

# UN SISTEMA SENSORIALE AD ALTE PRESTAZIONI

## LA RETINA DEI VERTEBRATI

*Marco Piccolino e Anacleto Navangione*

Prenderemo in considerazione alcuni aspetti del processo visivo a livello della struttura nervosa, nella quale inizia il trattamento dell'informazione visiva: la retina. Uno schema dell'organizzazione della retina è illustrato nella Fig. 1. La retina tappezza la parte posteriore del globo oculare con un tessuto sottile e delicato dello spessore di 100-300  $\mu\text{m}$  circa. Verso l'interno dell'occhio essa è in contatto con l'umor vitreo, sostanza trasparente che riempie il globo oculare; sulla parte esterna noi troviamo inizialmente l'epitelio pigmentato che ha la stessa origine embriologica della retina propriamente detta; poi la corioide che è una membrana fortemente vascolarizzata e costituisce la tunica fibrosa dell'occhio. A partire dalla superficie esterna o sclerale si distinguono nella struttura laminare della retina tre strati cellulari: inizialmente quello dei fotorecettori che comprende i coni e i bastoncelli, cellule specializzate per la conversione del luminoso in segnale nervoso; poi lo strato intermedio delle cellule bipolari e orizzontali; infine lo strato più interno che comprende le cellule amacrine e ganglionari. Le cellule di questi tre strati entrano in relazione sinaptica a livello di due strati detti plessiformi: lo strato plessiforme esterno è il luogo dove si stabiliscono i contatti tra i fotorecettori e le cellule bipolari ed orizzontali; lo strato plessiforme interno è il luogo dei contatti tra le cellule bipolari, amacrine ed ganglionari. Queste ultime cellule sono gli elementi di uscita del circuito retinico; essi inviano verso i centri cerebrali il risultato dell'elaborazione del messaggio visivo che ha luogo nella retina attraverso i loro assoni riuniti nel nervo ottico. Guardando la Fig. 1 rimaniamo sorpresi dal constatare come la luce sia obbligata ad attraversare diversi strati cellulari e sinaptici prima di arrivare al luogo dove essa è convertita in segnale nervoso, cioè i fotorecettori. Questa disposizione è tipica dei vertebrati ed è messa generalmente in relazione con le esigenze metaboliche dei fotorecettori che imporrebbero un contatto intimo con le cellule dell'epitelio pigmentario e con i vasi sanguigni della corioide.

L'organizzazione relativamente ordinata della retina in strati distinti potrebbe suggerire un flusso semplice del messaggio visivo dalla periferia al centro; e in effetti la rappresentazione tradizionale della retina accentua l'importanza funzionale della via centripeta diretta (cioè la via fotorecettori -> cellule bipolari -> cellule ganglionari); in realtà un trattamento abbastanza importante dell'informazione visiva si effettua già a livello della retina, attraverso il gioco di una circolazione laterale di segnale nervoso e a volte centrifuga o a retroazione, cioè nella direzione cellule ganglionari -> fotorecettori. Questa circolazione ha luogo in circuiti complessi dove le cellule orizzontali e le amacrine giocano un ruolo importante, così pure altre cellule a stratificazione trasversale; da questo punto di vista la retina è una vera rete nervosa e la parola utilizzata per indicarla, che significa piccola rete, sembra essere ben giustificata anche se all'origine era stata utilizzata perché la retina sembrava circondare l'umor vitreo

“come la rete di un cacciatore circonda la preda”. Per comprendere meglio come la retina funziona è necessario considerare inizialmente alcuni aspetti generali dei sistemi sensoriali. La retina rappresenta senza dubbio un esempio di adattamento evolutivo molto riuscito che permette all’organismo di captare importanti segnali provenienti dall’ambiente; il suo studio ci permetterà quindi di affrontare i problemi ai quali tutti i sistemi sensoriali sono confrontati, sebbene lo siano a gradi differenti, e le strategie che essi adottano per risolverli.

### **19.1 I sistemi sensoriali “accordano” gli organismi col loro ambiente.**

Una proprietà fondamentale di tutti gli esseri viventi è la capacità ad interagire con l’ambiente. Questa capacità dipende in un modo critico dalla possibilità che essi hanno di estrarre dall’ambiente l’informazione necessaria per elaborare delle risposte adattative; ciò rende possibile sia il mantenimento sia lo sviluppo degli esseri viventi, tanto come individui che come membri di una specie. Questa capacità è presente, anche se in modo rudimentale, già negli organismi unicellulari, ma essa arriva ad un grado di espressione particolarmente importante nelle specie più complesse nelle quali essa è legata in modo essenziale allo sviluppo del sistema nervoso. Le strutture nervose responsabili della trasmissione dell’informazione negli organismi complessi presenta una grande varietà, tanto nella loro organizzazione che nel loro grado di sviluppo, secondo il tipo di animale e dell’informazione di cui si tratta. Per certi organismi la sopravvivenza dipende moltissimo dall’olfatto, mentre per altri la vista gioca un ruolo determinante. Gli esseri umani non hanno una sensibilità diretta per i campi elettrici che sono invece rilevati con grande efficacia da alcuni pesci; l’uomo inoltre non può percepire gli ultrasuoni, cioè le oscillazioni a frequenze molto alte della pressione dell’aria che permettono ai pipistrelli di volare nell’oscurità; inoltre a differenza di certi vertebrati inferiori noi non abbiamo nessuna sensibilità per i campi magnetici statici né per l’angolo di polarizzazione della luce e non possiamo neppure rilevare onde elettromagnetiche la cui frequenza sia al di fuori degli stretti limiti della luce visibile, come le luci ultraviolette e le infrarosse. In un certo modo la presenza di strutture molto sviluppate e specializzate per la detezione di un particolare tipo di informazione accorda gli organismi al loro habitat: per esempio la capacità di rilevare la luce è poco sviluppata o anche assente negli organismi che vivono negli ambienti senza luce, come i pesci abissali; negli organismi “visivi” essa corrisponde in modo stretto alle condizioni di illuminazione che prevalgono nell’habitat. La retina degli animali notturni contiene una grande maggioranza di bastoncelli, una classe di fotorecettori adattati alla detezione di luci deboli e la cui sensibilità può avvicinarsi al limite fisico teorico, cioè la capacità di rilevare un singolo fotone. Al confronto i fotorecettori che prevalgono negli animali diurni, i coni, hanno una sensibilità assoluta molto più debole, ma permettono d’altra parte contrario alla retina di discriminare i colori presenti nell’ambiente visivo, una proprietà poco sviluppata negli animali notturni. Il valore adattativo della performance visiva appare ben evidente in alcuni pesci, nei quali i meccanismi utilizzati per la detezione

del colore presentano delle grandi fluttuazioni stagionali, con picchi di sensibilità cromatica massima che corrispondono alle variazioni di composizione della luce nel loro ambiente.

## **19.2 *Quantità di informazioni e sistemi sensoriali.***

### 19.2.1 Limitazioni dei sistemi sensoriali.

Sebbene il significato adattativo di questa capacità degli individui di sfruttare nel modo migliore l'informazione del loro ambiente sia evidente, ci si potrebbe comunque domandare perché gli organismi sono così limitati nelle loro capacità sensoriali, e perché lo sviluppo di una certa attitudine sembri necessariamente comportare la regressione di un'altra. Esistono differenti spiegazioni possibili per questo, ma tra queste una certamente importante è in rapporto con l'importanza delle risorse strutturali necessarie al trattamento di una grande quantità di informazioni; un confronto col mondo dei computer ci permette di capire questo problema, poiché la capacità a trattare l'informazione richiede apparecchi sempre più complessi contenenti un numero crescente di elementi operazionali a misura che la quantità di informazione aumenta; questo stabilisce un limite fondamentale alla performance del sistema, e questo tipo di limite vale ugualmente per il sistema nervoso che è composto da un numero grande, ma non illimitato, di elementi funzionali (neuroni, sinapsi). Nella scienza della comunicazione, la quantità d'informazione contenuta in un sistema è funzione del numero di configurazioni possibili che il sistema può adottare. Da questo punto di vista ogni oggetto che noi incontriamo nella vita reale contiene una quantità di informazione praticamente illimitata, perché non c'è *a priori* alcun limite al livello di organizzazione del sistema che noi dovremmo prendere in considerazione, fino al livello più elementare e microscopico. Da un certo punto di vista intuitivo noi saremmo portati a pensare che un'immagine di alta qualità di un oggetto (per esempio una foto ad alta definizione) potrebbe conservare la maggior parte dell'informazione presente nell'originale; ma questa assunzione non è necessariamente giustificata: supponiamo per esempio di avere una fettina di tessuto istologico preparata per la microscopia elettronica, e supponiamo inoltre che noi ne prendiamo una foto con un film ad alta definizione; questa sottile fetta di materiale biologico può in effetti essere ricca di informazioni per un istologo esperto che utilizzi un microscopio elettronico potente, sebbene quest'ultimo possa risolvere i dettagli molecolari e atomici del tessuto. Al contrario se noi guardassimo con lo stesso strumento una foto della fettina istologica non vedremmo che l'apparenza grossolana della grana della pellicola; evidentemente la foto conterrebbe più informazione se gli elementi della grana fossero più fini, ma per arrivare alla quantità di informazione contenuta nel tessuto originale sarebbe necessario che questi elementi avessero dimensioni confrontabili con quelle degli atomi. Una quantità di informazione molto più grande che in una fettina istologica è senza dubbio contenuta in un oggetto più ordinario e macroscopico che appare nel nostro campo visivo per esempio una persona. Il fisico e scrittore inglese A. Clarke ha calcolato che se noi volessimo trasmettere attraverso un canale televisivo tutta l'informazione presente nella

disposizione degli atomi presenti in un corpo umano, sarebbero necessari circa 20 trilioni di anni, cioè un tempo maggiore di quello verosimilmente disponibile fino all'estinzione delle stelle. Dunque anche se la nostra retina potesse riprodurre un'immagine neuronale perfetta, essa non potrebbe servirsene gran ch e perché sarebbe impossibile trasmettere quest'immagine ai centri visivi in uno spazio di tempo compatibile con le necessità della vita.

### ***19.2.2 Cos'è rilevante nei segnali ambientali?***

Per comprendere cosa si intende per informazione rilevante in un ambiente naturale dato, noi dovremmo considerare i differenti tipi di segnale ambientale la cui detezione possa aumentare in modo significativo le possibilità di sopravvivenza di una specie. Un'importanza particolare da questo punto di vista dovrebbe essere data ai segnali utili alla ricerca del cibo e alla fuga dai predatori; altri segnali importanti sono quelli per la ricerca dei partner e per la comunicazione intraspecifica. Supponiamo di essere cacciatori primitivi e di ottenere gran parte delle nostre prede nella foresta dove perché esistono anche animali pericolosi per noi: noi dovremmo cacciare senza essere visti né dalle nostre prede né dai nostri predatori. Per quanto concerne il sistema visivo, le variazioni spaziali della luminosità e del colore, la presenza di bordi e di contorni costituiscono elementi importanti per identificare un oggetto potenzialmente interessante. Il fatto che noi possiamo facilmente l'immagine di un oggetto a partire da un disegno semplice, costituito solo da poche linee corrispondenti ai contorni e ai bordi presenti nell'originale, indica che il sistema visivo utilizza effettivamente questi indizi per il rilevamento dell'oggetto, e suggerisce che questi elementi sono potenzialmente interessanti per definire la presenza nel campo visivo di un oggetto potenzialmente interessante. Un'altra indicazione che sottolinea l'importanza visiva di bordi e contorni   che, quando noi guardiamo un oggetto particolare, il nostro sguardo si attarda pi  lungamente sulle zone di transizione nette di luminanza e sui contorni che sulle zone che hanno un aspetto pi  uniforme (Fig. 2). Molto importante   la variazione temporale della luce proveniente dall'oggetto, soprattutto se essa   dovuta al movimento dell'oggetto rispetto al fondo; noi percepiamo pi  facilmente una luce lampeggiante piuttosto che una costante; nella foresta nella quale il cacciatore primitivo   alla ricerca del suo cibo c'  una forte probabilità che un'immagine che cambia rapidamente posizione corrisponda ad una preda o ad un predatore. Possiamo renderci conto di questo anche senza compiere un safari nell'Africa lontana, anche in città, semplicemente osservando un gatto che   in agguato per assalire un piccione. Il felino rimane immobile per molto tempo ed avanza con circospezione solo quando non   visto dalla sua potenziale preda. Per noi esseri civilizzati alle soglie del terzo millennio, l'aumento di "visibilità" di un oggetto in movimento   intuitivamente ben noto:   la ragione per la quale agitiamo le mani o le braccia quando vogliamo attirare lo sguardo su di noi. Un'immagine completamente immobile diventa ben presto invisibile;   difficile perché realizzare la completa immobilità di un'immagine sulla retina a causa dei piccoli movimenti involontari che i nostri occhi compiono, anche quando ci sforziamo di mantenerli completamente immobili (micronistagmo).

Il fenomeno può essere dimostrato in condizioni particolari (Fig. 3). L'invisibilità delle immagini stazionarie è la ragione per la quale noi non vediamo in circostanze normali i vasi sanguigni della nostra circolazione retinica, nonostante il fatto che la luce penetrando nel nostro occhio proietta la loro ombra sullo strato dei fotorecettori. Come è stato mostrato per la prima volta dallo scienziato cecoslovacco Jan, noi possiamo rendere questi vasi sanguigni direttamente visibili ai nostri occhi semplicemente rapidamente agitando una piccola sorgente di luce presso l'angolo del nostro globo oculare. Dopo qualche iniziale difficoltà, i movimenti delle ombre dei vasi sanguigni provocati dalla luce variabile rendono possibile la visualizzazione di un'arborizzazione ramificata ("albero di Purkinje") che corrisponde all'immagine delle arterie e delle vene retiniche che noi vediamo normalmente sulla foto del fondo dell'occhio (Fig.4).

Lo studio neurobiologico mostra che questa capacità del sistema visivo di segnalare con grande efficacia le variazioni spaziali e temporali dell'illuminazione locale, non è la semplice espressione di un'attitudine psicologica comportamentale, ma ha un fondamento biologico reale nell'organizzazione delle strutture nervose e che essa dipende da caratteristiche delle cellule nervose, sia come elementi singoli che come membri di reti funzionali integrate. Inoltre noi sappiamo ora che diversi aspetti dell'elaborazione del segnale visivo hanno luogo ai primi stadi dei sistemi sensoriali, come era stato supposto nel XIX secolo dal fisico e filosofo austriaco Ernst Mach sulla base di studi psicofisici della visione, e come è stato poi confermato da numerosi studi neurofisiologici condotti in diversi sistemi sensoriali. La ragione di questo appare ben comprensibile se pensiamo che la pressione che si esercita sui sistemi sensoriali li spinge a selezionare fin dai primissimi stadi solo l'informazione più rilevante a causa della loro limitata capacità a trattare e trasmettere l'informazione.

### ***19.3 Trasduzione e aspetti generali della funzione sensoriale.***

Per permettere la codificazione specifica dell'informazione sotto una forma facile da trattare il sistema nervoso utilizza quasi esclusivamente una modificazione del potenziale elettrico della membrana dei suoi elementi costitutivi, i neuroni. A causa della natura elettrica dei segnali nervosi il primo passo del processo di estrazione dell'informazione dall'ambiente è la trasformazione in segnale elettrico appunto, di segnali provenienti dall'esterno che normalmente sono normalmente portati da altre forme di energia (luminosa, meccanica, chimica, termica, ecc.); questa tappa, che si chiama trasduzione ha luogo in strutture specializzate chiamate recettori (recettori sensoriali), la cui localizzazione è adattata alla cattura delle varie forme di energia. Alcuni recettori sensoriali sono solo terminazioni di fibre nervose il cui corpo cellulare è situato in prossimità del sistema nervoso centrale (è il caso di certi recettori implicati nella percezione delle sensazioni meccaniche e termiche nella pelle e nelle mucose). In altri casi i recettori sensoriali sono delle cellule fortemente specializzate, e sono situati in organi specializzati che possono comprendere diversi tipi di cellule differenti organizzati in strutture complesse. La trasduzione differisce da un tipo di recettore all'altro per quel che riguarda le sue

specifiche modalità perché la trasformazione in segnale elettrici di segnali ambientali portati da forme di energia diverse implica necessariamente processi di tipo differente. Ciononostante, da un punto di vista generale, noi possiamo rilevare certi principi operazionali comuni ai differenti tipi di processi trasduttivi.

### ***19.3.1 La trasduzione non è una semplice trasformazione energetica.***

Il primo principio è che la trasduzione non è una trasformazione energetica: da un punto di vista generale l'energia di un segnale nervoso non proviene dall'energia dello stimolo, ma è intrinseca alla cellula nervosa; essa è prodotta da azioni metaboliche che creano dei potenziali elettrochimici a livello della membrana plasmatica. Agendo sui recettori, l'energia dello stimolo sensoriale mette in moto un meccanismo che, liberando una parte dell'energia accumulata sulla membrana, produce un cambiamento specifico del potenziale elettrico di essa; questo spiega perché l'energia del segnale nervoso possa superare l'energia dello stimolo, come il caso che dei bastoncelli della retina, nei quali la risposta ad un solo fotone può implicare un'energia che è  $10^5$  volte più grande dell'energia del fotone stesso. Un'amplificazione di questo tipo non sarebbe possibile in un sistema che trasformasse direttamente un tipo di energia in un altro, per considerazioni semplici di termodinamica: in questo caso l'energia ottenuta all'uscita non potrebbe essere superiore all'energia dell'entrata; nel caso della trasduzione quello che non può essere più grande all'uscita rispetto all'entrata è la quantità di informazioni. In effetti per una legge simile al 2° principio della termodinamica la quantità totale di informazione non può aumentare in un sistema isolato. Importante notare a questo punto che anche se i recettori sensoriali hanno sviluppato dei meccanismi molto efficaci per la generazione di un segnale nervoso disposto all'assorbimento dell'energia dello stimolo, quello che è soprattutto evoluto nel sistema sensoriale non è tanto il meccanismo di detezione dell'energia ambientale, ma è piuttosto il meccanismo di detezione dei segnali ambientali rilevanti portati dalle diverse forme di energia presenti nell'ambiente; per esempio, sebbene i bastoncelli possano rispondere ad un solo fotone, a differenza dei contatori di fotoni artificiali, essi hanno la tendenza a produrre delle risposte lente, e diventando così insensibili alle variazioni stocastiche rapide dell'emissione di fotoni, e conservano d'altra parte la loro capacità di seguire le variazioni temporali dell'intensità dell'illuminazione retinica prodotte dal movimento degli oggetti nello spazio visivo (Fig. 5).

### ***19.3.2 Selettività dei recettori.***

Un altro aspetto fondamentale del processo di trasduzione è la loro selettività, cioè la proprietà per la quale un recettore dato è attivato in modo preferenziale da uno specifico tipo di stimolo. Il processo di trasduzione è attivato preferenzialmente da forme specifiche di energia meccanica nei recettori acustici e tattili, dalla luce nei recettori visivi, da forme specifiche di energia chimica nei recettori olfattivi e gustativi. All'interno di un sistema sensoriale dato la selettività è spinta più lontano e i recettori sono abitualmente classificati secondo la sottomodalità dello stimolo alla quale sono più

sensibili; i recettori termici possono essere così classificati in recettori al caldo o al freddo, attivati rispettivamente da aumenti o diminuzioni di temperatura locale; i recettori gustativi sono classificati in recettori al sale, all'amaro, al dolce ecc.; nella retina, poi, distinguiamo i recettori in coni e bastoncelli seconda la loro sensibilità assoluta. I coni e a volte anche i bastoncelli possono essere distinti in tipi differenti. Per quanto riguarda i coni particolare importanza deve essere data ai vari sottotipi di coni deputati ognuno alla ricezione di uno specifico colore, proprietà che è alla base del meccanismo della percezione del colore.

### ***19.3.3 Selettività e sensibilità***

Da un punto di vista generale, all'interno di una classe di recettori sensoriali lo sviluppo di una grande selettività implica quasi necessariamente una riduzione della sensibilità; questa considerazione può essere illustrata riferendosi alla sensibilità spettrale dei coni. Negli esseri umani normali esistono tre tipi di coni che hanno dei picchi di sensibilità nella gamma delle lunghezze d'onda rispettivamente corte, medie e lunghe. La larghezza di banda di questi tre tipi di coni è tale che insieme essi coprono tutto l'ambito della luce visibile (un tipo di organizzazione conosciuto come visione tricromatica, o tricromasia. Supponiamo ora che non ci siano tre, ma diciamo duecento tipi di coni, ognuno con sensibilità per una parte molto ristretta della luce che entra nell'occhio e dunque con una sensibilità spettrale più finemente "accordata". Ognuno di questi coni assorbirebbe solo una piccola frazione della luce che entra nell'occhio, e di conseguenza, sarebbe probabilmente incapace di generare una risposta nella maggioranza delle condizioni di illuminazione ambientale (Fig. 6). Inoltre per preservare la discriminazione dei dettagli fini, e assicurare un'omogeneità spaziale e della detezione dei colori su tutta la retina, sarebbe necessario che ci fosse una densità elevata di tutti i tipi di coni in ogni punto della retina. Nel caso contrario, alcune zone della retina sarebbero sensibili ad un tipo di colore ed altre ad altri colori. C'è però un limite alla densità massima dei coni, dal momento che le dimensioni dei coni non possono scendere al di sotto di un certo limite imposto dalla loro natura cellulare. Una organizzazione di questo genere, basata cioè su un gran numero di coni con differenti picchi di sensibilità spettrale e quindi potenzialmente con grande selettività per i colori, porterebbe dunque ad una cattiva performance spaziale del sistema. In maniera generale, comunque, l'organizzazione dei sistemi sensoriale è tale da utilizzare un compromesso tra le esigenze contraddittorie della sensibilità e della selettività. Il problema della selettività ci porta a considerare un altro aspetto fondamentale dell'organizzazione dei sistemi sensoriali.: sebbene ogni recettore sia specifico per un modo di stimolazione particolare, esso può essere comunque stimolato da stimoli non specifici allorché l'intensità di questi sia particolarmente elevata. Per esempio uno shock meccanico può stimolare i recettori visivi, una luce intensa può attivare i recettori termici, e praticamente tutti i recettori possono essere attivati da stimoli elettrici ecc.: si pone allora la questione di sapere quale sensazione è percepita. Una scoperta fondamentale della fisiologia del XIX secolo dovuta al grande fisiologo tedesco Johannes

Müller, è che la sensazione percepita è sostanzialmente indipendente dal tipo di energia dello stimolo, e dipende quasi esclusivamente dal tipo di recettore sensoriale stimolato. Un esperimento semplice permette di renderci conto facilmente di questo fenomeno. Quando stimoliamo la nostra retina esercitando una leggera pressione con un dito sulla superficie esterna del nostro bulbo oculare, percepiamo uno stimolo luminoso sotto forma di anello di luce (“fosfene”). Si può dimostrare l'indipendenza della sensazione percepita dalla energia dello stimolo usata per attivarla, con un esperimento più sofisticato fatto sui recettori termici della cute. Percorrendo la superficie della nostra pelle con una spilla metallica dalla punta sottile e raffreddata arriviamo a localizzare un punto della pelle contenente un recettore del freddo (cioè un recettore in grado di rispondere selettivamente a piccole diminuzioni della temperatura locale, di un grado °C o anche meno). Se ora riscaldiamo la punta metallica portandola ad una temperatura superiore a 45 °C percepiamo una sensazione di freddo e non di caldo. Questo si spiega col fatto che il recettore del freddo, nonostante sia particolarmente sensibile alle diminuzioni di temperatura, può essere anche dal riscaldamento quando questo sia particolarmente intenso. La sensazione dunque dipende dalla natura del recettore piuttosto che dallo stimolo. La sensazione di freddo prodotta nelle circostanze dell'esperimento che abbiamo descritto viene indicata come “freddo paradossale”.

#### **19.3.4 Adattamento.**

I sistemi sensoriali permettono agli organismi di vivere in armonia con il loro habitat. D'altra parte, dal momento che le condizioni dell'ambiente possono cambiare anche di molto, i recettori stessi devono riuscire ad adattare le loro proprietà funzionali alle condizioni ambientali, in modo da segnalare in modo efficace l'informazione ambientale, nonostante i grandi cambiamenti delle caratteristiche degli stimoli. Ciò è evidente soprattutto per quei sistemi che devono continuare a lavorare in condizioni in cui l'energia media dello stimolo cambia in modo molto evidente. Per esempio durante il giorno l'intensità della luce può variare anche di 10 ordini di grandezza, passando dalla luce debole di una notte senza luna alla luce intensa di un mezzogiorno estivo, ma ciononostante i fotorecettori e gli altri neuroni visivi non devono essere saturati dagli stimoli troppo intensi. Devono continuare a mantenere la capacità di segnalare la presenza di stimoli rilevanti presenti nell'ambiente, come per esempio per un cacciatore primitivo la presenza di un leone tra gli arbusti della savana. L'adattamento dei sistemi sensoriali può basarsi su meccanismi differenti che hanno luogo sia a livello dei recettori sia in strutture più centrali; questi meccanismi possono variare nella loro complessità funzionale e nella loro scala dei tempi, che può dall'ordine del millisecondo, per i meccanismi implicati nelle variazioni di sensibilità dei recettori ad “adattamento rapido”, dovuti ad aggiustamenti relativamente semplici che sopravvengono nelle cellule recettrici, fino a processi di lunga durata che possono a volte implicare una riorganizzazione complessa del circuito operativo. A volte l'adattamento può non derivare solo da processi neuronali, come è il caso l'iride che si contrae quando



la luce aumenta in modo da mantenere relativamente costante le condizioni medie dell'illuminazione retinica. Questo processo ha però dei limiti, in quanto la chiusura dell'iride al di sotto di un certo valore può degradare la qualità ottica dell'immagine provocando fenomeni di diffrazione.

### ***19.3.5 Funzionamento globale dei sistemi sensoriali.***

Un altro aspetto dei sistemi sensoriali è il loro funzionamento d'insieme. Nella maggior parte dei casi quando si studiano i sistemi sensoriali si prendono in considerazione le proprietà di singole cellule. E' peraltro evidente che il processo sensoriale risulta dall'azione concertata di un sistema integrato di cellule nervose (con la contribuzione possibile anche di cellule non nervose). Le caratteristiche globali della funzione nervosa possono essere evidenziate a vari livelli in neurofisiologia; per esempio si è dimostrato che la gamma di intensità di stimolazione alla quale un sistema è sensibile, è coperta sovente da più tipi di recettori che hanno dei valori di soglia e saturazione differenti. Inoltre alcune modalità di percezione risultano dall'integrazione a livello di centri nervosi dell'informazione portata da differenti classi di fibre sensoriali: per esempio le informazioni raccolte dai meccanorecettori cutanei e articolari e dai recettori di distensione muscolare cooperano alla percezione della posizione del corpo (propriocezione); nella pelle le sensazioni tattili dipendono dalla convergenza di messaggi stimoli provenienti da diversi tipi di recettori cutanei e sottocutanei (e anche da altri tipi di recettori) che differiscono per la forma, soglia, il tipo di stimolo preferito, e le caratteristiche spazio-temporali della risposta.

Nel sistema visivo un aspetto particolare di funzionamento globale è messo in evidenza dal meccanismo nervoso della percezione del colore. Come abbiamo detto negli animali tricromatici (molti primati uomo compreso) la visione dei colori dipende dalla presenza di tre tipi di coni indicati di solito come coni blu, verdi e rossi, e si è portati a ritenere a volte che ognuno di essi sia responsabile della sensazione cromatica corrispondente al picco della rispettiva sensibilità spettrale; preso ciascuno per sé però, nessuno di questi tipi di coni sarebbe in grado di segnalare in modo non equivoco la presenza di un colore dato: per esempio la stessa risposta potrebbe essere prodotta in un cono blu sia da una luce blu debole che da una verde più forte in intensità. E' solamente la risposta concertata di tipi diversi di fotorecettori che può portare alla distinzione non equivoca tra una luce blu debole e una luce verde più intensa. In effetti se due luci, rispettivamente blu e verde, fossero aggiustate per produrre la stessa risposta nei coni blu, allora la luce verde produrrebbe una risposta più intensa nei coni verdi (Fig. 7)

Un altro aspetto del funzionamento integrato risulta dalla registrazione simultanea mediante un gran numero di elettrodi della risposta di molte cellule ganglionari vicine. Esperimenti di questo tipo rivelano spesso una correlazione temporale tra gli impulsi elettrici generati dalle cellule vicine. E' stato suggerito che questo sia dovuto al fatto che cellule ganglionari ricevono da un'unica cellula amacrina; la scarica sincrona potrebbe permettere a gruppi di cellule ganglionari nel loro insieme di trasmettere così una informazione inerente all'attività elettrica delle cellule amacrine oltre all'informazione portata

individualmente da ciascuna cellula ganglionare. L'importanza di questo meccanismo come mezzo per aumentare il contenuto di informazione all'uscita dalla retina è comprensibile soprattutto se si pensa che le cellule ganglionari rappresentano un vero "collo di bottiglia" nella linea di trasmissione dell'informazione della retina, in quanto il loro numero è circa 100 volte inferiore a quelli dei fotorecettori).

#### ***19.4 Specializzazione regionale della retina.***

Un punto di repere macroscopico importante, presente in particolare nella retina dei primati, è la fovea, una piccola depressione situata pressoché al centro della retina, nel luogo preciso nel quale l'immagine dell'oggetto viene proiettato quando noi dirigiamo lo sguardo su di esso. Nella fovea i coni, cioè i recettori della luce, hanno dimensione più piccola, una forma caratteristica e sono strettamente ravvicinati, ed inoltre non sono presenti i bastoncelli. La fovea è il luogo dove l'acuità visiva è migliore in condizione di luce diurna e nonostante le sue piccole dimensioni (1,5 mm), essa è indispensabile alla funzione visiva normale. Esiste una grande differenza tra l'organizzazione dei circuiti retinici della fovea e della retina periferica. In particolare nella fovea il numero di cellule ganglionari è più di 2 volte maggiore che il numero dei fotorecettori, mentre nella parte periferica i fotorecettori possono essere 100 volte più numerosi delle cellule ganglionari. Questa "iper-rappresentazione" della fovea è particolarmente evidente nella corteccia visiva, dove l'area destinata a ricevere l'input informazioni dalla fovea è molto più importante di quella dedicata alla periferia. Si è potuto calcolare nel macaco, che se la retina periferica avesse una rappresentazione corticale analoga alla fovea, sarebbe necessario disporre di una corteccia visiva più grande di circa 100 volte della superficie corticale totale. Tutto questo perché la fovea tratta un maggior numero di informazioni ed è in grado di distinguere i dettagli più fini e quindi è adibita al trattamento di una quantità di informazione relativamente molto grande. Nei primati la presenza di una fovea è associata allo sviluppo di una oculomotricità efficace che permette una fissazione rapida dello sguardo su un oggetto che appare in un qualunque punto del campo visivo. Questo rappresenta un adattamento evolutivo efficace che rende possibile una estensione dei vantaggi del sistema di visione foveale a una grande proporzione di campo visivo, senza dover ricorrere a una quantità di tessuto nervoso eccessivamente grande. Un'altra specializzazione regionale della retina è il disco ottico, una superficie circolare occupata dagli assoni delle cellule ganglionari, che convergono per formare il nervo ottico e che attraversano la parete dell'occhio per dirigersi verso le strutture più centrali del trattamento dell'informazione visiva. Il disco ottico ha un diametro di circa 1,5 mm ed è localizzato ad una distanza di 15° di angolo visivo dalla fovea nel lato interno nasale. A causa dell'assenza di fotorecettori a questo livello, il disco ottico è una zona totalmente cieca della retina di cui però non ci rendiamo conto grazie a meccanismi di compensazione che tendono a "riempire" le area di "vuoto percettivo". Edmé Mariotte, uno dei primi membri dell'Académie Royale des Sciences di Parigi, che aveva scoperto nel Seicento l'esistenza di questa zona cieca della retina normale, divertiva Carlo II e

la sua corte mostrando loro come si potevano “decapitare” i cortigiani in modo incruento (vedi Fig. 8). Dati i tempi, è da pensare che forse non fosse permesso ai cortigiani decapitare il loro re neppure in questo modo virtuale.

### ***19.5 Coni e bastoncelli.***

I fotorecettori dei vertebrati sono distinti in coni e bastoncelli (Fig. 9). I coni sono più abbondanti nelle specie diurne mentre i bastoncelli predominano nelle specie notturne; oltre alla sensibilità assoluta che è più elevata nei bastoncelli, una differenza importante è che la capacità di rilevare composizione spettrale della luce appartiene quasi esclusivamente ai coni. Inoltre i due tipi di fotorecettori differiscono sia per il decorso temporale della loro risposta ad una stimolazione luminosa, più lenta nei bastoncelli, sia per il tipo di connessione che stabiliscono grazie con altri neuroni della retina. La lentezza della risposta dei bastoncelli deve essere messa in relazione al loro adattamento al rilevamento di segnali ambientali lenti: a deboli intensità di luce. Un recettore che abbia una risposta lenta può infatti realizzare una migliore performance sensoriale rispetto a un recettore rapido. In primo luogo la sommatoria temporale delle piccole risposte che risultano dall'assorbimento di fotoni singoli resa possibile dalla lentezza della risposta dei bastoncelli, permette un rilevamento più efficace dello stimolo luminoso aumentando la sensibilità del sistema. Inoltre risposte generate da fotorecettori lenti come i bastoncelli risentono delle fluttuazioni temporali della luce dovute al carattere casuale (o stocastico) della emissione dei fotoni (Fig. 5), e questo serve ad attenuare il rumore di fondo. Questi vantaggi sono ottenuti a spese della risoluzione temporale della risposta; per esempio negli animali a sangue freddo i bastoncelli possono effettivamente seguire uno stimolo che varia con una frequenza temporale di pochi cicli al secondo, mentre i coni possono seguire fino a frequenze di circa 100 cicli al secondo. Rispetto ad altri recettori particolarmente rapidi come le cellule ciliate, che possono produrre risposte con frequenze fino a circa 1000 Hz, sia bastoncelli che coni e bastoncelli sono recettori relativamente lenti.

#### ***19.5.1 Coni e bastoncelli si iperpolarizzano in risposta a uno stimolo luminoso.***

A parte le differenze nella cinetica, le risposte di coni e bastoncelli sono simili per quanto riguarda la polarità. Si tratta sempre di una iperpolarizzazione indotta dalla luce e non di una depolarizzazione come nel caso della maggior parte dei recettori sensoriali; questa iperpolarizzazione aumenta con l'intensità di luce fino a raggiungere un massimo di circa  $-70$  mV a partire da un potenziale di oscurità di circa  $-30$  /  $-40$  mV. Confrontati alle cellule nervose più convenzionali, che in condizioni di riposo mantengono un potenziale di circa  $-70$  mV, i fotorecettori sembrano quindi in uno stato di attivazione continua in assenza del loro stimolo fisiologico (la luce), ed è solamente in presenza di una luce forte che il loro potenziale di membrana si avvicina al potenziale di riposo più standard. Le risposte dei fotorecettori appartengono alla classe dei segnali elettrici “graduati” che si

trovano abitualmente nei recettori sensoriali o nelle sinapsi. Oltre ad avere un'ampiezza appunto "graduata" questi segnali, a differenza dei potenziali d'azione dei neuroni più tipici, hanno una durata che dipende dalla durata dello stimolo; potenziali analoghi si trovano anche in altre cellule della retina: i potenziali d'azione tipici non appaiono che in alcune cellule amacrine e nelle cellule ganglionari. Questa situazione è in accordo con le piccole dimensioni dei neuroni della retina, che rendono possibile una propagazione efficace del messaggio elettrico anche in assenza di potenziale d'azione.

### ***19.5.2 La sinapsi dei fotorecettori è attiva nell'oscurità***

A causa della carattere particolare della risposta dei fotorecettori, la trasmissione sinaptica dei fotorecettori e dei neuroni di secondi ordine si svolge in un modo differente da quella tipica delle sinapsi chimiche, nelle quali il segnale che mette in moto il processo di trasmissione è generalmente un potenziale d'azione. All'oscurità il trasmettitore sinaptico dei fotorecettori, molto probabilmente il glutammato, è costantemente liberato a livello delle terminazioni sinaptiche, poiché una porzione importante dei canali calcio sono aperti a causa del livello relativamente depolarizzato della membrana. Quando il fotorecettore si iperpolarizza in seguito all'assorbimento di luce i canali calcio si chiudono e il rilascio del trasmettitore diminuisce, e questo comporta una modificazione del potenziale dei neuroni postsinaptici (iper- o depolarizzazione a secondo il tipo di cellula). Poiché la risposta alla luce dei neuroni postsinaptici è normalmente la conseguenza di una diminuzione della liberazione del trasmettitore nei fotorecettori, questa risposta sarà dunque di una iperpolarizzazione. per i neuroni che si rispondono al glutammato con una depolarizzazione, come le cellule orizzontali e le cellule bipolari di tipo OFF, e una depolarizzazione per le cellule che sono rispondono al glutammato con una si sono iperpolarizzazione. (le cellule bipolari di tipo ON; Fig. 11).

### ***19.5.3 La trasduzione nei fotorecettori implica numerosi canali a conduttanza debole.***

Il meccanismo attraverso il quale l'assorbimento della luce porta alla iperpolarizzazione della membrana dei fotorecettori è stato chiarito fin nei dettagli molecolari da studi eseguiti negli ultimi trent'anni., dopo la prima registrazione dell'attività elettrica dei fotorecettori effettuata nel 1965 da Tomita e dai suoi collaboratori [19.57]. I risultati di questi studi rappresentano un progresso enorme per la fisiologia moderna, e sono stati ottenuti grazie allo sforzo combinato di ricerche elettrofisiologiche e biochimiche. Nell'oscurità si osserva una corrente cationica che entra attraverso la membrana del segmento esterno dei fotorecettori.. Si tratta di una corrente cationica non selettiva portata essenzialmente dagli ioni sodio e calcio che passa attraverso i canali sensibili alla luce, i soli canali presenti nella membrana del segmento esterno della cellula fotorecettiva. Questa corrente mantiene il fotorecettore depolarizzato. L'iperpolarizzazione del fotorecettore indotta dalla luce risulta da una riduzione (o una soppressione) di questa corrente; un effetto che il risultato finale di una cascata complessa di avvenimenti messi in moto dall'assorbimento della luce da parte delle molecole del

pigmento fotosensibile, la rodopsina; questo pigmento ha una densità molto alta nel segmento esterno. Il processo è così efficace che l'assorbimento di un solo fotone che sbianca una sola molecola di pigmento, può produrre una risposta rilevabile elettricamente almeno nei bastoncelli (di circa 1 mV di ampiezza) e quindi determinare un fenomeno percettivo. Questa grande sensibilità va di pari passo con grande affidabilità del sistema anche perché lo sbiancamento spontaneo (in assenza di luce) di una molecola di pigmento è molto raro, ed avviene una volta ogni 60 secondi circa in un bastoncello di rospo che contiene circa  $10^9$  molecole di rodopsina. È stato possibile calcolare che in assenza di luce, la decolorazione spontanea di tutte le molecole di rodopsina presenti nel segmento esterno di un bastoncello di rospo richiederebbe circa 3000 anni. Un tempo un po' minore sarebbe necessario per i bastoncelli dell'uomo che contengono un minor numero di molecole di rodopsina che si decolorano spontaneamente con maggiore frequenza a causa della temperatura corporea più elevata.

Molte ragioni potrebbero giustificare il fatto che il processo di trasduzione dei fotorecettori non consiste in una semplice modulazione diretta dei canali ionici da parte della luce ma implica una successione complessa di avvenimenti. Come è stato mostrato in un altro capitolo di questo libro l'assorbimento dei fotoni determina l'abbassamento, in seguito ad un processo di idrolisi catalizzato da una specifica fosfodiesterasi, della concentrazione di un secondo messaggero particolare, il guanosinmonofosfato ciclico (cGMP), che a sua volta mantiene aperti i canali cationici presenti nel segmento esterno dei fotorecettori (canali detti luce-dipendenti). Questo giustifica il termine di fototrasduzione come di cascata dipendente dal cGMP. Una delle ragioni per cui la fototrasduzione non è realizzata attraverso un canale la cui apertura sia controllata direttamente dalla luce, è probabilmente l'ottimizzazione del rapporto segnale/rumore. Per permettere una grande sensibilità del processo trasduttivo, un sistema che utilizzasse un canale direttamente controllato dalla luce dovrebbe utilizzare canali a corrente di singolo canale molto elevata. L'apertura di canali ionici di conduttanza unitaria molto elevata determinerebbe allora una grande corrente transmembranaria e quindi un grande salto del potenziale di membrana; però un tale sistema sarebbe svantaggioso perché sarebbe dominato dalle fluttuazioni associate all'apertura e alla chiusura spontanea dei canali ionici: per un valore medio del segnale elettrico ci sarebbe infatti una più grande variabilità se il segnale è composto da pochi avvenimenti di grande ampiezza sia che fosse composto da un maggior numero di avvenimenti aventi ciascuno una piccola ampiezza unitaria. Effettivamente è stato dimostrato che i canali sensibili alla luce dei vertebrati hanno una conduttanza unitaria (e quindi una corrente di singolo canale) molto debole. Per ottenere dei segnali visivi di grande ampiezza con tali canali è necessario d'altra parte che un grande numero di canali siano modulati dall'assorbimento di un solo fotone; un processo d'amplificazione deve essere quindi inserito tra la cattura della luce e la chiusura dei canali: una cascata chimica che implichi numerose tappe di amplificazione tali da determinare la variazione di un gran numero di molecole segnale (in questo caso molecole di cGMP) a partire dallo sbiancamento (dovuto alla fotoisomerizzazione) di una singola molecola di rodopsina, quindi una buona strategia per raggiungere

questo scopo. Si calcola infatti che un singola molecola di rodopsina fotoisomerizzata può determinare l'idrolisi di circa un milione di molecole di cGMP. Una tale amplificazione sarebbe impossibile se i canali fossero direttamente modulati dalla luce (al massimo un solo canale potrebbe aprirsi o chiudersi per l'assorbimento di un singolo fotone). Si può argomentare che un processo chimico all'inconveniente deve essere lento. D'altra parte nella fototrasduzione la lentezza non è uno svantaggio, poiché essa contribuisce a filtrare le alte frequenze temporali associate alle fluttuazioni dei fotoni e ad aumentare la sensibilità (si veda Fig. 5).

#### **19.5.4 Adattamento dei fotorecettori.**

Un altro vantaggio di un meccanismo a cascata che implichi una serie di reazioni biochimiche è che esso può essere controllato e modulato a livelli differenti, e questo permette una maggiore capacità plastica del sistema e una grande affidabilità delle sue prestazioni. È stato dimostrato che la grande capacità di adattamento alla luce dei fotorecettori si basa in effetti su numerose azioni regolatrici sulla cascata della fototrasduzione. È grazie a questi processi che il processo visivo può funzionare a livelli di energia luminosa molto diversi, che possono differire anche di un fattore  $10^{10}$ . Un dato importante che concerne il meccanismo attraverso il quale i coni e i bastoncelli possono adattare la loro sensibilità al livello di luce dell'ambiente, è stata la scoperta che una proporzione importante della corrente che entra nei canali sensibili alla luce è portata dagli ioni calcio (fino al 50% della corrente totale); poiché questi canali sono aperti all'oscurità esiste quindi un flusso notevole di calcio in assenza di luce e questo tende ad aumentare la concentrazione intracellulare di calcio; d'altra parte questo flusso è controbilanciato dall'azione di un trasportatore membranario potente, lo scambiatore sodio-potassio-calcio che fa uscire uno ione calcio contro il suo gradiente elettrochimico utilizzando l'energia di quattro ioni sodio e di uno ione potassio, che entrano ed escono rispettivamente nel senso del loro gradiente elettrochimico. In conseguenza dell'azione opposta di questi due meccanismi, la concentrazione di calcio intracellulare nel segmento esterno è mantenuta ad un livello costante di circa  $10^{-7}$  molare. Il calcio ha un effetto inibitorio sulla "guanilato-ciclastasi", l'enzima responsabile della sintesi del messaggero finale della cascata della fototrasduzione, il cGMP. Quando la luce arriva i canali si chiudono poiché il tasso di cGMP diminuisce a causa dell'attivazione della fosfodiesterasi, l'enzima responsabile dell'idrolisi del cGMP; questo poi comporta una diminuzione della corrente entrante attraverso il segmento esterno del fotorecettore e di conseguenza la membrana di quest'ultimo si iperpolarizza fino al livello che può essere saturante per luci intense. Peraltro la diminuzione dell'entrata del calcio e la persistenza dell'attività dello scambiatore Na-Ca-K, comportano la diminuzione della concentrazione intracellulare del calcio che s'accompagna ad un aumento dell'attività della guanilato-ciclastasi. Questo porta allora ad un aumento del cGMP e favorisce la riapertura dei canali fotosensibili riducendo così il livello di iperpolarizzazione della membrana. Attraverso questo meccanismo il fotorecettore recupera dalla saturazione e ridiviene capace di segnalare dei cambiamenti di intensità luminosa. Oltre alla loro attività

regolatrice sulla ciclasi gli ioni calcio sembrano anche contribuire alla cascata della fototrasduzione e ad altri livelli (canali cGMP dipendenti, rodopsina, fosfodiesterasi).

### **19.6 Fotorecettori e visione spaziale.**

Più volte in questo abbiamo preso in considerazione i limiti ai quali il sistema visivo deve confrontarsi nelle operazioni che esso realizza per estrarre l'informazione dall'immagine ottica e trasmetterla ai centri nervosi che costituiscono il livello successivo di elaborazione del messaggio visivo. Per quanto riguarda la percezione spaziale dell'immagine, un limite fondamentale è dato dal fatto che un punto della retina non potrà mai contenere un numero infinito di recettori tali da riuscire a rendere conto dei dettagli più fini dell'immagine stessa. Si è potuto calcolare il grado di finezza dei dettagli che un sistema di captatori disposti regolarmente su una superficie può codificare con precisione sufficiente applicando un teorema della scienza della comunicazione (teorema di Campbell). Per codificare senza ambiguità un'onda sinusoidale, è necessario campionarla con almeno due punti per ogni periodo. Nel caso di una sinusoidale spaziale, cioè di un reticolo spaziale il cui profilo di luminanza varia in modo continuo da un minimo (bande scure) ad un massimo (bande chiare), secondo una funzione sinusoidale, sarà necessario avere almeno due captatori per ogni ciclo di chiaro scuro. Nella fovea umana la spaziatura tra due coni adiacenti è di circa  $2,5 \mu\text{m}$ ; nel sistema della fovea può dunque arrivare una risoluzione per delle sinusoidi spaziali che hanno dei periodi fino a circa  $5 \mu\text{m}$ . Poiché un grado di angolo visivo corrisponde a circa  $300 \mu\text{m}$  sulla retina, ciò significa che la fovea può raggiungere una risoluzione massima di circa 60 cicli per grado. Al di là di questo valore, non solamente il mosaico dei coni non potrà risolvere più precisamente le sinusoidi spaziali ad alta frequenza nell'immagine formata sulla retina, ma essa rischierà anche di dare un'interpretazione errata dell'immagine: la griglia presentata sarà considerata come essere costituita da una frequenza spaziale più bassa di quanto non lo sia realmente (Figura 12). Questa conseguenza negativa di un campionamento troppo debole è indicata come "aliasing" (da latino *alias* che vuol dire "altrimenti"), e questo può avvenire in qualsiasi sistema costituito da un insieme discreto di captatori, un sistema digitale, a causa del numero necessariamente finito di essi. In elettronica gli ingegneri si preoccupano di evitare l'aliasing utilizzando filtri che "tagliano" le frequenze troppo presenti nei segnali, ed in particolare le frequenze che superano le possibilità di codificazione del sistema. Ci si può chiedere se si determini l'aliasing per immagini i cui dettagli superano la capacità di captazione del mosaico dei nostri recettori. In generale la risposta è negativa e questo perché l'"ingegnere" che ha concepito il nostro occhio ha utilizzato un "filtro" particolare che lascia passare solo le frequenze spaziali che sono campionabili da parte dei nostri fotorecettori. Come è stato possibile realizzare questo filtro? Semplicemente fornendo il nostro occhio di un apparato ottico (cornea, lente), in qualche modo imperfetto, ed incapace quindi di formare sulla retina delle immagini contenenti delle frequenze spaziali troppo elevate. Lo studio delle prestazioni fisiche di questo apparato ottico mostra che questa imperfezione è finemente aggiustata alla grana del

mosaico retinico, e non vengono fatte passare proprio le frequenze spaziali di frequenza superiore a 60 cicli per grado di angolo visivo. In conseguenza di ciò quando noi guardiamo un reticolo con una frequenza spaziale troppo elevata, invece di percepire un motivo a frequenza più bassa del reale, percepiamo semplicemente un'area grigia omogenea. Per quello che riguarda la visione spaziale quindi, l'aliasing generalmente non si produce ma può essere indotto sperimentalmente con metodi che permettono di cortocircuitare in qualche modo il sistema ottico dell'occhio. D'altra parte l'aliasing può avvenire nella visione periferica, poiché man mano che ci allontaniamo dalla fovea aumenta la spaziatura tra i recettori e questo non è compensato da un deterioramento sufficiente dell'immagine. Per la visione periferica comunque gli effetti negativi dell'aliasing sono attenuati dal fatto che i fotorecettori hanno una disposizione abbastanza irregolare e tale da non permettere la generazione di frequenze spurie quando vengono superati i limiti del campionamento.

### ***19.6.1 Sinusoidi spaziali.***

La nozione di sinusoidi spaziale, introdotta a proposito dei problemi del campionamento spaziale nel sistema visivo, ci ricorda l'importanza sia teorica che pratica che ha acquistato anche nel campo della visione l'analisi "armonica" introdotta per la prima volta nella scienza dal grande studioso francese Jean Baptiste Fourier. A partire dall'analisi di Fourier si può dimostrare che ogni onda periodica (o non periodica) risulta dalla somma di un numero finito o infinito di sinusoidi, la cui frequenza sia un multiplo di una componente detta fondamentale, che ha la stessa frequenza dell'onda originale (inserto 1). Di conseguenza ogni motivo spaziale può essere scomposto in una moltitudine di sinusoidi spaziali cioè di reticoli il cui profilo di illuminazione varia in modo sinusoidale secondo una direzione data. La procedura è molto semplice per delle figure monodimensionali come delle righe nere e bianche alternate, ma può essere ugualmente applicata a dei motivi complessi bidimensionali utilizzando un calcolo matematico appropriato. Entro certi limiti il sistema visivo si comporta come se fosse lineare: in detto sistema la risposta a un insieme di stimoli presentati simultaneamente è uguale alla somma algebrica delle risposte che sarebbero indotte da ciascun singolo stimolo: principio di sovrapposizione. In conseguenza di ciò, se si potessero conoscere le risposte del sistema visivo a tutte le sinusoidi spaziali comprese nella gamma delle frequenze visibili, si potrebbe predire la risposta del sistema a qualunque stimolo spaziale. La curva che misura la sensibilità di un individuo a differenti frequenze spaziali, cioè a griglie che contengono un numero variabile di cicli per grado di angolo visivo, è conosciuta col nome di curva di sensibilità-contrasto (Figura.13). Questa curva è stata ottenuta presentando a un soggetto delle griglie sinusoidali di frequenza spaziale variabile e riducendo la differenza di luminanza tra il massimo e il minimo (contrasto) fino a che il motivo diventa invisibile. Come si può constatare, si ottiene una curva a campana con una sensibilità massima per le frequenze vicine ai tre cicli per grado, e un declino rapido sia per le alte sia per le basse frequenze. Gli studi sulla visione utilizzando delle griglie sinusoidali (o dei motivi spaziali similari) apportano un'informazione più



completa sulla performance visuale dell'uomo dei test visivi correnti che si basano sulla lettura di lettere di differenti forme e dimensione, e vengono utilizzati ora anche a fini clinici. Un interesse particolare per le applicazioni mediche si è sviluppato a partire dall'osservazione che è possibile ottenere una valutazione strumentale della performance visiva, registrando le risposte elettriche globali evocate nella regione occipitale della testa dalla presentazione di motivi sinusoidali luminosi. Questa tecnica non invasiva può essere applicata anche a bambini nei primi mesi di vita e permette di mettere in evidenza eventuali deficit visivi che potrebbero necessitare di trattamenti precoci.

Intuitivamente, ci si poteva attendere un declino della capacità visiva per le alte frequenze spaziali (Fig. 13) perché diventiamo presto incapaci di determinare la presenza di un motivo striato, quando il numero delle strie in un angolo visivo dato aumenta. E' più sorprendente il fatto che la performance visiva diminuisca per le frequenze spaziali più basse. E' questa proprietà che spiega che il fatto abbastanza sorprendente per cui noi non possiamo più rilevare la presenza di un reticolo striato a bassa frequenza, quando ci avviciniamo troppo all'oggetto. Quando noi facciamo questo, la frequenza spaziale di questo reticolo sul nostro occhio diminuisce e dunque le sinusoidi del reticolo "escono" dalla nostra gamma di visibilità ottimale (Fig. 14).

### ***19.6.2 Interazioni laterali e antagonismo centro-periferia.***

Il meccanismo per il quale il sistema visivo filtra le basse frequenze contenute nell'immagine ottica è uno degli aspetti fondamentali del trattamento del segnale che sopravviene in tutti gli stadi iniziali della catena nervosa della retina. Esso è messo in azione nella retina da un gioco di interazioni laterali inibitrici tra i neuroni retinici visivi, secondo uno schema funzionale che sembra essere una proprietà abbastanza generale dei sistemi sensoriali. Come mostra la Fig. 15, la stimolazione della retina con un piccolo disco luminoso può risultare in un aumento molto netto della frequenza di scarica dei potenziali di azione di una cellula ganglionare. D'altra parte una risposta di segno opposto (cioè una diminuzione della frequenza di scarica) è ottenuta se la retina è stimolata con un anello proiettato in una regione periferica della zona centrale eccitatrice. Un disco luminoso sufficientemente grande, che copra sia la regione centrale che quella periferica, risulta così in un aumento modesto della frequenza di scarica dovuto all'interazione delle due opposte influenze provenienti dal centro e dalla periferia della zona stimolata. In linea di principio, come il caso della Fig. 15, l'inibizione della periferia non annulla completamente l'influenza del centro sui neuroni retinici, ma questo può prodursi a livello dei neuroni retinici più centrali. Intuitivamente, ci si può attendere che lo stimolo più efficace per fare scaricare una cellula come di Fig. 15 sia uno stimolo che provoca una improvvisa illuminazione nella zona del centro e concomitantemente un'oscurità nella periferia, vale a dire l'apparizione improvvisa su un fondo uniforme di un motivo che consiste in un disco di luce viva circondata da un anello scuro. In un altro tipo di cellule ganglionari, che presentano anche un antagonismo centro-periferico, ma con una polarità inversa della risposta (inibizione all'illuminazione del centro e eccitazione all'illuminazione della

periferia), lo stimolo ottimale sarà l'apparizione di un disco scuro circondato da un'area luminosa. Se utilizzassimo uno stimolo costituito da reticoli sinusoidali, ci potremmo attendere che la migliore performance di una cellula ganglionare del tipo della Fig.15, sarebbe ottenuta con una sinusoidale che abbia una frequenza spaziale vicina a quella per la quale la porzione luminosa di un ciclo corrisponderà al centro e i cicli scuri vicini alla periferia. Le sinusoidi a bassa frequenza saranno meno efficaci perché la luce di un emiciclo cadrà obbligatoriamente su una parte periferica del campo recettivo; all'inverso, delle sinusoidi di frequenze spaziali molto elevate porteranno a una stimolazione mediocre perché le aree del centro e della periferia saranno tutte e due stimulate allo stesso modo da parti chiare e scure dello stimolo. Queste predizioni sono largamente verificate dai dati sperimentali ottenuti su un certo tipo di cellule ganglionari, che sembrano funzionare in un modo abbastanza semplice mescolando i meccanismi del centro e della periferia. Questo comportamento è anche predetto dall'analisi di Fourier, che mostra che un'organizzazione del campo recettivo sotto forma di un antagonismo centro-periferico porta a un comportamento di filtraggio nel dominio delle frequenze spaziali. Si può concepire l'antagonismo centro-periferia non solo come un mezzo di filtraggio delle frequenze spaziali, ma anche come un meccanismo capace di estendere il campo operativo dei neuroni visivi e di ridurre i rischi di saturazione delle loro risposte a stimoli che non portano un grande contenuto di informazioni, come sono certamente le superfici relativamente uniformi (nelle quali predominano secondo l'analisi di Fourier le sinusoidi spaziali a bassa frequenza). Se questo meccanismo non esistesse, la risposta delle cellule ganglionari saturerebbe abbastanza rapidamente per un aumento di intensità luminosa di uno stimolo spaziale uniforme.

Dopo che fu dimostrato per la prima volta la presenza di un antagonismo centro-periferia nelle cellule ganglionari, un'organizzazione simile fu ritrovata nei campi recettivi di numerosi altri neuroni visivi, e questa fu quindi considerata come uno schema di riferimento nelle proprietà operative del sistema visivo. Nel 1969 venne trovato un antagonismo centro-periferia nelle cellule bipolari e successivamente anche nei campi recettivi dei coni della tartaruga.

### ***19.6.3 Interazioni laterali e retroattive nei coni.***

Sono stati scoperti due tipi di interazioni laterali fra i coni vicini.

- Il primo tipo di interazioni è "facilitatorio": la variazione di potenziale della membrana provocata nel cono da uno stimolo localizzato aumenta d'intensità allorché si ingrandisce lo stimolo fino a un raggio di 70  $\mu\text{m}$ . Lo stesso tipo di interazione è stata trovata in seguito nei bastoncelli, ed è stato dimostrato che essa risulta da una trasmissione diretta di un recettore a quello vicino attraverso le giunzioni comunicanti (o "gap junctions"). È stato suggerito che questa comunicazione elettrica diretta permette di "accoppiare" elettricamente i coni tra di loro (e i bastoncelli tra di loro), allo scopo di realizzare una media spaziale capace di ridurre il rumore dovuto agli avvenimenti spontanei che possono sopravvenire spontaneamente nei singoli elementi

fotorecettori vicini o essere determinati da fluttuazioni casuali del contenuto in fotoni della luce che non sono in relazione diretta con aspetti significativi dello stimolo visivo.

- Il secondo tipo di interazione presenta un carattere “inibitorio”: questa interazione (che sembra assente nei bastoncelli) apparve inizialmente come un “rimbalzo” depolarizzante. nella fase di recupero della risposta ad un disco luminoso esteso (600  $\mu\text{m}$  di raggio) sulla superficie della retina. Il confronto della risposta alla luce in un cono e in una cellula orizzontale vicina, ha suggerito che quest’ultima classe di neuroni di secondo ordine sia responsabile della depolarizzazione. del cono. Come per i coni le risposte alla luce delle cellule orizzontali. sono delle iperpolarizzazione. crescenti, ma esse necessitano dell’illuminazione di una larga superficie della retina per raggiungere ampiezze importanti (a causa della grande area sommatrice del campo recettivo, dovuta a sua volta all’esistenza di una efficace comunicazione elettrica tra cellule vicina assicurata da giunzioni di tipo comunicante). Un piccolo punto luminoso induce una risposta di debole ampiezza nella cellula orizzontale, sebbene produca simultaneamente una risposta grande nel cono (Fig. 16, stimolazione di 70  $\mu\text{m}$  di raggio). Allorché si utilizza un disco luminoso largo, la cellula orizzontale è sviluppata una risposta di grande ampiezza e il cono presenta allora, nella sua fase di recupero, un’inflessione, il cui picco coincide approssimativamente con quello della risposta delle cellule orizzontali (Fig. 16). Il fatto che le cellule orizzontali siano effettivamente responsabili della componente depolarizzante della risposta dei coni è stato poi dimostrato in esperimenti in cui l’iniezione di una corrente iperpolarizzante in una cellula orizzontale. induceva una depolarizzazione. transitoria nel cono sovrastante. A causa del carattere di ritorno all’indietro (o ricorrente) del flusso di segnale dell’antagonismo centro-periferia nei coni, si qualifica questo meccanismo come retroazione (feedback nella terminologia anglosassone)..

Successivamente si è dimostrato che la retroazione che si esercita sulle risposte dei coni poteva a volte portare a deflessioni transitorie di grande ampiezza, che danno alla risposta un carattere che somigliava a quello dei potenziali d’azione. Si è dimostrato che queste deflessioni sono in effetti dei “potenziali d’azione calcio”, vale a dire dei potenziali dovuti all’aumento rigenerativo nel cono di una conduttanza calcio attivata da un’azione sinaptica ricorrente delle cellule orizzontali. Per cercare di capire il significato funzionale di questa retromodulazione della conduttanza calcica dei coni, dobbiamo prendere in considerazione il fatto che la trasmissione tra coni e neuroni di secondo ordine è chimica, e dipende dunque dall’entrata di ioni  $\text{Ca}^{2+}$  nella terminazione sinaptica. Modulando la permeabilità calcio nella terminazione sinaptica del cono, la cellula orizzontale potrebbe dunque controllare in maniera efficace il flusso di messaggio visivo dei coni ai neuroni retinici più vicini.

#### **19.6.4 Le cellule orizzontali.**

Nella retina della tartaruga si può, secondo criteri morfologici, fare un distinzione fra cellule orizzontali che contengono un assone e cellule che non lo possiedono (Fig. 17). Nella tartaruga sembra

che ci sia un solo tipo di cellule con assone (H1), e almeno due tipi di cellule senza assone (H2 e H3), che possono essere distinte secondo criteri morfologici e tipo di contatti sinaptici che si stabiliscono. Nonostante che per forma le cellule orizzontali con assone (H1) sembrino neuroni abbastanza convenzionali, esse sono in realtà estremamente originali per molti aspetti fisiologici. Intanto esse non presentano una polarizzazione funzionale dalla regione somato-dendritica verso la terminazione assonica tipica dei neuroni delle cellule nervose classiche (che lo ricordiamo di solito ricevono l'input nella regione somato-dendritica ed emettono il loro output alla terminazione assonica) poiché queste due regioni stabiliscono indipendentemente delle connessioni nei due sensi (di input e di output con i coni). Inoltre, la parte sottile iniziale dell'assone non è capace di assicurare una comunicazione elettrica efficace tra la regione somato-dendritica e la terminazione assonica, e quindi, da un punto di vista elettrico, queste due regioni si comportano come due entità funzionali distinte. Infatti, le risposte registrate nelle due regioni della cellula differiscono per l'organizzazione dei loro campi recettivi e per altri aspetti funzionali. Le risposte registrate a livello della terminazione assonica (indicate come risposte di tipo L1) presentano campi recettivi molto grandi e la loro ampiezza aumenta col diametro dello stimolo fino a che lo stimolo non raggiunga dimensioni di molti mm. Al contrario le risposte registrate a livello del corpo cellulare (L2), raggiungono un'ampiezza massima per stimoli di circa 1mm di diametro. Queste differenze sono dovute al fatto che le terminazioni assoniche di cellule vicine sono accoppiate elettricamente attraverso numerose giunzioni comunicanti estese che assicurano una diffusione laterale facile nel loro network, mentre i corpi cellulari di neuroni vicini sono meno strettamente accoppiati, essendo le giunzioni comunicanti rare e di piccole dimensioni. Nel caso di terminazioni assoniche, l'accoppiamento è così importante che l'unità funzionale non corrisponde più alla struttura nervosa individuale visualizzata dai metodi classici dell'istologia, ma sarebbe piuttosto identificabile dall'estensione di un sincizio evidenziato da coloranti intracellulari capaci di diffondere attraverso le giunzioni comunicanti come il Giallo di Lucifero (Fig. 18).

Le differenze del campo recettivo tra il corpo cellulare e la terminazione assonica sono state utilizzate per identificare le strutture responsabili delle risposte prodotte dal meccanismo ricorrente (a retroazione, o a feed-back) dei diversi tipi cromatici di coni. Si è potuto costruire, a partire da questo studio, il diagramma funzionale illustrato dalla figura 19, che è ugualmente in accordo con gli studi istologici relativi alle connessioni tra coni e cellule orizzontali. Nel tragitto diretto, i coni rossi costituirebbero la principale afferenza alle regioni del corpo cellulare e della terminazione assonica; questo spiega che le risposte registrate a partire dall'una o dall'altra di queste regioni hanno entrambe una sensibilità massima per le luci rosse. Nel tragitto ricorrente, le terminazioni assoniche (che ricevono informazioni provenienti da coni presenti su una grande superficie della retina), sono responsabili della risposta ricorrente (a feedback) sui coni rossi, mentre i corpi cellulari sono responsabili della risposta a feedback sui coni verdi. A causa dell'azione a feedback che essi ricevono dai corpi cellulari, i coni verdi possono rispondere a una luce rossa con una depolarizzazione mentre rispondono ad una luce verde

con una iperpolarizzazione.(Fig. 20). Precisamente il campo recettivo dei coni verdi sembra costituito da tre zone concentriche:

- a) una regione centrale, la cui simulazione della luce verde porta a risposte iperpolarizzanti sia per effetto della luce diretta, sia per l'azione di accoppiamento elettrico tra coni verdi adiacenti.
- b) una regione nella periferia immediata vicina a questa zona centrale, che porta a risposte depolarizzanti alla luce rossa attraverso il tragitto ricorrente coni rossi centrali → regioni somato-dendritiche → coni verdi.
- c) una regione periferica lontana la cui stimolazione potrebbe avere un'influenza iperpolarizzante. sui coni verdi attraverso il circuito coni rossi periferici → regione della terminazione assonica → coni rossi centrali → regione somato-dendritica → coni verdi.

### **19.6.5 Feedback e antagonismo cromatico nella retina esterna.**

Oltre alla sua importanza nell'analisi dell'informazione spaziale, il feedback gioca un ruolo importante nell'elaborazione dei segnali cromatici nella retina. Gli studi recenti hanno fornito una conferma neurofisiologica alla teoria dell'antagonismo cromatico, sviluppata più di un secolo or sono dal fisiologo tedesco Hering. Questa teoria è basata su osservazioni psico-fisiologiche che indicano che certe coppie di sensazioni cromatiche sono in mutuo antagonismo da un punto di vista percettivo. Questo accade in particolare tra rosso e verde, e tra il giallo e il blu. L'aggiunta in certe proporzioni di due tipi di luci in antagonismo tenderà ad eliminare la percezione cromatica, e a produrre la sensazione di bianco, come se gli stati percettivi indotti dai due colori fossero di un segno differente. Secondo Hering esisterebbe un antagonismo analogo anche nel campo acromatico tra la sensazione di bianco e di nero.

La possibilità che questi meccanismi di percezione dei colori abbiano una base neurobiologica a livello della retina era già stata suggerita da Svaetichin, che dimostrò nel 1956 che oltre alle cellule orizzontali più comunemente registrate, che generano risposte iperpolarizzanti alla luce qualunque sia il colore, certe cellule orizzontali producono risposte iperpolarizzanti o depolarizzanti secondo il colore dello stimolo luminoso. In particolare in una classe di queste cellule (orizzontali a cromaticità rosso-verde, o CH-R/V), la risposta è iperpolarizzante con la luce verde e depolarizzante. con la luce rossa. In un altro tipo (cellule orizzontali CH-G/B), la risposta è iperpolarizzante. con la luce blu e depolarizzante. con il giallo (e con il verde, Fig. .21). Le risposte sembrano quindi corrispondere bene alle proprietà attese per i due canali cromatici antagonisti. L'espressione "tipo-luminosità", (o tipo L) è stata utilizzata per indicare invece le cellule "acromatiche", cioè le cellule orizzontali più comunemente registrate, la cui risposta non cambia di polarità allorché si cambia il colore dello stimolo (CH-L)(Fig. 19.21). Circa 30 anni dopo gli studi di Svaetichin è stato proposto che la risposta depolarizzante delle cellule cromatiche sia il risultato di un'azione a feedback selettiva per il colore tra cellule orizzontali e coni. Secondo questa teoria tutte le cellule orizzontali riceverebbero input dai coni solo attraverso

sinapsi senza cambiamento di segno. Le risposte depolarizzanti indotte da certe luci colorate nelle cellule orizzontali cromatiche sarebbero il risultato delle risposte depolarizzanti generate in coni specifici in risposta a quelle luci, attraverso il circuito a retroazione, che come abbiamo visto è basato su una sinapsi che opera un'inversione di segno nel processo di trasmissione (la risposta iperpolarizzante di una cellula orizzontale traducendosi così in una depolarizzazione dei coni). Come illustra la Fig. 22, le risposte depolarizzanti indotte nelle cellule orizzontali R/V dalle luci rosse sarebbero generate dal circuito a feedback coni rossi → cellule orizzontali L → coni verdi → cellule orizzontali R/V. Inoltre le risposte iperpolarizzanti indotte nelle cellule orizzontali R/V in risposta alle luci verdi risulterebbero da afferenze dirette da parte dei coni verdi, e produrrebbero una depolarizzazione dei coni blu (con un'azione feedback), che indurrebbe la depolarizzazione delle cellule orizzontali G/B. Infine la risposta iperpolarizzante delle cellule orizzontali G/B alla luce blu sarebbe prodotta dalla connessione diretta coni blu → cellule G/B. La maggior parte delle predizioni concernenti l'origine retroattiva delle risposte antagoniste nelle cellule cromatiche orizzontali è stata verificata sperimentalmente. Così, come suggerisce il modello, nei coni verdi, le depolarizzazioni retroattive sono prodotte preferenzialmente da luci rosse. Inoltre, il modello permette di spiegare perché le luci rosse possono indurre un'iperpolarizzazione delle cellule orizzontali G/B. Queste risposte sarebbero dovute al doppio circuito: coni rossi → cellule orizzontali L → coni verdi – cellule orizzontali R/V → coni blu → cellule orizzontali G/B. Sebbene si siano trovate presso i mammiferi, e principalmente tra i primati, delle risposte di polarità opposta secondo il colore della luce in alcuni neuroni visivi, i meccanismi alla base della visione dei colori sono certamente differenti da quelli trovati nei vertebrati inferiori, poiché le cellule orizzontali dei mammiferi non mostrano antagonismo cromatico.

### **19.7 Le cellule bipolari: risposte ON e OFF.**

Le cellule bipolari ricevono le loro afferenze principali dai fotorecettori e inviano delle proiezioni sia sulle cellule amacrine sia sulle ganglionari (Fig. 1). Esistono differenti tipi morfologici e funzionali di cellule bipolari nella retina, in particolare riguardo all'organizzazione delle connessioni sinaptiche. Un certo numero di caratteristiche comuni di risposta alla luce sono state peraltro osservate nella maggior parte dei tipi di cellule bipolari osservate. Una di queste è l'esistenza di un antagonismo molto sviluppato centro-periferia nei loro campi recettivi (Fig. 23). Questo antagonismo riflette, almeno in parte, quello che esiste a livello dei coni (conseguenza dell'azione a feedback delle cellule orizzontali), ma è anche possibile che le cellule orizzontali possano contribuire, attraverso un'azione sinaptica diretta, all'antagonismo centro-periferia delle cellule bipolari. Questo antagonismo centro-periferia trovato a livello delle cellule bipolari contribuisce, a sua volta, all'organizzazione simile del campo recettivo che si trova più lontano nella via visiva, cioè a livello delle cellule ganglionari. Un'altra caratteristica importante delle cellule bipolari è la comparsa di una dicotomia funzionale delle loro risposte alla luce, tra due classi di cellule che all'illuminazione del loro centro hanno risposte di segno

opposto. Questa proprietà è assente nei fotorecettori (che come abbiamo visto si iperpolarizzano in risposta alla luce che colpisce il centro del loro campo recettivo), ma è un tema ricorrente importante nei neuroni più centrali della retina (cellule amacrine e ganglionari), così come nei neuroni superiori del sistema visivo. In una delle due classi (cellule OFF), l'illuminazione del centro induce una risposta iperpolarizzante, simile a quella dei fotorecettori. Nell'altra (tipo ON), la luce invece depolarizza (Fig. 23). Il fatto che questa dicotomia sia presente ad un livello così iniziale del sistema visivo, ne sottolinea in qualche modo l'importanza. Per cercare di capire le ragioni di questa organizzazione, dobbiamo considerare innanzitutto il fatto che esiste una dicotomia simile nelle cellule ganglionari, cellule che come abbiamo detto sono gli elementi di uscita della retina. Al contrario delle bipolari, le ganglionari codificano l'informazione visiva sotto la forma "discreta" di una variazione della frequenza di scarica dei loro potenziali d'azione. Supponete ora di trovarvi in un ambiente moderatamente illuminato, e che una cellula ganglionare della vostra retina abbia bisogno di segnalare una diminuzione improvvisa della luminosità di una regione dello spazio. Se ci fossero solo cellule ON, il sistema non potrebbe funzionare efficacemente se non a condizione che le cellule ganglionari stiano già scaricando in maniera continua i loro potenziali d'azione quando arriva la variazione locale d'illuminazione: in questo caso una diminuzione d'illuminazione potrebbe essere segnalata da una diminuzione della frequenza di scarica di queste cellule. Peraltro ci sarebbe una limitazione importante alla velocità alla quale le cellule potrebbero segnalare uno stimolo scuro, limite determinato dalla frequenza di scarica che la cellula aveva adottato prima dello stimolo. Se, allo scopo di economizzare l'energia, la frequenza media di scarica di una cellula ganglionare ON è mantenuta per esempio attorno a 10 impulsi al secondo, allora ci sarà un periodo di incertezza di circa 100 millisecondi, dopo l'emissione di un potenziale d'azione, prima che il sistema possa sapere se un oggetto scuro sia apparso o no nel centro del campo recettivo della cellula. Utilizzando due sistemi di cellule ganglionari, uno di tipo ON e uno di tipo OFF non avremmo invece questa limitazione, in quanto quando un abbassamento del livello di luce potrebbe essere segnalato da un aumento della frequenza di scarica delle cellule OFF.

Spiegata in questo modo abbastanza plausibile l'esistenza di una dicotomia ON-OFF in cellule che emettono potenziali d'azione come le cellule ganglionari si può tentare di spiegare la presenza di una simile dicotomia in cellule a risposta graduata come le cellule bipolari. E' possibile che questo sia dovuto all'esistenza di qualche costrizione evolutiva (di cui non comprendiamo ancora il significato), che avrebbe imposto che la trasmissione sinaptica diretta cellule bipolari → cellule ganglionari si dovesse fare farsi esclusivamente attraverso sinapsi a conservazione di segno. Con una simile disposizione, il solo modo di condurre ad una dicotomia ON-OFF nelle cellule ganglionari è di dividere i due tipi di risposta a partire dalle cellule bipolari.

Il processo sinaptico per il quale sono prodotte le risposte delle cellule bipolari di tipo OFF è semplice. Come nel caso delle risposte iperpolarizzazione delle cellule orizzontali, la risposta "centro" delle bipolari OFF è dovuta alla riduzione, dovuta a sua volta dalla luce, della liberazione di un

trasmettitore del fotorecettore, che ha un'azione depolarizzante. Questo trasmettitore è il glutammato, e i recettori responsabili della risposta delle cellule OFF sono di tipo AMPA (una classe di recettori al glutammato così denominata per la sensibilità che essi mostrano per questo composto chimico, l'amino-metil-isolaxone-propionato). Il meccanismo delle cellule ON è invece più complesso. I recettori postsinaptici appartengono ad una classe poco nota di recettori al glutammato: recettori AP4 (così indicati per la loro sensibilità all'acido amino-phosphono-butirrico). Il tipo di questi meglio conosciuti fa parte dei recettori metabotropici del glutammato accoppiati alle proteine G (recettori di tipo mGluR6), e la loro attivazione modifica l'apertura di un tipo di canali ionici in modo simile a quello della fototrasduzione dei coni e dei bastoncelli: anche in questo caso, i canali implicati nella risposta delle cellule ON sono mantenuti aperti dal cGMP, e il tasso intracellulare di questo messaggero è sempre regolato dall'attività di una fosfodiesterasi. Inoltre, come nei fotorecettori, l'apertura dei canali lascia passare Na, K, Ca portando dunque la membrana ad un livello più depolarizzato. Come nei fotorecettori, il livello di cGMP nelle cellule bipolari è basso al buio. Questo accade perché il glutammato liberato abbondantemente dalle terminazioni del fotorecettore, produce, attraverso l'attivazione dei recettori AP4, un'attivazione della fosfodiesterasi, e dunque una riduzione del tasso di cGMP, accompagnato poi da una iperpolarizzazione importante della membrana. La risposta depolarizzante all'arrivo dello stimolo luminoso è provocato da un aumento del cGMP dovuto ad una riduzione della liberazione di glutammato nei fotorecettori.

Nonostante le somiglianze evidenti tra la cascata della fototrasduzione e le vie biochimiche implicate nella risposta delle cellule ON, la somiglianza scompare a livello molecolare, poiché apparentemente né le proteine G, né i canali ionici implicati sono gli stessi nei due sistemi. In particolare i canali delle cellule ON hanno una conduttanza unitaria molto più elevata di quelli dipendenti dal cGMP dei fotorecettori. I meccanismi molecolari che si basano su dei sistemi di secondi messaggeri possiedono delle capacità elevate di amplificazione del segnale. La trasmissione sinaptica del fotorecettore alla cellule ON avviene normalmente con un guadagno molto maggiore che la trasmissione alle cellule OFF. Infatti generalmente le cellule che ricevono le afferenze dei bastoncelli (i fotorecettori più sensibili) sono quelle di tipo ON. La contropartita abituale dei sistemi che utilizzano secondi messaggeri, cioè la loro lentezza, non costituisce un inconveniente serio perché andrebbe di pari passo con la lentezza dei bastoncelli. L'utilizzo dell'AP4 come utensile farmacologico *in vivo* ha permesso di verificare l'ipotesi secondo la quale le vie ON e OFF contribuirebbero alla rilevazione rispettiva dell'aumento o della diminuzione locale dell'illuminazione della retina. Per inattivare funzionalmente la via ON nei due occhi della scimmia, l'AP4 è stato iniettato nell'umor vitreo. Dopo il trattamento, la capacità dell'animale di rilevare uno stimolo visivo più chiaro del fondo appariva seriamente alterata e la latenza delle risposte aumentata, mentre non è diminuita la capacità di rilevare uno stimolo più scuro. Inoltre, gli animali trattati presentano una significativa perdita dell'attitudine a rilevare i contrasti.



### **19.8 Vie dei bastoncelli e numero di cellule differenti nella retina dei mammiferi.**

Nei vertebrati inferiori le afferenze provenienti dai coni e dai bastoncelli convergono nelle cellule bipolari, anche se qualche sottotipo di cellule bipolari può ricevere preferenzialmente dall'uno o dall'altro tipo di fotorecettori, come per esempio nei pesci o nella salamandra. Nei mammiferi, invece, le afferenze provenienti da coni e bastoncelli si separano su differenti cellule bipolari. In generale, esistono differenti sottotipi di bipolari dei coni. Un tipo particolare di questi trovati nella fovea della retina dei primati è la bipolare "midget", o nana, caratterizzata dalla sua tendenza a stabilire contatti con un solo cono. Le bipolari nane, come tutte le altre bipolari dei coni, possono essere suddivise in due varietà, corrispondenti funzionalmente ai sottotipi ON e OFF. Contrariamente a quelle dei coni, le bipolari dei bastoncelli si distinguono perché sembrano formare un solo tipo cellulare, corrispondente al tipo ON. Un'altra loro caratteristica concerne il numero. Poiché nei mammiferi il numero dei bastoncelli è maggiore di quello dei coni, ci si potrebbe attendere che le bipolari dei bastoncelli siano le più numerose, ma questo non è vero, ed è anzi vero il contrario perché le bipolari dei bastoncelli sono nettamente meno abbondanti delle bipolari dei coni. Per esempio nella retina dei conigli, le bipolari dei coni sono circa quattro volte più numerose che le bipolari dei bastoncelli, benché i coni rappresentino solo il 5% del numero totale di fotorecettori.

Un'altra differenza sorprendente tra le bipolari dei bastoncelli e quelle dei coni riguarda il modo in cui il segnale è trasmesso alle cellule ganglionari. Nella via dei coni, le cellule bipolari sono direttamente connesse alle ganglionari. La trasmissione conserva il segno a questo livello (le bipolari ON contattano le ganglionari ON, e lo stesso avviene per le OFF). Al contrario di quello che succede nel sistema delle bipolari dei coni, non c'è contatto diretto tra le bipolari dei bastoncelli e le ganglionari. Il segnale raggiunge le ganglionari attraverso un circuito complesso, il cui elemento principale è costituito da un tipo particolare di cellule amacrine, le cellule AII, con un'arborizzazione poco estesa ed una forma particolare tale da che permettere contatti sinaptici su due livelli dello strato plessiforme interno (Fig. 25). A loro volta le cellule AII non contattano direttamente le cellule ganglionari, ma lo fanno solo attraverso la mediazione delle bipolari dei coni. Infatti, le AII stabiliscono due contatti diversi in rapporto al tipo di bipolari dei coni implicata: uno con le bipolari ON attraverso delle giunzioni comunicanti situate al livello più interno dello strato plessiforme interno, l'altro con le OFF attraverso una sinapsi chimica glicinerica inibitrice situata ad un livello più esterno. Attraverso questi due tipi di contatti, la cellula AII crea una dicotomia ON-OFF nella via del segnale del bastoncello, a partire da un tipo di risposta unica delle bipolari dei bastoncelli. La cellula AII stessa produce delle risposte ON come le bipolari dei bastoncelli (essendo conservatrice di segno la sinapsi tra la bipolare dei bastoncelli e la cellula AII, come lo sono in maniera generale tutte le sinapsi delle cellule bipolari). La polarità del segnale è mantenuta tra le cellule AII e le bipolari dei coni ON, mentre essa è invertita nella sinapsi dalle cellule AII alle bipolari dei coni OFF. Si può dunque constatare che la creazione di

una dicotomia tra i tipi ON e OFF del sistema dei bastoncelli necessita l'intervento di due tappe sinaptiche supplementari, rispetto al sistema dei cono.

E' possibile che una spiegazione unica, che si basa sulla storia evolutiva della retina dei mammiferi, possa rendere conto delle varie caratteristiche inattese del sistema dei bastoncelli. Probabilmente i fotorecettori prevalenti nei mammiferi primitivi erano i cono, mentre i bastoncelli sono apparsi quando la competizione biologica ha costretto i mammiferi a nascondersi durante il giorno e ad uscire dalle loro tane solo di notte.. In queste nuove condizioni evolutive è stato essenziale sviluppare fotorecettori con grande sensibilità, cioè i bastoncelli. Con lo sviluppo di una nuova classe di fotorecettori sensibili alle luci deboli, si poneva il problema di innestare le vie dei bastoncelli su una organizzazione retinica preesistente e che era basta sul sistema dei cono. Si doveva in qualche modo corrispondere alla nuova domanda evolutiva, che aveva portato alla comparsa dei bastoncelli, senza però pregiudicare il funzionamento del sistema dei cono. Poiché con luci fioche il rumore di fondo (dovuto in parte alle fluttuazioni dei fotoni) poteva limitare la performance visiva, è stato necessario, tra le altre cose, assicurare una grande convergenza di bastoncelli sulle cellule bipolari. La media spaziale dei segnali provenienti da più recettori riduceva così il rumore di fondo. La necessità di una convergenza riduce dunque il numero totale delle bipolari dei bastoncelli. La spinta evolutiva che avrebbe obbligato il sistema ad avere un solo tipo di cellule bipolari contrasta però con la necessità di elaborazione visiva, che richiede una varietà di elementi neuronali. Per esempio un sistema che si basa su una sola polarità di risposta (solo ON o OFF) porterebbe ad un cattivo livello di prestazioni della visione a livello delle cellule ganglionari per le ragioni che abbiamo già. L'interposizione delle cellule AII rende possibile la generazione di una dicotomia funzionale ON-OFF all'arrivo alle cellule ganglionari senza necessità che vi siano due sistemi di cellule bipolari dei bastoncelli. Inoltre, il fatto che il segnale non sia direttamente trasmesso dalle AII alle ganglionari permette ai bastoncelli di sfruttare le caratteristiche preesistenti sviluppate dal sistema della via dei cono senza aumentare eccessivamente il numero dei neuroni retinici. Supponiamo infatti che nella via dei cono si sia sviluppato un sistema specializzato per la detezione del movimento. L'innesto della via dei cono sulla via dei bastoncelli realizzato dalle cellule AII permetterebbe ai bastoncelli di condividere le capacità operazioni di questo sistema senza dover sviluppare nuovi circuiti neuronali specifici.

### **19.9 Giunzioni comunicanti, dopamina e plasticità nella retina**

Abbiamo già detto che le cellule AII comunicano con le bipolari dei cono ON attraverso delle giunzioni comunicanti (gap junctions). La presenza di queste giunzioni a questo livello si può spiegare dal fatto che esse rappresentano un mezzo economico per una trasmissione rapida, con conservazione di segno e a basso rumore di fondo. Questo tipo di giunzioni esiste anche tra AII adiacenti. In questo caso permettono un flusso laterale del segnale visivo lungo il network delle cellule AII accoppiate e contribuiscono ad un aumento dell'affidabilità del processo visivo e ad una diminuzione del rumore di

fondo attraverso un meccanismo di media spaziale. Queste sinapsi del tipo gap-junctions non sono un mezzo rigido di comunicazione tra le cellule, ma sono delle sinapsi altamente modulabili, poiché la permeabilità dei loro canali giunzionali (connessoni) può essere regolata da più modulatori endogeni. Uno di questi è la dopamina, poiché questa sostanza è liberata da un tipo particolare di amacrine (o di neuroni, le cellule interplexiformi, responsabili di un segnale retroattivo dello strato plessiforme interno verso quello esterno). La liberazione di dopamina è generalmente sotto il controllo sia di un ritmo circadiano (aumenta durante il giorno), sia della luminosità (aumenta con la luce). La dopamina sembra essere un modulatore chiave del processo attraverso il quale la retina diventa adatta a lavorare da condizioni di luminosità flebile a condizioni di luce forte. E' stato dimostrato che la dopamina riduce la conduttanza delle giunzioni a più livelli della retina, in particolare tra le cellule orizzontali della retina esterna e la AII della retina interna (Fig. 26). A questi livelli la dopamina agisce fissandosi su dei recettori (tipo D1) accoppiati all'attivazione dell'adenilato ciclasi, l'enzima che sintetizza il cAMP. Il tipo di azione che la dopamina esercita a questo livello non richiede necessariamente una relazione spaziale stretta tra terminazioni sinaptiche e recettori: la dopamina influenza le giunzioni gap con un meccanismo di tipo paracrino, che permette il controllo di una funzione diffusa con un minimo di elementi di controllo (i neuroni dopaminergici sono effettivamente molto meno numerosi delle cellule orizzontali e delle AII). Attraverso quest'azione sulle giunzioni comunicanti a livello delle cellule orizzontali e delle cellule amacrine AII, la dopamina riduce la superficie del campo recettivo delle due classi di neuroni e quindi l'estensione della comunicazione laterale a questi due livelli della retina. I due meccanismi contribuiscono a trasformare il network retinico da un sistema a forte integrazione spaziale in un sistema capace di portare a termine un'analisi più discriminante dello spazio visivo. Il primo tipo di performance è preferibile nelle condizioni di luce debole, cioè nelle condizioni dominate dal bisogno di un massimo di sensibilità e di una protezione massima contro il rumore dovuto alle fluttuazioni dei fotoni; queste due esigenze sono incompatibili con un comportamento fortemente discriminante. Il secondo tipo di performance sarebbe più adatto a condizioni di luce più viva, per le quali le esigenze di sensibilità e di protezione contro il rumore sono minori, mentre il valore adattativo della performance visiva è fortemente sotto la dipendenza di un'efficace discriminazione spaziale (questo è un altro aspetto del problema del conflitto tra selettività e sensibilità).

### **19.10 Le cellule amacrine e ganglionari: molti tipi, molte funzioni.**

Ogni volta che abbiamo parlato dei neuroni degli strati esterni della retina (fotorecettori, cellule orizzontali e bipolari), abbiamo visto che tipi diversi di cellule possono essere distinti in base a criteri morfologici e funzionali all'interno di una classe data. La varietà dei tipi di cellule arriva d'altra parte ad un livello stupefacente per i neuroni della retina interna, in particolare per le cellule amacrine. Secondo dei criteri morfologici, si distingue un numero importante di tipi di cellule amacrine (fino a 20-40 a seconda delle specie), e questo numero è verosimilmente destinato ad aumentare con lo studio della

retina, tenuto conto del fatto che solo una molto piccola frazione dei neuroni della retina interna è stata identificata e classificata attualmente. Un punto importante che ha potuto essere rilevato dagli studi morfologici è che la maggior parte dei sottotipi cellulari differenti identificati costituisce dei mosaici indipendenti, che coprono tutta la superficie della retina, come se esse campionassero il messaggio visivo proveniente dalla retina esterna in maniera indipendente (Wässle e altri, 1981). Le differenze tra cellule, rilevate dagli studi morfologici, sono confermate da studi istologici e funzionali. In particolare, i differenti tipi di cellule amacrine possono essere distinte sulla base della loro associazione specifica ad un neurotrasmettitore o neuropeptide particolare (il numero e la varietà di queste sostanze nella retina arriva praticamente al livello osservato nel cervello). Secondo criteri morfologici, le cellule amacrine differiscono per forma (Fig. 27), posizione, tipo e livello di stratificazione dei loro prolungamenti nello strato plessiforme interno e densità cellulare. Per quanto riguarda la grandezza e il numero di queste cellule, troviamo ad un estremo le cellule amacrine AII della retina dei mammiferi, che hanno un albero dendritico molto ridotto (meno di 50  $\mu\text{m}$  di diametro) e che sono abbondantemente rappresentate attraverso la superficie della retina (migliaia di cellule per millimetro quadrato) e, all'altro estremo, le cellule amacrine dopaminergiche e qualche cellula GABAergica (per esempio, le cellule chiamate A20), che hanno dei diametri di alberi dendritici dell'ordine del millimetro, e densità cellulari che possono scendere anche fino a 10-20 cellule per  $\text{mm}^2$ . Le cellule amacrine contattano normalmente le bipolari, le ganglionari e anche altre amacrine. Nella maggior parte dei casi la sinapsi tra bipolari e amacrine è reciproca, cioè l'amacrina fa una sinapsi di ritorno sulla bipolare dalla quale riceve l'afferenza. Le AII sono l'eccezione alla regola poiché in generale non stabiliscono connessioni reciproche con le loro bipolari afferenti (bipolari dei bastoncelli). Un altro tipo sinaptico trovato spesso nelle amacrine è la sinapsi in serie, per la quale amacrine e bipolari sono connesse con dei contatti chimici.

Amacrina significa letteralmente senza assone, e, sebbene queste cellule abbiano la facoltà di emettere potenziali d'azione, esse sono paragonabili alle orizzontali per il fatto che non presentano una polarizzazione chiaramente identificabile del segnale elettrico lungo la loro arborizzazione dendritica. Solo in certi casi si presume che il segnale sia ricevuto a livello del dendrite prossimale, e si propaghi verso la parte più distale dell'albero dendritico. Per alcune cellule amacrine aventi un campo dendritico esteso con arborizzazioni fini, è stato suggerito che i loro differenti compartimenti possano lavorare in maniera indipendente, come avviene già nelle orizzontali. Questa disposizione potrebbe permettere alla cellula di realizzare dei trattamenti locali di informazione, e questo potrebbe spiegare la genesi di certe risposte complesse a livello delle ganglionari.

Un'altra proprietà delle amacrine, è la colocalizzazione frequente di differenti trasmettitori all'interno di uno stesso tipo cellulare. E' il caso delle amacrine a forma di stella ("starburst"), che contengono sia l'acetilcolina sia il GABA. Si pensa che queste cellule esercitino sia un'azione eccitatrice (colinergica) che una inibitrice (GABAergica) sulle cellule bersaglio, e che, attraverso il gioco di un

ritardo appropriato tra queste due azioni opposte, possano fornire l'influenza sinaptica necessaria alla genesi della selettività al movimento e la direzione di certe classi di ganglionari.

La concezione della funzione visiva che si trae da questa osservazione di una grande varietà di sistemi cellulari, in particolare nella retina interna, è che l'immagine visiva deve essere analizzata in parallelo da numerosi network operazionali, ciascuno dei quali è capace di generare e di trasmettere differenti rappresentazioni del mondo visivo, in rapporto con le differenti caratteristiche dell'informazione provenienti dall'ambiente. Questo arrangiamento permette di convogliare, attraverso vie relativamente indipendenti, i differenti aspetti dell'informazione visiva verso differenti regioni del sistema nervoso e fornirebbe la base morfo-funzionale di un'analisi in parallelo dell'informazione sensoriale.

### ***19.11 Le cellule ganglionari e il trattamento parallelo nel sistema visivo.***

La nozione di analisi in parallelo è apparsa per la prima volta dallo studio delle differenti classi di ganglionari, distinte a seconda della grandezza, della velocità di conduzione degli assoni, del tipo di connessione stabilita, delle caratteristiche della risposta alla luce. Nella retina dei mammiferi è presente una dicotomia fondamentale tra grosse cellule aventi alberi dendritici molto estesi (in contatto con un gran numero di cellule bipolari) e grandi assoni, e piccoli neuroni aventi piccole arborizzazioni e piccoli assoni. Nel gatto gli elementi del primo tipo sono stati denominati cellule alfa o Y, mentre quelli del secondo beta o X (Fig. 28). Nella scimmia si indicano generalmente due diverse classi con i nomi di neuroni magnocellulari e parvocellulari. Nei due sistemi, le cellule ganglionari esistono nelle loro varietà ON e OFF. Gli elementi del sistema alfa hanno dei campi recettivi relativamente grandi, e producono generalmente risposte fasiche solo all'inizio e alla fine della presentazione dello stimolo luminoso. Rispondono molto bene anche alle variazioni rapide di intensità luminosa, mentre sono poco sensibili agli stimoli costanti (cellule brisk-transient, Fig. 28). Inoltre, sono molto sensibili al contrasto spaziale dello stimolo, poiché anche una differenza di contrasto spaziale dall'1 al 5 % nell'illuminazione del loro campo recettivo è sufficiente ad indurre una risposta rilevabile. D'altra parte, confrontati alle cellule beta (o sistema parvocellulare nei primati), questi neuroni sembrano poco sensibili alle variazioni fini dei motivi spaziali (per esempio delle sinusoidi ad alta frequenza), e si comportano dunque come dei detettori di contrasto soprattutto nella gamma di basse frequenze spaziali. La minore performance del sistema alfa nell'analisi dei reticoli spaziali fini si spiega anche in parte per il minor numero di elementi presenti in confronto al sistema beta. D'altra parte, in rapporto al sistema magnocellulare, i neuroni parvocellulari sono meno adatti a seguire delle variazioni temporali rapide dello stimolo luminoso.

Una differenza importante tra i due sistemi sta nella selettività al colore della risposta alla luce. Anche negli animali che hanno una buona visione dei colori, come i primati, la risposta dei neuroni magnocellulari risulta essere poco sensibile al colore dello stimolo, e questo è in contrasto con la forte

selettività per i colori dei neuroni parvocellulari. Esistono dati sperimentali che dimostrano molto chiaramente che la visione dei colori nei primati dipende in modo critico dal sistema parvocellulare.

La presenza di un antagonismo cromatico nelle risposte alla luce dei neuroni visivi della scimmia è conosciuto da diversi decenni, in particolare fin dai lavori di De Valois (1965) e di Wiesel e Hubel (1966) nel corpo genicolato laterale, ma è solo più recentemente che il possibile meccanismo di questo antagonismo è stato delucidato sperimentalmente nella retina dei mammiferi. Nel corso dei loro studi, Wiesel e Hubel avevano trovato due tipi di cellule ad antagonismo cromatico nel nucleo parvocellulare del corpo genicolato laterale. Nel primo tipo, l'opposizione cromatica presentava ugualmente una componente spaziale: una cellula eccitata da uno stimolo rosso nel centro del suo campo recettivo, era in questo caso inibita da uno stimolo verde nella periferia. In un altro tipo di cellule, l'antagonismo era puramente cromatico; la cellula eccitata da uno stimolo di un colore dato era allora inibita da uno stimolo di un altro colore, indipendentemente dalla sua posizione sulla retina (l'antagonismo era di tipo rosso/verde in alcune cellule e blu/giallo in altre, Fig. 29). A differenza dei neuroni parvocellulari, nei magnocellulari c'era un antagonismo spaziale ma non cromatico. Come abbiamo già detto (19.6.5 Fig. 21), nei vertebrati inferiori, l'antagonismo cromatico è presente dalle cellule orizzontali, e, a questo livello, è stato dimostrato che questo dipende dall'esistenza di connessioni dirette selettive per il colore e di connessioni a feedback tra coni e cellule orizzontali. Si è quindi presunto un meccanismo simile per i primati, ma ciò non è ancora stato dimostrato. E' possibile però che le orizzontali contribuiscano a creare un antagonismo cromatico a livello del sistema particolare delle bipolari nane della fovea dei primati.

L'insieme delle caratteristiche del sistema alfa (magnocellulare) e beta (parvocellulare) suggeriscono che i due siano implicati in due aspetti differenti del trattamento della visione. Il sistema magnocellulare permetterebbe di segnalare, con un breve ritardo (grazie al grande diametro degli assoni e quindi alla loro conduzione veloce), delle variazioni rapide di luce, e sarebbe implicato nella rilevazione degli aspetti più globali e meno discriminativi del messaggio visivo (tanto nel dominio spaziale che in quello cromatico). Al contrario, il parvocellulare percepisce i dettagli spaziali e cromatici più fini, ma sembra meno implicato nelle variazioni rapide di luce. Lungo il loro tragitto verso la corteccia visiva, le proiezioni dei neuroni magnocellulari si connettono a livello degli strati specifici dei corpi genicolati laterali (gli strati magnocellulari), strati indipendenti da quelli destinati al sistema parvocellulare. Infatti, magno- e parvo- facevano inizialmente riferimento alla grandezza dei neuroni dei corpi genicolati, e non delle cellule retiniche. Queste informazioni, trasmesse dai due sistemi, rimangono parzialmente isolate lungo il tragitto verso la corteccia visiva. Infatti aree corticali differenti sono implicate rispettivamente nell'analisi del movimento e dei dettagli spaziali fini, e del colore. Nell'uomo, una lesione di un'area particolare del lobo temporale porta ad una perdita selettiva della visione dei colori (acromatopsia), mentre lesioni di altre aree può portare a perdita selettiva della percezione del movimento.

Se i diversi elementi dell'informazione visiva sono separati a livello della retina e sono trasportati in maniera indipendente verso regioni corticali diverse, allora la risposta di uscita della retina non può più essere considerata come una semplice replica nervosa del mondo visivo, con una corrispondenza fotografica punto a punto tra l'immagine ottica e la rappresentazione nervosa.

Una concezione fotografica della funzione retinica ha dominato gli studi passati della visione. Ma se l'occhio e le vie visive si limitassero a trasmettere alla corteccia visiva una semplice e fedele copia nervosa dell'immagine ottica non avremmo compiuto un gran progresso nel processo visivo andando dalla retina alla corteccia, poiché avremmo semplicemente portato l'immagine dal mondo esterno al mondo interno e ne avremmo cambiato il modo di codificazione (da ottico a neurale). Avremmo allora bisogno di un altro occhio nel nostro cervello per "vedere" l'immagine nervosa della corteccia visiva, ed estrarne l'informazione pertinente. Contrariamente ad una concezione tradizionale, secondo la quale l'acquisizione e l'interpretazione dei segnali sensoriali sono processi totalmente indipendenti, che hanno luogo rispettivamente in strutture periferiche e centrali del sistema nervoso, gli studi moderni mostrano che gli aspetti dell'informazione visiva vengono realizzati a livelli assolutamente iniziali del sistema sensoriale, come abbiamo cercato di mostrare fino adesso.

## **BIBLIOGRAFIA**

### **LIBRI**

- Archer S. The outer retina. In: *Molecular biology of visual pigments*, edited by Djamgoz, M.B.A., Archer, S.N. et Vallerga, S. London: Chapman and Hall, 1995 ; p. 79-131.
- Barlow HB et Mollon JD. *The senses*, Cambridge : Cambridge University Press, 1982.
- Bekesy G. *Experiments on Hearing* New York : McGraw-Hill, 1960.
- De Valois RL et De Valois KK. *Spatial vision*, New York - Oxford:Oxford University Press - Clarendon Press, 1990 ; p. 1-381.
- Gouras P. *Color Vision* dans: Kandell E R, Schwartz J H et Jessell T M. *Principles of Neural Science*, Prentice-Hall, 1991 ; p. 467-480.
- Hering E. *Outlines of a theory of the light sense* (Translated by Hurvich and Jameson, English edition published in 1964 par Cambridge, Massachusetts:Harvard University Press) 1878.
- Piccolino M et Neyton J. The feedback effect from luminosity horizontal cells to cones in the turtle retina: a key to understanding the response properties of the horizontal cells. In: *The S-potential*, edited by Laufer, M. and Drujan, B.D. New York: A.R.Liss, 1982 ; p. 161-179.

- Piccolino M. et Witkovsky P. Local circuits in the distal retina of vertebrates. In: *Comparative Physiology of Sensory Systems*, Edts by Bolis L, Keynes RD et Maddrell SHP. Cambridge: Cambridge University Press, 1984, p. 371-404.
- Piccolino M. Cross-talk between cones and horizontal cells through the feedback circuit in the vertebrate retina. In: *Neurobiology and clinical aspects of the vertebrate outer retina*, Edts by Djamgoz MBA, Archer S et Vallerga S. London: Chapman and Hall, 1995 ; p. 221-248.
- Yarbus AL. *Eye movements and vision*, New York, Plenum Press, 1967.

## **ARTICOLI DI RASSEGNA**

- Attwell D. Ion channels and signal processing in the outer retina. *J. Exp. Physiol.* 1986 ; 71 : 497-536.
- Cervetto L et Piccolino M. Processing of visual signals in vertebrate photoreceptors. *Arch. It. Biol.* 1982 ; 12 : 242-270.
- Koutalos Y et Yau KW. Regulation of sensitivity in vertebrate rod photoreceptors by calcium. *Trends Neurosci.* 1996 ; 9 : 73-80.
- Masland RH. The functional architecture of the retina. *Sci. Am.* 1986; 254: 102-111.
- McNaughton PA. Light response of vertebrate photoreceptors. *Physiol. Rev.* 1990 ; 70 : 847-884.
- McNaughton PA. Rods, cones and calcium. *Cell Calcium* 1995 ; 18 : 275-284.
- Merigan WH et Maunsell JHR. How parallel are the primate visual pathways? *Annu. Rev. Neurosci.* 1993 ; 16: 369-402.
- Piccolino M. The feedback synapse from horizontal cells to cone photoreceptors in the vertebrate retina. *Progr. Retin. Eye Res.* 1995 ; 14/1 : 141-196.
- Schiller PH. The ON and OFF channels of the visual system. *TINS* 1992 ; 15 : 86-92.
- Schiller PH et Logothetis NK. The color-opponent and broad-band channels of the primate visual system. *TINS* 1990 ; 13 : 392-398.
- Shiells R et Falk G. Signal transduction in retinal bipolar cells. *Progr. Retin. Eye Res.* 1995 ; 14/1 : 223-248.
- Sterling P. Microcircuitry of the cat retina. *Annu. Rev. Neurosci.* 1983 ; 6 : 149-185.
- Sterling P, Freed M et Smith RG. Microcircuitry and functional architecture of the cat retina. *TINS.* 1986 ; 9 : 186-192.
- Wässle H et Boycott BB. Functional architecture of the mammalian retina. *Physiol. Rev.* 1991 ; 71 : 447-480.
- Williams DR. Seeing through the photoreceptor mosaic. *TINS* 1986 ; 9 : 193-198.
- Young RW. Visual cells. *Sci. Am.* 1970 ; 223 : 81-91.

## **ARTICOLI**

- Barlow HB. Summation and inhibition in the frog's retina. *J. Physiol.* 1953 ; 119 : 69-88.
- Baylor DA, Fuortes MGF et O'Bryan PM. Receptive fields of cones in the retina of the turtle. *J. Physiol.* 1971 ; 214 : 265-294.
- Bekegy G. Zur theorie des Hörens: Die Schwingungsform der Basilmembrane. *Physik. Z.* 1928 ; 29 : 793-810.



- Boycott BB et Wässle H. The morphological types of ganglion cells of the domestic cat's retina. *J. Physiol.* 1974 ; 240 : 397-418.
- Cajal SR. La Rétine des Vertébrés. *La Cellule.* 1893 ; 9 : 121-246.
- Campbell W et Robson JG. Application of Fourier analysis to the visibility of gratings. *J. Physiol.* 1968 ; 197 : 551-566.
- Cervetto L, Lagnado L, Perry RJ, Robinson DW et McNaughton PA. Extrusion of calcium from rod outer segments is driven by both sodium and potassium gradients. *Nature* 1989 ; 337 : 740-743.
- Dacey DM, Lee BB, Stafford DK, Pokorny J et Smith VC. Horizontal cells of the primate retina: cone specificity without spectral opponency. *Science* 1996 ; 271 : 656-659.
- De Valois RL. Analysis and coding of color vision in the primate visual system. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1965 ; 30 : 567-579.
- Enroth-Cugell C et Robson JG. The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat. *J. Physiol.* 1966 ; 187 : 517-552.
- Fuortes MGF et Simon EJ. Interactions leading to horizontal cell responses in the turtle retina. *J. Physiol.* 1974 ; 240 : 177-198.
- Hampson ECGM, Vaney DI et Weiler R. Dopaminergic Modulation of Gap Junction Permeability Between Amacrine Cells in Mammalian Retina. *J. Neurosci.* 1992 ; 12 : 4911-4922.
- Hartline HK. Inhibition of activity of visual receptors by illuminating nearby retinal areas in the *Limulus* eye. *Federation Proc.* 1949 ; 8 : 69.
- Kaneko A. Physiological and morphological identification of horizontal, bipolar and amacrine cells in goldfish retina. *J. Physiol.* 1970 ; 207 : 623-633.
- Kolb H et Nelson R. Rod pathways in the retina of the cat. *Vision Res.* 1983 ; 23 : 301-312.
- Kuffler SW. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *J. Neurophysiol.* 1953 ; 16 : 37-68.
- Leeper HF. Horizontal cells of the turtle retina-I. Light microscopy of Golgi preparations. *J. Comp. Neurol.* 1978a ; 182 : 777-794.
- Leeper HF. Horizontal cells of the turtle retina-II. Analysis of interconnections between photoreceptors and horizontal cells by light microscopy. *J. Comp. Neurol.* 1978 b ; 182 : 795-810.
- McNaughton PA, Cervetto L et Nunn BJ. Measurement of the intracellular free calcium concentration in salamander rods. *Nature* 1986 ; 322 : 261-263.
- Meister, Lagnado L, Baylor DA. Concerted signaling by retinal ganglion cells. *Science* ; 1995 ; 270 : 1207-1210.
- Merigan WH, Byrne CE et Maunsell JHR. Does primate motion perception depend on the magnocellular pathway. *J. Neurosci.* 1991 ; 11 : 3422-3429.
- Nawy S et Jahr CE. Suppression by glutamate of cGMP-activated conductance in retinal bipolar cells. *Nature* 1990 ; 346 : 269-271.
- Neyton J, Piccolino M et Gerschenfeld H. Involvement of small-field horizontal cells in feedback effects on green cones of turtle retina. *PNAS* 1981 ; 78 : 4616-4619.
- O'Malley M et Masland RH. Co-release of acetylcholine and gamma-aminobutyric acid by a retinal neuron. *PNAS* 1989 ; 86 : 3414-3418.

- Piccolino M et Gerschenfeld HM. Characteristics and ionic processes involved in feedback spikes of turtle cones. Proc. R. Soc. Lond. [Biol. ] 1980 ; 206 : 439-463.
- Piccolino M, Neyton J et Gerschenfeld HM. Decrease of gap junction permeability induced by dopamine and cyclic adenosine 3':5'-monophosphate in horizontal cells of turtle retina. J. Neurosci. 1984 ; 4 : 2477-2488.
- Saito HA. Morphology of physiologically identified X-, Y-, and W-type retinal ganglion cells of the cat. J. Comp. Neurol. 1983 ; 221 : 279-288.
- Sandell JH et Masland RH. A system of indoleamine-accumulating neurons in the rabbit retina. J. Neurosci. 1986 ; 6 : 3331-3347.
- Schmidt MM, Humphrey MF et Wässle H. Action and localization of acetylcholine in the cat retina. 1987 ; 58 : 997-1015
- Shiells RA et Falk G. Glutamate receptors of rod bipolar cells are linked to a cyclic GMP cascade via a G-protein. Proc. R. Soc. Lond. [Biol. ] 1992 ; 242: 91-94.
- Slaughter MM et Miller RF. An excitatory amino acid antagonist blocks cone input to sign-conserving second-order retinal neurons. Science 1983 ; 219 : 1230-1232.
- Stell WK, Lightfoot DO, Wheeler TG et Leeper HF. Goldfish retina: functional polarization of cone horizontal cell dendrites and synapses. Science 1975 ; 190 : 989-990.
- Strettoi E, Raviola E et Dacheux RF. Synaptic connections of the narrow-field, bistratified rod amacrine cell (AII) in the rabbit retina. J. Comp. Neurol. 1992 ; 325 : 152-168.
- Strettoi E et Masland RH. The organization of the inner nuclear layer of the rabbit retina. J. Neurosci. 1995 ; 15 : 875-888.
- Svaetichin G. Spectral responses from single cones. Acta Physiol. Scand. 1956 ; 39 (Suppl. 134) : 17-46.
- Teranishi T, Negishi K et Kato S. Regulatory effect of dopamine on spatial properties of horizontal cells in carp retina. J. Neurosci. 1984 ; 4: 1271-1280.
- Tomita T. Electrophysiological study of the mechanisms subserving color coding in the fish retina. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 1965 ; 30 : 559-566.
- Wässle H, Boycott BB et Illing RB. Morphology and mosaic of on- and off-beta cells in the cat retina and some functional considerations. Proc.R.Soc.Lond.[Biol.] 1981 ; 212 : 177-195.
- Wässle H, Grünert U, Röhrenbeck J et Boycott BB. Retinal ganglion cell density and cortical magnification factor in the primate. Vision Res. 1990 ; 30 : 1897-1911.
- Werblin F et Dowling JE. Organization of the retina of the mudpuppy, *Necturus maculosus* II Intracellular recording. J. Neurophysiol. 1969 ; 32 : 339-355.
- Wiesel TN et Hubel DH. Spatial and chromatic interactions in the lateral geniculate body of the rhesus monkey. J. Neurophysiol. 1966 ; 29 : 1115-1156.

## **Didascalie della Figure**

**Fig. 1. L'occhio e la retina.** La retina è la membrana più interna della parete dell'occhio. Co la sua superficie più interna essa è in contatto con l'umor vitreo che riempie il globo oculare e con la sua superficie esterno con l'epitelio pigmentato e la membrana corioidea. Notare come la luce debba attraversare diversi strati cellulari e sinaptici prima di arrivare ai fotorecettori, con e bastoncelli, poiché queste cellule sono localizzate nella parte più esterna della struttura della retina.

**Fig. 2. Registrazione dei movimenti dello sguardo nel corso dell'osservazione della foto di un viso.** Notare come lo sguardo si attardi più sulle zone di transizione più netta della luminanza (occhio, bocca, naso) mentre esplora meno frequentemente le parti più uniformi del viso, come guance e capelli.

**Fig. 3. Perdita di visibilità di una immagine stazionaria.** Se guardate questa immagine dalla distanza di circa 30 cm cercando di mantenere lo sguardo il più possibile immobile, fissando la parte centrale del cerchio dopo circa 30-60 secondi vedrete un disco uniforme e non distinguere più la parte luminosa centrale. L'immagine riapparirà appena tornerete a muovere gli occhi. L'esperimento riuscirà più facilmente se utilizzerete un solo occhio (tenendo l'altro coperto con una mano) e se l'intensità della luce nell'ambiente è piuttosto basso. L'immagine è stata studiata in modo che la transizione dalla parte scura periferica verso la parte chiara centrale avvenga in modo non brusco cosicché i piccoli movimenti involontari dell'occhio non portino a modificazioni dell'immagine retinica tali da stimolare efficacemente i neuroni visivi.

Da De Valois et De Valois, 1990.

**Fig. 4. Esperimento di Purkinje.** Se muovete rapidamente una piccola fonte luminosa (per esempio una piccola lampadina tascabile) presso l'angolo dell'occhio, dopo qualche secondo potrete vedere il profilo dei vostri vasi retinici. Per un miglior successo dell'esperimento dovete voltare l'occhio verso il lato opposto rispetto a quello da cui proviene la luce, e portare lo sguardo verso una superficie uniforme.

**Fig. 5. Confronto tra le risposte indotte da una modificazione brusca di illuminazione su due modelli di fotorecettori, uno a risposta rapida e l'altro a risposta lenta.** La risposta del fotorecettore rapido è dominata dalle fluttuazioni dovute alla natura stocastica dell'emissione dei fotoni.

Al contrario la modificazione determinata dall'illuminazione è più evidente nella risposta del fotorecettore lento, nonostante che la sua cinetica sia molto più lenta di quella dello stimolo. Per semplificare si è supposto che i due tipi di fotorecettori rispondano alla luce con una depolarizzazione.

**Fig. 6. Svantaggi di un sistema di detezione dei colori basato su un gran numero di fotorecettori, ciascuno con banda spettrale stretta.** La probabilità che un fotorecettore di questo tipo produca una risposta sarebbe molto bassa a causa della debole probabilità che un fotorecettore di questo tipo avrebbe la frazione dei fotoni che cade esattamente nell'ambito della sua banda spettrale. (A.). Un sistema basato su un piccolo numero di fotorecettori con una banda spettrale larga avrebbe una migliore sensibilità in ragione del maggior numero di fotoni che ciascun fotorecettore potrebbe assorbire (B).

**Fig. 7. Ambiguità della risposta cromatica di un sistema basato su un solo recettore a banda spettrale ampia.** Teoricamente si potrebbe produrre la stessa risposta di quella prodotta da uno stimolo di una determinata intensità alla lunghezza d'onda ottimale utilizzando uno stimolo di intensità doppia ad una lunghezza d'onda in cui la sensibilità sia due volte più bassa (A). L'ambiguità può essere rimossa se il sistema comprende due tipi diversi di fotorecettori con curve spettrali che si sovrappongono in parte, dal momento che i due stimoli produrrebbero risposte diverse nei due tipi di fotorecettori.

**Fig. 8. L'esperimento di Mariotte.** Non distinguerete più l'immagine della testa del personaggio se fisserete la croce con l'occhio destro (tenendo il sinistro chiuso). Se la distanza tra la croce e la testa sarà di 15 cm nella vostra immagine allora dovrete guardarla dalla distanza di poco più di 50 cm perché la testa scompaia. Potrete, se volete far scomparire la testa di una persona davanti a voi se da una distanza di circa 4 metri osserverete con l'occhio destro un'altra persona situata a circa 1 metro alla sua sinistra.

**Fig. 9. Struttura tipica del segmento esterno di un bastoncello e di un cono.** Le molecole del pigmento visivo sono contenute ad una concentrazione elevatissima nelle strutture membranarie specializzate che costituiscono i segmenti esterni dei fotorecettori. Notare come nei bastoncelli queste strutture assumano la forma di sacchi o dischi completamente separati dalla membrana plasmatica esterna tranne che alla base del segmento esterno, mentre nei coni vi è una evidente continuità tra membrana plasmatica e i dischi per tutta l'estensione del segmento esterno. Da tener presente che oltre al pigmento i segmenti contengono tutto l'apparato molecolare ed enzimatico necessario al processo

della fototrasduzione e questo spiega la possibilità che segmenti esterni possano rispondere alla luce anche quando sono completamente separati dal resto della cellula.

Da Young, 1970.

**Fig. 10. Risposte alla luce registrate in un cono della retina di tartaruga (A) e in un bastoncello della retina di rospo (B).** Ognuna delle risposte illustrate è stata ottenuta aumentando progressivamente l'intensità di un fattore 4 ad ogni stimolazione successiva, a partire da uno stimolo in grado di evocare una risposta minimale. Nel caso del cono questa risposta minimale è dovuta all'attivazione di circa 50 molecole di fotopigmento, mentre nel caso del bastoncello sono solo quattro molecole ad essere attivate con lo stimolo più debole.

**Da Cervetto e Piccolino, 1982.**

**Fig. 11. Risposte alla luce indotte nei fotorecettori e nelle cellule postsinaptiche che intervengono ai primi stati del trattamento dell'informazione visiva della retina.** In assenza di luce il fotorecettore (un cono nel pannello A) è in uno stato di depolarizzazione e libera in modo continuo un trasmettitore sinaptico (glutammato) che ha un'azione depolarizzante sulla cellula orizzontali (B), e sulla cellula bipolare OFF, ed invece un'azione iperpolarizzante nella cellula bipolare ON. Quando la luce colpisce la retina, il fotorecettore si iperpolarizza e la liberazione del trasmettitore diminuisce. Questo porta ad una iperpolarizzazione della cellula orizzontale e della cellula bipolare OFF e ad una depolarizzazione della bipolare ON.

Da Piccolino (non pubblicato)

**Fig. 12. Effetto di "aliasing" causato da un campionamento con un numero insufficiente di captatori.** La stimolazione prodotta nel gruppo di captatori illustrati in basso sarebbe identica per le due onde sinusoidali di alta e bassa frequenza. L'insieme di captatori con la spaziatura indicata permetterebbe il campionamento corretto dell'onda a bassa frequenza ma non dell'onda a frequenza più alta.

Da Williams, 1986.

**Fig. 13. Curva di sensibilità al contrasto che definisce le proprietà di filtraggio spaziale del sistema visivo umano.** La curva illustrata è stata ottenuta presentando al soggetto dei reticoli spaziali contenenti delle sinusoidi spaziali. La differenza relativa di luminanza spaziale tra la parte più chiara e la parte più scura di queste sinusoidi (cioè il contrasto) viene ridotta fino a che la sinusoidi

diviene invisibile. Si ripete la procedura con sinusoidi di diversa frequenza spaziale. Per ogni frequenza spaziale i punti messi in grafico rappresentano il contrasto corrispondente alla soglia minima di rilevazione della sinusoidale. La sensibilità ottimale del sistema visivo dell'uomo corrisponde a delle frequenze di circa 3 cicli per grado di angolo visivo.

Da Campbell et Robson, 1968.

**Fig. 14. Bassa visibilità di sinusoidi spaziali a bassa frequenza spaziale.** Se si osserva da una distanza molto piccola questa figura, la frequenza spaziale dell'immagine che si forma sulla retina cade nella alla zona di scarsa visibilità nella curva di sensibilità ala contrasto (Fig. 13) e il reticolo sinusoidale diventa allora invisibile. Se ci si allontana invece la sensibilità aumenta progressivamente fino a raggiungere un massimo quando la distanza è tale che si formano circa tre cicli completi della sinusoidale in ciascun grado di angolo visivo (un grado di angolo visivo corrisponde all'incirca ad un centimetro osservato dalla distanza di 57 cm).

**Fig. 15. Campo recettivo di una cellula ganglionare della retina.** La retina viene stimolata da un piccolo disco luminoso (A), da un anello di luce concentrico (B) e da un grosso disco luminoso che copre la totalità del campo recettivo (C).

Da Kuffler, 1953.

**Fig. 16. Scoperta del circuito a retroazione (a "feed-back") nel campo recettivo dei coni della retina di tartaruga.** Confronto tra le tracce di potenziale registrate simultaneamente in un cono (C) ed in una cellula orizzontale (H) in risposta ad un lampo di luce che copre un'area circolare di 70 o 600  $\mu\text{m}$  di raggio. Nel corso della fase di recupero la risposta del cono alla stimolazione col disco luminoso mostra un "rimbalzo" depolarizzante che corrisponde all'incirca al picco della risposta della cellula orizzontale.

Da Baylor *et al.*, 1971.

**Fig. 17. Cellule orizzontali della retina di tartaruga colorate col metodo di Golgi.** Sono illustrate una cellula con assone (H1) e due cellule senza assone (H2 e H3). Le due cellule senza assone corrispondono a due tipi funzionali diversi.

Da Leeper, 1978a.

**Fig. 18. Sincizio delle terminazioni assoniche delle cellule orizzontali H1 della retina di tartaruga.** Un colorante fluorescente, il Giallo di Lucifero, è stato iniettato con un elettrodo intracellulare in una singola terminazione assonica. Esso è diffuso verso le terminazioni assoniche vicine attraverso le giunzioni comunicanti (“gap-junctions”) ed ha colorato anche i corpi cellulari corrispondenti per diffusione retrograda dalle terminazioni assoniche.

Da Piccolino, Neyton e Gerschenfeld, 1984.

**Fig. 19. Schema delle interazioni sinaptiche tra coni e terminazioni assoniche (H1-TA) e corpi cellulari (H1-CC) delle cellule orizzontali H1 della retina di tartaruga.** I segni + e - indicano rispettivamente sinapsi con conservazione di segno e sinapsi con inversione di segno. Lo spessore dei tratti che descrivono il flusso di segnale nella via coni - cellule orizzontali indica il peso relativo delle afferenze che raggiungono le due regioni della cellula orizzontale. Le popolazioni dei coni rossi centrali e periferici sono rispettivamente le popolazioni di coni all'interno o all'esterno di una regione retinica circolare di circa 1 mm di diametro.

Da Neyton, Piccolino et Gerschenfeld, 1981.

**Fig. 20. Risposte di polarità opposta indotte in un cono verde dalla stimolazione con luce verde o rossa.** Le registrazioni sono fatte con elettrodi intracellulari e gli stimoli sono luci monocromatiche di lunghezza d'onda rispettivamente 550 nm (luce verde) e 700 nm (luce rossa) che portano sulla retina un flusso di fotoni di circa  $1,2 \times 10^5$  quanti  $\cdot \mu\text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ . Lo stimolo luminoso era un cerchio di luce di 3,7 mm di diametro.

Da Piccolino, 1995.

**Fig. 21. Antagonismo cromatico nelle cellule orizzontali.** Registrazioni intracellulari delle risposte alla luce ottenute con stimoli monocromatici la cui lunghezza d'onda in nm è indicata sopra la traccia degli stimoli, in cellule orizzontali di tipo Luminosità (CH-L), di tipo cromaticità rosso-verde (CH-RV) e di tipo cromaticità giallo-blu (CH-JB). Lo stimolo è un disco luminoso di 3,7 mm di diametro.

Da Piccolino, 1995.

**Fig. 22. Diagramma semplificato delle connessioni responsabili delle risposte spettrali delle cellule orizzontali cromatiche.** I segni + e - indicano rispettivamente sinapsi con conservazione o con inversione di segno. R, V, e B rappresentano rispettivamente i coni sensibili al rosso, al verde e al blu. H1 si riferisce alla cellula orizzontale con assone, mentre H2 e H3 si riferiscono

ai due tipi di cellule cromatiche illustrate nella Fig. 17. Sotto le diverse cellule orizzontali sono indicati i tipi di risposta che essi producono secondo la terminologia usata nella Fig. 21.

Da Piccolino et Witkovsky, 1984.

**Fig. 23. Antagonismo centro-periferia nel campo recettivo di una cellula orizzontale di tipo ON (A) e di tipo OFF (B).** La retina era stimolata rispettivamente con un piccolo stimolo luminoso, con un grande anello di luce, e con la combinazione temporale dei due stimoli.

Da Piccolino et Witkovsky, 1984

**Fig. 24. Ipotetico meccanismo d'azione del trasmettitore (T) dei recettori (glutammato) su una cellula bipolare di tipo ON.** Nell'oscurità, il trasmettitore è liberato in grande quantità e si lega ad un recettore sinaptico (R) presente sulle cellule bipolari attivando una proteina G (G), che attiva a sua volta la fosfodiesterasi (PDE) specifica per il cGMP. Il livello di cGMP diminuisce e questo porta alla chiusura di canali cationici tenuti normalmente aperti dal cGMP nella membrana plasmatica delle cellule bipolari, e quindi ad una iperpolarizzazione della cellula bipolare. In presenza di luce, la liberazione del trasmettitore dei fotorecettori diminuisce e il conseguente aumento della liberazione di cGMP produce allora una depolarizzazione della cellula bipolare ON.

Da Shiells et Falk, 1995

**Fig. 25. Diagramma della via dei bastoncelli nella retina di mammiferi.** B: bastoncello; BB: bipolare dei bastoncelli; BC: cellula bipolare dei con; CH: cellula orizzontale; AII cellula amacrina di tipo AII; CG: cellula ganglionare. Le frecce indicano le sinapsi chimiche; i quadrati le giunzioni comunicanti (elettriche); e gli asterischi le sinapsi chimiche di tipo reciproco (quelle cioè in cui la trasmissione si effettua nei due sensi).

Da Strettoi *et al.*, 1992.

**Fig. 26. Azione "disaccoppiante" della dopamina sulle cellule orizzontali e sulle cellule amacrine.** In questi esempi seguiamo la diffusione nel reticolo di cellule accoppiate di un marcante iniettato con un microelettrodo in un singolo elemento del reticolo. Questo marcante non passa attraverso la membrana cellulare e fluisce da una cellula all'altra esclusivamente attraverso le giunzioni comunicanti (gap-junctions).

**A e B :** Diffusione del Giallo di Lucifero nel reticolo delle cellule orizzontali della retina di tartaruga. In condizioni normali, come avevamo già visto nella Fig. 18, il colorante iniettato in una terminazione assonica di una cellula orizzontale diffonde in un sincizio esteso di terminazioni assoniche accoppiate tra di loro (B). In presenza di dopamina (alla concentrazione 5  $\mu$ M) è marcata



esclusivamente la terminazione assonica iniettata con il corpo cellulare corrispondente connesso attraverso la fibra assonica (B).

Da Piccolino *et al.*, 1984.

**C e D:** Diffusione della neurobiotina nel reticolo delle cellule amacrine AII della retina di coniglio, rispettivamente in assenza (C), e in presenza (D) di dopamina 10  $\mu\text{M}$ , che riduce la diffusione del colorante a poche cellule attorno a quella iniettata.

Da Hampson *et al.*, 1992.

**Fig. 27. Morfologia di differenti tipi cellulari della retina interna.**

A: Cellule amacrine AII della retina di gatto in veduta verticale.

Da Sterling, 1983

B: Cellule amacrine “a scoppio di stella” (starburst) in veduta tangenziale.

Da Schmidt *et al.*, 1987.

C: Cellule verosimilmente GABAergiche della retina di gatto in veduta tangenziale.

Da Wässle et Boycott, 1991.

D: Veduta verticale di diversi tipi di cellule amacrine ed orizzontali in un'immagine classica di Cajal.

Da Cajal, 1893.

**Fig. 28. Aspetti morfologici e risposta alla luce di differenti tipi di cellule ganglionari della retina di gatto.**

A: Veduta tangenziale di cellule ON di tipo alfa e beta identificate nella stessa zona della retina.

B: Profilo morfologico (in sezione verticale) di differenti tipi di cellule ganglionari.

C: Profilo schematico del campo recettivo (zone bianche eccitatrici; zone nere inibitrici).

D: Risposte elettriche corrispondenti all'illuminazione del centro del campo recettivo in ciascuna cellula indicata.

Da Sterling *et al.*, 1986.

Fig. 29: **Classificazione delle risposte delle cellule ganglionari retiniche (e di neuroni del corpo genicolato laterale) secondo le caratteristiche cromatiche della loro risposta.** Il campo recettivo è diviso normalmente in una zona centrale ed in una regione periferica; il segno + e - indicano rispettivamente influenze eccitatrici ed inibitrici della stimolazione luminosa. R, V e B indicano rispettivamente gli effetti risultanti dalla stimolazione dei coni rossi, verdi e blu. Le cellule rappresentate nell'ultima riga presentano antagonismo cromatico ma non spaziale.

Da Gouras, 1991.

## **Inserti:**

### **Inserto 1:**

#### **Visione spaziale e analisi di Fourier**

A partire dal metodo sviluppato da Fourier nel 1807, ogni onda periodica può essere scomposta in un numero finito o infinito di onde sinusoidali pure, indicate come "armoniche", la cui frequenza è multiplo di una onda "fondamentale" che ha frequenza della onda periodica di partenza. Il numero, l'ampiezza e la fase di queste sinusoidi dipendono dalle caratteristiche dell'onda iniziale. Inoltre aggiungendo in maniera appropriata molte onde sinusoidali di frequenza multipla della fondamentale è possibile sintetizzare ogni onda periodica. Normalmente noi applichiamo l'analisi di Fourier a delle onde sinusoidali temporali, ed in particolare a delle onde sonore. In maniera analoga ogni pattern spaziale può essere scomposto nella somma di sinusoidi spaziali, cioè di onde spaziali simili a quella presentata nella Fig. E2, nella quale il profilo di luminanza varia in maniera sinusoidale lungo una direzione dello spazio. Ogni onda di questo tipo è caratterizzata da un periodo (la lunghezza del ciclo spaziale), da una frequenza (cioè da numero di periodi compresi nell'unità di lunghezza) da un valore massimo, minimo e medio di luminanza (rispettivamente  $I_{\max}$ ,  $I_{\min}$  e  $I_{\text{moy}}$ ), e da una fase spaziale. Nello studio della visione la frequenza spaziale è espressa normalmente in numero di cicli per grado di angolo visivo. La frequenza spaziale di un pattern determinato aumenterà se ci allontaniamo da esso, perché aumentando la distanza, aumenta il numero di cicli spaziali che vanno a cadere in un determinato angolo visivo. Il contrasto di una sinusoidale spaziale è definito come la differenza tra  $I_{\max}$  e  $I_{\min}$  diviso il doppio della  $I_{\text{moy}}$ . La Fig. E1 mostra l'applicazione del metodo di Fourier alla sintesi di una onda "quadra", cioè di una onda periodica il cui profilo di luminanza varia bruscamente lungo una direzione dello spazio. Si può dimostrare matematicamente, utilizzando il teorema di Fourier, che l'onda quadra è il risultato dell'addizione di un numero infinito di armoniche la cui frequenza sia data da multipli dispari della fondamentale (cioè 3, 5, 7 volte più grande e così via), e la cui ampiezza diminuisce progressivamente a  $1/3$ ,  $1/5$ ,  $1/7$  dell'ampiezza della fondamentale. Più aumentano il numero di

armoniche aggiunte alla fondamentale più l'onda risultante assomiglia l'onda quadra che si vuole sintetizzare, ma per avere una corrispondenza perfetta è necessario aggiungere un numero infinito di componenti. La sintesi di pattern spaziali più complessi (che possono andare da un motivo a scacchiera alla Gioconda di Leonardo) necessita di metodi matematici e grafici via via più elaborati, e questo vale in particolare per pattern bidimensionali ed immagini a colori. Il metodo di Fourier può essere esteso anche a patterns aperiodici, per il semplice fatto che molte funzioni aperiodiche, possono essere considerate dal punto di vista matematico, come onde periodiche il cui periodo sia infinitamente lungo.

**Fig. E1 Sintesi di Fourier di un'onda quadra**

**Fig. E2 Sinusoide spaziale**

**Da Barlow e Mollon, 1982.**

FIGURE

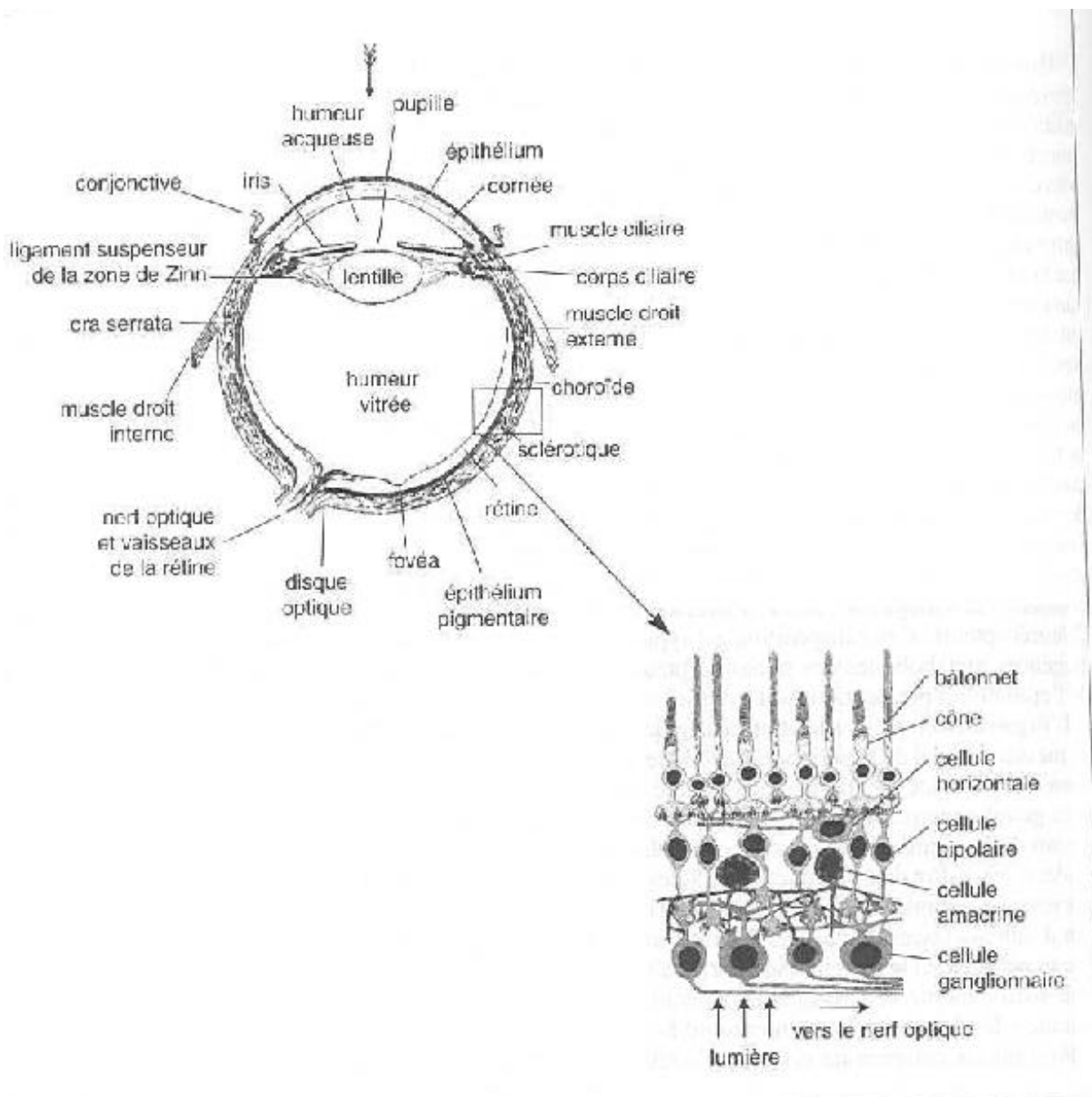
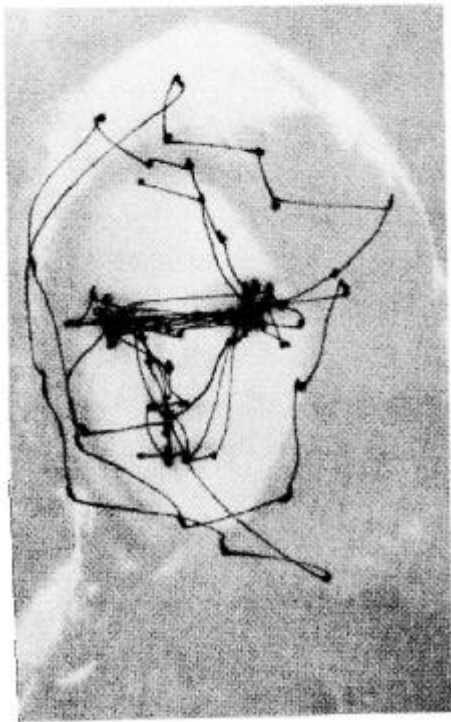


Fig. 1



**Fig. 2**

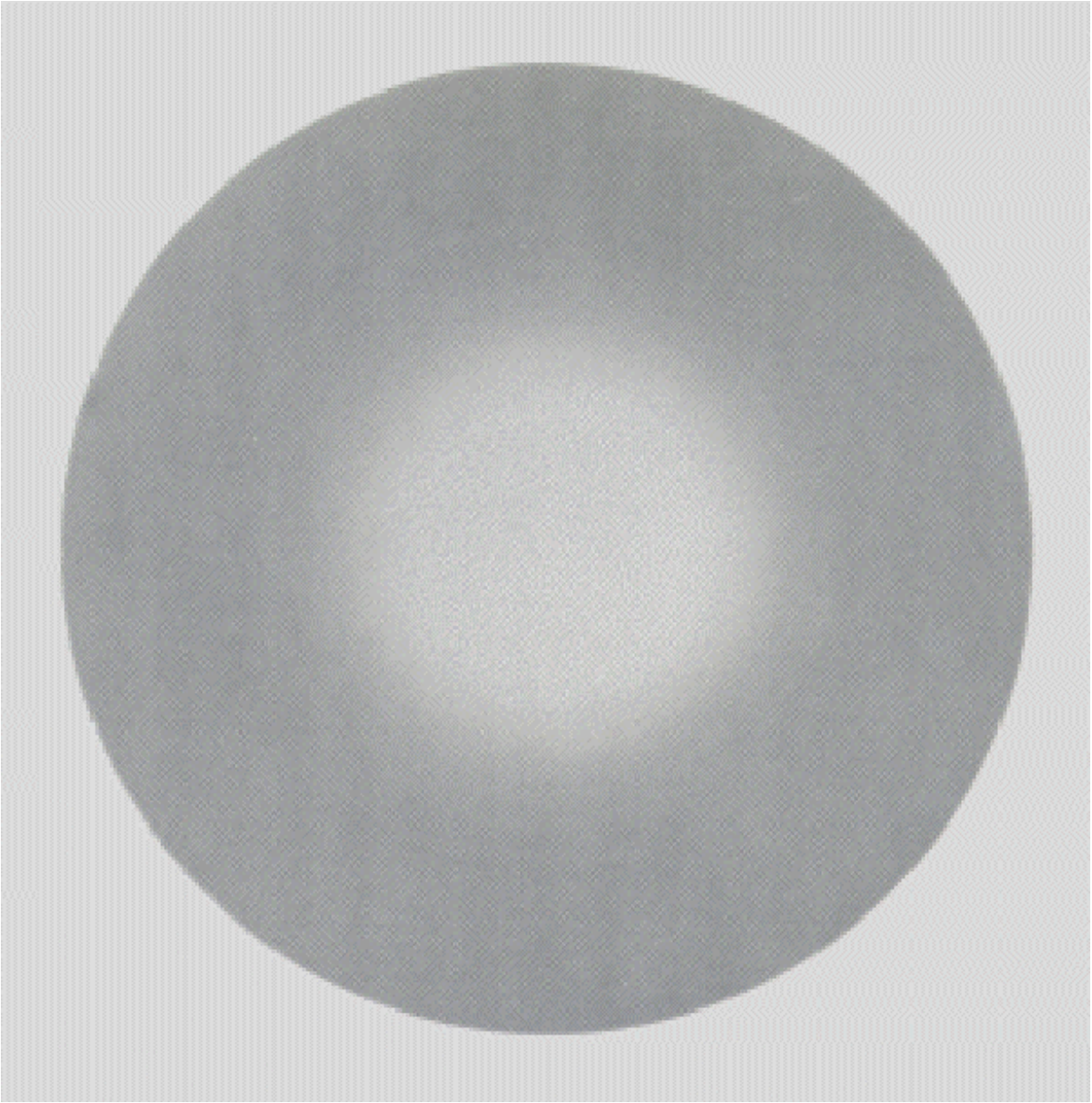


Fig. 3

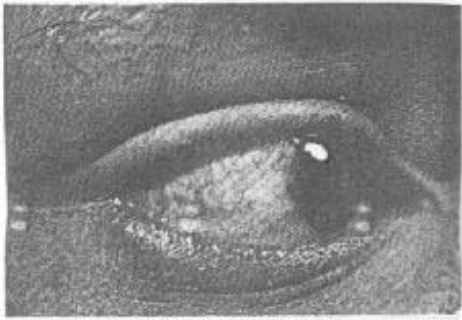


Fig. 4

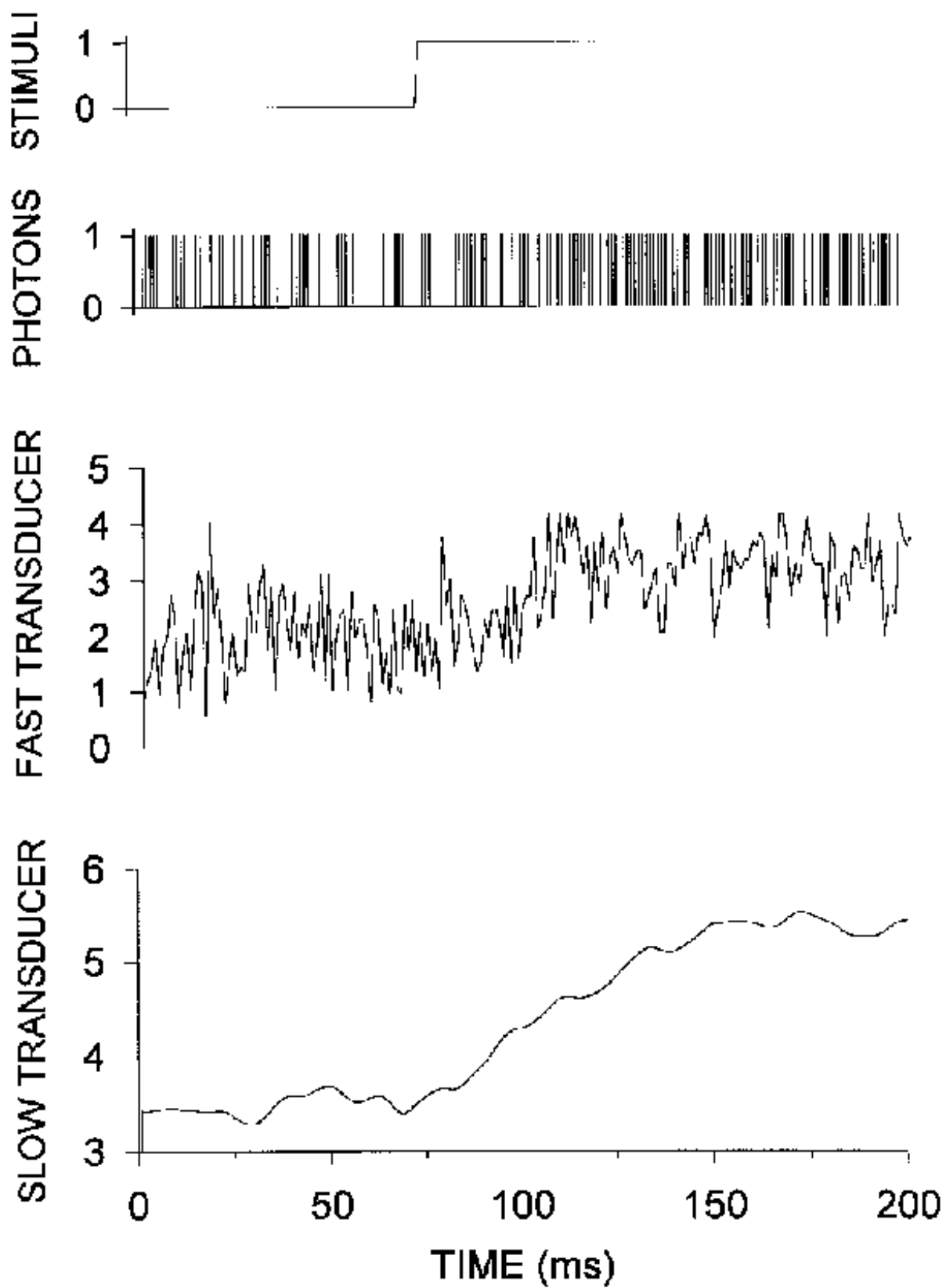
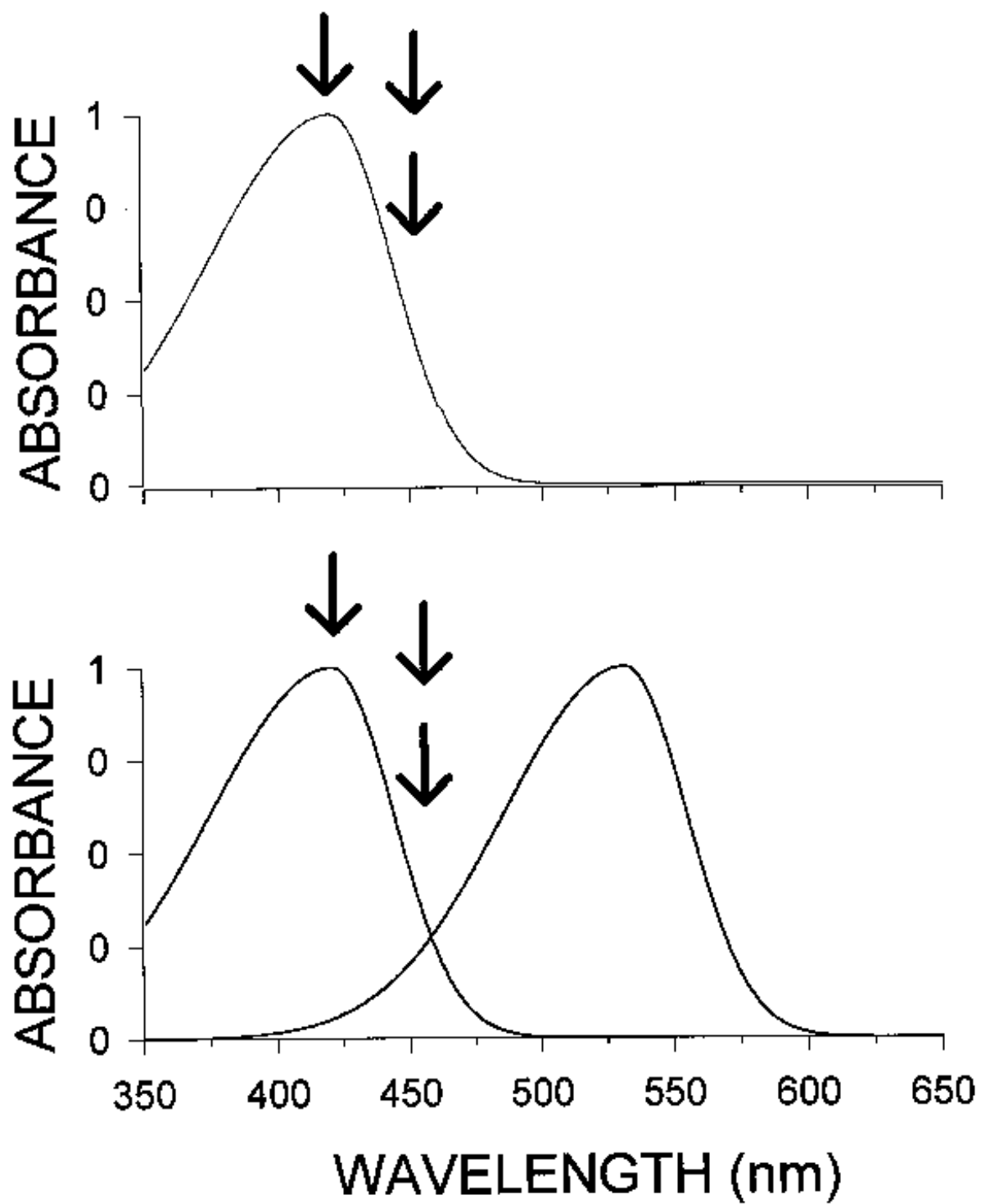
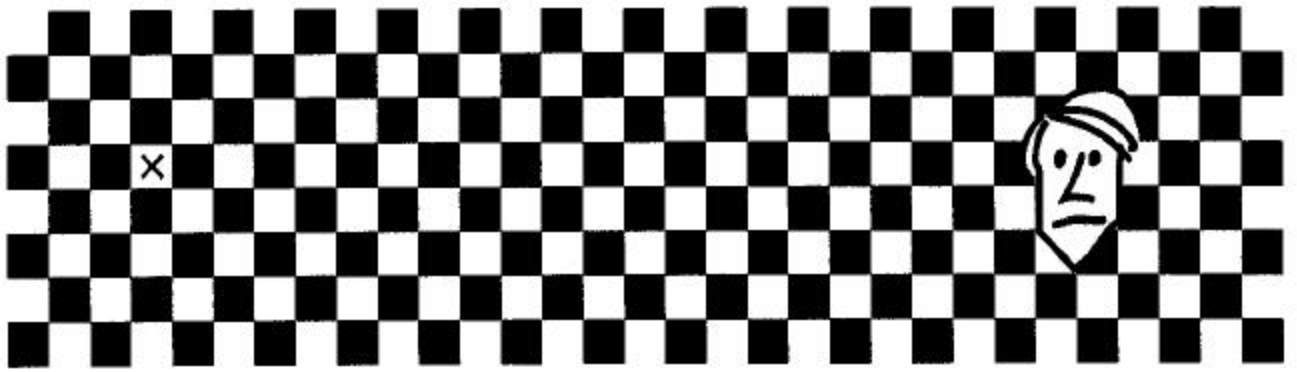


Fig. 5

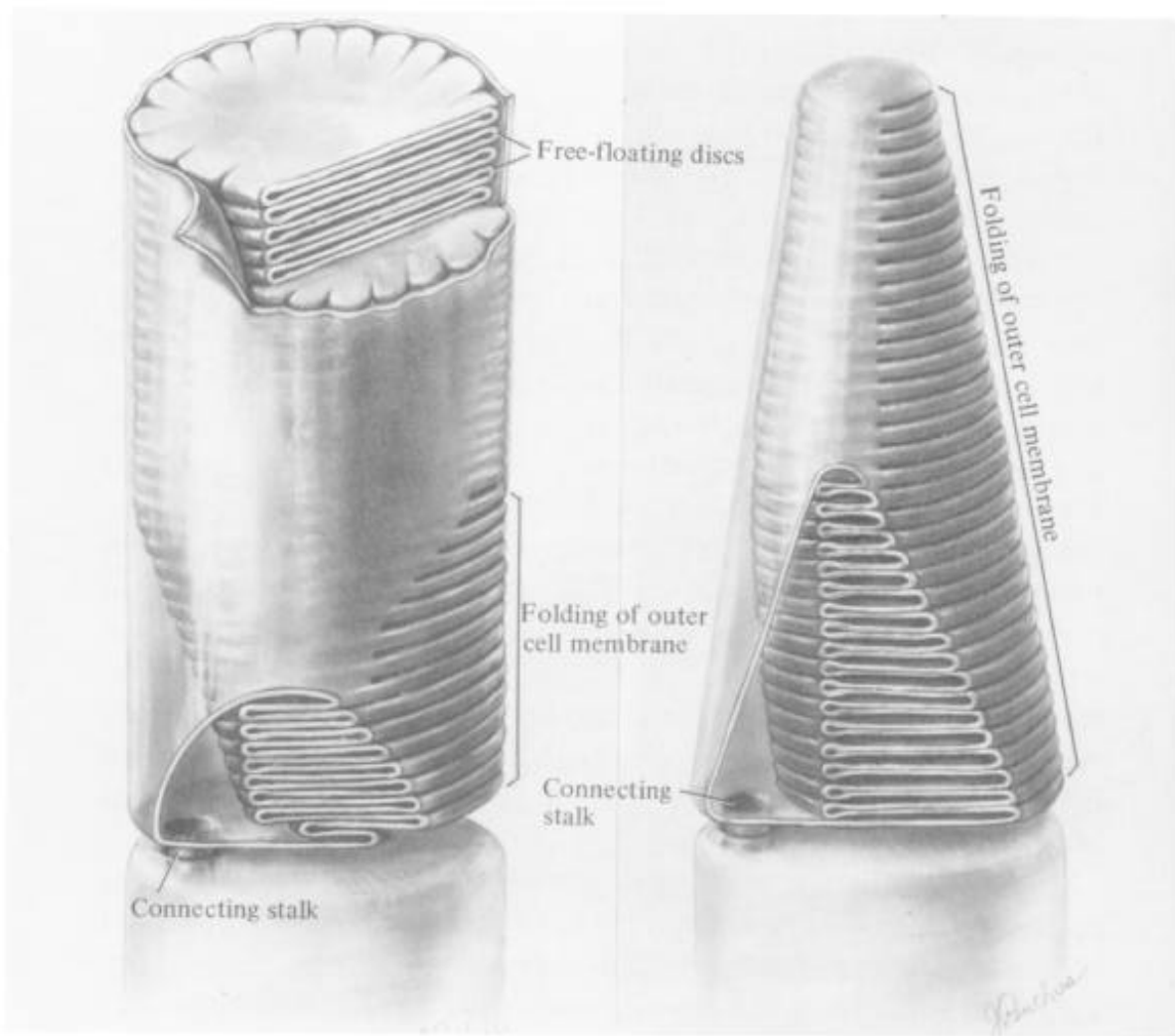




**Fig. 6**



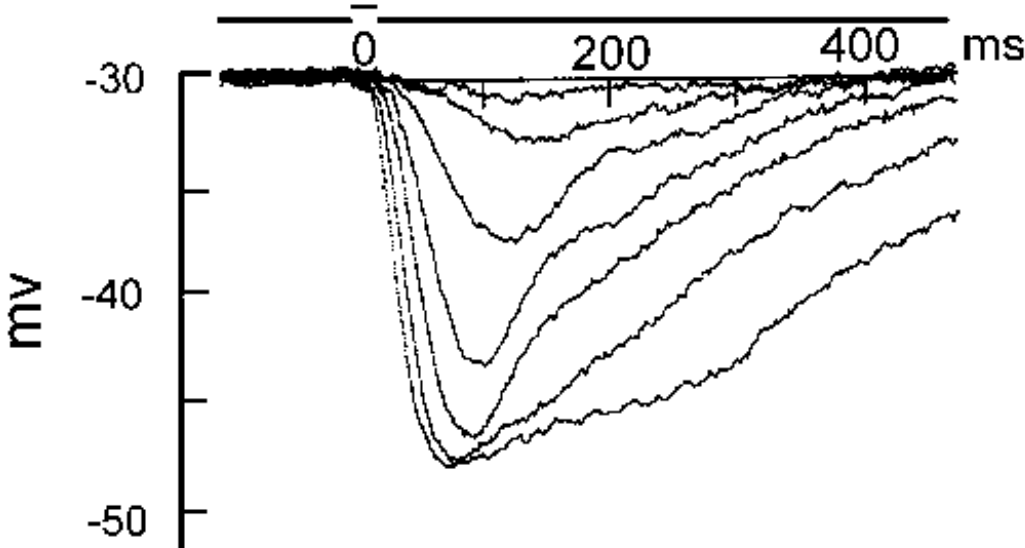
**Fig. 7**



**Fig. 9**

Cone

A



Rod

B

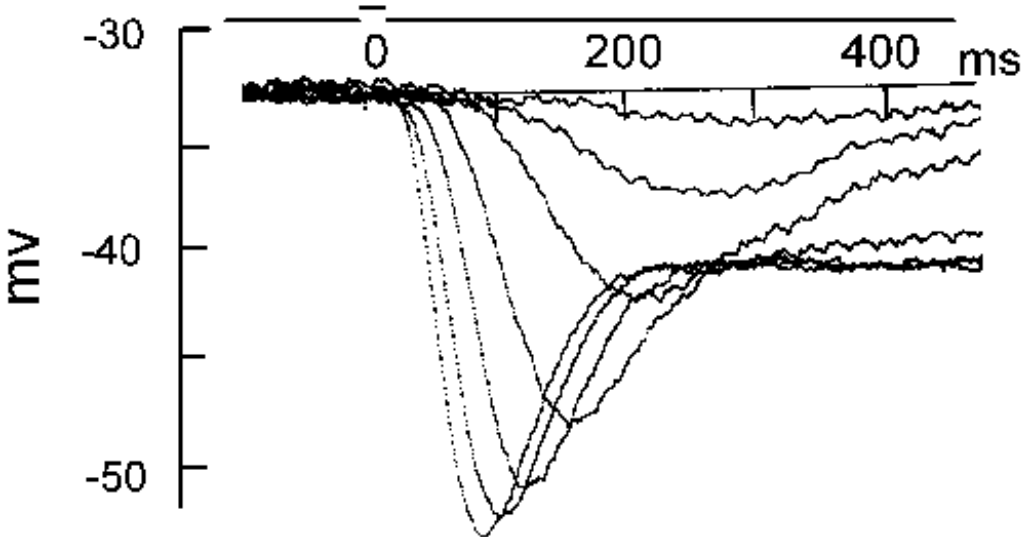
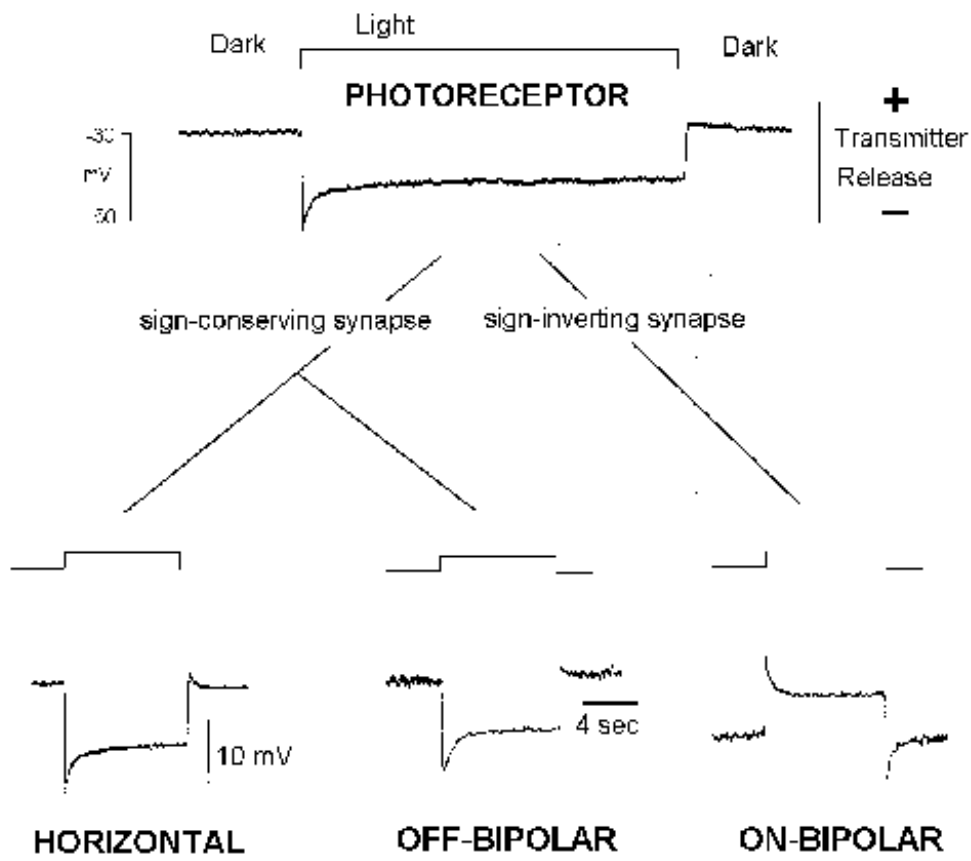
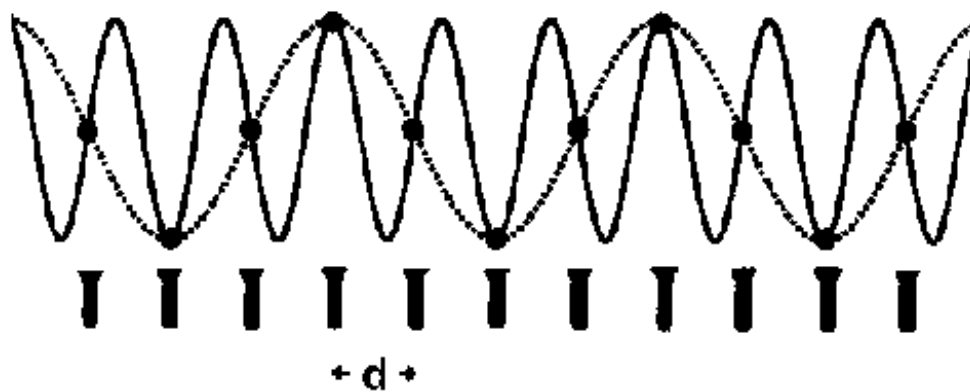


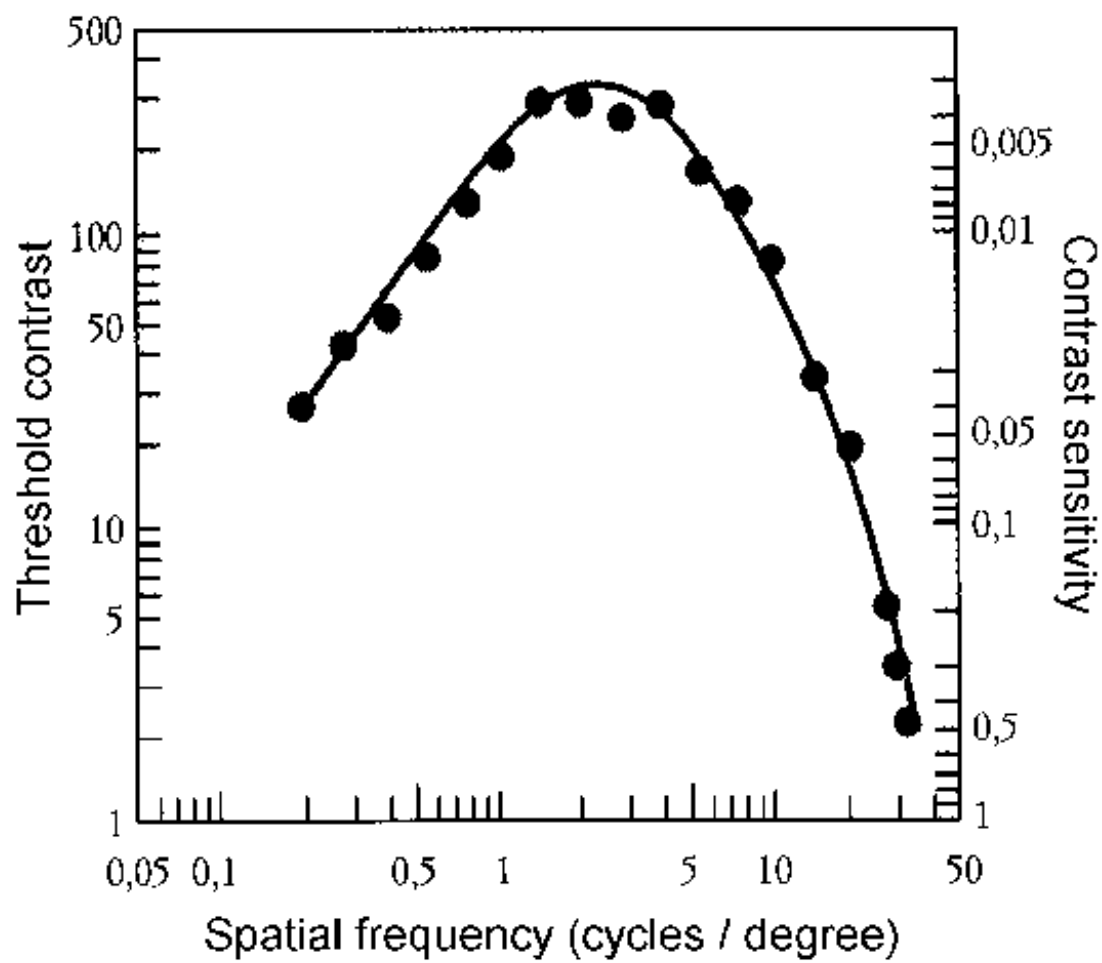
Fig. 10



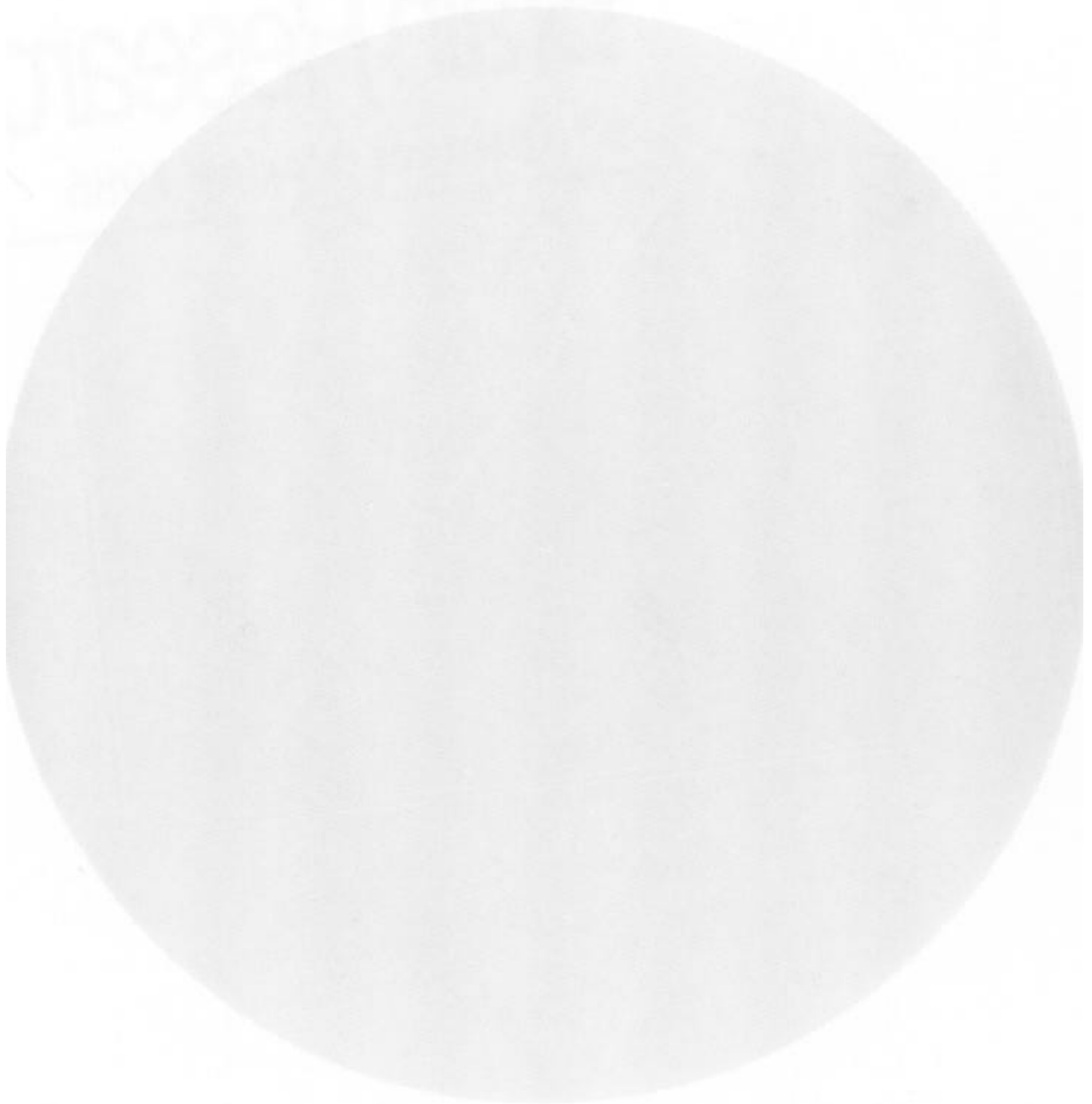
**Fig. 11**



**Fig. 12**

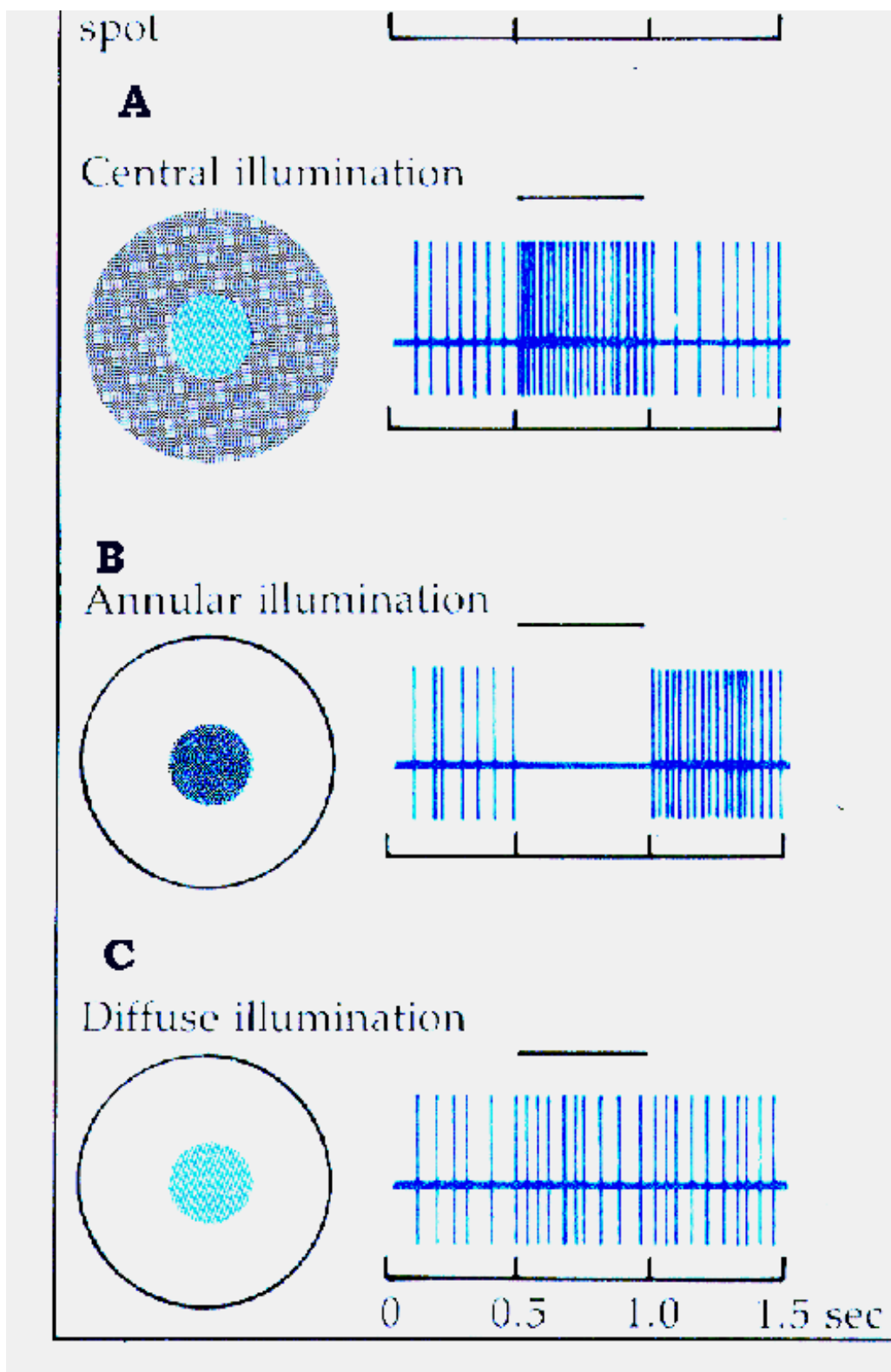


**Fig. 13**



**Fig 14**

**(l'effetto indicato nella didascalia sarà probabilmente più evidente al computer che sulla stampa).**



**Fig. 15**



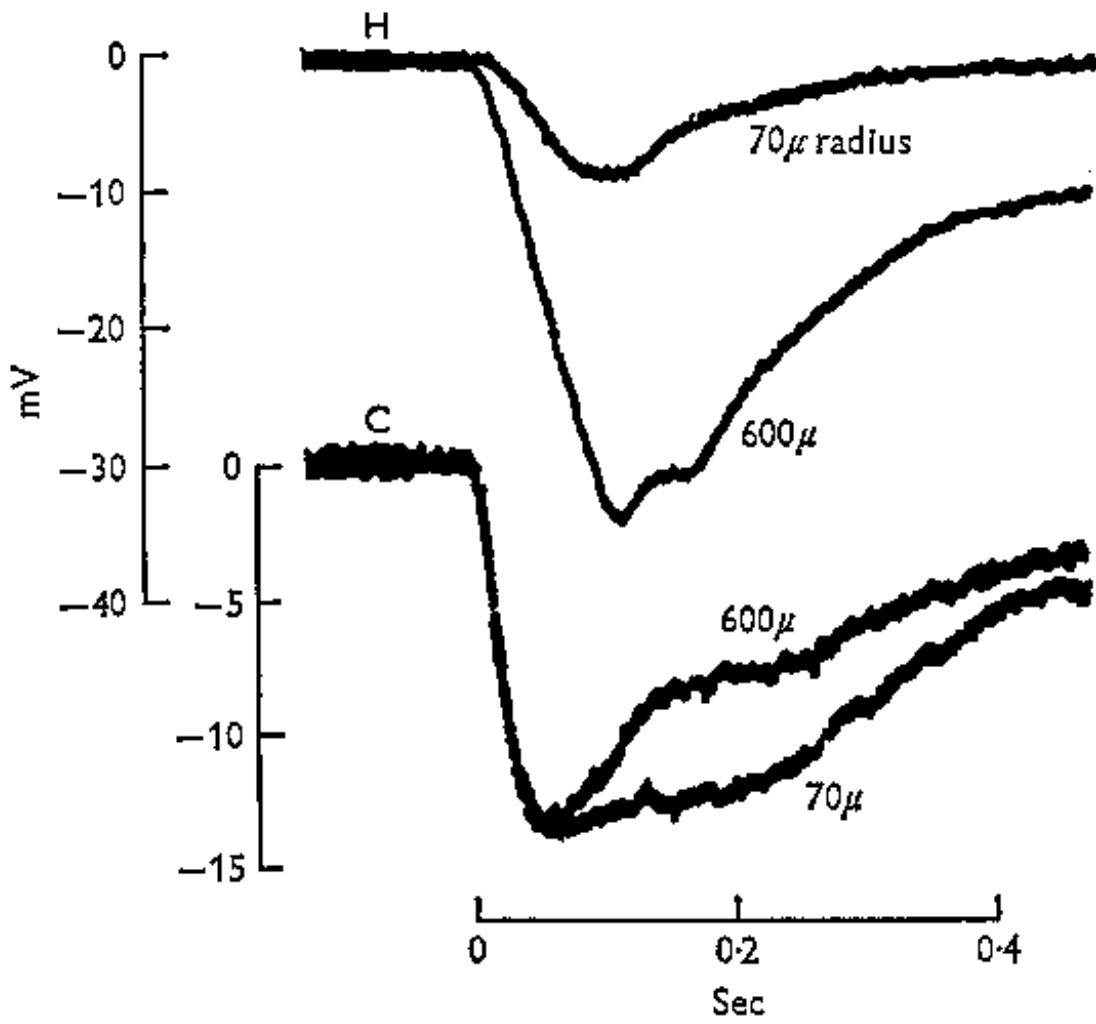
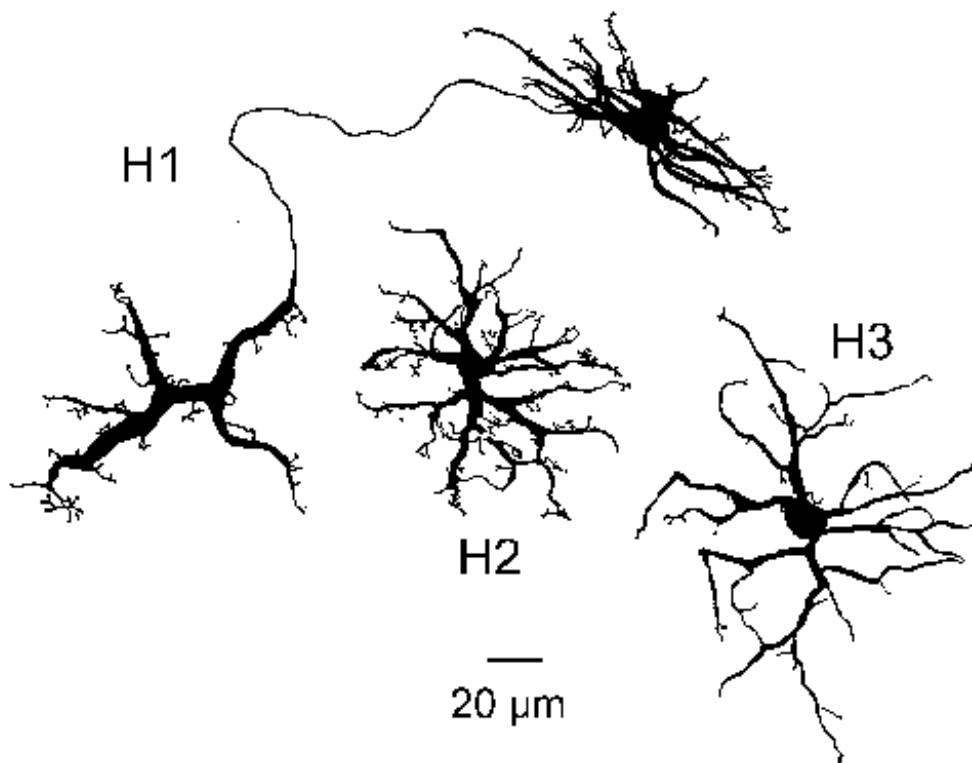
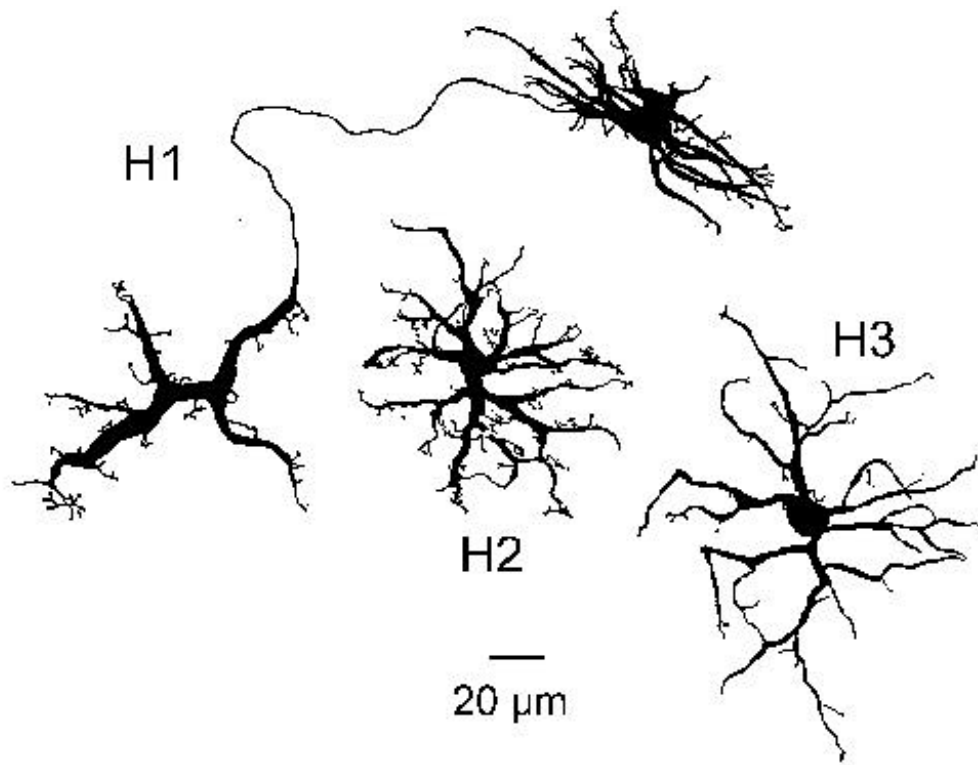
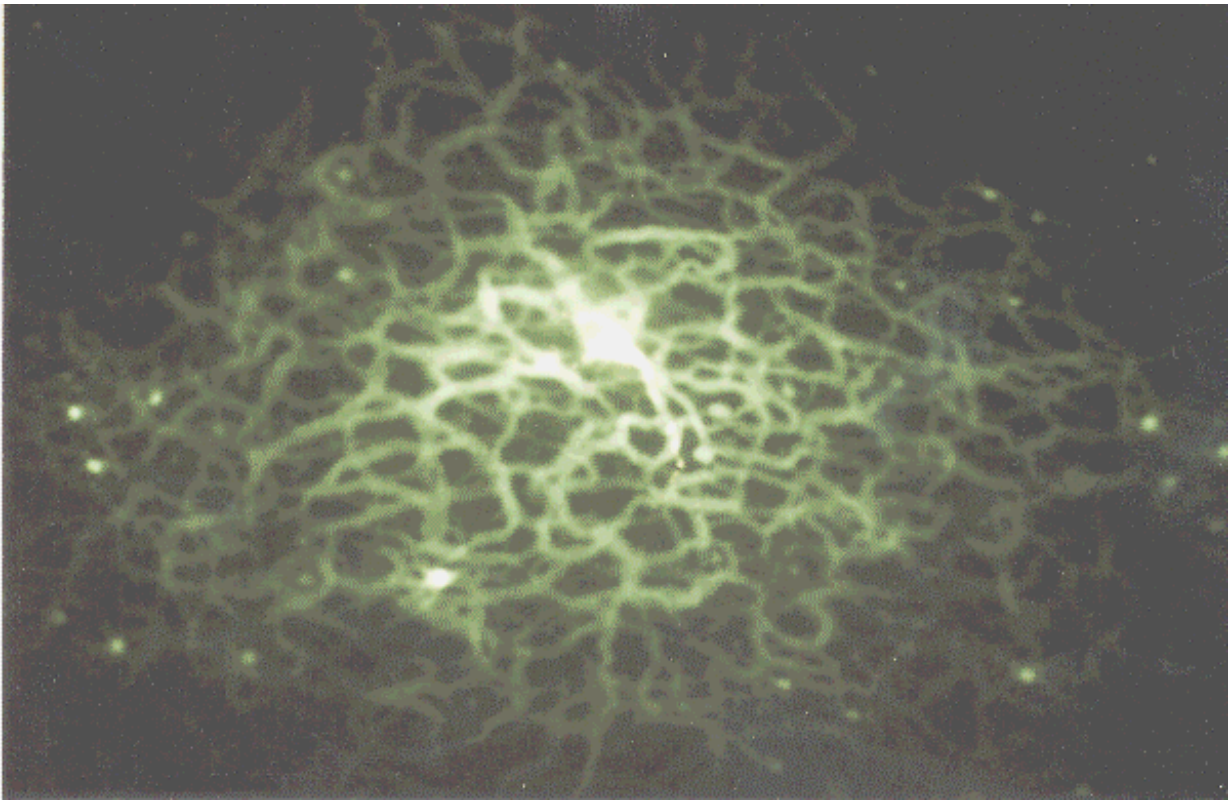


Fig. 16



**Fig. 17**



**Fig. 18**

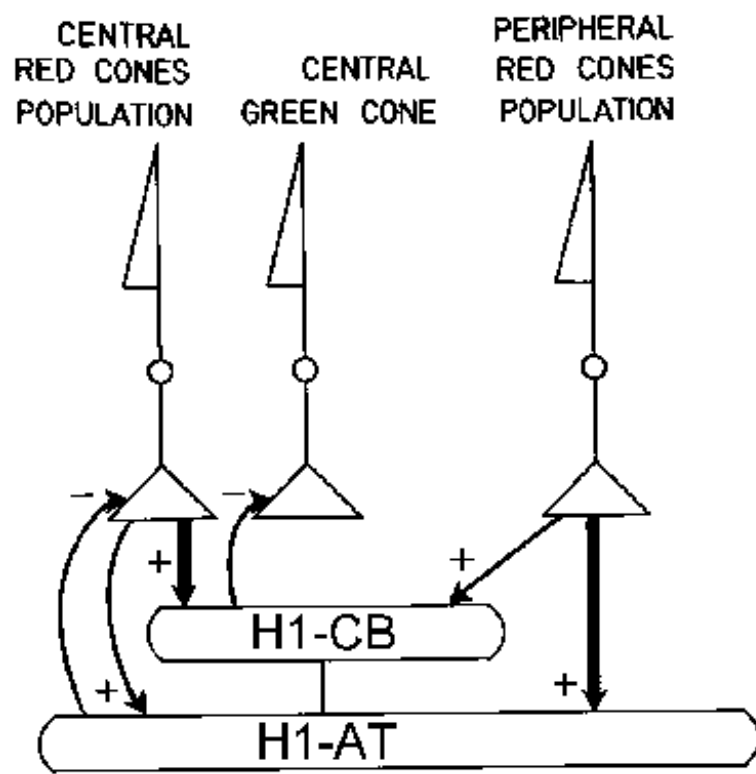
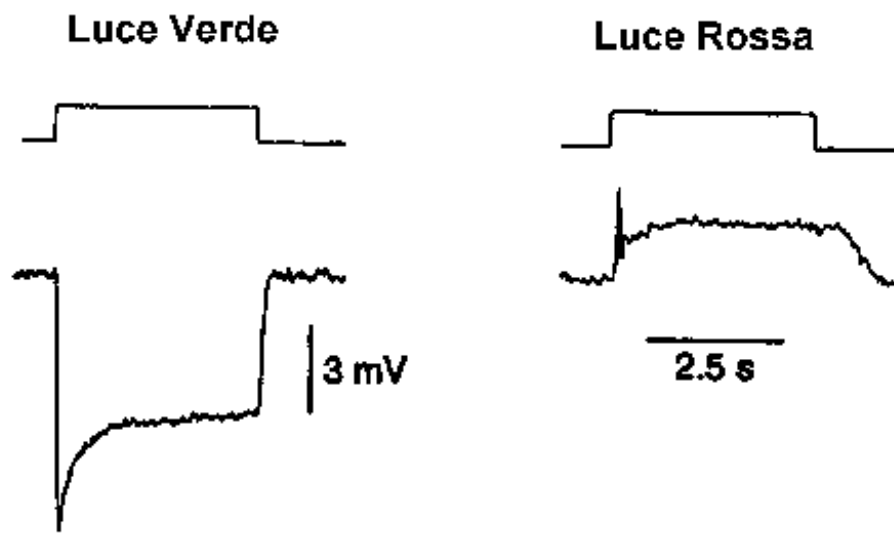


Fig. 19



**Fig. 20**

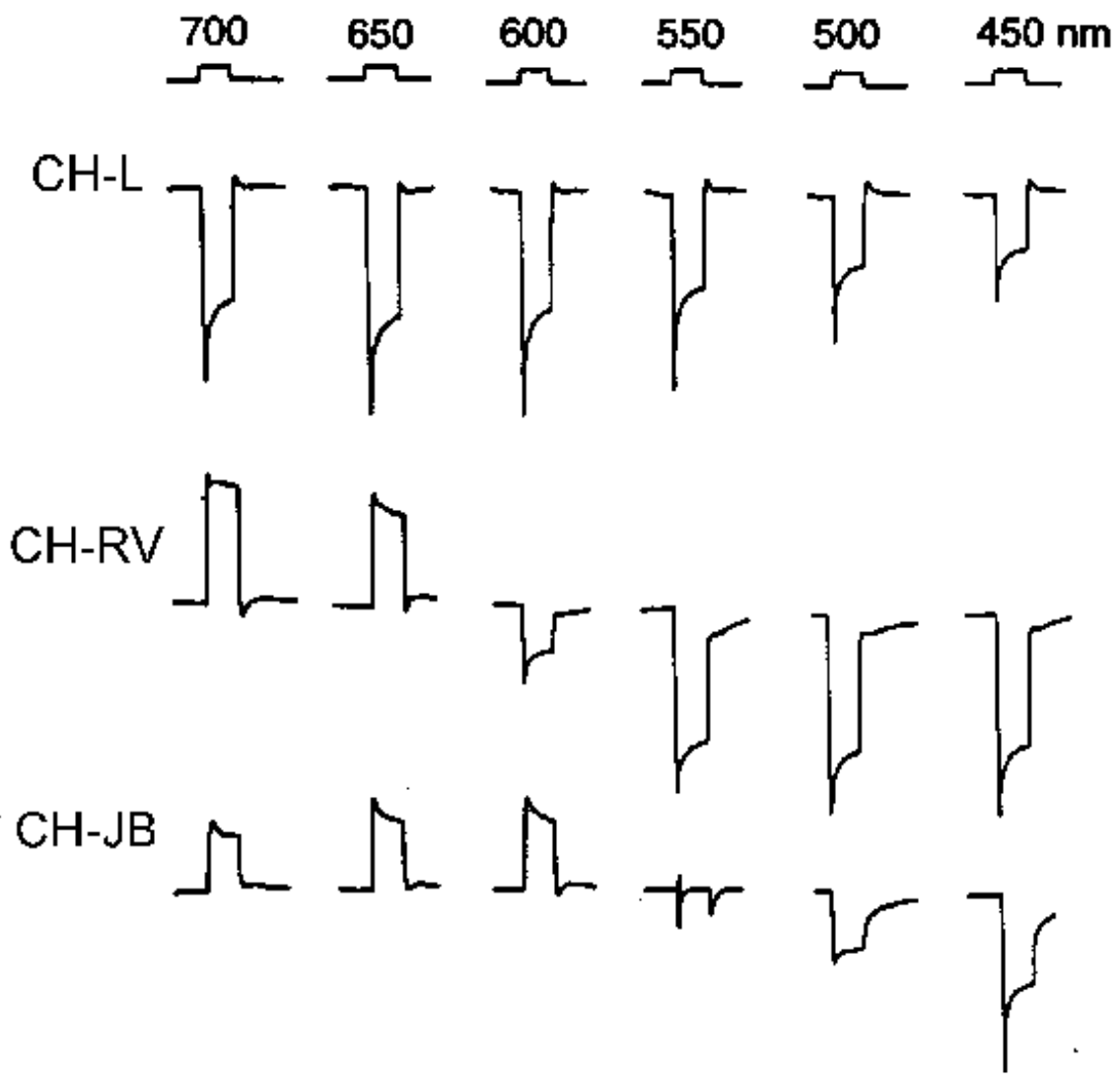
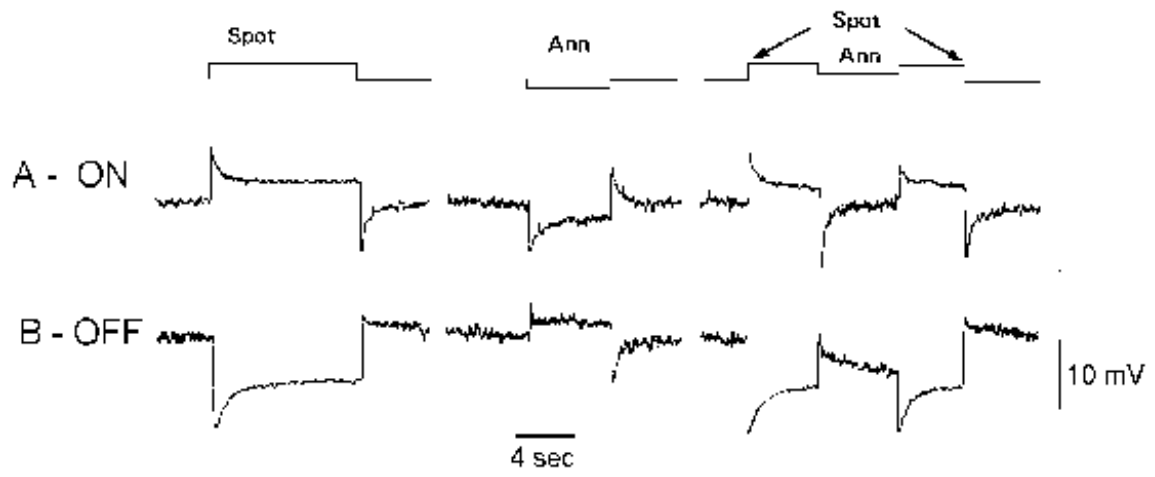


Fig. 21



**Fig. 23**

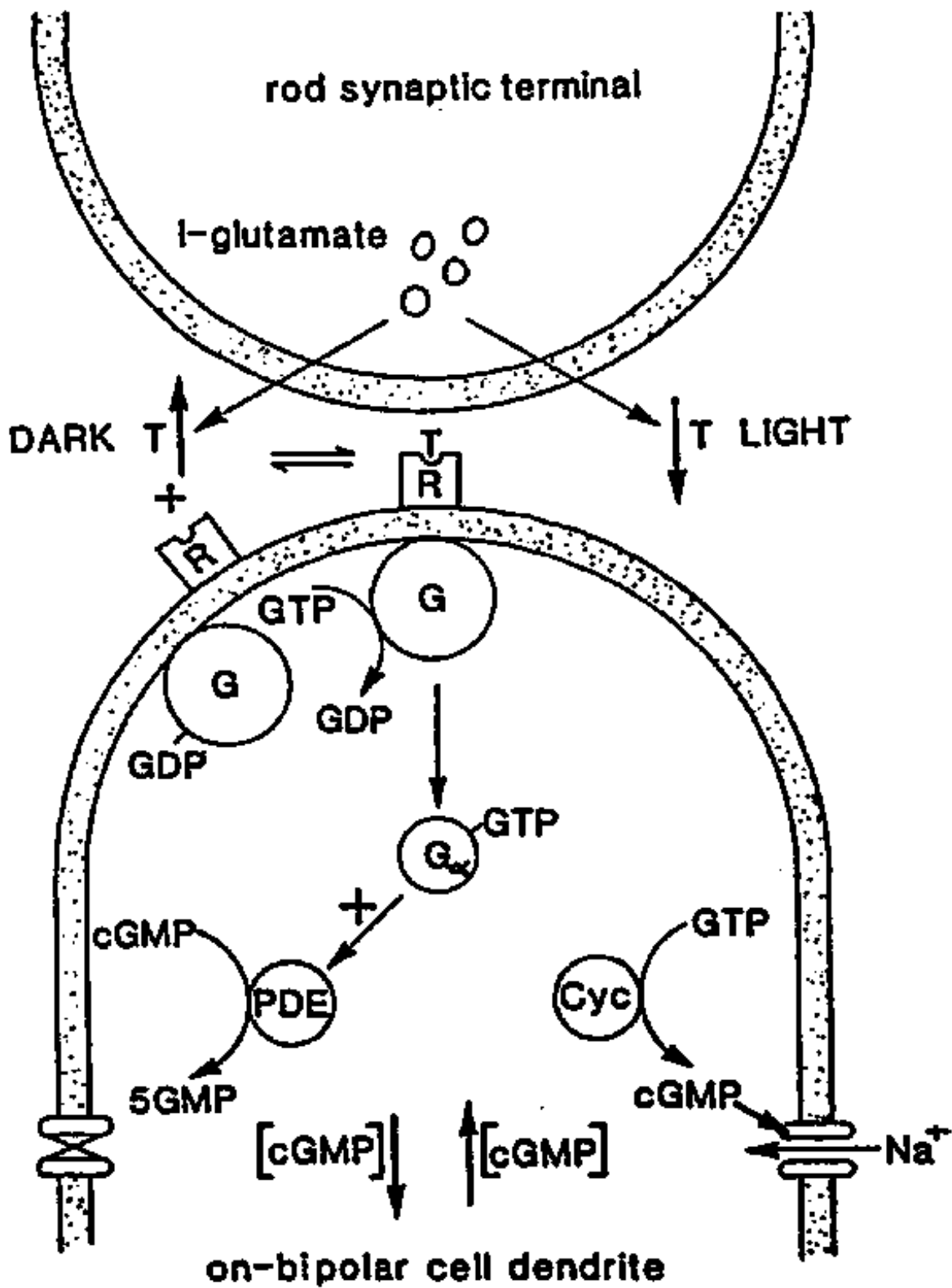
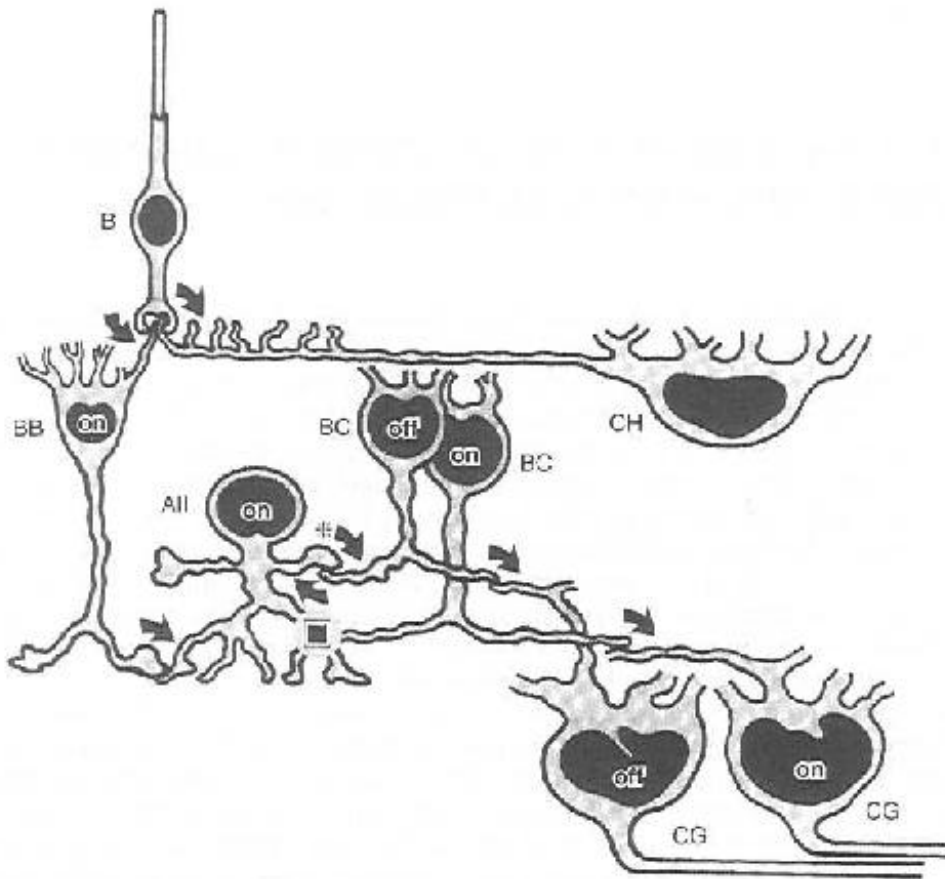
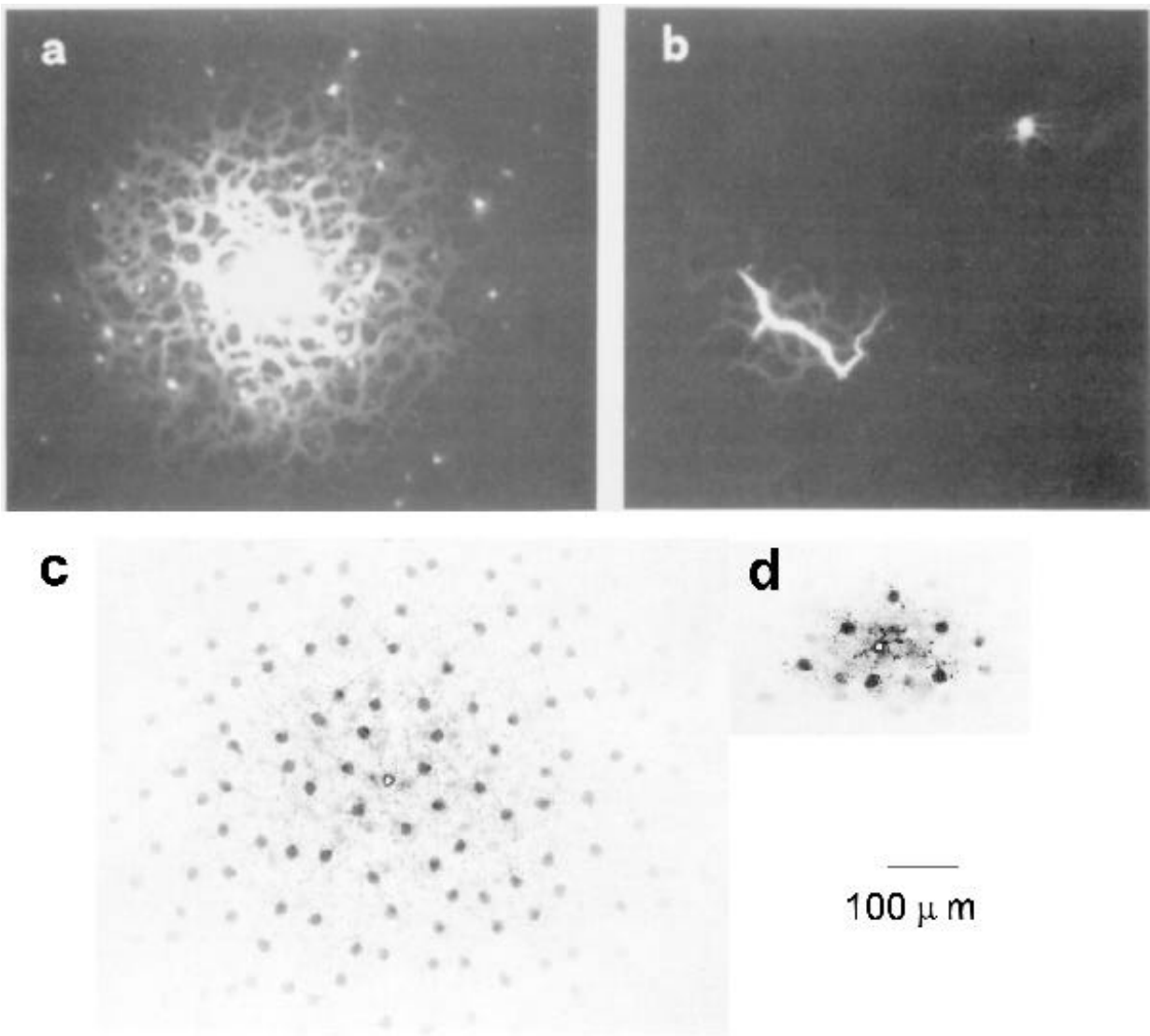


Fig. 24

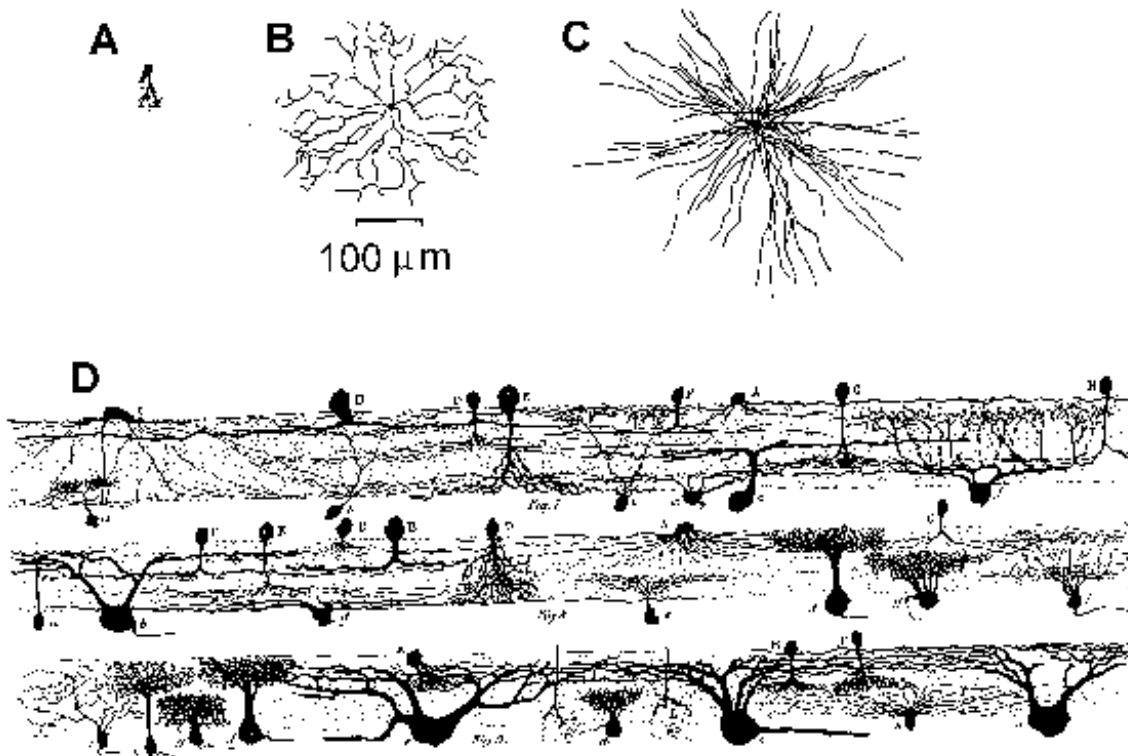




**Fig. 25**



**Fig. 26**



**Fig. 27**

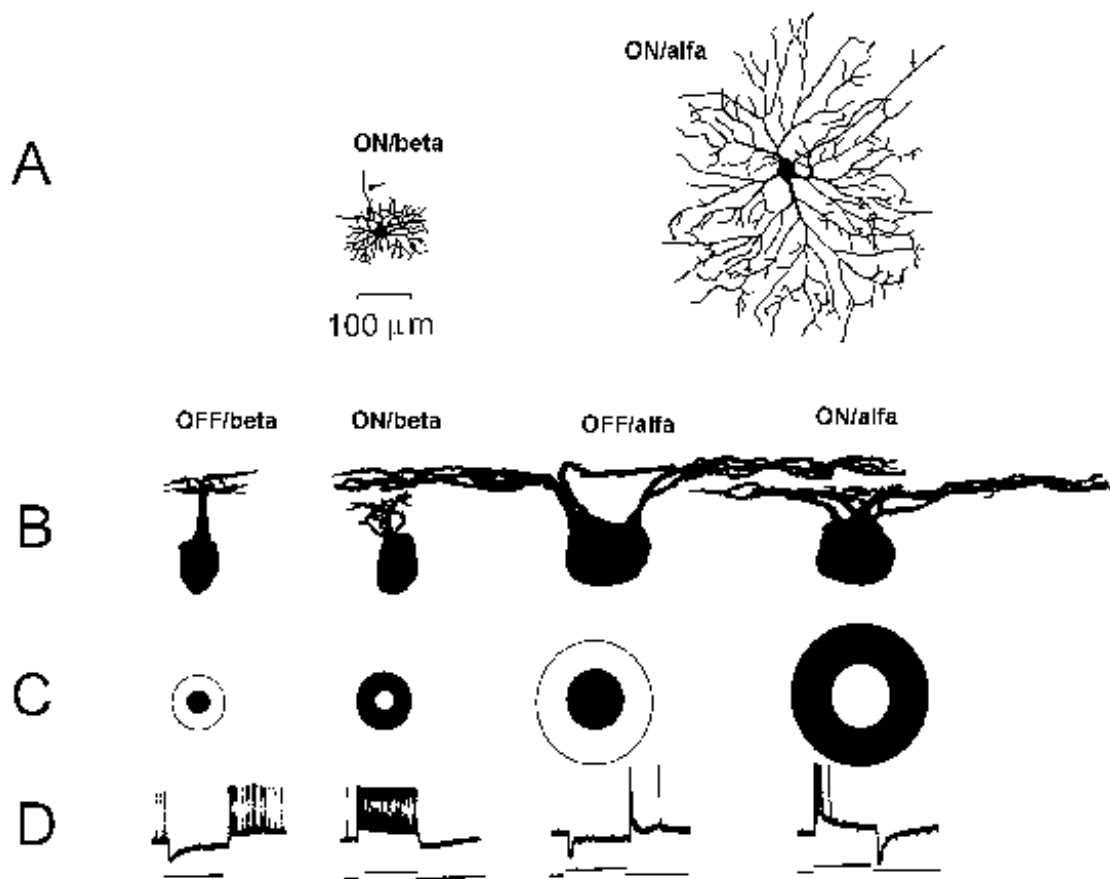
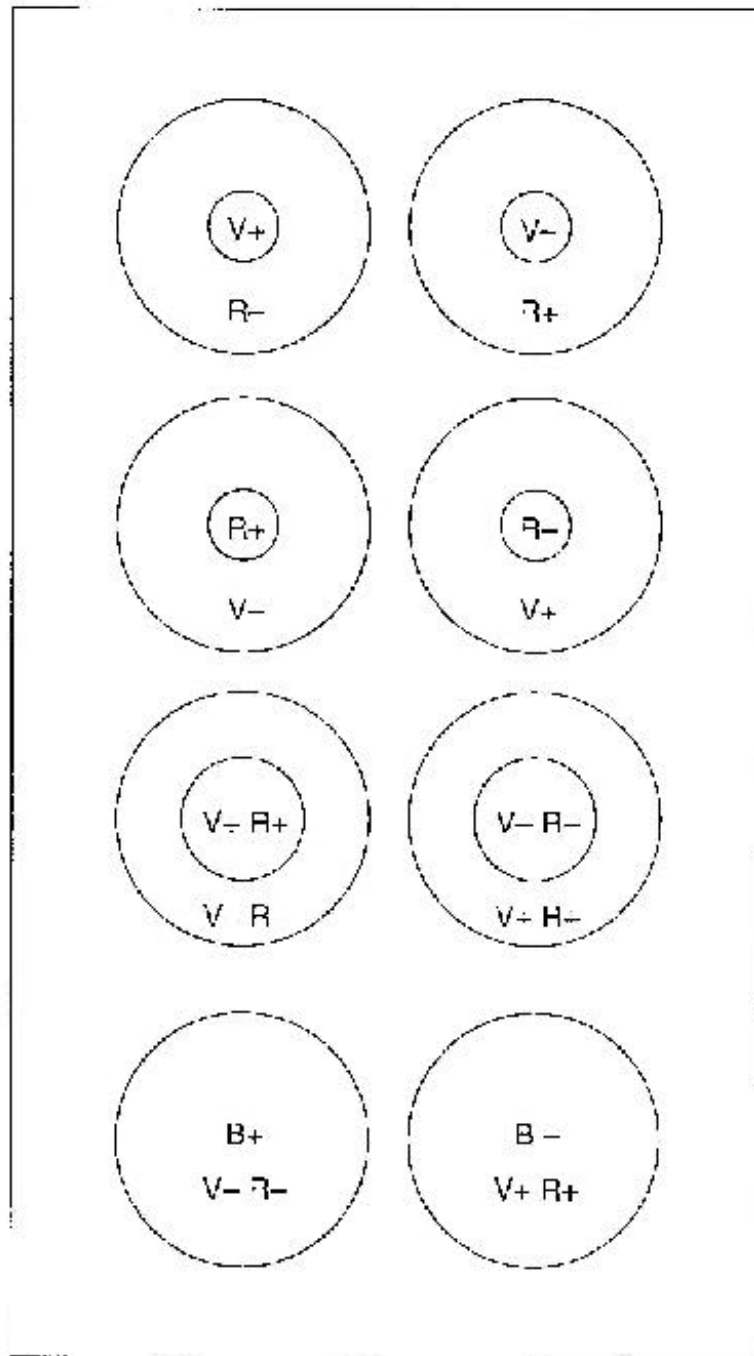
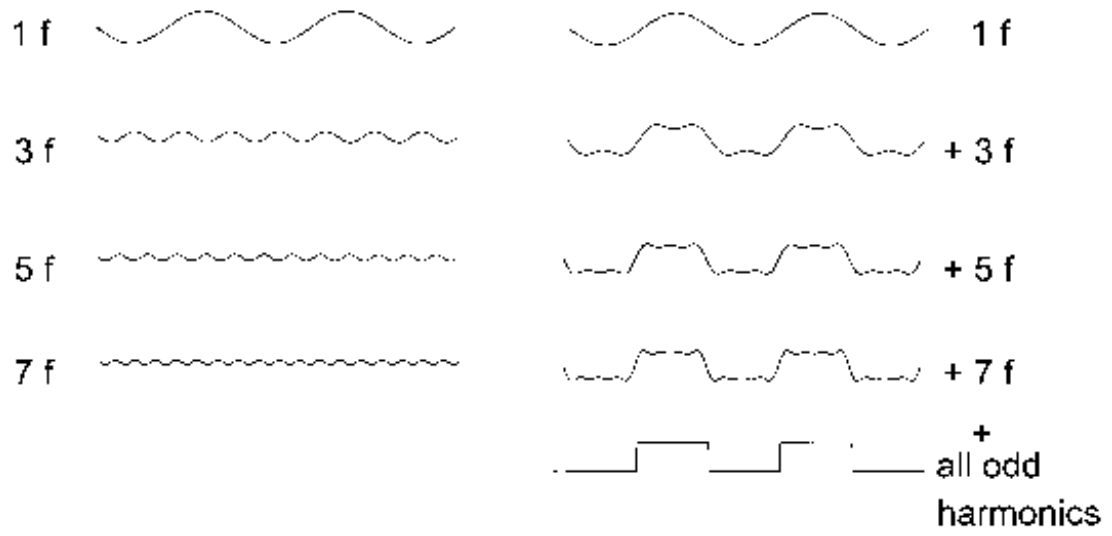


Fig. 28



**Fig. 29**

### Fourier synthesis of a square wave



**Fig. E1**

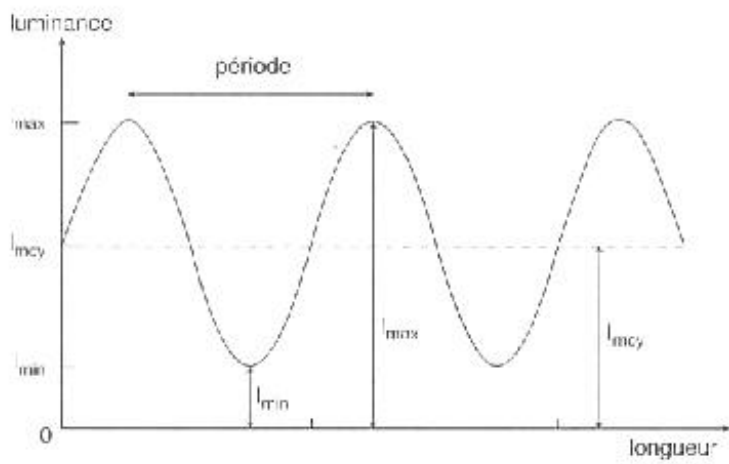
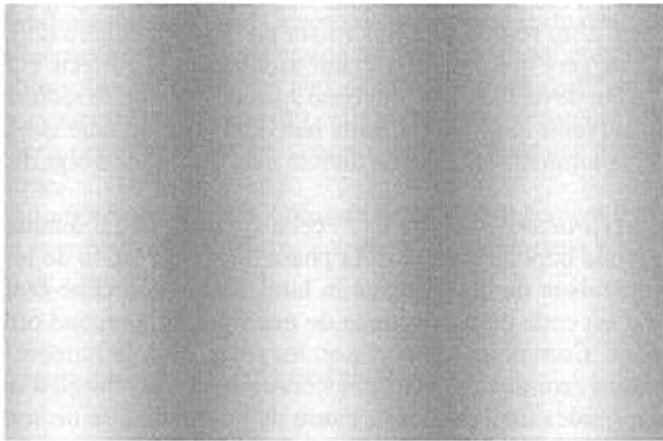


Figure E .2 *Sinusoïde spatiale.*

**Fig. E2.**