

Il Tissotropismo Muscolare

Cosa è il tissotropismo ?

Il tissotropismo (dal gr. *Thixis*, tocco, e *Tropè*, conversione) è quel fenomeno per cui un sistema colloidale può passare dallo stato di sol a quello di gel passando da un'agitazione meccanica a una di quiete e viceversa. Tale trasformazione modifica le proprietà visco-elastiche del gel. Il tissotropismo muscolare ovviamente non riguarda la sua trasformazione in liquido, ma la capacità di cambiare proprietà visco-elastiche in funzione di quello che è successo, della sua *storia passata*. Dunque, se comunemente si pensa che dato lo stato del muscolo (lunghezza e velocità) si può cercare di definirne il comportamento in termini di proprietà visco-elastiche, questo non risulta più essere vero, ci serve sapere quale era lo stato del muscolo nel suo immediato passato. Come primo concetto si potrebbe introdurre quello di *stato del muscolo*. Il muscolo si trova durante l'attività quotidiana in uno *stato indefinito* (non facilmente misurabile). E' possibile, attraverso un opportuno condizionamento muscolare (esercizi di stretch-release), portare il muscolo in uno stato noto. Questo concetto è fondamentale sia per chi vuole fare ricerca sui muscoli, sia per chi si occupa della riabilitazione. Ad esempio : *uno stesso esercizio potrebbe avere effetti diversi se viene eseguito con il muscolo in stati diversi*

Tissotropismo dei fusi muscolari

Proprietà meccaniche

E' necessario, prima di descrivere il tissotropismo, conoscere il comportamento e le proprietà dei fusi muscolari, principali responsabili del fenomeno che vogliamo studiare.

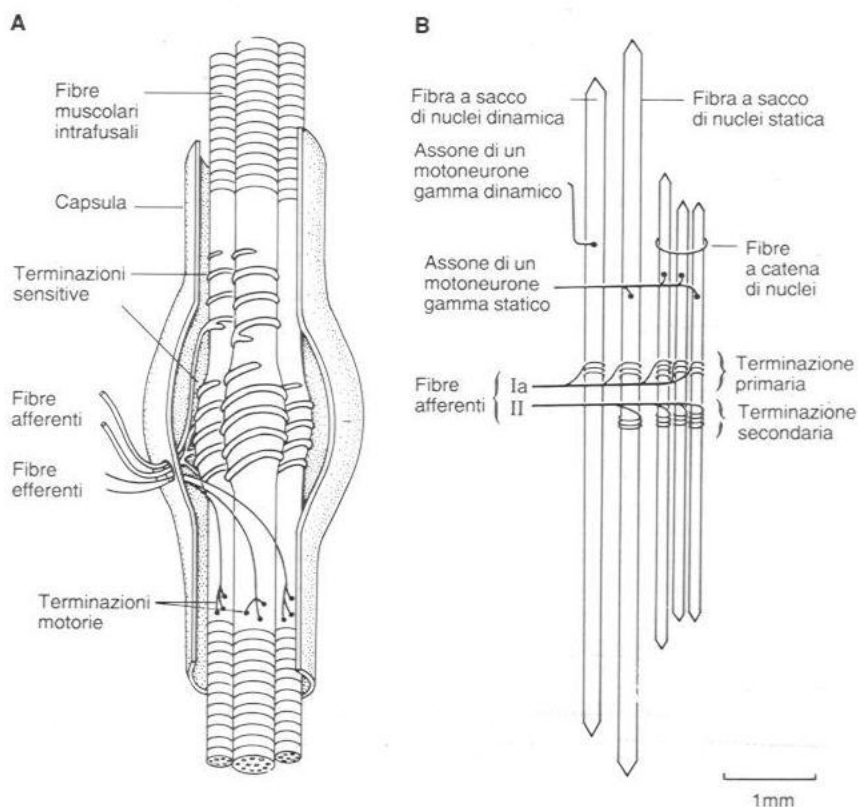
Il fuso è una formazione capsulare lunga circa 4-10 mm che racchiude una certa quantità di fibre muscolari, chiamate intrafusali, che sono molto più piccole di quelle extrafusali e non forniscono contributi significativi alla forza generata dalla contrazione. Le regioni che sono in grado di contrarsi, sono quelle polari, la cui funzione principale è quella di poter modulare lo stiramento al centro del fuso. Infatti nella zona centrale sono presenti le terminazioni sensitive (provenienti dalle fibre afferenti primarie e secondarie) avvolte a spirale intorno alla fibra e sono attivate in presenza di uno stiramento. Sono note tre tipi di fibre intrafusali : uno a *catena di nuclei* e due a *sacco di nuclei*. Le fibre a sacco di nuclei hanno un diametro maggiore e sono suddivise in *statiche* e *dinamiche*. (Generalmente nei mammiferi il fuso muscolare contiene due fibre a sacco e un numero variabile, ma generalmente intorno a cinque, di fibre a catena di nuclei).

Le innervazioni afferenti

Sono quelle che “misurano lo stato del fuso” e portano l’informazione ai centri superiori. Nel fuso vi è una sola terminazione afferente di tipo Ia, le cui diramazioni avvolgono tutti i tipi di fibre, e generalmente vi è una sola terminazione nervosa afferente di tipo II le cui diramazioni avvolgono solo le fibre a catena di nuclei e a sacco di nuclei statiche. (Vedi Figura). I due tipi di terminazioni nervose hanno risposte diverse agli stimoli; la differenza principale è che le innervazioni di tipo Ia sono molto più sensibili alla variazione di velocità dei fusi che non quelle secondarie.

Le innervazioni efferenti

Sono quelle che “comandano” l’attività contrattile dei poli del fuso e provengono dai motoneuroni. Osservazione : negli anfi e in altri vertebrati inferiori questi assoni sono collaterali dei motoneuroni che innervano le fibre extrafusali. Nei mammiferi invece l’innervazione motoria tra fibre intra - extra - fusali è in generale distinta.



Le fibre extrafusali sono innervate dai motoneuroni *alfa* di grosso diametro, mentre le fibre intrafusali sono innervate dai motoneuroni *gamma*.

E' facile immaginare che se un γ -motoneurone stimola la contrazione ai poli del fuso, la parte centrale viene stirata, permettendo di aumentare la sensibilità della risposta delle fibre afferenti. In termini di controllo motorio significa che il SNC è in grado non solo di ricevere le informazioni circa lo stato (lunghezza e velocità) del muscolo, ma di poter regolare con che intensità li riceve : modula il guadagno del riflesso di stiramento.

Risposta delle terminazioni nervose afferenti

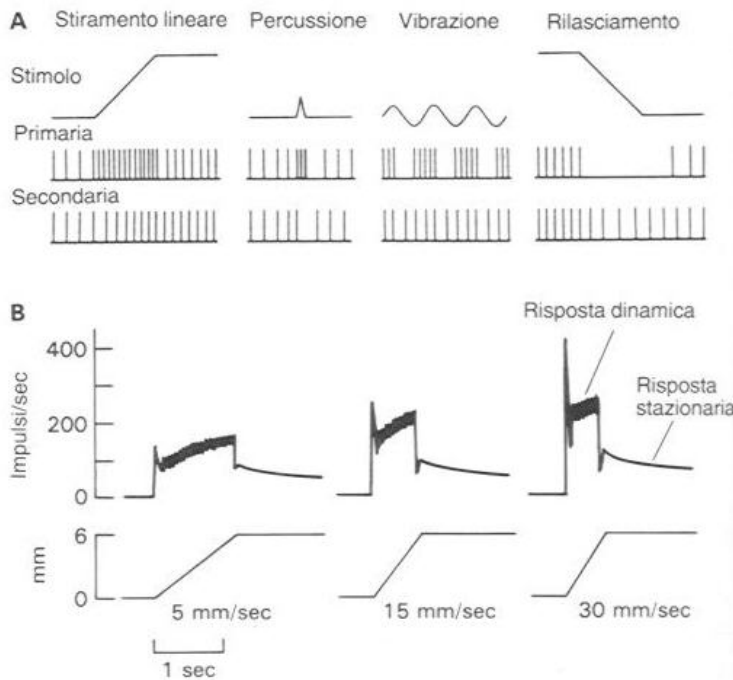


FIGURA 37-5
 Le terminazioni primarie e secondarie dei fusi neuromuscolari hanno proprietà di scarica diverse.

A. Quando il muscolo viene stirato o rilasciato, entrambe le terminazioni raggiungono una frequenza di scarica stabile che dipende dalla nuova lunghezza del muscolo. Inoltre, le terminazioni primarie scaricano una raffica di impulsi durante la fase dinamica dello stiramento e cessano transitoriamente di scaricare durante il rilasciamento. Quindi, le terminazioni primarie sono molto sensibili agli stimoli transitori, come la percussione o la vibrazione del muscolo. (Modificata, da Matthews, 1964).

B. Le terminazioni primarie presentano un'elevata sensibilità alla velocità di stiramento del muscolo. La frequenza di scarica delle fibre la raggiunge valori tanto più elevati quanto più alta è la velocità dello stiramento. Queste terminazioni sono particolarmente sensibili a stiramenti di lieve entità e per tale ragione presentano un aumento transitorio della frequenza di scarica proprio all'inizio dello stiramento. (Modificata, da Matthews, 1972).

In figura sono mostrate le diverse risposte delle terminazioni afferenti. Le terminazioni primarie sono sensibili ai cambiamenti di velocità, e lo sono per qualsiasi lunghezza, sono in grado di ristabilire il proprio livello di sensibilità subito dopo aver assunto la nuova lunghezza, informando costantemente il SNC quando il muscolo è in movimento. Le fibre secondarie invece forniscono un'informazione circa lo stato di lunghezza del muscolo indipendentemente dalla velocità con cui avviene la transizione. Quindi, la relazione tra andamento della frequenza di scarica e velocità di variazione della lunghezza è ben lungi dall'essere lineare e dipende in modo complesso anche da altri fattori, in particolare dalla lunghezza iniziale e dallo stato dell'attività del fuso prima della variazione di lunghezza. Questo concetto è alla base del fenomeno tissotropico del muscolo.

Stimolazione dei motoneuroni gamma

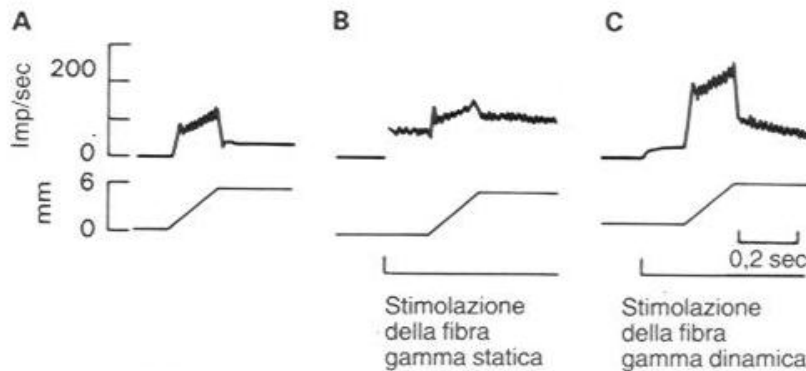


FIGURA 37-6

La stimolazione selettiva dei due tipi di motoneuroni gamma ha effetti diversi sulla scarica delle terminazioni fusali. (Modificata, da Boyd e Matthews, 1966).

A. Quando i motoneuroni gamma non sono stimolati, la terminazione primaria presenta una piccola risposta durante la fase dinamica dello stiramento e un modesto aumento della frequenza di scarica durante la fase stazionaria.

B. Quando viene stimolato un motoneurone gamma statico, durante la fase stazionaria la risposta della terminazione aumenta, mentre durante la fase dinamica rimane invariata. Poiché la differenza tra la risposta durante la fase dinamica e quella durante la fase stazionaria è diminuita, il fuso presenta una *diminuzione* della sua sensibilità dinamica.

C. Quando viene stimolato un motoneurone gamma dinamico, la risposta della terminazione aumenta in modo cospicuo durante la fase dinamica dello stiramento, ma ritorna gradualmente al livello originario durante la fase stazionaria. Poiché la differenza tra la risposta durante la fase dinamica e quella durante la fase stazionaria è aumentata, il fuso presenta un *aumento* della sua sensibilità dinamica.

Gli assoni dei motoneuroni gamma non innervano tutte le fibre, ma si dividono in gamma-statici e gamma-dinamici. Rispettivamente aumentano la sensibilità del fuso alla lunghezza e alla velocità. Ma come è possibile spiegare la differenza tra risposta statica e dinamica? Chi è "diverso"? I motoneuroni, le afferenze, o gli stessi fusi? È stato dimostrato che la diversità di risposta alle sollecitazioni meccaniche risiede nelle diverse proprietà visco-elastiche delle fibre intrafusali. Quelle dinamiche hanno una risposta meccanica che "esalta" i transitori del movimento. In figura è mostrato questo meccanismo chiamato *scorrimento fusale*. Con lo stesso principio è possibile dimostrare che l'aumentata sensibilità dovuta all'attivazione gamma avviene attraverso due principi diversi. Nel caso dinamico in realtà non viene stirata, se non debolmente, la parte centrale del fuso, ma viene irrigidita la zona polare (aumento della viscosità); così facendo la zona centrale risulta più sensibile agli stiramenti.

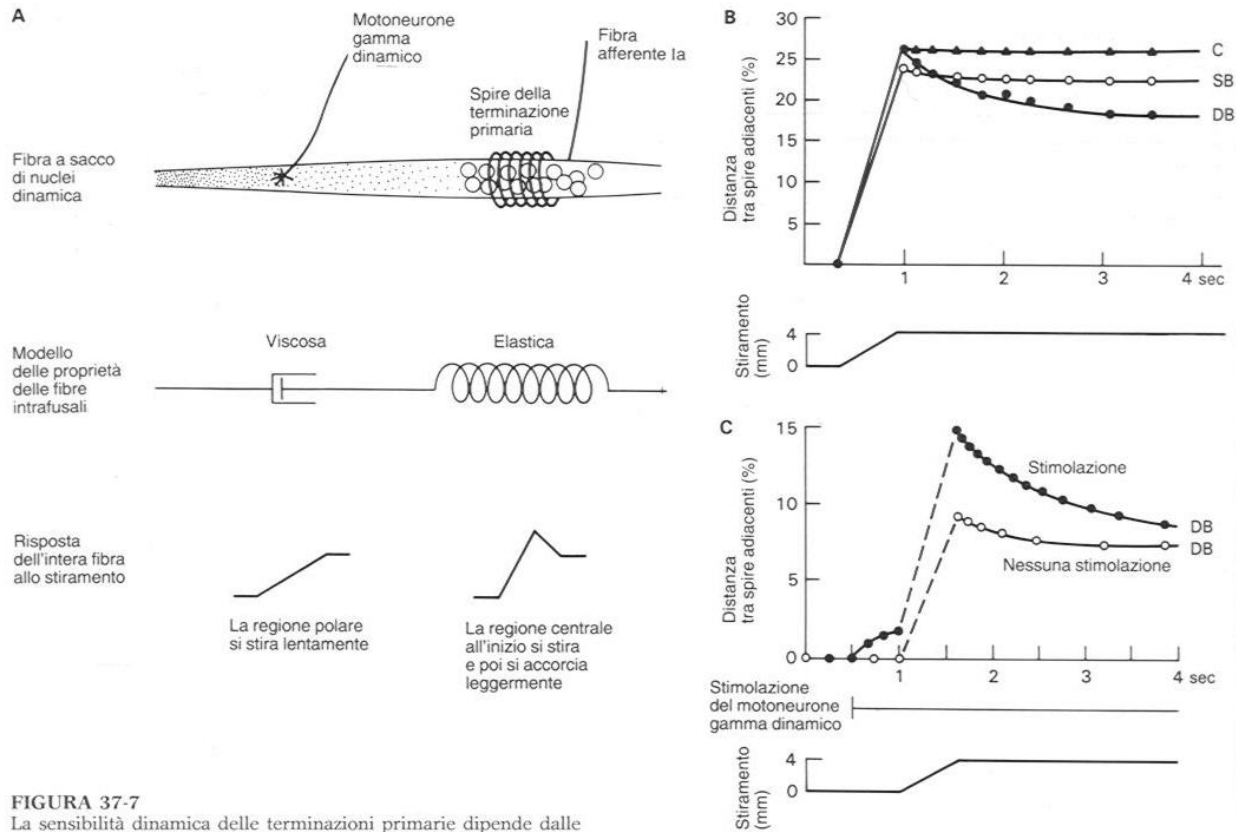


FIGURA 37-7
 La sensibilità dinamica delle terminazioni primarie dipende dalle particolari proprietà meccaniche delle fibre a sacco di nuclei dinamiche del fuso neuromuscolare.

A. Allo stiramento, la fibra a sacco di nuclei dinamica dà una risposta di tipo elastico con la sua regione centrale ed una risposta di tipo viscoso con le sue regioni polari. Quando la fibra viene stirata, la regione centrale si allunga rapidamente, ma successivamente la sua lunghezza diminuisce perché entra in gioco la risposta delle regioni polari, che è più lenta di quella della regione centrale.

B. Gli effetti dello stiramento del muscolo sulle fibre intrafusali sono stati analizzati misurando la distanza tra spire adiacenti delle terminazioni sensitive. La distanza tra le spire disposte in corrispondenza delle fibre a sacco di nuclei dinamiche (**DB**)

aumentava rapidamente all'inizio dello stiramento e poi si riduceva. Questo comportamento fornisce una spiegazione alla raffica iniziale di potenziali d'azione delle terminazioni primarie. Durante lo stiramento la distanza tra le spire disposte in corrispondenza delle fibre a catena di nuclei (**C**) e a sacco di nuclei statiche (**SB**) non si riduceva. (Modificata, da Boyd e Smith, 1984).

C. La stimolazione del motoneurone gamma dinamico aumenta lo scorrimento intrafusale della fibra a sacco di nuclei dinamica, ma ha un modesto effetto durante la fase stazionaria della risposta.

Meccanismo di base

Nelle fibre intrafusali, come del resto quelle extrafusali, si formano legami stabili tra actina e miosina. In altre parole le fibre intrafusali mostrano un comportamento simile alla SREC per le fibre extrafusali (Short Range Elastic Component). Dire che le fibre intrafusali sono “incollate” ad una particolare lunghezza (all’interno del fuso) implica che tutti i legami stabili si formano a quella lunghezza. Una volta che i legami si sono formati, se il muscolo non viene attivato o disturbato, questi rimangono intatti per lunghi periodi. In seguito ad un disturbo i legami si possono distruggere, ma essi si riformeranno in pochi secondi alla lunghezza muscolare corrente. Questo comportamento sta alla base di tutti i fenomeni tissotropici osservati. (Se il muscolo si trova in uno stato di quiete si formano dei legami stabili che hanno come effetto macroscopico quello di rendere il muscolo più viscoso. Durante un’agitazione meccanica i legami non riescono a formarsi, lasciando il muscolo meno rigido) Una conseguenza di questa rapida riformazione dei legami consiste in un irrigidimento muscolare. Se il muscolo viene accorciato dopo che i legami si sono formati le fibre non sono in grado di assorbire il cambio di lunghezza attraverso l’accorciamento dei sarcomeri, rimanendo di fatto “allentate”. (E questo è un altro passo fondamentale per la comprensione del tissotropismo)

Il “burst” di scarica dei fusi muscolari in risposta ad uno stiramento è dovuto ad una over – estensione delle terminazioni nervose a causa della maggiore resistenza delle fibre intrafusali alla prima parte dello stiramento. L’alta stiffness si suppone sia dovuta alla SREC delle fibre intrafusali. Il picco iniziale di scarica del secondo stiramento (di due ravvicinati 100-200 ms) è molto più piccolo, ma recupera completamente entro 1-2 secondi.

Durante uno stiramento lento i legami vengono stirati fino al punto in cui si staccano, per poi riformarsi. E’ importante osservare che si ha una significativa riformazione dei legami anche durante la presenza dello stiramento, in particolar modo se è lento. Alla fine dello stretch quindi è possibile trovare un gran numero di legami nell’intorno della lunghezza raggiunta alla fine dell’allungamento. Di conseguenza se il muscolo viene accorciato alla sua lunghezza iniziale molte delle fibre intrafusali si troveranno allentate. Questo è il motivo per cui la scarica iniziale viene eliminata quando si esegue un movimento di allungamento seguito da un accorciamento.

La contrazione muscolare spezza i legami in modo che possano prendere parte attivamente alla contrazione muscolare, al termine del movimento si riformeranno dei legami alla nuova lunghezza. Analogamente, una contrazione isometrica può essere vista come un processo che elimina tutti i legami associati alle fibre allentate e li porta alla lunghezza del muscolo.

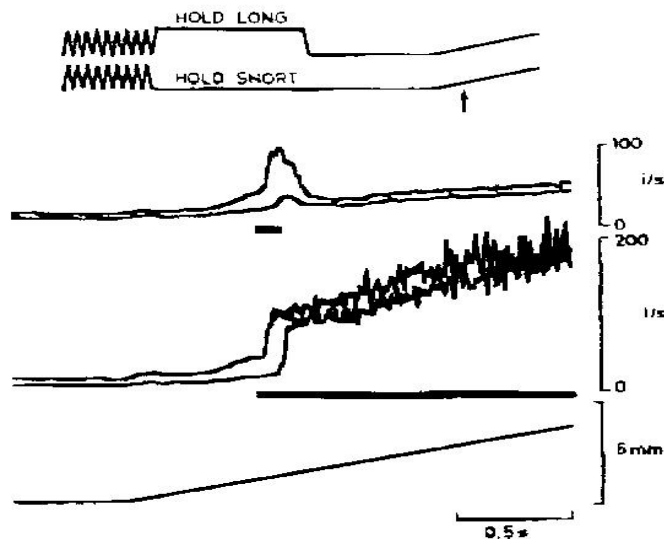
Eccitabilità allo stiramento

Le osservazioni sperimentali evidenziano che se un muscolo è sottoposto ad un ciclo di stretch-release e poi da una stimolazione delle fibre fusali dinamiche, viene prodotta una più ampia risposta dalle terminazioni nervose che non quando la stimolazione non è preceduta dagli stiramenti. Anche in questo caso è possibile spiegare il fenomeno in termini di numero di fibre intrafusali “tese” (o allentate). Senza un *pre-condizionamento* (stretch-release) il muscolo si trova in uno stato indefinito, con un certo numero di fibre intrafusali allentate che in seguito alla stimolazione diretta risponderanno debolmente. Lo *scuotimento* del muscolo rompe i legami stabili e ne crea di nuovi ad una determinata lunghezza (quella alla quale il muscolo si ferma) creando di fatto molte più fibre intrafusali “tese” che in seguito ad una stimolazione produrranno una risposta più accentuata.

Condizionamento muscolare

Il concetto di muscolo in uno stato indefinito porta inevitabilmente a considerare la necessità di dover conoscere e di poter gestire lo stato del muscolo. Si ricorre quindi ad una sorta di condizionamento muscolare che ci permette di portare il muscolo in uno stato voluto per poi studiarne le conseguenze dal punto di vista del comportamento tissotropico.

Il primo metodo consiste nell'eseguire una serie di allungamenti ed accorciamenti del muscolo e fermarsi nella posizione di allungamento per un po' e poi tornare nella posizione originale (HOLD LONG) mentre il secondo si ferma già nella posizione accorciata (HOLD SHORT)



Per studiare quello che succede iniziamo a tirare lentamente il muscolo (partono entrambi dalla stessa posizione, ma con storie precedenti diverse) e ad un certo punto stimoliamo i fusi. (Stimoliamo la terminazione primaria che come ricordiamo innerva tutti i fusi)

Quello che si può osservare è che il condizionamento *hold-short* produce una più rapida e ampia risposta dei fusi che non con il condizionamento di tipo *hold-long*. Questo si spiega pensando che con il condizionamento di tipo *hold-long* i cross-bridge si formano ad una certa lunghezza, poi accorciamo il muscolo creando un allentamento delle fibre che in seguito alla stimolazione, dovranno prima recuperare l'allentamento (*questo concorda con il ritardo nella risposta*) e poi avranno meno possibilità di avere una risposta alta.

Conseguenze a breve termine del condizionamento

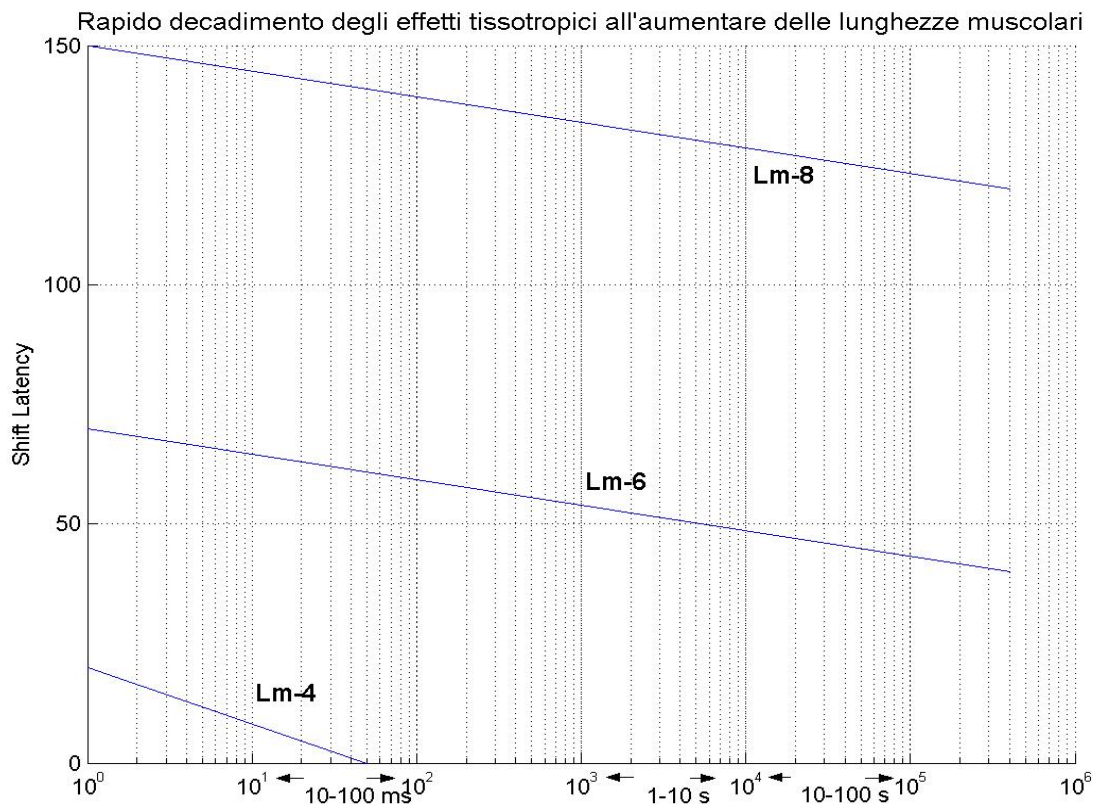
Tutti gli effetti che abbiamo descritto scompaiono quando il muscolo è allungato.

In uno studio si è dimostrato che per lunghezze 8mm inferiori alla lunghezza massima (Lm-8) si ha un tempo di latenza alla stimolazione dei fusi dinamici (in entrambi i condizionamenti muscolari) che non cambia significativamente nei 400 secondi successivi (da 150 a 120 ms).

Se il muscolo viene allungato di 2 millimetri (Lm-6) i tempi di latenza vanno da 70 a 40 ms. Ad Lm-4 la latenza è di 20ms e sparisce a zero nei 50 ms successivi (*prima erano 400 secondi!*).

Quindi a lunghezze maggiori gli effetti sono più piccoli e spariscono molto rapidamente.

Una spiegazione a tale fenomeno è basata sulla presenza di una tensione passiva nelle fibre muscolari per alte lunghezze. Le fibre intrafusali, irrigidite dai cross – bridge stabili, si allentano



quando sono allentate (in pratica non perdono il legame). La proposta è che in corrispondenza dell'allungamento muscolare l'elevata tensione passiva nel muscolo risulta come una grossa forza di compressione che agisce sulle fibre rompendo i legami e consentendo di recuperare l'allentamento. Tanto più rapidamente questo succede, tanto più rapidamente scompare l'after-effect.

Conseguenze della stimolazione fusale

Sotto certe condizioni la stimolazione degli assoni gamma statici può aumentare (paradossalmente) la sensibilità dinamica del fuso muscolare.

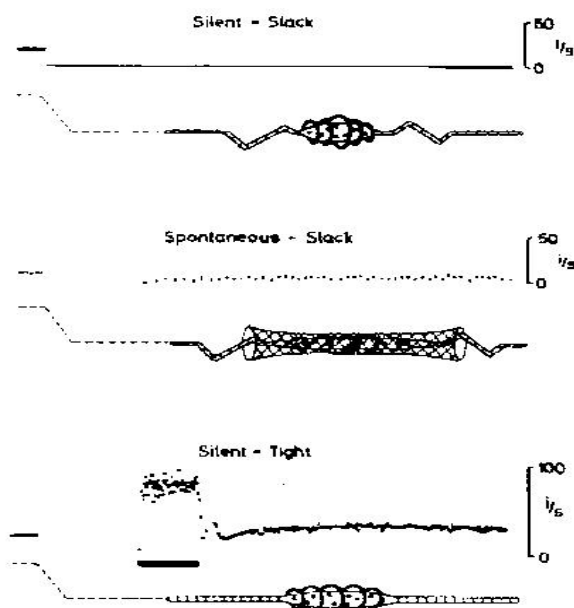
Questo esperimento consiste nel sovrapporre un piccolo movimento sinusoidale ad uno triangolare più ampio e lento. La modulazione della risposta delle terminazioni primarie (dinamica e statica) in risposta alla sinusoide cresce durante la fase di stiramento del movimento triangolare quando è stato preceduto da una stimolazione delle innervazioni statiche. Una possibile spiegazione è che la stimolazione potrebbe rimuovere l'allentamento nelle fibre coinvolte nel movimento sinusoidale.

Condizionando il fuso con una stimolazione alle innervazioni dinamiche, possiamo potenziare la risposta durante uno stiramento lento, a patto che la stimolazione condizionante sia fatta durante un lento accorciamento e non durante un allungamento. Una interpretazione potrebbe essere che durante l'accorciamento le fibre tenderebbero ad allentarsi e la stimolazione agisce contro questo processo facendo in modo che ci siano molte fibre " tese" pronte per la risposta allo stiramento. Al contrario l'allungamento lento produce continuamente fibre tese e la stimolazione accentua questo processo. Al termine della stimolazione si produrranno delle fibre molli (o un accorciamento intrafusali).

Un fenomeno correlato a questo è la possibilità di avere per più stiramenti consecutivi una accentuata risposta fusimotoria se il movimento di ritorno è effettuato molto rapidamente.

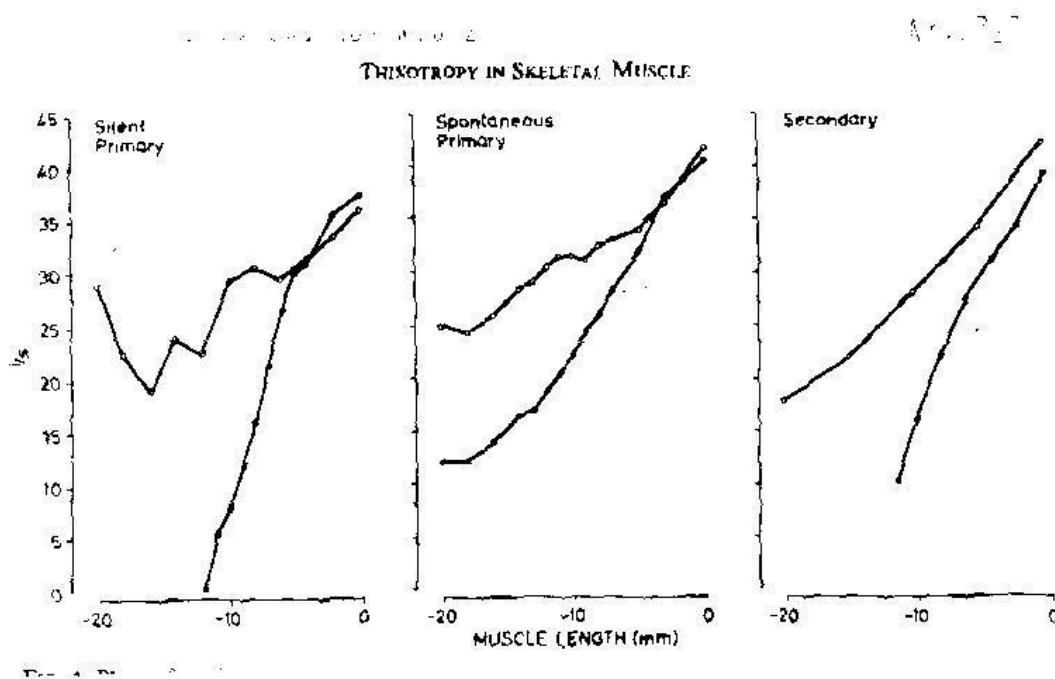
IL TISSOTROPISMO PER STUDIARE I MECCANISMI DEI FUSI

E' noto che i fusi hanno la capacità di mantenere una scarica spontanea per diverse lunghezze muscolari. Alcuni tipi di fusi, in seguito al condizionamento di tipo *hold-long* perdono questa capacità e vengono chiamati *fusi silenti*. Altri invece continuano ad avere una scarica nonostante teoricamente non si trovino nella condizione adatta a farlo, sono i *fusi spontanei*. La capacità di fornire una scarica anche quando le fibre sono completamente allentate (in seguito al condizionamento muscolare) è nota fin dal 1954 (Hunt) sebbene non ci sia una spiegazione soddisfacente del fenomeno.



In A il fuso *silente* accorciato non presenta attività. In presenza dell'allentamento (indicato dallo zig-zag della fibra) non c'è stiramento delle terminazioni nervose a spirale. In B è mostrato come il fuso *spontaneo* recupera l'attività. Viene schiacciato dalle fibre elastiche che di fatto producono un allontanamento tra le spire delle terminazioni nervose, permettendo una scarica spontanea anche in presenza del rilassamento. In C un fuso *silente* accorciato viene stimolato (barra) costringendolo a recuperare la condizione di tensione anche in presenza dell'accorciamento permettendo nuovamente la scarica spontanea.

I fusi *silenti* hanno una scarica a riposo molto irregolare e sono molto sensibili a piccole oscillazioni sinusoidali rispetto a quelli *spontanei*. Sulla base di alcune osservazioni sperimentali, è stato proposto un modello per giustificare la scarica a riposo nei fusi *spontanei* allentati. (Come sempre a causa del condizionamento muscolare). Si suppone che tali fusi continuino a generare una scarica, anche quando le fibre intrafusali sono rilassate, perché le terminazioni nervose sono racchiuse dentro una sorta di rete di fibre elastiche. (vedi figura) E' noto che delle fibre elastiche attraversano la porzione intracapsulare del fuso, inoltre si sa che il livello di scarica generato dai fusi dipende dalla distanza tra le spire delle terminazioni nervose. E' possibile che le fibre elastiche tengano separate le spirali sensoriali permettendo un'attività basale anche quando le fibre intrafusali non sono tese. Il *rate* della scarica dipende dalla lunghezza del muscolo e dal condizionamento eseguito, cioè dallo stato del muscolo.



Bibliografia

[1] E.A. Warner, W. Wiegner (1990). Effects of muscle thixotropy on afferent activity in the hindlimb of the rat. *Experimental Physiology* **75**, 223-230.

[2] K.E. Hagbarth, M. Nordin. (1998). Postural after-contraction in man attributed to muscle spindle thixotropy. *Journal Of Physiology* **506.3**, 875-883.

[3] M.Lakie, G. Robson (1990). Thixotropy in frog single muscle fibers. *Exp. Physiology* **75**,123-125.

[4] H.W.Axelsson, K.E.Hagbarth (2001). Human motor control consequences of thixotropic changes un muscular short-range stiffness. *Journal Of Physiology* **535.1**, 279-288.

Campbell & Lakie (1998). A cross-bridge mechanism can explain the thixotropic short-range elastic component of relaxed frog skeletal muscle. *Journal Of Physiology* **510**, 941-962.

Proske, U., Morgan, D & Gregory, J (1993), Thixotropy in skeletal muscle and in muscle spindles : a review. *Progress in Neurobiology* **41**, 705-721.

M.Lakie, G. Robson (1988) Thixotropy: the effect of stretch size in relaxed frog muscle.

M.Lakie, G. Robson (1988) Thixotropy: the effect of stimulation in frog muscle.

M.Lakie, G. Robson (1988) Thixotropy: stiffness recovery rate in relaxed frog muscle.

U,Proske, D.L. Morgan (1999). Do cross-bridges contribute to the tension during stretch of passive muscle ? *J. Of Muscle Research and Cell Motility* **20**, 433-442.

Allen W. Wiegner (1987). Mechanism of thixotropic behavior at relaxed joints in the rat. *J. Of Appl. Physiol.* **62(4)**, 1615-1621.

H.W. Axelson, K.E. Hagbarth (2001). Human motor control consequence of thixotropic changes in muscular short-range stiffness. *Journal Of Physiology* **535.1**, 279-288.