

IL SISTEMA TALAMO STRIATO NELL'UOMO, SCIMMIA E IN ALTRI MAMMIFERI

ASPETTI ANATOMICI FISIologici E PATOLOGICI

Premessa.

Nell'Uomo, il nucleo sub talamico di Luys, il nucleo rosso e la *substantia nigra* (sostanza nera) sono il sistema talamo striato. La presente ricerca indaga sul ruolo e funzione dei nuclei basali, sulle connessioni talamiche e sulla relativa irrorazione sanguigna. Nei mammiferi, i nuclei della base sono molto interconnessi e collegati con tutti i nuclei motori del tronco encefalico. Controllano e regolano l'attività motoria volontaria, involontaria ed il tono muscolare. Affiancano la corteccia piramidale nelle funzioni motorie volontarie, decise dall'animale. Aguggini et all. (1992) affermano che negli animali domestici, l'asportazione della corteccia abolisce i movimenti volontari, non quelli autonomi come la deambulazione nel Cane e nel Gatto, il volo negli uccelli ed il nuoto nei pesci. In genere, gli animali non hanno alterazioni circa i movimenti collegati all'assunzione degli alimenti, o al soddisfacimento delle necessità corporali; anche il tono muscolare è conservato. Ciò dimostrerebbe che negli animali, il controllo dei nuclei basali sui sottostanti centri motori sarebbe sufficiente allo svolgimento armonico di movimenti abitudinari, anche molto complessi. Dimostrerebbe altresì che i nuclei della base sarebbero un vero centro d'integrazione motoria e del tono muscolare. Peppenberg (1999), ha allevato un pappagallo di nome Alex. Secondo l'Autore, il pappagallo Alex dimostra una intelligenza pressappoco come le scimmie antropomorfe ed i delfini. In laboratorio, i pappagalli sarebbero capaci di apprendere compiti simbolici e concettuali associati a capacità di comunicazione cognitive complesse. La struttura del telencefalo del pappagallo è diversa da quella dei mammiferi. I pappagalli hanno scarsa quantità di corteccia cerebrale, eppure sono in grado di eseguire compiti cognitivi complessi grazie ai **nuclei basali** (grigi) dello striato. Tra l'altro, gli esperimenti su Alex dimostrano che il tessuto cerebrale è dotato di molta plasticità.

L'importanza funzionale dei nuclei della base si accentua man mano che si sale sui gradini della scala zoologica (Uccelli e Rettili). Nella Scimmia e nell'Uomo, occupanti i gradi più alti della scala zoologica, l'integrazione motoria dipende dall'area posta davanti al Solco di Rolando (corteccia motoria) da cui si origina la via piramidale. Nei Primati, i nuclei della base hanno solo funzioni d'integrazione secondaria: la Scimmia deconticata non può neanche reggersi in piedi. Negli animali domestici a differenza dell'Uomo, lo sviluppo della via motrice extrapiramidale – per esempio, il fascio rubro spinale - è molto importante, rispetto alla via piramidale.

Nell'Uomo, ci sono cinque grandi nuclei sottocorticali partecipanti al controllo motorio. A differenza di altri sistemi motori, i *nuclei della base* sono privi di connessioni afferenti ed efferenti dirette al midollo spinale. Le principali afferenze provengono dalla corteccia cerebrale e le efferenze vanno – tramite il talamo – alla corteccia prefrontale, premotoria e motrice. Quindi, le funzioni motorie dei nuclei basali sono mediate dalla corteccia frontale. In passato, furono considerati i componenti principali del *sistema motorio extrapiramidale* che si supposeva controllasse il movimento, in parallelo *col sistema motorio piramidale (o corticospinale)* da cui sarebbero del tutto sconnessi. La divisione non sembra più sostenibile. Infatti, oltre ai sistemi extrapiramidali, altre formazioni cerebrali sono implicate nel movimento volontario: alterazioni patologiche dei nuclei motori del tronco encefalico, del nucleo rosso, o del cervelletto causano disturbi motori. Inoltre, il sistema extrapiramidale ed il piramidale non sono indipendenti, ma interconnessi e cooperano nel controllo motorio, essendo le azioni motorie dei nuclei della base

mediate in parte dal sistema piramidale. Infine, i nuclei della base sono implicati in comportamenti non correlati col movimento svolgendo funzioni cognitive, com'è stato dimostrato nei soggetti afflitti da morbo di Huntington. Anche i pazienti affetti da Parkinson hanno disturbi affettivi e cognitivi. Per questo, il termine di sistema motorio extrapiramidale non è più adeguato.

Nella Scimmia, Bhooma R. Aravamuthan et al. (2009) hanno trovato che ci sono connessioni nettamente separate che partono dal peduncolo pontino, dai nuclei basali e dalle aree motrici corticali e raggiungono il talamo, la sostanza nigra ed il nucleo sub talamico. Questa organizzazione è completamente differente rispetto alla omologa presente nell'Uomo dove c'è un'unica topografia circa le connessioni tra nucleo peduncolo pontino//regioni corticali e tra nucleo peduncolo pontino e regioni sub corticali. Questa differenza – secondo gli autori – sarebbe collegata al diverso ruolo del nucleo peduncolo pontino in animali quadrupedi (Scimmie) ed esseri bipedi con stazione eretta propria degli esseri umani.

Anatomia.

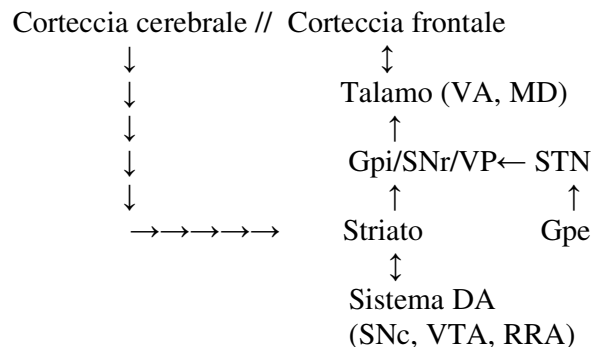
I nuclei della base comprendono cinque aggregazioni sottocorticali, molto interconnesse: nucleo caudato, putamen, globus pallidus, nucleo sub talamico e la substantia nigra. Il nucleo caudato ed il putamen si originano dalle medesime strutture telencefaliche, hanno cellule simili e sono fusi anteriormente. I due nuclei formano il neostriato (o striato), ricevendo tutte le afferenze dirette ai restanti nuclei della base. Il *globus pallidus* deriva dal diencefalo ed è posto medialmente al *putamen* e lateralmente alla *capsula interna*. E' suddiviso in due segmenti: interno ed esterno. Il *nucleo subtalamico* è al di sotto del talamo, in prossimità della giunzione col mesencefalo. La *substantia nigra* è nel mesencefalo ed è divisa in due zone: una ventrale pallida (pars reticulata), simile al globus pallidus dal punto di vista citologico. C'è poi la *pars compacta*, dorsale con pigmentazione scura per la presenza di neuroni dopaminergici i cui corpi cellulari contengono un pigmento nero: la neuromelanina, polimero derivato dalla dopamina. Il segmento interno del *globus pallidus* e la *pars reticulata* della *sostanza nigra* molto simili dal punto di vista citologico, della connettività e funzioni possono considerarsi come unica struttura. Il globus pallidus e la pars reticulata della substantia nigra sono le principali vie efferenti dei nuclei della base.

Nuclei della base. Afferenze ed efferenze. Nell'Uomo, quasi tutte le afferenze dei nuclei della base terminano nel *neostriato*, collegato a due fonti principali: corteccia cerebrale e nuclei intralaminari del talamo. Le afferenze più importanti – proiezioni corticostriate – vengono dalla corteccia cerebrale. Le fibre di queste proiezioni si originano da tutta la corteccia cerebrale, comprese le aree motrici, sensoriali, associative e limbiche. Le proiezioni sono organizzate in modo topografico: aree specifiche della corteccia proiettano a diverse parti del neostriato con funzioni comportamentali specifiche. Per esempio, il putamen è implicato principalmente nel controllo motorio, il nucleo caudato nel controllo dei movimenti oculari ed in alcune funzioni cognitive e la parte ventrale dello striato in funzioni limbiche. Anche le afferenze al neostriato provenienti dai nuclei intralaminari del talamo sono organizzate in modo topografico. Una importante afferenza viene dal nucleo centromediano, terminando nel putamen. Poiché il nucleo centromediano ha afferenze dalla corteccia motrice, le sue proiezioni al neostriato sono una ulteriore via attraverso cui la corteccia motrice può influenzare i nuclei basali.

Connessioni tra i vari nuclei della base. Le cellule con afferenze dal neostriato (del nucleo caudato e del putamen) proiettano al globus pallidus (via striopallidale) ed alla substantia nigra (via strionigrale). L'organizzazione di queste proiezioni è tale per cui ogni parte del neostriato proietta a zone specifiche del globus pallidus e della substantia nigra. Poiché le vie corticostriate, striopallidale e strionigrali sono organizzate topograficamente, regioni specifiche della corteccia agiscono tramite il neostriato su zone specifiche del globus pallidus e della substantia nigra.

Il nucleo subtalamico ha proiezioni dal segmento esterno del globus pallidus e proietta – topograficamente – ad entrambi i segmenti del globus pallidus ed alla pars reticulata della substantia nigra. Il nucleo subtalamico ha dirette afferenze - anche topograficamente organizzate - dalla corteccia motrice e dalla premotoria che tramite questo circuito possono ulteriormente modulare l'uscita dei nuclei basali. Il nucleo striato ha una importante proiezione dopaminergica dalla pars compacta della substantia nigra.

Nuclei della base e talamo. I nuclei della base ed il cervelletto sono le principali componenti di due circuiti sottocorticali del sistema motorio. Entrambi ricevono molte proiezioni dalla corteccia cerebrale. Le principali vie efferenti dei nuclei della base si originano dal segmento interno del globus pallidus e dalla pars reticulata della substantia nigra, raggiungendo i tre nuclei talamici: i nuclei ventrale laterale, ventrale anteriore e dorsomediale. Il segmento interno del globus pallidus emette ulteriori proiezioni al nucleo centromediano del talamo. Le regioni talamiche che hanno afferenze dai nuclei della base proiettano alla corteccia prefrontale, alla corteccia premotoria, all'area motrice supplementare ed alla corteccia motrice. Con queste proiezioni, i nuclei della base influenzano i sistemi discendenti, come il corticospinale e il corticobulbare. Oltre ad influenzare i movimenti del corpo e degli arti, i nuclei della base influenzano anche i movimenti oculari con una ulteriore proiezione della *pars reticulata* della *substantia nigra* al collicolo superiore. Nell'Uomo, Joel D. et all. (2002) descrivono l'esistenza di un circolo critico all'interno dei nuclei basali. Gli Autori suggeriscono che la connettività tra i nuclei basali, il talamo e la corteccia, rinforzi e moduli alcuni stimoli corticali pre – selezionati. Lo schema esplicativo qui di seguito deriva dal lavoro di Joel D. et all.

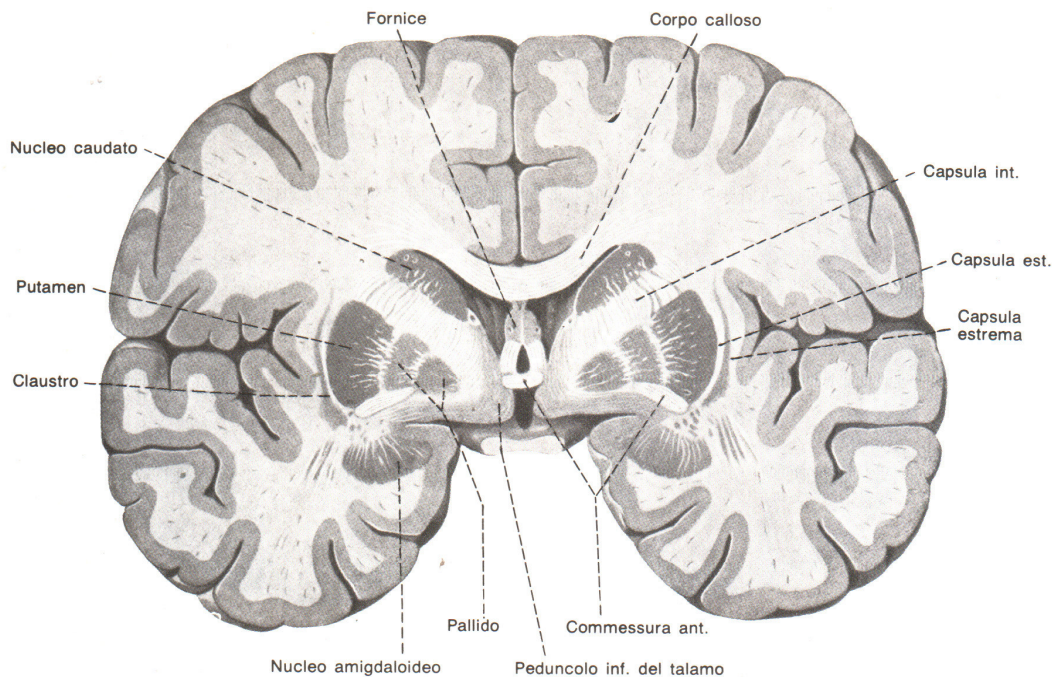


Joel et all. (2002) affermano che lo striato è la principale fonte di stimoli che partono dai gangli basali. E' diviso in striato dorsale (la maggior parte del caudato e del putamen) e striato ventrale (nucleo accumbens e le parti ventro-mediali del caudato e del putamen). Lo striato è innervato dall'intera corteccia cerebrale, proiettando impulsi ai nuclei basali, al globus pallidus (**Gpi**), alla parte reticulata della substantia nigra (**SNr**) ed al pallidum ventrale (**VP**). A turno, questi nuclei proiettano impulsi ai nuclei talamici anteriori ventrali (**AV**) e meso-dorsali (**MD**).

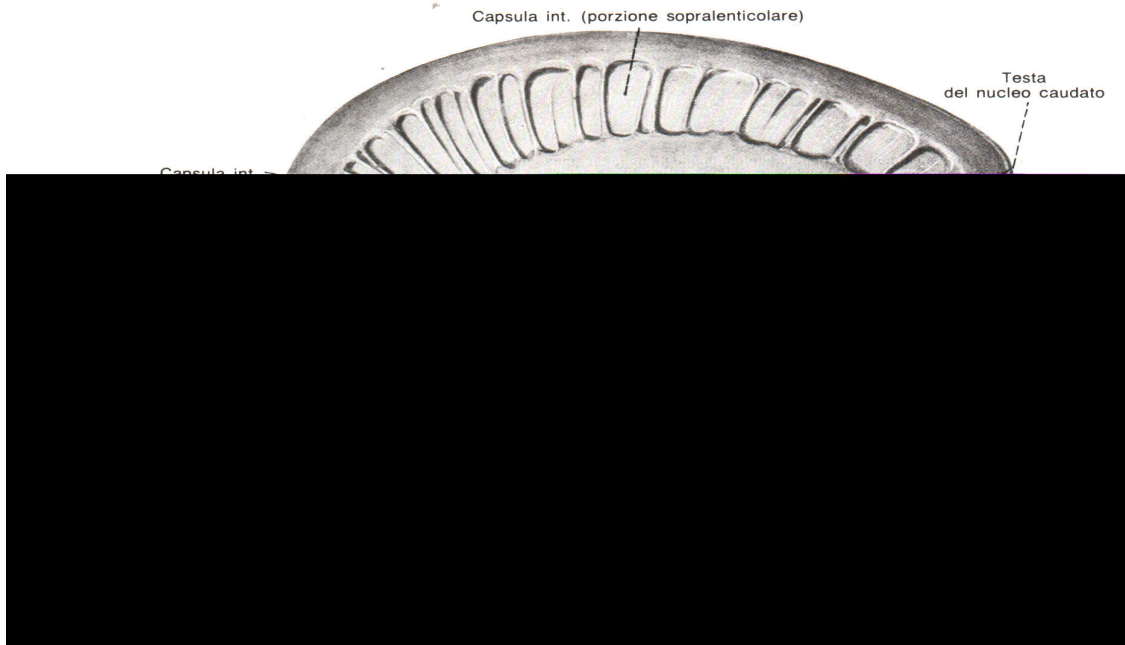
Nuclei della base e cervelletto. I nuclei della base hanno afferenze da tutta la corteccia cerebrale, ma il cervelletto ha afferenze solo dalle regioni della corteccia cerebrale con funzioni sensitive motorie. I nuclei della base hanno poche connessioni col tronco encefalico e non ne hanno col midollo spinale. Invece, il cervelletto ha informazioni somatosensitive direttamente dal midollo spinale e stabilisce connessioni afferenti ed efferenti con molti nuclei del tronco encefalico congiunti al midollo spinale. Tali differenze suggeriscono che il cervelletto regoli direttamente l'esecuzione del movimento, mentre i nuclei della base sono implicati in aspetti di ordine superiore inerenti il controllo motorio, ma di natura cognitiva: la pianificazione ed esecuzione di complesse strategie motorie. Collegati alla corteccia associativa ed alle strutture limbiche, i nuclei della base – a differenza del cervelletto – espletano altre funzioni, oltre al controllo motorio.

Organizzazione modulare del neostriato. A. Graybiel (2004) e Goldman-Rakic P. (2000) hanno dimostrato che le terminazioni delle afferenze striatali, derivanti dalla corteccia cerebrale oltre che dal talamo sono organizzate in moduli, analogamente alle colonne della corteccia cerebrale. Ricerche neurochimiche hanno confermato questo tipo di organizzazione, evidenziando la peculiare distribuzione a chiazze dei vari neurotrasmettitori e neuropeptidi come la dopamina, l'acetilcolina e la sostanza P. I compartimenti più minuscoli dei moduli striatali sono stati chiamati *striosomi*.

Nuclei della base nei vertebrati. Reiner A. et all. (1996) hanno effettuato una ricerca strutturale e funzionale sui nuclei della base nei vertebrati, amnioti ed anamnioti. Gli Autori affermano che nei mammiferi moderni, negli uccelli e rettili (moderni amnioti), le parti dello striato e del pallium componenti dei gangli basali sarebbero molto ricche di neuroni con popolazioni neuronali di base. Lo striato riceverebbe abbondanti quantità d'impulsi tegmentali dopaminergici e corticali. Negli amnioti, questa elaborazione può essere stata finalizzata all'apprendimento e/o esecuzione di un repertorio sofisticato di prestazioni e movimenti, premessa a successivi adattamenti in un *habitat* esclusivamente terrestre. Reiner A. et all. concludono affermando che la linea evolutiva dei mammiferi sembra presentare una deviazione dai sauropsidi in relazione all'emergenza della corteccia cerebrale come principale bersaglio del circuito dei gangli basali, finalizzato alle loro funzioni di mediatori sul controllo motorio. Qui sotto c'è il disegno da me medesimo estrapolato ed elaborato dal Trattato di Anatomia Umana Edi – Ermes – Milano (1976), Autori Vari. Si tratta della sezione frontale del telencefalo davanti al polo anteriore del nucleo amigdaloidale. Nella Scimmia, Wendy A. Suzuki (1996) ha visto che le aree corticali collegate all'ippocampo includono la corteccia endorinale, peririnale e paraippocampale fortemente interconnesse e con connettività in altre aree, incluse l'amigdala e lo striato. Tolkunov B.F. et all (2009) affermano che nei primati il putamen è la gran parte dello striato ed è collegato ad aree associative della corteccia cerebrale sensitivo-motoria. Gli Autori affermano che due tipi di neuroni con differente attività sono presenti nello striato (putamen) di Scimmia: neuroni a bassa e ad alta attività. I due gruppi codificano per segnali provenienti da differenti livelli di connessione.



Aspetti asimmetrici di alcune aree cerebrali compreso i nuclei della base. Nei mammiferi, numerosi aspetti morfostrutturali e biochimici sono distribuiti in modo diseguale nell'encefalo, centri nervosi, nuclei basali ed aree corticali. In particolare, il cervello delle grosse scimmie sia del Vecchio che del Nuovo Mondo è simile all'umano come le asimmetrie del corpo calloso, talamo, ippocampo, tutti i restanti nuclei basali, Planum temporale sinistro e il sito che accoglie l'area di Broca. La maggiore estensione del lobo frontale destro e del lobo occipitale sinistro si trovano sia nell'Uomo che nelle scimmie. Idem per la morfologia complessiva del cervelletto. Similare è nell'Uomo e nei primati la tendenza del cervello e del cervelletto allo sviluppo di asimmetrie in ampie aree neuronali.



Il corpo striato in proiezione laterale. Disegno schematico elaborato da me medesimo ed estrapolato da: Autori Vari, Trattato di Anatomia Umana – Edi Ermes – Milano (1976).

Asimmetrie del sistema talamo striato umano. Longson. D. et all. (1995), danno questi parametri riferiti alla specie umana: Amygdala: è meno voluminosa nella Donna. Mediamente, la differenza tra Uomo e Donna è di $0,1 \text{ cm}^3$. Globus pallidus: la differenza tra Uomo e Donna è di circa $0,01 \text{ cm}^3$. Limbo: più ampio nell'Uomo. Putamen: è più voluminoso, sia nell'Uomo sia in *Macaca mulatta*. Nucleo caudato: è più voluminoso nell'Uomo e in *Macaca mulatta*. Nell'Uomo è di $5,20 \text{ cm}^3$ (destro) e di $5,04$ (sinistro). Nella Donna è $5,14$ (destro) e $5,00$ (sinistro). De Bellis et al. (2000) danno questi parametri medi, sia nell'Uomo che nella Donna: nucleo caudato destro: $4,80 \text{ cm}^3$; sinistro: $4,54 \text{ cm}^3$.

· *Amygdala*. N. Lange et all. (1997) danno queste misurazioni:

Uomo: Amygdala destra: $2,41 \text{ cm}^3$; Amygdala sinistra: $2,25 \text{ cm}^3$

Donna: Amygdala destra: $2,23 \text{ cm}^3$; Amygdala sinistra: $2,16 \text{ cm}^3$

De Bellis et all. (2000) nell'Uomo prima dei trent'anni danno questi parametri: $2,53 \text{ cm}^3$ amygdala destra; $2,09 \text{ cm}^3$ amygdala di sinistra.

- Globus Pallidus: non ha variazioni di rilievo, sia a sinistra che a destra. Non ci sono sostanziali differenze tra Uomo e Donna: $1,19 \text{ cm}^3$ (a sinistra e a destra, nell'Uomo); $1,10 \text{ cm}^3$ (a destra nella Donna) e $1,11$ (a sinistra nella Donna).
- Lobo temporale destro è più ampio, sia nell'Uomo, sia nella Donna. De Bellis et all., danno queste misure medie per Uomo e Donna: $96,25 \text{ cm}^2$ il destro; $90,61 \text{ cm}^2$ il sinistro.
- Lobo parietale. Il destro è più ampio, sia nell'Uomo che nella Donna.

- Capsula interna. Nell’Uomo, la capsula interna del limbo anteriore ha caratteristiche morfometriche in parte simili nei due versanti ed in parte differenti. I maschi avevano una maggiore variabilità delle femmine a livello del giro temporale superiore sinistro, solo durante il periodo della pubertà. Inoltre nei maschi, c’era un maggiore incremento e variabilità nell’emisfero sinistro *in toto* ed a livello dell’ippocampo, De Bellis (2000). Amunts V. (2008) ha studiato la struttura del nucleo talamico dorsomediale di soggetti vissuti tra i 19 ed i 59 anni, di entrambi i sessi, destrimani, deceduti all’improvviso e senza malattie mentali. L’autore fornisce i seguenti dati.
- Densità neuronale. Assenza di asimmetria e variabilità individuale marcata nelle donne.
- Densità delle cellule gliali totali. Superiore a destra negli uomini, a sinistra nelle donne.
- Densità delle cellule gliali satellitari. Più accentuata a sinistra negli uomini. Con maggiore variabilità nelle donne.
- Ratio dei neuroni con glia satellitare rapportata a tutti i neuroni: maggiore a sinistra, sia negli uomini che nelle donne. Idem per la ratio riferita alle cellule satellitari rispetto alla totalità delle cellule gliali.
- Maggiore asimmetria di tutte queste strutture negli uomini e tendenza ad un più spiccata variabilità nelle donne.

Kulynyck et al. (1994), hanno trovato che il Planum temporale è più ampio negli uomini. Nelle donne, non c’è chiara differenza tra area di superficie dei Planum di destra e di sinistra. Nella specie umana, l’asimmetria del Planum temporale è stata segnalata dalla 31° settimana di vita fetale (Trevvarthen, 1996). Nel cervello umano, sono state segnalate altre asimmetrie anatomiche, funzionali e biochimiche oltre che nel Planum temporale, anche a livello dei ventricoli laterali, lobo occipitale, gyrus, **putamen**, **globus pallidus**, **nucleo caudato**, cervelletto e scissura silviana. Come altre piccole aree, quest’ultima è diversa a seconda del sesso. Mediamente, i lobi cerebrali sono il 10% più ampi nei maschi (età meno dei trenta anni) che nelle coetanee. Anche il cervelletto misura il 7% in più negli uomini. Nucleo caudato: è asimmetrico ed è mediamente più ampio nelle donne. Irrorazione del nucleo caudato: arterie lenticulo striate (derivanti dalla cerebrale media) ed arterie striate superiori (cerebrale anteriore). Più in particolare si ha:

	Testa: cerebrale anteriore (in parte)
Nucleo caudato →	Tronco: cerebrale media
	Coda: cerebrale media, posteriore e corioidea.

Raz N. et al. (1995) nel nucleo caudato notarono una chiara asimmetria verso destra, ma solo in individui di sesso maschile. C’era inoltre una stretta connessione volumetrica in rapporto con l’età, ma solo negli uomini. Il decremento volumetrico con l’avanzare dell’età era evidente sia nel versante di destra che a sinistra. Analoghi aspetti presentava il **putamen**: decremento volumetrico collegato all’avanzare dell’età. Il globus pallidus aveva una chiara differenza volumetrica a favore del sinistro. Putamen: è più ampio negli uomini; decresce con l’età (dai 4 ai 18 anni). Irrorazione: arteria silviana. *Globus pallidus*: più ampio negli uomini con asimmetria destra sinistra. Irrorazione:

1. arteria cerebrale media (nucleo interno).
2. Arterie striate interne: si staccano dalla cerebrale media, subito dopo la sua origine.
3. Alcune arterie striate interne originano dalla corioidea anteriore, altre dalla cerebrale anteriore.

Flusso sanguigno cerebrale regionale con analogie tra scimmie ed Homo. Con la tomografia computerizzata (PET), Noda A. et al. (2002) rilevarono aspetti del flusso sanguigno cerebrale regionale (rCBF) ed il tasso del metabolismo di glucosio cerebrale regionale (rCMR glc) in scimmie

giovani e vecchie. Il fine fu di sapere se le variazioni collegate all'età, osservate nel cervello umano erano rapportabili a quello di Scimmia. In comparazione alle giovani, c'era una minore portata di flusso cerebrale nelle scimmie adulte a livello di cervelletto, ippocampo (con attigua corteccia cerebrale), **striato**, corteccia occipitale, temporale, frontale e nel cingolo. C'erano strette correlazioni tra rCBF ed rCMRglc, sia nel gruppo di vecchie scimmie che nelle giovani con scarse differenze all'interno di ciascun gruppo. Nelle vecchie scimmie, le variazioni legate all'età adulta erano chiare, sia per il tasso rCMRglc, sia per rCBF. Ciò potrebbe servire da modello per analoghe indagini nell'Uomo. La seguente tabella riporta i dati della ricerca di Noda et al. (2002).

Flusso sanguigno cerebrale regionale in scimmie giovani ed adulte

area cereb.	scimmie giovani	scimmie adulte
Cervelletto	47.08.00	34.03.00
Hippocampo	53.09.00	43.04.00
Striato	60.05.00	44.01.00
Corteccia occipitale	59.02.00	43.09.00
Corteccia temporale	53.02.00	45.07.00
Corteccia frontale	45.00.00	35.07.00
Cingolo	54.05.00	46.03.00

La tabella mostra che nelle scimmie giovani c'è un elevato flusso sanguigno nello striato e nella corteccia occipitale.

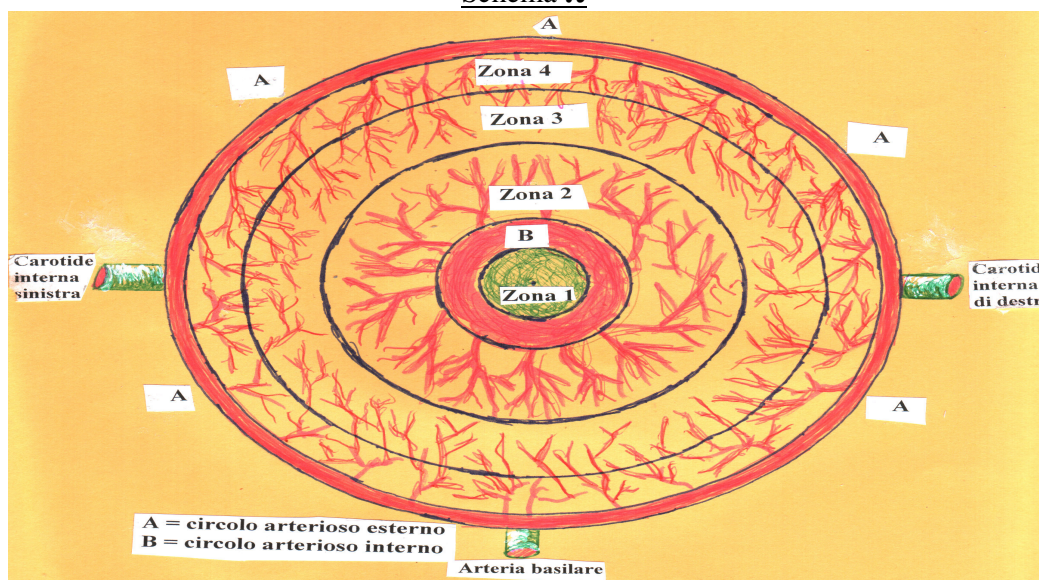
Metabolismo cerebrale regionale del glucosio, in scimmie giovani ed adulte.

area cerebr.	scimmie giovani	scimmie adulte
Cervelletto	26.08.00	16.03
Hippocampo	32.02.00	21.02
Striato	40.09.00	26.05.00
Corteccia occipitale	39.07.00	26.07.00
Corteccia temporale	36.00.00	26.06.00
Corteccia frontale	34.01.00	22.04
Cingolo	36.06.00	26.07.00

Flusso sanguigno cerebrale regionale nella specie umana. Uzner et al. (2000) hanno eseguito rilievi delle variazioni di flusso sanguigno regionale (rCBF) sulle due arterie cerebrali medie in soggetti normali, sia maschi che femmine. Questi rilievi sono stati fatti durante i movimenti di presa delle due mani (*hand gripping*) che comportano l'attivazione dei rispettivi centri motori corticali. Nella cerebrale media di sinistra, i parametri di velocità di flusso erano più alti che in quella di destra in tutti i soggetti esaminati ed erano indipendenti dal sesso. Lo stimolo motore corticale indurrebbe incremento di velocità di flusso in entrambe le cerebrali medie, ma più a sinistra: 64,4 cm/sec a destra e 67,9 cm/sec a sinistra in media. Ciò in accordo con la dominanza emisferica sinistra. Hudetz (1999) ha dato un modello matematico inerente il trasporto di ossigeno all'interno della corteccia cerebrale. L'Autore ha dimostrato l'esistenza di un rapporto proporzionale tra flusso sanguigno cerebro-corticale e consumo di O₂ nelle normali attivazioni fisiologiche. Il consumo di O₂ sarebbe supportato da un incremento direttamente proporzionale di

flusso sanguigno a livello capillare. Ze Wang et al., (2008) con la metodica MRIf applicata a due gruppi d'infanti – uno di otto mesi ed uno di tredici mesi - addormentati con sedativi, hanno rilevato gl'incrementi del flusso sanguigno (CBF) in alcune regioni cerebrali. Gl'infanti di tredici mesi avevano incrementi di CBF nei lobi frontali, rispetto a quelli di otto mesi. Aumenti di CBF erano nella corteccia visiva, ma meno accentuati. Gl'infanti di tredici mesi avevano incrementi regionali di CBF anche nell'ippocampo, nel cingolo anteriore, amigdala, lobi occipitali e corteccia uditiva. Il flusso cerebrale totale si mantiene invariato nella maggior parte delle situazioni. Non aumenta nel lavoro mentale, quando si presuppone un intervento massivo di neuroni, ma aumenta nel sonno. Ide K. et al. (2000) hanno studiato la velocità del flusso sanguigno nelle arterie cerebrali medie di destra e sinistra nell'Uomo. Questi rilievi sono stati eseguiti durante una lieve accelerazione dell'attività fisica sia senza somministrazione di farmaci, sia dopo aver effettuato un'azione di blocco simpatico sul *ganglio stellato* mediante somministrazione di un anestetico (lidocaina 0,1%). Nei soggetti di controllo (non hanno ricevuto l'anestetico), la velocità media del sangue a livello della cerebrale media di sinistra (58,6 cm/sec) è leggermente superiore rispetto a quella di destra (55,5 cm/sec). Dopo il blocco del sistema nervoso simpatico a livello del *ganglio stellato*, c'è un'azione diretta più intensa (vasocostrizione delle piccole arterie provenienti dalle cerebrali medie e quindi aumento delle resistenze periferiche) a livello della cerebrale media di destra. La stimolazione simpatica quindi limita a livello della arterie cerebrali medie il flusso del sangue. Quest'azione è più accentuata sul versante di destra e significa che il flusso sanguigno nella cerebrale media di sinistra è più costante e stabile, mancando il bisogno di un intenso controllo simpatico. Katoh M. et al. (1999), descrivono il caso di una donna di 42 anni con emiparesi ed afasia. La paziente in questione soffriva d'ischemia a livello del sistema vertebro-basilare. Gli autori affermano che i sintomi sono simili a quelli determinati dalla stenosi della carotide interna che riguarda il distretto cerebrale anteriore (mentre il sistema vertebro-basilare quello posteriore). Tillfors et al. (2002), hanno esaminato alcuni parametri del flusso sanguigno cerebrale e la gittata cardiaca in soggetti con fobia sociale ed anticipo d'ansia. L'incremento sanguigno più elevato si aveva nella corteccia pre-frontale dorsolaterale destra, nella corteccia temporale inferiore sinistra e nella regione ippocampale amigdalloidea sinistra. Complessivamente, c'era un maggior flusso cerebrale nel polo temporale sinistro e bilateralmente nel cervelletto. Secondo alcuni autori, questi soggetti portatori d'ansia e fobici hanno alterazioni della scorrevolezza di eloquio con frequenti brevi interruzioni involontarie e variazioni di tono.

Schema π



Ricapitolazione delle modifiche vascolari del Poligono di Willis ed arterie contigue nell'Uomo.

1. Alla nascita, il Poligono di Willis è incompleto e c'è separazione tra i due versanti opposti, mancando la comunicante anteriore. Le carotidi interne sono le uniche arterie che apportano sangue al cervello.
2. Vita adulta. La comunicante posteriore si riduce di calibro fino ad atrofizzarsi. C'è separazione tra i due distretti del Poligono di Willis: l'anteriore servito dalla carotidi interne ed il posteriore dalla basilare. Rami perforanti che derivano dalla comunicante posteriore e dal tratto post petroso della carotide interna (alcuni) si atrofizzano. Questi rami perforanti erano destinati al talamo ed allo striato.
3. Nell'Uomo, sono assenti i rami anastomotici che mettono in rapporto i due versanti opposti del Poligono di Willis.
4. L'elevato decremento con l'avanzare dell'età di **putamen** e **nucleo caudato** potrebbe rapportarsi alla speciale circolazione sanguigna di supporto che va riducendosi cogli anni. Aspetti approfonditi nel presente saggio scientifico.
5. L'irrorazione dell'ipofisi è data dalle arterie ipofisarie superiori ed inferiori, derivanti dalle carotidi interne. Dalle ipofisarie, si staccano i rami portalì lunghi e brevi che distribuiscono il sangue all'asse ipofisi – ipotalamo. Queste arterie hanno la più elevata velocità di flusso sanguigno: 0,8 ml/min. Fisiologicamente nell'età adulta, il lume delle carotidi interne tende a restringersi. Di conseguenza, le arterie ipofisarie ridimensionano il calibro, la portata e velocità sanguigna nell'unità di tempo.
6. Gwinnut CL & Saha B (2005) affermano che sebbene il volume cerebrale sanguigno sia piccolo, il flusso sanguigno cerebrale (CBF) è alto, comparato a quello di altri organi. Il flusso sanguigno cerebrale normale è circa 50 ml/100 g/min; la sostanza grigia riceve 80 ml/100 g/min e la sostanza bianca 20ml/100g/min. Ciò corrisponde a 700 ml/min, oppure al 15% della gittata cardiaca, quando per un solo organo è di solito sul 2% rispetto al peso corporeo.
7. Kuang-Lin Lin e coll. (2007) hanno effettuato ricerche con la sonografia Doppler su un gruppo di sessanta ragazzi sani – dai quattro ai sei anni di età - di entrambi i sessi e in età scolare. Gli Autori hanno rilevato i picchi delle onde sistoliche e diastoliche, la velocità media sanguigna ed il volume totale del sangue a livello delle arterie cerebrali maggiori, le due carotidi interne e la basilare. I risultati fanno concludere che non esistono differenze significative tra i due sessi e che intorno ai cinque anni di età c'è un chiaro incremento degli indici pulsatili, di resistenza e del volume totale del sangue, sia a livello carotideo che a quello della basilare. Ai sei anni di età come a quattro anni, questi indici sono inferiori.
8. La cerebrale posteriore minuscola alla nascita, semplice collaterale del ramo caudale della carotide interna, nella pubertà e in età adulta diventa molto voluminosa e fa seguito al ramo di biforcazione corrispondente all'arteria basilare.
9. La velocità media del sangue a livello della cerebrale media di sinistra (58,6 cm/sec) è leggermente superiore rispetto a quella di destra (55,5 cm/sec).
10. Il sistema nervoso simpatico tramite il *ganglio stellato*, ha un'azione diretta più intensa (vasocostrizione delle piccole arterie provenienti dalle cerebrali medie e quindi aumento delle resistenze periferiche) a livello della cerebrale media di destra. La stimolazione simpatica quindi limita nelle arterie cerebrali medie il flusso del sangue. Quest'azione è più accentuata sul versante di destra e significa che il flusso sanguigno nella cerebrale media di sinistra è più costante e stabile, mancando il bisogno di un intenso controllo simpatico.
11. Matochik et all. (2000) hanno rilevato in gruppi di scimmie di sesso maschile (*Macaca mulatta*) un forte decremento con l'avanzare dell'età di **putamen** e **nucleo caudato**. Il fenomeno potrebbe rapportarsi alla speciale circolazione sanguigna di supporto che va riducendosi cogli anni. Aspetti approfonditi nel presente saggio scientifico.

SCHEMA.

Alterazioni vascolari locali nella **zona 2** (vedere fig. π)



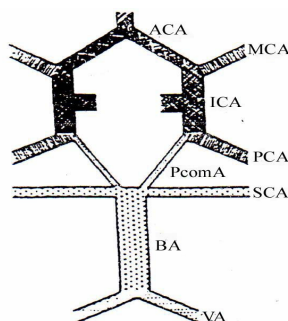
Aree d'ischemia in alcuni distretti dello striato o del talamo



Comparsa di malattie collegate allo striato, ai nuclei della base e al talamo.

Lo schema π è stato da me medesimo eseguito e riporta i tre tronchi arteriosi che irrorano l'encefalo: le due arterie carotidi interne (di destra e di sinistra) e la basilare. Provenienti dal collo, le carotidi interne penetrano nel cranio a livello della sua base. La basilare ascende il canale neurale – dove si forma nella sua estremità superiore - entrando nel cranio attraverso il grande foro occipitale. Le tre arterie convergono nel Poligono di Willis, sotto il cervello. Nello schema π , ho eseguito una serie di cerchi concentrici al di sotto dei quali c'è sia il percorso delle tre arterie in questione, sia il Poligono di Willis. Queste strutture sono nascoste dalla serie dei cerchi concentrici. La **zona 1** di colore verde rappresenta l'asse ipofisi ipotalamo: la parte encefalica con maggiore velocità sanguigna arteriosa. Il cerchio B indica i segmenti di arteria carotide interna, cerebrale media e della cerebellare posteriore da cui si staccano le arterie perforanti per i nuclei basali, per il talamo e per le restanti parti dello striato. Anche in questa zona – **zona 2** - la velocità sanguigna resta molto elevata e sue perturbazioni, oppure la scomparsa col tempo della comunicante posteriore, si ripercuotono in essa. La **zona 4** è la corteccia cerebrale, leggermente differente nei due emisferi: il destro più ampio ed il sinistro con maggiore concentrazione neuronale. La corteccia cerebrale è irrorata dalle cerebrali: media, anteriore e posteriore. Le arterie rilasciano rami che dalla superficie esterna dell'encefalo penetrano nell'interno dove si ramificano. La **zona 3** è la parte degli emisferi cerebrali intermedia tra corteccia e nuclei della base. Sono le zone 1 e 2 quelle che risentono maggiormente delle modificazioni di flusso all'interno del Poligono di Willis e dei segmenti vasali immediatamente vicini. Inoltre, la ricerca di Grubhofer G. et al. (1999) dimostra che l'ipertensione aumenta il picco di velocità sistolica nell'arteria cerebrale media, rilevando che la pressione sanguigna sistemica ha influenza diretta sulla velocità sanguigna intracranica. Hagiwara Yukihiko e Kubo Takao (2005) hanno rilevato nell'area ipotalamica anteriore di Ratto l'esistenza di neuroni che rispondono a variazioni pressorie. In particolare, l'area ipotalamica anteriore risponderebbe alle variazioni di pressione sanguigna dopo essere stata attivata dal sistema angiotensina II – acido γ -aminobutirrico. La fig. Ξ mostra l'intenso controllo del sistema nervoso autonomo sui tronchi del Poligono di Willis e sui segmenti arteriosi immediatamente vicini. La fig. Ξ è uno schema del Poligono di Willis, nel ratto. Le zone più intensamente tratteggiate sono molto positive all'innervazione di nor-adrenalina. Le più scure riguardano il tratto intracranico delle carotidi interne collegate al sistema vertebro basilare (Lincoln, 1995). Tsuchida et al. (2001) con metodi immunoistochimici a livello del poligono di Willis nel Ratto, mostrarono l'esistenza di fibre nervose NADPH-d positive. Questo tipo di fibra nervosa aveva una densa distribuzione nelle parti rostrali del circolo di Willis e nelle immediate zone delle branche principali dove fibre NADPH-d positive coesistevano in un unico fascetto nervoso con NADPH-d negative, sia mieliniche che amieliniche. Inoltre, terminazioni nervose NADPH-d positive si trovavano insieme con terminazioni NADPH-d negative.

fig. Ξ (Lincoln, 1995).



Sostanze chimiche locali, fattori endoteliali, amine biogene come istamina, prostaglandine e leucine oltre a neurotrasmettitori (Wahl M., 1996; Wahl M. & Schilling L., 1993) agiscono in qualità di fattori autoregolatori a livello del Poligono di Willis.

Questo circolo arterioso (Bazzocchi et al., 1998) ha funzione detta di autoregolazione, mantenendo il flusso sanguigno locale del cervello in una pressione di perfusione intorno ai 50-170 mmHg. Questa funzione è mediata dalla CO₂, da fattori muscolari e nervosi. La PaCO₂ (pressione parziale di CO₂) può aumentare il PSV (picco di velocità sistolica) e la EDV (velocità diastolica) nell'arteria cerebrale media inducendo vasodilatazione e riduzione delle resistenze periferiche. A livello del poligono di Willis il picco di velocità sistolica (PSV) e di velocità diastolica (EDV) tendono a decrescere con l'avanzare dell'età. Al contrario i valori: indice di resistenza (RI) e pulsatile (PI), tendono ad aumentare. Di seguito sono riportati i parametri emodinamici di persone normali, a livello del poligono di Willis.

Arteria cerebrale anteriore: valori medi del diametro luminale: 1,6-2,1 mm; velocità media del sangue (FV): 50-60 cm/sec; picco di velocità sistolica (PSV): 80-90 cm/sec; velocità diastolica finale (EDV): 30-40 cm/sec; indice pulsatile (PI): 0,82-0,92; indice di resistenza (RI): 0,53-0,59. Arteria cerebrale media: l'arteria cerebrale media ha un diametro di 2-4 mm e provvede all'apporto sanguigno per l'80% dell'intero emisfero. Il picco di velocità sistolica (PSV) è: 100-110 cm/sec. La velocità diastolica (EDV) è: 45-50 cm/sec. La velocità media del sangue (FV) è: 65-70 cm/sec. È l'arteria intracranica con la massima velocità sanguigna. Arteria cerebrale posteriore: ramo pre-comunicante: media del diametro luminale: 2-3 mm. I valori medi sono: velocità media del sangue (FV): 42-53 cm/sec; PSV: 66-81 cm/sec; EDV: 3-26 cm/sec; PI: 0,84-0,97; RI: 0,54-0,60. Arteria cerebrale posteriore, ramo post-comunicante: FV: 42-47 cm/sec; PSV: 68-71 cm/sec.; EDV: 26-32 cm/sec; PE: 0,82-0,97; RI: 0,55-0,60. ; Arteria vertebrale: FV: 33-44 cm/sec; PSV: 52-66 cm/sec; EDV: 22-31 cm/sec ; PI: 0,82-0,94 ; RI: 0,54-0,59. Arteria basilare: FV: 35-50 cm/sec; PSV: 54-74 cm/sec; EDV: 23-34 cm/sec; PI: 0,81-0,95; RI: 0,51-0,60.

Modificazioni con l'età del Poligono di Willis. Nella specie umana, nel corso della vita il Poligono di Willis ha numerose modifiche. Dallo sviluppo sia ontogenetico, sia filogenetico delle arterie encefaliche, risulta che il cerchio arterioso, com'è descritto nella forma tipica dell'adulto, si costruisce attraverso una serie di trasformazioni successive. Primitivamente, la carotide interna è la sola arteria che porta il sangue alla massa encefalica: la vertebrale e ancor meno la basilare non esistono. La carotide interna sboccando nella cavità cranica si divide in due rami terminali: l'uno anteriore, o craniale, che si dirige in avanti verso l'estremità anteriore del cervello, l'altro posteriore o caudale, che si porta verso il midollo. Il primo di questi due rami è la cerebrale anteriore. Alla sua origine fornisce: in fuori, una collaterale che sviluppandosi ulteriormente diventerà la cerebrale media. Poco dopo la sua origine, il ramo posteriore dà una collaterale che diventerà la cerebrale posteriore. A questo stadio le due arterie cerebrali, la media e la posteriore, sono semplici collaterali, l'una del tratto craniale, l'altra del tratto caudale della carotide interna. (Fig. Φ A).

La figura ϕ rappresenta l'evoluzione delle arterie encefaliche.

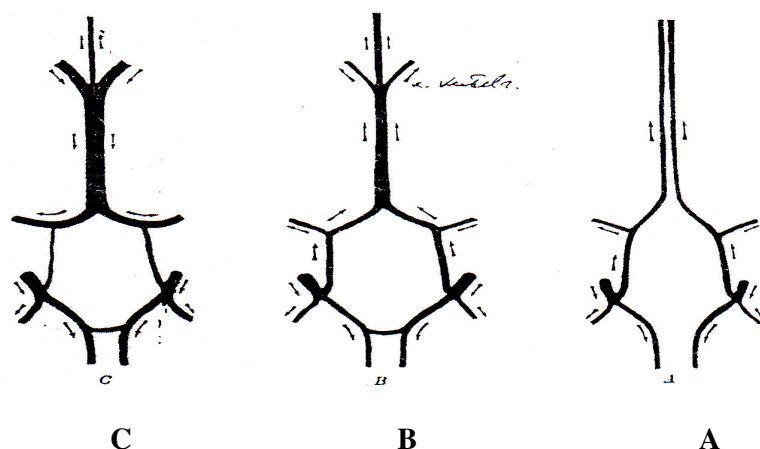
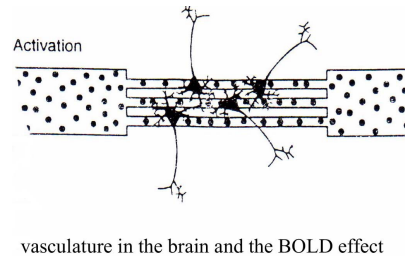
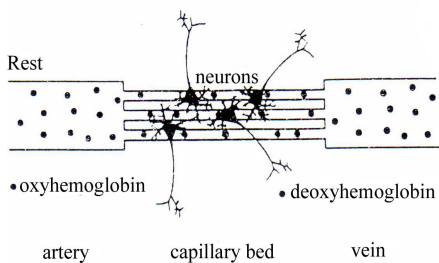


fig. ϕ

Ad uno stadio ulteriore (Fig. ϕ , B) le due cerebrali anteriori, fino ad allora indipendenti, si uniscono sulla linea mediana, sia per mezzo di una rete intermedia sia per mezzo di un semplice ramo trasversale; l'anastomosi trasversale è la *comunicante anteriore*. Poco indietro all'origine della futura cerebrale posteriore, i due rami caudali della carotide interna arrivano in contatto l'uno con l'altro fondendosi in un unico tronco, impari e mediano: l'arteria basilare. In quel momento vediamo apparire le due arterie vertebrali. Esse sono minuscole, vanno dal basso in alto e confluiscono con la loro estremità superiore nella parte preterminale dell'arteria basilare, vale a dire quella parte dell'arteria basilare che corrisponde al limite di separazione tra bulbo e ponte. Ne deriva che l'arteria basilare è ancora divisa in due parti: una superiore che corrisponde al ponte, è l'arteria basilare propriamente detta ed una parte posteriore in rapporto con la faccia anteriore del bulbo e del midollo: (il tronco spinale anteriore) che si anastomizza con le arterie segmentarie (rami spinali laterali dell'adulto), sia a destra, sia sinistra. Più tardi, la parte anteriore del ramo caudale della carotide interna si atrofizza e diminuisce di volume. Allora come se la carotide non potesse più - attraverso il suo lume ristretto - inviare sufficiente sangue all'arteria basilare, la vertebrale aumenta di volume e la supplisce. Nell'arteria basilare ora, il sangue circola dal basso in alto. Questo vaso aumenta anch'esso di volume e così fanno i suoi rami anteriori e le due cerebrali posteriori che sembra, lo continuino. Mentre la parte posteriore del ramo caudale acquista sviluppo considerevole, la sua parte anteriore, quella che precede l'emergenza della cerebrale posteriore, continua ad atrofizzarsi e diviene l'arteria senza importanza che nell'adulto prende il nome di comunicante posteriore. La carotide interna che primitivamente è la sola arteria encefalica, nel corso dello sviluppo corporeo perde i territori posteriori del suo dominio a favore di un'arteria di formazione più recente, l'arteria vertebrale. L'arteria basilare si forma in seguito alla fusione sulla linea mediana delle parti medie dei due rami caudali della carotide interna. Il sangue vi circola primitivamente dal davanti all'indietro (dalla carotide verso il midollo). Più tardi, quando le arterie vertebrali di formazione secondaria si sono congiunte alla basilare, il sangue circola dall'indietro in avanti (dalla protuberanza in direzione del cervello). La comunicante posteriore nell'adulto è la porzione iniziale del ramo caudale della carotide interna, priva del suo territorio posteriore e sostituita dalla vertebrale. Durante gli ultimi periodi di vita intrauterina ed i primi di vita post uterina, in coincidenza di uno sviluppo del cervello rapido ed elevato, la circolazione cerebrale di destra è nettamente separata da quella di sinistra, vedere fig. ϕ A.

Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) effect



La figura 8 è di Dogil et al. (2002). Mostra l'apporto di O_2 ai neuroni cerebrali. Il sistema di autoregolazione del flusso sanguigno porta al cervello maggiore quantità di O_2 nelle aree neuronali con maggiore attività. Questo cosiddetto *livello dipendente di ossigenazione sanguigna* o *bold effect* è alla base fisiologica del successo MRI. Le ricerche di Lovick et al. (1999), riguardano le connessioni tra architettura neuronale e arteriole di supporto. Lovick et al., hanno studiato una regione profonda dell'ippocampo (regione CA1), nel Ratto. Hanno studiato le correlazioni funzionali ed anatomiche tra flusso sanguigno locale e strutture nervose. Gli autori descrivono le strette connessioni tra citorachitettura neuronale e densità arteriolare di supporto. Singole cellule piramidali sarebbero da considerare come unità metaboliche. Nell'area C A 1, la densità micro vascolare potrebbe fornire una stima del potenziale energetico del cervello. Inoltre, gli Autori hanno trovato che piccoli gruppi di neuroni multipolari danno origine ad un denso contingente di fibre che si ramificano all'interno dell'ippocampo, in stretta connessione a fitte reti arteriolari.

Asimmetrie cerebrali in alcuni nuclei della base e nel talamo. Tra *Homo* e Scimmia, esistono aspetti simili riferiti alla seguenti asimmetrie.

1. Amygdala. L'area superficiale dell'amygdala non ha sostanziali differenze riferite al sesso ed all'età, sia nelle scimmie che nella specie umana: dati rilevati da Franklin et al., (1996) nelle scimmie e da De Bellis et al. (2000) nella specie umana.
2. I volumi del Putamen e del Nucleo caudato di destra e di sinistra in scimmie (*Macaca mulatta*) giovani, di media età e vecchie hanno gli stessi incrementi e decrementi, sia nella specie umana che nelle scimmie (*Macaca mulatta*), Matochik (2000).
3. In uno studio su persone di sesso maschile, De la Fuente-Fernandez et al. (2000) affermano che le asimmetrie del sistema nigrostriale dopaminergico potrebbero correlarsi alla lateralizzazione motoria. Gli autori suggeriscono l'esistenza di un modello funzionale alla base dei movimenti bimanuali e ritengono che nei destrimani l'abilità nei movimenti bilaterali delle mani potrebbe dipendere da entrambe le attivazioni – attraverso il circuito *putamen* sinistro – sull'area motoria supplementare sinistra (SMA) e l'inibizione - attraverso il circuito caudato destro - di programmi motori immagazzinati nell'area motoria supplementare destra.

Uomo – Scimmia. Differenze sessuali correlate ai nuclei della base. Kimberley A. Phillips e William D. Hopkins (2007), hanno effettuato uno studio comparativo sull'asimmetria cerebellare e le implicazioni dell'uso preferenziale di una delle mani, in scimpanzé (*Pan troglodytes*) e scimmie cappuccine (*Cebus apella*). Gli autori hanno ricavato dati comportamentali sulla coordinazione bimanuale in un gruppo di 16 scimpanzé e 11 cappuccine. Gli scimpanzé avevano maggiore protuberanza a livello del cervelletto posteriore e le cappuccine una più spiccata protuberanza della parte cerebellare anteriore: le asimmetrie cerebellari associate all'uso preferenziale di una delle mani nelle cappuccine, ma non negli scimpanzé. Questo aspetto era più pronunciato nelle cappuccine destrimane. Franklin et al. (1996), forniscono anche l'area dell'**amygdala** nelle scimmie che è di $1,7 \text{ cm}^2$ nei maschi e $1,8 \text{ cm}^2$ nelle femmine. Gli autori dichiarano che non ci sono

differenze sostanziali riferite all'età ed al sesso. Questo dato è confrontabile con quello nella specie umana (Matochik, 2000), dove l'amygdala non subisce evidenti variazioni con l'età e non presenta differenze riferite al sesso. Misura 1,7 cm² (maschi) e 1,8 cm² (femmine). In gruppi di scimmie (*Macaca mulatta*) di sesso maschile, Matochik et al. (2000) hanno trovato i seguenti volumi riguardo al *putamen* e *nucleo caudato*. I valori sono riportati nella tab. *α* ed espressi in mm³. L'elevato decremento con l'avanzare dell'età di putamen e nucleo caudato potrebbe rapportarsi alla speciale circolazione sanguigna di supporto che va riducendosi cogli anni. Aspetti approfonditi nel presente saggio scientifico.

Tab. *α*

	Giovani	Età media	Vecchi
Putamen			
sinistro	787.43.00	615.10.00	624.81
destro	800.71	637.80	632.84
Totale put.	1588.14.00	1252.90	1257.66
Nucleo caud.			
sinistro	544.74	458.90	407.44.00
destro	556.83	465.94	423.34.00
Totale N.C.	1101.57.00	924.84	830.78
Vol. cranico	101128.89	103588.74	101885.71

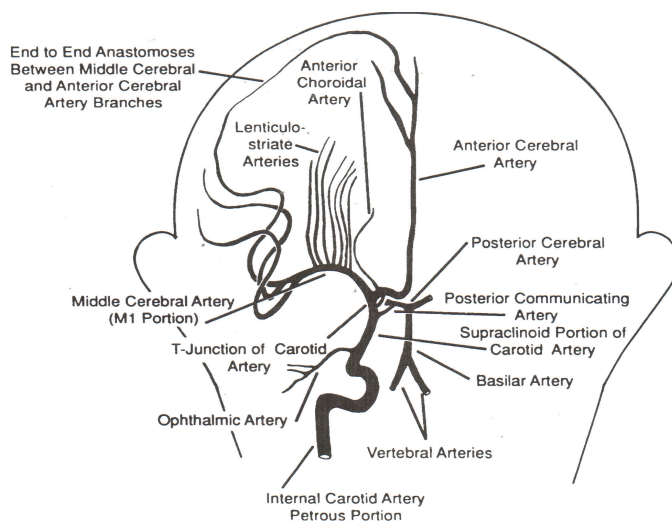
Tab.α, volumi del putamen, nucleo caudato e scatola cranica in tre gruppi divisi per età (da Matochik, 2000). I risultati hanno valore di media ± SD. Valori puri espressi in mm3. Valori normali = volume della regione/volume della scatola cranica.

Scimmia. Incrementi volumetrici cerebrali collegati all'età. Wisco J. J. et all. (2008) hanno effettuato uno studio sull'intera corteccia cerebrale con tecniche TDS di segmentazione automatica ed ECO immagini DE - SE in ausilio al MRI su un gruppo di scimmie: otto giovani (5 – 12 anni), sei di media età (16 – 19 anni) ed otto vecchie (24 – 36 anni). Wisco J.J. et all., hanno analizzato gli standard dei volumi medi in diciotto regioni cerebrali, definite in automatica trovando un generale decremento volumetrico nel passare dalla giovane età alla vecchiaia. In particolare, c'erano queste percentuali di decremento volumetrico:

- 5.01 % nella parte anteriore.
- 5.24 % parenchima cerebrale.
- 11.53 % materia bianca cerebrale anteriore
- 2.08 % materia grigia cerebrale anteriore
- 11.79 % **nucleo caudato**
- 18.26 % **globus pallidus.**

Gli autori affermano che non era statisticamente rilevante il generale decremento volumetrico corticale in funzione dell'età, nel gruppo di scimmie esaminato (P = 0,4800), né c'era un evidente declino cognitivo. Le regioni esaminate erano state: terzo ventricolo, regioni talamiche ed ipotalamiche, ventricoli laterali, cervelletto, quarto ventricolo, cavità cranica, cervello anteriore,

parenchima cerebrale anteriore, sostanza bianca anteriore, sostanza grigia anteriore, corteccia cerebrale, nucleo caudato, putamen, globus pallidus, claustrum. Il decremento volumetrico maggiore in rapporto con l'età era riferito al globus pallidus ed al nucleo caudato. Nell'Uomo, l'irrorazione della regione talamica è data da specifici rami arteriosi di differente origine e velocità di flusso sanguigno. Ognuna di queste regioni talamiche ha citoarchitettura e densità neuronale differente dalle altre ed è servita da una specifica arteriola. I peduncoli vascolari che si staccano dalla comunicante posteriore sono destinati a scomparire con l'età, od a ridursi per la progressiva riduzione di calibro dell'arteria da cui traggono origine (comunicante posteriore). A livello di sistema ipotalamo ipofisario la velocità del flusso sanguigno arterioso è molto elevata, la maggiore nell'area encefalica, nell'Uomo (Giusti G. & Serio M., 1988).



Ho riportato il seguente disegno dal lavoro di Nadeau S. e Crosson B. (1997). Il disegno mostra le arterie cerebrali media, anteriore e lenticulo striate. Rami di tali vasi irroraano i nuclei della base.

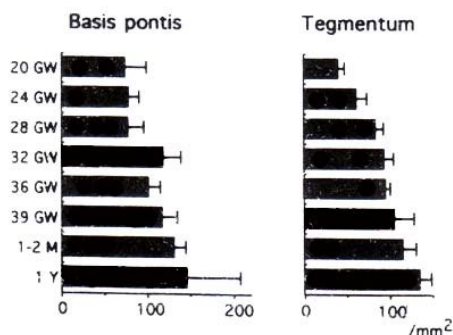
Miyawaki et al. (1998), con metodiche immunoistochimiche e anticorpo monoclonale il CD 31, presente solo negli endoteli, dimostrarono le variazioni di densità vascolare nel cervello umano che era bassa a 12-28 settimane di gestazione (GW) e s'incrementava dopo le 36 settimane. Nella parte profonda della sostanza bianca, la densità vascolare era alta nel periodo fetale medio (12-24 GW) e gradualmente decresceva a 28-36 GW, aumentando dopo la 39° GW. Nel putamen, la densità vascolare era alta a 20-21 GW. Rimaneva alta nel periodo fetale, incrementandosi con rapidità dopo la nascita. Alla base del ponte, il numero dei vasi aumentava dopo 28 GW e dopo la 32 GW era superiore che nel tegumento pontino. Le modificazioni di densità vascolare potrebbero correlarsi con la patogenesi perinatale dello stress cerebrale. Le tabelle A e B, qui di seguito sono state ricavate da Miyawaki et al. (1998).

Tab. β (A – B).

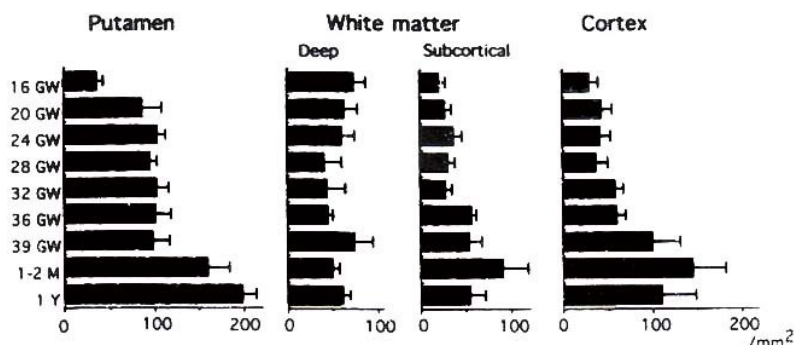
- A- Variazione in positivo della densità vascolare del cervelletto(il ponte ed il tegumento) . Questo grafico assomma le variazioni della densità vascolare in ciascuna area. Le barre indicano i valori medi.
- B- Variazione in positivo della densità vascolare in ciascuna area(putamen, sostanza bianca e corteccia). Le barre indicano le medie.
- C- SD.GW = settimane di gestazione.
- D- M = mesi.

E- Y = anno

TAB β A



TAB β B



Donzelli et all. (1998), hanno esaminato in 21 cervelli umani i territori cerebrali irrorati dai rami centrali dell'arteria cerebrale media, sottoposti a perfusione. Gli Autori affermano che le arterie centrali derivanti dalla cerebrale media apportano sangue al nucleo caudato, al putamen ad eccezione, ma occasionalmente della sua parte caudale, al globus pallidus tranne la parte ventro rostrale ed a volte la parte posteriore, al nucleo basale di Meynert, alla capsula interna, alla corona radiata ed alla corteccia cerebrale (occasionalmente alla corteccia orbitofrontale). Per quanto concerne i nuclei della base e zone immediatamente limitrofe, le arterie centrali irrorano:

- Nucleo caudato. La metà dorso laterale della parte rostrale della testa, l'intera parte caudale della testa, il corpo e in alcuni casi la porzione rostrale della coda.
- Putamen. Parte dorso laterale della sua porzione rostrale, il rimanente putamen, eccetto occasionalmente la gran parte della zona caudale.
- Globus pallidus. L'intero segmento laterale, eccetto l'area ventro rostrale ed a volte la maggior parte della zona caudale.
- Capsula interna. Parte dorsale e ventro-caudale del limbo anteriore, parte dorsale del GENU, porzioni dorsali e ventro-rostrali del limbo posteriore. Inoltre, queste arterie irrorano la stretta striscia di corona radiata inclusa nella capsula interna.

Oishi et al. (1999), studiarono l'atrofia del corpo calloso e le variazioni del flusso sanguigno cerebrale in 15 casi di persone con alcolismo cronico ed in 15 controlli di persone sane. Con la metodica MRI, gli autori ricavarono l'indice callosale dei soggetti alcolizzati, mentre le variazioni del flusso sanguigno cerebrale furono calcolate con la tomografia computerizzata. Furono misurate le variazioni del flusso sanguigno cerebrale regionale a livello delle cortecce frontale, temporale e parietale, inoltre nella sostanza bianca occipitale, frontale, temporale, occipitale e a livello del

nucleo caudato, putamen e talamo. Negli alcolisti cronici, alcune zone del corpo calloso erano alterate e l'indice callosale nel *genu* e nel *tronco* molto ridotto rispetto ai controlli. Negli alcolisti cronici, il flusso sanguigno nella corteccia cerebrale, **talamo e putamen** era più basso. C'erano significative relazioni positive tra l'atrofia del corpo calloso e la riduzione di flusso sanguigno cerebrale. Questi dati sono tratti dalla ricerca di Oishi et al.

1. Flusso sanguigno nella corteccia temporale: 51,6 (alcolisti cronici)-68,2 (soggetti normali).
2. Flusso sanguigno nella corteccia parietale : 51,0 (alcolisti cronici)-67,3 (soggetti normali).
3. Area del corpo calloso in mm quadrati: 445 negli alcolisti cronici; 568 nei soggetti normali.

La cerebrale anteriore dà numerosi ramoscoli che attraversano la sostanza perforata anteriore perdendosi nella testa del nucleo caudato. Sono le arterie striate anteriori. Dalla cerebrale media, si originano le arterie perforanti che irrorano i nuclei grigi centrali. Queste arterie perforanti si dividono in due gruppi: le arterie striate interne e le esterne. Le prime irrorano i segmenti interni del nucleo lenticolare (*globus pallidus*), altre il nucleo caudato (arterie lenticulo striate), altre la parte esterna del talamo (arterie lenticulo striate-ottiche) e pochi altri ramoscoli arrivano alla capsula interna. Le arterie striate esterne si dividono in due gruppi, l'anteriore ed il posteriore. Le anteriori o arterie lenticulo striate irrorano il nucleo caudato. Quelle del gruppo posteriore o arterie lenticulo striate ottiche irrorano la parte anteriore ed esterna del talamo, da Testut & Latarjet (1966).

Nell'Uomo, la cerebrale media è il più voluminoso dei vasi cerebrali, con un calibro di circa quattro millimetri, in diretta continuazione con la carotide interna. Il suo territorio vascolare è vasto e comprende nelle aree superficiali, circonvoluzioni dei vari lobi in cui sono localizzati importanti centri sensitivo motori e del linguaggio articolato. Coi rami profondi, l'arteria irrori i nuclei della base e gran parte della capsula interna (braccio anteriore, ginocchio ed inizio del braccio posteriore), la capsula esterna e parte del centro semiovale, Testut & Latarjet (1966).

Cerebrale media: all'inizio ha piccolo calibro ed è considerata una collaterale della cerebrale posteriore. In un secondo tempo parallelamente con lo sviluppo dei territori da essa irrorati, con la riduzione del calibro delle due comunicanti posteriori e con lo sviluppo delle arterie vertebrale e basilare, diventa la diretta continuazione della carotide interna. Nell'adulto, i rami collaterali della cerebrale media sono:

- Arterie perforanti, destinate ai nuclei grigi centrali.
 - Arterie corticali, destinate alla parte arteriole del lobo frontale.
 - Arteria temporale anteriore che si ramifica nel giro temporale superiore e sui due terzi anteriori del giro temporale medio. È sovente raddoppiata da un'arteria temporale media.
 - Rami ascendenti: nei casi tipici esistono quattro rami ascendenti:
 1. L'arteria frontale anteriore o inferiore che si distribuisce al giro frontale superiore;
 2. L'arteria frontale ascendente o pre-frontale: si ramifica sui tre quarti inferiori del giro prefrontale e sulla parte posteriore del giro frontale medio;
 3. Arteria del solco centrale: si distribuisce al giro precentrale, sprofondando nel solco centrale. Sorpassa il margine superiore dell'emisfero;
 4. Arteria parietale anteriore o ascendente: si ramifica nel giro post centrale dopo essersi infossata nella parte iniziale del solco intra parietale.
- Arteria temp. post.: spesso duplice, irrori la parte posteriore dei due giri temporali.
 - Arteria parietale posteriore: irrori la maggior parte del lobo parietale.
 - Arteria del giro angolare: irrori questa regione e invia arteriole fino al lobo occipitale.

La cerebrale anteriore è la branca di biforcazione craniale della carotide interna. La comunicante anteriore che unisce l'una all'altra le due cerebrali anteriori, non esiste al principio. Essa è una formazione secondaria.

1. Arterie striate laterali: si originano dalla carotide interna con una velocità media di flusso sanguigno di 40 cm/sec.
2. Arterie antero-laterali che si originano dalla carotide interna: 40 cm/sec.
3. Arterie striate antero mediali e mediali: si originano dalla cerebrale anteriore, 50-60 cm/sec. Si distribuiscono parte al tratto ottico e parte al rostro del corpo calloso.
4. Arterie postero-mediali: derivano dalla comunicante posteriore: 42-53 cm/sec.
5. Arterie talamo-perforanti, derivano dalla cerebrale posteriore: 66-81 cm/sec.
6. Arterie talamo-genicolate, derivano dalla cerebrale posteriore: 42-47 cm/sec. Alcuni rami si portano allo splenio del corpo calloso. In 1 ed in 2, si hanno le maggiori differenze di flusso tra versante destro a sinistro. Nell'Uomo, Cosson A. (2003) dà la seguente descrizione anatomica sull'irrorazione sanguigna arteriosa del talamo. L'autore classifica le arterie talamiche in sei gruppi:
 1. Arteria pre – mammillare. Quest'arteria è quasi sempre costante.
 2. Arterie talamiche perforanti.
 3. Arterie talamiche genicolate.
 4. Rami perforanti delle a.a. coroidali postero – mediali, postero – laterali (5) ed anteriori(6).

Variazioni dell'arteria pre – mammillare erano rare. Unilaterale era l'origine dell'arteria talamica perforante in due casi su tre. L'origine delle arterie talamo genicolate era presso l'arteria cerebrale posteriore (53% dei casi), oppure presso le coroidali posteriori (43%). L'arteria coroidale postero – mediale molto spesso era singola e nella norma dava rami perforanti per l'area talamica mediale. L'arteria coroidale postero – laterale era spesso multipla e dava esclusivamente branche perforanti per la parte talamica superiore. Rami del *pulvinar* molto spesso si originavano dalla arterie coroidali postero – laterali (2/3 dei casi) e più di rado dalle coroidali postero-mediane (1/3 dei casi). L'arteria coroidale anteriore è una fonte vascolare per il talamo coi suoi rami cisterna diretti alla parti laterali del talamo. E' anche possibile la partecipazione dei rami plessiformi nella vascolarizzazione del *pulvinar*. Questi rami tagliano obliquamente il peduncolo del ventricolo laterale.

Segnalazioni in altre specie di mammiferi. Villablanca et al. (2000), in una ricerca sull'encefalo di 64 gatti, hanno osservato un più rapido accrescimento della neocortex nei primi trenta giorni di vita. Dopo i trenta giorni, neocortex e sostanza bianca telencefalica mostravano incremento da sinistra verso destra, con visibili asimmetrie: lobo destro più ampio del controlaterale. Gli stessi autori davano altri risultati sulla differente crescita di alcuni nuclei cerebrali, nel Gatto. Non ci sono sostanziali differenze destra sinistra riferite al **nucleo caudato**. Per il talamo, le maggiori differenze destra sinistra erano a trenta giorni ed a centoventi giorni. Per quanto riguarda il *nucleo rosso* e la *Substantia Nigra*, le maggiori differenze maschi-femmine si avevano intorno ai 180 giorni. Inoltre, strutture cerebrali come il **nucleo caudato**, il **talamo** e la *Substantia Nigra* avevano sviluppo abbastanza sincrono. Cabib et al. (1995): nel Gatto, le asimmetrie nel sistema dopamimergico mesolimbico avrebbero ruolo molto importante nel promuovere la lateralizzazione che sta alla base dell'uso preferenziale di una delle due zampe anteriori. In particolare a livello del *nucleus accumbens* nell'emisfero dominante, sarebbero notevoli le differenze nelle concentrazioni di dopamina, 3-4 ac. diidrossifenilacetico e 3-metossi tiamina, a seconda se si trattava di gatti che usavano di preferenza la zampa destra, o la sinistra.

Secondo Ito Hiroshi et all. (2003), la durata del transito medio del flusso sanguigno caratterizza la circolazione cerebrale. Gli autori hanno trovato che la distribuzione regionale del sangue arterioso cerebrale non era uniforme nel cervello umano. La maggior quantità di flusso sanguigno era nella corteccia temporo occipitale. La minor quantità rispetto alle altre parti era nel cervelletto, talamo e putamen. Queste differenze regionali di flusso sanguigno – dicono Ito et all. – sarebbero inversamente proporzionali alla pressione di perfusione cerebrale e potrebbero essere relazionalte alle differenti concentrazioni di microvascolarizzazione arteriolare ed al loro tono

(quantità di elementi muscolari lisci presente nella parete arteriolare e pre capillare.).

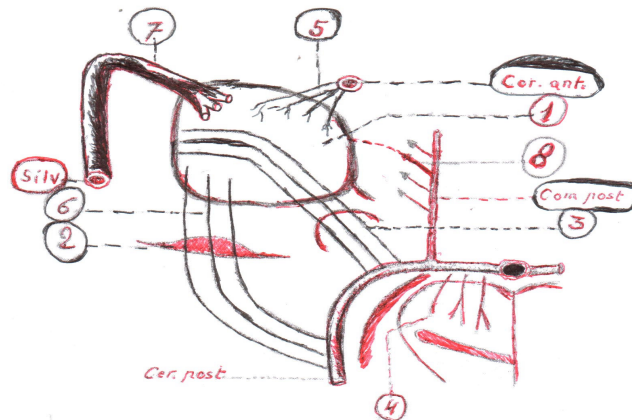


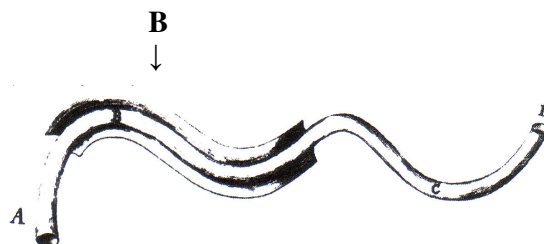
fig. ζ

Il disegno qui sopra da me medesimo eseguito (Fig. ζ), mostra i cinque peduncoli vascolari che irrorano il talamo. 1 talamo, 2 corpo genicolato, 3 nucleo rosso, 4 peduncolo cerebrale, 5 peduncolo vascolare talamo perforato, 6 peduncolo vascolare talamo genicolato, 7 peduncolo vascolare lenticolo – ottico, 8 peduncolo vascolare premammillare o arteria premammillare. Silv.: arteria cerebrale media o silviana, Cor. ant.: coroidea anteriore; Cer post.: cerebrale posteriore; Com. post.: comunicante posteriore che con l'avanzare dell'età, nell'Uomo si atrofizza. Come conseguenza della riduzione di calibro, fino all'occlusione della comunicante posteriore, l'apporto sanguigno al talamo e ad alcuni nuclei della base tramite l'arteria premammillare ed alcuni rami perforanti, viene a mancare. Le aree talamiche il cui funzionamento dipende da tale apporto sanguigno, è compromesso. La fig. ξ da me medesimo elaborata dal volume di Testut & Latarjet (1966) è la sezione dell'emisfero sinistro subito dietro il chiasma ottico ed evidenzia i rami arteriosi centrali destinati ai gangli basali e strutture limitrofe provenienti dall'arteria cerebrale media.

Carotide interna. Nell'Uomo adulto, Purushothaman Kailasnath et al. (1998), riferiscono che il diametro medio di ciascuna carotide interna è di 4,2 mm. Dopo un decorso di 10-20 mm, piega per dirigersi obliquamente in alto e medialmente verso la parete laterale della faringe, incrociando ad angolo molto acuto la carotide esterna. Giunta sulla faringe, la carotide interna ridiventa verticale e sale fino all'orificio inferiore del canale carotideo percorrendolo in tutta la sua lunghezza. Uscita dal canale carotideo, si trova nel cranio. Qui passa sulla lamina fibrocartilaginea che chiude il foro lacero anteriore, entra nella doccia cavernosa di cui segue la duplice curvatura ad S. All'estremità anteriore di tale doccia, l'arteria si raddrizza sul lato mediale del processo clinoido anteriore per attraversare dal basso verso l'alto, la porzione corrispondente della dura madre. Fornisce qui un ramo importante, l'arteria oftalmica e si risolve, immediatamente dopo, in quattro rami terminali molto divergenti, le arterie: cerebrale anteriore, cerebrale media, comunicante posteriore, coroidea.

Nel percorso intracranico, l'arteria carotide interna passa nel seno cavernoso dove è contenuta in uno sdoppiamento della dura madre, forma due curve ad S ed assume forma di un sifone. La figura η è tratta da Keller et al. (2002) ed illustra il tratto intracavernoso dell'arteria.

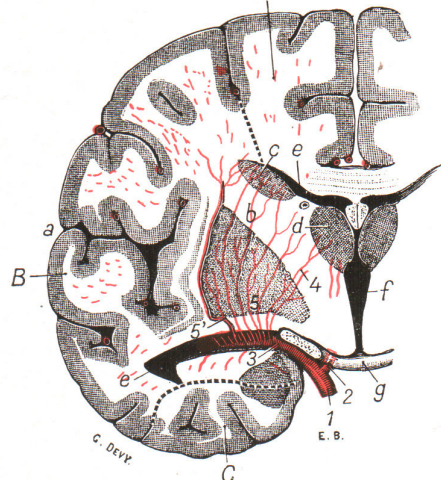
Fig. η



Nel tratto intrapetroso (B), la carotide interna è circondata dal plesso venoso carotideo, o seno carotideo, una specie di plesso areolare, dipendente dal seno cavernoso. Oltre la rocca, questo seno si riunisce in uno o due tronchi, diretti alla vena giugulare interna. Per questo nel percorso intracranico, l'arteria carotide interna è avvolta in ogni parte da sangue venoso. Sulle pareti dell'arteria si scaricano le vibrazioni generate dalla turbolenza sanguigna. Il manicotto venoso discontinuo che divide l'arteria dal canale osseo carotideo, quando diviene considerevole, forma un serbatoio liquido che bagna l'arteria. Questa tuttavia è unita alle pareti della dura madre del seno per mezzo di briglie fibrose dette *ligamenti carotidei* che fissano in alcuni punti la carotide interna alla superficie ossea. I seni cranici sono sprovvisti di valvole ed il sangue vi può circolare nell'uno e nell'altro senso cioè dal seno dove la pressione è maggiore a quello dov'è minore. I seni *petroso* e *cavernoso* forniscono al vaso un valido mezzo di contenimento delle pressioni sanguigne, dell'energia cinetica e della forza centrifuga del sangue. Havelius, U. et all. (1996) affermano che l'arteria carotide interna – nel suo tratto intrapetroso e soprapetroso – fornisce ramuscoli detti *vasa nervorum* per i nervi simpatici circostanti. Questi vasi hanno un lume di 187 µm per quelle che si originano nel tratto intrapetroso e di 290 µm per le soprapetrose. Questi vasi potrebbero avere implicazioni cliniche nella sindrome di Horner.

1.Carotide interna – 2. Cerebrale anteriore – 3. Cerebrale media – 4. Arterie striate interne – 5 arterie striate esterne – 5' Arteria perforante maggiore esterna detta anche di Heubner. *b. nucleo lenticolare (globus pallidus); c. nucleo caudato; d. talamo.*

Fig. Ξ



Lo schema (Ψ, da me eseguito) riporta le conseguenze della riduzione di apporto sanguigno all'interno del talamo dopo il restringimento e stenosi delle due comunicanti posteriori del Poligono di Willis. Alcune arterie come la premammillare ed altri ramuscoli destinati al talamo si originano dalla comunicante posteriore, destinata a ridursi e ad obliterarsi con l'avanzare dell'età. La riduzione di calibro nelle comunicanti posteriori è espressa sulla retta graduata CoN. Man mano che ci si sposta verso sinistra (verso P), si riduce il flusso arterioso nelle aree talamiche irrorate dall'arteria premammillare.

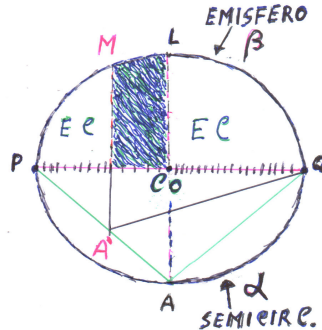
- La circolazione arteriosa ottimale nelle comunicanti posteriori coincide coi punti A e Co.
- La circolazione sanguigna arteriosa difettosa → A' ed N.

Il rapporto forze viscosi /forze di inerzia è detto numero di REYNOLD e si esprime con la seguente equazione:

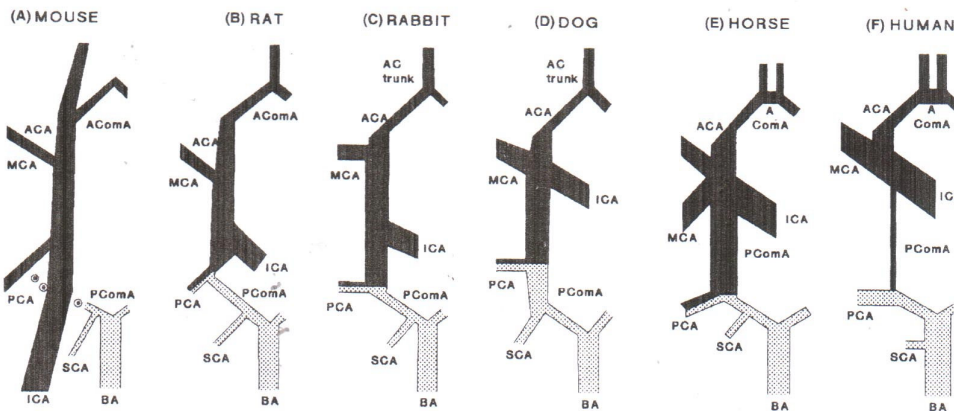
$$R = \frac{D \cdot u \cdot \rho}{\mu}$$

D: massa volumica ; **u:** velocità del fluido; **ρ:** lunghezza del vaso considerato; **μ:** viscosità del fluido. Il numero di Reynolds ® è senza dimensioni – un puro numero – risultato dal rapporto tra

grandezze aventi le stesse dimensioni. In questo caso il numero di Reynolds può essere espresso dal rapporto costante tra i due triangoli PQA e NQA' aventi i vertici rispettivamente in A ed in A'. Il triangolo PQA corrisponde al numero di Reynolds ricavato alla nascita a livello del flusso sanguigno dell'arteria comunicante posteriore. NQA' è il numero di Reynolds nello stesso vaso e nello stesso soggetto, ma in età senile. LMNCo è l'area ischemica talamica, conseguente al ridotto apporto di sangue dalle comunicanti posteriori all'arteria premammillare. Qui sotto, lo schema ψ .



Co = comunicante posteriore; LMNCo = area ischemica; il segmento ACo indica il flusso sanguigno regolare; ACo è anche il raggio della circonferenza avente in centro in Co. ACo sarebbe anche direttamente proporzionale alla distanza tra base ed apice di un emisfero cerebrale. Il vertice A del triangolo PÂQ cade sulla semicirconferenza α , proiezione dell'emisfero β . AN' è il flusso sanguigno ridotto. Nel presente schema la lettera N' è mascherata dal tratteggio scuro dell'area LMCoN'. EC è uno dei due emisferi cerebrali. Il segmento PQ può rappresentare l'arteria premammillare su cui si può riportare il grado di occlusione e di riduzione di calibro in rapporto con l'età. Lo stesso segmento PQ può rappresentare il tasso di riduzione sanguigna con l'avanzare dell'età a livello delle arterie talamo perforanti e talamo genicolate e la coroidale anteriore.



Schema R

Lo schema **R** è stato ricavato dal lavoro di Shinichi Okuyama et al. (2004) e mostra diversi tipi di Poligono di Willis: Topo (A), Ratto (B), Cane (D), Cavallo (E), Uomo (F).

Solo nell'Uomo e nei primati, le due comunicanti posteriori (PComA) hanno calibro ridotto tendendo ad atrofizzarsi col passare degli anni. **PComA** = Comunicante posteriore; **ACA** = arteria cerebrale anteriore; **MCA** = arteria cerebrale media; **ICA** = arteria carotide interna; **BA** = arteria basilare. Alcuni rami arteriosi destinati al talamo - come l'arteria premammillare - si staccano direttamente dalle due comunicanti posteriori del Poligono di Willis. Con la sclerosi delle comunicanti posteriori, c'è riduzione dell'apporto sanguigno al talamo.

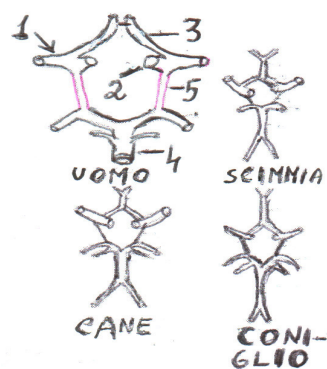


Fig. Ψ

La fig. Ψ è stata da me medesimo elaborata dal lavoro di Kapoor K. et all. (2006). Rappresenta il Poligono di Willis nell'Uomo, Scimmia, Cane e Coniglio. Nell'Uomo, l'arteria comunicante posteriore è segnata in rosso (5). Le altre arterie sono: 1 – carotide interna; 2 – cerebrale media; 3 – cerebrale anteriore; 4 – basilare. L'arteria di maggiore diametro è la carotide interna

Nuclei della base, patologie di flusso e linguaggio umano. Poeppel e Hickok (2004), sottolineano il coinvolgimento di diverse aree cerebrali corticali, dei **nuclei della base** e del cervelletto nella produzione del linguaggio umano la cui complessità è collegata a fenomeni evolutivi altrettanto peculiari. La sindrome di William (WS) collegata alla delezione cromosomica 7q 11. 23 comporta dismorfologia facciale, ritardo mentale, anomalie renali e cardiovascolari. I ragazzi WS hanno loquacità, buona articolazione e fluida fonologia, ma paragonati ad un gruppo di controllo di ragazzi normali, i WS hanno difficoltà in alcuni tipi di comunicazione verbale pragmatica, nella comprensione ed uso di ruoli morfosintattici. Inoltre, i WS fanno errori grammaticali rispetto ai ragazzi normali. Secondo alcuni Autori, le anomalie vascolari dei WS sono collegate alle disfunzioni linguistiche e grammaticali. Non sarebbe la delezione cromosomica la causa prima delle disfunzioni linguistiche dei WS, ma alterazioni di circolo con anomalo afflusso di sangue nei principali centri nervosi del linguaggio. De Jong et al. (1997) riportano il caso di una giovane paziente in stato vegetativo persistente che a determinati suoni e modulazioni di parole aveva maggiore flusso di sangue nelle regioni del cingolo anteriore rostrale, della corteccia premotoria destra e di quella centrale temporale destra. Questi aspetti indicherebbero appropriati coinvolgimenti corticali. Nell'Uomo, con tecniche di neuro-immagine, Radanovic e Scaff (2003) sottolineano il ruolo di strutture sottocorticali nella produzione del linguaggio. Essi descrivono alcuni disturbi di eloquio come le afasie sub corticali e le parafrasie. Le tecniche CT scan., MRI e SPECT evidenzerebbero in nove pazienti lesioni ai **gangli basali** ed in altri sette al **talamo**. Queste ultime, potrebbero incidere sull'efficienza della memoria verbale. Eidelman et all. (2001) segnalano di pazienti trattati con immuno soppressori e con postumi di aprassia linguistica. Immagini al MRI, mostravano flusso sanguigno asimmetrico nei **gangli basali** e **talamo**.

Nadeau s. and Crosson B. (1997), affermano che gl'infarti nei territori di pertinenza delle arterie tubero-talamiche e delle paramediane, o emorragie a livello del putamen comportano afasia in molti pazienti. Conseguenza di queste patologie di circolazione sanguigna sarebbero le afasie sub-corticali dovute a sconnessioni del talamo, dello striato e della capsula interna.

Secondo Farkas e. et all. (2000), nell'Alzheimer ci sarebbe un marcato decremento regionale del volume di flusso sanguigno in particolare a livello della formazione ippocampale, corteccia temporale, aree parietali e frontali.

Smith Y. et all. (2009) affermano che le funzioni del sistema talamo striato, nonostante le numerose ricerche, restano poco chiare. Nell'Uomo, si sa che non è entità unica, ma un sistema

neuronale multiplo che si origina dai vari nuclei talamici, terminando in specifici territori dello striato. A proposito della sindrome di Tourette e del morbo di Parkinson, gli Autori ipotizzano che il sistema talamo-striato negli anni possa subire alterazioni patologiche, coinvolgendo il nucleo centro-mediano parafascicolare come causa primaria. Nel disordine bipolare durante l'età pediatrica, Ahn M. S. et al. (2007) riportano un maggior volume a destra del nucleo accumbens, mentre non esistevano significative differenze in riferimento al caudato, putamen e globus pallidus.

Hillis A.E. et al. (2004), supportando l'ipotesi di Nadeau e Cosson, hanno trovato che alcuni casi di afasia sono associati ad ipoperfusione corticale conseguente ad ictus in aree striato – capsulari.

Schizofrenia. Lee et al. (1999), riportano alcuni dati da pazienti schizofrenici, confrontati con gruppi di soggetti normali. Gli autori premettono che branche corticali derivanti dalla cerebrale media si distribuiscono alla maggior parte dei lobi frontale, parietale, temporale, insula ed arterie perforanti, raggiungendo molte parti dei gangli basali. Queste strutture nervose implicate nella patologia schizofrenica presentano:

- Ampie oscillazioni emodinamiche variabili dal 15% al 35% rispetto alla media della velocità sanguigna nelle cerebrali medie.
- Anomali indici di pulsazione nelle stesse arterie.
- Aumento delle resistenze periferiche nelle aree nervose menzionate.

Deicken R.F. et al. (2002) hanno effettuato una ricerca con la MRI su un gruppo di 41 pazienti schizofrenici paragonati a 39 soggetti normali. Gli Autori non hanno rilevato differenze volumetriche cerebrali tra i due gruppi, ma negli schizofrenici c'era una significativa asimmetria a livello del **talamo** con la parte destra maggiore della controlaterale. Secondo Keri et al. (2002), la corteccia temporale ventrale è coinvolta nella rappresentazione della forma, del colore e della *parola-etichetta*. Nei soggetti schizofrenici esaminati dagli autori, era evidente un deficit di recupero verbale e povertà d'eloquio.

Robins et al. (Oxford, 2001), trovarono in pazienti schizofrenici indebolimento nell'attivazione delle regioni frontali coinvolte nella fluidità verbale. In tali regioni il flusso sanguigno cerebrale aumentava quattro sec. dopo l'attivazione neuronale. Puri B. K. et al. (1999) hanno rilevato la presenza di asimmetrie volumetriche dei ventricoli cerebrali laterali nella malattia schizofrenica. Le indagini eseguite con immagini di risonanza magnetica nucleare ad alta risoluzione 3D, correlate da tecniche di segmentazione e quantificazione computerizzate. In accordo con precedenti dati, gli Autori hanno evidenziato differenze nel volume del ventricolo cerebrale di sinistra ed altre anomalie emisferiche strutturali nello stesso versante. Secondo alcuni, queste anomalie volumetriche dei ventricoli cerebrali sono causate da alterazioni di circolazione sanguigna encefalica. Alcuni autori d'accordo con questa tesi sono: Tendiro J. (1949), O' Hara P.J. (1966), Frankhauser R. (1959), Fox M.W. (1964), Ariens Kappers J. (1959), E – Y – SHEN and F – Y – HUANG (1989), Strauss E., Fitz C. (1980), Kimura, D. (1973). S. E. Arnold (2000) segnala asimmetrie e alterazioni biochimiche nelle regioni paraippocampali in soggetti schizofrenici.

Morbo di Parkinson e gangli della base. Secondo recenti vedute (Blanchet P.J. et al., 2004; Hallet P et al., 2004; Rajput Ali H. et al. 2004; Case T.N., 2004) i nuclei della base sarebbero un sistema dinamico non lineare, molto collateralizzato che potrebbe destabilizzarsi in seguito alla ridotta concentrazione dopaminergica. Inoltre, la riduzione di dopamina altera la sincronizzazione dei nuclei basali – c'è attività oscillatoria - con comparsa dei sintomi tipici del morbo di Parkinson. Alcuni autori (Hassani V. et al., 1997) hanno riscontrato una iperattività del nucleo subtalamico conseguente ad alterazioni metaboliche ed eccitatorie del Globus pallidus. La pallidotomia dà beneficio clinico perché interrompe il pattern di scarica alterato. Alla base tuttavia dei sintomi del

morbo di Parkinson, come pure dei sintomi analoghi (ballismo, distonia e l'acinesia) ci sarebbero alterazioni di vario tipo (causa primaria scatenante) della circolazione sanguigna nella **zona 1** e nella zona ipofisaria ipotalamica. Vedere lo schema π e relativa spiegazione.

Yasunori Mito et al. (2005) hanno effettuato una ricerca su gruppi di pazienti affetti da demenza da corpi di Lewy, pazienti con morbo di Parkinson, ma senza demenza e su un gruppo affetto da Alzheimer. Gli Autori hanno fatto indagini in particolare sulle variazioni di flusso cerebrale nei vari gruppi paragonati a persone normali. Nei pazienti con corpi di Lewy c'era ipo-perfusione nel lobo occipitale rispetto a quelli con Alzheimer. In genere, la riduzione di apporto sanguigno cerebrale mostrava aspetti differenti in quelli con corpi di Lewy, nei parkinsoniani e nei malati di Alzheimer. La maggiore riduzione di flusso sanguigno era presente nei dementi con corpi di Lewy, sebbene i pazienti con morbo di Parkinson e con forme di demenza mostravano una simile riduzione di flusso sanguigno cerebrale.

Dali Yin et al. (2009) hanno effettuato una ricerca scientifica su due gruppi di soggetti: umani e scimmie. I gruppi da esperimento erano stati così divisi:

- Numero 11 pazienti umani affetti da morbo di Parkinson.
- Numero 13 adulti normali.
- Numero 30 scimmie normali giovani. In questo gruppi c'erano anche scimmie *cynomologus*.
- Numero 8 scimmie con morbo di Parkinson affine.

Misurazioni volumetriche del cervello in toto, dello striato (putamen e nucleo caudato) evidenziavano interessanti indizi su possibili cause del morbo di Parkinson e della malattia di Huntington. Gli Autori premettono che il cervello umano è 13 – 18 volte più voluminoso di quello di Scimmia. Al contrario, la *ratio* Uomo/Scimmia è molto più ridotta in riferimento allo striato (5.7 – 6.5), al nucleo caudato (4.6 – 6.6) ed al putamen (4.4 – 6.6). I soggetti con morbo di Parkinson avevano incremento volumetrico del Putamen, nucleo caudato e dello striato se paragonati ai normali. Questi aspetti erano molto uniformi nella specie umana. Nelle scimmie con morbo simil-Parkinson e nelle *cynomologus* non esistevano significative alterazioni volumetriche.

Le ricerche di Dali Yin et all. sembrano contraddire la tesi espressa nel presente lavoro secondo cui sarebbe una ridotta circolazione sanguigna arteriosa in alcuni distretti dei nuclei della base e dello striato la causa scatenante del morbo di Parkinson e malattie simili. C'è da obiettare che gli Autori in questione, pur mostrando gl'incrementi volumetrici dei nuclei basali e striato, non hanno effettuato accurate indagini istologiche ed istochimiche per evidenziare possibili aree di necrosi alternate ad aree ipertrofiche.

Hideaki Matsui et all. (2005) dichiarano l'esistenza di numerose e contraddittorie ricerche che hanno indagato sui rapporti tra perfusione cerebrale e morbo di Parkinson. Gli Autori hanno trovato inconsistenti analogie tra ipo-perfusione cerebrale e malati di Parkinson, in particolare a livello del talamo, nucleo caudato e putamen.

Feigin et all. (2002) mediante la SPECT hanno invece rilevato anomalie di flusso sanguigno cerebrale in malati di Parkinson. Esistevano aspetti chiari di iperfusione cerebrale a livello di cervelletto, nucleo lenticolare e talamo. Invece c'era ipoperfusione nell'opercolo frontale e nella corteccia temporale mediale.

Imon Y. et all. (1999) dimostrarono nel morbo di Parkinson c'era generalizzata ipoperfusione sanguigna cerebrale. Al contrario, in pazienti molto anziani – non parkinsoniani - c'era iperfusione sanguigna nel pallido, talamo e nucleo dentato.

Van Laere et all. (2004) dimostrarono la presenza d'ipoperfusione nei gangli basali, talamo, corteccia pre-frontale, frontale laterale e parieto-occipitale in pazienti affetti da Parkinson.

Secondo Per A. Alm (2004), i sintomi dello *stuttering* (balbettare) sarebbero compresi tra i disordini dei cicuiti motori a livello dei gangli basali e della connettività talamo - corticale con interposizione del putamen. Ci sarebbero aspetti simili tra lo *stuttering* e la *distonia* con possibile coinvolgimento del sistema dopaminergico.

Guehl D. et all. (2009) affermano che da numerosi studi clinici vengono fuori diversi modelli di distonia che aiutano a capire i disordini collegati alla fisiopatologia del movimento. Ci sono tuttavia dei punti oscuri che coinvolgono i nuclei basali e la corteccia premotoria. Nella Scimmia, come nei pazienti umani, lesioni del putamen inducono distonia, alla stessa stregua delle manipolazioni farmacologiche sul sistema dopaminergico. Inoltre, alterazioni del sistema GABA – ergico che controlla il tono muscolare comportano la comparsa dei sintomi della distonia. Anche la distruzione massiva delle informazioni propriocettive coinvolgenti i nuclei della base ed aberranti stimoli sensitivi che interferiscono sul controllo motorio causano comparsa di distonia. Considerando che l'area motrice supplementare è il principale bersaglio delle proiezioni dei gangli basali all'interno delle funzioni motorie, Guehl et all., propongono un modello di distonia in cui una eccitabilità anormale, associata ad alterazioni degli stimoli provenienti dai recettori sensitivi all'interno dell'area motrice supplementare, altera la normale sincronizzazione tra le colonne della corteccia motrice primaria. La contrazione simultanea di muscoli antagonisti accentuata da una

postura anormale, come si osserva nella distonia, sarebbe una conseguenza di questa alterata sincronizzazione intercolonnare della corteccia motrice primaria.

RIASSUNTO.

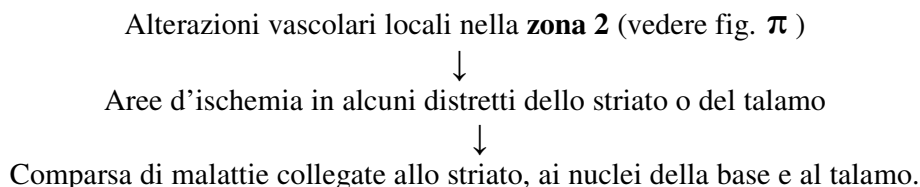
Il sistema di autoregolazione emodinamica porta verso il cervello maggiore quantità di O₂ nelle aree neuronali con maggiore attività. Questo cosiddetto *livello dipendente di ossigenazione sanguigna* o *bold effect* è la base fisiologica del successo della metodica d'indagine MRI. Le ricerche di Lovick et all. (1999), riguardano le connessioni tra architettura neuronale e arteriole di supporto. Gli autori hanno studiato una regione profonda dell'ippocampo (regione CA1), nel Ratto evidenziando correlazioni funzionali ed anatomiche tra flusso sanguigno locale e strutture nervose. Gli autori descrivono le strette connessioni tra citorarchitettura neuronale e densità arteriolare di supporto. Singole cellule piramidali sarebbero da considerare come unità metaboliche.

Patologie a carico del sistema talamo-striato sarebbero collegabili ad alterazioni vascolari del Poligono di Willis, delle arterie striate, dei rami perforanti che si originano dalle carotidi interne e dalle cerebrali posteriori. Con l'avanzare dell'età, è stato accertato un forte decremento del putamen e del nucleo caudato. Ricerche sul cervello di Scimmia con la PET dimostrano che i soggetti adulti – comparati ai giovani – presentano una minore portata del flusso cerebrale nel cervelletto, ippocampo (e attigua corteccia cerebrale), striato, corteccia occipitale, temporale, frontale e cingolo. I risultati nella Scimmia sarebbero rapportabili a quelli nella specie umana dove ci sono analoghi decrementi con l'avanzare dell'età. Le ricerche scientifiche di altri autori mettono in rilievo come gl'infarti nei territori di pertinenza delle arterie tubero-talamiche e delle paramediane, oppure le emorragie del putamen comportino particolari tipi di afasia. Le afasie sub-corticali sarebbero patologie del linguaggio relazionate a difetti della circolazione sanguigna cerebrale con sconnessioni funzionali tra aree corticali e nuclei del talamo, dello striato e della capsula interna. Studi su pazienti affetti da schizofrenia mostrano l'esistenza di ampie oscillazioni emodinamiche con variazioni tra il 15% ed il 35% rispetto alla media in riguardo alle velocità sanguigne nelle arterie cerebrali medie. Negli stessi vasi, ci sarebbero anche anomali indici di pulsazione e incremento delle resistenze periferiche nei territori di pertinenza.

Di recente, è stata dimostrata l'esistenza di una intensa ipoperfusione nei gangli basali, talamo, corteccia pre-frontale, frontale laterale e parieto-occipitale in pazienti affetti da Parkinson. Questi dati sono stati confutati da altri autori.

Secondo Per A. Alm (2004), disordini dei cicuiti motori a livello dei gangli basali e della connettività talamo - corticale con interposizione del putamen sarebbero la causa dello *stuttering* (balbettare). Ci sarebbero aspetti simili tra lo *stuttering* e la *distonia* con possibile coinvolgimento del sistema dopaminergico.

Da questo studio di anatomia, fisiologia e di patologia è desumibile lo schema:



BIBLIOGRAFIA.

- Aguggini G, Beghelli V, Giulio LF.: *Fisiologia degli animali domestici con elementi di etologia*. UTET-Torino (1992).
- Ahn M.S. et all. : *Anatomic brain magnetic resonance imaging of the basal ganglia in pediatric bipolar disorder*. Journal of Affective Disorders, 107: 147 – 154 (2007).
- Amunts K., Schleicher A., Bürgel U., Mohlberg H., Uylings H.B., & Zilles, K. : *Broca's region revisited : Cytoarchitecture and intersubject variability*. Journal of Comparative Neurology. 412 : 319 – 341 (1999).
- Amunts K, Jäncke L, Mohlberg H, Steinmetz H, & Zilles K.: *Interhemispheric asymmetry of the human motor cortex related to handedness and gender*. Neuropsychologia 38 :304-312 (2000).
- Ariens Kappers J.: *Les malformations cérébrales consecutives à l'embryopathie rubéoleuse*. Ed. Heyer, Feld and Gruner. Masson & Cie, Paris (1959).
- Arnold Steven E. : *Cellular and molecular Neuropathology of the parahippocampal Region in Schizophrenia*. In : THE PARAHIPPOCAMPAL REGION, Acad. Sci. Vol. 911 : 275 – 292 (2000).
- Autori Vari: *Trattato di Anatomia Umana*. Edi – Ermes – Milano (1976).
- Bazzocchi M, Quaia E, Zuiani C, Moroldo ML.: *Transcranial doppler: state of the art*. Eur J. Radiology 27:141-148 (1998).
- Bhooma R. Aravamuthan et all.: *Cortical and subcortical connections within the pedunculopontine nucleus of the primate Macaca mulatta determined using probabilistic diffusion tractography*. Journ. of Clinical Neurosci., 16: 413 – 420 (2009).
- Blanchet P.J. et all.: *Relevance of the MPTP primate model in the study of dyskinesia priming mechanism*. Parkinsonism & Related Disorders, 10: 297 – 304 (2004).
- Cabib S, D'Amato FR, Neveu PJ, Deleplanque B, Le Moal M, Puglisi-Allegra S. : *Paw preference and brain dopamine asymmetries*. Neuroscience 64(2):427-432 (1995).
- Case T.N. : *Striatal plasticity and extrapyramidal motor dysfunction*. Parkinsonism & Related Disorders, 10: 305 – 313 (2004).
- Cosson A. et all.: *Arterial vascularization of the human thalamus: extra-parenchymal arterial groups*. Surg. Radiol. Anat., 25: 408 – 415 (2003).
- Dali Yin et all.: *Striatal volume differences between non – human and human primates*. Journal of neurosciences Methods, 176: 200 – 205 (2009).
- De Bellis MD, Keshavan MS, Shifflett H, Iyengar S, Dahl RE, Axelson DA, Birmaher B, Hall J, Moritz G, Ryan ND.: *Superior temporal Gyrus volumes in pediatric generalized anxiety disorder*. Soc Biol Psychiatry, 48:51-57 (2000).
- Deicken R. F. et all.: *Magnetic resonance imaging of the thalamus in male patients with schizophrenia*. Schizophrenia Research, 58: 135 – 144 (2002).
- de Jong BM, Willemsen AT, Paans AM.: *Regional cerebral blood flow changes related to affective speech presentation in persistent vegetative state*. Clin Neurol Neurosurg 99(3):213-216 (1997).
- de la Fuente-Fernandez R, Kishore A, Calme DB, Ruth TJ, Stoessl AJ: *Nigrostriatal dopamine system and motor lateralization*. Behav Brain Res 112(1-2):63-68 (2000).
- Delmas A.: *Vie e centri nervosi*. UTET (1997).
- Dogil G, Ackermann W, Grodd H, Haider H, Kamp H, Mayer J, Reicker A, Wildgruber D.: *The speaking brain : a tutorial introduction to fMRI experiments in the production of speech, prosody and syntax*. J Neurolin 15:59-90 (2002).
- Donzelli R. Et all. : *Territories of the perforating (lenticulostriate) branches of the middle cerebral artery*. Surg. Radiol. Anat., 20 : 393 – 398 (1998).

- Eidelman BH, Pulipaka U, Wiley C, Charron M, Bohnen NI.: *Abnormal cerebral blood flow findings in transplant patients with posttransplant apraxis of speech*. Transplant Proc 33(4):2563-2565 (2001).
- E – Y – Shen and F – Y – Huang: *Sonographic finding of ventricular asymmetry in neonatal brain*. Archives of Disease in Childhood, 64: 730 – 744 (1989).
- Falk D, Hildebolt C, Cheverud J, Vannier M, Helmkamp RC, Konigsberg L.: *Cortical asymmetries in the frontal lobe of rhesus monkeys (Macaca mulatta)*. Brain Res 512:40-45 (1990).
- Farkas E., et all.: *Are Alzheimer's disease, hypertension, and cerebrocapillary damage related?* Neurobiology of aging, 21: 235 – 243 (2000).
- Farkas E., et all.: *Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease*. Progress in Neurobiology, 64: 575 – 611 (2001).
- Feigin A. et all.: *Tc-99m ethylene cysteinate dimer SPECT in the differential diagnosis of parkinsonism*. Mov. Disord., 17: 1265 – 1270 (2002).
- Fox M.W.: *The otocephalic syndrome in the dog*. The Cornell Veterinarian: 54: 250 (1964).
- Frankhauser R.: *Hydrocéphalie chez deux porcelets et spina bifida*. Schweizer Archiv. Für Tierheilkunde: 101, 407 (1959).
- Franklin DL, Luther F, Curzon ME. : *The prevalence of malocclusion in children with cerebral palsy*. Eur J Orthod 18(6):637-643 (1996).
- Franklin MS, Kraemer GW, Shelton SE, Baker E, Kalin NH, Uno H.: *Gender differences in brain volume and size of corpus callosum and amygdala of rhesus monkey measured from MRI images*. Brain Res 852 :263-267 (2000).
- Giusti G. & Serio M. : *Endocrinologia – USES – Firenze* (1998).
- Goldman-Rakic P. : *Localization of function all over again*. NeuroImage, 11: 451 – 457 (2000).
- Graybiel A.M. : *Network-level neuroplasticity in cortico-basal ganglia pathways*. Parkinsonism & Related Disorders, 10: 293 – 296 (2004).
- Grubhofer G., Lassnigg A. et all.: *Systemic blood pressure and cerebral blood flow velocity during carotid surgery*. Torac Cardiovasc. Surg.; 47: 381 – 385 (1999).
- Guehl D. et all.: *Primate model of dystonia*. Progress in Neurobiol., 87: 118 – 131 (2009).
- Gwinnutt C.L. & Saha B. : *Cerebral flow and intracranial pressure*. Anesthesia and intensive care medicine, 6 – 5 : 153 – 156 (2005).
- Hagiwara Yukihiko, Takao Kubo: *Anterior hypothalamic neurons respond to blood pressure changes via γ -aminobutyric acid and angiotensins in rats*. Neuroscience letters, 384, 250 – 253 (2005).
- Hallet P.J. et all.: *Rationale for and use of NMDA receptor antagonists in Parkinson's disease*. Pharmacology & Therapeutics, 102: 155 – 174 (2004).
- Hassani V. et all.: *Fundamentals of thermodynamics, heat transfer, and fluid mechanics*. Fuel and Energy Abstracts, Vol. 38, Issue: 3, pp. 192, May, (1997).
- Havelius U. et all. : *Mirror arteries from the intrapetrous internal carotid artery*. Ophthalmic literature, Vol. 49, Vol. 2, Giugno (1996).
- Hideaki Matsui et all.: *Brain perfusion differences between Parkinson's disease and multiple system atrophy with predominant parkinsonian features*. Parkinsonism & Related Disorders, 11: 227 – 232 (2005).
- Hillis A.E. et all.: *Variability in subcortical aphasia is due to variable sites of cortical hypoperfusion*. Brain and Language, 89: 524 – 530 (2004).
- Hopkins WD, Fernández-Carriba S.: *The effect of situational factors on hand preferences for feeding in 177 captive chimpanzees (Pan troglodytes)*. Neuropsychologia 38(4):403-409 (2000).

- Hopkins WD: *Comparative and familial analysis of handedness in great apes*. Psychological bulletin, 132: 538 – 559 (2006).
- Hopkins WD, Lori Marino: *Asymmetries in cerebral width in nonhuman primate brains as revealed by magnetic resonance imaging (MRI)*. Neuropsychologia 38: 493-499 (2000).
- Hudetz Antal G.: *Mathematical model of oxygen transport in the cerebral cortex*. Brain Res 817:75-83 (1999).
- Ide K. et al.: *Cerebral blood flow and metabolism during exercise*. Progress in neurobiology, Vol. 61, Issue 4, pagg. 397 – 414, (2000).
- Ide K. et al.: *Middle cerebral artery blood velocity during exercise with β -1 adrenergic and unilateral stellate ganglion blockade in humans*. Acta Physiol. Scand., 170: 33 – 38 (2000).
- Imon Y. Matsuda H. et al.: *SPECT image analysis using statistical parametric mapping in patients with Parkinson's disease*. J. Nucl. Med., 40: 1583 – 1589 (1999).
- Ito Hiroshi, Iwao Kanno et al.: *Regional distribution of human cerebral vascular mean transit time measured by positron emission tomography*. NeuroImage: 19, 1163 – 1169 (2003).
- Joel D. et al.: *Actor-critic models of the basal ganglia: new anatomical and computational perspectives*. Neural networks, 15: 535 – 547 (2002).
- Kapoor K. Et al.: *Morphology and comparative anatomy of Circulus Arterious Cerebri in mammals*. Anatomia Histologia Embriologia, Vol. 32, Issue 6, 347 – 355 (2006).
- Katoh M, Kamiyama H, Makino K, Kobayashi N, Takano K.: *Infra-optic course of the anterior cerebral artery*. J Clin Neurosci 6(3):252-255 (1999).
- Keller JT, van Loveren HR, Sepahi AN, Zuccarello M.: *Internal carotid artery: corelative anatomy as a guide to surgery*. International Congress Series 1247:3-18 (2002).
- Keri S, Antal A, Szekeres G, Benedek G, Janka Z.: *Spatiotemporal visual processing in schizophrenia*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 14(2):190-196 (2002).
- Keri S, Antal A, Szekeres G, Benedek G, Janka Z.: *Spatiotemporal visual processing in schizophrenia*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 14(2):190-196 (2002).
- Kimberley A. Phillips, William D. Hopkins: *Exploring the relationship between cerebellar asymmetry and handedness in chimpanzees (Pan troglodytes) and capuchins (Cebus apella)*. Neuropsychologia, 45: 2333-2339 (2007).
- Kimura, D.: *The asymmetry of the human brain*. Sci Am. 228 (3): 70 – 78 (1973).
- Kuang-Lin Lin, Kuo-Shin Chen, Meng-Ying Hsieh, Huei-Shyong Wang: *Transcranial color Doppler sonography on healthy pre-school children: flow velocities and total cerebral blood flow volume*. Brain & Development, 29: 64 – 68 (2007).
- Kulynyck JJ, Vladar K, Jones DW, Weinberger DR.: *Gender differences in the normal lateralization of the supratemporal cortex: MRI surface-rendering morphometry of Heschl's gyrus and the planum temporale*. Cerebr Cortex 4(2): 107-118 (1994).
- Lange N, Giedd JN, Castellanos FX, Vaituzis AC, Rapoport JF.: *Variability of human brain structure size: ages 4 – 20 years*. Psychiatry Res 74:1-12 (1997).
- Lazar RM, Marshall RS, Pile-Spellman J, Duong HC, Mohr JP, Young WL, Solomon RL, Perera GM, DeLaPaz RL: *Interhemispheric transfer of language in patients with left frontal cerebral arteriovenous malformation*. Neuropsychologia 38:1325-1332 (2000).
- Le May M.: *Morphological cerebral asymmetries of modern man, fossil man, and nonhuman primates*. Ann N.Y. Acad Sci.280:349-366 (1976).
- Le May M. : *Asymmetries of the brains and skulls of nonhuman primates*. New York Accademic Press 2:223-245 (1985).
- Lee A, Hobson RP.: *On developing self-concepts: a controlled study of children and adolescents with autism*. J Child Psychol Psychiatry 39(8):1131-1144 (1998).
- Lee D.: *Learning of spatial and temporal patterns in sequential hand movements*. Brain Res Cogn Brain Res 9:35-39 (2000).

- Lee D.: *Effects of exogenous and endogenous attention on visually guided hand movements.* Brain Res Cogn Brain Res 8:143-156 (1999).
- Lincoln J.: *Innervation of cerebral arteries by nerves containing 5-hydroxytryptamine and noradrenaline.* Pharmacol Ther 68(3):473-501 (1995).
- Longson D. et al.: *Use of MRI for measuring structures in frozen post-mortem brain.* Brain Res. Bulletin, vol. 38, Issue 5, pages 457 – 460 (1995).
- Lovick TA, Brown LA, Key BJ.: *Neurovascular relationships in hippocampal slices: physiological and anatomical studies of mechanisms underlying flow-metabolism coupling in intraparenchymal microvessels.* Neurosci 92(1):47-60 (1999).
- Matochik J.A, Chefer SI, Lane MA, Woolf RI, Morris ED, Ingram DK, Roth GS, London ED.: *Age-related decline in striatal volume in monkeys as measured by magnetic resonance imaging.* Neurobiol of Aging 21(4):591-598 (2000).
- Miyawaki T, Matsui K, Takashima S.: *Developmental characteristics of vessel density in the human fetal and infant brains.* Early Hum Dev 53(1):65-72 (1998).
- Nadeau S.E. and Crosson B.: *Subcortical aphasia.* Brain and language, 58: 355 – 402 (1997).
- Noda A. et al.: *Age-related changes in cerebral blood flow and glucose metabolism in conscious Rhesus monkeys.* Brain Res., 936: 73 – 81, (2002).
- Oishi M, Mochizuki Y, Shikata E. : *Corpus callosum atrophy and cerebral blood flow in chronic alcoholics.* J Neurol. Sci 162(1) : 51-55 (1999).
- Peppenberg IM.: *Conversando con Alex, un pappagallo che parla e che capisce.* Le Scienze - Dossier, N.1 - Primavera (1999).
- Per A. Alm: *Stuttering and the basal ganglia circuits: a critical review of possible relations.* Communication disorders, 37: 325 – 369 (2004).
- Poeppel D, Hickok G.: *Towards a new functional anatomy of language.* Cognition 92(1-2):1-12 (2004).
- Purushothaman Kailasnath, Dickey PS, Gahbauer H, Nunes J, Beckman C, Chaloupka JC.: *Intracarotid pressure measurements in the evaluation of a computer model of the cerebral circulation.* Surg Neurol 50,(3):257-263, (1998).
- O' Hara P.J., Shortridge, E.H.: *Congenital anomalies of the porcine central nervous system.* New Zeland Veterinary Journal, 14, 13 (1966).
- Oishi M, Mochizuki Y, Shikata E. : *Corpus callosum atrophy and cerebral blood flow in chronic alcoholics.* J Neurol. Sci 162(1) : 51-55 (1999).
- Radanovic M, Scaff M.: *Speech and language disturbances due to subcortical lesions.* Brain Lang 84(3): 337-352 (2003).
- Rajput Ali H. et al.: *Human brain dopamine metabolism in levodopa-induced dyskinesia and wearing-off.* Parkinsonism & related Disorders, 10: 221 – 226 (2004).
- Raz N. et al.: *Age, gender, and hemispheric differences in humanum striatum: a quantitative review and new data from in Vivo MRI morphometry,* 63: 133 – 142 (1995).
- Reiner A.: *Levels of organization and the evolution of isocortex.* Trends in Neurosciences, Vol. 19, Issue: 3 March, pp. 91 (1996).
- Robins NM, Chen CAN, Soni SD, Deakin JFW.: *Abnormal frontal erps during verbal fluency in schizophrenia.* Schizophrenia Res 29(1):108 (1998).
- Rosen GD.: *Cellular, morphometric, ontogenetic and connectional substrates of anatomical asymmetry.* Neurosci Biobehav Rev 4:607-615 (1996).
- Rindi G, Manni E.: *Fisiologia umana: UTET-Torino* (1987).
- Shinichi Okuyama et al. : *The arterial circle of Willis of the mouse helps to decipher secrets of cerebral vascular accidents in the human.* Medical Hypotheses, 63 : 997 – 1009 (2004).
- Smith Y. et al.: *The thalamostriatal systems: Anatomical and functional organization in normal and parkinsonian states.* Brain Res. Bulletin, 78: 60 – 68 (2009).

- Strauss E., Fitz C.: *Occipital horn asymmetry in children*. Ann. Neurol. 8 (4): 437 – 439 (1980).
- Tendirro J.: *A hydrocephalic monster in a litter of pigs*. Boull. cultural Guine Portugesa, 13 (1949)
- Testut L, Latarjet A.: *Trattato di Anatomia Umana*. UTET-Torino (1966).
- Tillfors M, Furmark T, Marteinsdottir I, Fredrikson M.: *Cerebral blood flow during anticipation of public speaking in social phobia: a PET study*. Biol Psychiatry 52 (11):1113-1119, (2002).
- Trevarthen C.: *Lateral asymmetries in infancy: implications for the development of the hemispheres*. Neurosci Biobehav Rev 20(4):571-586 (1996).
- Tsuchida A, Handa Y, Nojyo Y, Kubota T.: *Ultrastructure of NADPH diaphorase-positive nerve fibers and their terminals in the rat cerebral arterial system*. J Chem Neuroanat 21(4):267-275 (2001).
- Tulkunov B.F. et al.: *Encoding of conditioned reflex activity in different directions by neurons in the Monkey Striatum*. Neuroscience and Behav. Physiol., Vol. 39, No 3 (2009).
- Van Laere K. et al.: *Statistical parametric mapping of 99mTc-ECD SPECT in idiopathic Parkinson's disease and multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease*. Eur. J. Nucl. Med., 30: 16 – 24 (2003).
- Villablanca JR, Schmanke TD, Lekht V, Crutcher HA.: *The growth of the feline brain from late fetal into adult life. I. A morphometric study of the neocortex and white matter*. Brain Res Dev Brain Res 122(1):11-20 (2000).
- Wahl M. et al.: *Vasomotor and permeability effects of bradykinin in the cerebral microcirculation*. Immunopharmacology, volume 33, Issues 1 – 3, pages 257 – 263 June, 1996).
- Wahl M. & Schilling L.: *Regulation of cerebral blood flow – a brief review*. Acta Neurochir. Suppl. (Wien), 59: 3 – 10 (1993).
- Wendy A. Suzuki: *Neuroanatomy of the monkey entorhinal, parirhinal and parahippocampal cortices: Organization of cortical inputs and interconnections with amygdala and striatum*. Neurosciences, Vol. 8, pagg. 3 – 12 (1996).
- Wisco J. J. et al.: *An MRI study age-related white and gray matter volume changes in the rhesus monkey*. Neurobiology of aging, 29: 1563 – 1575 (2008).
- Yasumori Mito et al.: *Brain 3D-SSP SPECT analysis in dementia with Lewy bodies, parkinson's disease with and without dementia, and Alzheimer's disease*. Clinical Neurology and Neurosurgery, 107: 396 – 403 (2005).
- Ze Wang, Maria Fernández – Seara et al.: *Assessment of functional development in normal infant brain using arterial spin labeled perfusion MRI*. NeuroImage: 39, 973 – 978 (2008).
- Zilles K, Dabringhaus A, Geyer S, Amunts K, Qu M, Schleicher A, Gilissen E, Schlaug G, Steinmetz H.: *Structural asymmetries in the human forebrain and the forebrain of nonhuman primates and rats*. Neurosci Biobehav. Rev. 20(4):593-605 (1996).

F I N E