

Il crampo, questo sconosciuto

Malattia muscolare o malattia neurologica?

di Fausto Baldissera

Molti, soprattutto in ambiente medico-sportivo, ritengono che i crampi siano disturbi squisitamente muscolari e che l'eziologia, patogenesi e sintomatologia si concentrino ed esauriscano in seno al muscolo. Forse è il fatto che spesso i crampi compaiono dopo uno strenuo esercizio fisico, all'improvviso, magari scatenati da un movimento volontario, a far pensare che l'origine sia simile a quella degli strappi muscolari: il muscolo è sovrassottile e reagisce con la contrattura dolorosa. A differenza dagli strappi, i crampi guariscono però rapidamente. Ma, di nuovo, il metodo tradizionale per interromperli richiama l'attenzione sul muscolo: basta stirarlo e il muscolo irrigidito si scioglie come la cera quando viene riscaldata: il crampo è finito.

In realtà, se si raccoglie l'elettromiogramma di un muscolo sotto crampo, ci si accorge che è in corso un'attività elettrica molto intensa e del tutto simile a quella di una contrazione normale. Ma que-

sto non è un reperto comune, perché non è facile prendere un crampo al volo, e viene così forse a mancare lo stimolo a riflettere che se l'attività muscolare è normalmente guidata dai nervi, anche il crampo potrebbe derivare da un'anomalia nervosa, invece che del muscolo. E poi non sono mancate le testimonianze di chi è riuscito a interrompere un crampo non soltanto con lo stiramento del muscolo ma anche mediante la stimolazione della cute o di nervi periferici. Ma queste osservazioni, che non depongono certo per un'origine intramuscolare del crampo, sono rimaste isolate e non hanno dato luogo ad approfondimenti ulteriori.

E' appena comparso su Brain (1) un articolo che presenta prove a conferma dell'origine nervosa dei crampi e, assieme, forti indicazioni sulla loro patogenesi. A giudicare da questi risultati, i crampi deriverebbero da un'alterazione dell'eccitabilità dei motoneuroni spinali, la "bistabilità", che episodicamente li trasforma da obbedienti servitori dei comandi motori centrali o riflessi, in neuroni dotati di attività autogena.

Che cos'è la "bistabilità" dei motoneuroni? e che relazioni ha con i crampi? Per risultare chiara e comprensibile la spiegazione deve partire da lontano, da un'os-

servazione compiuta nel 1975 da Hans Hultborn (2). Egli notò che nel gatto decerebrato una breve attivazione delle afferenze la dal tricipite surale (ottenuta stimolandole elettricamente oppure applicando qualche ciclo di vibrazione al tendine di Achille) evoca non soltanto il ben noto riflesso monosinaptico, ma anche una contrazione mantenuta del muscolo (Fig 1 A). La contrazione continua per minuti e può essere interrotta da stimoli inibitori per il tricipite, per esempio gli stimoli che evocano il riflesso flessorio.

In un primo tempo il persistere della contrazione venne attribuito a un circuito spinale di tipo riverberante, capace di mantenersi autoeccitato una volta attivato dall'esterno. Ma, spostata l'analisi a livello intracellulare (3), Hultborn si accorse che l'origine del fenomeno era un'altra. Infatti il singolo motoneurone riproduce il comportamento appena descritto per il muscolo in toto anche quando lo si stimola isolatamente iniettando un impulso corrente intracellulare (Fig 1 B). Poi, la sua scarica può essere interrotta dall'attivazione di sinapsi inibitorie oppure dall'iniezione di una breve corrente iperpolarizzante.

La scarica auto-mantenuta non dipende dunque dall'attività di circuiti riverberanti ma riflette proprietà intrinseche della membrana dei motoneuroni, che può assumere alternativamente uno di due stati stabili: o rimane nello stato di quiete, con il potenziale al livello di riposo, oppure si mantiene in continua autoeccitazione e genera una scarica ritmica di impulsi, come la membrana degli elementi pacemaker. Il passaggio da uno stato all'altro avviene repentinamente quando un evento esterno innalza il potenziale al livello soglia oppure, reciprocamente, lo abbassa al valore di riposo.

Diverse analogie avvicinano questo pseudo-riflesso del decerebrato al crampo: anche il crampo può essere iniziato dall'eccita-

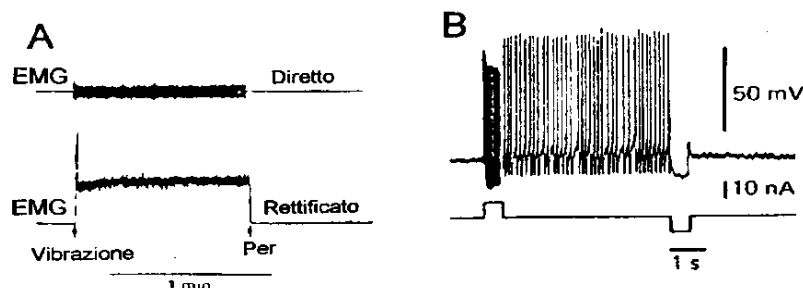


Fig 1. A - La vibrazione del tendine di Achille a 200 Hz per 300 ms induce un immediata risposta riflessa, ben visibile nell'EMG rettificato (traccia inferiore) seguita da una attività elettromiografica continua che si mantiene per più di un minuto, fino a quando la stimolazione del nervo peroneo superficiale (Per) la fa bruscamente cessare. B - Un impulso di corrente depolarizzante (traccia inferiore) iniettato in un motoneurone del soleo induce una scarica ad alta frequenza, che dura quanto l'impulso di corrente e che è seguita da una scarica di potenziali d'azione a frequenza più bassa, che si mantiene — in assenza di stimolo — fino a quando un impulso di corrente iperpolarizzante la interrompe. (da Hultborn H, 2 e Hounsgaard J, 3 - modificate)

zione dei motoneuroni, per esempio all'inizio di un movimento volontario; anche il crampo perdura autonomamente dopo che l'evento scatenante si è esaurito; anche il crampo può venir interrotto dalle afferenze periferiche, per esempio quando cede allo stiramento muscolare. Ma si tratta di semplici somiglianze oppure dei segni di una reale parentela con la bistabilità dei motoneuroni?

Per quanto peregrina possa essere, quest'ipotesi ha almeno il pregio di essere facile da verificare, dato che l'esperienza originale di Hultborn può essere ripetuta sull'uomo utilizzando le stesse tecniche di attivazione delle afferenti. Così siamo partiti, con Federica Dworzak e Paolo Cavallari, a cercare i segni della bistabilità motoneuronale nell'uomo che soffre di crampi.

Il primo soggetto a sottoporsi alla sperimentazione è stato TP, un paziente che soffriva di forti crampi ricorrenti. All'inizio il sintomo compariva durante l'esercizio fisico strenuo, poi interveniva spontaneamente, anche più volte al giorno, in occasione dei movimenti più banali. Lo si è preparato come per evocare il riflesso H nel tricipite surale e si è cominciato a stimolare il nervo tibiale posteriore a un'intensità appena inferiore alla soglia motoria, in modo da attivare le fibre Ia e produrre un'eccitazione monosinaptica subliminare dei motoneuroni. Lo stimolo era ripetuto ogni 4 secondi. Dopo qualche ripetizione senza risposta, comparve un piccolo riflesso H (Fig. 2 B) seguito da una coda di attività elettromiografica, che testimoniavano un aumento dell'eccitabilità dei motoneuroni. Questa fase era del tutto transitoria e dopo altre 3 ripetizioni al posto della "coda" esplose un'intensa attività elettrica (Fig 2 A): il muscolo diventò ligneo e dolente. Era iniziato un crampo.

TP è un paziente davvero paziente, che è rimasto contagiato dalla nostra curiosità per il suo

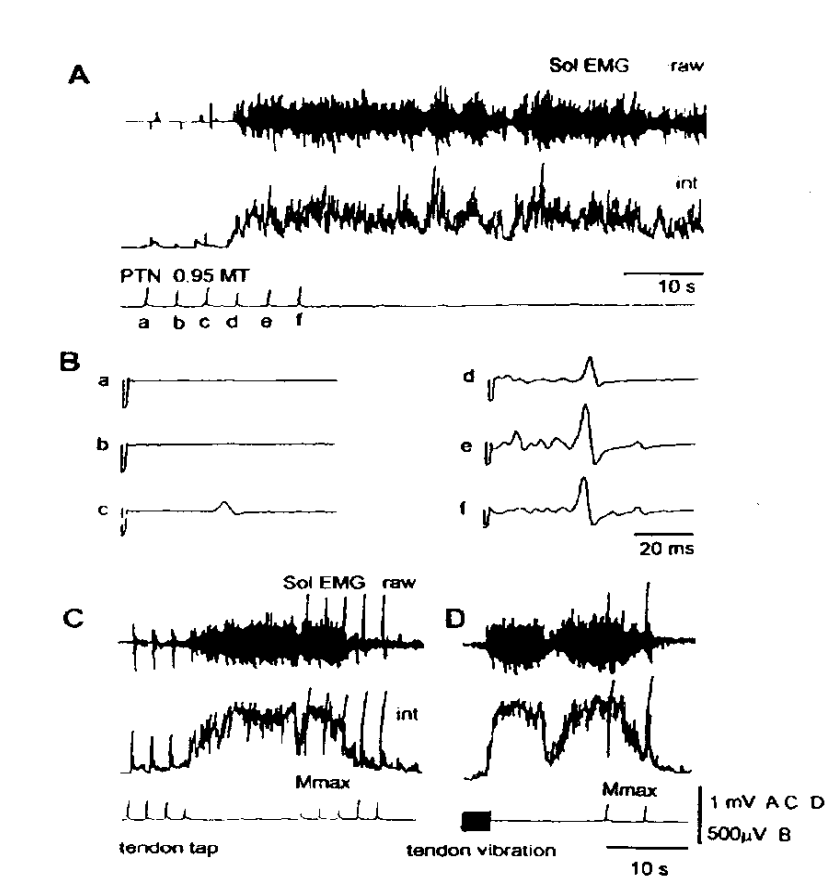


Fig 2. A - La stimolazione del nervo tibiale posteriore (PTN), al 95% della soglia motoria, induce dopo alcune ripetizioni la comparsa di un crampo nel muscolo soleo, la cui attività elettromiografica è registrata in modo diretto (raw) e dopo rettificazione e integrazione (int). In B sono illustrati gli effetti a breve latenza dei primi 6 stimoli. Dopo due ripetizioni senza risposta, compare un riflesso H (traccia c) che aumenta in ampiezza (tracce d, e, f) quando ha inizio il crampo. In C il crampo è scatenato dalla percussione del tendine di Achille con singoli impulsi (tendon tap) e in D dalla vibrazione del tendine a 125 Hz. In entrambi i casi l'attività muscolare veniva abolita dalla stimolazione del nervo tibiale posteriore a intensità sopramassimale per gli assoni motori (Mmax). (da Baldissera F, 1)

sintomo e ha accettato di ripetere più volte la prova. Così si è potuto accertare - con suo sollievo - che i suoi crampi si potevano interrompere con altrettanta sicurezza e rapidità. Era molto efficace a questo scopo la stimolazione sopramassimale degli assoni motori diretti al muscolo colpito, uno stimolo che, inducendo l'invasione antidromica dei motoneuroni e l'inibizione ricorrente, iperpolarizza la membrana motoneuronale per qualche decina di millisecondi (Fig. 2 C e D). Ma lo stesso risultato si ottiene stimolando aree della cute da cui nascono afferenze inibitorie per i motoneuroni in attività. Per TP la cute plantare dell'alluce serviva bene allo scopo mentre non aveva effetto la stimolazione del dorso del piede.

Anche i motoneuroni ingaggiati in un crampo potevano dunque essere spinti dall'una all'altra di due condizioni stabili (la condizione di riposo e la condizione pacemaker) da brevi eccitazioni e inibizioni sinaptiche, esattamente come i motoneuroni "bistabili" del gatto decerebrato.

Se si confrontano i crampi con lo pseudo-riflesso del gatto decerebrato non si può però sorvolare sul fatto che nel primo caso lo spasmo è massivo, nell'altro la contrazione è modesta. Si tratta di una differenza soltanto quantitativa, oppure di un segno che nella patogenesi del crampo oltre alla bistabilità dei motoneuroni entrano in gioco altri fattori?

Le esperienze successive fanno propendere per la prima ipotesi. In un secondo paziente, la procedura di attivazione-disattivazione dei crampi ha dato gli stessi risultati ottenuti su TP, ma con un'importante differenza. La stimolazione eccitatoria non faceva immediatamente esplodere il crampo ma reclutava la scarica ritmica di singole unità motorie, visibile attraverso la cute come una miochimia. Col protrarsi della stimolazione il numero di unità reclutate cresceva in modo progressivo, fino a sfociare di colpo nell'attivazione di tutto il muscolo sotto forma di crampo. In un terzo paziente, che nell'infanzia era stato colpito da poliomielite, la stimolazione afferente induceva un analogo reclutamento di singole unità motorie che si concludeva in uno spasmo non doloroso. Anche in questi due soggetti, l'attività muscolare, miochimia, spasmo o crampo, veniva interrotta da appropriati stimoli inibitori.

Sembra dunque plausibile che un unico meccanismo patogenetico, l'acquisizione della bistabilità da parte della membrana dei motoneuroni, possa spiegare tutti e tre i diversi tipi di contrazione involontaria e che le differenze tra miochimia, spasmo e crampo siano soltanto quantitative: finché sono interessati pochi motoneuroni si manifesta la miochimia, quando il fenomeno diventa massivo si sviluppa uno spasmo oppure il crampo.

Se i crampi derivano dalla comparsa di bistabilità nei motoneuroni, allora diventa importante, da un lato, conoscere meglio i meccanismi che stanno alla base di questa trasformazione delle proprietà di membrana e, dall'altro, individuare i trattamenti terapeutici mirati a rimuovere quest'anomalia dell'eccitabilità neuronale.

Le notizie a riguardo delle alte-

razioni molecolari che determinano la bistabilità sono già numerose (si veda l'inserito). Rapidamente, è utile ricordare che la bistabilità può derivare sia da modificazioni della permeabilità di membrana indotte da neurotrasmettitori quali la serotonina e la dopamina, sia da alterazioni della concentrazione extracellulare di elettroliti come il potassio e il calcio. Anche i crampi hanno un'eziologia multipla. Possono infatti accompagnarsi a malattie come la sclerosi laterale amiotrofica, l'uremia, le disfunzioni tiroidee; a condizioni fisiologiche, come la gravidanza, l'esercizio fisico intenso e la rapida deidratazione o deplezione salina; a interventi terapeutici, come l'emodialisi e la somministrazione di un gran numero di farmaci (nifedipina, salbutamolo, fenotiazina, vincristina, litio, cimetidina). Queste diverse noxae possono agire in un pluralità di modi, diretti e indiretti, sulla membrana dei motoneuroni. Per

Origine e caratteristiche della bistabilità motoneuronale: alle radici del crampo

Per aver un'idea sintetica delle proprietà di membrana che sottendono la bistabilità, è utile ricordare alcune nozioni sulla membrana normale dei motoneuroni. Quando la membrana normale viene depolarizzata in modo stabile, si verificano sia un aumento transitorio della permeabilità al sodio, che dura 1-2 millisecondi, sia un aumento stabile della permeabilità al potassio che si mantiene finché dura la perturbazione depolarizzante. Esauritasi la variazione di permeabilità al sodio, l'aumento di permeabilità al potassio dà luogo (si veda la curva corrente-voltaggio qui a lato, Fig 3 A) al transito di una corrente iperpolarizzante di potassio che, non appena la perturbazione ha termine, riporta il potenziale al valore di riposo. Ai voltaggi prossimi

alla soglia si apre però anche una conduttanza al calcio e si genera, per l'ingresso di Ca^{++} , una corrente depolarizzante che sommandosi alla corrente di potassio (Fig. 3 B), provoca la comparsa dell'incisura che conferisce la forma a N alla curva corrente-voltaggio (Fig 3 C). Di solito la corrente di calcio ha intensità minore della corrente di potassio, per cui la corrente netta rimane iperpolarizzante (la curva resta al di sopra dello zero) a tutti i voltaggi.

Fatte queste premesse è più facile comprendere come mai compare la bistabilità. Quest'evenienza si verifica tutte le volte che qualche fattore esterno induce un aumento della corrente di calcio, oppure una diminuzione della corrente di potassio, tale da cambiar segno al bilancio tra le due correnti e rendere depolarizzante la corrente netta in una certa fascia di voltaggi. Nella figura 3 D, questo evento si segnala con il passaggio dell'incisura della curva corrente-voltaggio al di sotto dello zero. Verificata questa situazione, quando una breve eccitazione (sinaptica o artificiale)

porta la membrana nella zona critica in cui la corrente netta è depolarizzante (tra T e P nel grafico D della figura 3), il potenziale è spinto dalla corrente stessa verso un punto di equilibrio (P, figura 3 D) situato al di sopra della soglia. Si genera allora un potenziale d'azione, dopo il quale il voltaggio ritorna nella zona critica; ma di qui viene di nuovo spinto sopra soglia a produrre un secondo impulso, e così via; la cellula è diventata stabilmente autoritmica. Il livello alto della bistabilità si mantiene fino a che un'energica iperpolarizzazione, per esempio una forte inibizione sinaptica, non fa scendere il potenziale nella zona in cui la corrente netta torna a essere iperpolarizzante. Allora la membrana si stabilizza al livello di equilibrio inferiore, e torna a riposo.

Tutti i fattori che aumentano la corrente di calcio oppure diminuiscono la corrente di potassio possono dunque trasformare i motoneuroni da stabili a bistabili. Alcuni di questi fattori sono già noti. E' stato accertato che i motoneuroni diven-

quanto riguarda i crampi più "fisiologici", quelli dello sportivo, è possibile che i fattori causali siano più di uno. Da un lato la rapida perdita di acqua e sale, che accomuna lo sforzo sportivo, specie se effettuato in clima caldo, all'emodialisi; e dall'altro l'attivazione eccessiva di proiezioni bulbo-spinali dopaminergiche e serotoninergiche durante intensi e protratti sforzi motori, specialmente se hanno comportato scatti ripetuti. Infine, può contribuire anche un aumento della concentrazione di potassio extracellulare, conseguente all'intensa attività dei motoneuroni (v. inserto).

tano bistabili non soltanto nel decerebrato ma anche nell'animale spinale trattato con L-DOPA o 5-idrossitriptofano (4, 5) e anche dopo applicazione locale di penicillina (6), di serotonina o N-Metil-aspartato (7). E' anche noto che i neurotrasmettitori dopamina e serotonina, di cui L-DOPA e 5-HT sono i precursori, riducono la conduttanza al potassio. Se si considera che il midollo spinale è raggiunto da abbondanti proiezioni di fibre dopaminergiche e serotoninergiche provenienti dal tronco encefalico, si può ipotizzare che un'attivazione eccessiva di queste proiezioni possa indurre la comparsa della bistabilità e dei sintomi ad essa correlati. Una diminuzione della corrente di potassio può avvenire anche in seguito all'aumento locale della concentrazione di potassio extracellulare, per esempio in seguito all'accumulo di K^+ conseguente a intensa attività neuronale associata a un rallentamento della clearance del potassio extracellulare da parte della glia. Allo stesso modo, possono indurre la comparsa di bistabilità anche i fattori che aumentano la conduttanza al calcio, come l'attivazione del recettore sinaptico eccitatorio NMDA.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Baldissera F., Cavallari P., Dworzak F. Motor neuron "bistability". A pathogenetic mechanism for cramps and myochymia. Brain 1994; in stampa
- 2) Hultborn H, Wingström H, Wängberg. Prolonged activation of soleus motoneurons following a conditioning train in soleus Ia afferents - a case for a reverberating loop? Neurosci Lett 1975; 1:147-152.
- 3) Hounsgaard J, Hultborn H, Jespersen B, Kiehn O. Intrinsic membrane properties causing a bistable behaviour of - motoneurons. Exp Brain Res 1984;55:391-394.
- 4) Hounsgaard J, Hultborn H, Jespersen B, Kiehn O. Bistability of - motoneurons in the decerebrate cat and in the acute spinal cat after intravenous 5-hydroxytryptophan. J Physiol 1988;405:345-367.
- 5) Conway BA, Hultborn H, Kiehn O, Mintz. Plateau potentials in - motoneurons induced by intravenous injection of L-DOPA and clonidine in the spinal cat. J Physiol 1988;405:369-384.
- 6) Schwindt P, Crill W. Role of a persistent inward current in motoneuron bursting during spinal seizures. J Neurophysiol 1980a;43:1296-1318.
- 7) Flatman JA, Engberg I. Bistable state of motoneurons induced by excitatory amino-acids and modulated by serotonin. Neurochem Int 1990; 16 Suppl 1:37.

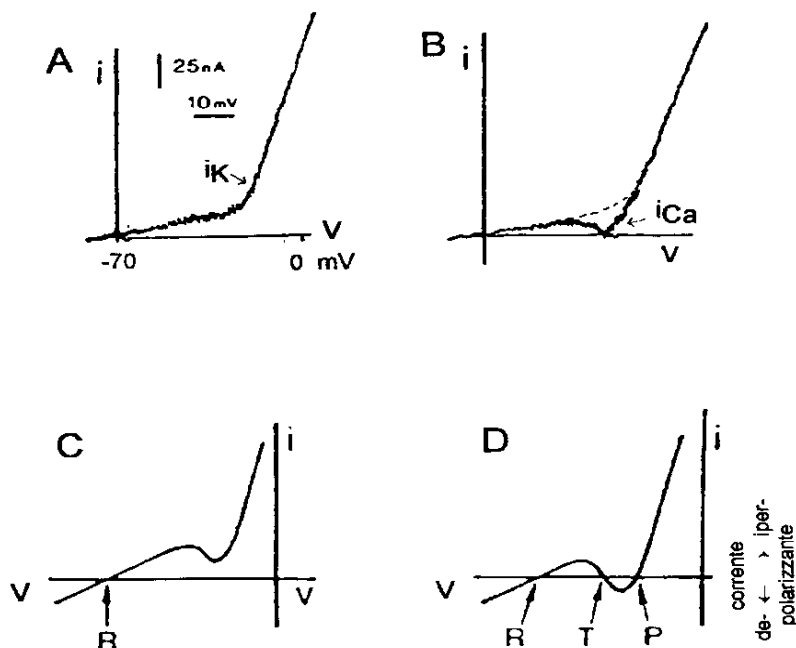


Fig 3. Curve corrente-voltaggio di un motoneurone normale (A) e di un motoneurone bistabile (B). In condizioni di riposo (punto di incrocio dell'ascissa e dell'ordinata) il potenziale (V) è intorno a -70 mV e la membrana non produce corrente. Se il potenziale viene artificialmente portato a valori più positivi (verso destra) la membrana depolarizzata produce una corrente di potassio (i_K) che, al cessare della depolarizzazione, riporta la membrana al potenziale di riposo. Nei neuroni bistabili (B) una corrente depolarizzante trasportata dal Ca^{++} (i_{Ca}) si sovrappone alla i_K nell'ambito dei voltaggi intermedi e conferisce alla curva una forma a N.

Ciò non è di per se sufficiente a far comparire la bistabilità. Se tutta la curva rimane nel quadrante superiore (C), la corrente rimane iperpolarizzante a tutti i voltaggi e garantisce il ritorno al potenziale di riposo, R. Se in seguito a un aumento di i_{Ca} oppure a una diminuzione di i_K , la curva attraversa l'ascissa (D), la corrente netta di membrana diventa depolarizzante nell'ambito di voltaggi compresi tra T e P. Quando il potenziale assume valori compresi entro quest'ambito, la membrana tende a spostarsi verso un nuovo punto di equilibrio P, situato al di sopra della soglia, e assume proprietà pacemaker. Per ripristinare il potenziale di riposo, occorre che il potenziale venga fatto scendere al di sotto di T. (da Schwindt P, 6)