

IPPOCAMPO ED AMYGDALA

Giuseppe Costantino Budetta

Key words: **Hippocampus, Amygdala, CBFr, Frontal lobe, Temporal lobe.**

Premessa. Importanti patologie del sistema nervoso centrale come la sindrome da stress post-traumatico (PTSD) possono causare cambiamenti strutturali e funzionali che coinvolgono l'asse amygdala – ippocampo col diretto coinvolgimento della corteccia prefrontale ad indicare la stretta connessione funzionale tra queste tre aree encefaliche. Aumenti e diminuzioni di flusso sanguigno regionale nell'ippocampo, nell'amygdala e nella corteccia prefrontale mediale oltre che nel cingolo anteriore e posteriore accompagnano spesso le patologie della vita di relazione e dell'apprendimento.

Secondo la teoria del cervello viscerale elaborata oltre sessant'anni fa da MacLean (1949), il perno del sistema limbico sarebbe l'ippocampo rappresentato alla base del cervello come un cavalluccio marino. Questa speciale formazione nervosa era ritenuta il centro recettivo dei principali segnali provenienti sia dal mondo esterno tramite le funzioni visive, il gusto, l'odorato, l'udito ed il tatto, sia dall'ambiente interno viscerale. Le cellule piramidali dell'ippocampo avrebbero formato una specie di tastiera emotiva che avrebbe arricchito i ricordi soggettivi.

In successive ricerche, MacLean (1952) pensò che il sistema ippocampale trattasse l'informazione soltanto in maniera molto rozza, essendo un cervello troppo primitivo (archeopallio) per analizzare aspetti complessi dell'informazione come quella generata dal linguaggio umano. Tuttavia, affermava MacLean, l'ippocampo potrebbe far parte di un simbolismo non verbale ed avere ripercussioni importanti nella sfera conoscitiva, dato che il simbolismo influenza la vita emotiva dell'individuo. Secondo MacLean, sembrerebbe che nel paziente psicosomatico non ci sia alcuno scambio diretto tra il cervello viscerale e quello pensante e che i sentimenti emotivi prodotti nella formazione ippocampale, invece di essere trasmessi all'intelletto (neocorteccia) per essere valutati, trovino un'espressione immediata attraverso i centri autonomi.

Ulteriori ricerche sulle scimmie effettuate da Mishkin, M. et all. (1978, 1982, 1984), evidenziarono che oltre all'ippocampo, anche l'amygdala era parte del sistema della memoria. Già Milner B. (1965) aveva sottolineato il ruolo di numerose aree corticali, coinvolte nei processi mnemonici. Queste aree erano le cortece visiva, uditiva e somatica che inviavano proiezioni ad aree di transizione (tra neocortex ed ippocampo), come la peririnale e la paraippocampale. A sua volta, l'ippocampo rinviava input alla neocortex, usando lo stesso circuito, attraverso la corteccia transizionale: peririnale e paraippocampale.

E' stato visto che alterazioni della concentrazione e dell'attività dopaminergica all'interno del sistema mesolimbico possono influenzare lo striato limbico, l'amygdala e le funzioni dell'ippocampo. Ciò ad indicare le strette correlazioni anatomiche e funzionali dell'asse ippocampo – amygdala all'interno delle numerose funzioni striatali. Inoltre, normali livelli di nor-epifedrina (NE) all'interno del nucleus accumbens regolano e modulano l'attività sia dell'amygdala che dell'ippocampo. A loro volta, la substantia innominata ed il nucleus accumbens a turno, inviano input alla neocortex e tramite questo circuito influiscono indirettamente sull'asse ippocampo – amygdala, regolando e selezionando gli impulsi verso le aree superiori della neocortex. Howard Eichenbaum, et all. (1992, 1994), dimostrarono nel

cervello l'esistenza di molti sistemi di memoria, ognuno dedicato ad apprendimenti e con specifiche e diversificate funzioni.

Alterazioni di flusso sanguigno cerebrale regionale sono evidenti in alcuni tipi di fobie e forme più o meno gravi di ansia. In queste patologie, l'incremento sanguigno più elevato è nella corteccia pre-frontale dorsolaterale destra, nella corteccia temporale inferiore sinistra, nella **ippocampale** ed **amigdaloidea** sinistra. Invece nei soggetti normali, nelle prestazioni davanti ad un vasto pubblico, in situazioni analoghe descritte per i fobici, si verifica un incremento di flusso sanguigno nelle zone corticali e sub corticali. La fobia sociale potrebbe coinvolgere un sistema neuronale filogeneticamente più antico, finalizzato al riconoscimento del pericolo ed avente come fulcro l'amygdala e l'ippocampo.

L'ansia e la memoria sono facoltà spesso interagenti l'un con l'altra ed influenzano pesantemente l'elaborazione dei ricordi e di eventi emozionali. Le relazioni tra stati emozionali, come l'ansia ed i processi conoscitivi sono complesse e comprendono numerosi elementi inconsci. L'elaborazione emozionale a volte è ostacolata da un eccessiva attivazione di alcune aree corticali a scapito di altre, oltre che da una iper attività amigdaloidea.

Ippocampo. Gli attuali concetti sulle funzioni ippocampali si possono così sintetizzare. Avendo utilizzato al meglio uno stimolo di natura visiva od uditiva, la neocortex sensoriale invia l'informazione alla regione transizionale dove possono interconnettersi numerose modalità sensoriali. Per questo, nei circuiti transizionali comincia ad avversi la rappresentazione del mondo che non è solo di carattere visivo, uditivo, olfattivo, ma si tratta di una figurazione onnicomprensiva. E' all'interno delle regioni di transizione (la peririnale e la paraippocampale) che si avvia la modulazione concettuale dell'informazione sensoriale, a cominciare dalla sfera puramente percettiva. La regione transizionale invia l'informazione concettuale all'ippocampo che la rende ancora più complessa.

Ricerche sull'ippocampo umano e di altri mammiferi hanno dimostrato l'esistenza d'importanti differenze tra i suoi segmenti, ognuno dei quali è relazionato in modo differente ed indipendente ad altre aree cerebrali, in particolare alla corteccia frontale mediale. Alcune zone ippocampali si attivano in circostanze diverse, essendo anche supportate da specifici rami arteriosi. Dalle ricerche, emerge un altro significativo dato: l'ippocampo presenta marcate diversificazioni sessuali, essendo molto più voluminoso nella Donna. Questo aspetto legato al sesso si verifica in tutti i primati.

Amygdala. Tra i ricercatori che hanno studiato l'amygdala e le sue funzioni, in particolare per quanto riguarda i fenomeni dell'apprendimento, sono da segnalare Jones e Mishkin (1972). Questi Autori eseguirono esperimenti su animali sottoposti ad asportazione chirurgica dell'amygdala. Privati di questa struttura nervosa, gli animali non riuscivano più ad interconnettere stimolo e rinforzo, perché non potevano attribuire una valenza positiva, o negativa al rinforzo. Dal punto di vista anatomo – funzionale, l'amygdala riceve due tipi di connessioni:

- 1) input dalle aree sensoriali primarie ed input dalle aree associative secondarie (via corticale);
- 2) informazioni sensoriali provenienti da vari nuclei talamici (via sottocorticale o talamica).

Le sensazioni visive possono arrivare alle aree sensoriali primarie ed alle associative secondarie attraverso la via retino-genicolostriata ed essere successivamente inviate alle

strutture sottocorticali (via corticale), o ai nuclei talamici posteriori che spediscono a loro volta l'informazione all'ipotalamo ed all'amygdala (via sottocorticale). Le due vie, anatomicamente diverse, svolgono funzioni differenti nell'analisi dell'informazione emotiva.

Finalità della ricerca. Il presente studio di anatomia comparata e di fisiologia intende descrivere le correlazioni tra alcuni centri nervosi dell'archeopallio e del neopallio, implicate nelle funzioni dell'eloquio, in particolare per quanto concerne la produzione di parole e di frasi. Importanti patologie sarebbero espressione di alterazioni regionali del flusso sanguigno cerebrale nei centri del linguaggio. Altri paragrafi riguardano i rapporti morfologici e funzionali tra amygdala ed ippocampo, secondo le più recenti scoperte che sottolineano l'importanza dell'asse amygdala – ippocampo nelle relazioni sociali. Analizzando gl'indici volumetrici amigdaloidei ed ippocampali relativi con l'età ed il sesso, ho elaborato alcuni grafici ed effettuato interessanti comparazioni.

Un'altra finalità di questo lavoro d'indagine è quella di avanzare ipotesi convincenti sulle possibili implicazioni tra le connessioni funzionali dell'ippocampo e di quelle amigdaloidee nel contesto della *teoria della Mente*.

Gli argomenti principali sono tre:

- Ippocampo: struttura e funzioni.
- Amygdala: struttura e funzioni.
- Circolazione sanguigna a sostegno dell'asse amygdala – ippocampo.

Nell'approfondimento dei tre argomenti principali, ho trattato altri temi secondari come le tecniche di predazione di un serpente acquatico, dove le funzioni computazionali nervose encefaliche, in particolare il sistema amigdaloideo attivato nella predazione, tendono ad *inglobare* quelle della preda. Altri argomenti riguardano le variazioni volumetriche dell'amygdala e dell'ippocampo in alcune patologie.

All'interno delle strutture cerebrali umane, differenti input agiscono su aree che hanno la stessa architettura anatomica. Questa intrinseca uniformità tissutale ha talvolta indotto gli studiosi del cervello a chiedersi se esista un'unica funzione, magari elementare, eseguita dalla corteccia cerebrale ripetutivamente ed ovunque a prescindere dalla specializzazione di area: una sorta di operazione sopramodale che travalica le singole modalità. La domanda non ha ricevuto finora una risposta esauriente. Ciò nonostante, il significato del quadro anatomico uniforme della corteccia cerebrale non risiede tanto nel fornire una spiegazione, quanto nello stimolare un'indagine su un'eventuale funzione di sintesi, attribuibile ad ogni sua parte. È insomma un incentivo a riflettere sull'attività generale della corteccia cerebrale.

I concetti testè enunciati saranno materia di approfondimento nell'ultima parte del saggio. Le funzioni mentali sono di difficile definizione, in particolare per quanto riguarda l'emersione del pensiero umano. Le neuroscienze hanno acquisito molte informazioni, ma gli enigmi della coscienza, delle correlazioni tra mente e cervello e delle sovradeterminazioni casuali sono lontane dall'essere risolte. Ritornando al presente studio sulle funzioni ippocampali ed amigdaloidee, oscure rimangono le loro azioni di supporto in molti degli attributi coinvolgenti l'emergere del pensiero umano.

Aspetti evolutivi. Per la gran parte del corso evolutivo, il cervello primitivo fu formato dal sistema olfattivo, dall'amygdala, ipotalamo ed ippocampo. Lo striato era dominato dall'amygdala ed originariamente era parte dell'amygdala stessa. Inoltre, l'intero cervello primitivo incluso l'amygdala, l'ipotalamo e l'ippocampo era fortemente influenzato dal

sistema olfattivo, ricevente impulsi olfattivi dagli alimenti, dal volo, oppure dall'attrazione durante il combattimento sessuale. Per questo, è spesso indicato come rinencefalo o cervello olfattivo. Il sistema amygdala – striato cominciò a divenire una struttura quasi completamente separata quando i vertebrati presero ad avanzare lentamente dagli oceani verso il bagnasciuga, come rilevò nei suoi studi evoluzionistici e di anatomia comparata Gloor P., (1955). I classici studi di Herrick C.J. (1921) avevano già descritto alcuni aspetti evolutivi del cervello negli anfibi (le specie di anuri), affermando che l'**amygdala** e lo striato (e molto più tardi l'**ippocampo**) divennero gradualmente delle strutture semi-divise che tuttavia rimasero strettamente unite, lo striato rispondendo agli impulsi amygdaloidei diretti al tronco cerebrale. Quando queste strutture si espansero e si separarono, l'aspetto dorsale divenne un rudimentale striato dorsale e l'aspetto ventrale fu lo striato limbico ventrale.

L'amygdala di destra e quella di sinistra forniscono solo proiezioni ipsilaterali ed hanno funzioni e volumi alquanto diverse. Inoltre, l'amygdala (così come il cingolo anteriore, l'ipotalamo laterale e l'ippocampo), è in grado di esercitare una forte influenza sui gangli basali che sembrano essersi evoluti dall'amygdala mano a mano che sono stati utilizzati come interfaccia per emozioni motorie. Secondo Sarter Martin, (2008), i gangli basali ed in particolare il corpus, lo striato limbico ed il nucleus pallidus, si evolvettero dall'amygdala olfattiva e sotto molti aspetti sono da considerare parte del sistema limbico. Ryuta Kawashima et all., (1999) in uno studio con la PET, hanno evidenziato alcune funzioni dell'amygdala di destra e di sinistra in un gruppo di otto volontari destrimani. Gli Autori affermano che nella prima fase, il contatto sociale tra due o più individui dipende spesso dall'accertamento della direzione dello sguardo della persona che ci sta davanti. In questa operazione, le aree cerebrali coinvolte sarebbero alcune zone dell'amygdala di sinistra, attive sia nel contatto visivo che nel non visivo. Invece, c'è una zona dell'amygdala di destra che si attiva in modo specifico, solo durante le prove sperimentali del contatto visivo. Gli Autori concludono affermando che l'amygdala di sinistra ha un ruolo generico sulla interpretazione della direzione dello sguardo della persona a fronte. Al contrario, l'amygdala di destra si attiva **solo se** incrociamo lo sguardo di un altro individuo (attivazione specifica). Le ricerche di Ryuta Kawashima suggeriscono che l'amygdala umana abbia un ruolo diretto nelle relazioni sociali. Spesso, queste relazioni iniziano con l'esplorazione della faccia dell'individuo che ci sta di fronte e che intendiamo osservare. Nicolas Lange et all., (1997) affermano che l'amygdala di destra ha un volume maggiore della controlaterale, sia nell'individuo di sesso maschile che femminile. Più avanti, nel presente lavoro saranno estesamente riportati i dati parametrici rilevati da Lange e coll. A differenza degli altri primati, gli esseri umani sono molto abili nelle interrelazioni sociali basati spesso sulla giusta interpretazione dello stato mentale altrui. La corretta definizione della direzione dello sguardo di persone a fronte è essenziale in molte relazioni sociali, così come la direzione di uno sguardo e degli occhi di una data persona. Sono tutti particolari che ci aiutano a comprendere lo stato mentale altrui, (Baron-Cohen, 1995). Al presente, ippocampo ed amygdala sono oggetto d'interessanti studi, essendo implicati in alcuni disordini affettivi ed in patologie come la depressione maggiore. Lange G. ed Irle E. (2004) hanno infatti trovato che in giovani donne sofferenti di gravi disturbi depressivi l'amygdala aveva subito un significativo incremento volumetrico (+ 13%), mentre nelle medesime pazienti, l'ippocampo aveva una riduzione volumetrica rispetto alla media del - 12%.

Funzioni ippocampali ed amigdaloidee. Non tutti i ricercatori pensano che l'ippocampo sia una macchina specializzata per i ricordi di carattere spaziale. Eichenbaum Howard (1994), ritiene che l'ippocampo crei delle rappresentazioni che integrano vari riferimenti, di cui l'integrazione di quelli spaziali sarebbe solo un esempio, ma non il principale. Per Jerry W.

Rudy e Rob J. Sutherland (1992), le rappresentazioni ippocampali fondono molte immagini mentali che trascendono i singoli input di natura chimico - elettrica. Nell'ippocampo, queste rappresentazioni sono ricomposte in un'unica configurazione. Invece, Eichenbaum H. (1994) è convinto che la rappresentazione ippocampale consista in una relazione tra i singoli punti di riferimento, non sintetizzati in una configurazione nuova.

Approfondite ricerche potranno favorire una delle tre ipotesi: quella spaziale, quella configurativa, o la relazionale. Ciò avverrà solo quando a livello ippocampale sarà chiarito il processo rappresentazionale delle visioni, degli odori, dei suoni di un'esperienza e come vi si possa realizzare l'organizzazione spazio-temporale di tutti gli stimoli e di tutti gli avvenimenti diversi, tramite i quali si fa esperienza.

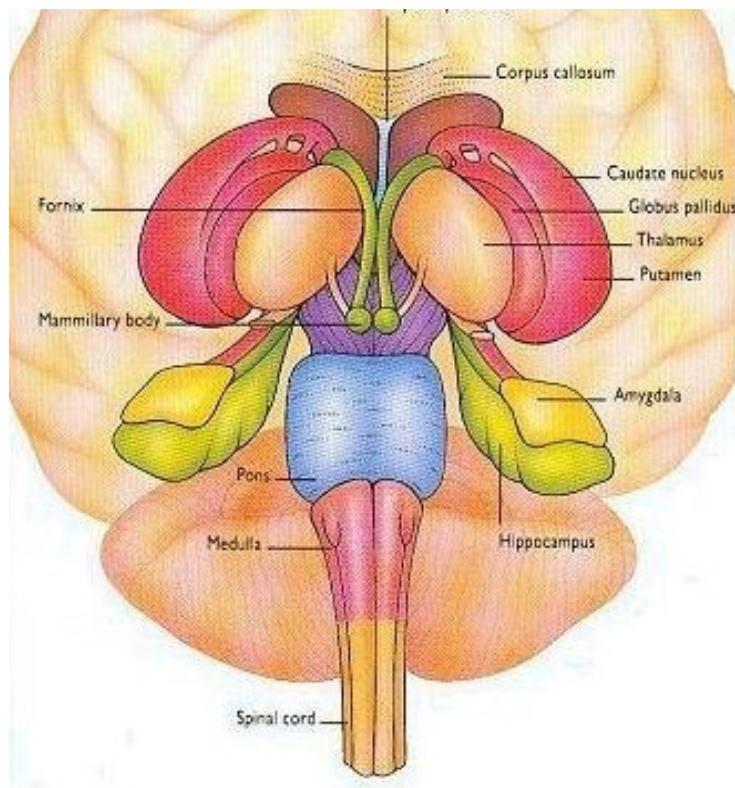
Paul D. MacLean et all. (1990), ha proposto la teoria del sistema limbico, pensando che la sede ideale dell'emozioni fosse l'ippocampo poiché esso aveva un'architettura troppo semplice e primitiva per effettuare delle distinzioni sottili; anzi, comportava la tendenza a generare confusione. Solo in questo modo, si sarebbero spiegate l'irrazionalità e la confusione della vita emotiva. Oggi, si pensa che l'ippocampo abbia una progettazione squisita, derivata da una potenza computazionale molto sofisticata, ben diversa da una confusa e primitiva organizzazione. Si pensa che l'ippocampo sia il collegamento chiave in uno dei più importanti sistemi cognitivi del cervello, quello della memoria da parte del lobo temporale.

E' certo che con la creazione dell'esperienza cosciente immediata, la memoria di lavoro avvicina due tipi di ricordi: quelli esplicativi dell'esperienze emotive e quelli emotivi impliciti. Attraverso il sistema della memoria emotiva implicita, il ricordo di un suono come il clacson che continuava a suonare in seguito ad un grave incidente automobilistico, eccita forti emozioni ed *accende* tutte le risposte fisiche associate alla paura ed alla difesa. Il fatto di essere in preda ad un forte eccitamento compenetra l'esperienza di adesso e va a raggiungere, nella coscienza, il ricordo esplicito dell'incidente automobilistico. Senza l'eccitazione emotiva provocata dal sistema implicito, la memoria cosciente sarebbe emotivamente piatta. Sono la co-rappresentazione della memoria cosciente e la co-rappresentazione dell'eccitazione emotiva provata qui ed ora a conferire alla memoria cosciente lo specifico sapore emotivo. Le due co-rappresentazioni possono coinvolgere l'amygdala.

Per questo, si ritiene che il cervello abbia molteplici sistemi di memoria. La memoria cosciente, dichiarativa od esplicita, è mediata dall'ippocampo e dalle aree corticali connesse, mentre le diverse forme di memoria inconscia o implicita sono mediate da altri sistemi.

- Memoria dichiarativa od esplicita →→ ippocampo ed aree attigue.
- Memoria inconscia od implicita →→ altri sistemi di mediazione, tra cui l'amygdala.

Nella Scimmia (Macaque monkey), Suzuki W.A., (1996) dimostrarono l'esistenza di strette connessioni tra l'amygdala e le corteccce entorinale, peririnale e paraippocampale. Nell'Uomo, queste connessioni fanno parte della memoria implicita. Gli stretti rapporti tra amygdala, corteccce endorinale, peririnale e paraippocampale sarebbero molto remoti, precedenti la diversificazione evolutiva tra Uomo e primati.



La figura qui a lato evidenzia le strette connessioni anatomico-topografiche tra ippocampo ed amygdala, nell'Uomo. Quest'ultima formazione è posta al di sopra della struttura ippocampale.

Stern C. E. & Passingham R.E., (1996) dimostrarono che nella Scimmia, ci sarebbe una stretta relazione tra corteccia frontale, **amygdala**, nucleus accumbens, **ippocampo** e corteccia cingolata anteriore. Questo circolo regolerebbe le risposte emotive, in particolare quelle con una forte componente ansiosa. Omologe connessioni

nervoie esisterebbero nella specie umana durante la regolazione degli stati emotivi. Nei soggetti umani altamente creativi, questi legami sarebbero più intensi e forse negli schizofrenici sarebbero in parte compromessi.

Un sistema di memoria implicita è quello della memoria emotiva (paura) che comprende **l'amygdala** ed aree collegate. In situazioni traumatiche, il sistema implicito e quello esplicito funzionano in parallelo. L'esposizione agli stimoli stressanti in conseguenza di un trauma attiva entrambi i sistemi. Attraverso il sistema dell'ippocampo, ricordate con chi eravate e cosa facevate durante il trauma ed anche il fatto nudo e crudo che la situazione era atroce.

Attraverso il sistema dell'amygdala, gli stimoli provocheranno tensione muscolare, variazioni della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca, il rilascio di ormoni oltre ad altre risposte fisiologiche e cerebrali. Siccome questi sistemi (dell'ippocampo e dell'amygdala) sono attivati dagli stessi stimoli e funzionano in contemporanea, i due tipi di memoria sembrano far parte di un'unica funzione. Soltanto distinguendoli, soprattutto grazie agli esperimenti con animali, ma anche con studi su rari pazienti umani, è stato possibile comprendere come i vari sistemi della memoria operino in parallelo al fine di produrre le indipendenti funzioni della memoria stessa.

L'area 10 di Brodmann (la corteccia rostrale pre-frontale) è implicata nei compiti di mentalizzazione: è stato visto che i sistemi cerebrali coinvolti nell'emozioni includono **l'amygdala** e parti della corteccia prefrontale. Franklin D.L. (1996) sostiene che le fibre di connessione tra lobo frontale ed amygdala sono molte remote dal punto di vista evolutivo e

sostanzialmente rimaste invariate, in *Homo sapiens sapiens* e nelle grosse scimmie. Nella schizofrenia, queste connessioni sarebbero alterate. Autori come Benes F.M. & Berretta S., (2000) ammettono la possibilità di gravi alterazioni nelle normali connessioni tra amygdala, lobi frontali e temporali. In questi casi, avverrebbe anche la riduzione volumetrica del 5 – 10% in riferimento all’amygdala, Franklin E. & Beard A.W., (1963).

Gallanger H.L. & Frith Christopher D., (2003) hanno evidenziato le aree corticali coinvolte nel riconoscimento degli stati mentali altrui: la corteccia paracingolata anteriore, il solco temporale superiore e bilateralmente i poli temporali. A queste aree, si aggiungerebbero due di supporto, implicate nella cognizione sociale: l’**amygdala** e la corteccia orbito temporale. Gli Autori affermano che i dati da essi forniti potrebbero aiutare a chiarire meglio le basi neuronali dell’autismo dove spesso si verificano anomalie amigdaloidee, oltre a quelle nella corteccia orbito – temporale e nella paracingolata anteriore.

Numerose specie di animali, in particolare gli scimpanzè che a livello sperimentale hanno subito la rimozione della corteccia visiva posseggono un particolare tipo di visione, definita *visione cieca*: possono muoversi facilmente in un ambiente pieno di ostacoli, essendo ciechi. Sembra che in questo straordinario processo sia coinvolta una struttura nervosa subcorticale del mesencefalo: il collicolo superiore. Altre strutture implicate sarebbero il *pulvinar* collegato da alcune vie nervose all’**amygdala**, specializzata nella elaborazione delle emozioni. Infatti, nella specie umana, i portatori di visione cieca possono recepire l’emozione su un volto (di paura, di gioia ecc.), ma non possono indicarne il sesso e l’identità.

Nell’osservazione del mondo circostante, il cervello individua gli oggetti che attirano l’attenzione. Il collicolo superiore, il solco intraparietale ed il campo oculomotore elaborano una *mappa di salienza* che stabilisce con quante probabilità l’attenzione possa essere attratta da questo, o da quell’altro oggetto. Tuttavia, nel caso in cui una persona abbia, per esempio, smarrito un oggetto tra l’erba, la sua corteccia prefrontale rinforzerà l’importanza della zona erbosa nella *mappa di salienza intraparietale*, incrementando la sensibilità dei neuroni appartenenti all’area visiva V1. Invece, nel caso in cui tra l’erba cominci ad apparire una forma che evochi un pericolo immediato come la presenza di un serpente, l’amygdala allerterà il campo oculomotore affinché lo sguardo sia concentrato verso la zona a rischio. In questo processo di *fissazione dello sguardo condizionato*, sono coinvolti l’amygdala, l’ippocampo e la corteccia pre-frontale mediale facenti parte di un sistema molto antico, finalizzato al riconoscimento del pericolo immediato. L’amygdala esercita la sua azione anche sull’area visiva V1, affinché l’analisi dell’oggetto rilevato sia più precisa e ciò permetterà di sapere se si tratta realmente di un serpente o di un pezzo di legno. Il rivelatore del pericolo è rappresentato dall’asse:

amygdala →→→ area visiva V1 →→→ analisi visiva, attenta e particolareggiata di un oggetto.



Il cubo di Kaniza è il disegno di un cubo che mostra delle linee d’intersezione che potrebbero giacere tutte sullo stesso piano, oppure alcune di esse potrebbero stare su un piano più vicino all’osservatore e con una direzione diversa. Di fronte ad un *cubo di Kaniza*, il cervello dell’osservatore può scegliere tra tre interpretazioni a partire da un unico input. Cioè, una sola immagine mentale alla volta può essere elaborata da vari centri encefalici. Non è possibile la formazione d’immagini mentali multiple e differenti, sia a partire dall’immagine del cubo di Kaniza, sia per tutte le altre immagini fisiche.

Nell'elaborazione di una sola immagine mentale, studi di neuro-immagine mostrano una intensa attività dell'area visiva V3, della corteccia fronto-parietale, dell'amygdala di destra e spesso anche dell'ippocampo. Queste tre ultime componenti nervose sono implicate nella focalizzazione dell'attenzione. L'amygdala di destra si attiva solo nel contatto visivo diretto di pericolo, mentre l'amygdala di sinistra ha un ruolo più generico nella interpretazione del stesso pericolo, Ryuta K. et all. (1999). Come nel cubo di Kaniza, è possibile solo un'unica interpretazione su ciò che si osserva e su cui si focalizza l'attenzione. E' impossibile la duplice interpretazione visiva in contemporanea sullo stesso oggetto, osservato dallo stesso individuo in un dato istante.

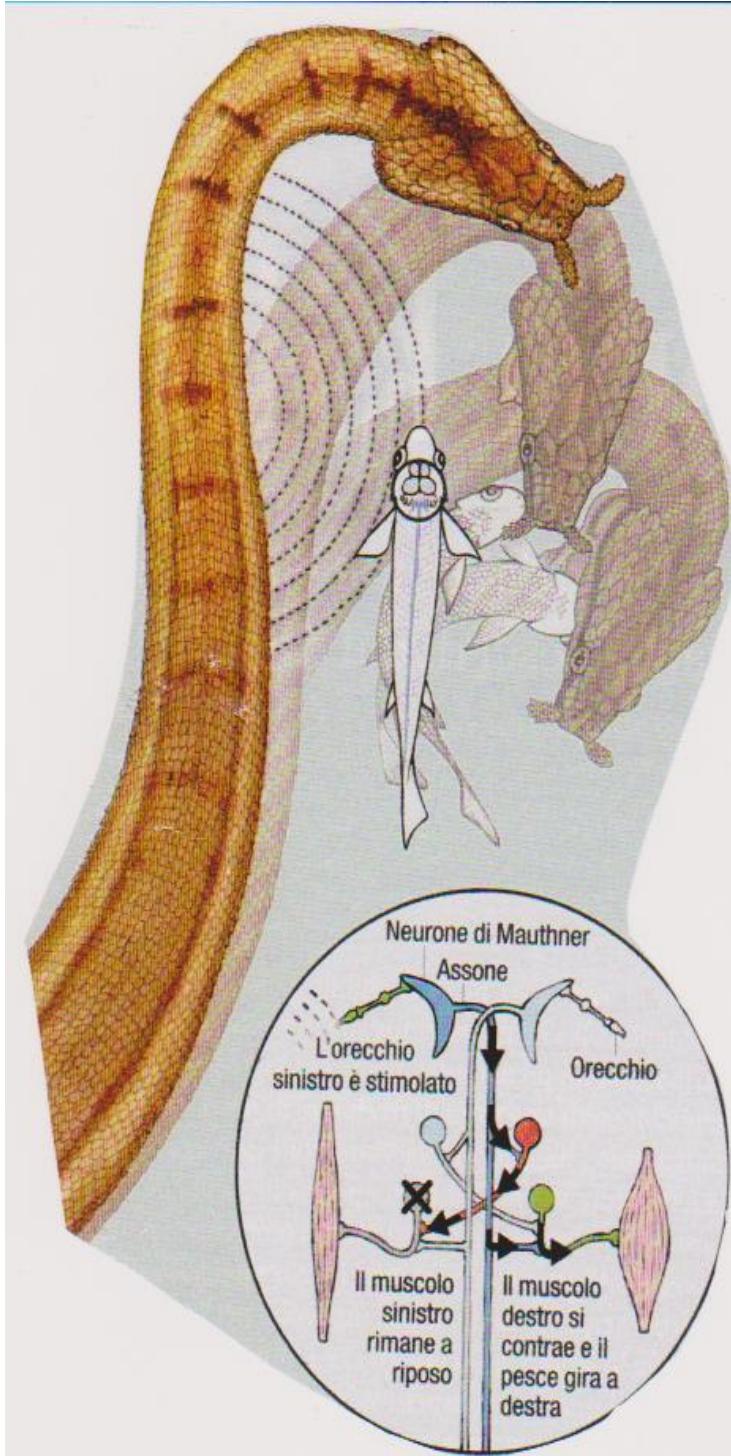


Immagine del cubo di Kaniza
 → Area V3 → Corteccia fronto – parietale → amygdala di sinistra → ippocampo → Imm.mentale unica in quel preciso momento.

L'immagine mentale unica in un dato momento che si forma nel processo visivo focalizzato su un dato oggetto, presuppone che essa abbia una specifica e non ambigua disposizione spazio – temporale. La necessità di una precisa disposizione spazio – temporale di una immagine rilevata ed extrapolata dall'osservatore all'interno del mondo circostante sta alla base di alcuni inganni tattici come quello attuato da *Erpeton tentaculatus*, un rettile acquatico predatore.

In proposito, ci sono alcuni esempi nel mondo animale. Uno di questi è dato appunto dal comportamento predatore di *Erpeton tentaculatus*, un rettile acquatico del sud est asiatico (Cambogia, Thailandia, Vietnam...) che si nutre di pesci. La tattica di caccia di *Erpeton tentaculatus* è quella di starsene immobile in acqua come un pezzo di legno, assumendo una caratteristica forma a J. L'interazione tra pesce e predatore è molto

rapida: circa 40 mil.sec., cioè 1/25 di sec. Molto veloci sono i pesci nell'allontarsi da un loro predatore che generi rumori, od oscillazioni in acqua. La fuga inizia dopo appena 6 – 7 millisecondi, in meno di 1/50 di secondo. Il pesce prende la forma detta **C** – start (a mezzaluna), scattando il più lontano possibile dal predatore. Invece, nei pressi di *Erpeton tentaculatus* i pesci sembrano dirigersi rapidamente verso la bocca aperta del serpente, a causa di una errata interpretazione di ciò che ad essi appare. In realtà, il predatore *Erpeton tentaculatus* sfrutta bene un meccanismo neuro – ormonale della preda, finalizzato alla fuga. Nel nuotare nell'ansa a **J**, formata dal corpo e dalla testa di *Erpeton tentaculatus*, il pesce si spaventa per le oscillazioni generate di proposito in acqua dai brevi e rapidi movimenti della parte posteriore del rettile. All'istante, il pesce si sposta nella direzione opposta alle oscillazioni, finendo in bocca al serpente.

I meccanismi nervosi messi in atto dalla preda (il pesce) e dal predatore (il serpente) hanno fini opposti: la salvezza per il primo ed il procacciamento del cibo per il secondo.

Il cervello ancestrale dei pesci comprende una coppia di cellule giganti ai lati del cervello, detti *neuroni di Mauthner*. Gli assoni di queste cellule trasportano input verso il lato opposto del corpo. Di conseguenza, un rumore dal lato sinistro stimola i motoneuroni del lato destro che causano una energica contrazione muscolare in questo lato del corpo. I neuroni inibitori della parte sinistra bloccano la contrazione muscolare di questo lato, evitando l'interferenza col movimento opposto. Il risultato è una fuga molto veloce che mette in salvo il pesce. Però, nel caso in cui la preda si trovi nell'ansa a **J** del serpente tentacolare (*Erpeton tentaculatus*) la reazione di fuga gli è fatale. La velocità con cui *Erpeton tentaculatus* ingoia le prede aiuta il predatore a nasconderne l'identità (mimetismo), rassomigliando ad un pezzo di legno. Come nel cubo di Kaniza, il pesce-presa ha un'unica interpretazione di ciò che vede: quella falsa di un pezzo di legno. In questo caso, il sistema di fuga del pesce che ha come base il sistema **amygdala ancestrale – ippocampo ancestrale** non si attiva in tempo utile. *Erpeton tentaculatus* può scattare in avanti dove si aspetta che arrivi la preda in fuga precipitosa, prevedendo così la reazione del pesce. Si tratta di eventi molto rapidi e la vista non è di aiuto. Per questo, il predatore deve pianificare l'attacco. Quindi, il serpente colpisce in base a previsioni (calcoli computazionali effettuati dal suo tessuto nervoso centrale) e non in base a ciò che vede. Un meccanismo analogo è messo in atto dai volatili predatori notturni come i gufi. *Erpeton tentaculatus* ha un comportamento predatorio ereditario perché è stato visto che anche i rettili appena nati cacciano le prede nello stesso modo. Si tratterebbe di un comportamento innato. In proposito, il disegno da me medesimo elaborato è stato tratto da una figura del mensile *Le Scienze* (giugno, 2011) nell'ambito della ricerca di Kenneth C. Catania: *Natural born killer*. I *neuroni di Mauthner* si attivano in risposta a rumori, o ad increspature d'acqua, inviando input alla parte opposta del corpo (per esempio il destro). Si ha la contrazione dei muscoli di questa parte che fanno schizzare il pesce in direzione opposta. Il meccanismo di fuga dei pesci è sfruttato da *Erpeton tentaculatus* che mostra un comportamento, per alcuni aspetti simile al fenomeno quantistico indicato col termine di *entanglement*: il cervello del predatore comprende e prevede la reazione cerebrale della preda, come se i due cervelli fossero la stessa cosa, uniti in un'unica identità. Il fenomeno è tanto più sorprendente se si pensa che è correlato col cervello di un rettile di pochi cm³. Questo tipo di predazione è inoltre, attuato anche in assenza di luce solare. C'è da supporre che i calcoli computazionali innati del cervello ancestrale appartenenti al serpente predatore presuppongano che a sua volta il cervello ancestrale della preda sia ingannato. L'abilità del serpente predatore *Erpeton tentaculatus* somiglia a quella di un abile calciatore al quale gli siano stati bendati gli occhi. Il calciatore in questione ha gli occhi bendati e dovrebbe calciare un pallone verso alto, ma prima che il pallone cada a terra, dargli una testata. L'operazione del calciatore bendato avrà molte possibilità di riuscita se il pallone sarà calciato appena al di sporta della sua testa. Invece, nel caso in cui egli calci il pallone molto in alto, queste

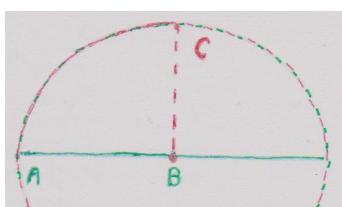
possibilità saranno ridotte quasi a zero. Tornando ad *Erpeton tentaculatus*, è il predatore che dà il calcio, cioè genera oscillazioni in acqua col proprio corpo che spaventano il pesce. La testa del predatore, come il calciatore bendato che dà con successo una testata al pallone, è molto vicina alla preda e ciò aumenta le possibilità di predazione. Alla base, c'è la disparità tra i due sistemi nervosi centrali messi in atto: quello del predatore e quello della preda. I sistemi nervosi centrali del pesce e del serpente sono la conseguenza di fenomeni evolutivi, qui di seguito sintetizzati.

- Pesci: esiste un sistema più ancestrale di rilevamento di un eventuale pericolo. Questo sistema consiste in uno striato – amygdala – ventrale, il grigio STRIATOAMIGDALOIDE: l'amygdala e lo striato formano un lobo dorsale latero/ventrale, un contingente organico evidente anche nei ciclostomi, oltre che nei pesci e (di poco al di sotto) in alcuni anfibi (urodeli).
- Rettili: si differenziò l'asse striato – amygdala – dorso/ventrale che andò formando una struttura compatta, dominata dal sistema olfattivo. Lo STRIATOAMIGDALOIDE GRIGIO (pallido dorsale) perfezionò le funzioni motorie che in molti aspetti rispecchiavano quelle del tronco cerebrale, dominate dal sistema vestibolare e per esteso da quello visivo.

In sintesi, quando gli animali emersero dal mare e cominciarono a vivere sul bagnasciuga, l'amygdala e lo striato furono costretti a separarsi per l'incremento d'importanti funzioni motorie, così come il bulbo olfattivo si espanse insieme col vecchio contingente cerebrale, adattandosi all'esistenza di un mondo di odori.

Lanuza E. et all. (1998), affermano che nei rettili esiste un tipo di amygdala multimodale, una specie di centro associativo ricevente informazioni visive, uditive, somatosensitive ed olfattive da numerosi centri telencefalici e sotto telencefalici, collegandosi anche col nucleo postero – mediale del talamo. Questo contingente nervoso sarebbe simile al neo-striato degli uccelli ed all'amygdala basolaterale dei mammiferi.

Altri studi, (Smeets W.J. et all., 2000) descrivono la presenza di un grosso centro ippocampale nei rettili, disposto nel pallium mediale. L'ippocampo rettiliano sarebbe specializzato nella fine discriminazione spaziale degli oggetti circostanti.



Minime differenze di specifiche strutture nervose hanno reso il serpente *Erpeton tentaculatus* un inesorabile predatore di piccoli pesci e questi ultimi sue dirette prede.

L'attacco del serpente predatore avviene lungo in segmento BC all'interno di una ipotetica semicirconferenza che rappresenta il suo campo di caccia. La fuga della preda (il pesce) avviene lungo il segmento AB in un lasso di tempo T. I calcoli computazionali che avvengono nel cervello del serpente devono tener presente sia la traiettoria di fuga lungo il raggio AB (direzionalità) che il tempo di percorrenza (durata). Solo incrociando questi due parametri, l'incontro predatore – preda può verificarsi a livello del punto B che è il centro della semicirconferenza in questione.

La velocità di fuga della preda è data dalla formula: $V = AB/t'$

E quella del serpente che attacca è: $V = BC/t''$

Perché l'attacco possa riuscire, deve avversi questa equazione:

$$AB : BC = t' : t''$$

Un altro aspetto messo in azione dal predatore è dato dal fatto che la preda ritiene che il pericolo sia originato nel punto **A**, mentre esso parte dal punto **C**, dove si trovano le fauci del serpente, (vedere disegno da me medesimo eseguito della semicirconferenza con raggio AB).

Inoltre, perché la predazione possa avere esito positivo è necessario che lo scatto del predatore verso la preda avvenga nello stesso istante in cui questa inizia la fuga. Ciò è prevedibile perché è il serpente ad impaurire il pesce generando rumori, od oscillazioni in acqua. Il predatore attua un puro calcolo probatistico, indirizzato alla predazione. Invece, la preda ha una reazione istintiva, non programmata. Una reazione consequenziale, indirizzata alla fuga. Una reazione istintiva e prevedibile.

Questa equazione computazionale si verifica all'interno del sistema neuronale del rettile e dev'essere esatta perché il predatore raggiunga lo scopo. Accade che è il cervello del rettile a comprendere (contenere) in un unico dominio quello del pesce.

Ippocampo e memoria spaziale. Le ricerche di Lever, C., Burton, S., Jeewajee, A., Wills, T. J., (2010) e di Wills, T. J., Cacucci, F., Burgess, N., O'keefe, J. (2010), potrebbero essere molto utili nella comprensione del funzionamento del cervello umano, in particolare per capire se la percezione dello spazio, abbia o meno una componente innata. Questi ricercatori hanno posizionato dei microelettrodi nel cervello di ratti appena nati che ancora non avevano aperto gli occhi. Hanno così registrato l'attività dei **neuroni ippocampali**, nella zona preposta per la navigazione spaziale. Nell'**ippocampo**, sono presenti normalmente tre classi di neuroni che forniscono una mappa cognitiva dell'ambiente:

- le *cellule di posizione* che individuano la porzione di spazio occupata dall'animale. Sono immature alla nascita;
- quelle *di direzione del capo*, incaricate di determinare quale sia la direzione della testa. Sono le uniche già attive alla nascita;
- le *cellule griglia* che calcolano la distanza percorsa dall'animale tra due punti dello spazio. Sono inattive alla nascita.

Nei rettili che sono ovovivipari, questi tre tipi di cellule sarebbero attive fin dalla loro venuta al mondo. A due settimane dalla nascita, gli scienziati (tra i quali, Burgess, N., O'keefe, J., 2010) hanno registrato l'attività neurale correlata alla prima spedizione dei ratti al di fuori della tana. Il fine era di capire quali neuroni fossero già attivi e quali ancora in corso di maturazione. I ricercatori hanno scoperto che le cellule direzionali erano già presenti durante la prima esplorazione dell'ambiente. Inoltre, queste cellule sembravano qualitativamente identiche a quelle di un ratto adulto. Non ancora attive come nell'animale maturo, erano presenti anche le cellule di posizione, mentre le cellule griglia comparivano più tardi, a qualche giorno di distanza. Non c'era alcuna differenza tra maschi e femmine, a dimostrazione del fatto che le capacità di navigazione nello spazio non sono, almeno a questo livello, genere - specifiche. Questi risultati suggeriscono che in alcuni aspetti della rappresentazione dello spazio, come la direzionalità, c'è una precisa componente innata. Le funzioni connesse alla rappresentazione delle distanze e l'esperienza dell'ambiente circostante sarebbero un requisito fondamentale, ma secondario affinché le connessioni neurali si organizzino, in tal senso.

Alcuni ricercatori come Moser E.I. et all, (2008) considerano l'**ippocampo** come parte di un più ampio sistema mnemonico del lobo temporale mediale, responsabile in generale della memoria dichiarativa, fatta di ricordi che possono essere esplicitamente verbalizzati. La memoria dichiarativa include quella semantica, oltre alla episodica.

L'ippocampo sarebbe inserito strutturalmente e funzionalmente in un unico sistema, quello limbico che comprenderebbe oltre all'ippocampo anche la corteccia del cingolo, la corteccia olfattiva e l'amygdala. Moser E.I. et all, (2008) affermano che nella formazione ippocampale sarebbero presenti cellule di posizionamento facenti parte di un più ampio sistema, collegato alla memoria ed all'apprendimento.

Inoltre, Gould E. et all., (1999) hanno trovato nell'**ippocampo** migliaia di neuroni di nuova formazione in soggetti umani adulti. Queste cellule neoformate sarebbero direttamente implicate nella costruzione della memoria associativa.

Ippocampo ed amygdala nella produzione del linguaggio umano. L'elaborazione del linguaggio dipende da un'ampia serie di connessioni tra corteccia temporale, parietale e frontale (specialmente pre-frontale). Questo complesso di connessioni è inserito nell'organizzazione temporale del comportamento e delle sequenze motorie, oltre che nella memoria attiva di lavoro, una specie di memoria a breve termine che partecipa ai processi di conoscenza immediata. È certo che i due sistemi di memoria implicita ed esplicita hanno importanti influssi, sia nella produzione delle parole, sia nella loro regolare distribuzione all'interno delle frasi. L'eloquio umano necessita quindi dell'apporto ippocampale e forse anche di quello amigdaloideo. A tal riguardo, Sakai K.L. et all. (2001), (precedentemente citati) hanno studiato le funzioni modulari delle aree di Broca, Wernicke e del Giro angolare sopramarginale con la tecnica della risonanza magnetica funzionale (MRIf). Gli autori affermano che il sistema linguistico umano interagisce con altri attivi nella percezione sensoriale, con la memoria e con l'attività cosciente in genere, così come con il rimanente sistema coinvolto nella produzione di parole.

Gli schemi A, B, C sono stati presi da Sakai et all. In **A**, c'è la rappresentazione delle interconnessioni tra percezione sensoriale, memoria (implicita ed esplicita), il linguaggio umano e la sfera della consapevolezza. In **B**, le interconnessioni tra elaborazione sintattica ed elaborazione secondo proprietà semantiche e fonologiche. Ed in **C**, i rapporti tra i principali centri del linguaggio: area di Broca, di Wernicke e Giro Angolare Sovramarginale (SMG).

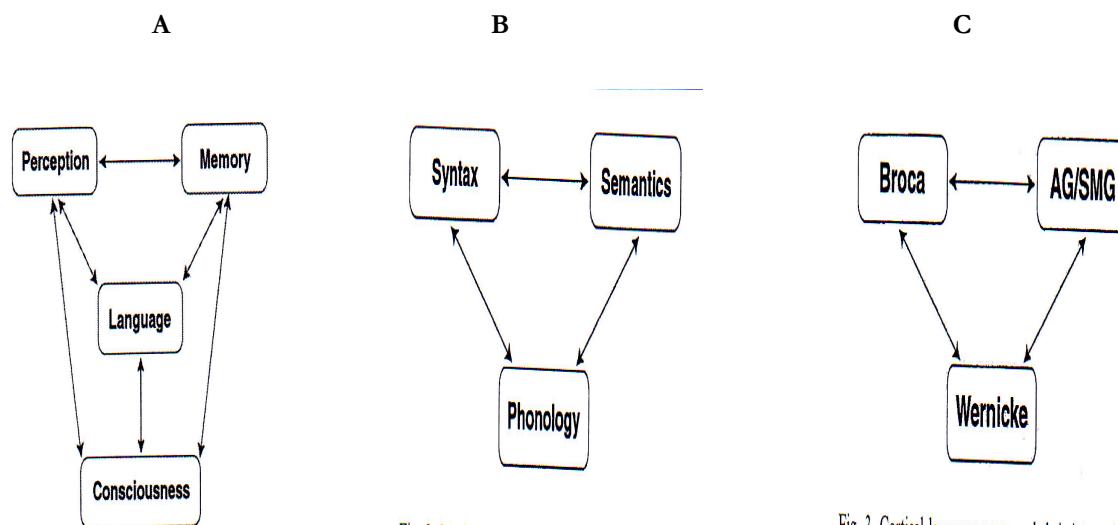


Fig. 1. A model of reciprocal interactions between cognitive components of mind and language

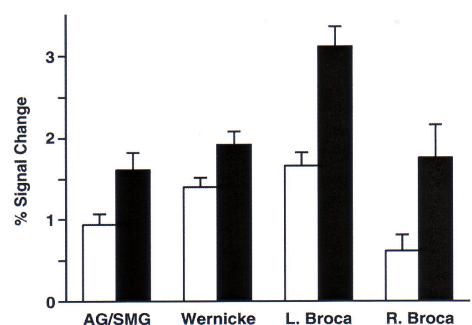
Fig. 2. Modules of language and their interactions.

Fig. 3. Cortical language areas and their interactions.

Secondo lo schema A di Sakai, il linguaggio sarebbe il punto nodale tra coscienza, percezione e memoria (da lavoro). Questi concetti saranno materia di elaborazione nell'ultima parte del presente saggio.

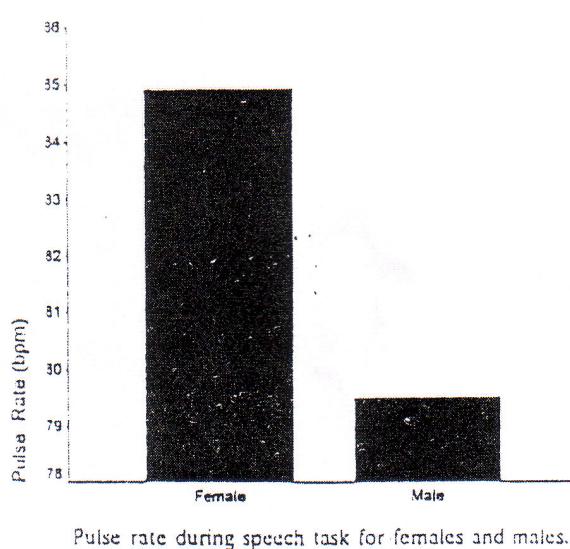
Sakai suggerisce che le attivazioni grammaticale (GR) e sintattica (SP, spelling) – non avvengono in contemporanea. C'è chiara dissociazione per quanto concerne il tempo di attivazione tra le varie regioni, durante le funzioni linguistiche. L'area di Broca di sinistra come mostra la Tab. δ di Sakai, è attivata molto tempo prima dell'omologa a destra. Gli autori concludono che il sistema linguistico umano interagisce con altri attivi nella percezione sensoriale, la memoria e l'attività cosciente in genere.

Tab. δ , Sakai et all.. (2001).↓



Nell'Uomo, con tecniche di neuro-immagine, Radanovic M. e Scaff M. (2003) sottolineano il ruolo di strutture sottocorticali nella produzione del linguaggio. Gli autori descrivono alcuni disturbi di eloquio come le afasie sub corticali e le parafrasie. Con le tecniche CT scan, MRI e SPECT, Radanovic e Scaff hanno evidenziato in nove pazienti lesioni ai gangli basali ed in sette a livello talamico. Secondo gli autori, queste ultime potrebbero incidere sull'efficienza della memoria verbale. Ciò in

accordo con gli studi di Nadeau S. & Crosson B. (1997) secondo i quali infarti nei territori di appartenenza delle arterie tubero-talamiche e delle paramediane, oppure le emorragie all'interno del *putamen* causano alcune forme di afasia. L'esito diretto di queste patologie di circolazione sanguigna sarebbero le afasie sub-corticali, collegate a gravi sconnesioni vascolari nelle parti profonde delle strutture talamiche, dello striato e della capsula interna.



L'interferenza con altri sistemi durante la produzione di parole e frasi, caratteristica dell'eloquio umano, è stata chiaramente dimostrata anche dagli studi di Tardy C.H. & Allen M.T., (1998). Gli Autori hanno effettuato una ricerca su oltre 150 giovani tra afro - americani e caucasici con età media di 21 anni. Queste persone sono state sottoposte a test di linguaggio. Durante i test, le donne avevano una frequenza pulsatile più alta e gli uomini una pressione sanguigna diastolica più alta, al momento di parlare. I risultati sono supportati da precedenti ricerche e suggeriscono essere le donne miocardio - iper-reactive, e gli uomini vascolari - iper - reattivi. Questi

fenomeni cardio-vascolari suggeriscono il coinvolgimento diretto del sistema cardio-circolatorio nei processi dell'eloquio. La seguente tabella è tratta dal lavoro di Tardy C.H. et all. ed indica la differenza dell'incidenza di frequenza cardiaca tra donne ed uomini, durante l'eloquio. Con l'elettroencefalogramma (EEG), Shahin A.J. et all. (2009) hanno evidenziato le molteplici interrelazioni tra le diverse aree neuronali, durante la produzione del linguaggio

umano. Gli Autori hanno esaminato le oscillazioni delle onde cerebrali nelle prove semantiche del linguaggio che necessitano sia delle capacità mnemoniche mediate dal lessico, sia dell'attenzione selettiva. In particolare, l'incremento delle *onde theta* (θ) e della banda gamma rifletterebbero le prestazioni lessicali mediate nell'ambito della memoria uditiva. Al contrario, la soppressione delle onde alfa e beta indicherebbe un incremento dei processi attenzionali con richiesta di memoria.

Emodinamica cerebrale. Alcuni aspetti della circolazione sanguigna cerebrale sono parametrati secondo leggi fisiche. Nell'albero arterioso, il flusso sanguigno è regolato tra l'altro, dalla seguente equazione di Poiseuille:

$$Q = \frac{\pi}{8} \cdot \frac{p_1 - p_2}{\eta} \cdot (r)^4$$

La formula di Poiseuille prevede che il flusso di un condotto aumenti con l'aumentare della pressione di spinta (sistolica), con l'aumentare del raggio del condotto, con il diminuire della sua lunghezza e della viscosità del liquido che vi scorre. Molta importanza ha il raggio, essendone il flusso proporzionale alla quarta potenza. Tra l'altro, la formula di Poiseuille evidenzia l'importanza del controllo vasale arteriolare durante le funzioni dell'eloquio. Questo controllo è più intenso nell'individuo di sesso maschile ed è regolato dal sistema nervoso autonomo, in sinergia con l'attività di alcuni centri nervosi come l'ippocampo e l'amygdala. La riduzione del raggio vasale è a volte rapida, con relativo incremento delle resistenze periferiche. Ciò perché appunto, il calibro arteriolare dipende dal suo raggio elevato alla quarta potenza. L'importanza di una corretta circolazione arteriosa nei centri del linguaggio potrebbe avere implicazioni patologiche come quelle evidenziate da Robins N.M. et all. (Oxford, 2001). Questi Autori 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.

Alterazioni dell'eloquio relazionate con la schizofrenia. Importanti sono gli studi di Szycik e di Keri.

1. Le ricerche di Szycik indicano numerose aree cerebrali coinvolte in alcuni tipi di **dificit linguistici** come espressione di gravi patologie. Szycik G. R. et all. (2009), affermano che negli schizofrenici c'è un deficit d'integrazione articolatoria di nozioni con input di linguaggio uditivo. I pazienti affetti da schizofrenia avrebbero un deficit d'integrazione audiovisiva nella percezione linguistica. Questo tipo di deficit sarebbe collegabile a disfunzioni del sistema motorio linguistico nell'emisfero destro. Le aree coinvolte sarebbero in particolare: la parte opercolare (aree corticali pre-motorie e motorie), il solco frontale centrale ed il giro temporale superiore. Tutte queste aree avrebbero un ruolo chiave nella percezione del linguaggio, così come nella sua comprensione e nella visione delle frasi.
2. Keri S. et all. (2002), hanno trovato che la corteccia temporale ventrale sarebbe coinvolta nella rappresentazione della forma, del colore e della *parola-etichetta*. In individui affetti da schizofrenia bipolare, sarebbero state trovate anomalie strutturali e funzionali in aree della corteccia temporale ventrale ed il diretto coinvolgimento di segmenti ippocapali.

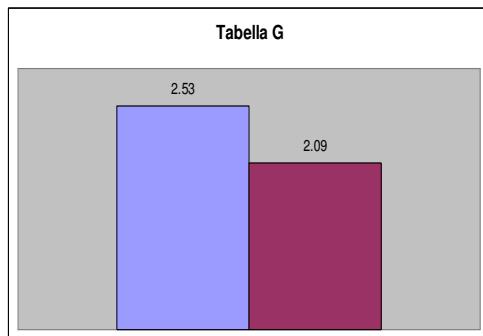
Aspetti morfometrici e comparative dell'amygdala. A differenza del volume ippocampale che è maggiore nell'emisfero destro, l'amygdala non presenta significative differenze interemisferiche come affermato da Pruessner J.C. et all., (2000).

Riferisco alcuni dati morfometrici sull'amygdala nelle scimmie e nella specie umana. Secondo Franklin D.L. et all. (1996), l'area dell'amygdala nelle scimmie è di 1,7 cm² nei maschi e 1,8 cm² nelle femmine. Non ha differenze sostanziali, riferite all'età ed al sesso. Questo dato è confrontabile con quello nella specie umana (Matockik, 2000), dove l'amygdala non ha evidenti variazioni con l'età e non presenta differenze riferite al sesso. Longson. D. et all. (1995) riferiscono che l'Amygdala è meno voluminosa nella Donna. Mediamente, la differenza tra Uomo e Donna è di 0,1 cm³. Nicolas Lange et all. (1997) danno questi risultati:

- **Uomo: Amygdala destra: 2,41 cm³; Amygdala sinistra: 2,25 cm³.**
- **Donna: Amygdala destra: 2,23 cm³; Amygdala sinistra: 2,16 cm³.**

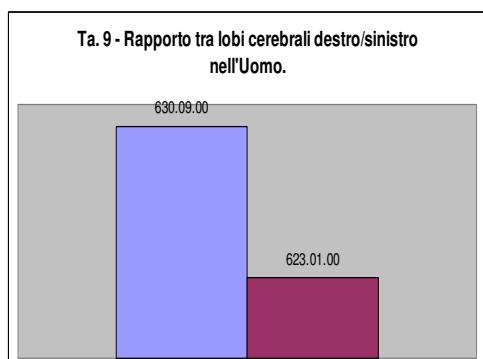
Solo nell'individuo di sesso maschile, De Bellis M.D. et all. (2000) dimostrano una differenza volumetrica significativa. I parametri forniti da De Bellis et all. nell'Uomo, prima dei trent'anni sono:

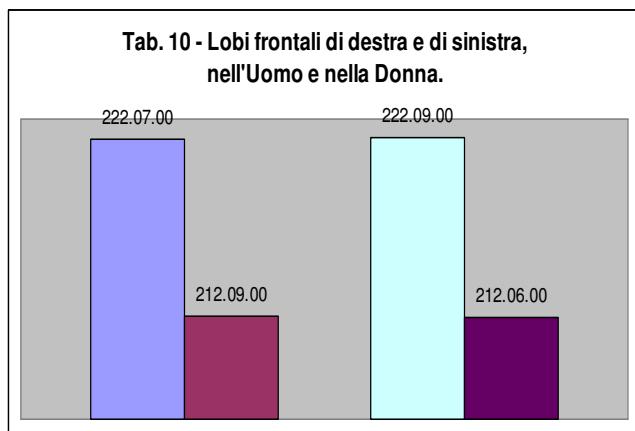
$$2,53 \text{ cm}^3 \text{ amygdala destra} - 2,09 \text{ cm}^3 \text{ amygdala di sinistra.}$$



I dati morfometrici di De Bellis, elaborati nel grafico della **tabella G**, indicano che l'**amygdala** di destra ha un volume medio leggermente maggiore della controlaterale, essendo strettamente connessa tra l'altro col **lobo frontale destro**, più ampio dell'omologo di sinistra. La successiva **tabella 9** indica i rapporti tra i due lobi cerebrali di destra (630.9, cm³) e di sinistra (623.1 cm³), nell'Uomo. Il maggiore volume dell'emisfero destro sul controlaterale si verifica in tutti i mammiferi. Foland Lara C. et all. (2008) ritengono che disfunzioni dell'**amygdala** e dei collegamenti tra amygdala e corteccia prefrontale ventrolaterale sarebbero alla base di gravi disordini del carattere e relazionate con la mania bipolare. Anche l'**ippocampo** come affermano Baykara Burak et all., (2012) potrebbe avere implicazioni nei disordini bipolar, essendo un componente nodale del contingente nervoso che regola gli stati emotivi. Baykara Burak negli adolescenti dichiara di aver osservato un significativo aumento volumetrico dell'ippocampo, sia nelle donne normali che in individui affetti da disordine bipolare. Per quanto riguarda l'amygdala, quella di destra è importante nelle relazioni sociali, molto spiccate nella specie umana. In particolare,

l'amygdala di destra ha una funzione più specifica della controlaterale nel riconoscimento della direzione dello sguardo altrui.





La tabella 10 indica i valori medi dei volumi tra i due lobi frontali nell'Uomo e nella Donna che sono:
 Lobo frontale destro, Uomo: 222.7
 Lobo frontale sinistro, Uomo: 212.9
 Lobo Frontale destro Donna: 222.9
 Lobo frontale sinistro Donna: 212.6

Il lobo frontale destro e l'amygdala di destra sono entrambi più voluminosi dei controlaterali, nella specie umana. Dati presi da Nopoulos P. et all. (2000).

Variazioni volumetriche da stress. Nello stress post-traumatico, l'amygdala è iperattiva ed alimenta nel soggetto una sensazione d'incombente minaccia. In questi casi, l'amygdala influenza negativamente l'ippocampo da una parte e la corteccia prefrontale dall'altra. A prescindere dalla natura dello *stressor*, medesima è la reazione organica che comprende queste dieci fasi:

1. Nello stress traumatico, le ghiandole surrenali immettono nel flusso sanguigno adrenalina, noradrenalina ed ormoni steroidi (cortisolo, ACTH, ecc.).
2. Gli steroidi surrenali aiutano il corpo a mobilitarne le risorse energetiche per affrontare la difficile situazione stressante.
3. L'amygdala interviene in modo critico nel controllo del rilascio degli steroidi surrenalici. Nell'avvertire un pericolo imminente, l'amygdala iperattiva invia input all'ipotalamo.
4. Dall'ipotalamo partono altri input che raggiungono la pre – ipofisi. Questa rilascia ACTH nel sangue.
5. A sua volta, l'ACTH stimola la corteccia surrenalica a secernere altri ormoni contro lo stress, come il cortisone.
6. L'ACTH prodotto dai surreni agisce anche sui recettori dell'ippocampo, dell'amygdala e della corteccia prefrontale.
7. Il legame degli ormoni surrenalici sui recettori ippocampali stimola l'ipotalamo che a sua volta invia input alle ghiandole surrenali ed alla pre-ipofisi col fine di bloccarne le attività anti-stress.
8. Tuttavia, in una situazione di stress, l'**amygdala** continua a stimolare le surrenali, mentre l'**ippocampo invia input contrari di blocco sulle medesime ghiandole, stimolate dall'amygdala**.
9. Attraverso i numerosi passaggi di questo circuito, la concentrazione degli ormoni dello stress nel sangue comincia ad aggiustarsi di fronte all'esigenze della situazione.
10. Persistendo lo stress, l'ippocampo non riesce più a controllare esattamente il rilascio degli ormoni, né a svolgere le sue normali funzioni. Lo stress interferisce con la capacità di produrre un potenziamento a lungo termine nell'ippocampo, riducendone le prestazioni.

In queste corcostanze di stress con alterata omeostasi cerebrale, le sostanze immesse in circolo finiscono con l'avere un'azione negativa su alcune funzioni mentali, qui descritte.

- L'adrenalina ha un effetto generale di potenziamento sull'attività mnemonica: un evento con una forte reazione emotiva è ricordato più facilmente. L'adrenalina

favorisce la memorizzazione di una nuova informazione importante, ma impedisce l'accesso a elementi già memorizzati. Infatti, questa sostanza è spesso responsabile del cosiddetto *blocco mentale*.

- Gli ormoni steroidi possono avere un effetto facilitante sulla memoria, ma elevati livelli bloccano la memorizzazione di nuove informazioni. Un eccesso di **ACTH** disturba l'apprendimento. Contenuti nuovi dell'apprendimento sono acquisiti con maggior difficoltà quando c'è un alto livello di ACTH. Quest'ormone, quindi, è necessario per una conservazione rapida ed intensa dei ricordi, ma un suo eccesso irrigidisce i contenuti appresi, impedendo l'acquisizione di nuove informazioni.
- Nello stress cronico, si verificano persistenti ed alte concentrazioni di questi steroidi surrenalici che danneggiano **l'ippocampo**, la principale struttura implicata nella memorizzazione dei ricordi coscienti (memoria esplicita).

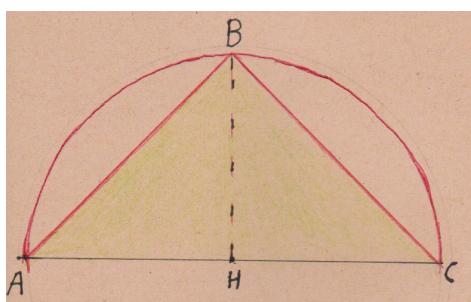
In riferimento all'**amygdala**, i dati volumetrici umani sono sovrapponibili a quelli rilevati nelle scimmie. Sia nell'Uomo che nei primati, l' **amygdala** fa parte del **Sistema Limbico**, il centro dell'emozioni e degl'istinti primari. Dall'amygdala, partono gli stimoli dell'orgasmo, della fuga, della paura e dell'attrazione sessuale. Si attiva nelle situazioni di pericolo. Attivandosi, questa struttura mette in allarme tutto il sistema limbico, rendendolo pronto a reagire di fronte ad una situazione di pericolo. L'attivazione dell'amygdala è valutata e filtrata dai lobi frontali che razionalmente analizzeranno la situazione, avallando o meno lo stato di allarme segnalato. A volte, l'amygdala ha il sopravvento sui lobi frontali, scatenando la produzione di sostanze quali l'adrenalină con crisi emotive dell'individuo e crisi di panico, senza una logica connessione. Le forti crisi emotive, gl'improvvisi attacchi di panico e la depressione maggiore trovano in parte la spiegazione nell'organizzazione del sistema DA mesolimbico. Questo sistema si origina nel tegmento ventrale del cervello medio (gruppo cellulare A – 10) ed invia fibre all'**amygdala**, all'area septale, all'ippocampo, alle aree frontali corticali, includendo il putamen - caudato centrale, il nucleus accumbens e la sostanza innominata (Le Moal M. et all., 2007, Cabib S. et all. 1995). Alcune fibre di questo sistema innervano anche lo striato dorsale. Il sistema DA mesolimbico è ritenuto essere relazionato agli stati emozionali, all'umore, alla memoria ed alla ricompensa, incluso alcune attività locomotorie correlate come passeggiare e correre saltellando, Koel M., et all., (2009), Paleja et all., (2011).

Connessioni ippocampali ed amygdaloidee. I gangli basali (striato e nucleo sub-talamico) ricevono numerosi input dalla neocortex (Jones E.G., 2000), dall'amygdala ed in minima parte dall'**ippocampo**. La maggior parte di queste fibre in arrivo sono eccitatorie e terminano nel corpo striato e nel nucleo sub-talamico. In particolare, la porzione anteriore dei lobi frontali proietta alla testa del caudato, anche se la maggior parte del putamen posteriore riceve input convergenti e sovrapposti dalle cortecce motorie primarie, secondarie e somestetiche, (Jones E.G., 2000). Queste strutture non hanno alcun input diretto dai sistemi periferici motori, o sensitivi. La principale via di output è diretta al globus pallidus ed al tronco cerebrale che proiettano output al talamo ed alla via del tronco cerebrale, indicato come "sistema piramidale."

Shin Lisa M. et all. (2004, 2006), in alcuni studi basati sulle neuro immagini, circa l'influenza dello stress da disordine post-traumatico (PTSD) sulla corretta funzionalità dell'amygdala, sulle connessioni amigdaloidee con la corteccia frontale mediale e l'ippocampo, hanno trovato un'alta reattività ed un forte incremento volumetrico dell'amygdala, sia nel versante di destra che di sinistra. L'elevata reattività dell'amygdala

sarebbe correlata con la bassa reattività della corteccia pre-frontale mediale ad indicare una correlazione funzionale diretta tra queste due regioni. Nei pazienti in questione, la corteccia pre-frontale mediale era volumetricamente ridotta e come si è detto, poco reattiva e con gravi alterazioni biochimiche per la scarsa concentrazione di acetil aspartato (NAA) e di creatina. Queste alterazioni biochimiche erano più accentuate nella corteccia cingolata anteriore e nel Gyro frontale mediale, indice di una rovinata integrità neuronale. L'ippocampo presentava una significativa riduzione volumetrica, grave compromissione funzionale ed alterazioni strutturali. Tra amygdala, corteccia pre-frontale mediale ed ippocampo ci sarebbero delle dirette correlazioni morfo funzionali nella PTSD:

IPPOCAMPO ↔ AMYGDALA ↔ CORTECCIA PRE-FRONTALE MEDIALE



Prendiamo un triangolo qualsiasi. Indichiamo con il lato **AC** il volume della corteccia prefrontale, **AB** quello dell'amygdala e **BC** quello dell'ippocampo. La corteccia prefrontale (AC) sembra intervenire nella memoria dell'ordine temporale di eventi, ma non nell'ambito del ricordo degli eventi stessi. L'amygdala (AB) ha il ruolo precipuo nell'immagazzinamento del significato emotivo di una particolare esperienza. L'ippocampo (BC) ha

importanza nel processo di formazione dei ricordi, in particolare quelli di tipo spaziale. In alcune patologie, come nella **PTSD** (sindrome da stress post-traumatico), l'amygdala sembra prendere il sopravvento sia sull'ippocampo che su alcune corrette funzioni della corteccia prefrontale. In questi casi, l'amygdala aumenta anche di volume, mentre l'ippocampo va riducendosi. In questi eventi traumatici, è come se il lato AB che indica il volume dell'amygdala andasse allungandosi a scapito di BC. Di conseguenza, l'asse BH (che è l'altezza di ABC) si sposta sul segmento AC in direzione dell'angolo in **C**. Il corretto funzionamento dell'asse amygdala – ippocampo prevede: $AB = BC$. In realtà, come sarà esposto in questo saggio, il volume medio ippocampale è di norma molto superiore a quello dell'amygdala. L'egualianza:

$$AB = BC$$

può essere riferita solo alla corretta fisiologia delle due aree, entrambe in equilibrio omeostatico nel cervello sano. Oppure, questa uguaglianza può riferirsi ad un rapporto parametrico costante tra amygdala ed ippocampo. Infatti, in una stessa specie, si possono rilevare dei rapporti costanti tra amygdala ed ipopocampo. Allorchè ci siano delle eccessive discrepanze su questi valori medi, possono avversi quadri patologici più o meno gravi. È stato visto che in giovani donne sofferenti di gravi disturbi depressivi l'amygdala aveva un incremento volumetrico del 13%, mentre nelle medesime pazienti, l'ippocampo aveva una riduzione volumetrica rispetto alla media del - 12%. In questi casi, il lato AB (amygdala) si accorcia, mentre BC (ippocampo) si allunga. Nello stato epilettico è stato visto un incremento fino al 129% del flusso sanguigno regionale nell'amygdala, accompagnato da un incremento della densità vascolare del 127% nella stessa area, rispetto ai controlli. Anche qui, è AB che si allunga, insieme con l'angolo ABC che tende ad essere retto (90°). Latri S.M. et all., (2003) hanno trovato negli schizofrenici la riduzione volumetrica del **sistema amygdala – ippocampo**. In questi casi, sono entrambi i lati AB e BC ad accorciarsi. In realtà, è l'altezza BH del triangolo ABC ad accorciarsi. Essendo i volumi cerebrali dell'amygdala e dell'ippocampo considerati come singole unità metaboliche, la riduzione di AB e di BC, o di BH, comprende sia gli addensamenti neuronali di queste aree che le arteriole di sostegno.

Come sarà di seguito esposto, le ricerche di Vermetten E. et all., (2006) segnalano una significativa riduzione volumetrica ippocampale ed amigdaloidea in alcuni tipi di disordini psichiatrici, come la personalità bordellina e la grave depressione. In questi casi, è BH a ridursi.

Semple W.F. et all. (2000), confermano la tesi della reciproca correlazione tra amygdala e corteccia frontale finalizzata alla strutturazione di un unico sistema, implicato nelle funzioni attenzionali.

Ritornando all'esempio del triangolo ABC, si potrebbe applicare il teorema di Pitagora in relazione al corretto funzionamento delle tre aree cerebrali, indicate coi lati AB (amygdala) BC (ippocampo) ed AC (corteccia prefrontale). Per una data specie di mammiferi, l'area media dell'amygdala, sommata a quella dell'ippocampo sarebbe rapportabile ai valori medi della corteccia frontale. Cioè:

$$(AB)^2 + (BC)^2 = (AC)^2$$

Alterazioni di questa uguaglianza sarebbero il sintomo di gravi patologie psichiatriche, coinvolgenti anche il contingente sanguigno di supporto nell'amygdala, ippocampo e corteccia prefrontale.

Anatomia dell'ippocampo. L'ippocampo è una formazione **archipalliale** che si estende attorno al peduncolo cerebrale ed al corpo calloso. A partire dal lobo temporale, si possono distinguere numerosi segmenti ippocampali, qui di seguito elencati. Tra parentesi le distanze dell'ippocampo dalle zone limitrofe:

- il lobo temporale (a zero mm di distanza),
- giunzione frontotemporale (distante 22 mm circa),
- limite anteriore della corteccia entorinale (a 24 mm di distanza),
- limite anteriore dell'amygdala (29 mm),
- limite anteriore del ventricolo laterale (33 mm),
- limite anteriore del subicolo (35 mm),
- limite anteriore del giro dentato (41 mm),
- limite posteriore dell'uncus (48 mm),
- limite posteriore della corteccia entorinale (50 mm),
- limite anteriore del nucleo genicolato laterale (51 mm),
- limite posteriore del nucleo genicolato laterale (58 mm),
- limite anteriore del solco calcarino (65 mm),
- limite posteriore del giro dentato (68 mm).

La formazione ippocampale consiste in ammassi neuronali compresi tra due strati, uno superficiale midollare ed uno profondo fibrillare biancastro, detto *alveus*. Lo strato superficiale è parallelo al solco ippocampale ed ha una serie ordinata d'ispessimenti (prolungamenti papillari). Lo strato profondo delimita la cavità del ventricolo laterale, essendone separato dallo strato bianco (*alveus*). All'estremità dell'*uncus*, c'è una propaggine indicata come *ippocampo invertito* dove gli strati profondi diventano superficiali, l'opposto per i superficiali. Nella struttura ippocampale, sono state distinte tre lame:

- prima lamina: corrisponde al labbro inferiore del solco ippocampale;
- seconda lamina: è dorsale e forma il labbro superiore del solco ippocampale;
- terza lamina: la parte assile del giro dentato.

La corteccia ippocampale è formata da numerosi strati sovrapposti. La superficie rivolta verso il solco dell'ippocampo ed il giro dentato ha uno strato tangenziale di fibre (lamina midollare esterna), che continua lo strato superficiale del subicolo sotto cui c'è quello *molecolare*, con piccole cellule a nevrite breve. Sotto lo strato *molecolare*, c'è lo strato *lacunoso*, ricco di filiere che sembrano, anch'esse la continuazione in profondità, delle fibre superficiali del subicolo. Nello strato *lacunoso* come in quello *oriens*, Lovick T.A. et all. (1999) hanno trovato la più alta densità arteriolare. Anche nello strato lacunoso, esistono cellule a nevrite breve, intercalate con elementi provvisti di dendriti diretti verso lo strato molecolare e con nevrite che si approfonda fino negli strati più interni, piramidale ed *oriens*. Più profondamente, c'è lo strato *radiato* che ha grosso spessore ed è percorso dai dendriti delle cellule piramidali dello strato sottostante. È formato da piccole cellule con nevriti che si distribuiscono attorno ai cilindrassi delle cellule piramidali, oppure possono raggiungere gli strati limitrofi, ma raramente. Sotto lo strato radiato, c'è lo strato piramidale, formato da grosse e medie cellule piramidali. Queste cellule hanno due prolungamenti dendritici, uno dei quali attraversa lo strato radiato per raggiungere quello molecolare. L'altro prolungamento discende verso lo strato sottostante. Il cilindrasse delle cellule piramidali è discendente: attraversa lo strato *oriens* e raggiunge l'*alveus* dove assume decorso tangenziale. Una parte dei prolungamenti efferenti provenienti dalle cellule piramidali è diretta verso il subicolo, ma la maggior parte, costituita dalle fibre delle cellule più voluminose è destinata alla fimbria e da lì si continua nel fornice. Inoltre, le grandi cellule piramidali mandano collaterali cilindrassiali all'interno dello strato lacunoso con la funzione di fibre associative tangenziali. Sotto lo strato piramidale, c'è lo *stratum oriens*, a diretto contatto con l'*alveus*. È formato da elementi triangolari, o fusiformi. Il cilindrasse di alcune di tali cellule raggiunge lo strato molecolare. Altri prolungamenti cilindrassiali raggiungono l'*alveus*; la maggior parte fornisce fibre molto ramificate attorno ai dendriti basali delle cellule piramidali dello strato sovrastante.

Nella Scimmia, Wendy A. Suzuki (1996) ha visto che le aree corticali collegate all'ippocampo includono la corteccia entorinale, peririnale e paraippocampale fortemente interconnesse e con connettività in altre aree, incluse l'amygdala e lo striato.

All'interno dell'ippocampo, sono state rilevate speciali cellule indicate come *cellule grid* che facilitano il riconoscimento di posizione spaziale. Queste cellule indicherebbero la distribuzione degli oggetti del mondo esterno rispetto al posizionamento dell'individuo. Le *cellule grid* entrano nella costituzione di mappe ambientali, basate sul movimento del soggetto, essendo ancorate a punti di riferimento esterni, ma persistenti all'oscurità.

Aramaki Yu et all. (2011) hanno evidenziato nell'ippocampo dei roditori alcune importanti funzioni implicate nella memoria spaziale. Secondo questi Autori, la codificazione della memoria spaziale avverrebbe oltre che nell'ippocampo, anche in aree limitrofe come il giro paraippocampale, il giro fusiforme ed il precuneo di sinistra.

La corteccia entorinale è la formazione anatomica più importante sulla via che porta informazioni spaziali dalla neocorteccia all'ippocampo. I neuroni dell'ippocampo rappresentano caratteristici *campi spaziali* (ossia sensibili alla posizione nello spazio) e si attivano con intensità in base alla localizzazione occupata dall'animale. Questa proprietà è sempre stata ritenuta assente nei neuroni della corteccia entorinale. Fyhn M. e collaboratori, (2004), hanno registrato forti *campi spaziali* nei neuroni del fascio dorso-laterale della corteccia entorinale che si riducevano d'intensità nei neuroni delle aree ventro - medi. Con sorpresa, i ricercatori hanno trovato che i neuroni del fascio dorso-laterale della corteccia entorinale veicolavano esattamente la quantità d'informazione spaziale che si manifestava nei neuroni dell'ippocampo. Si era sospettato che l'informazione fosse veicolata a ritroso

dall'ippocampo. Per accertare se le cose stessero davvero in questo modo, Fyhn e i suoi colleghi hanno studiato ratti con lesioni dell'ippocampo, rilevando che le proprietà spaziali dei neuroni della corteccia entorinale si manifestavano anche in assenza dell'attività ippocampale. Gli Autori concludono che l'informazione spaziale sia elaborata in una forma equivalente al calcolo computazionale dai neuroni dorso-laterali della corteccia entorinale.

Correlazioni vascolari e strutturali nell'ippocampo. In una ricerca sull'**ippocampo** di Ratto, Lovick T.A. et all. (1999) evidenziarono le strette correlazioni tra la densità arteriolare e quella neuronale. Più in particolare, le ricerche di Lovick riguardano le connessioni tra architettura neuronale ed arteriole di supporto. Lovick e collaboratori effettuarono un particolareggiato studio in una regione profonda dell'ippocampo (regione CA1), nel Ratto. Studiarono le correlazioni funzionali ed anatomiche tra flusso sanguigno locale e strutture nervose. Le due figure che seguono (fig. ε - A, B) e lo schema C, sono tratte dal loro lavoro. Singole cellule piramidali sarebbero da considerare come unità metaboliche. Nell'area CA 1, la densità micro vascolare potrebbe fornire una stima del potenziale energetico dell'ippocampo. Gli Autori trovarono che piccoli gruppi di neuroni multipolari davano origine ad un denso contingente di fibre che si ramificavano all'interno dell'ippocampo, in stretta connessione con dense reti arteriolari. Nell'Uomo, l'area CA1 è fatta di strati di cellule piramidali molto stipate ed ha un aspetto laminare molto eterogeneo.

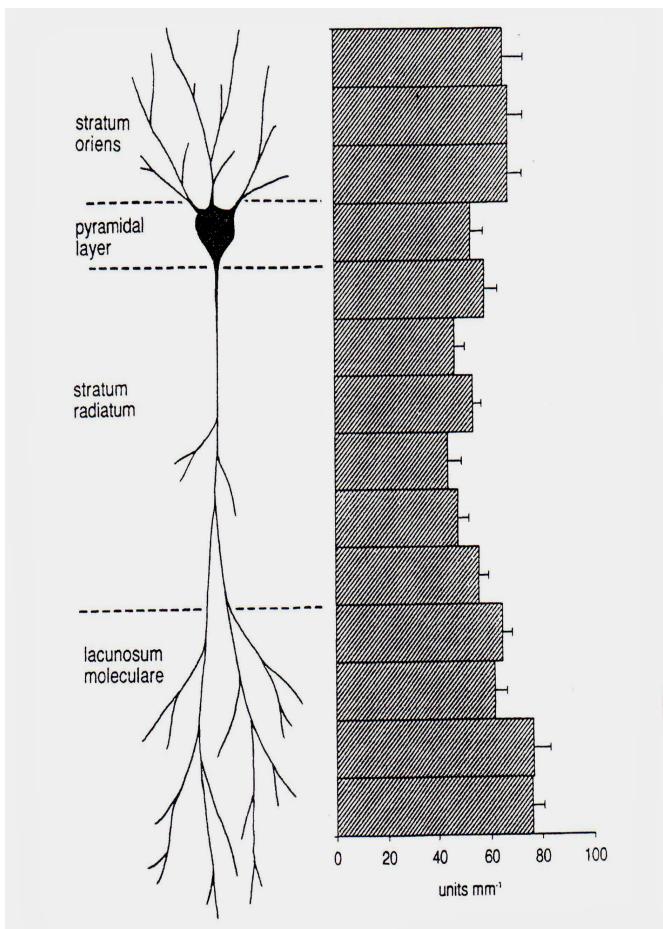


Fig. ε A, da Lovick T.A. et all., (1999).

Fig. ε A – Variazione della densità di area a livello dei microvasi ippocampali in rapporto ai neuroni affini alla BIOCITINA, nella regione CA1. Per migliorare i parametri, l'asse longitudinale di ciascun neurone fu diviso in 14 sezioni, ognuna rappresentata da una barra d'istogramma, allineata lungo l'asse longitudinale di uno stilizzato neurone piramidale. La più elevata densità vascolare era nelle regioni con più intensa ramificazione detritica – strati molecolari *oriens* e *lacunosum* – e la più bassa nello strato radiato. I dati furono ricavati da una media di 21 dendriti dello *strato oriens* e *lacunosum* ed in minor quantità da quello radiato. Dati medi da 21 neuroni.

Fig. ε B, Lovick et all. (1999).

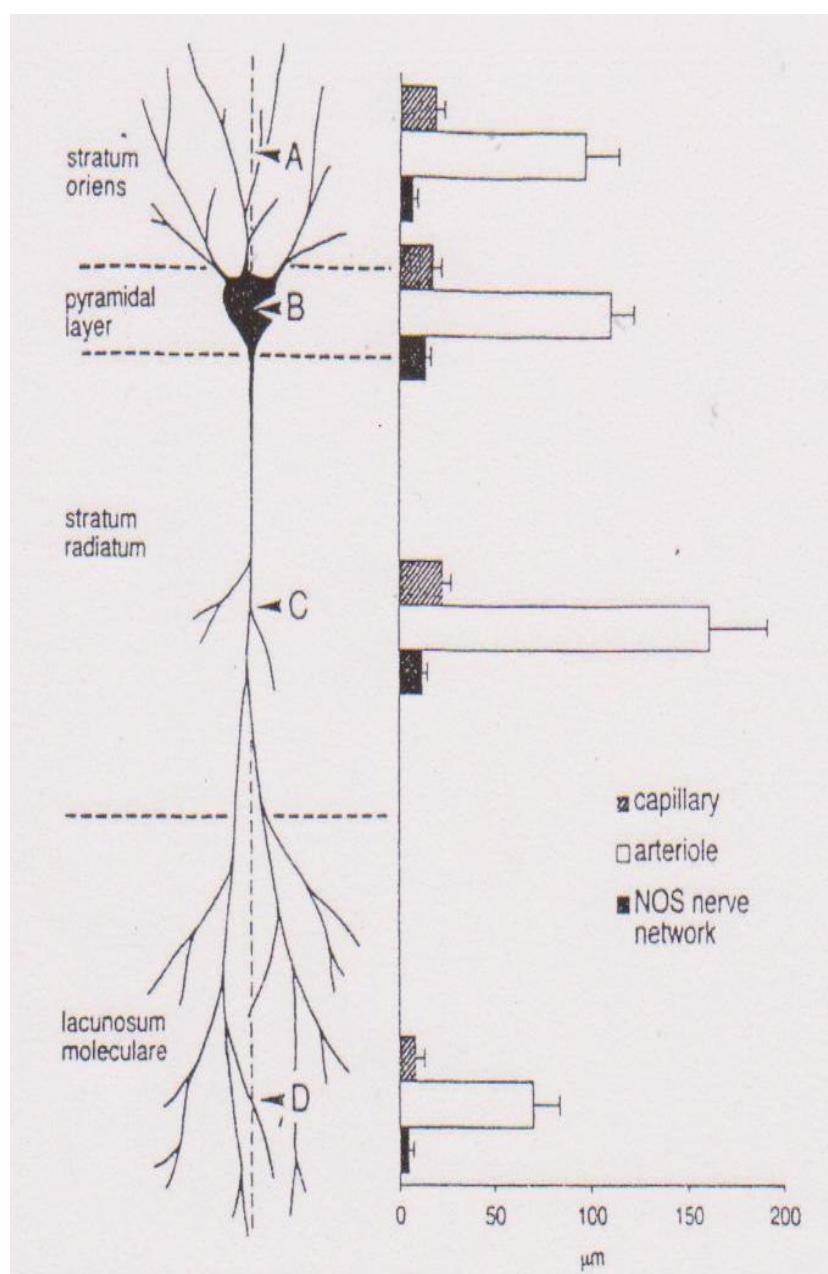


Fig. ε B – Correlazioni (ricavate) a circa 1 μm di distanza, dei capillari propinqui, delle arteriole e fibre nervose diaforasi positive a livello di quattro zone (A – D), in rappresentanza dell'attività metabolica delle differenti regioni. La stessa attività metabolica è stata ricavata lungo l'asse longitudinale dei neuroni piramidali nella regione ippocampale CA1. Dati medi da 10 neuroni ippocampali, Biocitina positivi.

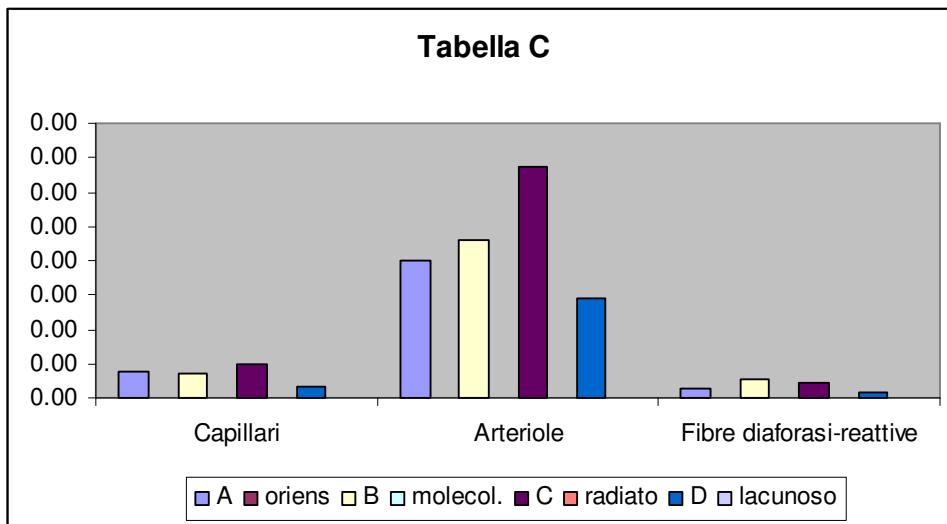


Tabella C: la serie 1 indica la concentrazione dei capillari negli strati oriens, molecolare, radiato e lacunoso dell'ippocampo. La serie 2, la concentrazione arteriolare negli stessi strati e la serie 3, le fibre diaforasi reattive nei quattro strati. Di seguito (schema C), i dati da cui è stata ricavata la tabella C.

	Capillari	Arteriole	Fibre diaforasi-reattive
A	18.9	96.9	6.4
strato oriens			
B	17.5	110.5	13.6
strato molecolare			
C	23.1	162.1	11.9
strato radiato			
D	8.4	69.5	4.3
Strato lacunoso			

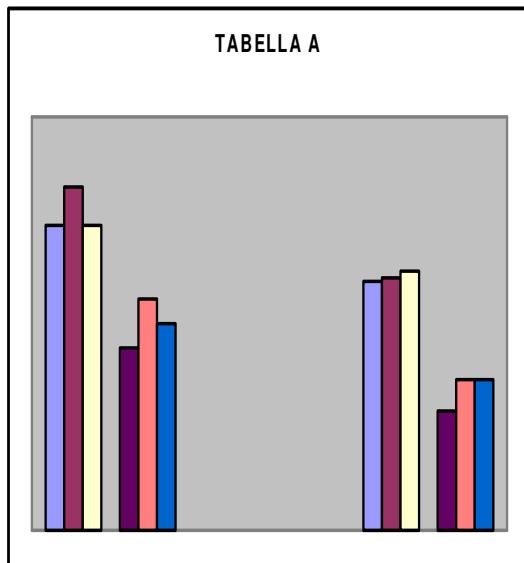
Schema C– Distanza media al S.E.M. espressa in μm in quattro differenti regioni (A – D) tra neuroni piramidali dai più vicini capillari, arteriole e fibre β – nicotinammide – adenina – dinucleotide – fosfato positive, da Lorwick, (1999).

Ricerche sul cervello di Scimmia con la PET ed altre metodiche similari dimostrano che i soggetti adulti – comparati ai giovani – presentano una minore portata del flusso cerebrale in particolare nell'**ippocampo**, oltre che nel cervelletto e nello striato. I risultati nella Scimmia sarebbero rapportabili a quelli nella specie umana dove ci sono analoghi decrementi con l'avanzare dell'età, Galaburda A.M. et all. (1978), Galaburda A.M. et all. (1990), Hudetz Antal G. et all. (1999), Ito Hiroshi, Iwao Kanno et all. (2003), Matochik J.A et all. (2000). Tabuchi E, Ono T, Nishijo H, Endo S, Kuze S., (1995).

Gli stretti legami tra i neuroni ippocampali e la micro circolazione di supporto furono evidanziate anche da Dombrowski S.M. et all., (2008). Infatti, nell'**ippocampo**, le variazioni di pressione sanguigna e/o l'idrocefalo cronico comportano riduzione di pinocitosi neuronale, accumulo intracitoplasmatico di sostanze β amiloidi ed insorgenza di Alzheimer. Dombrowski SM et all. (2008), affermano che in soggetti con idrocefalia cronica l'ippocampo è direttamente coinvolto. Gli autori hanno quantificato la densità del recettore VEGFR – 2+ anti fattore di crescita degli endotelii vascolari su neuroni, glia, cellule

endoteliali e vasi sanguigni nelle regioni ippocampali CA1, CA2 e CA3, nel giro dentato e nell'ilo, mediante metodiche d'immunoistochimica e stereologiche. La densità e la percentuale di VEGFR-2+ delle popolazioni cellulari è stata ricavata da animali affetti da idrocefalia. Si tratta di cani con età tra 2-3 settimane fino a 12-16 settimane. Nell'ippocampo, gli autori hanno riscontrato un aumento del 6-8 % del VEGFR-2+ riferito alla densità cellulare ed un incremento di oltre il doppio dello stesso anticorpo, nella densità vascolare: incrementi da collegarsi alle modifiche volumetriche del liquido cefalo spinale.

Alcuni ricercatori che hanno indagato le particolarità del flusso sanguigno cerebrale regionale delle scimmie, trovando analogie con quello umano. Con la tomografia computerizzata (PET), Noda A. et all., (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 con le 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 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 scimmie vecchie, le variazioni legate all'età adulta erano chiare, sia per il tasso rCMRglc, sia per rCBF. Ciò potrebbe servire da modello per indagini affini nell'Uomo.



La tabella A mette in comparazione i dati del flusso sanguigno e del metabolismo cerebrale in gruppi di scimmie giovani ed adulte, rispettivamente a livello dell'ippocampo, dello striato e della corteccia temporale. Le prime tre colonne indicano il flusso sanguigno cerebrale nelle scimmie giovani: la prima colonna indica il **rCBF** (flusso sanguigno regionale) a livello ippocampale, la seconda nello striato e la terza nella corteccia temporale. Dalla terza colonna alla sesta è indicato il metabolismo cerebrale nelle scimmie giovani a livello dell'ippocampo (quarta colonna), dello striato (quinta) e del lobo temporale (sesta). Le colonne settima, ottava e nona indicano il flusso sanguigno cerebrale nelle scimmie adulte, rispettivamente nell'ippocampo (colonna settima), nello striato (colonna ottava) e nel lobo temporale (colonna nona). Le colonne dalla decima alla dodicesima indicano il tasso del metabolismo cerebrale nelle scimmie adulte, a livello dell'ippocampo (decima), dello striato (undicesima) e del lobo temporale (dodicesima). Come si vede, il decremento maggiore con l'avanzare dell'età, riguarda il flusso sanguigno regionale dell'ippocampo.

Inoltre, c'è una graduale riduzione di flusso sanguigno e di metabolismo cerebrale, man mano che si passa dall'età giovanile all'adulta, nelle scimmie. Il flusso sanguigno ippocampale è nelle scimmie giovani di 53.09.00 e nelle adulte, di 43.04.00. I dati provengono da Noda A. et all., (2002). Il metabolismo cerebrale era per le giovani 32.02.00 e per le adulte di 21.02.00, da Noda A. et all., (2002). Le prime sei colonne riportano i dati

nelle scimmie giovani, le seconde sei quelli delle adulte, in riferimento al flusso sanguigno cerebrale regionale e del metabolismo cerebrale. Le colonne dalla settima alla nona indicano il rCBF nell'unità di tempo, nelle adulte e le colonne dalla decima alla dodicesima, il metabolismo cerebrale, nelle adulte.

Flusso sanguigno cerebrale regionale in scimmie giovani ed adulte

area cereb.	scimmie giovani	scimmie adulte
Hippocampo	53.09.00	43.04.00
Striato	60.05.00	44.01.00
Corteccia temporale	53.02.00	45.07.00

Metabolismo cerebr. Reg. del glucosio in gruppi di scimmie

area cerebr.	scimmie giovani	scimmie adulte
Hippocampo	32.02.00	21.02
Striato	40.09.00	26.05.00
Corteccia temporale	36.00.00	26.06.00

Patologie a carico del sistema talamo-striato sarebbero relazionate con 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 sanguigno nel *putamen* e nel nucleo caudato. Nadeau S. and Crosson B. (1997), affermano che 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 della vascularizzazione di supporto nel talamo, nello striato e nella capsula interna.

Irrorazione sanguigna dell'ippocampo e dell'amygdala. L'arteria corioidea anteriore è di calibro minimo, non superando il millimetro di diametro. Prende origine dalla carotide interna al di sopra della cerebrale anteriore e della comunicante posteriore, dunque al di fuori del chiasma ottico e del tratto ottico. Mentre la cerebrale anteriore e la comunicante posteriore che nascono davanti ad essa si trovano distanziate dalla sostanza nervosa, la corioidea anteriore è applicata sotto la superficie del cervello. Si dirige dietro ed infuori come il tratto ottico stesso, si avvicina a questo, lo incrocia, gli passa al di sotto per raggiungere il corpo genicolato laterale. Dopo aver fornito un ramo al corno posteriore del ventricolo laterale, curva decisamente in avanti, raggiunge il plesso corioideo dei ventricoli laterali, dove termina fondendosi con la corioidea posteriore. Nel suo percorso, la corioidea anteriore fornisce numerosi rami che irrorano l'ippocampo. Più precisamente, l'arteria corioidea anteriore contribuisce all'irrorazione dell'ippocampo attraverso alcuni ramuscoli perforanti che si distribuiscono anche lungo le pareti dei ventricoli laterali. Nella corioidea anteriore, si distinguono due segmenti:

1. Segmento cisternale. Raggiunge la fessura corioidea dov'è continuato dal secondo segmento.
2. Segmento del plesso che vascolarizza il plesso corioideo.

Questo secondo tratto della corioidea anteriore è anche quello terminale: oltrepassato il plesso corioideo del ventricolo laterale si anastomizza col ramo anteriore della corioidea posteriore laterale.

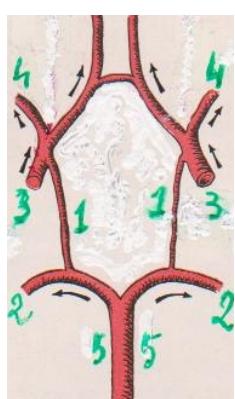
Il segmento cisternale emette numerosi rami collaterali perforanti distinti in rami prossimali, laterali e medi.

1. Rami cisternali prossimali. Irrorano il tratto ottico, il ginocchio della capsula interna e la parte mediale del globus pallidus.
2. Rami cisternali laterali. Irrorano la corteccia piriforme e l'*uncus* del lobo temporale, la circonvoluzione dell'**ippocampo** ed il giro dentato, la coda del nucleo caudato e la metà posteriore laterale dell'**amygdala**.
3. Rami cisternali medi. Vanno al terzo medio del peduncolo cerebrale, alla sostanza nera, a parti del nucleo rosso, irrorano una porzione del sub-talamo, oltre ai nuclei ventrali anteriori e ventrali laterali del talamo.
4. Rami cisternali distali: corpo genicolato laterale, origine della radiazione ottica e fibre retro-lenticolari del braccio posteriore della capsula interna.

Nell'Uomo con l'avanzare dell'età, la comunicante posteriore del Poligono di Willis va sempre più riducendosi di calibro, fin quasi ad obliterarsi. Di conseguenza, i due distretti del Poligono di Willis, quello anteriore dominato dalla carotide interna ed il posteriore dall'arteria basilare, diventano indipendenti.

L'ippocampo è in gran parte irrorato da rami dell'arteria cerebrale posteriore, Marincovic S. et all. (1992), Szabo K. et all. (2001). Durante il suo percorso, l'arteria cerebrale posteriore piega ad arco in direzione caudale ed emette tre arterie dorsali: l'arteria ippocampale anteriore, media e posteriore che trasportano il sangue rispettivamente alla testa, alla parte media e caudale dell'ippocampo. Come detto, con l'avanzare dell'età, il circolo di Willis si modifica. La comunicante posteriore di questo poligono si riduce di calibro, fino ad occludersi, in molti casi. Di conseguenza, il versante anteriore del poligono rimane isolato dal posteriore. L'arteria cerebrale posteriore diventa così la diretta continuazione della basilare, ricevendo un maggiore apporto sanguigno rispetto a quando lo aveva dalla carotide interna, tramite la comunicante posteriore. Inoltre, tra il sangue proveniente dalla basilare e quello che affluiva dalla comunicante posteriore nel punto del loro incontro, si verificavano inevitabili perdite per mescolanza con riduzione di energia cinetica del flusso diretto alla cerebrale media e tramite le tre arterie ippocampali, a questa omonima formazione nervosa. Divenuti

indipendenti i due distretti del Poligono di Willis, il flusso sanguigno che arriva all'ippocampo in definitiva tende ad incrementarsi ed a stabilizzarsi.



Nel disegno a lato, sono illustrate le due arterie comunicanti posteriori (1) del Poligono di Willis, nell'Uomo. All'estremità delle due comunicanti posteriori, avvengono perdite per mescolanza che nella prima fase della vita sono localizzate tra arteria basilare (2) e comunicante posteriore (1) e nella seconda parte della vita, quando la direzione di flusso s'inverte, le perdite per mescolanza avvengono tra comunicante posteriore e carotide interna (3). In genere, nella vita adulta, il lume delle due comunicanti posteriori si riduce, fino ad

occludersi. Nell’Uomo, la diretta continuazione della carotide interna è l’arteria cerebrale media (4).

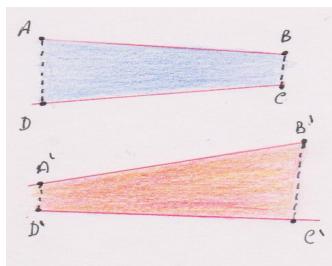
Secondo Zeal A.A. et all. (1978) nell’Uomo, il percorso dell’arteria cerebrale posteriore (continuazione diretta della basilare) può essere diviso in quattro segmenti che sono:

1. Segmento prossimale: nel punto in cui si origina in prossimità della comunicante posteriore, continuandosi dalla basilare, senza un limite netto.
2. Segmento intermedio che va dalla terminazione della comunicante posteriore fino al mesencefalo che è la parte del cervello con varie funzioni: visione, controllo motorio, veglia/sonno, allerta, regolazione della temperatura corporea. Il segmento intermedio della cerebrale posteriore è a sua volta diviso in due metà uguali tra loro, l’anteriore (segmento intermedio vero e proprio) e la metà posteriore che è in realtà il **terzo segmento**.
3. Il quarto segmento si origina a livello della zona posteriore del mesencefalo, attraversa la lamina quadrigemina, entrando nella parte anteriore della scissura calcarina. Presenta tre tipi di ramificazioni: (a) rami corticali per il cervello, (b) rami centrali per il tronco encefalico (ponte, bulbo e midollo allungato). Questi rami centrali forniscono anche le arterie talamo perforanti posteriori. Infine, ci sono i rami ventricolari per il plesso corioideo (c) che irrorano le pareti del terzo ventricolo, spingendosi fino al pulvinar.

Variazioni volumetriche ippocampali in rapporto con la funzionalità. Ippocampo e Amygdala sono entrambi situati in mezzo al lobo temporale mediale e sono spesso oggetto di studi clinici che implicano accurate analisi volumetriche. L’ippocampo ha un ruolo centrale sia nella fissazione dei ricordi, che nel loro recupero. La sua struttura e volume spesso cambiano in parallelo con le capacità mnemoniche: si rimpicciolisce in malattie come la demenza ed il declino senile, mentre cresce per esempio, nei tassisti londinesi, in risposta allo sforzo di memorizzare decine di migliaia di strade al fine di ottenere la licenza, Poppenk Jordan & Moscovitch Morris, (2011).

Tuttavia, in condizioni ordinarie, la relazione *incremento volumetrico/variazione strutturale* sembra non esistere: non si è mai trovato un nesso diretto tra le dimensioni volumetriche dell’ippocampo di un adulto normale e la sua capacità di richiamare alla mente un ricordo. Però, gli studi sui tassisti mostrano che a crescere non è l’intero ippocampo: la regione che si sviluppa è quella posteriore, mentre l’anteriore addirittura si rimpicciolisce. Da queste ricerche, è emerso che sia le connessioni delle due regioni alle altre aree cerebrali, sia le circostanze in cui si attivano, sia gli aspetti della circolazione arteriosa sono piuttosto diverse. Quindi, è facile ipotizzare che le zone ippocampali anteriori svolgano funzioni distinte dalle posteriori. Poppenk J. e Moscovitch M., dell’Università di Toronto in Canada, hanno pensato di esaminarle separatamente. Con la risonanza magnetica, i due psicologi hanno misurato le dimensioni e l’attivazione degli ippocampi di 18 giovani adulti che dovevano memorizzare e poi ricordare proverbi familiari e proverbi ignoti. Inoltre, hanno riesaminato i dati di tre studi analoghi pubblicati indipendentemente da altri gruppi. Hanno così verificato che i più abili a ricordare quanto appreso sono le persone con l’ippocampo posteriore più grande e quello anteriore più piccolo. Il miglior indice di misurazione dell’abilità mnemonica è proprio il rapporto tra le dimensioni delle due regioni, come se lo sviluppo dell’una avvenisse a spese dell’altra. Poppenk afferma: “Per questo, in riguardo all’ippocampo, non si è mai trovata una relazione tra i singoli segmenti e le dimensioni totali.”

Nell'ippocampo, l'aumento di un'area è compensato dalla riduzione dell'altra. La relazione è tanto più forte quanto più l'ippocampo posteriore si è attivato nell'intervallo tra l'esposizione allo stimolo ed il successivo ricordo, interagendo con le altre aree cerebrali. Questa relazione quasi scompare se il richiamo alla mente avviene dopo pochi secondi, anziché decine di minuti dopo. Il beneficio sembra quindi derivare dal fatto che un ippocampo posteriore più grosso è più efficiente nel consolidamento del ricordo, concludono gli psicologi. Le ricerche di Lovick T.A. et all. (1999) sull'**ippocampo** di Ratto, come precedentemente spiegato, avevano già messo in evidenza le strette connessioni tra la densità arteriolare e quella neuronale e più esattamente, tra architettura neuronale e quantità delle arteriole di supporto. Queste unioni strutturali e funzionali sarebbero così intense da fornire una stima molto attendibile del potenziale energetico dell'ippocampo.



← **Fig. - A.** La figura A è un disegno schematico da me medesimo eseguito ed illustra le variazioni quantitative di apporto sanguigno cui è soggetto l'ippocampo con l'avanzare dell'età. Nella prima fase della vita umana, a livello del Poligono di Willis, il sangue proviene in gran parte dalla carotide interna e la direzione di flusso all'interno della comunicante posteriore è in senso cranio – caudale. Di conseguenza, è avvantaggiata l'area ippocampale in prossimità del segmento AD. Cioè, nell'unità di tempo, una maggiore quantità di sangue ossigenato raggiunge l'area vicina ad AD (area rostrale). Quando la comunicante posteriore si riduce di calibro, il sangue al suo interno fluisce dall'indietro in avanti e l'irrorazione avvantaggia le aree ippocampali posteriori, prossime al segmento B'C'. In molti casi, la comunicante posteriore si occlude e gran parte dell'irrorazione ippocampale è data dal flusso sanguigno proveniente dall'arteria basilare che aumenta di calibro.

Obata T. et all. (1996), mediante la risonanza magnetica nucleare a contrasto di fase (P – cMRI), metodica d'indagine non invasiva per la misurazione volumetrica del flusso sanguigno, hanno studiato alcune caratteristiche fisiche del flusso cerebrale, riportando i seguenti dati.

VFR (volume di flusso sanguigno):

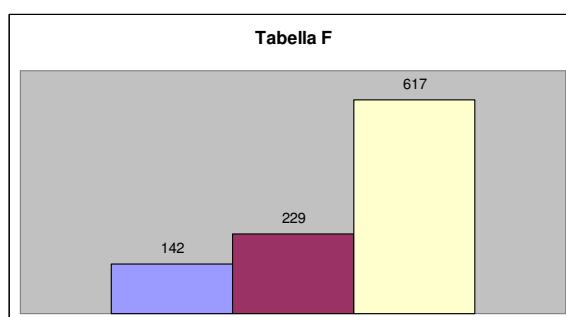
142 (± 58) ml/min nell'arteria basilare.

229 (± 86) ml/min nell'arteria carotide interna di sinistra.

223 (± 58) ml/min nell'arteria carotide comune di destra.

617 (± 128) ml/min, che è il volume del flusso cerebrale totale del sangue (t CBF).

Le indagini furono effettuate su 26 soggetti maschi normali di varia età (18-65 anni, media: 40.2 anni). Obata segnala che il flusso sanguigno nell'arteria basilare risultava significativamente minore rispetto a quello nelle due arterie carotidi interne.



Nell’Uomo, con l’avanzare dell’età, la comunicante posteriore del Poligono di Willis si occlude ed il flusso sanguigno nell’arteria basilare aumenta fino a quasi eguagliare quello della carotide interna. I dati della **tabella F** sono riferiti al CBF prima che la comunicante posteriore si occluda e quindi in età giovanile. Matew Roy J. et all., (1986) hanno trovato una riduzione del flusso sanguigno regionale (rCBF) relativamente accentuato con l’avanzare dell’età. Inoltre, le donne adulte avevano un più elevato flusso cerebrale rispetto ai maschi adulti e questa differenza era più marcata nelle aree dei lobi frontali.

Alterazioni ippocampali ed amygdaloidee relazionate con alterati quozienti di CBF.

Alterazioni volumetriche e funzionali a livello ippocampale ed amigdaloide, dipendenti strettamente dai parametri della circolazione cerebrale regionale (CBFr) sono state descritte da numerosi Autori. Qui di seguito sono elencate le ricerche di: Ashton N. Tillfors, Hayward Nick M.E.A., di Sallet, di Ze Wang, Dziewiatkowski J., di Semple W.F., di Ohinishi T., di Lee A. et all., e Lee D. In particolare, Ohinishi ha descritto le alterazioni del CBF, relazionate con la sindrome autistica nei bambini.

- Ashton N. (2007), afferma che la pressione arteriosa è regolata minuto per minuto dal sistema nervoso autonomo e nel lungo periodo da ormoni che hanno azione sui reni. I sensori per la pressione alta (barorettori) del seno carotideo e dell’arco aortico effettuano monitoraggi dell’attività cardiaca. Fibre afferenti del vago e del glossofaringeo sono collegate al centro di controllo cardiovascolare, posto nel midollo allungato. Il controllo vagale parasimpatico rallenta il ritmo cardiaco, mentre il tono simpatico incrementa la forza, l’intensità contrattile cardiaca e comporta vasocostrizione con aumento della resistenza vascolare. Più in generale, il sistema simpatico innerva i vasi extraparenchimali ed ha origine dai gangli cervicali. Ha azione vasocostrittrice che forse protegge il cervello dagli spostamenti verso destra della curva di autoregolazione. I nervi del parasimpatico si originano dai gangli pterigo - palatini ed ottici, contribuendo alla vasodilatazione cerebrale. Ciò è ben visibile nei casi d’ipertensione e iperfusione post – ischemica. Si pensa che variazioni iniziali di CBF favoriscano la richiesta metabolica. Queste variazioni di CBF iniziali potrebbero essere avviate da meccanismi neurogenetici, sostenuti da fattori chimici locali.
- Tillfors M. et all. (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, nella **ippocampale** ed **amigdaloidea** sinistra. Già nel 2001, gli stessi Autori avevano evidenziato che nei soggetti **non sofferenti** di fobia sociale c’era un incremento di flusso sanguigno regionale relativamente più accentuato nelle zone corticali che in quelle sub-corticali. Il contrario accadeva nei soggetti con fobia sociale ed anticipo d’ansia. Gli Autori affermano che questi aspetti indicano come i processi evolutivi della corteccia cerebrale siano collegati con le prestazioni davanti ad un pubblico. Di conseguenza, la fobia sociale avrebbe come base di neuro – anatomia funzionale il coinvolgimento di un sistema filogeneticamente più antico, finalizzato al riconoscimento del pericolo.
- Hayward Nick M.E.A. et all. (2010) hanno trovato un incremento fino al 129% del flusso sanguigno regionale nell’amygdala, durante lo stato epilettico, accompagnato da un incremento della densità vascolare del 127% rispetto ai controlli. Ciò suggerisce che le variazioni emodinamiche siano la conseguenza diretta della riorganizzazione vascolare all’interno del complesso amigdaloideo.

- Sallet P.C. et all. (2003), hanno trovato differenze cerebrali tra gruppi di pazienti schizofrenici, paragonati a gruppi di persone normali. Le differenze più marcate erano a livello dell'**ippocampo**, del Planum temporale e delle cavità dei ventricoli cerebrali. I pazienti schizofrenici mostravano l'ippocampo sinistro minore del destro. Nei soggetti normali di controllo non c'erano significative differenze di volume, né un chiaro coefficiente di asimmetria. Altre differenze riguardavano il coefficiente di asimmetria emisferica destra verso sinistra: negli schizofrenici, più alto che nella norma (maggiore ampiezza dell'emisfero destro). Inoltre, la *ratio* dei ventricoli cerebrali non mostrava significative differenze in paragone coi soggetti normali, ma le cavità ventricolari negli schizofrenici erano mediamente più ampie.
- Ze Wang et all., (2008), con la MRIf applicata a due gruppi d'infanti – uno di otto mesi ed uno di tredici mesi - addormentati con sedativi, hanno rilevato gli incrementi del flusso sanguigno (CBF) in alcune regioni cerebrali. Gli 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. Gli infanti di tredici mesi avevano incrementi regionali di CBF anche nell'**ippocampo**, nel cingolo anteriore, **amygdala**, lobi occipitali e corteccia uditiva.
- Dziewatkowski J. et all. (1999), hanno trovato strette correlazioni volumetriche tra il ventricolo laterale e l'ippocampo. Questi legami sarebbero dipendenti dall'età, sia nel lobo destro che nel sinistro. Essendo i ventricoli laterali e l'ippocampo serviti da omologhe arterie cerebrali, si può ipotizzare che riduzioni di CBFr con l'avanzare dell'età abbiano influenza in tal senso.
- Semple W.F. et all. (2000), hanno effettuato con la PET rilievi sulle variazioni del flusso sanguigno cerebrale regionale (rCBF) in pazienti affetti da sindrome da abuso di alcol e di cocaina (pazienti CA – PTSD), paragonati a gruppi di persone normali. I soggetti con abuso di alcol e di cocaina avevano un rCBF più elevato nell'**amygdala di destra** e nel giro paraippocampale di sinistra. Al contrario, nelle prove di abilità mentale, i soggetti normali mostravano un flusso sanguigno regionale più intenso nella corteccia frontale. L'importante ruolo dell'amygdala nelle attività attenzionali e nella fissazione dello sguardo condizionato suggeriscono che l'incremento in quest'area di rCBF sia relazionato agli aspetti clinici di CA - PTSD. Il sistema attenzionale formato dall'amygdala e dalla corteccia frontale può essere gravemente turbato ed alterato nei soggetti CA – PTSD, ciò implicando anche le modificazioni dei parametri di rCBF nelle stesse aree.
- Ohinishi T. et all. (2000), hanno valutato le conseguenze di variazioni della circolazione sanguigna arteriosa in specifiche regioni cerebrali (rCBF) ed i sintomi dell'autismo, nel bambino. Gli Autori hanno utilizzato la tomografia ad emissione di un singolo protone (SPECT) con dimer technetium-99m etilcisteinate (Tc-99m ECD) ed hanno misurato il flusso sanguigno in alcune regioni cerebrali (rCBF) in pazienti con autismo infantile ed in un gruppo di controllo di bambini non autistici, associati per età, sesso e Q.I. I bambini autistici avevano riduzioni di CBFr nelle seguenti regioni:
 - a) corteccia pre-frontale media e pre-frontale sinistra. Ciò comportava: deficit cognitivo, deficit di linguaggio e risposta anormale a stimoli sensoriali;

- b) ippocampo** di destra ed **amygdala** di destra. Di conseguenza, si manifestavano il desiderio ossessivo per la ripetizione e la scarsa socializzazione.
- Lee A. et all. (1998) e Lee D. (2000), riportano alcuni dati rilevati su pazienti schizofrenici, confrontati con gruppi di soggetti normali. Gli autori premettono che branche corticali derivanti dalla cerebrale media (diretta continuazione della carotide interna) si distribuiscono alla maggior parte dei lobi frontale, parietale, temporale, *insula* ippocampo ed amygdala. Inoltre, rami delle arterie perforanti, raggiungono i gangli basali, l'amygdala ed aree ippocampali. Molte di queste strutture nervose implicate nella patologia schizofrenica presentano:

1. Ampie oscillazioni emodinamiche variabili dal 15% al 35% rispetto alla media della velocità sanguigna nelle cerebrali medie.
2. Anomali indici di pulsazione nelle stesse arterie.
3. Aumento delle resistenze periferiche nelle aree nervose irrorate dalla cerebrale media, in particolare dalle arterie perforanti.

Asimmetrie ippocampali e cerebrali, in genere. Il cervello delle grosse scimmie, sia del Vecchio che del Nuovo Mondo, ha aspetti comuni con l'umano come nelle asimmetrie del corpo calloso, del talamo, dell'**ippocampo**, dell'**amygdala** e di tutti i restanti nuclei basali, del Planum temporale sinistro e del sito che accoglie l'area di Broca. La maggiore estensione del lobo frontale destro e del lobo occipitale sinistro esistono sia nell'Uomo che nelle scimmie. I due versanti cerebellari di destra e di sinistra hanno la stessa forma asimmetrica generale che è simile a quella tra i due lobi cerebrali. Infine, similare è nell'Uomo e nei primati la tendenza del cervello e del cervelletto allo sviluppo di asimmetrie in ampie aree neuronali.

Per quanto riguarda la zona ippocampale nel toporagno con la metodica MRI, Ohl F. et all. (1999), hanno osservato che l'ippocampo di sinistra è più esteso del destro:

Ippocampo destro: 8,52 mm³ ; Ippocampo sinistro: 8,74 mm³

Invece, nella specie umana le formazioni ippocampali hanno asimmetria destra-sinistra. Longson. D. et all. (1995), affermano che l'ippocampo sia quello nel lobo destro che quello a sinistra sono più voluminosi nella Donna. Lange N. et all. (1997), riferiscono che nei maschi c'è un maggior incremento e variaabilità nell'emisfero sinistro *in toto* ed a livello locale, nell'ippocampo. Ciò suggerisce una funzionalità in parte diversificata nei due versanti. Anche l'amygdala di destra è leggermente superiore alla controlaterale, avendo tra l'altro una specificità nella comprensione della direzionalità dello sguardo in riferimento alla persona che ci sta a fronte e quindi un ruolo maggiore rispetto all'amygdala sinistra, in particolare nella comprensione dello stato mentale altrui.

Ippocampo. Nicolas Lange et all. (1997) danno questi risultati:

Uomo

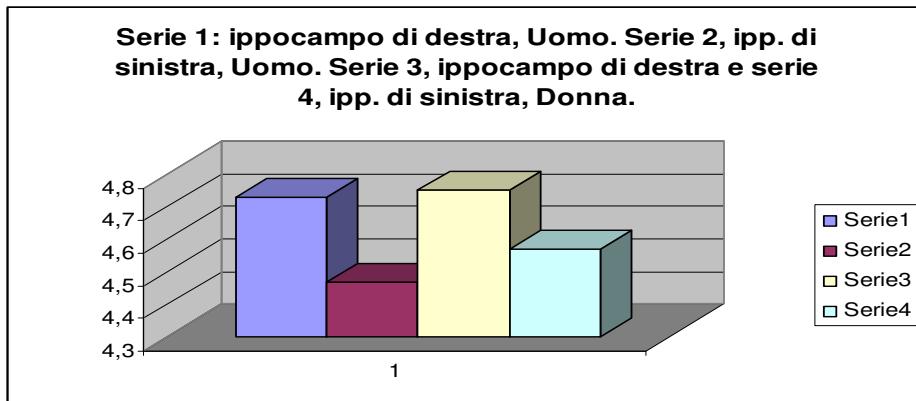
4,73 cm³ (destro)

4,47 cm³ (sinistro)

Donna

4,75 cm³ (destro)

4,57 cm³ (sinistro).



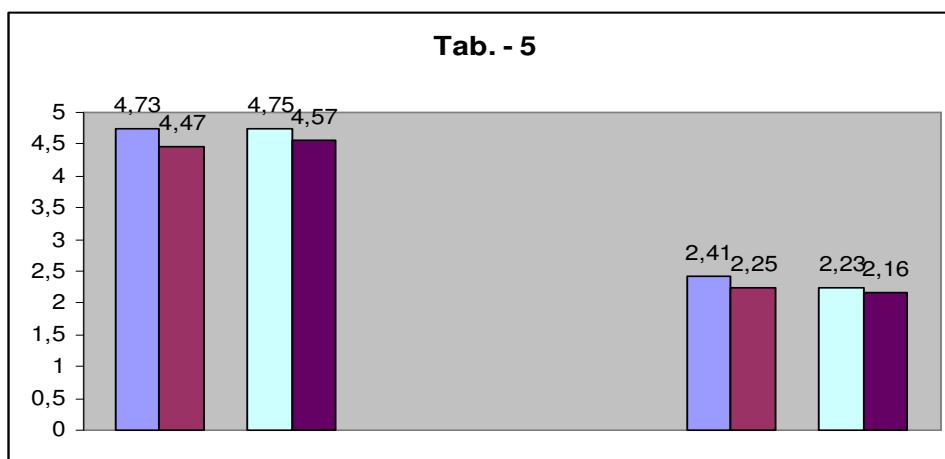
Il grafico qui sopra è stato effettuato dai dati parametrici riferiti all'ippocampo di Nicolas Lange et all. (1997). Queste misure sono state sostanzialmente confermate da De Bellis M.D. et all. (2000), che fornisce anche parametri medi, sia per l'Uomo che per la Donna:

Volume medio dell'ippocampo dx: 4,19 cm³ – Vol. medio dell'ippocampo sin.: 4,12 cm³.

Per quanto riguarda l'amygdala, N. Lange fornisce questi parametri:

Uomo: Amygdala destra: 2,41 cm³; Amygdala sinistra: 2,25 cm³

Donna: Amygdala destra: 2,23 cm³; Amygdala sinistra: 2,16 cm³



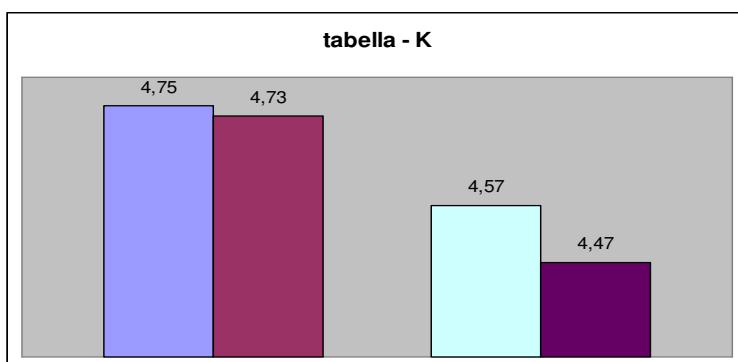
La tab. 5 evidenzia il volume dell'amygdala che nei due sessi è quasi la metà di quello dell'ippocampo. La tab. 5 mostra i dati volumetrici dell'ippocampo e dell'amygdala nell'Uomo e nella Donna, qui di seguito riportati:

Ippocampo Uomo destro: 4,73 cm³ – Ippocampo Uomo sinistro 4,47 cm³

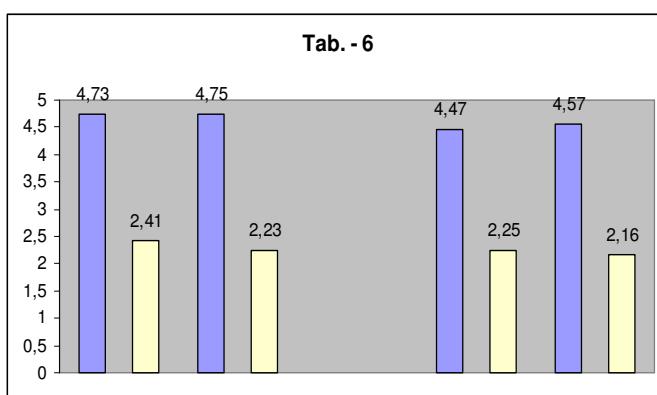
Ippocampo Donna destro: 4,75 cm³ – Ippocampo Donna sinistro 4,57 cm³.

Amygdala Uomo destra: 2,41 cm³; Amygdala Uomo sinistra: 2,25 cm³

Amygdala Donna destra: 2,23 cm³; Amygdala Donna sinistra: 2,16 cm³

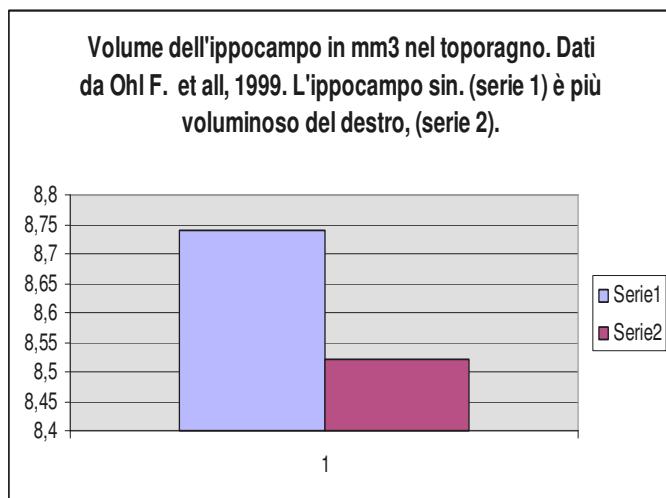


corrispondenti, gl'ippocampi di destra sono mediamente più voluminosi dei controlaterali.



Nel toporagno, Ohl F. et all. (1999), con la metodica MRI hanno osservato che l'ippocampo di sinistra è più del doppio rispetto al destro. L'inverso accade nella specie umana.

Ippocampo dx di toporagno: 8,52 mm³; Ippocampo sin. di toporagno: 8,74 mm³



Tamaki Takeuchi & Sugita Shoei (2007), hanno effettuato degli studi volumetrici sull'amygdala nel Suino, nel Bovino e nel Cavallo. Gli Autori hanno trovato un volume amigdaloideo più alto nel Cavallo, rapportato a quello del cervello in toto. Invece, l'area totale dell'asse amygdala – ippocampo era maggiore nel Suino, rispetto al Cavallo ed al Bovino.

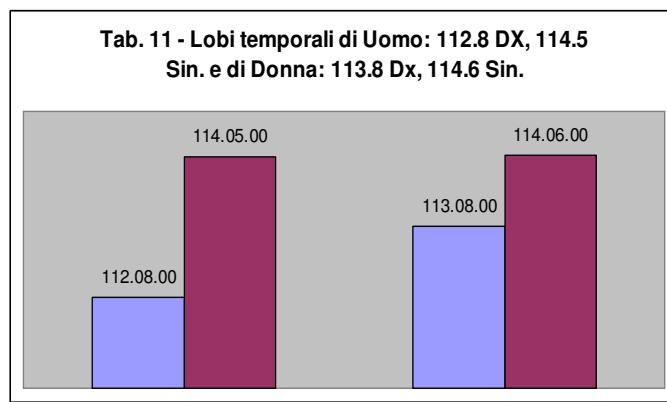
Nell'Uomo, altri Autori come Benes F.M. & Berretta S., (2000)

affermano che nell'eventualità di gravi alterazioni nelle normali connessioni tra amygdala, lobi frontali e temporali, sarebbe presente anche una riduzione volumetrica del 5 – 10% in

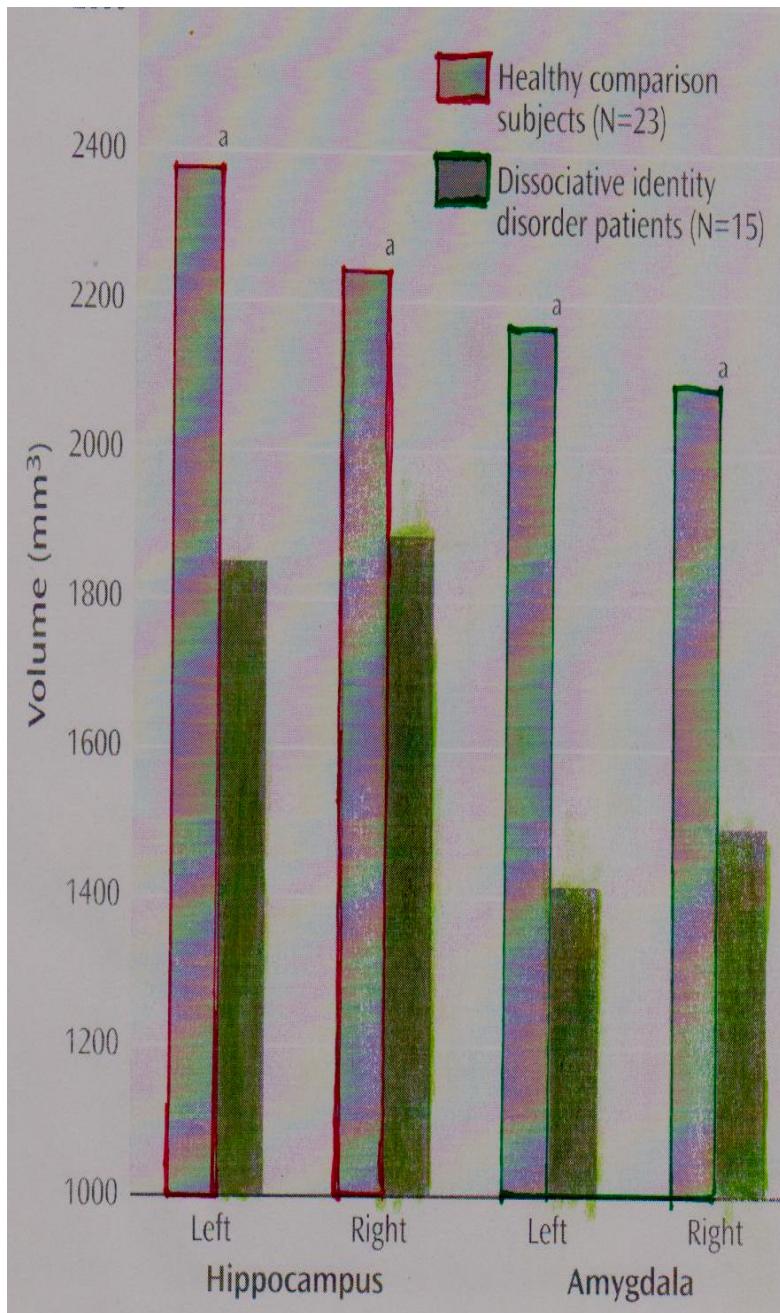
riferimento all'amygdala. Negli schizofrenici, Slater, E. & Beard A.W., (1963) avrebbero riscontrato una riduzione volumetrica del 5 – 10% in riferimento all'amygdala.

Recenti ricerche effettuate da Woolard A.A. & Heckers S. (2012), confermano la importante asimmetria dell'ippocampo nei due versanti, molto più accentuata a destra. Secondo gli Autori, la parte anteriore dell'ippocampo ha il volume strettamente correlato a quello dei quattro lobi corticali. Al contrario, il volume dell'ippocampo posteriore è fortemente rapportato solo a quello del lobo occipitale ed in modo molto limitato a quello del lobo parietale e temporale, ma mai col lobo frontale. Queste asimmetrie sarebbero la risultante di alcuni tipi di facoltà cognitive ed avrebbero dirette implicazioni sulla specifica funzionalità regionale.

Lange N. et all. (1997), in una ricerca effettuata su 115 ragazzi adolescenti sani di entrambi i sessi e di età compresa tra i quattro ed i 20 anni trovarono che il giro temporale superiore sinistro e l'**ippocampo sinistro** avevano un elevato incremento. I maschi mostravano 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**.



fanno pensare ad un similare meccanismo di base, rimasto invariato a livello evolutivo. Nei primati, il lobo temporale ha numerose funzioni anche se la disposizione anatomica è differente, rispetto all'Uomo. Sia nell'Uomo che nei primati, le strutture del lobo temporale mediale includono l'amygdala, l'ippocampo, la corteccia rinale (endo e peririnale), il giro paraippocampale. Tutte queste formazioni sono implicate nella strutturazione della memoria dichiarativa, come affermato da Squire & Zola (1996) e da Murray E.A., (2000). L'amygdala ha anche un ruolo addizionale negli stati emotivi, in particolare negli episodi di paura e negli stimoli dolorosi, Dolan R.J., (2000). Similare sembra l'organizzazione funzionale complessiva della parte media del lobo temporale nell'Uomo e nei primati non umani: Zola S.M. et all., (2000); Murray E.A. & Bussey T.G., (1999). La tabella 11 mostra i volumi dei lobi temporali di Uomo e di Donna. Il lobo temporale di entrambi i sessi è più voluminoso nell'emisfero di destra, in particolare nell'Uomo, rispetto al controlaterale.



Negli schizofrenici, l'**amygdala** e l'**ippocampo**, strutture che sono sotto il lobo temporale e che sono responsabili, rispettivamente, dell'emozione e della memoria episodica, sono state trovate spesso più piccole, particolarmente nel lato sinistro, sebbene non si tratti di un risultato sempre costante. Inoltre, negli schizofrenici si è trovato che la corteccia al di sopra dell'ippocampo è insolitamente più sottile. Negli schizofrenici, Latrie S.M. et all., (2003) hanno segnalato la riduzione volumetrica del **sistema amygdala – ippocampo**, oltre che di altre strutture limbiche e paralimbiche.

Arnold E. (2000), segnala asimmetrie ed alterazioni biochimiche nelle regioni paraippocampali in soggetti schizofrenici.

Vermetten E. et all., (2006) segalarono una significativa riduzione volumetrica ippocampale

ed amigdaloidea in alcuni tipi di disordini psichiatrici, come il disordine mentale da stress post-traumatico (PTSD), la personalità bordellina e la grave depressione. Le indagini furono eseguite su un gruppo di quindici pazienti donne, paragonate a soggetti normali. Gli Autori segnalarono una riduzione volumetrica ippocampale del 19,2% e del 31,6% circa il volume minore dell'amygdala, in rapporto ai soggetti normali. L'immagine a lato è stata estrapolata dalla ricerca di Vermetten e riporta i dati volumetrici dell'amygdala e dell'ippocampo di destra e di sinistra nei pazienti PTSD, alcuni dei quali soffrivano di schizofrenia con disordine bipolare. Le colonne in verde indicano le riduzioni volumetriche ippocampali ed amigdaloidee in pazienti PTSD.

Asse percezione - sensazione ed asse ippocampo – amygdala.

L'asse ippocampo – amygdala funzionerebbe come uno speciale fulcro nel processo di rafforzamento delle proprie sensazioni e percezioni. Humprey N. (2007), dice che la percezione (il processo percettivo) senza la sensazione è un evento anaffettivo. In assenza di sensazione, il soggetto pensa di avere un Sé diminuito.

Perché si trasformino in percezioni, le sensazioni devono essere integrate con dati mnemonici di passate esperienze (ad es. il piacere di voler guidare una bell'auto), sulla base d'interessi predominanti (ad es. voler viaggiare comodi e raggiungere un dato luogo in breve tempo), in vista di un'azione da compiere (ad es. raggiungere presto la propria casa e rivedere moglie e figli). Tuttavia, siccome è impossibile distinguere il momento esatto in cui si vivono le diverse esperienze, si tende a parlare soltanto di percezioni, inglobando in queste anche le sensazioni. Definizione:

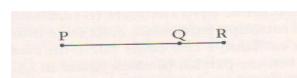
- **Sensazione:** impressione soggettiva, immediata e semplice che corrisponde ad una determinata intensità dello stimolo fisico. La sensazione è esperienza derivante dalla stimolazione dei cinque sensi. Si tratta d'informazioni sensoriali che provengono dal rapporto del nostro corpo con la realtà esterna circostante, o con la realtà interna (modificazioni fisiologiche del corpo). Il rapporto tra noi e il mondo esterno è *mediato* dal nostro corpo e quindi dagli organi di senso. Possiamo avere sensazioni visive, uditive, tattili, olfattive, gustative oltre alle enterocettive e propriocettive.
- **Percezione:** processo d'interpretazione e rielaborazione degli stimoli sensoriali. Si tratta dell'organizzazione immediata, dinamica e significativa delle informazioni sensoriali, corrispondenti ad una data configurazione di stimoli, delimitata nello spazio e nel tempo. In altri termini, è l'impressione diretta ed immediata della presenza di specifiche forme della realtà ambientale. C'è da precisare che la nostra percezione del mondo circostante non corrisponde alla realtà esterna: non c'è corrispondenza tra realtà fisica oggettiva e ciò che rielaboriamo con la mente. Perché questa corrispondenza avvenga, è necessario l'introduzione automatica di speciali entità definite *qualia*. Esempi di *qualia*:
 1. Il rosseggiate insito nel colore rosso.
 2. La dolorosità del dolore.

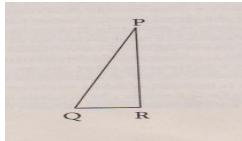
I *qualia* non coincidono coi correlati neuronali della coscienza. I *qualia* sono entità astratte che rendono possibile l'esperienza dell'Uomo. Tramite i *qualia*, è possibile superare la discrepanza obiettiva tra esperienza della sensazione ed il suo contingente neuronale di supporto. Tuttavia, dal momento che i *qualia* hanno funzioni reali con effetti tangibili, queste entità entrano pienamente a far parte della realtà del mondo circostante e del nostro mondo interiore. Possiamo anche scrivere:

esperienza della sensazione tramite i qualia →→ attività neuronale di supporto

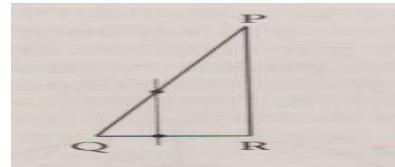
Ciò **non significa** che c'è corrispondenza diretta tra i due termini: esperienza ed attività neuronale. **Non si tratta di una semplice correlazione.** Ci possono essere di aiuto in questa spiegazione i paradossi di Euclide, in riferimento ad alcuni aspetti della matematica e della geometria, definite scienze esatte. Tracciamo una linea come questa:

In questa linea, il segmento PQ è tre volte più lungo del segmento QR. Dato che i segmenti di linea sono composti da punti, è lampante che in PQ dovrebbe



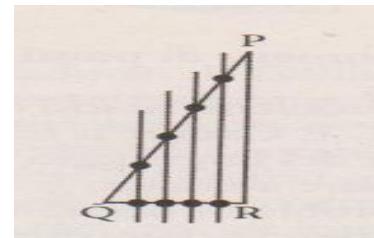


esserci il triplo dei punti presenti in QR. Salta fuori invece che ce n'è esattamente lo stesso numero in entrambi i segmenti. Ciò è verificabile. Trasformiamo la linea nel triangolo rettangolo QPR ruotando PQ verso l'alto e poi verso destra in modo che P si trovi esattamente sopra a R e poi tracciando il segmento di retta PR. La figura a lato evidenzia il paradosso. Si può arguire che aggiungendo a PQ **qualia geometrici**, questo segmento sarà maggiore di QR, pur avendo la stessa quantità di punti nello spazio.

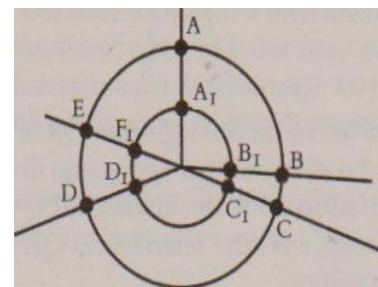


L'Axioma delle Parallele di Euclide afferma che attraverso qualsiasi punto del segmento PQ passerà esattamente una retta parallela al segmento PR.

Questa retta intersecherà il segmento QR in corrispondenza di un unico punto. Lo stesso vale per ogni punto di PQ: basta tracciare una retta parallela a PR che intersechi PQ in corrispondenza del punto desiderato e la retta intersecherà QR, in corrispondenza di uno e un solo punto:



Senza alcun duplicato e alcun resto, il che significa che per ogni punto di PQ esiste un punto corrispondente in QR, quindi c'è esattamente lo stesso numero di punti in QR e in PQ, anche se $PQ = 3(QR)$. Si può generare, ma superabile coi **qualia**, un paradosso simile coi cerchi e creare un'accoppiata concentrica in cui il raggio del cerchio più grande sia il doppio di quello interno. Dato che la circonferenza di qualsiasi cerchio è una funzione diretta del suo raggio, la circonferenza del cerchio più grande sarà il doppio di quella del cerchio più piccolo. Una circonferenza è anche una linea, per cui dovrebbe esservi il doppio di punti sulla circonferenza del cerchio più grande. Invece no. Dato che i due cerchi hanno un centro in comune, basta tracciare qualche raggio di prova per stabilire che qualsiasi raggio intersechi il cerchio più grande in un punto N intersecherà anche il cerchio più piccolo in un solo ed unico punto corrispondente a N 1, senza ridondanze né resti: dimostrando così che il numero di punti delle circonferenze di entrambi i cerchi è lo stesso. Questi non sono solo problemi noiosi o contrari al senso comune. Come i paradossi di Euclide qui sopra descritti, così non è apparentemente conciliabile la discrepanza tra:



esperienza della sensazione tramite i qualia = attività neuronale di supporto

In questo tipo di equazione, sembra che ci debba per forza essere una identità terza, frapposta tra esperienza fenomenica e correlato neuronale di supporto. Per conciliare i due termini della correlazione, è necessario l'introduzione di entità speciali, definite *qualia*.

L'esperienza della sensazione attraverso i *qualia* ci permette di percepire (accorgersi di, nel senso dell'intenzionalità cosciente) eventi che possono anche non avere una natura fisica e che implicano un tipo di tempo speciale, definito come *tempo psichico*. Per esempio, nell'osservazione di un'opera d'arte, si possono ricevere percezioni personali. Anche se osservati in terza persona o con metodi scientifici, questi eventi speciali non sono riducibili solo a configurazioni e ad attività di neuroni. La nostra abilità di sentire, di ricevere, di

cogliere sensazioni non è riconducibile ai soli processi elettrici e chimici della funzionalità cerebrale. Non sono solo percezioni esterne come l'immagine di una fotografia ad essere in parte estranee agli eventi neuronali, ma anche tanti altri oggetti e contenuti interni, avvertiti al momento come stati d'animo e sensazioni qualitative (*qualia*), immaginazioni mentali (ricordi, fantasie, sogni, idee), come anche l'assenza di qualcosa d'indeterminato, o il sentire nell'intimo, all'improvviso che qualcosa o qualcuno ci manca dentro. C'è un'altra caratteristica che allontana i due parametri della sensazione - percezione dall'attività neuronale di supporto: per esempio, gli stessi oggetti in una stanza, osservati dopo un certo tempo, possono alimentare nuovi sentimenti, ricordi, sensazioni ed impressioni.

Heisenberg W. (1958), introdusse il concetto aristotelico di *potentia* per indicare eventi con caratteri probativi, in contrasto con la realtà attuale. Per Heisenberg, il termine *attuale* non è attribuibile alla realtà assoluta, ma è relativo e riferibile a tutte le condizioni che rendono possibile l'esperienza umana. Le *potentia* sarebbero parte integrante del mondo (ne fanno sentire gli effetti e lo influenzano), pur non classificabili tra le entità che lo compongono a pieno titolo. Le *potentia* aristoteliche sarebbero le componenti intrinseche di alcuni correlati neuronali come l'asse amygdala – ippocampo. In alcuni processi conoscitivi, possiamo scrivere l'egualanza:

ASSE AMYGDALA – IPPOCAMPO + CORTECCIA PREFRONTALE + POTENTIA

= ESPERIENZA DELLA SENSAZIONE TRAMITE I QUALIA.

Affinché ci sia egualanza piena tra i quattro parametri (amygdala, ippocampo, corteccia prefrontale e sensazioni coscienti) è necessario che le attività neuronali di supporto a queste funzioni implicino la presenza di entità extra al loro interno: le *potentia*, o le *qualia*.

RIASSUNTO

Ippocampo ed amygdala sono oggetto d'interessanti studi, essendo implicati in alcuni disordini affettivi ed in patologie come la depressione maggiore. Lange G. ed Irle E. hanno trovato che in giovani donne sofferenti di gravi disturbi depressivi l'amygdala aveva subito un significativo incremento volumetrico (+ 13%), mentre nelle medesime pazienti, l'ippocampo aveva una riduzione volumetrica rispetto alla media del - 12%.

Nello stress post-traumatico, l'amygdala è iperattiva ed alimenta nel soggetto una sensazione d'incombente minaccia. In questi casi, l'amygdala influenza negativamente l'ippocampo da una parte e la corteccia frontale dall'altra.

E' certo che con la creazione dell'esperienza cosciente immediata, la memoria di lavoro avvicina due tipi di ricordi: quelli esplicativi dell'esperienze emotive e quelli emotivi impliciti. Attraverso il sistema della memoria emotiva implicita, il ricordo di un suono come il clacson che continuava a suonare in seguito ad un grave incidente automobilistico, eccita forti emozioni ed *accende* tutte le risposte fisiche associate alla paura ed alla difesa. Il fatto di essere in preda ad un forte eccitamento compenetra l'esperienza di adesso e va a raggiungere, nella coscienza, il ricordo esplicito dell'incidente automobilistico stesso. Senza l'eccitazione emotiva provocata dal sistema implicito, la memoria cosciente sarebbe emotivamente piatta. Sono la co-rappresentazione della memoria cosciente e la co-rappresentazione dell'eccitazione emotiva provata qui ed ora a conferire alla memoria cosciente lo specifico *sapore* emotivo. In queste co-rappresentazioni è coinvolta anche l'**amygdala**.

Stern C. E. & Passingham R.E., (1996) dimostrarono che nella Scimmia, ci sarebbe una stretta relazione tra corteccia frontale, **amygdala**, nucleus accumbens, **ippocampo** e corteccia

cingolata anteriore. Questo circolo regolerebbe le risposte emotive, in particolare quelle con una forte componente ansiosa. Analoghe connessioni nervose esisterebbero nella specie umana, finalizzate alla regolazione degli stati emotivi. Nei soggetti umani altamente creativi, queste connessioni sarebbero più forti ed è probabile che negli schizofrenici siano in parte compromesse.

L'ippocampo sarebbe inserito strutturalmente e funzionalmente in un unico sistema, quello limbico che comprenderebbe oltre a questo centro nervoso anche il cingolo, la corteccia olfattiva e l'amygdala. Moser E.I. et all., (2008) affermano che nella formazione ippocampale sarebbero presenti cellule di posizionamento facenti parte di un più ampio sistema, collegato alla memoria ed all'apprendimento. Inoltre, Gould E. et all., (1999) hanno trovato nell'**ippocampo** migliaia di neuroni di nuova formazione in soggetti umani adulti. Queste cellule neoformate sarebbero direttamente implicate nella costruzione della memoria associativa. All'interno dell'ippocampo, sono state rilevate speciali cellule indicate come *cellule grid* che facilitano il riconoscimento di posizione spaziale. Queste cellule indicherebbero la distribuzione degli oggetti del mondo esterno rispetto al posizionamento dell'individuo. Le *cellule grid* entrano nella costituzione di mappe ambientali basate sul movimento del soggetto, essendo ancorate a punti di riferimento esterni, ma persistenti nell'oscurità. Aramaki Yu et all. (2011) hanno evidenziato nel'ippocampo dei roditori alcune importanti funzioni implicate nella memoria spaziale. Tuttavia, la codificazione della memoria spaziale avverrebbe oltre che nell'ippocampo, anche in aree limitrofe come il giro paraippocampale, il giro fusiforme ed il precuneo di sinistra.

E' stato visto che alterazioni della concentrazione e dell'attività dopaminergica all'interno del sistema mesolimbico possono influenzare lo striato limbico, l'amygdala e le funzioni dell'ippocampo. Ciò ad indicare le strette correlazioni anatomiche e funzionali dell'asse ippocampo – amygdala all'interno delle numerose funzioni striatali. Inoltre, normali livelli di nor-epifedrina (NE) contenuta nel *nucleus accumbens*, regolano e modulano l'attività sia dell'amygdala che dell'ippocampo. A loro volta, la *substantia innominata* ed il *nucleus accumbens* a turno, inviano input alla neocortex e tramite questo circuito influiscono indirettamente sull'asse ippocampo – amygdala, regolando ed ordinando gl'impulsi verso le aree superiori della neocortex.

Tra l'altro, l'asse ippocampo – amygdala sarebbe uno speciale fulcro nel processo di rafforzamento delle proprie sensazioni e percezioni. Humprey N. (2007), dice che la percezione (il processo percettivo) senza la sensazione è un fenomeno anaffettivo. In assenza di sensazione, il soggetto pensa di avere un Sé diminuito.

Perché si trasformino in percezioni, le sensazioni devono essere integrate con dati mnemonici di passate esperienze (ad es. il piacere di voler guidare una bell'auto), sulla base di interessi predominanti (ad es. voler viaggiare comodi e raggiungere un dato luogo in breve tempo), in vista di un'azione da compiere (ad es. raggiungere presto la propria casa e rivedere moglie e figli). Tuttavia, siccome è impossibile distinguere il momento esatto in cui si vivono le diverse esperienze, si tende a parlare soltanto di percezioni, inglobando in queste anche le sensazioni. Il fisico teorico Heisenberg introduce il concetto aristotelico di *potentia* per indicare eventi con caratteri probativi, in contrasto con la realtà attuale. Per Heisenberg, il termine *attuale* non è attribuibile alla realtà assoluta, ma è relativo e riferibile a tutte le condizioni che rendono possibile l'esperienza umana. Le *potentia* sarebbero parte integrante del mondo (ne fanno sentire gli effetti e lo influenzano), pur non essendo classificabili tra le entità che lo compongono a pieno titolo. Le *potentia* aristoteliche sarebbero le componenti intrinseche di alcuni correlati neuronali come l'asse amygdala – ippocampo.

Ultimamente, *potentia* e *qualia* sono state introdotte sempre più di frequente nelle ricerche di neuro-psichiatria per fornire convincenti spiegazioni di molti degli aspetti della mente umana.

BIBLIOGRAFIA

- Aramaki YU et all: *Movement Initiation-Loked Activity of the Anterior Putamen Predicts Future Movement Instability in Periodic Bimanual Movement.* The Journal of Neuroscience, 31 (27): 9819 – 9823, (2011).
- Arnold Steven E. : *Cellular and molecular Neuropathology of the parahippocampal Region in Schizophrenia.* In : THE PARAHIPPOCAMPAL REGION, Acad. Sci. Vol. 911 : 275 – 292, (2000).
- Baron – Cohen S. : *An essay on autism and theory of mind.* Cambridge (MA) : MIT Press, (1995).
- Benes J.: *Animali e piante della preistoria.* Fabbri, Milano, (1992).
- Benes F.M., Beretta S.: *Amygdalo-entorhinal inputs to the hippocampal formation in relation to schizophrenia.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 911: 293 – 304, (2000).
- Ashton, N. : *Neurological and humoral control of blood pressure.* Anesthesia & intensive Care Medicine Volume : 8, Issue : 6, pagg. 221 – 226 – June, (2007).
- Benes F.M., Beretta S.: *Amygdalo-entorhinal inputs to the hippocampal formation in relation to schizophrenia.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 911: 293 – 304, (2000).
- Baykara Burak et all.: *Increased hippocampal volumes in lithium treated adolescentes with bipolar disorders: a structural MRI study.* Journal of Affective Disorders. Online 9 February, (2012).
- 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).
- De Bellis MD, Keshavan MS, Shifflett H, Iyengar S, Dahl RE, Axelson DA, Birmather B, Hall J, Moritz G, Ryan ND.: *Superior temporal Gyrus volumes in pediatric generalized anxiety disorder.* Soc Biol Psychiatry 48:51-57, (2000).
- Dziewatkowski J. et all.: *The temporal structures in aging – MRI and unbiased stereological studies.* Eur. J. Anat., 3 (2): 59 – 67, (1999).
- Dolan, R.J. : *Emotional processing in the human brain revealed through functional neuroimaging.* In (M.S. Gazzaniga, Ed.) : The New Cognitive Neurosciences, pp. 1115 – 1131. Champaign, Illinois : MIT Press, (2000).
- Dombrowski SM et all.: *Chronic hydrocephalus-induced hypoxia: increased expression of VEGFR-2+ and blood vessel density in hippocampus.* Neuroscience, 152, pagg. 346-359, (2008).
- Eichenbaum, H. & Otto, T.: *The hippocampus: What does it do?* Behavioral and Neural Biology n. 57, pp. 2-36, (1992).
- Eichenbaum, H., Otto, T. e Cohen, N. J.: *Two functional components of the hippocampal memory system.* Behavioral and Brain Sciences n. 17, pp. 449-518, (1994).
- Foland, L.C.: *Increased volume of the amygdala and hippocampus in bipolar patients treated with lithium.* Neuroreport, vol. 19 – Issue 2: 221 – 224, (2008).
- Franklin D.L., Luther F, Curzon ME. : *The prevalence of malocclusion in children with cerebral palsy.* Eur J Orthod 18(6):637-643, (1996).
- Fyhn Marianne et all.: *Spatial representation in the entorhinal cortex.* Science 305: 1258-1264, (2004).
- Galaburda, A.M., LeMay, M., Kemper, T.L., & Geschwind, N.: *Rigth – left asymmetries in the brain.* Science, 199 : 852 – 856, (1978).
- Galaburda AM, Rosen GD, Sherman GF: *Individual variability in cortical organization: its relationship to brain laterality and implications to function.* Neuropsychologia, 6: 529-546, (1990).

- Gallanger H.L. & Frith C.D.: *Functional imaging of “Theory of mind”*. Trends in Cognitive Sciences. Vol. 7, issue 2: 77 – 83, (2003).
- Giedd JN, Castellanos FX, Rajapakse JC, Kayser D, Vautuzis AC, Vauss YC, Hamburger SD, Gordon H.W., Corbin E.D., P.A. Lee: *Changes in specialised cognitive function following changes in hormone levels*. Cortex, 22: 399-415, (1995).
- Gloor P.: *Electrophysiological studies on the connections of amygdaloid nucleus in the cat*. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 7: 223 – 242, (1955).
- Gould E. et all.: *Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation*. Nature Neurosci., 2: 260 – 265, (1999).
- Heisenberg W.: *Physics and Philosophy*. Harper, New York, (1958).
- Hayward Nick M.E.A. et all.: *Elevated Cerebral Blood Flow and vascular density in the amygdala after status epilepticus in rats*. Biological psychiatry, vol. 484, Issue 1, pagg. 39 – 42, (2010).
- Herrick, C.J.: *The connections of vomeronasal nerve, accessory olfactory bulb and amygdala in amphibian*. The Journal of comparative Neurol., 213 – 280, vol. 53, (1921).
- Hudetz Antal G.: *Mathematical model of oxygen transport in the cerebral cortex*. Brain Res 817:75-83, (1999).
- Humphrey Nicholas: *Rosso*. Edizioni Indice - Torino, (2007).
- Ito Hiroshi, Iwao Kanno et all.: *Regional distribution of human cerebral vascular mean transit time measured by positron emission tomography*. NeuroImage: 19, 1163 – 1169, (2003).
- Jones E.G.: *Microcolumns in the cerebral cortex*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 97: 5019 – 5021, (2000).
- Kenneth C. Catania: *Natural born killer*. Le Scienze - Milano, giugno, (2011).
- Keri S, Antal A, Szekeres G, Benedek G, Janka Z.: *Spatiotemporal visual processing in schizophrenia*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 14 (2):190-196, (2002).
- Koehl M. et all.: *Age-dependent effect of prenatal stress on hippocampal cell proliferation in female rats*. European Journal of Neuroscience, Vol. 29, no. 3: 635 – 640, (2009).
- Lange G. & Irle E.: *Enlarged amygdale volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression*. Psychological Medicine, 34: 1059 – 1064, (2004).
- 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).
- Lanuza E. et all.: *Identification of reptilian basolateral amygdala: an anatomical investigation of the afferents to the posterior dorsal ventricular ridge of the lizard Podarcis hispanica*. Eur. Jour. Neurosci., Nov. 10 (11): 3517 – 3534, (1998).
- Lawrie S.M. et all.: *Structural and functional abnormalities of the amygdala in schizophrenia*. Am. N.Y. Acad. Sci., 985: 445 – 460, (2003).
- 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).
- Le Moal M.: *Historical approach and evolution of the stress concept: a personal account*. Psychoneuroendocrinology, 32 Suppl. 10: S3-9, (2007).
- Lever, C., Burton, S., Jeewajee, A., Wills, T. J., Cacucci, F., Burgess, N., O’keefe, J.: *Environmental novelty elicits a later theta phase of firing in CA1 but not subiculum*. Hippocampus 20 (2), 229-234, (2010).
- Lovick T.A., 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).

- Lynch, G., *Synapses, Circuits and the Beginnings of Memory*, MIT Press, Cambridge, (1986).
- MacLean, P. D.: *Psychosomatic disease and the « visceral brain »: Recent developments bearing on the Papez theory of emotion.* Psychosomatic Medicine, n. 11, pp. 338-353, (1949).
- MacLean, P. D.: *Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain).* Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, n. 4, pp. 407-418, (1952).
- MacLean, P. D.: *The triune brain, emotion and scientific bias, in The Neurosciences: Second Study Program*, a cura di E. O. Schmitt, Rockefeller University Press, New York, 1970, pp. 336-349. MacLean, P. D., *The Triune Brain in Evolution: Role in Paleocerebral Functions*, Plenum, New York, (1990).
- Madison, D. V.; Malenka, R. C. e Nicoll, R. A.: *Mechanisms underlying long-term potentiation of synaptic transmission.* Annual Review of Neuroscience, n. 14, pp. 379-397, (1991).
- Marinovic S. et all.: *Microvascular anatomy of the hippocampal formation.* Surg. Neurol., 37 (5): 339 – 349, (1992).
- Mathew Roy J. et all.: *Determinants of resting regional cerebral blood flow in normal subjects.* Biological Psychiatry, Vol. 21, Issue 10, pagg. 907 – 914, (1986).
- 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).
- Milner, B.: *Memory disturbances after bilateral hippocampal lesions in man*, in cognitive Processes and Brain, a cura di P.M. Milner ed S. E. Glickman, Van Nostrand, Princeton, (1965).
- Mishkin, M.: *Memory in monkeys severely impaired by combined but not separate removal amygdala and hippocampus.* Nature n. 273, pp. 297-298, (1978).
- Mishkin, M.: *A memory system in the monkey.* Philosophical Transactions of the Royal Society, Londra, Series B: Biological Sciences n. 298, pp. 85-95, (1982).
- Mishkin, M., Malamut, B. e Bachevalier, J.: *Memories and habits: Two neural systems*, in The Neurobiology of Learning and Memory, a cura di J. L. McGaugh, C. Lynch e N. M. Weinberger, Guilford, New York, (1984).
- Moser E.I. et all.: *Palace Cells, Grid Cells, and the brain spatial Representation system.* Nature Rev. Neurosci., 5: 361 – 372, (2008).
- Murray E.A & Bussey T.J.: *Perceptual mnemonic functions of the perirhinal cortex.* Trends in Cognitive Sciences.3: 142 – 151, (1999).
- Murray E.A.: *Memory for objects in non human primates.* In (M.S. Gazzaniga Ed.): The New Cognitive Neurosciences, pp. 753 – 763, Champaign, Illinois: MIT Press, (2000).
- Nadeau S.E. and Crosson B.: *Sub cortical aphasia.* Brain and language, 58: 355 – 402, (1997).
- Narr K.L. et all.: *Abnormal gyral complexity in first-episode schizophrenia.* Biol. Psychiatry. 55 (8): 859 – 867, (2004).
- Narr L.K., Bilder R.M., Luders E., Thompson P.M., Woods R.P., Robinson D., Szeszko P.R., Dimtcheva T., Gurbani M., and Toga W. A. : *Asymmetries of cortical shape: effects of handedness, sex and amygdala enia.* NeuroImage, 34, 939 – 948, (2007).
- Noda A. et all.: *Age-related changes in cerebral blood flow and glucose metabolism in conscious Rhesus monkeys.* Brain Res., 936: 73 – 81, (2002).
- Nopoulos P, Flaum M, O'Leary D, Andreasen N.: *Sexual dimorphism in human brain : evalutation of tissue volume, tissue composition and surface anatomy using magnetic resonance imaging.* Psychiatry Res 98,(1) :1-13, (2000).

- Nopoulos PC, Rideout D, Crespo-Facorro B, Andreasen NC.: *Sex Differences in the absence of massa intermedia in patients with schizophrenia versus healthy controls.* Schizophr Res 48(2-3):177-185, (2001).
- Obata T, Shishido F, Koga M, Ikehira H, Kimura F, Yoshida K.: *Three-vessel study of cerebral blood flow using phase-contrast magnetic resonance imaging : effect of physical characteristics.* Magn Reson Imaging 14(10):1143-1148, (1996).
- Ohinishi T. et all.: *Flusso sanguigno anormale nella regione cerebrale nel bambino autistico.* Brain, 123: 1838 – 1844, (2000).
- Ohl F. et all. : *Volumetric MRI measurements of the tree shrew hippocampus.* Journal of Neuroscience Methods, Vol. 88, Issue 2: 189 – 193, (May, 1999).
- Paleja M.: *Virtual human analogs to rodent spatial pattern separation and completion memory tasks.* Learning and Motivation, 42: 237 – 244, (2011).
- Poppenk J., Moscovitch, M.: *A hippocampal marker of recollection memory ability among healthy young adults: contributions of posterior and anterior segments.* Neuron, 72 (6): 931 – 937, (2011).
- Pruessner J.C. et all.: *Volumetry of Hippocampus and Amygdala with High-resolution MRI and Three-dimensional Analysis Software: Minimizing the Discrepancies between Laboratories.* Cerebral Cortex, vol. 10 (4): 433 – 442, (2000).
- Radanovic M, Scaff M.: *Speech and language disturbances due to subcortical lesions.* Brain Lang 84(3): 337-352, (2003).
- Ryuta Kawashima et all.: *The human amygdala plays an important role in gaze monitoring. A PET study.* Brtain, 122: 779 – 783, (1999).
- Robins NM, Chen CAN, Soni SD, Deakin JFW.: *Abnormal frontal erps during verbal fluency in schizophrenia.* Schizophrenia Res 29(1):108, (1998).
- Rudy, J.W. & Sutherland, R.J. : *Configural and elemental associations and the memory coherence problem.* Journal of Cognitive Neuroscience, 4 (3) : 208 – 216, (1992).
- Sakai KL, Hashimoto R, Homae F.: *Sentence processing in the cerebral cortex.* Neurosci Res 39(1) : 1-10, (2001).
- Sallet PC, Elkis H, Alves TM, Oliveira JR, Sassi E, Carpi de Castro C, Busatto GF, Gattaz WF.: *Rightward cerebral asymmetry in subtypes of schizophrenia according to Leonhard's classification and to DSM-IV : a structural MRI study.* Psychiatry Res 123(1):65-79, (2003).
- Sarter Martin: *The substantia innominata remains incognita: pressing research themes on basal forebrain neuro anatomy.* Brain Struct. Funct., 213: 11 – 15, (2008).
- Semendeferi K, Damasio H.: *The brain and its main anatomical subdivisions in living hominoids using magnetic resonance imaging.* J. Human Evol 38(2): 317-332, (2000).
- Simple W.E. et all.: *Higer brain blood flow at amygdala and lover frontal cortex blood flow in PTSD patients with comorbid cocaine and alcohol abuse compared with normals.* Psychiatry, 63 (1): 65 – 74, (2000).
- Shahin A.J. et all.: *Brain oscillations during semantic evalutation of speech.* Brain and cognition, 70: 259 – 266, (2009).
- Shin Lisa M. et all.: *Regional Cerebral Blood Flow in the Amygdala and Medial Prefrontal Cortex During Traumatic Imagery in Male and Female Vietnam Veterans With PTSD.* Arch. Gen. Psychiatry, Vol. 61, (2004).
- Shin Lisa M. et all.: *Amygdala, Medial Prefrontal Cortex, and Hippocampal Function in PTSD.* Ann. Acad. Sci. 1071: 67 – 79, (2006).
- Shipaman S. L. & Astur R. S.: *Factors affecting the hippocampal BOLD response during spatial memory.* Behavioural Brain Res., 187: 433 – 441, (2008).
- Slater, E. & Beard, A. W.: *The schizophrenia-like psychoses of epilepsy. I. Psychiatric aspects.* British Journal of Psychiatry, 109, 95-150, (1963).

- Smeets W.J. et all.: *Evolution of the basal ganglia: new perspectives through a comparative approach*. Jour. Anat., 196 (4): 501 – 517, (2000).
- Squire, I.R. & Zola, S.M.: *Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems*. Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A., 93: 13515 – 13522, (1996).
- Stern C.E. & Passingham R.E.: *The nucleus accumbens in monkeys (Macaca fascicularis): II. Emotion and motivation*. Behavioural Brain Research, 75: 179 – 193, (1996).
- Suzuki W.A.: *Neuroanatomy of the monkey entorhinal, perirhinal and parahippocampal cortices: Organization of cortical inputs and interconnections with amygdala and striatum*. The Neurosciences, Vol. 8: pagg. 3 – 12, (1996).
- Szabo Kristina et all: *Hippocampal Lesion Patterns in Acute Posterior Cerebral Artery Stroke, Clinical and MRI Findings*. Stroke, 32: 1323 – 1329, (2001).
- SZYCIK G.R. et all.: *Audiovisual integration of speech is disturbed in schizophrenia: an MRI study*. Schizophrenia res., 110 (1 – 3): 111 – 118, (2009).
- Tabuchi E, Ono T, Nishijo H, Endo S, Kuze S.: *Ischemic neuronal damage specific to monkey hippocampus; histological investigation*. Brain Res Bull 37(1):73-87, (1995).
- Tamaki Takeuchi & Sugita Shoei: *Histological Atlas and Morphological Features by Staining in the Amygdaloid Complex of the Horse, Cow and Pig*. Journal of Equine Science, Vol. 18, No. 1, pagg. 13 – 25, (2007),
- Tardy CH, Allen MT.: *Moderators of cardiovascular reactivity to speech: discourse production and group variations in blood pressure and pulse rate*. Int J. Psychophysiol. 29:247-254, (1998).
- 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).
- Tillfors M., Furmark T., Marteinsdottir I., Fischer H., Pissiota A. et all.: *Cerebral blood flow in subjects with social phobia during stressful speaking tasks: a PET study*. Am. J. Psychiatry, 158 (8): 1220 – 1226, (2001).
- Vermetten E. et all.: *Hippocampal and Amygdalar Volumes in patients with Identity Disorder*. The Am. Jour. of Psychiatry, 163: 630 – 636, (2006).
- Wills, T. J., Cacucci, F., Burgess, N., O'keefe, J.: *Development of the hippocampal cognitive map in preweanling rats*. Science 328 (5985), 1573-1576, (2010).
- 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).
- Woolard A.A. & Heckers S.: *Anatomical and functional correlates of human hippocampal volume asymmetry*. Psychiatry Res. 26, (2012).
- Ze Wang, Maria Fernández – Seara et all.: *Assessment of functional development in normal infant brain using arterial spin labeled perfusion MRI*. NeuroImage. 39, 973 – 978, (2008).
- Zeal Arnold A. et all.: *Microsurgical anatomy of the posterior cerebral artery*. Journal of Neurosurgery, Vol 48, No 4, pagg. 534 – 559, (1978).
- Zola S.M. et all.: *Impaired recognition memory in monkeys after damage limited to the hippocampal region*. J. Neurosci. 20: 451 – 463, (2000).

FINE

Giuseppe Costantino Budetta - Via Lago Lucrino, 24 – 80147 – Napoli. Tel: 081/5960135; 340/5969441 - Mail: giuseppe.budetta@alice.it