

IL POTENZIALE ESTERNO ALLA CELLULA

La rilevazione di potenziali elettrici generati da cellule trova molte ed importanti applicazioni:

- Elettroencefalogramma (EEG)
- Elettrocardiogramma (ECG)
- Elettromiogramma
- Potenziali evocati visuali (VEP)
- Potenziali evocati uditori (AEP)
- Potenziali evocati somatosensoriali (SEP)

I potenziali evocati sono generati dai sistemi sensoriali (evocati da stimoli esterni), hanno valori particolarmente bassi e vengono estratti dal rumore e dalle altre attività cerebrali per mezzo di tecniche di averaging.

Potenziale elettrostatico esterno di una lunga cellula cilindrica

Si vuole ricavare, per mezzo di un modello semplificato, il potenziale rilevabile all'esterno di una cellula eccitabile, sia essa nervosa o muscolare. A questo scopo l'ipotesi che il potenziale esterno alla cellula sia nullo, utilizzata nella discussione della propagazione dell'impulso nervoso, deve essere abbandonata. Scopriremo che i cambiamenti di potenziale esterno sono meno dello 0.1 % di quelli interni.

Le ipotesi del nostro modello semplificato sono che la cellula eccitabile sia schematizzabile come un cilindro immerso in un mezzo conduttore uniforme e di estensione infinita.

Consideriamo una singola cellula orientata lungo l'asse x . Assumiamo che la densità di corrente all'interno della cellula sia uniforme e che $i_i(x, t)$ scorra lungo x .

La figura 1 mostra il segmento di cellula compreso fra x e $x + dx$.

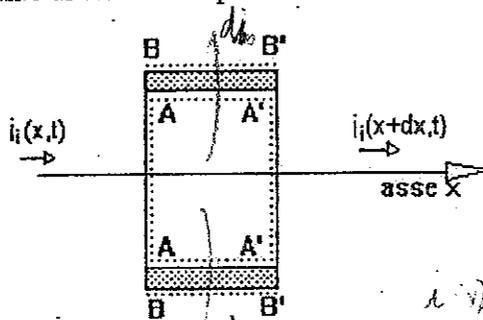


Fig.1

$$i_i(x) - i_i(x+dx) = - \frac{\partial i_o(x)}{\partial x} dx = di_o$$

La corrente che entra nel segmento attraverso la superficie AA è $i_i(x, t)$, mentre la corrente $i_i(x+dx, t)$ attraversa la superficie A'A'. Se non vi è accumulo di carica nel volume AA'A' la differenza fra queste due correnti è data dalla corrente che attraversa la superficie AA'. Una parte di questa corrente attraversa la membrana, mentre un'altra va a caricare la capacità di membrana:

$$i_i(x,t) - i_i(x+dx,t) = (2\pi a dx) \left[c_m \left(\frac{\partial v}{\partial t} \right) + j_m \right] \quad (1)$$

I due strati di cariche di polarizzazione sono posti fra AA' e BB'. Quindi la corrente di_o che scorre attraverso la superficie BB' consiste anch'essa di j_m e della corrente di carica della membrana ed è uguale alla corrente che attraversa AA':

$$di_o = i_i(x,t) - i_i(x+dx,t) = - \left[\frac{\partial i_i(x,t)}{\partial x} \right] dx \quad (2)$$

Poiché il mezzo interno si può assumere ohmico con conduttività σ_i la corrente è proporzionale al gradiente del potenziale :

$$\vec{j} = \sigma \vec{E} \quad i_i(x,t) = -(\pi a^2 \sigma_i) \left(\frac{\partial v_i}{\partial x} \right) \quad (3)$$

Sostituendo nella (2) si ottiene:

$$di_o = \pi a^2 \sigma_i \left(\frac{\partial^2 v_i}{\partial x^2} \right) dx \quad (4)$$

Possiamo considerare dunque una porzione infinitesima di cellula eccitabile come una sorgente puntiforme di corrente.

Consideriamo ora il mezzo esterno. Se una corrente esterna viene iniettata all'origine di un mezzo omogeneo, infinito, di conducibilità σ_o , la corrente nel mezzo è diretta radialmente verso l'esterno ed ha simmetria sferica.

La densità di corrente in un punto a distanza r dall'origine è: $\vec{j} = \frac{i_o}{4\pi r^2} \hat{r}$.

Il campo elettrico è: $\vec{E} = \frac{\vec{j}}{\sigma_o} = \frac{i_o}{4\pi\sigma_o r^2} \hat{r}$. Si noti che il campo ha la stessa forma di quello generato da una carica puntiforme di valore i_o posta nell'origine, dove si sostituisca σ_o con ϵ_o . *e allora?*

Per calcolare la differenza di potenziale fra i punti A e B (vedi Fig.2) è più conveniente utilizzare il cammino di integrazione che va da A a B' (parallelo alla direzione di E) e quindi da B' a B lungo la circonferenza, in modo che lo spostamento sia sempre perpendicolare ad E e questa parte non dia contributo all'integrale (si sfrutta la conservatività del campo elettrico).

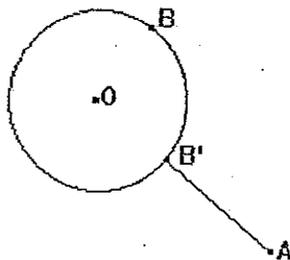


Fig.2

$$v(B) - v(A) = - \int_A^B \mathbf{E} \cdot d\mathbf{r} = - \int_{r(A)}^{r(B)} \frac{i_0}{4 \pi \sigma_0 r^2} dr = \frac{i_0}{4 \pi \sigma_0} \left(\frac{1}{r_B} - \frac{1}{r_A} \right) \quad (5)$$

Il potenziale di un punto è noto a meno di una costante arbitraria; si assume, come usuale, potenziale zero per $r \rightarrow \infty$. Quindi il potenziale ad una distanza r da una sorgente puntuale di corrente i_0 è:

$$v(r) = \frac{i_0}{4 \pi \sigma_0 r} \quad (6)$$

Per una sorgente infinitesima di corrente:

$$dv = \frac{di_0}{4 \pi \sigma_0 r} \quad (7)$$

Il Potenziale dovuto ad una distribuzione continua di sorgenti puntuali di corrente si ottiene per sovrapposizione $v = \int dv$.

Se il raggio della cellula orientata lungo l'asse x è molto piccolo, l'influenza della cellula può essere calcolata come una distribuzione di corrente $di_0(x)$ lungo l'asse x .

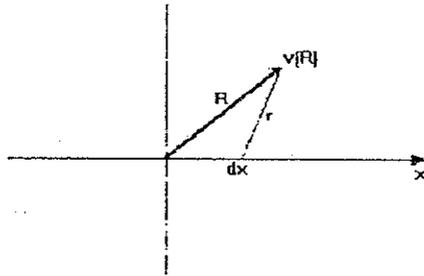


Fig.3

Il potenziale al punto R (vedi fig.3) si ottiene integrando l'eq.(7)

$$v(R) = \int \frac{di_0}{4 \pi \sigma_0 r} \quad (8)$$

Sostituendo la (4) si ottiene:

$$v(R) = \frac{\alpha^2 \sigma_i}{4 \sigma_o} \int \left(\frac{\partial^2 v_i}{\partial x^2} \right) \frac{1}{r} dx \quad (9)$$

Sebbene sia difficile integrare l'eq.9 per via analitica, la sua integrazione numerica è agevole.

Viene qui di seguito riportato il listato di un programma in Pascal che esegue l'integrazione nel caso di un assone gigante immerso in acqua di mare. Il raggio dell'assone è $60 \mu\text{m}$, il rapporto $\sigma_i/\sigma_o = 0.2$ (nel caso fisiologico per il muscolo $\sigma_i/\sigma_o = 6$ con $\sigma_o = 0.33 \text{ S/m}$).

Il potenziale d'azione è stato misurato e ben approssimato dalla somma di tre gaussiane con un potenziale di riposo $v_{\text{rest}} = 0$ (poiché nella (9) appare solo la derivata seconda di v , il valore di riposo è irrilevante).

La rappresentazione di v (con v in millivolts e x in metri) è:

$$v_i(x) = 51 \exp \left[- \left(\frac{x - 0.0054}{0.00125} \right)^2 \right] + 72 \exp \left[- \left(\frac{x - 0.0066}{0.001876} \right)^2 \right] + 18 \exp \left[- \left(\frac{x - 0.0086}{0.003003} \right)^2 \right] \quad (10)$$

Questa funzione corrisponde ad un impulso che viaggia verso "sinistra".

Si può differenziare l'espressione di $v_i(x)$ per ottenere un'espressione analitica di $\partial v_i / \partial x$.

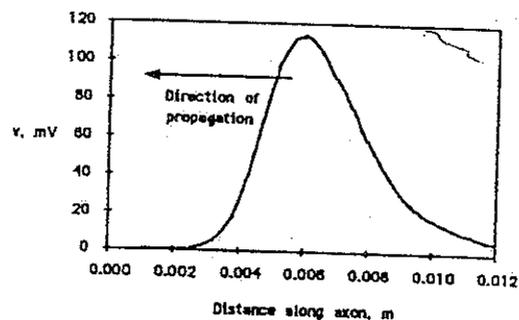
Se il potenziale è misurato in un punto esterno (x_0, y_0) , il valore di r da mettere nell'eq.(9) è:

$$r = \left[(x - x_0)^2 + y_0^2 \right]^{1/2} \quad (11)$$

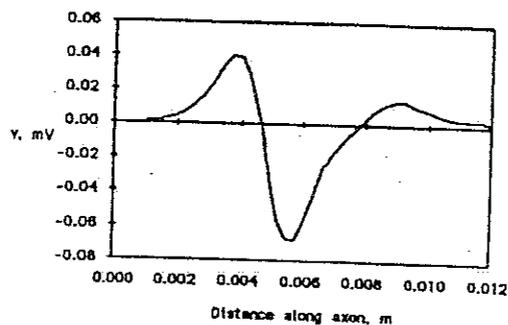
Il programma consente di scegliere y_0 fra quattro valori, il più piccolo dei quali è a (il raggio dell'assone).

In fig.4 sono disegnati $v_i(x)$ e il potenziale in $y_0 = a$. Il potenziale interno (fig.4a) ha un valore di picco di 114 mV. Il potenziale sulla superficie dell'assone (fig.4b) va da 0.04 mV a -0.07 mV.

Questo risultato conferma l'affermazione che il potenziale esterno è meno dello 0.1% di quello interno.



(a) Interior potential



(b) Potential along axon surface

Fig.4

Segue il listato del programma:

```
program ClarkAndPlonsey (Input,Output);
{Questo programma integra l'equazione 9}
{relativa al problema , risolto da J.Clark e R.Plonsey,}
{del potenziale esterno di una singola fibra nervosa attiva }
{in un conduttore di volume.Biophys.J. 8:842-864.(1968)}
{l'impulso nervoso è una serie di gaussiane usate da Clark e Plonsey}
{sulla base dei dati di Watanabe e Grundfest, J.Gen.Physiol. 45:267(1961):}
```

uses

```
SANE;{routines di ambiente numerico Apple}
```

const

```
tol = 0.002;      {Errore frazionale per l'integrazione}
SigRatio = 0.2    { $\sigma/\sigma_0$ }
```

var

```
xstart,xfinish : real;  {limiti di integrazione}
xo,yo : real;          {coordinate del punto di osservazione}
a : real;              {raggio dell'assone in metri}
y: array[1..4] of real;{ordinate dei quattro punti in cui si calcola il potenziale}
integral : real;
potential,xx : real;    {potenziale esterno}
transmemb : real;      {potenziale transmembrana}
i : integer;
OutputFile : text;     {File per i risultati del calcolo}
```

```
function f(x : real) : real;
{Calcola l'integrando  $d^2v/dx^2$  diviso r}
```

var

```
xx,r,d2v :real;
```

begin

```
xx := (x - 0.0054) / 1.25e-3;
d2v := (2*51 / (1.25e-3*1.25e-3))*exp(-(xx*xx))*(2*xx*xx - 1);
xx := (x - 0.0066) / 1.876e-3;
d2v := d2v + (2*72 / (1.876e-3*1.876e-3))*exp(-(xx*xx))*(2*xx*xx - 1);
xx := (x - 0.0086) / 3.003e-3;
d2v := d2v + (2*18/(3.003e-3*3.003e-3))*exp(-(xx*xx))*(2*xx*xx - 1);
r := sqrt ((xo - x)*(xo - x) + yo*yo);
f := d2v / r;
```

end;

```
procedure Romberg (xstart , xfinish , tol : real; var integral : real);
```

```

const
    maxrow = 14;
    maxpt = 8192; { = 2**(maxrow - 1)}
type
    rows = 0..maxrow;
var
    ss , NewS , sigma , hcoeff , h : real ;
    TwoToThekMinus1 , FourToThej : longint;
    j , k : rows;
    p : 1..maxpt;
    s : array[rows] of real;
    state : (splitting, withintol, lastrowreached);
begin
    k := 1 ;
    integral := 0;
    TwoToThekMinus1 := 1;
    h := (xfinish - xstart)/2;
    NewS := h * (f(xstart) + f(xfinish));
    s[0] := NewS;
    state := splitting;
    repeat
        sigma := 0;
        hcoeff := -1;
        for p:=1 to TwoToThekMinus1 do
            begin
                hcoeff:= hcoeff + 2;
                sigma := sigma + f(xstart + hcoeff * h)
            end;
        ss:= s[0];
        NewS := ss / 2 + h * sigma ;
        s[0] := NewS;
        FourToThej := 1;
        for j := 1 to k - 1 do
            begin
                FourToThej := FourToThej * 4;
                NewS := ( FourToThej * NewS - ss) / ( FourToThej - 1);
                ss := s[j],
                s[j] := NewS
            end;
        FourToThej := FourToThej * 4;
        NewS := ( FourToThej * NewS - ss) / (FourToThej - 1);
        if abs((NewS - ss)/NewS) <= tol then
            state := withintol
        else if k = maxrow then
            state := lastrowreached
    end repeat
end

```

```

else
  begin
    k := k - 1;
    h := h / 2;
    TwoToThekMinus1 := TwoToThekMinus1 * 2;
    s[k] := NewS
  end
until state < splitting;
if state = withintol then
  integral := NewS
end; {Romberg}

```

```

begin { Main loop}
  ShowText;
  a := 6.0e-5; {raggio dell'assone}
  ReWrite(OutputFile, 'OutFile');
  xstart := 0.000;
  xfinish := 0.02;
  xo := 0.001;
  Write(OutputFile, ' x      v      ');
  Write(' x      v      ');
  for i := 1 to 4 do
    begin
      y[i] := Xpwn(2, (i - 1)) * a;
      Write(OutputFile, y[i] : 12);
      Write(y[i] : 12);
    end;
    Writeln(OutputFile);
    Writeln;
    Writeln(OutputFile);
    Writeln;
    while xo < 0.012 do
      begin
        xx := (xo - 0.0054) / 1.25e-3;
        Transmemb := 51 * exp(- xx * xx);
        xx := (xo - 0.0066) / 1.876e-3;
        Transmemb := Transmemb + 72 * exp(- xx * xx);
        xx := (xo - 0.0086) / 3.003e-3;
        Transmemb := Transmemb + 18 * exp(- xx * xx);
        Write(OutputFile, xo:12, Chr(9), Transmemb :12);
        Write(xo:12, Transmemb :12);
        for i := 1 to 4 do
          begin
            yo := y[i];
            Romberg(xstart, xfinish, tol, integral);

```

```
potential := integral * a * a * SigRatio / 4 ;  
Write(OutputFile , Chr(9) , potential : 12);  
Write(potential : 12),  
end;
```

```
xo := xo + 0.00025;  
Writeln(OutputFile);  
Writeln;  
end;  
Close(OutputFile);
```

```
end.
```
