettivi (A-E) siano variamente distribuiti ai due lati dell'immagine retinica di un bordo rettilineo che separa un'area illuminata da un'area buia. Le cellule nervose i cui livelli di attività sono maggiormente influenzate da questo stimolo sono quelle il cui campo recettivo si trova a cavallo della linea di demarcazione (bordo) tra area illuminata e area buia.

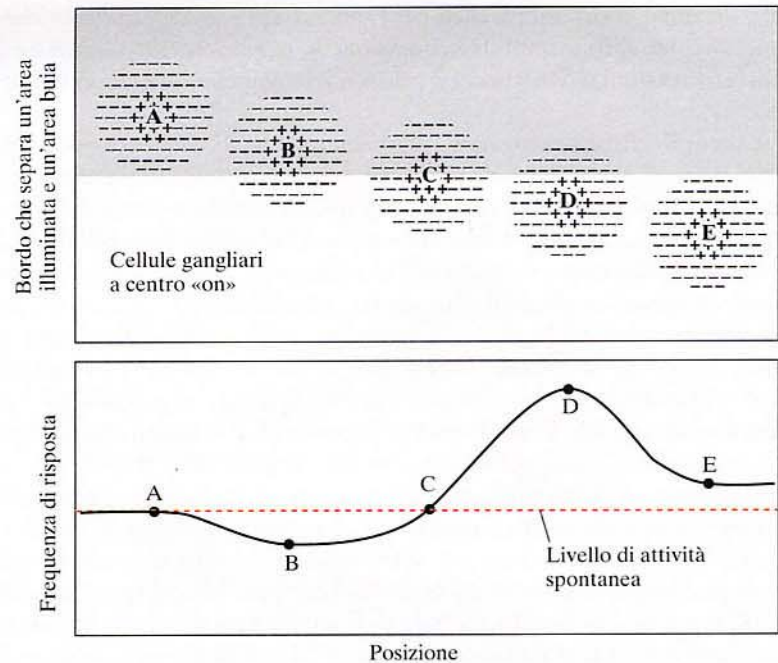
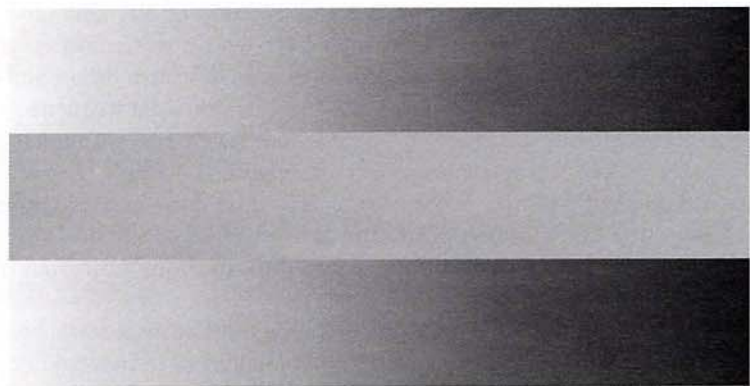


Figura 10.16 L'effetto che il contrasto con lo sfondo esercita sulla percezione della luminosità. Anche se la banda grigia centrale della figura riflette esattamente la stessa quantità di luce sia sul lato sinistro della figura sia su quello destro, la parte destra della banda appare più chiara per effetto del maggiore contrasto con l'area circostante.



tete convincervi di persona del fatto che la banda grigia centrale riflette davvero la medesima quantità di luce su entrambi i lati della figura – ossia che è ugualmente luminosa in modo uniforme per tutta la sua estensione – servendovi di due foglietti di carta con i quali escludere completamente, coprendole, le altre due bande, quella soprastante e quella sottostante.) La luminosità *percepita* della banda centrale viene calcolata in base all'attività di quelle cellule gangliari della retina i cui campi recettivi intersecano i bordi della banda. La loro attività dipende, a sua volta, dai **contrast di luminosità**, vale a dire dalla differenza tra la quantità di luce che cade sul centro del loro campo recettivo e quella che cade invece sulla periferia del campo.

La notevole sensibilità delle cellule gangliari della retina ai contrasti di luminosità piuttosto che ai livelli assoluti di luce spiega anche perché la luminosità percepita degli oggetti rimane costante entro un ampio arco di variazioni delle condizioni di luce. Aumenti o diminuzioni del livello complessivo di illuminazione hanno effetti uguali sia sul centro sia sulla periferia del campo recettivo di ciascuna cellula gangliare e quindi hanno scarsi effetti sul livello di attività di queste cellule. Ad esempio, i caratteri che sono stampati su questa pagina, per come li per-

cepisce l'occhio, riflettono una quantità di luce notevolmente più elevata in piena luce solare che non nelle condizioni di illuminazione presenti all'interno di una stanza. Anzi, in piena luce del sole i *caratteri stampati* riflettono una quantità di luce superiore a quella che riflette la *pagina stessa su cui sono stampati* nelle condizioni di illuminazione presenti all'interno di una stanza; eppure i caratteri di stampa appaiono ugualmente neri (e la pagina altrettanto bianca) sia all'aperto sia dentro a una stanza. Il segnale inviato dalla retina all'encefalo, pertanto, dà scarsa importanza al livello dell'illuminazione di fondo e privilegia nettamente le caratteristiche salienti di uno stimolo visivo, in particolare il suo contrasto con l'ambiente circostante.

■ I CIRCUITI DELLA RETINA CHE STANNO ALLA BASE DELLE PROPRIETÀ DEI CAMPI RECETTIVI DELLE CELLULE GANGLIARI

Le risposte delle cellule gangliari della retina sono chiaramente molto diverse dalle risposte dei fotorecettori. Il modo in cui ha luogo questa modificazione è stato indagato registrando le risposte dei vari altri tipi di cellule della retina. Di fatto le caratteristiche fondamentali dei campi recettivi delle cellule gangliari descritte da Kuffler si producono nello strato plessiforme esterno per effetto delle interazioni sinaptiche che si svolgono tra le terminazioni dei fotorecettori, le cellule bipolari e le cellule orizzontali. Queste interazioni definiscono due distinte popolazioni di cellule bipolari le cui proprietà sono quasi identiche a quelle delle cellule gangliari: le due classi di cellule bipolari, cioè, presentano un campo recettivo a centro «on» o «off» e periferia antagonista. Non desta sorpresa il fatto che le cellule bipolari a centro «on» contraggano sinapsi con cellule gangliari a centro «on» e che invece le cellule bipolari a centro «off» formino sinapsi con cellule gangliari a centro «off». La principale differenza tra cellule gangliari e cellule bipolari sta nella natura delle rispettive risposte elettriche. Come in quasi tutte le altre cellule della retina, nelle cellule bipolari si generano potenziali graduati anziché potenziali d'azione; dal momento che le distanze in gioco sono molto piccole, non sono necessari potenziali d'azione. Una depolarizzazione graduata delle cellule bipolari conduce a un aumento della quantità di trasmettitore liberato in corrispondenza delle loro sinapsi, mentre una iperpolarizzazione graduata ne induce una diminuzione.

Le due classi di cellule bipolari, quelle a centro «on» e quelle a centro «off», differiscono per i tipi di recettori del glutamato che esprimono ed è questo dato che spiega perché tali cellule rispondono in modi tanto diversi alle variazioni di intensità della luce. Il glutamato liberato dalle terminazioni dei fotorecettori provoca una iperpolarizzazione nelle cellule bipolari a centro «on» e una depolarizzazione in quelle a centro «off». Nella figura 10.17a è illustrata la sequenza di eventi che ha luogo quando uno stimolo luminoso colpisce il centro del campo recettivo di una cellula gangliare a centro «on». I fotorecettori presenti nel centro del campo recettivo della cellula vanno incontro a iperpolarizzazione, il che provoca una diminuzione della quantità di neurotrasmettitore da loro liberato. Le cellule bipolari a centro «on» con le quali i fotorecettori sono entrati in contatto vengono a quel punto liberate dall'influenza iperpolarizzante del trasmettitore dei fotorecettori e di conseguenza si depolarizzano. La depolarizzazione delle cellule bipolari a centro «on» induce queste cellule ad aumentare la quantità di trasmettitore da loro liberato, la qual cosa conduce, a sua volta, alla depolarizzazione delle cellule gangliari con cui esse entrano in contatto. Uno stimolo luminoso che vada a colpire il centro del campo recettivo di una cellula gangliare a centro «off» ha esattamente l'effetto opposto.

Il fatto che il campo recettivo delle cellule bipolari presenti una periferia con proprietà antagoniste rispetto al centro è in gran parte dovuto alle connessioni laterali istituite dalle cellule orizzontali (figura 10.17b). Questi neuroni sono adatti

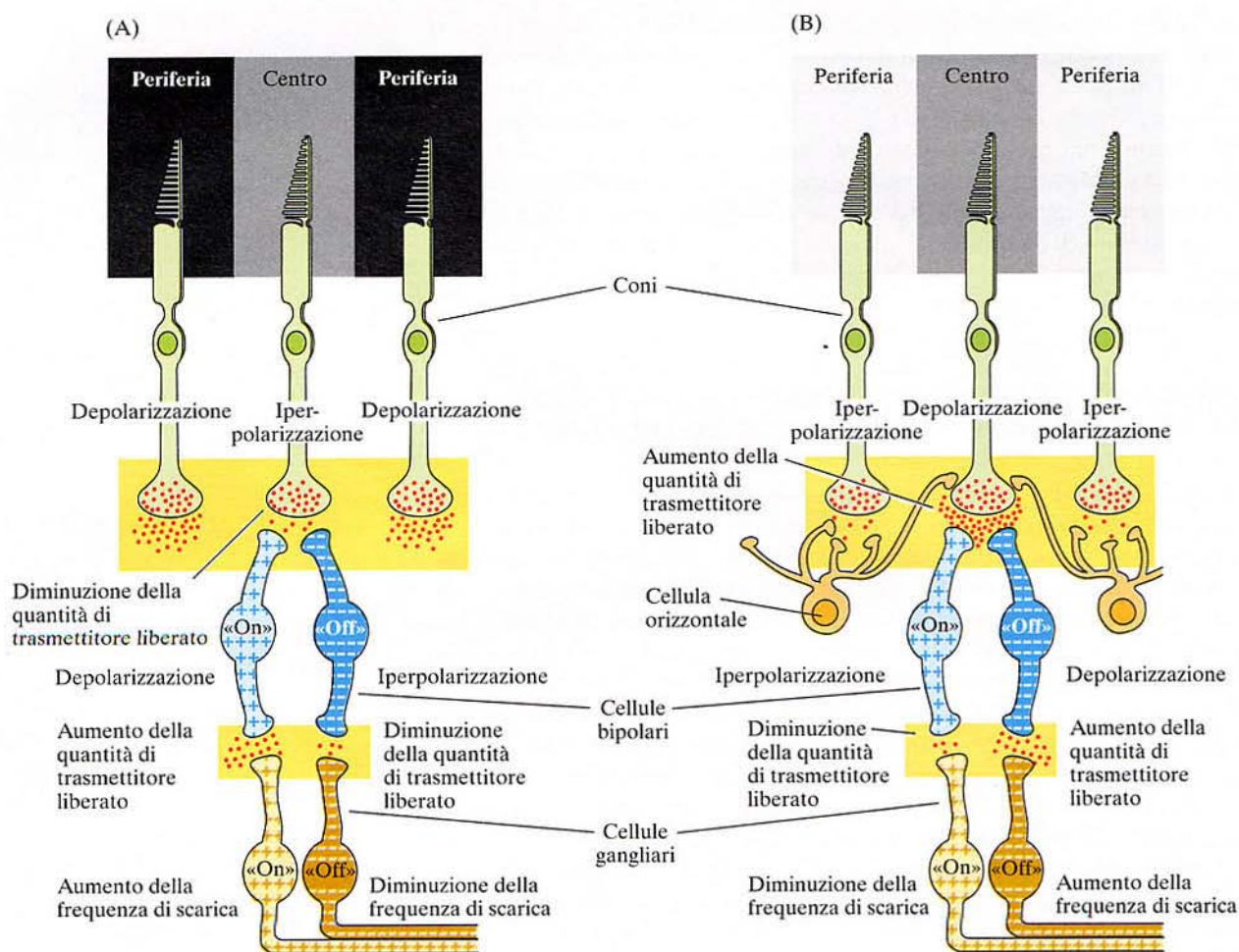


Figura 10.17 Interazioni funzionali tra i neuroni della retina. (A) I circuiti responsabili delle risposte che si generano nel centro del campo recettivo delle cellule gangliari della retina. In questo caso viene illuminato il centro del campo recettivo delle cellule gangliari «on» e «off», ma non la periferia del campo. La luce che investe il recettore porta a una riduzione della quantità di trasmettitore liberato che ha effetti opposti sulle due popolazioni di cellule bipolari: quelle a centro «on» si depolarizzano, mentre quelle a centro «off» si iperpolarizzano. Questo, a sua volta, conduce a un aumento della frequenza di scarica delle cellule gangliari a centro «on» e a una diminuzione della frequenza di scarica delle cellule gangliari a centro «off». (B) I circuiti responsabili delle risposte che si generano nella periferia del campo recettivo delle cellule gangliari della retina. Anche qui, come in A, viene illuminato il centro del campo recettivo delle cellule gangliari, ma in questo caso, a differenza che in A, si provvede a illuminare anche la periferia del campo recettivo. All'effetto della luce sui fotorecettori legati alle cellule bipolari «on» e «off» si contrappone l'azione delle cellule orizzontali legate ai fotorecettori presenti nella periferia circostante. Le modificazioni della quantità di trasmettitore liberato dalle cellule orizzontali sulle terminazioni dei recettori legati alle cellule bipolari a centro «off» e «on» conducono a una depolarizzazione dei recettori e a un aumento della quantità di glutamato liberato. Gli effetti del glutamato sulle cellule bipolari a centro «on» e su quelle a centro «off» provocano una iperpolarizzazione delle cellule bipolari a centro «on» e una depolarizzazione delle cellule bipolari a centro «off». Un confronto tra (A) e (B) illustra perché una illuminazione diffusa del campo recettivo di una cellula gangliare è uno stimolo privo di efficacia.

a mediare gli effetti relativi alla periferia del campo recettivo, in quanto ricevono segnali sia dalle terminazioni dei fotorecettori sia da una vasta rete di altre cellule orizzontali distribuite su un'ampia area della superficie della retina. Formando sinapsi direttamente sulle terminazioni dei fotorecettori, le cellule orizzontali sono in grado di regolare la quantità di trasmettitore che i recettori liberano sui dendriti delle cellule bipolari. L'effetto generale dei segnali delle cellule orizzontali è quello di agire in senso contrario alla risposta dei fotorecettori alla luce. Quando viene illuminata la periferia del campo recettivo di una cellula bipolare, l'attività comunicata attraverso le connessioni laterali delle cellule orizzontali provoca una depolarizzazione delle terminazioni del fotorecettore in contatto con la cellula bipolare. Questi effetti sono l'esatto opposto di ciò che ha luogo quando la luce colpisce i recettori. La stimolazione simultanea del centro e della periferia del campo recet-

tivo con una luce diffusa, pertanto, produce modificazioni indotte dalla luce nel potenziale di membrana dei fotorecettori e modificazioni indotte dai circuiti delle cellule orizzontali che tendono ad annullarsi reciprocamente, il che spiega perché sia nelle cellule bipolari sia nelle cellule gangliari della retina è in gran parte assente una risposta all'illuminazione diffusa.

RIEPILOGO

La luce che colpisce la retina viene trasformata dai circuiti della retina in una sequenza di potenziali d'azione che gli assoni delle cellule gangliari (o cellule multipolari) inviano ai centri visivi dell'encefalo. Questo processo ha inizio con la fototrasduzione, una cascata di eventi biochimici che in ultima analisi regolano l'apertura e la chiusura dei canali ionici della membrana del segmento esterno dei fotorecettori. Due sistemi di fotorecettori – il sistema dei bastoncelli e quello dei coni – insieme alle rispettive connessioni, permettono al sistema visivo di fare fronte alle contrastanti esigenze, rispettivamente, dell'alta sensibilità e dell'elevata acuità visiva. Le cellule gangliari della retina operano in modo decisamente diverso dalle cellule fotorecettive. L'organizzazione centro-periferia del campo recettivo delle cellule gangliari rende questi neuroni particolarmente sensibili ai contrasti di luminosità e relativamente insensibili al livello di luce complessivo. L'organizzazione centro-periferia si costituisce tramite le interazioni sinaptiche tra i fotorecettori, le cellule orizzontali e le cellule bipolari dello strato plessiforme esterno. In questo modo il segnale inviato alle strutture visive centrali cui è destinato, quando esce dalla retina, è già stato sottoposto a elaborazione in misura notevole.

LETTURE CONSIGLIATE

Rassegne

- SCHNAPE, J. L., BAYLOR, D. A. (1987). How photoreceptor cells respond to light. *Sci. Amer.* 256: 40-47. [Trad. it. Come i fotorecettori rispondono alla luce, *Le Scienze* n. 226, giugno 1987.]
- STERLING, P. (1990). Retina. In *The Synaptic Organization of the Brain*, a cura di G. M. SHEPHERD. New York, Oxford University Press, pp. 170-213.
- STRYER, L. (1986). Cyclic GMP cascade of vision. *Annu. Rev. Neurosci.* 9: 87-119.

Lavori originali importanti

- BAYLOR, D. A., FUORTES, M. G. F., O'BRYAN, P. M. (1971). Receptive fields of cones in the retina of the turtle. *J. Physiol. (Lond.)* 214: 265-294.
- DOWLING, J. E., WERBLIN, F. S. (1969). Organization of the retina of the mud puppy, *Necturus*

maculosus. I. Synaptic structure. *J. Neurophysiol.* 32: 315-338.

FASENKO, E. E., KOLESNIKOV, S. S., LYUBARSKY, A. L. (1985). Induction by cyclic GMP of cationic conductance in plasma membrane of retinal rod outer segment. *Nature* 313: 310-313.

KUFFLER, S. W. (1953). Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *J. Neurophysiol.* 16: 37-68.

SCHILLER, P. H., SANDELL, J. H., MAUNSELL, J. H. R. (1986). Functions of the «on» and «off» channels of the visual system. *Nature* 322: 824-825.

WERBLIN, F. S., DOWLING, J. E. (1969). Organization of the retina of the mud puppy, *Necturus maculosus*. II. Intracellular recording. *J. Neurophysiol.* 32: 339-354.

Libri

- BARLOW, H. B., MOLLON, J. D. (1982). *The Senses*. London, Cambridge University Press.
- DOWLING, J. E. (1987). *The Retina: An Approachable Part of the Brain*. Cambridge, Belknap Press.
- HART, W. M. J. (a cura di) (1992). *Adler's Physiology of the Eye: Clinical Application*, IX ed. St. Louis, Mosby Year Book.
- HOGAN, M. J., ALVARADO, J. A., WEDDELL, J. E. (1971). *Histology of the Human Eye: An Atlas and Textbook*. Philadelphia, Saunders.
- RODIECK, R. W. (1973). *The Vertebrate Retina*. San Francisco, W. H. Freeman.
- WANDELL, B. A. (1995). *Foundations of Vision*. Sunderland, Sinauer Associates.