

# CIRCOLAZIONE SANGUIGNA E LINFATICA CEREBRALE

**Giuseppe C. Budetta**

**Key words: Blood brain pressures, cerebral blood flow.**

## Premessa.

Solo nell’Uomo l’arteria carotide comune di sinistra si origina direttamente dall’arco aortico. La difformità emodinamica dei due lobi cerebrali potrebbe correlarsi all’asimmetria interemisferica ed alla diversa concentrazione neuronale, molto accentuata nella specie umana.

Il cervello umano non è una struttura compatta, un tipo di tessuto omogeneo, ma un sistema in costante dinamismo ed oscillante in un equilibrio instabile. L’esempio di uno dei fondatori della cibernetica, W. Ross Ashby, può aiutarci nella comprensione di alcuni aspetti fisiologici del cervello umano: un funambolo può restare in equilibrio solo compiendo dei continui movimenti irregolari con l’asta nelle mani. Lo stesso vale per un ciclista che per non cadere fa piccoli aggiustamenti col manubrio. Impedendo al funambolo i continui e disordinati aggiustamenti se ne ostacolerebbe l’equilibrio e se ne provocherebbe la caduta.

Chamberlain S.R. et all. (2011), dimostrano che negl’individui affetti da schizofrenia in modo inspiegabile, il tasso di sincronizzazione delle reti neuronali cerebrali è più accentuato rispetto ai soggetti sani. L’accentuata sincronizzazione non sarebbe dovuta alla densità della rete d’interconnessione cerebrale, ma alla sua diffusa riduzione. In un cervello normale, la rete d’interconnessione tra i neuroni ha HUB (nodi di connessione) ha fitti collegamenti intra ed inter-emisferici. Le reti d’interconnessione sono state indicate anche come *small world* ed il loro funzionamento ha il cardine negli HUB. Le reti *small worlds* darebbero una rapida elaborazione delle informazioni e gli HUB ne incrementerebbero la funzionalità. Negli schizofrenici, in correlazione con il ridimensionamento delle reti d’interconnessione e degli HUB, la circolazione sanguigna cerebrale avrebbe sostanziali peculiarità, molto più vicine a quella di alcuni primati (gli orango) che alla media della umana.

Tra gli emisferi cerebrali umani, esistono differenze a cominciare dal rispettivo volume, fino ai parametri della velocità del flusso sanguigno, come nel presente saggio sarà esposto. La geometria vascolare di alcune arterie cerebrali regola nell’immediato la corretta emodinamica locale e preserva, invece di eliminarle, le differenze di velocità e di pressione sistolica tra i due emisferi encefalici. Tuttavia, come il ciclista ed il funambolo necessitano rispettivamente di una strada scorrevole e di una corda robusta e sicura, così l’emodinamica cerebrale deve avere parametri generali costanti, sia pur con minime variazioni nelle specifiche aree neuronali, a seconda del loro grado di attivazione, della loro vastità e complessità. E’ probabile che per questi motivi, la connettività interemisferica sia più accentuata nell’Uomo che negli altri primati. Nell’Uomo, le asimmetrie del cervello sono più marcate rispetto agli altri mammiferi, compreso i primati e la connettività interemisferica, quella tramite il corpo calloso è più rilevante. Nella sindrome schizofrenica, c’è una ridotta connessione tra i due emisferi cerebrali, in riferimento alle fibre trasversali del corpo calloso.

Finalità della ricerca. Questo studio di anatomia comparata e di fisiologia sottolinea alcuni fattori fisici di regolazione della pressione sanguigna intracranica, fondamentali per la prevenzione di numerose patologie neuro degenerative. La geometria vascolare cerebrale contrasta i bruschi cambiamenti di pressione idrostatica del flusso sanguigno, in particolare nei rapidi movimenti di flesso-estensione del busto e nelle rotazioni in alto ed in basso della testa. Questi movimenti aggiungono energia cinetica al flusso sanguigno cerebrale. Non solo da svegli, ma anche nel sonno, speciali dispositivi anatomici regolano localmente il flusso sanguigno cerebrale e concorrono a mantenere costanti i seguenti quattro parametri: fluido cerebro – spinale, flusso e volume sanguigno cerebrale, pressione intracranica e pressione di perfusione cerebrale. Pertanto ho voluto

approfondire i dispositivi vascolari, implicati nell'emodinamica cerebrale e finalizzati al mantenimento delle relative costanti fisiche in modo immediato. Nel cervello e cervelletto, la pressione idrostatica sanguigna è il principale fattore che dalle arteriole capillari, pre-capillari e dai capillari fa fuoriuscire elettroliti, acqua e sostanze nutritive verso i tessuti circostanti. Alterazioni anche minime, ma frequenti degli indici di pressione idrostatica si ripercuotono sul corretto funzionamento pre-capillare e capillare, nonostante la funzione protettiva della barriera ematoencefalica. Nei mammiferi in molti distretti corporei come in quello cerebrale, arterie e vene sono affiancate. Nel collo, negli arti anteriori e posteriori, grossi fasci vascolo nervosi sono avvolti tutti insieme da una comune guaina. Spesso il percorso di un'arteria (sacclavia, ascellare, femorale, poplitea) è compreso tra due vene satelliti con specifica ubicazione spaziale, una interna ed una esterna all'arteria di accompagnamento. Anatomici come Barone R.(1983), Testut L, Latarjet A. (1966), riportano i numerosi fasci artero – venosi del corpo umano ed animale alla tendenza dei rami vascolari e nervosi ad occupare il minor spazio possibile e conferendo la minore percorrenza al flusso sanguigno (o nervoso) al loro interno. I fisiologi Rindi G, Manni E. (1987), accennano ad eventuali scambi termici tra arterie e vene affiancate, dove il sangue ha senso centrifugo nelle prime e centripeto nelle seconde. Altri Autori come Randall, Burgren e French (1999), sostengono l'importanza di meccanismi vasomotori nel controllo delle variazioni di pressione sanguigna, per esempio nelle arterie del collo e della testa di Giraffa. Il presente lavoro chiarirebbe alcuni punti controversi in riguardo ai fattori fisici che regolano in particolare l'emodinamica cerebrale. Il comune percorso delle arterie e vene cerebrali sarebbe un importante fattore fisico di regolazione della circolazione sanguigna, contenendo la pressione idrostatica eccessiva, proteggendo il tessuto nervoso ed assicurando un costante apporto di ossigeno ai neuroni. Il passaggio dell'ossigeno verso i tessuti avviene per differenza di tensione parziale, sensibile ai cambiamenti della pressione idrostatica del sangue. La barriera ematoencefalica non contrasta l'eccessiva pressione idrostatica del sangue arterioso per un periodo prolungato, Gillian L. A., (1974) e Gillian L. A.D., (1976).

La fisiologia del cervello si basa sulla stretta correlazione tra flusso sanguigno regolare e l'intrinseca attività metabolica, conseguenziale all'attivazione neuronale: coppia flusso-metabolismo. Nell'intero cervello, il trasporto di acqua e soluti dal sangue ai neuroni e viceversa attraverso la parete endoteliale dei capillari avviene in minima parte per micro pinocitosi ed in misura preponderante che in altri distretti, tramite gradienti ottimali di pressione idrostatica.

La pressione idrostatica all'estremità arteriosa dei capillari cerebrali determina il passaggio dell'acqua e dei soluti organici ed inorganici dal sangue ai tessuti. Il transito inverso in corrispondenza dell'estremità venosa dei capillari è dovuto alla maggiore pressione osmotica sanguigna, rispetto ai liquidi tissutali. In questo caso, le proteine ematiche disciolte nel plasma hanno un ruolo fondamentale, mantenendo una pressione osmotica un poco più elevata rispetto a quella dei liquidi interstiziali. Ci sarebbe una diretta correlazione tra i principali parametri della pressione sanguigna cerebrale ed alcune patologie neurodegenerative dell'invecchiamento come il disturbo cognitivo, l'Alzheimer ed il morbo di Parkinson.

Il presente saggio di anatomia e di fisiologia comparata riassume alcuni miei precedenti studi, avendovi aggiunto nuovi argomenti ed approfondito altri. L'anatomia, la fisiologia comparata e l'anatomia topografica si basano sulla descrizione e comparazione strutturale e funzionale di organi ed apparati del corpo umano ed animale. Ho intercalato nel saggio numerose figure e disegni da me effettuati ed ho aggiunto immagini, estrapolate anni fa, da ricerche e testi di autori stranieri. Ho diviso l'elaborato in cinque parti, ognuna delle quali comprende vari paragrafi:

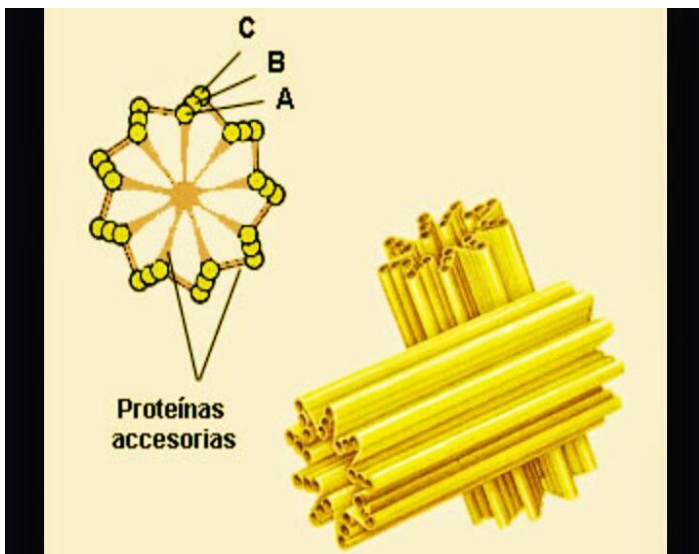
**PRIMA PARTE.** L'emodinamica alla base cranica nei mammiferi, compreso l'Uomo.

**SECONDA PARTE.** L'emodinamica del poligono di Willis e delle reti mirabili encefaliche.

**TERZA PARTE.** Le tre similitudini della fisica, applicate alla geometria vascolare cerebrale.

**QUARTA PARTE.** Le differenze emisferiche nell'Uomo e l'omeostasi di Monro – Kellie.

**QUINTA PARTE.** Il nuovo sistema linfatico di Nedergaard & Goldman: i punti controversi.



Le tre similitudini della fisica, descritte in miei precedenti studi sull'emodinamica renale e sulla circolazione sanguigna sistemica, saranno qui riproposte a proposito della sovrapposizione spazio – temporale dei poligoni di Willis (arterioso e venoso), dei sistemi vascolari artero - venosi, oltre ai meccanismi fisici finalizzati alla riduzione dell'energia cinetica del flusso sanguigno nel cervello ed in altri distretti corporei. E' probabile che la similitudine geometrica, implicando un rapporto costante (scala di riduzione delle lunghezze) tra strutture microscopiche circa

la loro disposizione nello spazio tridimensionale, sia applicabile perfino alle macromolecole della vita come il DNA e l'RNA. La scala di riduzione delle lunghezze sembra evidente quando una cellula eucariote si divide in due cellule figlie (mitosi): fuso mitotico (microtubuli polarizzati), centrosoma (la peculiare disposizione spaziale dei suoi centrioli) ed i vari cinetocori, come la precedente figura mostra. Sarebbe valida anche la terza delle tre similitudini della fisica, quella dinamica: l'aggancio tra cromosoma e fuso mitotico a livello dei cinetocori, avviene con una specifica soglia di forza elettro-magnetica, essendoci un rapporto costante tra le forze elettromagnetiche. Questo rapporto costante si indica con **F**.

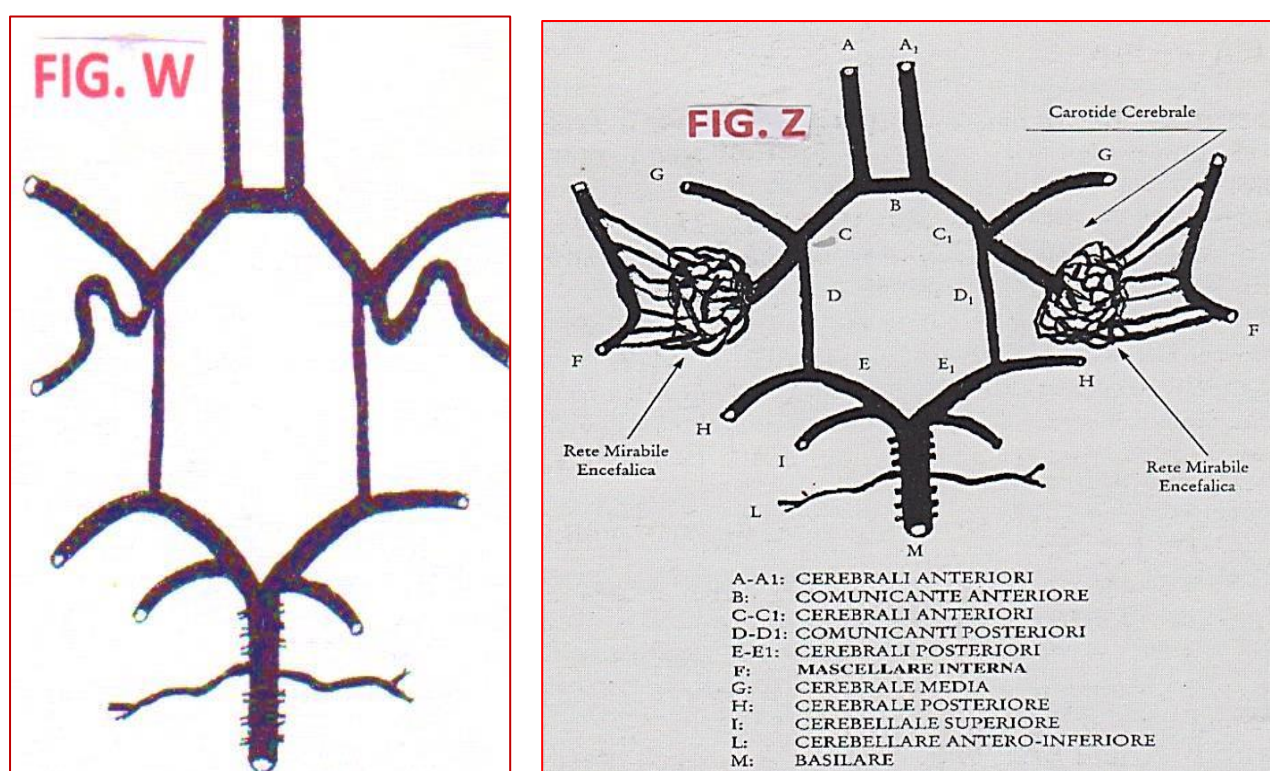
La funzione dei cinetocori (ce ne sono due per ogni centromero) è di agganciarsi ai microtubuli del fuso mitotico quando la cellula si divide. In questo modo i cromosomi si allineano correttamente all'equatore del fuso, e tramite la trazione dei microtubuli, che si accorciano depolimerizzandosi nella zone vicine al centriolo, i cromatidi fratelli vengono ad essere separati e trascinati ai due poli opposti della cellula.

Essendo la mitosi regolata in gran parte da fenomeni eletto-magnetici, la similitudine fisica di tipo geometrico sarebbe inclusa nella stessa natura dell'elettromagnetismo nella sua generalità, nei suoi fondamenti e infima intensità.

## PARTE PRIMA

Mammiferi col solo poligono di Willis alla base cranica e mammiferi con poligono di Willis e reti mirabili encefaliche.

Nei mammiferi, alla base cranica c'è il poligono di Willis, presente anche in specie molto antiche come i rettili e gli anfibi. Nei ruminanti e nei cetacei, alla base cranica oltre il poligono di Willis, tra cuore e cervello c'è una estesa rete mirabile che previene gli eccessi di pressione idrostatica del sangue. L'Elefante e la Giraffa pur essendo ruminanti e pur avendo estere reti mirabili encefaliche, si discostavano dallo schema generale che andavo delineando. Sia l'Elefante che la Giraffa di rado portano la testa al di sotto della base cranica. L'Elefante usa la proboscide per bere. La Giraffa è impossibilitata a flettere molto in basso il collo ed evita spesso di tenere la testa al di sotto della base cardiaca. In effetti, le reti mirabili encefaliche contrastano non solo la pressione sistolica elevata a livello cerebrale, uniformando l'emodinamica tra splanco-cranio e neuro-cranio, ma sono correlate anche alle modificazioni vascolari correlate all'incremento volumetrico del rumine dopo lo svezzamento, quando si sviluppano le arterie ruminali. Nei ruminanti, Elefante e Giraffa compresi, nei primi tempi di vita extra-uterina, il rumine ha un volume inferiore allo stomaco ghiandolare (abomaso) e solo in questo periodo, le reti mirabili encefaliche sono quasi del tutto assenti. La pressione ematica generale ha influenza immediata sulla velocità sanguigna intracranica, come avevano già rilevato Grubhofer G. et all., (1999).



Nella figura W, è disegnato il solo poligono di Willis che poggia sulla base cranica. Nella successiva (fig. Z), c'è il poligono di Willis affiancato da reti mirabili encefaliche. Nell'Uomo, primati, Cavallo (equini) e Coniglio (lagomorfi) è presente solo il poligono di Willis, come anche in specie antiche come i rettili e gli anfibi. Nel Cavallo, il poligono di Willis è servito da un'arteria carotide interna esile, quasi una collaterale della carotide esterna. In altre specie, come i ruminanti, i carnivori ed i cetacei, il poligono di Willis è affiancato da estese reti mirabili. Nel Delfino come negli altri cetacei, frapposte tra cuore e sistema nervoso centrale, esistono sette reti mirabili

originate da oltre 800 arterie afferenti. Per Vogl A.W. et al. (1981 e 2005), le reti mirabili dei delfini sarebbero delle strutture polifunzionali collegate tra l'altro, all'abilità del tuffo.

Nei ruminanti, l'arteria oftalmica interna attraversa la peri-orbita, passa tra i muscoli oculomotorio laterale e retto dorsale, originando una piccola rete mirabile oftalmica, oltre la quale si riforma come arteria unica. Nelle vicinanze del foro etmoidale, questo ramo formatosi dalla rete mirabile oftalmica si divide subito dopo in due branche: l'arteria etmoidale che si comporta come negli equini e l'arteria frontale che si distribuisce alla mucosa del seno frontale ed alla pelle della stessa regione. La rete mirabile oftalmica è presente oltre che nei ruminanti, anche nel suino. Da essa, provengono i rami per il bulbo oculare e la retina: *arteria centrale della retina*. Nel Bovino, la rete mirabile encefalica si ricollega ad una seconda rete arteriosa, alimentata sia dall'arteria condilare, sia dal ramo spinale dell'arteria vertebrale. Questa rete è allogata nella doccia basilare dell'atlante ed indicata come *rete mirabile epidurale caudale*. Nel Bovino, sono dunque presenti quattro reti mirabili encefaliche:

- 1. Rete mirabile encefalica epidurale rostrale.**
- 2. Rete mirabile encefalica chiasmatica.**
- 3. Rete mirabile oftalmica.**
- 4. Rete mirabile encefalica caudale.**

Dalla rete mirabile encefalica epidurale rostrale, si originano due o tre vasi che confluendo tra loro formano un unico tronco: l'arteria carotide cerebrale. Dopo un breve percorso, questo grosso vaso si divide nelle due comunicanti, anteriore e posteriore del circolo di Willis. Posteriormente, il circolo di Willis riceve un altro grosso vaso che è l'arteria basilare.

E' da notare che nelle specie dove l'arteria mascellare interna sostituisce la carotide interna, c'è più diversificazione in riguardo ad alcuni annessi facciali o frontali, come corna e proboscide.

In prossimità del corpo dello sfenoide, l'arteria mascellare interna dà origine alle arterie generatrici la rete mirabile, una delle quali è caudale ed attraversa il foro ovale. Le altre formano il gruppo rostrale, penetrando nella cavità cranica dal foro orbito-rotondo. Alcuni di questi rami si originano dall'arteria buccale e perfino dall'oftalmica esterna. Dalle arterie generatrici la rete mirabile, si organizza una vasta trama vascolare di medio e piccolo calibro, ai lati dell'ipofisi. Diramazioni trasversali di tale rete passano accanto al chiasma dei nervi ottici, collegando le reti mirabili dei due versanti e formando la rete mirabile epidurale chiasmatica. L'arteria oftalmica interna si origina dalla rete epidurale chiasmatica, ma nelle specie col solo poligono di Willis lo stesso vaso proviene dalla cerebrale rostrale.

Edelman (1972), evidenziò che le reti mirabili encefaliche sono arteriole di 0,1 – 0,40 mm e si comportano come arterie periferiche con immediata vasocostrizione, in risposta alla nor-epifedrina. I vasi delle reti mirabili encefaliche sono dunque di piccolo calibro, hanno una estesa componente di muscolatura liscia e rispondono attivamente alle condizioni d'ipossia ed ipercapnia.

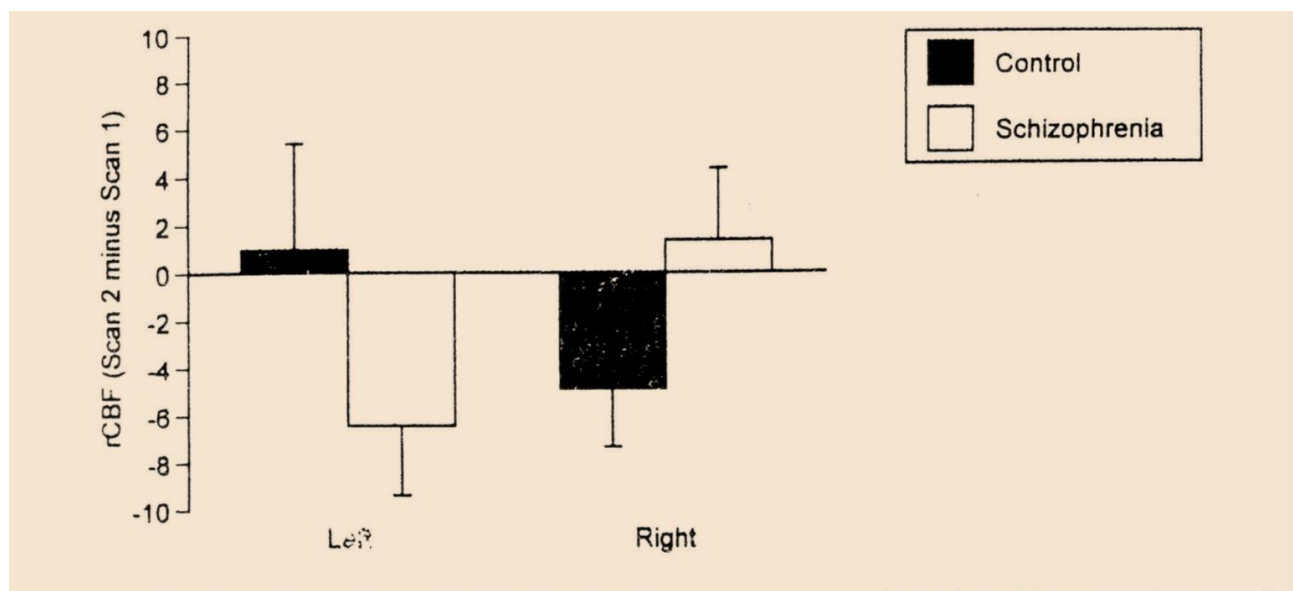
Nell'individuo normale, la somma del volume cranico, del fluido cerebro spinale (CSF) e del volume di flusso sanguigno intracranico è costante. Nella cavità cranica, incrementi volumetrici in uno dei tre scomparti possono essere compensati da decrementi volumetrici nei restanti. C'è aumento della pressione intracranica (ICP) nei casi in cui i decrementi immediati non avvengano. Nell'Uomo intorno ai cinque anni, la stabilizzazione del flusso sanguigno encefalico favorirebbe l'incremento della densità sinaptica, in particolare nella neocortex. Peculiari strutture anatomiche di regolazione emodinamica, oltre a sostanze chimiche specifiche, mantengono costanti i seguenti parametri: fluido cerebro spinale, flusso e volume sanguigno cerebrale, pressione intracranica (ICP).



Su alcune patologie relazionata all'emodinamica cerebrale. Alterazioni dell'emodinamica cerebrale starebbero alla base dei sintomi dell'autismo. Nella specie umana, alterazioni di CBFr potrebbero compromettere la normale corticogenesi, in particolare nei lobi frontali intorno ai cinque anni di età. Takashi Ohnishi et al. (2000) rilevarono il quoziente di perfusione cerebrale in ventitré ragazzi autistici, mediante la tomografia computerizzata ad emissione di positroni. Nei soggetti autistici, c'era una stretta correlazione tra alterazioni del flusso sanguigno cerebrale regionale (CBFr) e la sintomatologia legata all'autismo. Il CBFr risultava alterato bilateralmente nell'insula, nel giro temporale superiore e nella corteccia prefrontale sinistra. Nelle stesse regioni, c'erano indici di perfusione cerebrale alterati. Anomalie nelle regioni frontali e temporali in soggetti autistici sono evidenti anche mediante EEG e SPECT. Negli autistici, Dawson G. e coll. (1995) hanno rilevato quadri anomali di EEG nelle regioni frontali e temporali. Con la SPECT, George MS et al. (1992), Mountz JM et al. (1995), hanno dimostrato l'esistenza nei soggetti autistici di anomalie nelle omologhe regioni frontali e corticali. Oscillazioni di velocità sanguigna nelle arterie cerebrali medie, con una incidenza del 15% - 35 %, si verificano negli individui affetti da schizofrenia, Lee J.M. et al. (1999).

Heckers S. et al. (2002), effettuarono test visivi su soggetti schizofrenici, paragonati a gruppi di controllo normali, sottoposti agli stessi test. Le variazioni di flusso sanguigno cerebrale furono rilevate con la MRI. Negli schizofrenici, i risultati evidenziarono importanti indici di asimmetria emisferica inversa nell'elaborazione delle informazioni sensoriali. Negli schizofrenici, c'era un chiaro incremento del flusso sanguigno cerebrale nell'emisfero destro ed un decremento nel sinistro. L'opposto accadeva nel gruppo di controllo, fatto di persone normali. Per Heckers, negli schizofrenici la **corteccia associativa** parieto-temporo-occipitale (giro angolare area 39 di Brodman), implicata nella produzione del linguaggio avrebbe un elevato decremento di flusso sanguigno. Nello Scimpanzé, Brozoski T.J. et al. (1976), evidenziò delle analogie con gli schizofrenici in alcuni centri della corteccia associativa. Brozoski vide che la riduzione della dopamina in un'area circoscritta della **corteccia associativa** causava un indebolimento nelle abilità spaziali con un grado di gravità simile all'asportazione della stessa area.

**Tab. Ω - Heckers, (2002).**

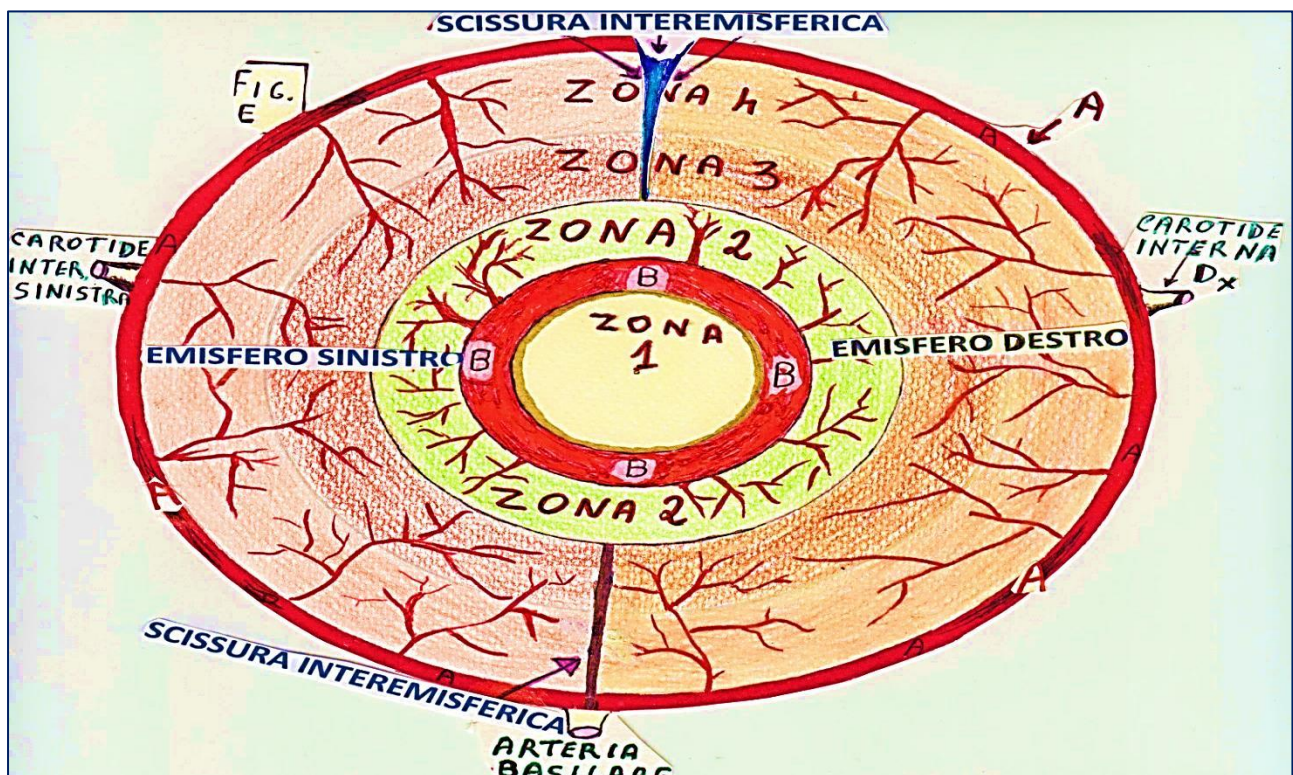


Le analogie emodinamiche nella corteccia associativa tra schizofrenici (centri del linguaggio) e corteccia associativa (scimpanzé) dei centri specializzati nella discriminazione spazio-temporale, si possono così sintetizzare:

**Decremento di flusso sanguigno (schizofrenici) ↔ riduzione di dopamina (scimpanzé).**

Il punto focale della regolazione emodinamica cerebrale. Nei mammiferi, compresi gli acquatici, il cranio è all'apice del corpo, come una stazione ricevente le sensazioni, per lo più visive ed olfattive del mondo circostante. In molte specie di animali a livello cranico, ci sono anche gli organi per la prensione degli alimenti e data la compattezza ed estensione dei frontali, anche la funzione di difesa - offesa. Nell'Uomo, il neuro-cranio è nella parte più elevata del corpo e a differenza degli altri mammiferi compreso i primati, ha un volume molto maggiore di quello facciale.

Allogato nell'ampia cavità cranica, il cervello umano è circa il 2% della massa corporea e pesa in media 1360 gr. Tuttavia, le cellule cerebrali consumano il 20 -25% dell'energia corporea totale. La pre-ipofisi e l'ipotalamo sono le parti del cervello dove la circolazione arteriosa è più veloce ed uniforme sul versante destro e su quello di sinistra. Il disegno da me medesimo elaborato schematizza le circolazione cerebrale e le quattro zone neuronali da essa irrorate, **fig. E**.



### **Alterazioni vascolari nella zona 2**



**Aree d'ischemia in alcuni distretti dello striato e del talamo**



**Comparsa di patologie collegate allo striato ed al talamo.**

In riguardo alle zone 1 e 2, Ford J.M. (2005) trovò significativi ritardi nelle risposte di attivazione emodinamica negli schizofrenici. Le aree cerebrali coinvolte in tali ritardi erano i gangli basali, il talamo e la corteccia cingolata anteriore.

Nella **fig. E**, le anastomosi arteriose tra la zona 2 e 3 sono quasi del tutto inesistenti. E' da sottolineare che le arterie cerebrali sono di tipo terminale, come quelle del cuore e dei reni. Nell'emodinamica cerebrale umana, si possono distinguere quattro aree, (**fig. E**):

- L'area 1 ha la più alta velocità circolatoria.
- La zona 2 ha vasi arteriosi con velocità sanguigna un poco meno elevata.
- Le aree "corticali" 3 e 4, con velocità circolatoria meno sostenuta, rispetto alle precedenti.

- La velocità del flusso sanguigno arterioso è più accentuato nell'emisfero cerebrale sinistro rispetto al controlaterale, in particolare le aree servite dalla cerebrale media corrispondente.
- In base alla velocità del flusso sanguigno cerebrale, si può fare la seguente comparazione:

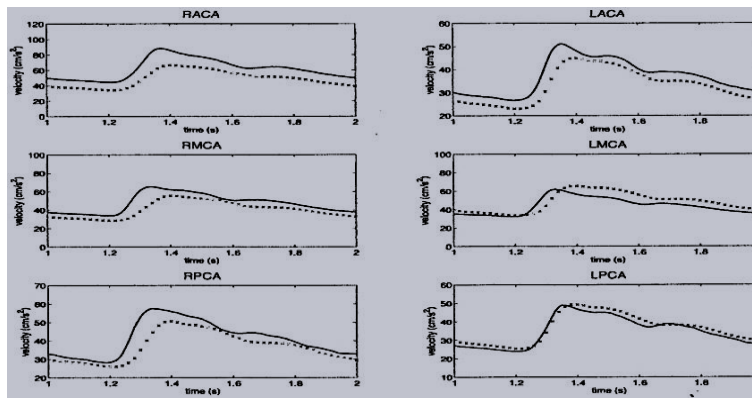
**Area 1 > Area 2**

**Area 2 > Area 3**

**Area 3 > Area 4**

- Importanti differenze emodinamiche, come in seguito sarà esposto nei dettagli, esistono tra i due emisferi. La maggiore uniformità circolatoria interemisferica è presente solo nell'area 1, dove c'è anche la maggiore velocità di flusso ematico.

Lo schema (**fig.E**), riporta i tre tronchi arteriosi che irrorano l'encefalo: le due arterie carotidi interne (di destra e di sinistra) e la basilare. Provenienti dal collo, le carotidi interne penetrano nel cervello dalla base cranica. Nell'Uomo, le arterie carotidi interne hanno in media un diametro di 6,2 cm. Il loro volume è esattamente proporzionale allo sviluppo del cervello, come Testut & Lamariet affermano nel loro trattato di Anatomia umana. Nella parte postero inferiore del neurocranio, l'arteria basilare ascende lungo il canale neurale – essendosi formata nella sua estremità superiore – ed entra nel cranio per il grande foro occipitale. Le tre arterie – le due carotidi e la basilare – convergono nel Poligono di Willis, al di sotto del cervello. Nello schema (**fig.E**), ho eseguito una serie di cerchi concentrici al di sotto dei quali c'è sia il percorso delle tre arterie in questione, sia il Poligono di Willis. Avendo dovuto semplificare, non mi è stato possibile indicare il percorso intracranico delle due carotidi interne e della basilare, nascoste dalla serie dei cerchi concentrici. Per lo stesso motivo, manca anche il poligono di Willis. Il cerchio più esterno, colorato in rosso ed indicato con **A**, illustra il flusso sanguigno delle principali arterie cerebrali che nascono dal poligono di Willis e che dalla periferia penetrano nei lobi cerebrali. Devault K. (2008) in uno studio sistemico sulle velocità medie di flusso sanguigno nelle principali arterie che si originano dal poligono di Willis rileva le seguenti differenze, dal grafico qui di seguito evidenziate.



**RACA:** arteria cerebr. ant. destra.

**LACA:** a. cerebrale ant. sinistra.

**RMCA:** a. cerebrale media destra.

**LMCA:** a. cer. media sinistra.

**RPCA:** a. cerebrale post. destra.

**LPCA:** a. cerebrale post. sinistra.

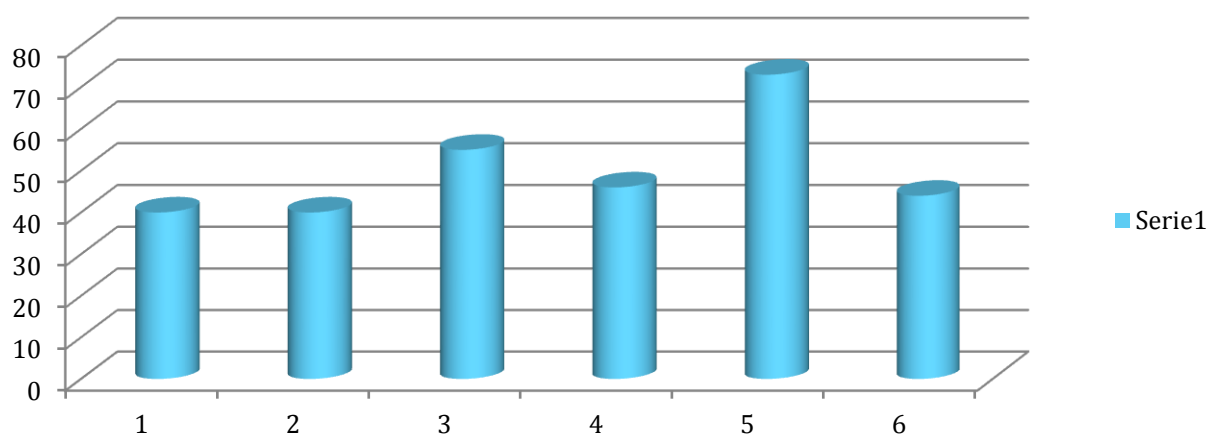
Nel poligono di Willis, i picchi di velocità sistolica (PSV) e diastolica (PED) tendono a decrescere con l'avanzare dell'età. Al contrario, tendono ad aumentare i valori dell'indice di resistenza (RI) e pulsatile (PI). L'arteria cerebrale media ha un diametro di 2 – 4 mm e provvede all'apporto sanguigno per l'80% dell'intero emisfero cerebrale. Il picco di velocità sistolica (PSV) è di 100 – 110 cm/sec. La velocità diastolica (EDV) è 45 – 50 cm/sec. Tra le arterie intracraniche la cerebrale media ha il flusso sanguigno con la massima velocità. Nell'organismo umano, la velocità media del flusso sanguigno è di 65/70 cm/sec.

Importanti arterie, ciascuna con diversa velocità sanguigna (correlata al calibro vasale, cioè al raggio del vaso), si originano nel tratto intracranico della carotide interna, oppure dai vari segmenti del poligono di Willis. Esse sono:



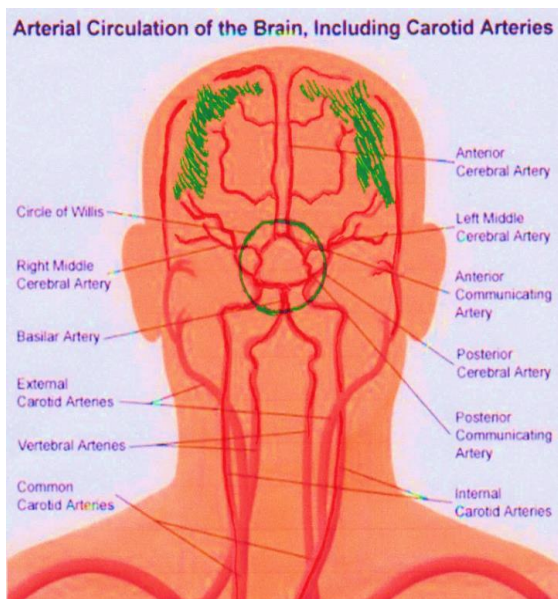
1. Arterie striate laterali: si originano dalla carotide interna. La velocità media del flusso sanguigno al loro interno è di 40 cm/sec.
2. Arterie striate anterolaterali, con velocità di flusso di 40cm/sec.
3. Arterie striate anteromediali che si originano dalla cerebrale anteriore e si distribuiscono al tratto ottico ed al rostro. La velocità media di flusso al loro interno è di 50-60 cm/sec.
4. Arterie postero-mediali, si staccano dalla comunicante posteriore: 42-53 cm/sec.
5. Arterie talamo-perforanti che si originano dalla cerebrale posteriore 66-81 cm/sec.
6. Arterie talamo-genicolate, derivano dalla cerebrale posteriore. Alcuni rami di queste arterie irrorano lo splenio del corpo calloso: 42 – 47 cm/sec.

**Velocità sanguigna in cm/sec: 1) arterie striate lat. 2) a. striate antero later. 3) a. striate antero mediali. 4) a. postero-mediali. 5) a. talamo perforanti. 6) a. talamo-genicolate.**



Nella figura E, la **zona 1** di colore giallo rappresenta l'asse ipofisi ipotalamo: la parte encefalica con più elevata velocità sanguigna arteriosa. Il cerchio **B** colorato di rosso, indica il sangue nei segmenti di **carotide interna**, **cerebrale media** e **cerebellare posteriore** da cui si staccano le arterie perforanti per i nuclei basali, per il talamo e per le restanti parti dello striato. Anche in questa **zona 2**, la velocità sanguigna resta abbastanza elevata. La scomparsa con l'età della comunicante posteriore del circolo di Willis si ripercuote direttamente sull'emodinamica della **zona 2**. La **zona 4** è la corteccia cerebrale, leggermente differente nei due emisferi: il destro più ampio ed il sinistro con maggiore concentrazione neuronale, ma meno voluminoso. La corteccia cerebrale è irrorata dalle cerebrali: media, anteriore e posteriore. Le arterie rilasciano rami che dalla parte esterna dell'encefalo penetrano nell'interno, dove si ramificano. Il cerchio esterno in rosso ed indicato con **A** segnala la circolazione delle sei arterie cerebrali: anteriore, media e posteriore, le tre di destra e le altrettanti di sinistra.

La **zona 3** è la parte degli emisferi cerebrali intermedia tra corteccia e nuclei della base. Sono le zone **1** e **2** quelle che in base all'età risentono delle modificazioni di flusso all'interno del poligono di Willis e dei segmenti propinqui. La ricerca di Grubhofer G. et al. (1999) dimostra che l'ipertensione aumenta il picco di velocità sistolica nell'arteria cerebrale media, rilevando che la pressione sanguigna sistemica ha influenza immediata su quella intracranica. Com'è noto, la cerebrale media è la diretta continuazione della carotide interna.



**Il disegno schematico qui di lato evidenzia la circolazione arteriosa cerebrale umana. L'area tratteggiata di colore verde rappresenta la zona 3 dello schema precedente (fig. E), parte intermedia del cervello e priva di grossi tronchi arteriosi. L'area all'interno del poligono di Willis è quella con maggiore velocità sanguigna arteriosa. L'asse ipofisi-ipotalamo che sta alla base del cervello, è stata definita il punto focale della regolazione emodinamica cerebrale. E' da tenere presente che le arterie cerebrali sono tutte di tipo terminale.**

### **Schema di ricapitolazione.**

In particolare nel cervello, con maggiore frequenza che in ogni altro organo del corpo umano, la velocità del flusso sanguigno arterioso è regolata anche per brevi tratti, dai seguenti fattori fisici che secondo alcuni ricercatori influenzerebbero direttamente il sistema renina angiotensina II – acido aminobutirrico.

- Disposizione spazio-temporale dei vasi sanguigni arteriosi e venosi.
- Raggio vasale.
- Lunghezza vascolare arteriosa.
- Viscosità del flusso sanguigno.



Hagiwara Yukihiro e Kubo Takao (2005), hanno evidenziato nell'area ipotalamica anteriore di Ratto alcuni neuroni che rispondono a variazioni pressorie. In particolare, l'area ipotalamica anteriore risponderebbe alle variazioni di pressione sanguigna, dopo essere stata attivata dal sistema angiotensina II – acido aminobutirrico.

Hagiwara Yukihiro e Kubo Takao dunque dimostrano le strette correlazioni tra sistema angiotensina II – acido aminobutirrico, velocità sanguigna e pressione arteriosa intracraniche nelle adiacenze dell'asse ipofisi – ipotalamo: la **zona 1** dello schema E. La zona 1 sarebbe il **punto focale della regolazione emodinamica cerebrale.**

Differenze di velocità sanguigna arteriosa negli emisferi cerebrali. Un particolare importante è la differente velocità sanguigna nelle due carotidi interne, più elevata in quella di sinistra.

Uzner N. (2000), dimostra che nell'arteria cerebrale media di sinistra i parametri di velocità di flusso sono più alti che a destra in tutti i soggetti da lui esaminati e che sono indipendenti dal sesso. La sistole cardiaca ha maggiore intensità di spinta nella carotide comune di sinistra in relazione all'origine asimmetrica dall'arco aortico. I dati sono i seguenti: 64,4 cm/sec nella carotide comune di destra e 67,9 cm/sec in quella di sinistra, in media. Ciò in accordo con la dominanza emisferica sinistra. Hudetz (1999) ha dimostrato un rapporto diretto tra flusso sanguigno cerebro-corticale e consumo di O<sub>2</sub> nelle normali attivazioni fisiologiche dei principali centri corticali. Il consumo di O<sub>2</sub> sarebbe supportato da un incremento direttamente proporzionale di flusso sanguigno a livello capillare. Perret e Sloop (2000), dimostrano che soggetti umani con pressione sanguigna elevata hanno un incremento delle velocità di flusso nelle carotidi comuni. Questi sono i valori da Perret e Sloop rilevati.

- Soggetti ipertesi:

**Arteria carotide comune di sinistra: 72,0 cm/sec.**

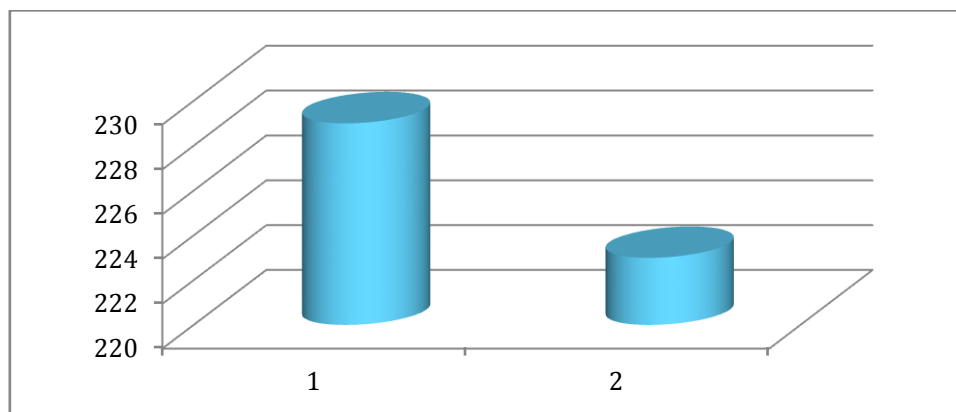
**Arteria carotide comune di destra: 72,5 cm/sec.**

- Nei soggetti normali di controllo la velocità nelle due arterie è più elevata a sinistra:

**Arteria carotide comune di sinistra: 63,9 cm/sec.**

**Arteria carotide comune di destra: 62,7 cm/sec.**

Obata T. et all. (1996), riporta i dati di una ricerca di Bogren, H.G. (1994). Le persone destrimani esaminate da Bogren, avevano un flusso sanguigno più alto nell'arteria carotide comune di sinistra, in rapporto alla controlaterale. La velocità di flusso sanguigno sarebbe nella carotide comune di sinistra di 229 ml./min., ed in quella di destra di 223 ml./min.



**1) Arteria carotide comune di sinistra: 229 ml/min.**

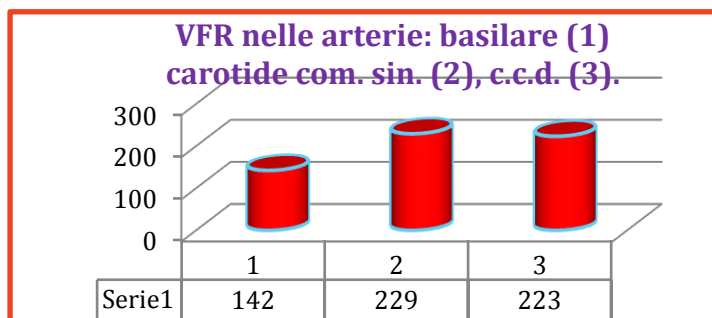
**2) Arteria carotide comune di destra: 223 ml/min.**

Come Obata e Bogren riferiscono e come il grafico da me elaborato qui sopra illustra, nei soggetti umani normali, c'è una sostanziale differenza di velocità sanguigna nelle carotidi interne di destra e di sinistra. Solo nell'Uomo rispetto a tutti i primati, la carotide interna di sinistra si origina direttamente dall'arco aortico, mentre quella di destra si stacca dall'arteria brachiocefalica.

Questa significativa differenza anatomica e fisiologica si ripercuote in massima parte nel flusso sanguigno della cerebrale media corrispondente, diretta continuazione della carotide interna omolaterale. Il poligono di Willis riequilibra solo parzialmente le pressioni sistoliche e la velocità di flusso proveniente dalle carotidi interne. E' da notare che l'emisfero cerebrale di sinistra è meno

voluminoso del destro, ma ha una maggiore concentrazione di neuroni. Di conseguenza, anche il *sistema glinfatico* di recente scoperto da Nedergaard & Goldman, (2016), avrebbe importanti differenze nei due versanti.

Con la risonanza magnetica nucleare a contrasto di fase (P – CMRI), Obata T. et all. (1996), riportano i seguenti dati sul flusso sanguigno cerebrale in 26 soggetti maschi normali, tra i 18 e 65 anni di età. **VFR** indica la velocità del flusso sanguigno.



**VFR: 142 ml/min. nell'arteria basilare, (1).**

**VFR: 229 ml/min. nell'arteria carotide interna di sinistra, (2).**

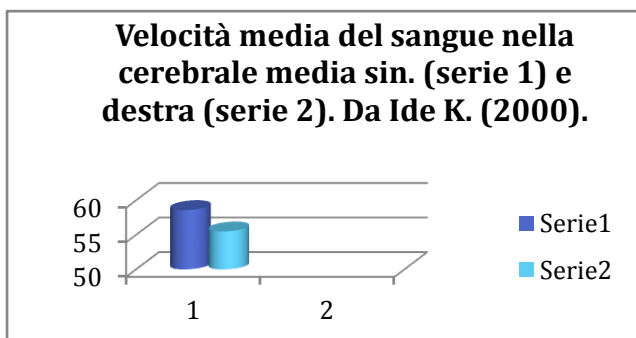
**VFR: 223 ml/min. nell'arteria carotide comune di destra, (3).**

**VFR: 617 ml/min. la velocità media del flusso sanguigno cerebrale.**

Il grafico in alto riporta i dati del VFR di Obata secondo il quale in tutti i soggetti da lui esaminati, la velocità del flusso sanguigno era:

- Significativamente minore nell'arteria basilare rispetto alle carotidi interne.
- I differenti valori del VFR nelle carotidi interne confermavano i rilievi di Bogren, H.G. et all. (1994) e Lantz, B.M., (1981). Bogren e Lantz sono citati da Obata nella sua ricerca e pertanto i due autori non sono riportati nella bibliografia di questo saggio.

Dal punto di vista anatomico, l'emisfero sinistro con maggiore densità neuronale dell'altro, è servito dall'arteria carotide comune di sinistra che solo nell'Uomo si stacca direttamente dall'arco aortico. Inoltre, l'emisfero sinistro ha una maggiore stabilità di flusso sanguigno. Il sistema nervoso simpatico, in particolare *il nucleo stellato* che stabilizza il flusso sanguigno cerebrale ha un più intenso controllo sui vasi arteriosi che irrorano l'emisfero destro, essendoci maggiore turbolenza. Nell'Uomo in riguardo alla circolazione cerebrale nei versanti di destra e di sinistra, la persistenza di differenze quantitative di flusso nelle cerebrali medie, dirette continuazioni delle carotidi interne dipendono dai seguenti fattori:



- Il poligono di Willis non equilibra, né stabilizza le pressioni sanguigne alla base del cervello. La comunicante posteriore non rende omogeneo il flusso sanguigno arterioso cerebrale.

- La mancanza di comunicazioni tra le carotidi interne dei due lati: assenza di rami inter-carotici, presenti per esempio nel Cavallo.

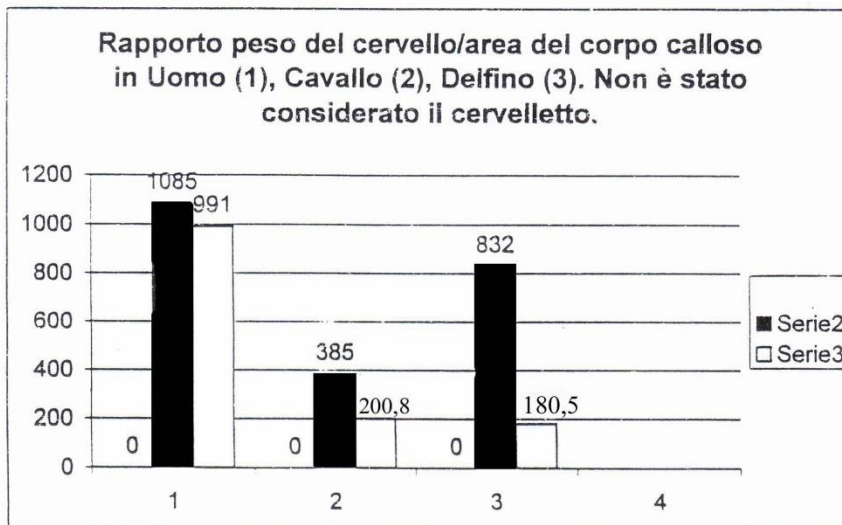
- Nell'Uomo, le parti iniziali delle cerebrali medie hanno lo stesso calibro delle carotidi interne da cui si originano, preservandone le differenze di flusso sanguigno. La velocità media del sangue nell'arteria cerebrale media di sinistra è di **58,6 ml/sec** ed in quella di destra di **55,5 ml/sec**. Questi parametri sono stati ricavati da Ide K. et all. (2000), in soggetti sani e normali.
- La tecnica dell'amythol sodico è un'altra dimostrazione della relativa indipendenza dei due flussi cerebrali di destra e di sinistra, nella specie umana. Iniettato nella carotide interna, un anestetico come l'amythol sodico agisce sul corrispondente emisfero ipsilaterale per breve



tempo, mentre il controlaterale funziona normalmente. C'è afasia motoria che dura per più di un minuto, cioè il paziente non è in grado di proseguire la conta. Se l'amythal è stato iniettato nell'emisfero non dominante (il destro), il disturbo di parola compare, ma è fugace. Nonostante l'esistenza del poligono di Willis, l'anestetico dalla carotide interna di sinistra si diffonde solo nella cerebrale media omolaterale.

Nella specie umana, forse a causa delle differenze interemisferiche molto accentuate, la connettività del cervello tramite il corpo calloso è molto superiore rispetto agli altri primati ed a tutti gli altri mammiferi. La tabella(**Tab. δ**) qui di seguito mostra gli aspetti comparativi tra peso del cervello ed area del corpo calloso nell'Uomo, nel Cavallo e nel Delfino.

**Tab. δ**



Ho elaborato la tab δ secondo i dati raccolti da Franklin M.S. (2000). In una stessa specie, c'è un rapporto diretto tra l'area del corpo calloso e quella cerebrale.

I delfini hanno una preferenza nell'uso dell'occhio destro, durante l'osservazione di stimoli nuovi o sconosciuti. Il chiasma ottico è completamente incrociato in tutti i cetacei e ciò comporta l'assenza di fibre chiasmatiche non crociate (unidirezionali) e quindi un grado d'indipendenza nel controllo ed uso di dati provenienti dai due occhi. Questo sarebbe indice di elevata autonomia e specializzazione emisferica. Nei delfini, il corpo calloso è relativamente molto piccolo, nella comparazione con l'Uomo.

**Nuclei talamici e la zona 1 (fig.E).** Il cervello umano non è un blocco tissutale omogeneo, ma un sistema oscillante in equilibrio instabile. La sua parte profonda ha un *nucleo oscillatorio* con variazioni a seconda dello stato di veglia, di sonno e di sogno. Questo *nucleo oscillatorio* è formato da un ammasso di neuroni posti tra la corteccia cerebrale, il talamo (nucleo reticolare ed intralaminare) e l'ippocampo (l'antico cervello olfattivo). Lo stato conscio di veglia, quello inconscio di sonno e di sogno si avvicinano, grazie ad un minuscolo nucleo all'interno del tronco encefalico e del telencefalo. C'è un altro *nucleo pulsatile* che è il gigantesco *nucleo talamo corticale* con il più alto grado di oscillazione. Edelman (1998), ne indica la parte profonda (nocciolo) come uno speciale *nucleo dinamico*. Per questo, il talamo controlla il flusso d'informazioni che dalla periferia va alla neocortex. Il talamo è la prima stazione dove i segnali afferenti possono essere inibiti nel sonno o facilitati durante la veglia, contribuendo alle modificazioni cui il cervello va incontro nei vari stadi di coscienza: dalla veglia quando le porte del cancello sono aperte al massimo, al sonno sincrono, in cui sono chiuse. Secondo A. Oliveira (2009), l'azione dei gangli basali, specie del *nucleo accumbens* si espleta in particolare sul talamo, la sede delle informazioni sensoriali. Il talamo recepisce in modo selettivo questi stimoli. L'incremento di

concentrazione dopaminergica nello striato fa sì che il talamo lasci passare una maggiore quantità d'input. Questa sorta di filtro non riguarda solo l'informazione di tipo cognitivo, ma anche altri aspetti del comportamento: dalla motilità all'emozioni. Minime disfunzioni emodinamiche nella zona 1 (fig. E), comportano gravi alterazioni sulla fisiologia talamica ed in modo particolare quella dei nuclei pulsatili talamo corticali.

Emodinamica cerebrale. Nell'Uomo dunque esistono piccole differenze di flusso e di pressione sanguigna nelle arterie carotidi comuni che hanno origine asimmetrica:

**origine asimmetrica a.a. carotidi comuni**



**asimmetria interemisferica di volume, di geometria e di densità neuronale.**

Solo nell'Uomo l'arteria carotide comune di sinistra si origina direttamente dall'arco aortico. L'omologa di destra è una delle biforcazioni o rami terminali dell'arteria anonima. Questa differenza di geometria vasale ha dirette ripercussioni sulla pressione e sulla velocità sistolica nelle carotidi interne e nelle cerebrali medie, dirette continuazioni delle carotidi interne. L'inconsistente apporto al riequilibrio della pressione sanguigna tramite le comunicanti posteriori, tra arteria basilare e carotidi interne e l'assenza di rami inter-carotici (presenti nella maggior parte dei mammiferi), preservano queste differenze di flusso nelle principali arterie cerebrali. La maggiore differenza di flusso è all'interno delle due cerebrali medie, dirette continuazioni delle rispettive carotidi interne. Concentrazione neuronale:

- Emisfero sinistro (**A**) ha una maggiore concentrazione neuronale dell'emisfero destro (**B**), quindi scriviamo: emisfero sinistro (**A**) > emisfero destro (**B**)
- Quindi, la velocità del flusso sanguigno cerebrale è maggiore nell'emisfero sinistro:  
**velocità sistolica A > B.**
- Quindi, c'è l'origine molto asimmetrica delle due carotidi comuni, solo nella specie umana:

**A = Arco aortico → Carotide comune di sinistra → Cerebrale media di sinistra.**

**B = Arco aortico → Tronco brachiocef. comune → Carotide. com. destra → C. media di destra.**

Nel tronco brachiocefalico comune, il flusso sanguigno è soggetto a frequenti, minime variazioni di velocità e di pressione a causa dei movimenti dell'arto superiore destro. Il flusso arterioso della carotide comune di destra, nelle parti iniziali, in prossimità del tronco brachiocefalico comune, risente delle variazioni di velocità e di flusso derivanti dai cambiamenti spaziali della succlavia di destra che irrorà l'arto superiore corrispondente. Nell'Uomo a differenza degli altri mammiferi, l'articolazione scapolo-omerale dà ampi movimenti, simili a quelli delle scimmie. Però, l'andatura clinograda delle scimmie ha in genere azione riduttiva sulle micro-variazioni di flusso nella succlavia di destra. Inoltre, nelle scimmie, la carotide comune di sinistra non si origina direttamente dall'arco aortico. Nell'Uomo, la carotide comune di sinistra e la succlavia di sinistra hanno origine indipendente dall'arco aortico. I vasi sanguigni arteriosi, derivanti dalla cerebrale destra sono maggiormente controllati dal sistema simpatico (ganglio stellato), rispetto ai corrispondenti del lobo sinistro. Dunque nel tronco brachiocefalico comune (arteria anonima), il flusso sanguigno è spesso caotico ed espresso dalla seguente formula: **P = RQ.**

Dove Q è la quantità di sangue pompata del vaso nell'unità di tempo.

R sono le resistenze vascolari in una data sezione vascolare.

A causa del flusso caotico nell'arteria anonima, Q ha maggiori variazioni e perdite di energia cinetica che nell'area di origine della carotide comune di sinistra.

Flusso ematico cerebrale totale. Nella specie umana, il flusso ematico cerebrale (FEC) totale ha questi parametri: **FEC= 50 ml / 100 grammi / min. e quindi 750ml /min.** Per tutto il cervello, **FEC è il 12-15% della gittata cardiaca.** FEC non è omogeneo nell'intero cervello, ma quattro volte superiore nella sostanza grigia rispetto alla bianca. Data l'asimmetrica origine delle arterie carotidi comuni, la FEC è superiore nella sostanza grigia dell'emisfero sinistro. FEC è più elevato nell'infante e decresce con l'età in proporzioni molto variabili. L'arteriosclerosi ne altera costantemente i parametri.

Schebesch KM et all. (2004) con la tecnica Doppler, trovarono nella specie umana un significativo decremento del volume del flusso sanguigno nelle due carotidi interne con l'avanzare dell'età. Non c'erano differenze di genere, o incidenze dovute alla concentrazione di emoglobina, ematocrito e pressione sanguigna.

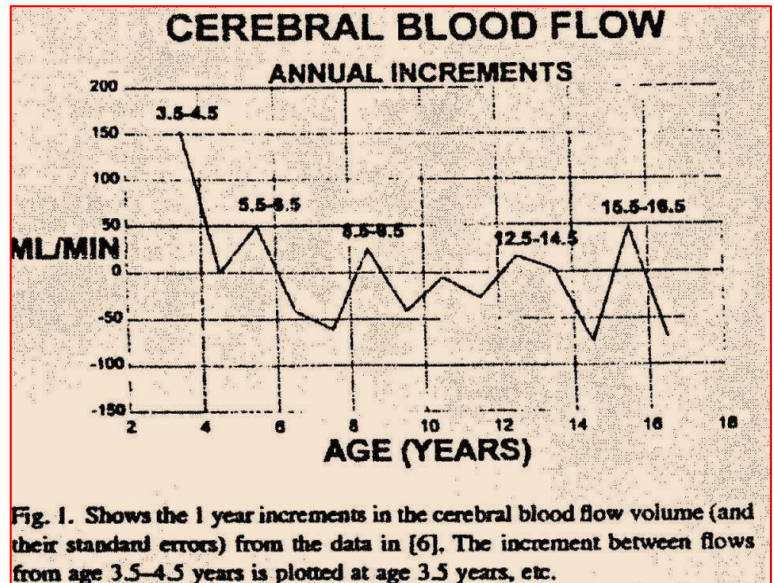
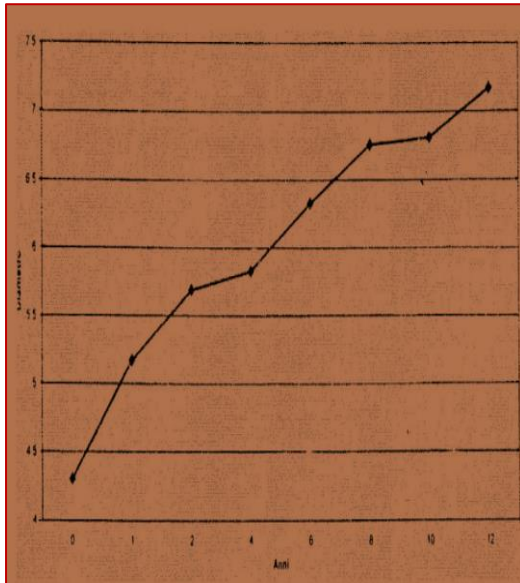
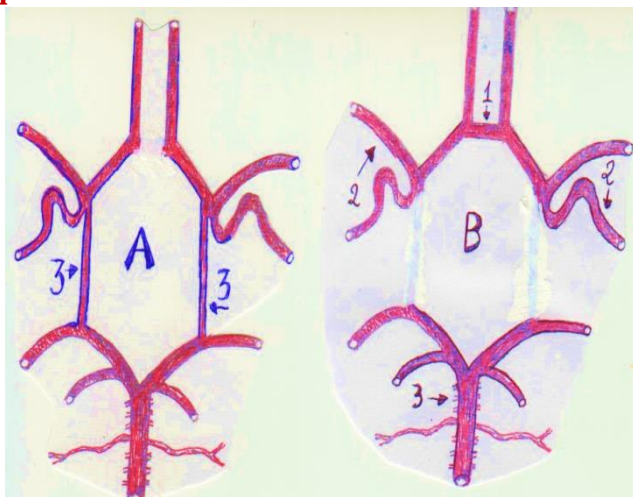


Fig. 1. Shows the 1 year increments in the cerebral blood flow volume (and their standard errors) from the data in [6]. The increment between flows from age 3.5-4.5 years is plotted at age 3.5 years, etc.

Le due tabelle qui di sopra sono state prese da Epstein, (1999). La prima mostra l'incremento costante di calibro della carotide comune di destra negli individui maschi, dalla nascita ai dodici anni. Nel bambino, le carotidi comuni hanno un calibro maggiore che nell'adulto. Oltre che negli infanti, la FEC è alta nei dodicenni, dopo di che tende a diminuire. Il secondo grafico evidenzia l'incremento volumetrico del flusso sanguigno cerebrale dall'età di tre anni fino ai sedici anni. All'età di cinque anni, c'è la massima incidenza come anche poco dopo i quindici anni. E' da presumere che nella specie umana, la massima differenza di concentrazione neuronale e di volume tra i due emisferi cerebrali avvenga dopo i cinque ed i quindici anni di età.



Nella specie umana, il poligono di Willis ha importanti modificazioni strutturali e funzionali nel corso della vita. Subito dopo la nascita e negli ultimi periodi di vita intrauterina, il poligono di Willis è incompleto, mancando la comunicante anteriore (A). Nell'adulto, la comunicante posteriore si atrofizza ed i due sistemi, il vertebrale ed il carotideo, diventano indipendenti (B).



- 1 – comunicante anteriore
- 2 – arteria carotide interna
- 3 – arteria basilare.

La dinamica funzionale degli arti superiori condiziona il numero delle arterie dell'arco aortico. Il numero delle arterie che si originano dall'arco aortico sembra sia collegato non tanto al numero delle dita della mano, ma alla diversificazione funzionale dell'intero arto superiore, anzi dei due arti superiori, tra loro coordinati nei movimenti. Nell'Uomo, c'è la massima diversificazione funzionale degli arti superiori, collegata ai seguenti aspetti anatomici:

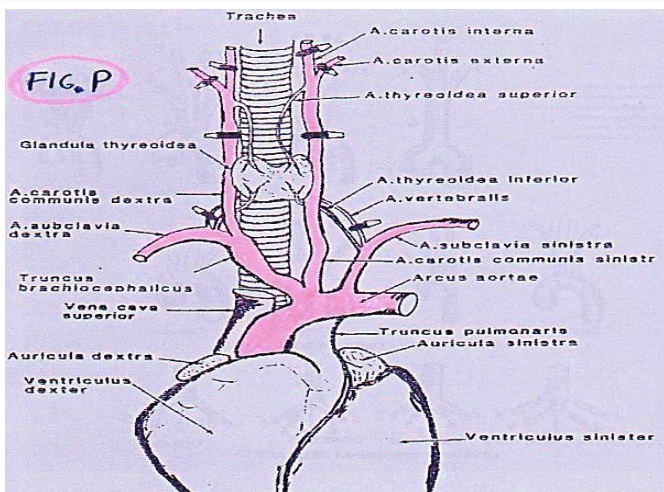
- numero delle dita
- pollice opponente
- radio-ulna, ossa dell'avambraccio tra loro separate.

Solo nell'Uomo, si originano tre vasi dall'arco aortico:

- succlavia sinistra
- carotide comune sinistra
- tronco brachiocefalico comune (a. anonima).

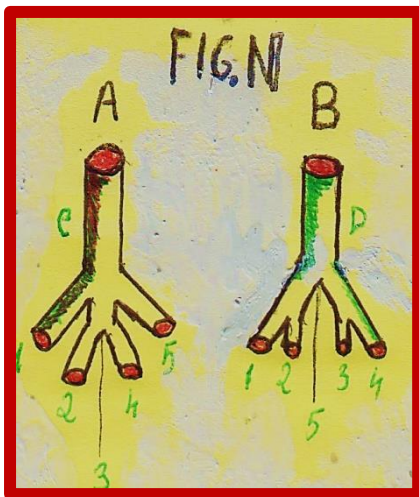


Nell'Uomo, le arterie succlavia di sinistra e carotide comune di sinistra non sono mai unite in un unico tronco. Nei primati, un unico vaso arterioso unisce all'origine la succlavia sinistra e la carotide comune sinistra (Fig. P). I cetacei al posto degli arti anteriori hanno le pinne e sono prive di un tronco brachiocefalico comune. Nel maiale, nei carnivori e nel coniglio, l'arteria succlavia di sinistra si stacca dall'arco aortico. Come la fig. 7 illustra, sembra che la diversificazione funzionale delle mani ed il numero delle rispettive dita sia relazionata al numero delle arterie dell'arco aortico, in una determinata specie.



A differenza dell'Uomo, nella Scimmia come la **fig. P** mostra, l'arteria carotide comune di sinistra non si origina direttamente dall'arco aortico, ma dalla brachiocefalica. La fig. P è stata presa da un lavoro di Tabuchi del 1995. All'interno dell'arteria brachiocefalica, c'è flusso caotico con conseguente perdita di energia cinetica del sangue. Solo nell'Uomo, l'arteria carotide comune di sinistra si origina dall'arco aortico. Mancando anastomosi tra le carotidi comuni, tra carotidi interne e le rispettive cerebrali medie, la diversità emodinamica persiste nei due emisferi cerebrali e si accompagna alla differente concentrazione neuronale.





A differenza delle arterie che si originano dall'arco aortico, le arterie iliache esterne ed interne sono sempre in numero di quattro in tutti i mammiferi. Una evidente differenza esiste tra il gruppo A (ruminanti, carnivori ed equini) ed il B (Uomo e Coniglio). Sia l'Uomo che il Coniglio sono plantigradi. La stazione del corpo plantigrada incide sulla geometria vasale a livello dell'origine delle arterie iliache esterne ed interne.

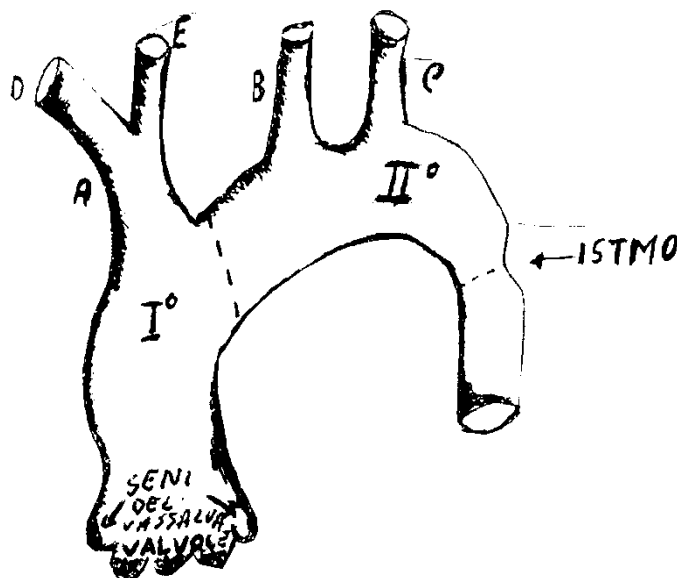
- 1 – 5) a.a. iliache esterne (A): ruminanti, carnivori ed equini.
- 2 – 4) a.a. iliache interne (A): ruminanti, carnivori ed equini.
- 1 – 4) a.a. iliache esterne (B): uomo e coniglio.
- 2 – 3) a.a. iliache interne (B): uomo e coniglio.

Il disegno qui sotto è stato eseguito da me ed evidenzia l'arco aortico nell'Uomo che dal punto di vista anatomico e funzionale si può dividere in due distretti. Nel primo, ci sono due dilatazioni: i seni del Valsalva ed il grande seno aortico. Il primo distretto è il tratto di aorta che sopporta le maggiori pressioni sistoliche e diastoliche, compresa quella idrostatica del sangue. Tali pressioni si fanno risentire nel giro di poche frazioni di secondi anche sulle pareti del tronco brachiocefalico comune. Il secondo distretto ha forma d'imbuto e calibro più uniforme del precedente. Il tratto congiungente l'arco aortico con l'aorta toracica ha un restringimento (istmo), ben evidente nel feto. Nel secondo distretto c'è l'origine dell'arteria carotide comune di sinistra, con una distanza di circa 1,5 cm dall'omonima di destra. I due vasi che si originano del tronco brachiocefalico comune e che indirettamente fanno parte del primo distretto aortico, hanno andamento divergente (D ed E). Quelli del secondo distretto aortico sono in parallelo il che distribuisce meglio le pressioni sistoliche e diastoliche di riflesso dal primo distretto e dall'aorta discendente. L'istmo aortico contribuisce anch'esso a ridurre l'energia cinetica del flusso sanguigno. Sul secondo distretto dell'arco aortico, hanno maggiore influenza le variazioni di flusso dovute alle resistenze periferiche delle numerose arterie dell'aorta discendente.

L'onda sistolica raggiunge la carotide comune di sinistra con qualche secondo di ritardo rispetto all'omologa di destra, essendo la distanza tra: **origine carotide comune di destra - valvole semilunari aortiche < origine carotide comune di sinistra – valvole semilunari aortiche.**

Le differenze di geometria vasale e la disposizione spaziale delle due carotidi comune hanno diretta influenza sull'emodinamica delle carotidi comuni stesse, quindi su quelle interne e sulla

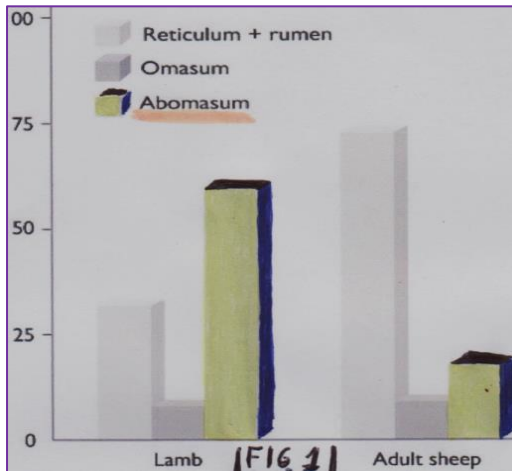
circolazione cerebrale. Nell'Uomo, le due carotidi comuni si dividono all'altezza della cartilagine tiroide in due rami terminali: la carotide interna e quella esterna. Mediamente, la carotide esterna di destra ha un diametro maggiore dell'omologa di sinistra.



- A = tronco brachiocefalico comune.**
- D = a. succlavia destra.**
- E = carotide comune di destra.**
- B = carotide comune di sinistra.**
- C = a. succlavia di sinistra.**

## PARTE SECONDA

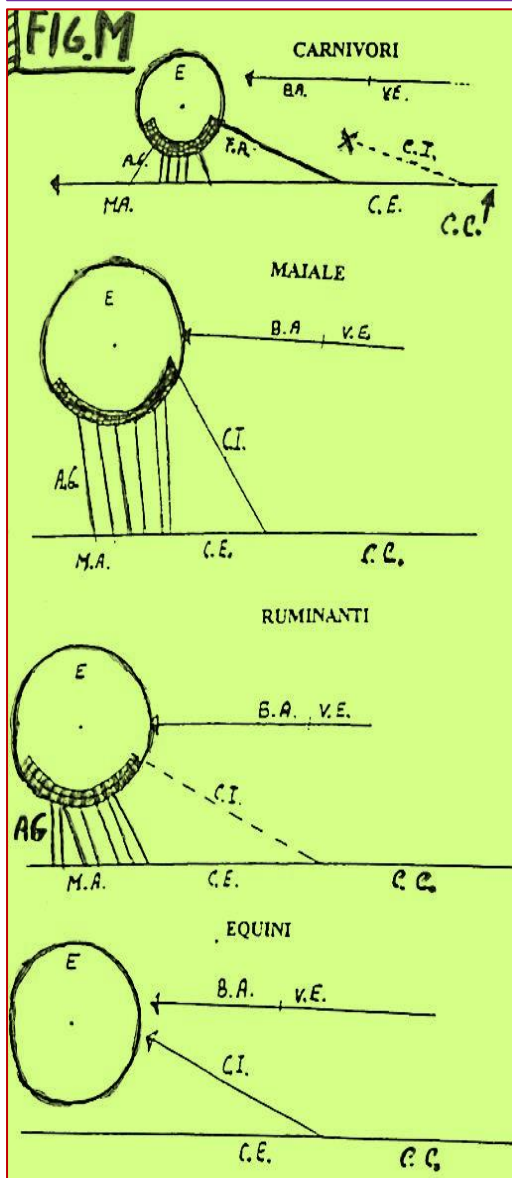
Circolazione encefalica. Mammiferi col poligono di Willis e mammiferi col poligono di Willis affiancato da reti mirabili.



La **figura 1** evidenzia lo sviluppo del quarto stomaco nei ruminanti (bufali, bovini, pecore, capre, stambecchi, gnu, bisonti...). Nel primo mese di vita, il ruminante è un monogastrico. Il riflesso di chiusura della doccia esofagea convoglia il latte materno nell'abomaso (stomaco ghiandolare), dov'è digerito. Dopo i primi mesi di vita, si sviluppa il rumine e si riduce l'abomaso, divenendo quasi una dilatazione di passaggio del bolo alimentare, in parte digerito, verso l'intestino tenue. Nell'abomaso, alcuni importanti processi digestivi continuano anche nell'adulto, ma il suo volume è molto minore rispetto a quello del rumine che occuperà gran parte della cavità addominale, in particolare il fianco sinistro. Riducendosi il quarto stomaco, si sviluppa il rumine in concomitanza con l'alimentazione erbivora. Lo sviluppo complessivo del rumine coinvolge le principali arterie del tripode celiaco e dell'epigastrica craniale, con conseguenze sulla circolazione sanguigna generale. A livello encefalico, regredisce la carotide interna e s'incrementano le arterie generatrici la rete mirabile encefalica, derivanti dalla mascellare interna. Le reti mirabili encefaliche stabilizzano la circolazione sanguigna dell'intero organismo animale, in particolare a livello cranico.

La principale funzione delle reti mirabili encefaliche è di armonizzare le pressioni sanguigne tra neuro-cranio e splanco - cranio. Il tessuto nervoso cerebrale e cerebellare necessita di una pressione sanguigna costante. Quando gli erbivori (bovini, ovini, caprini...) si alimentano, mantenendo la testa sotto la base cardiaca per lungo tempo, le reti mirabili encefaliche preservano il cervello dalle eccessive pressioni idrostatiche del sangue. Idem, per gli animali carnivori che fiutano la preda e ne seguono le orme con la testa rasente il terreno. Il maiale che ha dieta onnivora, scava col grugno nel terreno in cerca di tuberi e bulbi. I cetacei (delfini ecc.) sono mammiferi acquatici e nuotano, immergendo spesso la testa sotto la base cardiaca, oppure fanno salti, tuffi e giravolte in mare. In queste specie di mammiferi marini, tra cuore e cervello esistono ben sette reti mirabili encefaliche. Dunque, sia negli erbivori, sia nei carnivori, sia nei suini che nei cetacei, esistono alla base cranica estese reti mirabili che sottraggono energia cinetica al flusso ematico diretto al cervello e cervelletto.

Nella **figura M**, è schematizzata la circolazione encefalica nei carnivori (Gatto), suini, ruminanti ed equini.



**C.I.** = carotide interna.

**B.A.** = arteria basilare.

**C.C.** = carotide comune.

**C.E.** = carotide esterna.

**F.A.** = faringea ascendente.

**V.E.** = vertebrale.

**A.G.** = arterie generatrici la rete mirabile encefalica.

**E** = encefalo (cervello e cervelletto e cavità cranica).

Nel disegno schematico, l'area tratteggiata in nero, a reticolo, rappresenta la rete mirabile encefalica, alla base cranica (**E**).

La pressione idrostatica del sangue a livello encefalico. La pressione idrostatica è la forza esercitata da un fluido (il sangue) in quiete, sull'unità di superficie cui è in contatto. Il valore di questa pressione dipende dalla densità del fluido ( $\eta$ ) e dall'affondamento del punto considerato rispetto al pelo libero, per esempio la testa tenuta a lungo sotto la base cardiaca. La formula della pressione idrostatica è:  $P = \eta g h$

- **P** è la pressione idrostatica: se la testa è mantenuta per molto tempo sotto la base cardiaca, la pressione idrostatica del sangue arterioso e venoso cerebrale aumenta con dirette ripercussioni sugli scambi a livello capillare.
- **$\eta$**  è la viscosità del fluido: la densità del flusso sanguigno nelle carotidi comuni è più accentuata in specie dal collo lungo come la Giraffa e il Cavallo. Rispetto al Cavallo, il Bovino ha il collo corto e di conseguenza le rispettive carotidi comuni.
- **g** è l'accelerazione di gravità (nel caso della terra:  $9,81 \text{ m/s}^2$ ): l'accelerazione di gravità è molto intensa nelle a.a. cerebrali se il collo è lungo e la testa è tenuta per molto tempo sotto la base cardiaca e poi sollevata al di sopra del garrese, come fanno spesso gli animali al pascolo. Il Cavallo come l'Uomo ha solo il poligono di Willis alla base cranica, ma la lunghezza del tronco bicarotico e della carotide comune incrementano  **$\eta$**  (viscosità del flusso sanguigno), riducendo la pressione sistolica nel poligono di Willis. Il Cavallo taglia l'erba con entrambi gl'incisivi per
- breve tempo e la sua testa è più allungata in senso oro-aborale rispetto a quella del bovino (che non ha incisivi nell'arcata superiore). Il Cavallo si nutre delle parti apicali dell'erba, il bovino preferisce i fusti erbosi rasenti il terreno.
- **h** è l'altezza del punto considerato (m): nel nostro caso, **h** indica la distanza del cervello dalla base cardiaca. L'altezza (h) può essere positiva se il cervello sta sopra la base cardiaca e negativa se sta sotto, come quando il ruminante come il bovino pascola in pianura.

Le reti mirabili nel Gatto Nei felini dopo i primi periodi di vita extrauterina, la carotide interna è sostituita dalla faringea ascendente che trasporta il sangue dalla carotide comune alla carotide cerebrale, passando a ponte sulle due ampie reti mirabili encefaliche, quella extracranica e quella endocranica. Come si vede nella **fig. 7**, nel Gatto la faringea ascendente si origina più cranialmente rispetto alla carotide interna omolaterale ed è più breve. Le differenze di pressione ( $\Delta H$ ) tra origine e terminazione della faringea ascendente sono meno accentuate rispetto a quelle della primitiva carotide interna. Quest'ultima sarà sostituita dalla faringea ascendente dopo i primi periodi di vita extrauterina, o subito dopo lo svezzamento. La faringea ascendente apporta una quota aggiuntiva di sangue arterioso al cervello, in particolare quando il felino corre ed insegue la preda. La quota restante di sangue al cervello è assicurata dalle due reti mirabili encefaliche, collegate all'arteria mascellare. Il ramo anastomotico (C) tra rete mirabile extracranica e rete mirabile endocranica fa fronte alle minime variazioni di flusso sanguigno tra le due reti mirabili ed è unito con un terzo ramo (D), alla meningea media. Quattro arteriole anastomotiche collegano tra loro le due reti mirabili. La rete mirabile esterna è sul percorso dell'arteria mascellare, mentre l'altra sta sulla base

cranica, di lato al poligono di Willis a cui è collegata tramite l'arteria carotide cerebrale. La rete mirabile esterna, lungo il percorso dell'arteria mascellare, riduce la pressione e la velocità del sangue in gran parte delle arterie faciali. L'altra rete mirabile, quella endocranica, riduce gli stessi parametri emodinamici (velocità e pressione sanguigna) all'interno della carotide cerebrale. Per la presenza di una estesa rete mirabile lungo l'arteria mascellare, parte del flusso sanguigno della carotide comune è deviato a pressioni abbastanza elevate, nelle seguenti arterie che precedono la rete mirabile: **Arteria occipitale – faciale (o facciale) – auricolari – profonda delle lingua – alveolare inferiore – temporale profonda caudale –temporale superficiale.**

L'arteria che unisce ad arco le due reti mirabili, detta anche ramo anastomotico, nella sua parte intermedia dà origine alla meningea media. Il flusso sanguigno della carotide comune è quindi in parte deviato verso:

1. padiglioni auricolari
2. orecchio interno
3. labbra
4. lingua
5. regione temporale (mm. Temporal)
6. mandibola (e relative radici dentali).

Come rilevato nel Cammello da Ocal M.K. (1999) nel Gatto, l'arteria basilare è di grosso calibro e fornisce sangue al poligono di Willis. Nel Gatto quindi, l'apporto di sangue al poligono di Willis è assicurato principalmente dall'arteria basilare e dalla faringea ascendente. Una quota aggiuntiva di sangue a bassa pressione, ma costante, è data dalle due reti mirabili (fig. γ).

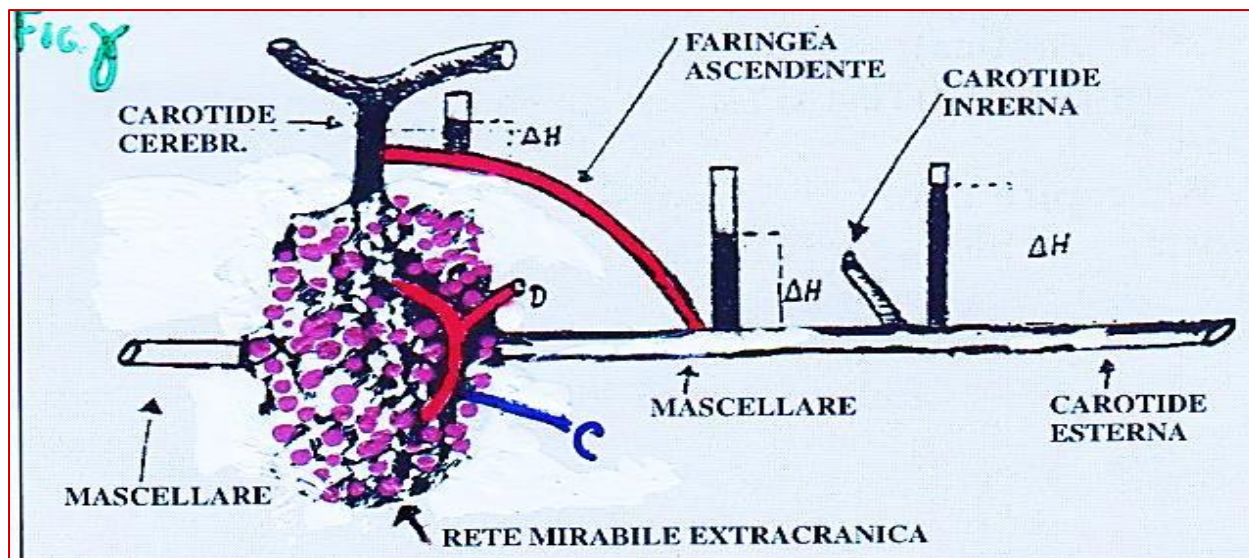
#### Principali aspetti delle reti mirabili encefaliche nei mammiferi e nell'Uomo.

- **CARNIVORI (GATTO):**

- 1) Stomaco ghiandolare alla nascita: dieta latte e dopo lo svezzamento, carnea.
- 2) Nei primi periodi di vita extra-uterina, ci sono la carotide interna ed il poligono di Willis.
- 3) Dopo lo svezzamento e l'alimentazione a base di carne, avvengono importanti cambiamenti nella circolazione encefalica con la regressione della carotide interna, lo sviluppo di reti mirabili encefaliche e l'incremento della faringea ascendente che supera a ponte le reti mirabili, unendosi alla carotide cerebrale.







- RUMINANTI

- 1) Sviluppo dell'abomaso alla nascita →→ alimentazione dalla mammella →→ a. carotide interna + poligono di Willis, come nel Cavallo.
- 2) Allo svezzamento, si sviluppa il ruminale e c'è riduzione volumetrica dell'abomaso →→ dieta erbivora →→ testa tenuta a lungo sotto la base cardiaca nel pascolare →→ incremento della pressione idrostatica del sangue in ambito cerebrale.
- 3) Regressione della carotide interna nei primi mesi di vita post-uterina.
- 4) Conseguente incremento della mascellare interna e sviluppo delle arterie generatrici la rete mirabile encefalica.

In specie di ruminanti come i cervi e le alci con processi cornuali sviluppati o con ampi seni frontali, gli squilibri pressori del sangue tra neurocranio e splancnocranio sono contrastati dalle estese reti mirabili encefaliche a protezione del delicato tessuto nervoso cerebrale e cerebellare.

**Splancnocranio esteso + ampi seni paranasali ↔ reti mirabili encefaliche + poligono di Willis**

**Splancnocranio non molto esteso + ridotti seni paranasali ↔ poligono di Willis**

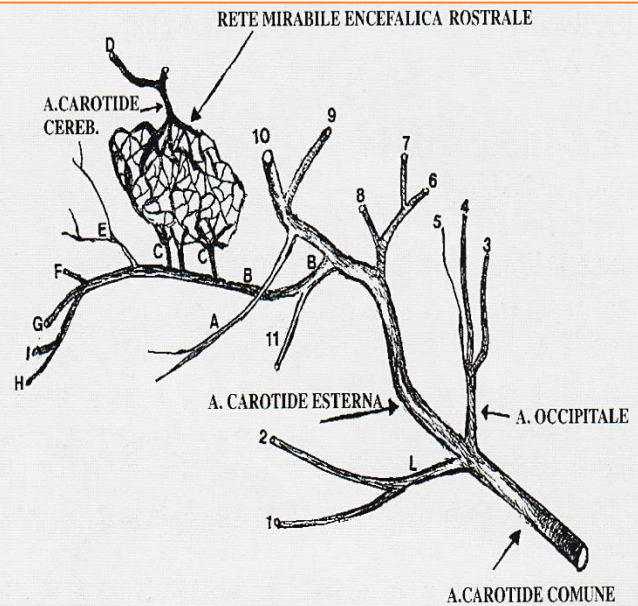
**Animali carnivori ed erbivori poligastrici ↔ poligono di Willis + reti mirabili encefaliche**

**Erbivori monogastrici (equini) ↔ poligono di Willis**

**Erbivori monogastrici e plantigradi (conigli) ↔ poligono di Willis.**

## BOVINO - CIRCOLAZIONE ENCEFALICA

- |                                   |                                      |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| 1- A. FACCIALE                    | 11- A. MASSETERINA                   |
| 2- A. LINGUALE                    | A) A. TRASVERSA DELLA FACCIA         |
| 3- A. STILO MASTOIDEA             | B) A. MASCELLARE                     |
| 4- A. OCCIPITALE                  | C) A.a. GENERATRICI LA RETE MIRABILE |
| 5- A. CAROTIDE INTERNA VESTIGIALE | D) A. COMUNICANTE ANTERIORE          |
| 6- A. AURICOLARE CAUDALE          | E) A. OFTALMICA ESTERNA              |
| 7- A. AURICOLARE CAUDALE          | F) A. INFRAORBITALE                  |
| 8- A. AURICOLARE CAUDALE          | G) A. SFENO PALATINA                 |
| 9- A. AURICOLARE ROSTRALE         | H) A. GRANDE PALATINA                |
| 10- A. TEMPORALE SUPERFICIALE     | I) A. MALARE                         |
|                                   | L) TRONCO LINGUO-FACCIALE            |



## ERBIVORI MONOGASTRICI (CONIGLIO)

- 1) Stomaco ghiandolare dalla nascita. Dieta erbivora, dopo lo svezzamento dal latte materno.
- 2) Dopo lo svezzamento, c'è lo sviluppo dell'intestino cieco e crasso. Animale plantigrado che poggia a terra l'intera pianta del piede (tarso, metatarso e falangi), come l'Uomo. Quando un Coniglio si alimenta, tiene rialzato il capo (che è più lungo in senso oro-aborale di quello di un Gatto), poggiando a terra il piede. Lo sviluppo delle orecchie e della relativa irrorazione arteriosa tendono ad armonizzare l'emodinamica a livello encefalico. C'è da aggiungere che la cavità cranica nel coniglio è di appena 10 cm<sup>3</sup>, quella del gatto è di 25 cm<sup>3</sup>.

### Nuovo schema riassuntivo.

Il solo poligono di Willis si trova in specie di mammiferi con lo splancnocranio allungato in senso oro aborale e che tengono per breve tempo il cranio sotto la base cardiaca. Inoltre, gli animali plantigradi hanno solo il poligono di Willis.

- Coniglio è plantigrado, ha la faccia allungata con lunghe orecchie: solo il poligono di Willis.
- Gatto: faccia più breve del Coniglio → poligono di Willis e reti mirabili encefaliche.
- Cavallo: collo e faccia allungate → solo il poligono di Willis.
- Bovino: faccia più tozza (ma con ampi seni paranasali) del Cavallo → poligono di Willis e reti mirabili encefaliche.

### • ANIMALI ONNIVORI MONOGASTRICI (SUINO).

- 1) Alla nascita, c'è solo lo stomaco ghiandolare che si sviluppa dopo lo svezzamento, avendo un tipo di alimentazione onnivora.
- 2) Nei primi periodi di vita extrauterina, c'è solo la carotide interna collegata al poligono di Willis.
- 3) Da adulto, il Suino si nutre tenendo la testa per molto tempo sotto la base cardiaca. Sotto la pelle, all'apice del naso, c'è un osso del grugno che facilita l'escavazione di tuberi e bulbi.
- 4) Nell'adulto (fig. M), si hanno le seguenti modificazioni della vascolarizzazione cerebrale: regressione parziale della carotide interna e sviluppo di estese reti mirabili encefaliche. Di

solito, la carotide interna rimane, ma è una delle tante arteriole che apportano il sangue alla rete mirabile encefalica.

- 5) L'estensione della regione auricolare del suino concorre a stabilizzare eventuali squilibri di flusso tra neurocranio e splancnocranio, in particolare se fa troppo freddo o troppo caldo.
- 6) Il cinghiale non solo si nutre rovistando col grugno per terra, ma attacca e si difende coi denti canini, lunghi ed acuminati, mantenendo la testa rasente il suolo e sotto la base cardiaca.

- **ERBIVORO POLIGASTRICO (GIRAFFA).**

1. La Giraffa è un ruminante: collo lungo e di conseguenza le carotidi comuni, con relativo incremento della viscosità sanguigna al loro interno.
2. Pressioni sistoliche elevate rendono possibile l'afflusso di sangue al cervello.
3. Reti mirabili encefaliche estese e intensamente ramificate al fine di proteggere la materia cerebrale e cerebellare da eccessi di pressione idrostatica. Raramente l'animale porta la testa sotto la base cardiaca, anche quando si disseta. Nel bere, la Giraffa cerca di evitare di abbassare troppo la testa: piega quanto più possibile gli arti anteriori, allunga il collo, estende la testa in avanti e si abbassa coi posteriori. Nella Giraffa, è necessaria una elevata pressione sistolica che contrasti la gravità (2g), al fine di far pervenire il sangue alla testa. Al contrario, eccessivi livelli di pressione idrostatica sanguigna possono ledere il sistema nervoso centrale. Misurazioni della pressione sanguigna mostrano valori di pressione sistolica intorno ai **260 mm Hg**. Dovendo sopportare elevate pressioni sistoliche, le pareti delle arterie cerebrali, delle carotidi comuni e di quelle interne sono molto spesse. Quando una Giraffa con un'altezza di circa 4,5 metri abbassa la testa per bere, le valvole nelle vene del collo impediscono il reflusso del sangue alla testa, prevenendo eccessi di pressione idrostatica. Frackowiak, H. & Jakubowski, H. (2008), descrivono la topografia di due estese reti mirabili encefaliche ai lati del poligono di Willis, servite da rami della mascellare interna, dell'occipitale e della condiloidea. La Giraffa ha elevate pressioni sistoliche e pur tenendo il cranio ben sollevato ha reti mirabili encefaliche che azzerano l'energia cinetica del sangue destinato al cervello, ma non alla faccia e alla lingua. La mascellare esterna che irrorla la faccia, il cavo orale (lingua, gengive, denti ecc.) e le cavità nasali non attraversa la rete mirabile encefalica, senza perdite di energia cinetica. Nella Giraffa, altre arterie tra le quali la basilare, l'occipitale e la condiloidea raggiungono il poligono di Willis, oltrepassando a ponte le reti mirabili encefaliche ed apportando sangue con la giusta quota di energia cinetica, essenziale per la circolazione cerebrale. Il vero ruolo delle reti mirabili encefaliche sarebbe dunque quello di regolare *in primis* la pressione di perfusione cerebrale.

### **Pressione sistolica elevata per una adeguata pressione di perfusione cerebrale**

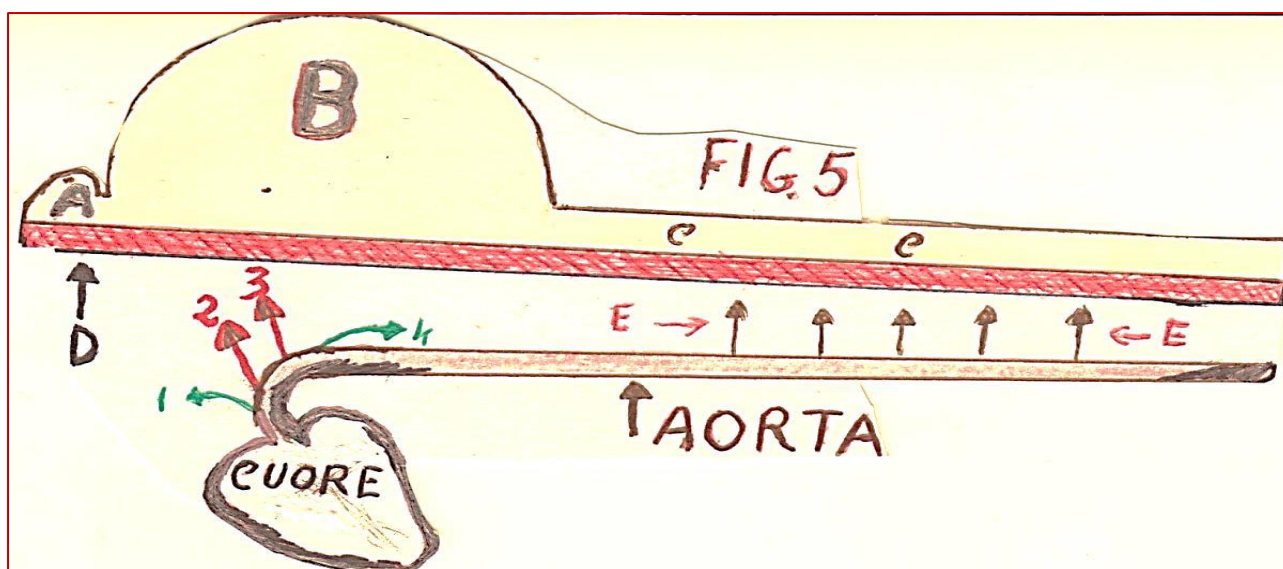


#### **Reti mirabili encefaliche.**

- **ERBIVORO POLIGASTRICO (ELEFANTE).** Collo corto. Alimentazione ed abbeverata con la proboscide. Arterie carotidi comuni corte (in rapporto alla brevità del collo), ma di grosso calibro. Con lo sviluppo del rumine, dopo lo svezzamento, c'è la regressione della carotide interna e lo sviluppo delle arterie mascellari. Presenza di estese reti mirabili encefaliche, intra ed extracraniche. Parte del sangue encefalico è dirottato dalle reti mirabili alla faccia, orecchie e proboscide.

- **MAMMIFERI ACQUATICI (DELFINI).** I Cetacei (delfini, orche, otarie, narvali...) hanno sette reti mirabili, interposte tra cuore e cervello e servite da oltre 800 arterie afferenti. Secondo A.W. Vogl e H.D. Fisher (1982), le reti mirabili dei delfini sarebbero strutture polifunzionali collegate tra l'altro, all'abilità del tuffo. Nel Delfino c'è l'assenza delle arterie vertebrali e manca un'arteria tra arco aortico (o la carotide comune) ed il poligono di Willis che oltrepassi a ponte le reti mirabili con la funzione di dare un apporto di energia cinetica al sangue cerebrale. I muscoli peri-rete ed il vasto contingente di muscolatura liscia intramurale, propria delle reti mirabili encefaliche forniscono energia cinetica aggiuntiva al flusso sanguigno cerebrale. Le reti mirabili nel Delfino danno un importante supporto ematico al cervello, cervelletto, oltre che al midollo spinale nelle regioni lombari, toraciche, del collo e della testa. Le reti mirabili del Delfino sono le seguenti:
  1. Rete toracica: è diffusa nella fascia endotoracica, lungo la parete dorsale toracica ed è la più vasta delle reti arteriose. L'afflusso sanguigno è dato dai rami dorsali delle intercostali (aa. intercostali dorsali). La rete toracica si estende lateralmente fino all'angolo delle costole. Cranialmente, si continua con le reti del collo e caudalmente con quelle della regione lombare. Ventralmente, è collegata alle pleure. Le connessioni dorsali includono i muscoli intercostali, i corpi vertebrali e caudalmente l'origine dei muscoli pelvici. Ramuscoli della rete toracica entrano nei fori intervertebrali per unirsi alla rete vertebrale, nel canale neurale.
  2. Rete cervicale: è distinta in tre porzioni, ventrale, laterale e dorsale. La rete cervicale ventrale è uno dei prolungamenti cefalici della rete toracica. Anteriormente, s'estende fino all'articolazione atlanto-occipitale e lateralmente verso i muscoli scaleni. In questo punto, è delimitata dall'arteria cervicale ascendente. Dalla rete ventrale, partono rami che attraversano i fori cervicali intervertebrali per unirsi alla rete vertebrale. Lateralmente, si anastomizza coi vasi della porzione laterale della rete cervicale. La rete laterale è compresa tra le masse dei muscoli scaleni. Caudalmente, si continua con la rete toracica e ventralmente con la rete cervicale ventrale. I prolungamenti della rete attraversano i fori intervertebrali e confluiscono nella rete vertebrale. La parte dorsale cervicale è in rapporto cogli archi neurali delle vertebre cervicali, coi muscoli e legamenti di questa regione.
  3. Rete lombare: è sotto le v.v. lombari, in rapporto con la fascia iliaca. Al di sopra dell'aorta, si continua nella rete toracica e attraverso i fori intervertebrali, con la rete vertebrale.
  4. Rete vertebrale: è un fitto plesso non collegato alle arterie vertebrali che nei Cetacei sono assenti. E' una rete epidurale; tramite i fori intervertebrali è collegata con le restanti. La rete vertebrale ha vasi direttamente dall'aorta addominale. Dalla rete vertebrale, si originano vasi efferenti per il midollo spinale.
  5. Rete craniale: la rete craniale collega la rete vertebrale ad un piccolo plesso (rete carotidea), situata alla base del cervello da cui traggono origine le arterie vertebrali. In prossimità del grande foro occipitale, i vasi della rete vertebrale hanno disposizione ventrale, al di sotto del midollo allungato e del bulbo. Le espansioni vascolari si continuano all'interno del cranio (attraverso il grande foro occipitale), passano lateralmente al di sopra degli emisferi cerebrali all'interno dei seni venosi della regione; circondano i lobi temporali e si anastomizzano medialmente con la rete carotidea.
  6. Rete carotidea: la rete mirabile carotidea s'estende all'interno della dura madre laterale, circondando l'ipofisi. Insieme coi vasi della rete craniale è collegata ventro lateralmente alla carotide interna vestigiale e in alcuni casi, può avere comunicazioni con l'arteria mascellare mediante le piccole arterie meningeae. Strutture collegate alla rete carotidea includono i nervi cranici, la ghiandola ipofisi e le vene del seno cavernoso. Dalla rete carotidea, si originano quattro arterie che attraversano la dura madre, formano il poligono di Willis ed apportano sangue al cervello. Inoltre, alcuni rami di tale rete si estendono lungo i nervi ottici e gli altri nervi dell'orbita.
  7. Rete oftalmica: questo plesso arterioso (rete mirabile oftalmica) è in rapporto col nervo ottico, irrorando la retina e le rimanenti strutture dell'orbita.



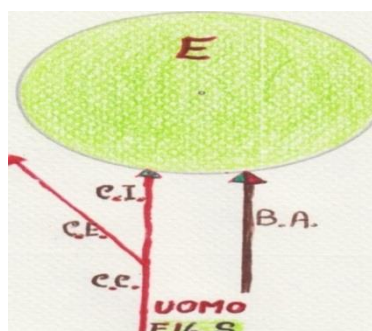


**fig.5:** La circolazione encefalica nei delfini.

- A) Cavità orbitaria.
- B) Cervello e cervelletto.
- C) Midollo spinale.
- D) Reti mirabili che si estendono dalla cavità orbitaria ai tratti toracici e lombari del midollo spinale.
- E) Alcune delle reti mirabili ricevono sangue da collaterali dell'aorta toracica ed addominale.

I quattro rami che si staccano dall'arco aortico (succlavie e carotidi comuni) sono indicate dai numeri da uno a quattro. Le arterie succlavie di sinistra e di destra sono la prima e la quarta; la seconda e la terza sono le carotidi comuni di destra e di sinistra. Nei cetacei, l'intero sistema nervoso centrale, compreso il bulbo oculare e la retina, riceve il sangue da sette reti mirabili, servite a loro volta da oltre ottocento arteriole di medio e piccolo calibro, con un percorso in parallelo. Le ottocento arteriole afferenti sono frapposte tra aorta e reti mirabili. La loro direzionalità in parallelo riduce e fraziona ancora di più le pressioni sistoliche cardiache.

- UOMO. Stazione eretta. Carotidi comuni che si originano in modo asimmetrico: la sinistra dall'arco aortico e la destra dalla brachiocefalica. La differenza di velocità sanguigna persiste nelle carotidi interne e cerebrali medie, dirette continuazioni delle carotidi comuni. Data la stazione eretta e l'ausilio delle mani nella nutrizione, c'è solo il poligono di Willis che riceve il sangue dalle carotidi interne e dalla basilare. Prima dello svezzamento, il bambino si nutre dalla mammella e da adulto con le mani, senza dover mantenere la testa per lungo tempo sotto la base cardiaca.



### **Schema delle arterie dirette all'encefalo nell'Uomo (Fig. 9).**

**E = encefalo (neurocranio)**

**C.I. = carotide interna**

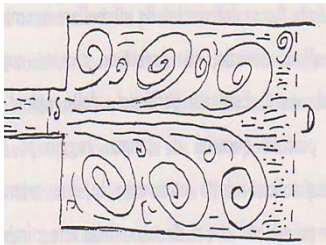
**B.A. = arteria basilare**

**C.C. = carotide comune**

**C.E. = carotide esterna (diretta alla faccia).**

Schema riassuntivo. I ruminanti come i bufali, i bisonti, i bovini, le pecore, le capre, i cammelli, le giraffe e gli elefanti hanno estese reti mirabili ai lati del poligono di Willis. Le reti mirabili encefaliche sono molto più vaste nei cetacei, ma lo sono assai di meno nel suino. Nel Gatto, ci sono due reti mirabili encefaliche per lato, una extracranica ed una endocranica. Nel Cane, nel Lupo, nelle iene, foche e otarie esistono pochi rami intrecciati a rete alla base cranica.

Perdite di carico nella carotide cerebrale. Dalla rete mirabile encefalica, si origina un unico ramo che affluisce nel poligono di Willis: l'arteria carotide cerebrale di calibro maggiore rispetto ai rami della rete da cui nasce. Il flusso sanguigno nella carotide cerebrale, a causa del brusco allargamento di sezione, ha minore energia cinetica e di pressione rispetto alle arterie della stessa rete mirabile ed ancora di meno, in confronto alle carotidi interne ed alle arterie mascellari.



Quando un condotto ha un brusco allargamento, come la carotide cerebrale di calibro superiore alla somma delle arteriole da cui si origina, il coefficiente di resistenza ( $\zeta$ ) è dato:

$$\zeta = [1 - (d/D)]^2$$

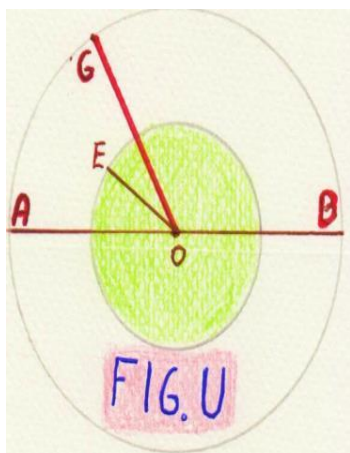
**d** = somma dei diametri degli affluenti nella carotide cerebrale

**D** = diametro medio della carotide cerebrale;

$\zeta$  è dunque la perdita dell'energia cinetica (o di carico) del flusso sanguigno nella carotide cerebrale a causa del suo brusco allargamento, rispetto alle arteriole da cui si origina.



Nella figura **T**, sono schematizzati i movimenti della testa nei cetacei che nuotano effettuando salti, tuffi e giravolte in acqua. Il cervello del Delfino è tenuto spesso al di sotto della base cardiaca, indicata dal segmento AB. Nel Delfino, esistono ben sette reti mirabili encefaliche, servite da oltre ottocento arterie di piccolo calibro, rettilinee ed in parallelo tra loro. Alcuni vasi afferenti alle reti mirabili provengono dall'aorta toracica ed addominale.

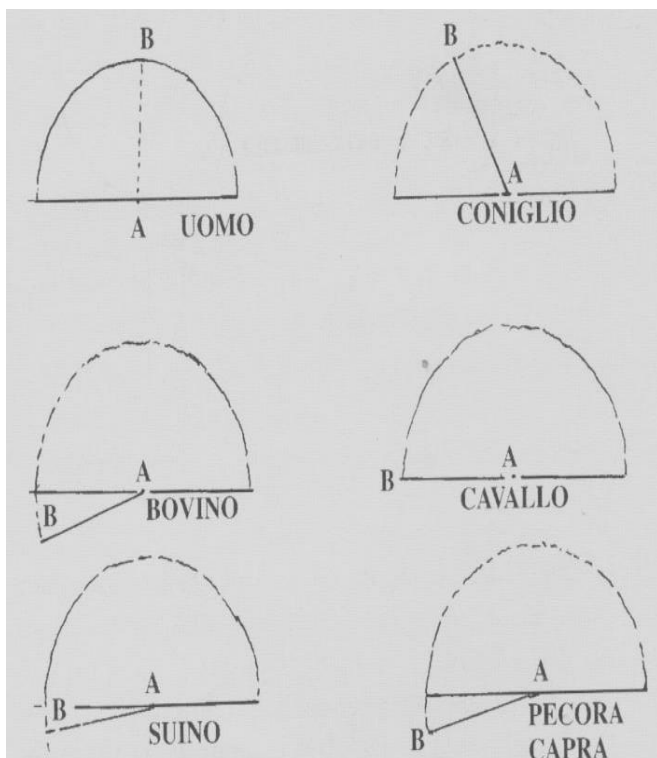


La fig. **U** indica il normale posizionamento del collo rispetto alla base cardiaca (AB) della Giraffa (GO) e dell'Elefante (EO). Entrambe le specie appartengono alla famiglia dei ruminanti e sono provviste di pre-stomaci, oltre a quello ghiandolare (abomaso). La Giraffa ha difficoltà a piegare verso il suolo il collo, in particolare se deve bere. L'animale si aiuta con la flessione degli arti anteriori, ma quasi mai porta la testa sotto la base cardiaca. Idem, per l'Elefante che si ciba e si disseta con la proboscide. Per queste due specie, le estese reti mirabili alla base cranica comunque prevengono eccessi pressori sul tessuto nervoso cerebrale e cerebellare. Nella Giraffa, la lunghezza delle carotidi comuni aumenta la viscosità del flusso sanguigno (legge di Poiseuille) al loro interno. Per raggiungere la testa, il flusso sanguigno necessita di una forte potenza sistolica. La lunghezza del collo comporta ampi movimenti di oscillazione della testa con altrettanti incrementi e decrementi di pressione idrostatica del sangue a livello cerebrale. In queste zone anatomiche, le reti mirabili prevengono gli eccessi di pressione idrostatica arteriosa.

Il segmento EO (Elefante) più corto di GO (Giraffa) indica la lunghezza del collo, nell'Elefante dove la carotide comune è corta, ma di grosso calibro. In base alla legge di Poisseuille, l'incremento del raggio in una sezione di un condotto, ne aumenta la portata alla quarta potenza:

$$F = [\Delta P \cdot \eta r^4] / 8 \eta l$$

La legge di Poisseuille dice che nell'attraversamento di un condotto, il flusso aumenta con l'incremento della pressione di spinta (la sistole cardiaca), con l'aumentare del raggio del condotto e con la riduzione della sua lunghezza. Importanza ha la viscosità del liquido ( $\eta$ ) che vi transita. Particolare rilievo ha anche il raggio, essendo il flusso proporzionale alla sua quarta potenza. L'aumento del raggio da 1 a 2 comporta, a parità di altri parametri, un aumento del flusso di 2 elevato alla quarta potenza, cioè 16 volte. Nell'Elefante, la massa cerebrale che è sei volte l'umana, necessita di un flusso sanguigno cerebrale molto costante. Queste condizioni sono assicurate solo dalle estese reti mirabili encefaliche, frapposte tra cuore e cervello. La presenza del rumine e le complesse funzioni digestive localizzate, come in tutti i ruminanti nel tratto che precede lo stomaco ghiandolare, necessitano di un apporto sanguigno elevato. Si aggiunga che la massa cerebrale va preservata dagli sbalzi di pressione sanguigna durante la fermentazione ruminale. Lo sviluppo facciale, della proboscide e delle orecchie richiedono un apporto elevato di sangue con pressione e velocità sostenute, al contrario della massa cerebrale che necessita di parametri non eccessivi, ma costanti di pressione sistolica. Nell'Elefante come in altre specie (suini, conigli ed equini), lo sviluppo auricolare migliora il bilanciamento emodinamico tra neurocranio e splancnocranio, riducendo l'energia cinetica del sangue destinato alla faccia.



Nella figura a lato, sono schematizzati i normali posizionamenti del capo (B) rispetto ad A che è la base cardiaca. Nell'Uomo, i punti B ed A sono tra loro perpendicolari (stazione eretta). Il Bovino si nutre di erba e rispetto al Cavallo ha il cranio più breve e tozzo. Quest'ultimo ha il collo più lungo ed i denti incisivi sviluppati in entrambe le arcate coi quali taglia le parti apicali dell'erba, in breve tempo. Il bovino non ha incisivi nell'arcata dentale superiore e con gl'inferiori a paletta, strappa l'erba dalle parti basali. A differenza del Cavallo, il Bovino ha i sistemi di difesa offesa localizzati nelle ossa frontali (corni e ossa frontali robuste). Il Bovino ha la testa per prolungati periodi di tempo sotto la base cardiaca sia per alimentarsi, sia quando deve difendersi dai predatori, sia nella corsa (in particolare i bisonti).

Sul posizionamento del neurocranio rispetto alla base cardiaca. Schema riassuntivo.

TESTA MANTENUTA A LUNGO SOTTO LA BASE CARDIACA →→INCREMENTO DELLA PRESSIONE IDROSTATICA DEL SANGUE→→RETI MIRABILI ENCEFALICHE CHE ARMONIZZANO L'EMODINAMICA TRA SPLANCNOCRANIO E NEUROCRANIO, CONTRASTANDO ECCESSIVI INDICI DI PRESSIONE IDROSTATICA E DI ENERGIA CINETICA DEL FLUSSO SANGUIGNO.

TESTA MANTENUTA QUASI SEMPRE SOPRA LA BASE CARDIACA, SENZA FORTI SQUILIBRI DI PRESSIONE IDROSTATICA E DI ENERGIA CINETICA DEL SANGUE TRA SPLANCNOCRANIO E NEUROCRANIO→→ POLIGONO DI WILLIS, ALIMENTATO DIRETTAMENTE DALLE CAROTIDI INTERNE E DALLA VERTEBRALE.

Su alcune differenze anatomiche tra i bovini, i piccoli ruminanti e gli equini.

- BOVINO. Ossa frontali molto sviluppate e robuste. Processi cornuali soggetti a crescita continua. Cranio non molto allungato in senso oro-aborale. Seni frontali molto ampi e fittamente irrorati. Collo corto. Scompenso emodinamico tra splancnocranio e neurocranio. Assenza d'incisivi nell'arcata dentaria superiore. Testa mantenuta per lunghi periodi di tempo sotto la base cardiaca per alimentarsi. Sviluppo di estese reti mirabili encefaliche tra cuore e cervello.
- PICCOLI RUMINANTI. Le pecore e le capre hanno come il bovino, scompensi volumetrici tra il neurocranio e lo splancnocranio: estesi seni frontali, corna soggette a crescita continua, assenza d'incisivi nell'arcata superiore. La presenza del rumine aumenta il grado di scompenso della portata cardiaca tra faccia, neurocranio e rumine (arterie ruminali).

#### **Piccoli ruminanti → reti mirabili + poligono di Willis**

- CAVALLO: ossa frontali poco sviluppate. Collo più lungo e mobile rispetto al Bovino. Incremento della viscosità sanguigna nelle lunghe arterie carotidi comuni. Gl'incisivi su entrambe le arcate dentarie permettono ai cavalli di tagliare le parti apicali dell'erba, senza dover tenere spesso la testa sotto la base cardiaca. Cranio allungato in senso oro-aborale. Animale monogastrico. Assenza di reti mirabili encefaliche, ma presenza di alcuni rami inter-carotici e rami anastomotici tra i due versanti del poligono di Willis.

#### **Pressione sistolica e diastolica in alcune specie di mammiferi**

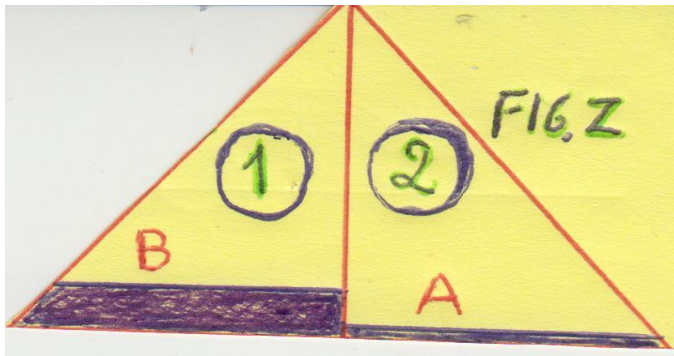
<b>GIRAFFA</b>	<b>280/160</b>
<b>BOVINO</b>	<b>140/95</b>
<b>SUINO</b>	<b>140/80</b>
<b>PECORA</b>	<b>140/80</b>
<b>GATTO</b>	<b>140/90</b>
<b>CANE</b>	<b>120/70</b>
<b>RATTO</b>	<b>110/70</b>
<b>TOPO</b>	<b>110/80</b>
<b>CAVIA</b>	<b>100/60</b>
<b>CAVALLO</b>	<b>130/95</b>
<b>UOMO</b>	<b>120/70</b>
<b>CONIGLIO</b>	<b>120/80</b>



In un altro ruminante il Cammello, Ocal M.K. et all. (1999), non hanno rilevato significative differenze di calibro tra le arterie di destra e di sinistra che apportano sangue alle estese reti mirabili encefaliche. Le reti mirabili encefaliche tendono a contrastare squilibri di pressione idrostatica sanguigna, sia tra neurocranio e splancnocranio, sia ai due lati del poligono di Willis. Infatti, nel Cammello, esistono numerosi rami anastomotici tra le reti mirabili di destra e di sinistra. I dati forniti da Ocal nel Cammello sono:

$$\text{CCA (sinistra)} = \mu\text{m } 2107 - \text{CCA (destra)} = 2159$$

$$\text{CaCA (sinistra)} = \mu\text{m } 2093 - \text{CaCA (destra)} = 2121$$



Nella figura Z, sono schematizzati i due emisferi cerebrali nelle specie di mammiferi con reti mirabili alla base cranica.

1. Emisfero sinistro
2. Emisfero destro

Con A, è indicata la rete mirabile encefalica che sottende l'emisfero destro. Con B, è indicata la rete mirabile al di sotto dell'emisfero cerebrale sinistro. La rete mirabile al di sotto dell'emisfero sinistro è più estesa della controlaterale. In tutti i mammiferi, l'emisfero sinistro ha minore volume dell'altro, ma maggiore concentrazione neuronale e più stabilità di flusso sanguigno.

Particolarità del circolo cerebrale nell'Uomo e nei primati. In alcuni nuclei della base, c'è asimmetria inversa destra verso sinistra, avendo una maggiore estensione e volume quelli che sottendono l'emisfero destro. Questa particolarità sembra connessa alla genetica ed è presente nell'Uomo e nei primati. Maggiore è anche il volume di flusso sanguigno medio che sottende tali aree cerebrali con asimmetria destra → sinistra. La sproporzione del flusso sanguigno destra → sinistra si verifica con maggiore frequenza ed intensità negli ultimi periodi di vita intra-uterina e subito dopo la nascita.

## PARTE TERZA

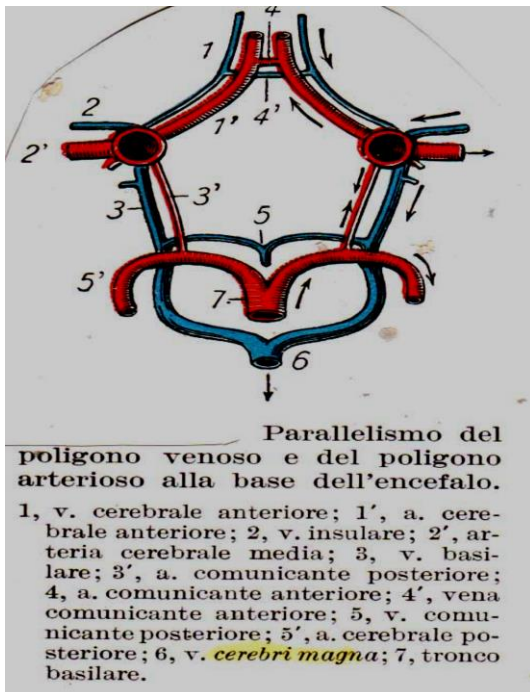
Per Raffi Karshafian e coll. (2003), la microcircolazione sanguigna generale è un fenomeno di elevata complessità, correlato ad una varietà di fattori, incluso l'architettura e la geometria vasale, la pressione sistolica e l'elasticità delle pareti vascolari. Nei due paragrafi in cui è divisa la terza parte, descrivo alcuni meccanismi fisici dipendenti dalla geometria vasale che prevengono eccessi di pressione sanguigna a livello cerebrale. Nelle alterazioni delle pareti vascolari delle arterie cerebrali, tali automatismi risultano deficitari, con ripercussioni più o meno gravi sui rispettivi capillari e sul sistema di deflusso che riguarda in particolare lo smaltimento dei detriti neuronali. Si può dire che CPP (pressione di perfusione cerebrale) eguagli la media della pressione arteriosa totale, in mancanza di occlusioni venose e d'incremento di pressione intracranica. La media della pressione corporea sanguigna si riduce nei casi d'ipotensione generalizzata. La CPP regionale può ridursi da una stenosi o da una occlusione arteriosa localizzata, a condizione che si formi un adeguato circolo collaterale.

Esistono due principali meccanismi di compensazione finalizzati alla riduzione della CPP:

- Il riflesso di autoregolamentazione delle arteriole cerebrali che cominciano a dilatarsi.
- L'incremento di estrazione locale dell'ossigeno dal sangue circolante.

La peculiare geometria di alcune grosse arterie e vene cerebrali potrebbe aggiungersi ai precedenti due fattori di compensazione circolatoria.

## 1. Parallelismo tra circolo di Willis arterioso e venoso (similitudini).



**Le similitudini della fisica geometrica, cinematica e dinamica sottendono la regolarità del flusso sanguigno cerebrale. A lato, si evidenzia l'omologa geometria tra i due poligoni di Willis, arterioso e venoso, l'uno sovrastante l'altro.**

Se un dispositivo di stabilizzazione della pressione idrostatica del sangue è concentrato nel circolo di Willis, dev'essercene uno analogo nella circolazione venosa del cranio. Nell'Uomo ed in diverse specie di mammiferi, una speciale architettura vascolare è alla base cranica, dove in parallelo al circolo arterioso di Willis, ce n'è uno sottostante venoso. La figura dei due poligoni, l'arterioso (rosso) ed il venoso (blu) sovrapposti è stata presa da Testut & Latariet, (1966).

Le tre similitudini della fisica, potrebbero essere una costante di base intorno alla quale ruota la corretta emodinamica, non solo a livello cerebrale. Le tre similitudini della fisica riguardano i due poligoni di Willis, l'arterioso ed il venoso che si trovano ravvicinati e su due piani spazio-temporali tra loro paralleli.

### 1. SIMILITUDINE GEOMETRICA

I due poligoni di Willis (venoso ed arterioso) sono simili dal punto di vista geometrico se tra essi c'è corrispondenza biunivoca spazio temporale dei suoi lati ed il rapporto tra i **segmenti omologhi** ha valore costante **L**. Questo rapporto costante è da considerarsi la scala di riduzione delle lunghezze. Il verificarsi di tale ipotesi comporta nei due poligoni simili l'uguaglianza di segmenti omologhi, di angoli omologhi, ad un rapporto tra aree omologhe (aree cerebrali circoscritte dal rispettivo poligono). Inoltre, c'è un rapporto costante tra volumi omologhi: **il volume del flusso sanguigno all'interno di ciascun poligono, in un determinato lasso di tempo, ha rapporti costanti**. La similitudine geometrica implica quindi la corrispondenza biunivoca spazio-temporale tra la geometria dei due poligoni di Willis, arterioso e venoso. Al loro interno, c'è anche la corrispondenza biunivoca spazio-temporale dei flussi sanguigni in un dato istante di tempo.

### 2. SIMILITUDINE CINEMATICA

I due poligoni geometricamente simili lo saranno dal punto di vista della cinematica se il rapporto tra le **velocità** di due dei qualsiasi punti omologhi è **costante**. Tale rapporto s'indica con **V** che è la scala di riduzione delle velocità. Essendo  $V = L/t$ , fissata la scala di riduzione delle lunghezze **L**, è definita la scala di riduzione dei tempi **t**. Nei due poligoni, la circolazione sanguigna ha velocità uniforme, però nel tratto venoso incide la forza di gravità **2g** sul corretto deflusso. Lo scorrimento del sangue venoso ed arterioso avviene entro parametri tra loro direttamente proporzionali. Idem l'intervallo di tempo tra due uguali quantità (volumi) di sangue in segmenti in corrispondenza biunivoca dei due poligoni, anch'essi uguali. Nella similitudine cinematica, stanno dunque in corrispondenza biunivoca le velocità dei flussi sanguigni nei rispettivi poligoni di Willis, l'arterioso ed il venoso, in un dato lasso di tempo.

### 3. SIMILITUDINE DINAMICA

Due sistemi (il poligono arterioso e quello venoso) che sono simili dal punto di vista della cinematica, lo saranno anche rispetto ai principi fisici della dinamica se il rapporto tra le **forze omologhe** agenti su di essi è costante. Tale rapporto definisce la scala di riduzione delle forze e s'indicherà con **F**. Nella similitudine dinamica devono avere rapporti tra loro costanti, in un dato lasso di tempo ed a pari condizioni di viscosità di flusso, la (gittata = GS) forza sistolica del cuore e la **2g** (forza di gravità). La prima vale all'interno del poligono arterioso; la **2g** vale per il tratto venoso. Per la similitudine dinamica dei due poligoni di Willis, scriveremo la seguente corrispondenza:

$$GS \leftrightarrow 2g$$

GS = gittata sistolica

2g = forza di gravità

Perché dunque il flusso sanguigno nei due poligoni di Willis abbia parametri simili, devono esserci le seguenti condizioni:

La similitudine geometrica impone:

$$D1 = L D2$$

D1: dimensione totale del sangue nel poligono arterioso.

D2: dimensione del sangue nei medesimi tratti del poligono venoso.

L: scala di riduzione delle lunghezze o di riduzione dei tempi t. La scala di riduzione delle lunghezze vale per il poligono arterioso nei confronti del venoso e viceversa, essendo i veri segmenti dei due poligoni in corrispondenza biunivoca.

Similitudine cinematica: stabilisce che tra i due poligoni in corrispondenza biunivoca, c'è uguaglianza dei rapporti delle velocità sanguigne arteriose e venose, compreso i relativi gradienti (L), in ogni loro punto. Scriviamo quindi:

$$V = K \cdot L$$

Similitudine dinamica: c'è uguaglianza e quindi rapporti costanti (K) circa le varie forze agenti sui rispettivi sistemi che in questo caso, sono le forze di viscosità e d'inerzia. Il rapporto forze viscosi/forze di inerzia è detto numero di Reynolds e si esprime con la seguente equazione:

$$R = D u l / \mu$$

D = massa volumica,

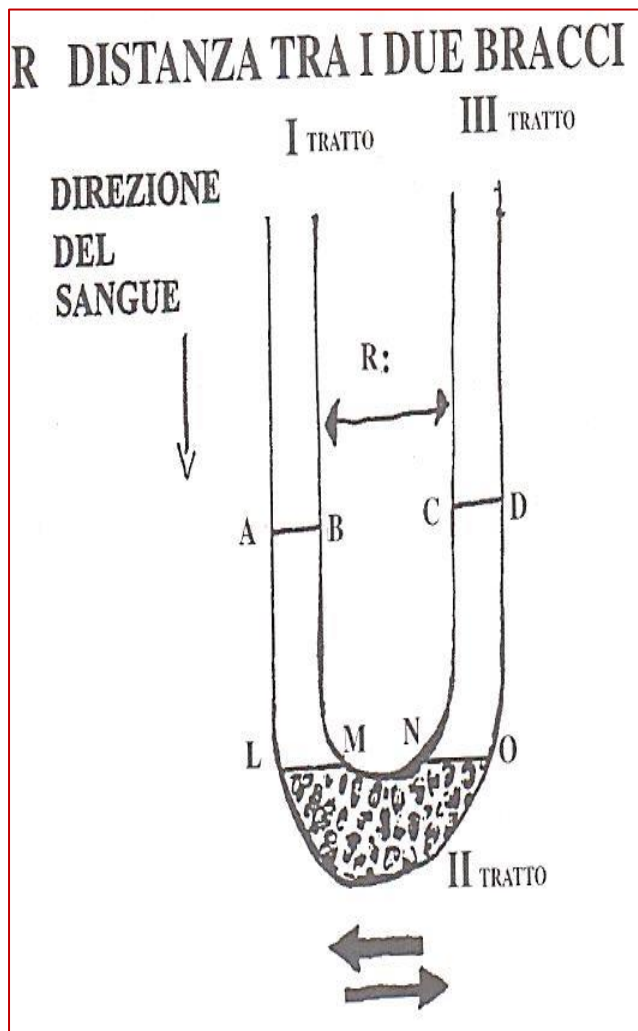
u = velocità del fluido,

l = lunghezza del vaso (segmento di poligono) considerato,

μ = viscosità del fluido.

**Numeri di Reynolds equivalenti per i rispettivi poligoni, arterioso e venoso, assicurano il verificarsi della similitudine dinamica tra i due sistemi (poligono arterioso e poligono venoso), geometricamente e cinematicamente simili:**

$$R_1 / R_2 = K$$



Tubi ad U e circolazione encefalica.

La circolazione sanguigna encefalica sia arteriosa che venosa, può paragonarsi ad un tubo ad U capovolto, con un tratto ascendente arterioso, la curvatura a semicerchio che sarebbe la rete capillare ed il tratto discendente per il deflusso venoso.

Questo dispositivo ad U capovolto non è fisso e segue i movimenti del cranio durante la veglia ed anche nel sonno. In particolare nello stato di veglia, il cranio è messo in continuo movimento. Il flusso sanguigno arterioso cerebrale, veicolato dalle due arterie carotidi interne e dalla basilare, attraversa il primo tratto ABLM, si porta nella rete capillare che è il tratto anfrattuoso LMNO ed infine nel terzo tratto CDNO, contenente di sangue venoso. Nel percorso intracranico, essendo la testa in continuo movimento (a volte è al di sotto della base cardiaca come quando ci si piega col busto verso terra), la prevenzione di eccessivi sbalzi pressori e di energia cinetica è assicurata dalla percorrenza nel tubo ad U del flusso sanguigno



in spazi omologhi e nella stessa unità di tempo, essendo la distanza **R** tra i due bracci (il primo ed il terzo) molto ravvicinata. Lo stesso accade a livello del poligono arterioso di Willis, sovrapposto all'omologo venoso.

Quanto più il primo ed il terzo tratto del tubo ad U sono vicini, tanto migliore è il contenimento in essi delle pressioni idrostatiche sanguigne. Ciò si verifica nelle parti del corpo dove avvengono brusche ed eccessive variazioni della pressione idrostatica del sangue, come nel mesentere dell'intestino tenue (digiuno-ileo). All'estremità degli arti, della coscia e del collo, ci sono arterie e vene strettamente accollate, con simile geometria. Negli animali domestici, le arterie e vene coccigee sono tra loro intrecciate. Nelle anatre ed oche, fitte reti arteriose si trovano nei piedi e negli spazi inter-digitali, strettamente affiancate a reti venose. Secondo alcuni, questo intreccio artero-venoso servirebbe da scambio termico, ma è verosimile che prevenga – come nell'esempio del tubo ad U – eccessivi sbalzi di pressione idrostatica generati dal flusso sanguigno nelle regioni plantari. Nei palmipedi, il piede è messo in movimento sia sulla terra ferma, sia negli spostamenti in acqua. Questi volatili si muovono in acqua con rapidi movimenti ondulatori delle zampe, nelle quali la circolazione sanguigna è soggetta a continui sbalzi pressori. Intrecci di reti arteriose e venose si trovano nella scatola cornea dello zoccolo equino e contrastano gli sbalzi pressori e l'intensa pressione idrostatica del sangue, soggetta a rapide variazioni, in particolare nella corsa. Similari intrecci vascolari si originano dal plesso venoso ed arterioso coronale e si espandono nel tessuto *podovilloso* e *podofiloso* dello zoccolo.

Nell'Uomo, un esempio di prevenzione dell'eccessive pressioni idrostatiche del sangue è dato dalle arterie linguali che hanno un andamento flessuoso, in un organo mobilissimo come la lingua. Le arterie linguali sono circondate dalle omologhe vene, come una specie di plesso venoso. Aspetti simili si trovano nella lingua di numerose specie di animali domestici e nelle mani dell'Uomo.

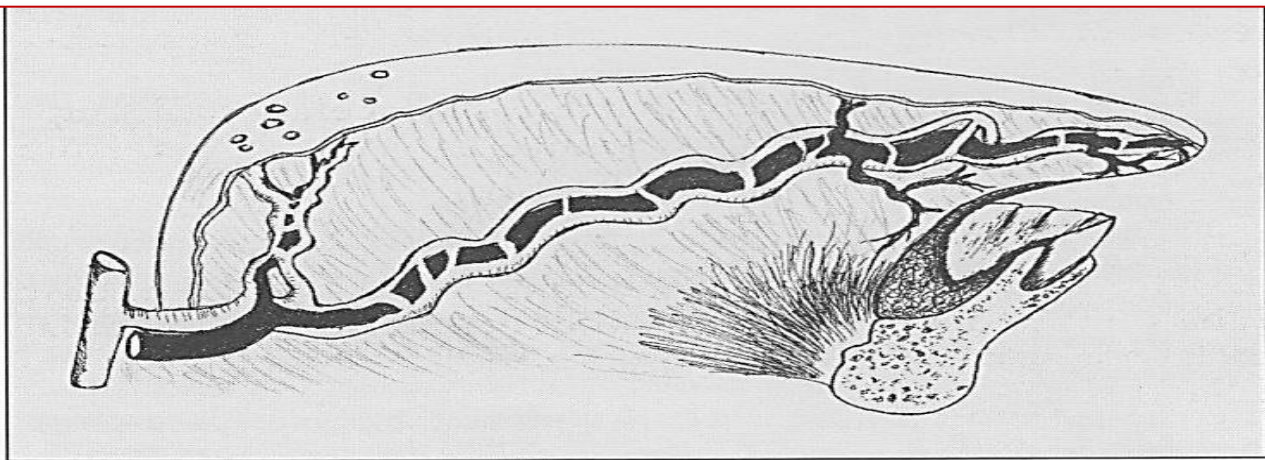


Fig. 3 - Uomo: le vene (in bianco) e le arterie (in nero) della lingua.

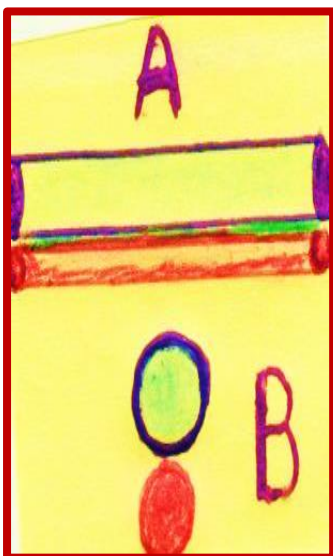
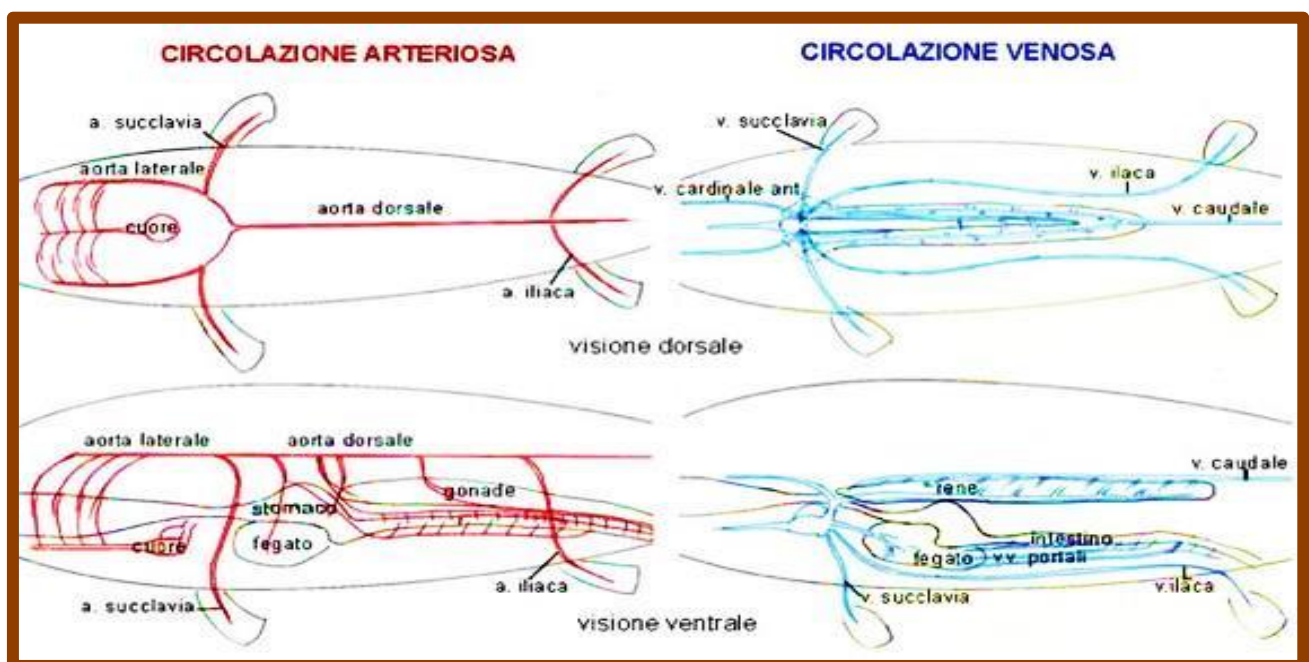
Nel Gatto, la sovrapposizione topografica della rete mirabile esocranica col plesso venoso pterigoideo rende valida la similitudine geometrica (come nei due poligoni di Willis) nella prevenzione degli eccessi di pressione idrostatica del sangue a livello encefalico. Inoltre, l'esistenza anche nell'organismo umano (vedere nell'Uomo il plesso pterigoideo) di reti vascolari arteriose e venose in omologhe regioni topografiche alle quali sono applicabili le similitudini geometrica, cinematica e dinamica, evidenzia l'importanza di alcuni fattori fisici nel mantenimento di una emodinamica costante a livello cerebrale ed in molti altri organi e tessuti.

Precisazione. Nei mammiferi, alcuni nuclei dell'ipotalamo presiedono alla termoregolazione corporea. Un grosso *centro termolitico* è nella parte anteriore dell'ipotalamo e comprende un

ammasso di neuroni sensibili ad incrementi di temperatura da 1° a 2° C, attivando meccanismi di dispersione termica. C'è ipertermia nei casi di lesioni dell'ipotalamo anteriore. Nelle parti ipotalamiche posteriori e laterali, c'è il *centro termogenico*, con grossi neuroni sensibili ai decrementi termici del corpo. Nei cali di temperatura ambientale e corporea, il centro termogeno attiva dei meccanismi conservativi e produttivi del calore. Lo scambio termico a livello locale tra sangue arterioso e venoso, ammesso che avvenga, non ha ripercussioni importanti né sulla propinqua rete capillare e tantomeno a livello generale.

In molte specie di pesci, come nei tonni, il sistema dei grossi vasi, arteriosi e venosi hanno un tipo di geometria speculare finalizzata alla conservazione costante della pressione idrostatica del flusso sanguigno, le cui alterazioni sarebbero dannose per l'interposto sistema capillare. Qui di seguito una schema di circolazione generale di alcune grosse specie ittiche (tonni).

Nello schema seguente, è da notare la sovrapposizione geometrica in particolare delle arterie e delle vene che irrorano le pinne anteriori (a.a. e vene succlavie) e posteriori (a.a. e vene iliache).



Il disegno a lato evidenzia la circolazione sanguigna di alcuni pesci dove l'aorta dorsale (il condotto in rosso) è sovrastata dalla grossa vena caudale, tra loro in parallelo. Secondo alcuni, tra i due vasi affiancati avverrebbero scambi termici che regolerebbero la temperatura corporea. L'ipotesi è poco plausibile perché i due vasi, pur affiancati, sono sempre separati da uno strato di connettivo lasso che proviene dalla fusione o dall'accollamento delle due avventizie (arteriosa e venosa). Invece, la decorrenza dei due vasi in parallelo tra loro e l'omologa disposizione nello spazio, tende a contrastare eccessi di pressione sanguigna idrostatica, dannosi per gli scambi di ossigeno nei capillari e per la stessa permeabilità dei vasi capillari. In A, visione laterale dei due vasi affiancati ed in parallelo ed in B, la visione trasversale. Difficile stabilire che nei brevi punti di contatto delle avventizie dei due vasi, avvengano cospicui scambi termici.

Riepilogo. Il principio fisico del tubo ad U può applicarsi:

- ai due poligoni di Willis sovrapposti tra loro;
- alle arterie e vene cerebrali tra loro affiancate;
- alle arterie e vene linguali ed a quelle della coda.

**2. Perdite per mescolanza.** Nell'organismo umano normale, per una serie di fattori chimico-fisici, hanno valore costante i seguenti parametri emodinamici:

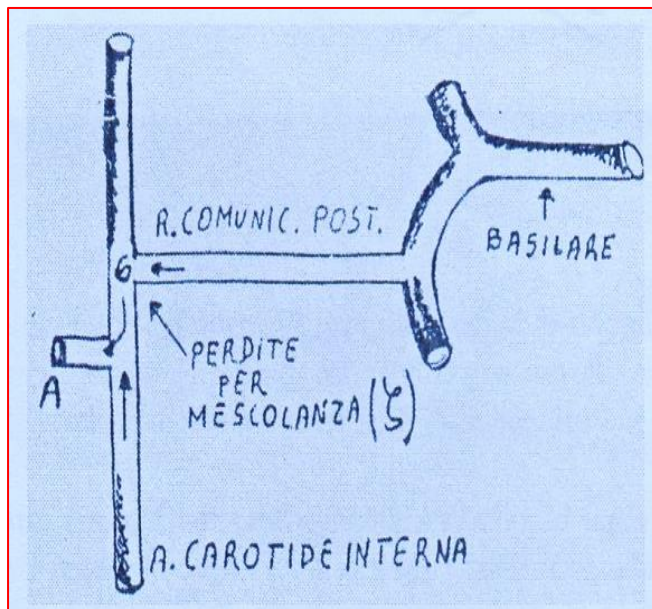
**CBF:** flusso sanguigno cerebrale.

**ICP:** pressione intracranica.

**CSF:** liquido cerebro-spinale.

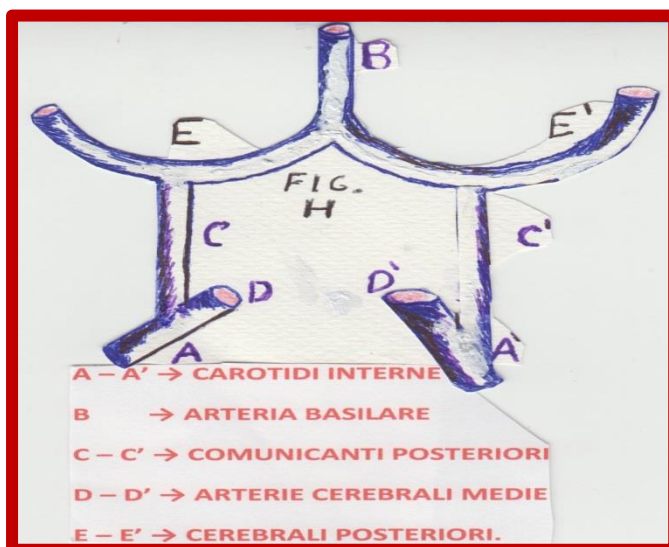
**MAP:** pressione arteriosa media.

**CPP:** pressione di perfusione cerebrale.



Oltre ai due poligoni di Willis ed al decorso affiancato di arterie e vene cerebrali, uno speciale dispositivo fisico di regolazione di **CBF**, **ICP** e **MAP**, correlato anch'esso alla geometria vascolare, è presente alla base cranica, all'interno dello stesso poligono arterioso di Willis.

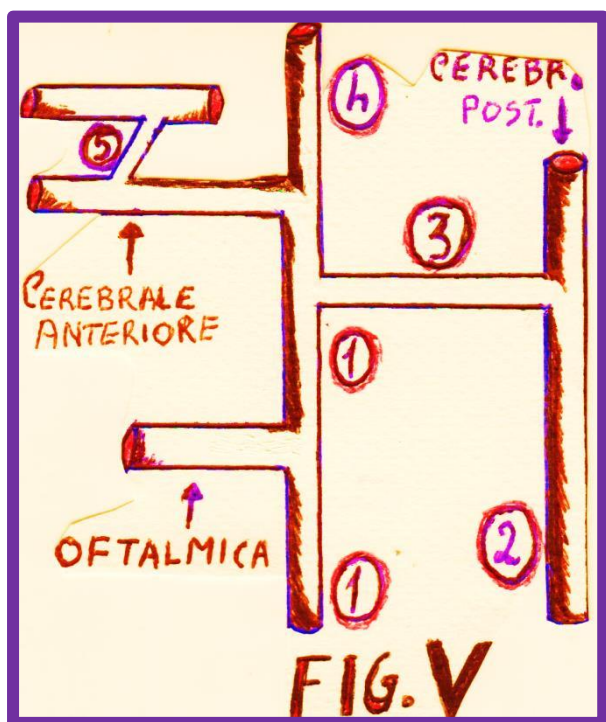
Nella specie umana, nei primi periodi di vita extrauterina, le due comunicanti posteriori del poligono di Willis sono di grosso calibro e riversano una cospicua quantità di sangue nella corrispondente carotide interna, nell'unità di tempo **t**. Nel punto di confluenza dei due vasi, in entrambi i lati del poligono di Willis, il flusso sanguigno diviene vorticoso con perdite di energia cinetica. Queste perdite di energia sono consequenziali all'impatto di flussi sanguigni con differente direzionalità: quello nella comunicante posteriore e quello nella carotide interna omolaterale. Il termine che indica questo fenomeno fisico è *perdite per mescolanza*. Masse liquide (sangue) si mescolano con diversa direzione e velocità. Quanto maggiore è l'afflusso sanguigno proveniente dalle comunicanti posteriori, tanto più elevate saranno le perdite di energia cinetica nelle carotidi interne. Inoltre, essendo la velocità di flusso maggiore nella carotide interna di sinistra rispetto alla controlaterale, le perdite per



mescolanza sono ivi superiori. Si aggiunga, che nei primi periodi di vita extra-uterina, il poligono di Willis non è completo, mancando l'anastomosi tra le due cerebrali anteriori. Quando il poligono di Willis è completo, le perdite per mescolanza  $\zeta$  tra carotidi interne e comunicanti posteriori possono



comportare un incremento di flusso nella oftalmica esterna (A), che si anastomizza a pieno canale con l'arteria facciale. I rapidi spostamenti del capo e del collo incrementano perdite per mescolanza (perdite di energia cinetica) nei punti di convergenza tra carotide interna e comunicante posteriore del poligono di Willis, aumentando il deflusso in A (arteria oftalmica esterna). Nei momenti in cui la testa è tenuta sotto la base cardiaca, le perdite per mescolanza sono più intense.

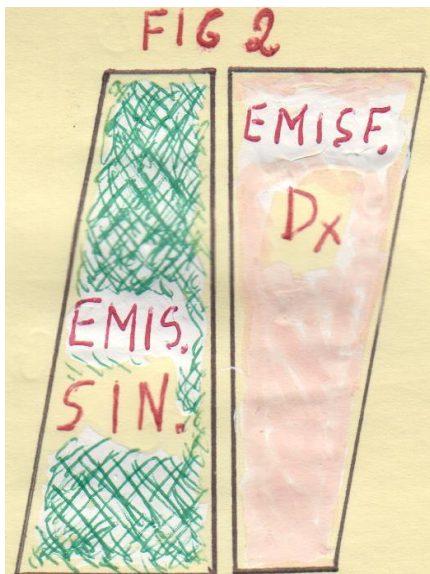


(anastomosi a pieno canale) la carotide interna con l'arteria facciale. L'arteria facciale è nell'Uomo uno dei rami terminali della carotide esterna. Le *perdite per mescolanza* tra comunicante posteriore e carotide interna tendono a ridurre l'energia cinetica del flusso sanguigno nelle arterie cerebrali anteriori e medie. L'anastomosi a pieno canale tra carotide interna ed esterna tramite l'arteria oftalmica rende più uniformi le pressioni sanguigne arteriose intra ed extra craniche.

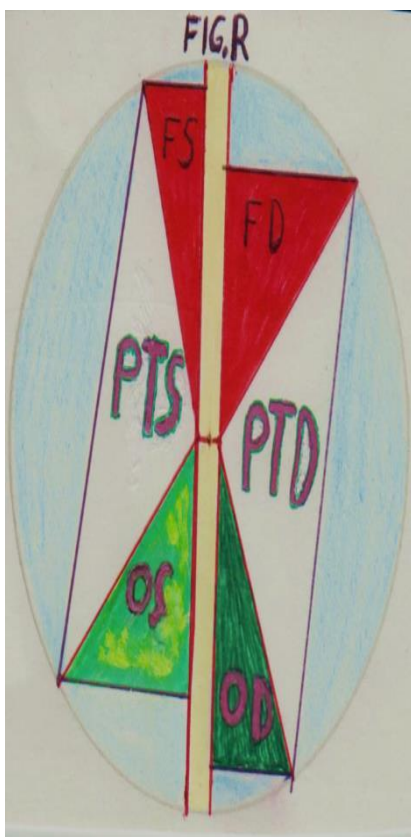
- **VFR: 142 ml/min. nell'arteria basilare.**
- **VFR: 229 ml/min. nell'arteria carotide interna di sinistra.**
- **VFR: 223 ml/min. nell'arteria carotide comune di destra.**
- **VFR: 617 ml/min. la velocità media del flusso sanguigno cerebrale.**



## PARTE QUARTA



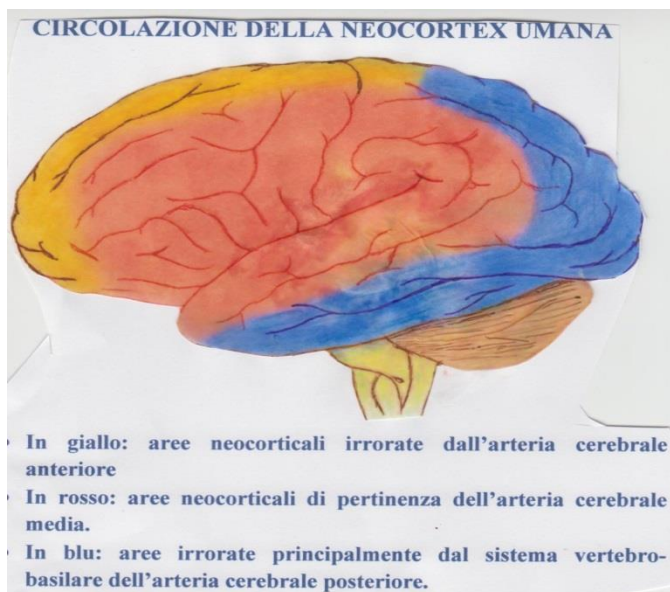
Il cervello necessita di un flusso sanguigno costante su una larga gamma di pressioni arteriose medie, indicate col termine di autoregolazione. La ipo – iperfusione anche transitoria non è tollerabile dal cervello. Esisterebbe un intrinseco meccanismo miogeno che incrementa la pressione sanguigna: variazioni pressorie sono percepite dalla muscolatura liscia vascolare come un riflesso indotto di vasocostrizione. Il rilasciamento della muscolatura liscia arteriolare cerebrale è invece finalizzato alla riduzione della pressione intracranica. Lo stimolo che scatena questo tipo di risposta è la pressione di perfusione cerebrale. Col rilasciamento della muscolatura liscia arteriolare cerebrale, dovrebbe facilitarsi il corrispettivo deflusso linfatico. Weyland A. et all. (2000) trovarono che in assenza d'ipertensione intracranica, il tono cerebro-vascolare determina l'effettiva pressione di flusso a livello di circolazione cerebrale.



La **figura n.2** mostra l'aspetto asimmetrico degli emisferi cerebrali. Il destro è mediamente più voluminoso, ma con minore densità neuronale. Le stesse caratteristiche sono presenti nelle scimmie del vecchio e del nuovo mondo, come affermato da Hopkins W.D., (2006). Inoltre, il cervello umano si è rimpicciolito negli ultimi duecentomila anni, ma è da presumere che sia migliorata l'organizzazione dei centri corticali, con una più efficace connessione col sistema circolatorio sanguigno. Il lobo frontale sinistro è meno esteso dell'altro, ma ha maggiore densità neuronale. Inserito nell'emisfero non dominante, il lobo frontale destro ha una estensione quasi doppia del controlaterale. Negl'individui normali, un grado così accentuato di asimmetria non c'è tra i restanti lobi parietali, temporali ed occipitali. Nei processi di elaborazione sensoriale, gli schizofrenici hanno asimmetria emisferica inversa, rispetto alla norma, Heckers S. (2002). Differenze volumetriche esistono anche nei lobi occipitali, dove viceversa il sinistro è più ampio del destro. Agli emisferi di destra e di sinistra, è applicabile la similitudine geometrica, essendo riconducibili a due trapezi rettangoli coi rispettivi lati, altezze e basi proporzionali (FIG.2). I due trapezi simili hanno i perimetri direttamente proporzionali. Il rapporto di similitudine si può estendere anche ai tre rispettivi lobi. All'emodinamica all'interno dei due trapezi è applicabile la

similitudine cinematica e dinamica. Nella **figura R**, sono schematizzati i due emisferi cerebrali che sia nell'Uomo che nei primati sono asimmetrici, essendo il sinistro meno voluminoso, ma con più densità neuronale e gliale. Esistono similitudini di tipo geometrico tra i lobi: frontale sinistro (FS) e destro (FD), tra i lobi parieto - temporali di sinistra (PTS) e di destra (PTD) e tra gli occipitali di sinistra (OS) e di destra (OD). In riguardo ai lobi frontali, in media sono più ampi nel maschio. In **R**, gli spazi in blu, anche se non corrispondono alla reale topografia e morfologia, rappresentano le lacune venose sub-aracnoidee tra le quali avvengono rapporti volumetrici costanti. Prima di

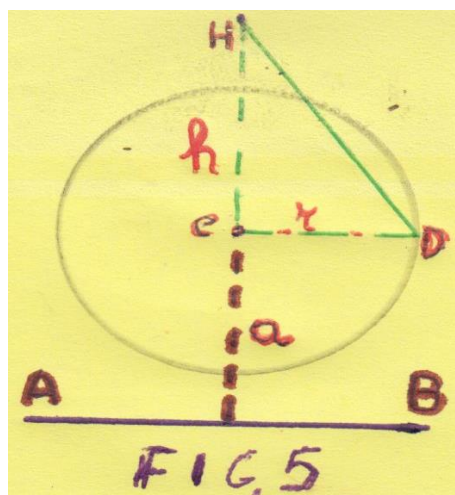
procedere con altri argomenti di emodinamica cerebrale, qui di seguito sono riportate le principali differenze encefaliche tra Uomo e primati e quelle legate al sesso nella specie umana.



**Figura a lato: le tre aree neocorticali della figura precedente (Fig. R), come si presentano in un cervello umano ed irrorate dalle rispettive arterie cerebrali. L'immagine evidenzia le parti laterali del cervello umano, compreso il cervelletto ed il tronco cerebrale. L'area neocorticale in giallo è quella che ha avuto il maggior incremento volumetrico nel corso evolutivo, sia umano che nei primati. In rosso c'è la meocortex irrorata dall'arteria cerebrale media, dove (lobo temporale) solo nell'Uomo si è**

**sviluppata l'area di Wernicke (area 22 di Brodmann), vero centro del linguaggio. Nel corso dei millenni, le tre aree neocorticali si sono espanse seguendo l'incremento volumetrico della calotta cranica che le contiene. Il volume di una calotta sferica è dato dalla seguente formula:**

$$V = \pi h/6 (3a^2 + h^2)$$



Nel calcolo del volume della calotta cranica di una specie di mammifero, il valore di **a** dovrebbe coincidere con la distanza tra la base (circonferenza massima) della calotta cranica e la base cardiaca. Per cui, la precedente formula è in parte valida perché occorre tener presente: l'altezza dalla circonferenza di base, la larghezza (raggio di base) ed infine, la distanza tra la circonferenza massima della calotta cranica dal centro della base cardiaca (**a**). Più precisamente, il centro della base cardiaca coinciderebbe con l'origine dell'aorta.

In una data specie, ci sarebbe un rapporto inversamente proporzionale tra la lunghezza di **a**, la forza sistolica del cuore **I** ed il volume cranico di una determinata specie. Possiamo quindi scrivere la seguente uguaglianza:

$$\pi r a h I = K$$

Nelle specie in cui **I** è molto elevata (ruminanti, Giraffa, Elefante, cetacei) esistono estese reti mirabili, frapposte tra cuore e cervello. Nel Cavallo, la forza sistolica cardiaca media è maggiore che nel Bovino, ma il collo equino è più lungo e di conseguenza s'incrementa la viscosità sanguigna nelle due carotidi comuni. In base alla legge di Poisseuille, la velocità e la pressione sistolica del sangue è ridotta dal coefficiente di viscosità del fluido che scorre in un condotto. Inoltre nel

Cavallo, il calibro della carotide interna è molto minore di quella esterna. Nell'Uomo, com'è stato scritto, il rapporto di calibro tra carotide interna ed esterna sono invertiti, essendo la carotide interna più voluminosa. Infine, la stazione eretta ha incidenza sul volume di flusso sanguigno pompato al cervello, nell'unità di tempo.

La legge di Poisseuille ammette le seguenti uguaglianze di flusso, all'interno di un segmento di un condotto, in un determinato lasso di tempo:

$$\Delta p = \frac{8\eta L}{\pi r^4} Q_v$$

- $\Delta p$ : differenza di pressione tra l'inizio e la fine di un segmento di arteria.
- $L$  è la lunghezza del tubo ( per esempio, l'arteria carotide comune)
- $r$  il suo raggio,
- $\eta$  è il coefficiente di viscosità del fluido (sangue arterioso)
- $Q_v$  è la portata del tubo, che nel caso delle carotidi comuni e anche degli altri vasi sanguigni, dipende in particolare dal rispettivo riflesso di autoregolamentazione e della sua geometria.

Differenze emisferiche collegate al sesso. Per Nopoulos (2001), differenze volumetriche legate al sesso esistono tra gli emisferi cerebrali nella specie umana. I dati riferiti da Nopoulos sono:

- Volume intracranico maschile maggiore rispetto a quello femminile, (circa 7-10%).
- Emisfero cerebrale destro più grande del sinistro, sia negli uomini che nelle donne.
- Il volume cerebrale non presentava differenze determinate dal sesso.
- Maggiore distribuzione nell'emisfero destro della materia grigia, in entrambi i sessi.
- Poche differenze regionali nella distribuzione di materia grigia, nei due sessi.

I dati di Nopoulos sono sovrapponibili a quelli ricavati in razze di scimmie da Cantalupo C. ed Hopkins W. (2001), Franklin M.S. et al., (2000), Sullivan et al. (2001), Rilling J.K. e Seligman R.A. (2002), Murray E.A. & Bussey T.J., (1999) e Murray E.A., (2000).

La similarità cerebrale tra esseri umani e scimmie indica la chiara derivazione evolutiva delle sue specie nell'ambito della più vasta famiglia dei Primati. Per Semendeferi e Damasio (2000), il lobo frontale in *Homo* e nelle grosse scimmie ha aspetto simile, non essendosi diversificato molto.

Per Rilling e Selligam (2004), esistono alcune analogie e differenze in riferimento al cervello ed agli emisferi cerebrali. Qui elencate:

1. Il volume cerebrale è più ampio nei maschi del 10%, negl'individui di sesso maschile, rispetto alle donne. La stessa differenza volumetrica c'è nelle scimmie.
2. I lobi frontali sono più ampi nei maschi, sia nella specie umana che nelle scimmie.
3. Il lobo frontale sinistro è più ampio del destro, sia negli uomini che nelle donne. Idem, per le scimmie.
4. Putamen: sia nella specie umana che in *Macaca mulatta* è più voluminoso nel maschio.
5. Nucleo caudato: sia nella specie umana che in *Macaca mulatta* è più voluminoso nel maschio.

Cervelletto: nella specie umana, il cervelletto è mediamente il 7% più ampio nei maschi che nelle femmine. Inoltre, le grosse scimmie hanno un cervelletto più grosso rispetto alle comuni scimmie ed all'Uomo. Nella specie umana, Longson D. et all. (1995), forniscono questi valori medi:

- Volume cerebrale uomini → 1267 cm<sup>3</sup>
- Volume cerebrale donne → 1096 cm<sup>3</sup>

Lobi frontali:

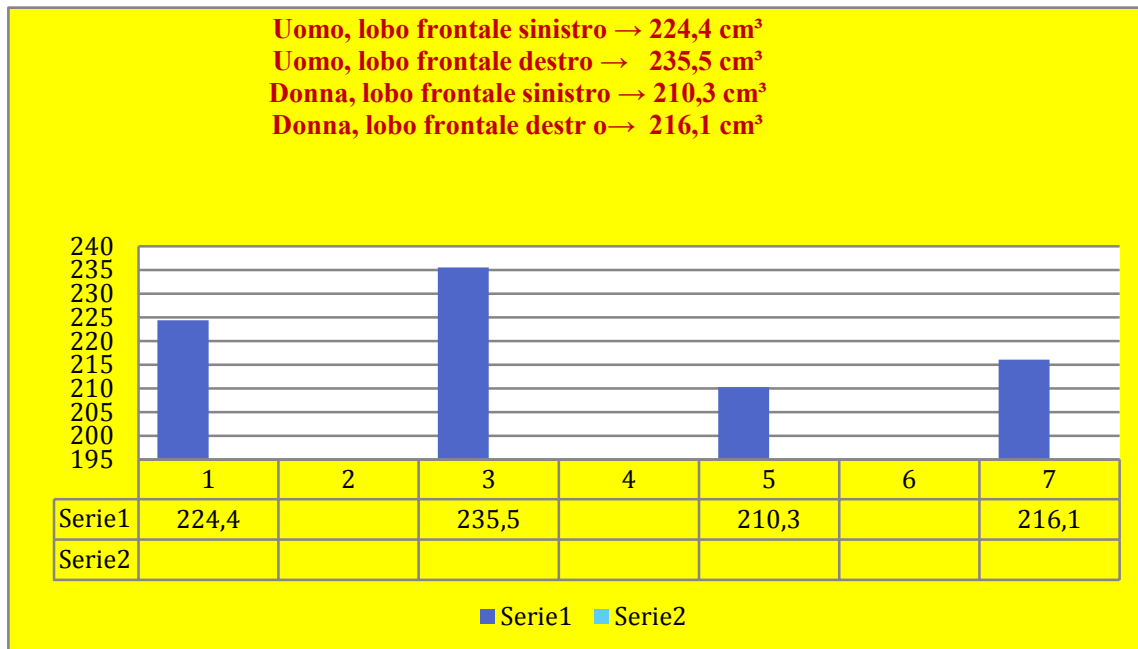
**Uomo, lobo frontale sinistro → 224,4 cm<sup>3</sup>**

**Uomo, lobo frontale destro → 235,5 cm<sup>3</sup>**

**Donna, lobo frontale sinistro → 210,3 cm<sup>3</sup>**

**Donna, lobo frontale destro → 216,1 cm<sup>3</sup>**

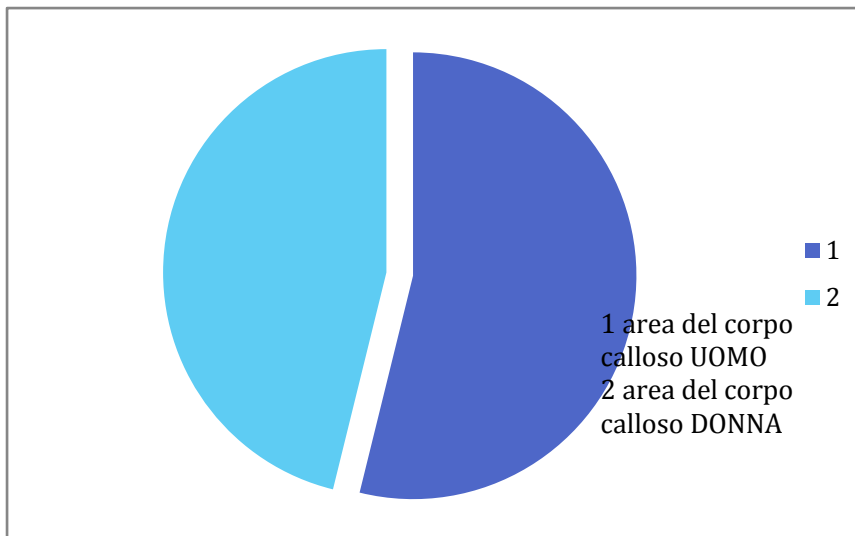
Come si vede, tra i lobi frontali d'individui di sesso maschile e di sesso femminile, c'è una differenza di cm<sup>3</sup> 5 in media, a favore dei maschi.



Longson (1995), fornisce altri dati sulle varie aree degli emisferi cerebrali:

- Ippocampo → sia il destro che il sinistro sono più voluminosi nella Donna.
- Amygdala → è più voluminosa nella Donna.
- Globus Pallidus, tra Uomo e Donna c'è una differenza di 0,01 cm<sup>3</sup>.
- Lobo temporale è più ampio nell'Uomo che nella Donna, sia a sinistra che a destra.
- Putamen → più voluminoso nel maschio.
- Lobi parietali → più voluminosi nell'individuo di sesso maschile, sia a sinistra che a destra.
- Limbo: più voluminoso nel maschio.
- Planum temporale → più voluminoso nei maschi. Nelle donne, c'è una significativa differenza circa l'area superficiale tra il Planum temporale di destra e quello di sinistra.
- Corpo calloso → più voluminoso nel maschio.





La tabella a lato indica i dati di Longson circa la differente area del corpo calloso tra uomo e donna.

Sulla singolarità di alcuni parametri costanti tra Uomo e Scimmia. Il maggiore sviluppo volumetrico encefalico umano rispetto a quello delle scimmie si accompagna a poche differenze d'irrorazione sanguigna. Nell'Uomo, le anastomosi intra ed extracraniche hanno un calibro ed una frequenza maggiore che negli altri primati. La differenza tra Uomo e Scimpanzé circa il volume cerebrale è di circa 1000 cc e la frequenza delle anastomosi intra ed extracraniche dipende da tale differenza volumetrica.

#### **Vol. Cervello Cervelletto Lobi frontali Lobi temporali:**

<b>UOMO</b>	<b>1230</b>	<b>155</b>	<b>454</b>	<b>223</b>
<b>SCIMP.</b>	<b>320 cc</b>	<b>41</b>	<b>97</b>	<b>48</b>

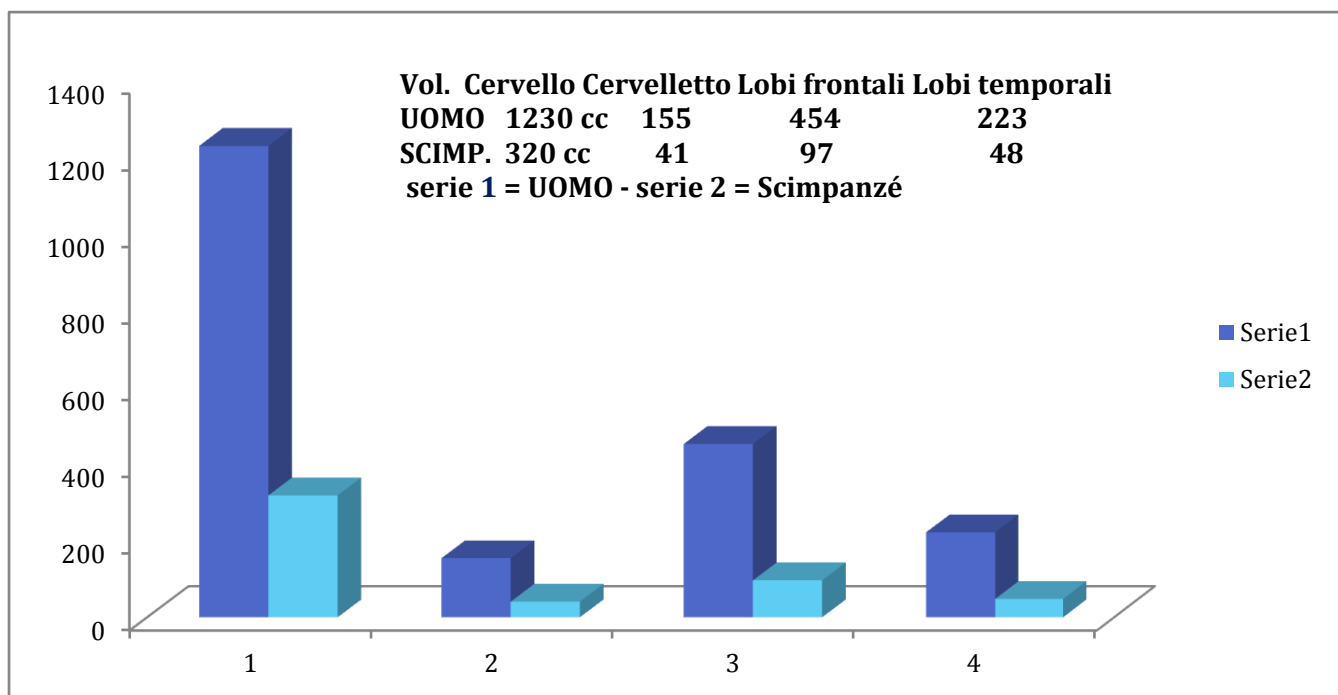
I dati del grafico qui sotto sono stati presi dalla ricerca di Semendeferi K. e Damasio H., (2000). Il volume cranico, il volume cerebellare, quello delle aree corticali frontali e temporali di Uomo (in blu) e di Scimpanzé (giallo) hanno rapporti volumetrici costanti. Inoltre, la divisione tra il volume cerebrale medio di Uomo e di Scimmia, quella tra i volumi medi del cervelletto Uomo/Scimmia, tra i lobi frontali e temporali danno per risultato questi numeri costanti:

**Rapporto tra i volumi cerebrali medi Uomo/Scimmia: 4.1**

**Cervelletto, rapporto volumetrico Uomo/Scimmia: 4.00**

**Lobi frontali, rapporto volumetrico Uomo/Scimmia: 4.6**

**Lobi temporali, rapporto volumetrico Uomo/Scimmia: 4.6**



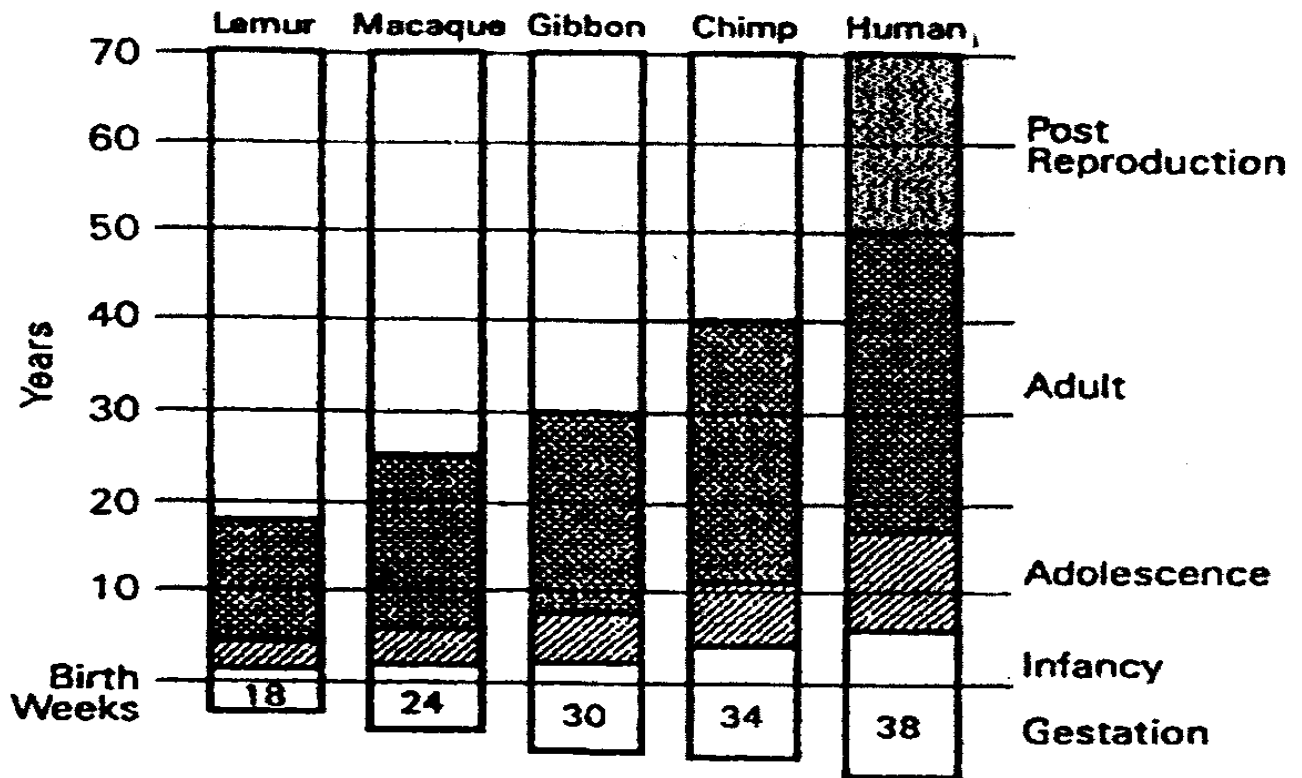
Il cervelletto degli esseri umani e dei primati. Per Semendeferi e Damasio, il cervelletto umano è in proporzione più piccolo di quello delle grosse scimmie, avendo avuto un minore incremento volumetrico nell'evoluzione. Ciò suggerisce che ci sia stato scarso differenziamento cerebellare tra Uomo e grosse scimmie. L'incremento cerebellare delle scimmie può essere dovuto al fatto che sono quadrumani e con vita arboricola. Pur essendoci stata una variabilità intra ed interspecifica, non è chiaro quali siano state le differenze primarie tra cervelletti di ominidi e scimpanzé.

Per i primati vale il seguente rapporto reciproco:

**vita arboricola ↔ sviluppo cerebellare ↔ Scimpanzé**  
**andatura plantigrada ↔ sviluppo cerebrale ↔ Uomo.**

Differenze ed analogia Uomo/Scimmia circa gli emisferi cerebrali e cerebellari. Interessanti analogie emergono dall'analisi dei lobi temporali nella *scimmia macaca*. Gannon P.J. et al., (2008) affermano che nella Scimmia, l'asimmetria interemisferica del lobo temporale – omologa all'umana dei centri del linguaggio - è dovuta alla citoarchitettura dei grossi neuroni del III strato e non riguarda la grossa anatomia. Per Gammon, sia nell'Uomo che nelle grosse scimmie, c'è un'area cerebrale di associazione multisensoriale vicina al giro temporale superiore. Nell'Uomo, questa regione corticale è detta Planum temporale, è parte dell'area 22 di Brodmann ed ha una citoarchitettura simile a quella dell'area Tpt delle scimmie del Vecchio Mondo. Gannon dice che la topografia dell'area Tpt delle scimmie è molto più diversificata di quanto ci si aspetti. Per questo, le aree del linguaggio umane asimmetriche a sinistra avrebbero un substrato funzionale, frutto di una lunga storia evolutiva. L'asimmetrica citoarchitettura verso sinistra e la grande varietà topografica dell'area Tpt indicano l'esistenza di funzioni multisensoriali, soggette a lunghi e complessi fenomeni evolutivi.

Cervelli fetali ed adulti. Differenze tra Uomo e primati. Durante il periodo fetale e nei primi periodi di vita extrauterina, differente è il grado di sviluppo volumetrico del cervello tra esseri umani e scimmie come la tabella tratta dal lavoro di Rappoport (1999), illustra. Nella specie umana, lo sviluppo pre-natale del cervello è molto accentuato. La discrepanza è minima tra Uomo e scimpanzé, ma si accentua dopo la nascita. Rappoport afferma che nell’Uomo, la densità sinaptica della corteccia frontale raggiunge il suo apice verso i cinque anni di vita. Nella scimmia questa densità s’incrementa negli ultimi periodi di vita intrauterina e primi mesi dopo la nascita.



Emodinamica cerebrale. L'ipotesi di Monro – Kellie indica una correlazione stretta tra ICP (pressione intracranica), il volume totale del fluido cerebro - spinale (CSF) e la pressione di perfusione cerebrale (CPP). Un transitorio incremento di volume sanguigno in un distretto cerebrale attiva un complesso meccanismo omeostatico di compensazione. Di conseguenza, la somma di CSF, ICP e CBV (volume di flusso sanguigno intracranico totale) nella norma, ha un valore costante. L'ipotesi di Monro – Kellie si basa sulla constatazione che il cranio sia un contenitore incompressibile, con un volume costante. Sangue, tessuto cerebrale e CSF sono correlati ed un incremento di uno dei tre componenti dev'essere compensato da un decremento degli altri. Una conseguenza di tale meccanismo compensatorio è la costanza dei parametri di pressione sistolica/diastolica cerebrale. La potente muscolatura dei vasi arteriosi e venosi cerebrali, associata alla geometria vascolare, regolerebbe in contemporanea:

**CBF: flusso sanguigno cerebrale.**

**ICP: pressione intracranica.**

**CSF: liquido cerebro-spinale.**

**MAP: pressione arteriosa media.**

**CPP: pressione di perfusione cerebrale.**

Come detto, l'omeostasi di Monro – Kellie ammette che il cranio sia contenitore rigido ed il transitorio incremento di flusso in uno dei suoi scompartimenti implicherebbe un immediato meccanismo di compensazione negli altri. Se l'emodinamica cerebrale ha parametri ottimali, allora la somma del volume cranico, del fluido cerebro spinale (CSF) e del volume del flusso sanguigno intracranico (CBF) è costante. Per questo nella cavità cranica, incrementi volumetrici in uno dei tre scomparti sono compensati da decrementi volumetrici dei restanti. Se ciò non si verifica, la pressione intracranica aumenterà:

**Volume della cavità cranica + CSF (fluido cerebro-spinale) +  
Volume di flusso sanguigno intracranico totale = K**

Regolando il calibro e la geometria vasale, il ricco contingente di muscolatura liscia arteriolare controlla CBF (flusso sanguigno cerebrale) e CPP (pressione di perfusione cerebrale) in contemporanea. Per Golding E.M. & Golding R.M. (2001), nel controllo della pressione sanguigna cerebrale sono determinanti questi parametri fisiologici dei vasi:

- l'andamento della curva diametro/pressione.
- le forze intrinseche al sistema, come il tono della muscolatura liscia intramurale.
- Il grado di tensione della parete vasale.
- Il controllo nervoso dei vasi cerebrali.

L'effettiva pressione di perfusione cerebrale è data dalla differenza tra pressione arteriosa media (MAP) e pressione intracranica (ICP). Il termine usato è pressione di perfusione cerebrale (CPP):

$$\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP}$$

Comunemente, la pressione di perfusione cerebrale è calcolata in base alla differenza tra la media della pressione arteriosa e la pressione intracranica. Si ritiene che la pressione intracranica sarebbe l'effettiva pressione di flusso della circolazione cerebrale. Studi su altri organi hanno invece trovato che l'effettiva pressione di flusso è data dalla pressione critica di chiusura (STORNO), localizzata nelle arteriole. Per Weyland, (2000), in assenza d'ipertensione intracranica, la pressione intracranica non è necessariamente l'effettiva pressione di flusso della circolazione cerebrale. Sarebbe il **tono di resistenza vasale** a determinare la vera pressione di flusso. Ciò suggerisce l'esistenza di un modello modificato di circolazione cerebrale, basato su resistenze di STORNO, connesse in serie. La



regolarità del calibro e della geometria vascolare cerebrale, in particolare nelle piccole e medie arterie, è alla base del corretto flusso cerebrale sanguigno (CBF), oltre che della pressione di perfusione cerebrale (CPP). Nell’Uomo in circostanze di normalità, l’ottimale regolazione muscolare nelle piccole e medie arterie cerebrali mantiene costante il **CBF**: al di sopra di una oscillazione tra i 50 ed i 150 mmHg. Il limite inferiore del **CBF** coincide col punto di massima vasodilatazione. Al di sotto di questo punto, il flusso è descritto come pressione passiva ed è linearmente correlato con la MAP. Riducendosi ancora, i vasi collassano ed allora si riducono CBF e CBV. Oltre questo limite, c’è la massima vaso costrizione ed ancora oltre, l’incremento di CPP è accompagnato dalla distruzione della barriera emato - encefalica con edema ed ischemia cerebrale (encefalopatia ipertensiva). In pazienti con ipertensione cronica non curata, la curva di autoregolazione si sposta a destra, al fine di proteggere il tessuto nervoso da queste variazioni. Ciò ha gravi implicazioni nel cervello lesa, quando l’autoregolazione sembra intatta, ma ICP è incrementato, per esempio nell’ematoma. Se il CPP cade ancora, sopraggiunge la vasodilatazione cerebrale che incrementa il CBV e subito dopo ICP. Inducendo altra vasodilatazione, la riduzione di CPP incrementa CBV ed ICP in contemporanea. Questo processo è indicato come *vasodilatazione a cascata*. Se CPP è tenuto sotto controllo, o viene ad essere incrementato dall’aumento di MAP, risulterà una vasocostrizione, riducendosi CBV ed ICP. Ciò è definito *vasocostrizione a cascata*. Per questo, si raccomanda che nelle fasi di risveglio da un trauma acuto alla testa, la MAP sia mantenuta al di sopra di 90 mmHg, o il CPP sopra di 70 mmHg. Si ritiene che paradossalmente, se CPP scende sotto il limite minimo di autoregolazione, il collasso passivo dei vasi cerebrali ridurrà CBV ed ICP. Questo fenomeno avrebbe il fine d’incrementare il CBF e l’ossigenazione. La vasocostrizione cerebrale, sia arteriosa che venosa, dovrebbe facilitare anche il deflusso linfatico cerebrale, concorrendo a ridurre CPP. C’è correlazione diretta tra:

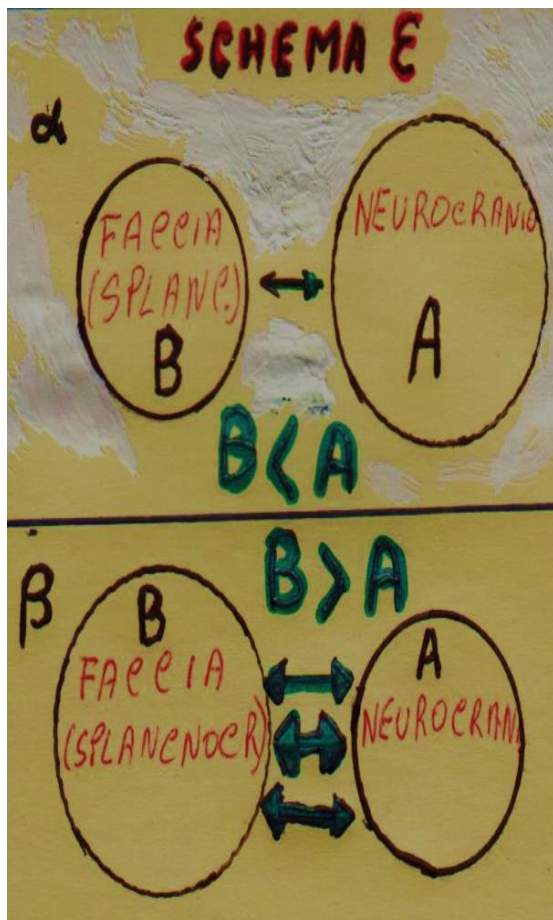
**CPP ↔ CBV**

**CPP ↔ ICP**

Anastomosi intra ed extra-craniche. L’ipotesi di Monro – Kellie non tiene conto delle anastomosi vascolari intra-ed extra craniche, presenti in tutti i mammiferi ed in particolare nell’Uomo. La circolazione intracranica del sangue ha delle vie di sfogo, tramite le anastomosi con vasi facciali. Il cranio è sì un contenitore rigido, ma ha importanti vie di sfogo sanguigne. Elenco le principali anastomosi intra ed extracraniche.

- Nell’Uomo, l’anastomosi più cospicua – a pieno canale - è tra arteria facciale e nasale. L’arteria nasale è il ramo terminale della oftalmica che a sua volta si origina dalla carotide interna.
- Anastomosi tra arteria temporale superficiale (ramo della carotide esterna) ed oftalmica (ramo della carotide interna). L’anastomosi è segnalata a livello dell’arteria zigomatico – orbitale, ramo collaterale della temporale superficiale, che si porta sulla porzione laterale del muscolo orbicolare delle palpebre, dove termina anastomizzandosi con l’arteria palpebrale superiore, ramo della oftalmica.
- Arteria oftalmica. Tramite alcuni rami, si anastomizza con arterie provenienti dalla mascellare e dalla carotide esterna. Le connessioni sono qui elencate:
  - a) Un ramo zigomatico dell’arteria oftalmica che si anastomizza con la temporale profonda anteriore, ramo della mascellare derivante a sua volta dalla carotide esterna.
  - b) Il ramo zigomatico della oftalmica si anastomizza anche con l’arteria trasversa della faccia, derivante dalla carotide esterna. L’anastomosi avviene nella fossa temporale.
  - c) L’arteria sopraorbitale che si stacca dalla oftalmica entra nell’orbita attraverso il foro sopra – orbitario ed emette due rami (uno superficiale ed uno profondo) che si collegano alle arterie frontale e temporale superficiale, rami della carotide esterna.

- d) Etmoidale superiore. Questo vaso attraversa il foro etmoidale (anteriore) e termina nelle parti anteriori e superiori della mucosa nasale, anastomizzandosi coi rami dell'arteria sfenopalatina, ramo terminale dell'arteria mascellare.



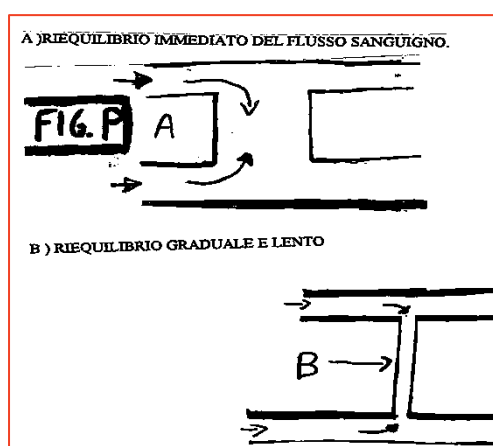
1. Arteria mascellare. I rami orbitari collaterali dell'arteria mascellare penetrano nell'orbita attraverso la parte più laterale della fessura orbitale superiore e terminando in questa cavità, si anastomizzano con l'arteria lacrimale, ramo della oftalmica. Questo vaso è indicato come ramo anastomotico con l'arteria lacrimale.

2. C'è da segnalare un'anastomosi tra mascellare ed occipitale: il ramo petroso proveniente dall'arteria mascellare entra nello iato del Falloppio e si anastomizza con l'arteria stilo – mastoidea - arteria timpanica superiore – ramo della occipitale.

3. In una ricerca sull'arteria mascellare primitiva del feto umano, De La Torre E., Netsky M. G. e Mesken I., (1959) hanno trovato analogie tra Uomo e Cane sulla circolazione arteriosa encefalica. Gli Autori affermano che nel Cane adulto l'anastomosi di gran lunga più importante dal punto di vista funzionale è tra arteria mascellare e carotide interna, attraverso l'arteria anastomotica. Questo vaso anastomotico trasporta il sangue dalla mascellare interna alla porzione intra-cavernosa della carotide interna. Analoghi aspetti si hanno nel feto umano, dove c'è una grossa branca della carotide interna nella parte posteriore del seno cavernoso. Questo vaso irrori i

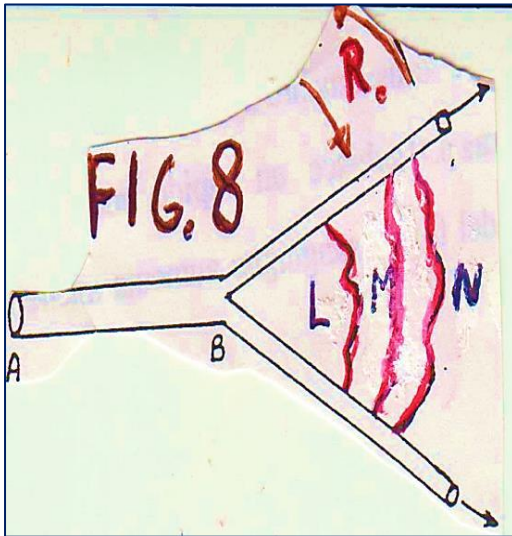
territori circostanti attraverso numerose anastomosi, descritte anche nell'Uomo adulto. Gli Autori ritengono che sarebbe il residuo dell'arteria *mascellare primitiva persistente*. Il vaso è più piccolo della oftalmica e si origina quasi allo stesso livello dell'arteria ipofisaria. La *mascellare primitiva* si dirige anteriormente e si unisce all'arteria lacrimale, ramo della oftalmica. Secondo gli Autori, l'*arteria mascellare primitiva residuale* è un importante ramo anastomotico tra circolazione intra ed extracranica nel feto umano ed anche un potenziale collaterale in eventi trombotici della carotide interna, nell'Uomo adulto. Negli animali domestici il cui volume facciale è superiore a quello della cavità cranica, le anastomosi intra ed extra craniche sono molto più numerose ed avvengono oltre che tra arterie facciali e carotidi interne, anche tra le costo-cervicali, le arterie vertebrali e la basilare. Jewell P.A. (1952) nel Cane, descrisse cinque anastomosi: due tra i territori della carotide interna ed esterna e tre tra l'arteria mascellare ed i vasi intracranici della carotide interna, carotide

cerebrale e rete mirabile intracranica. In **E**, sono evidenziate le anastomosi intra ed extracraniche nell'Uomo (**α**) dove il neurocranio ha un volume maggiore dello splanocranio e la carotide interna ha calibro maggiore della omologa esterna. Negli animali domestici (Cavallo, Bovino, Pecora, Capra, Maiale ecc.) e nei primati, la faccia (schema **β**) ha maggiore volume della cavità cerebrale e la carotide esterna è maggiore di quella interna. In alcune specie come nei ruminanti, la carotide interna è presente nei



primi periodi di vita extrauterina e nell'adulto è sostituita dalla mascellare interna. Dove la faccia ha maggiore volume della cavità cerebrale ( $B > A$ ), le anastomosi intra ed extracraniche sono più numerose.

Nello **schema P**, è illustrato il riequilibrio rapido (**A**) e lento (**B**) delle pressioni sanguigne, tramite le anastomosi intra ed extra craniche. L'omologazione di flusso dipende in particolare dal raggio del condotto. In base alla legge di Poiseuille, l'incremento del flusso sanguigno che attraversa un vaso aumenta con l'incremento della pressione di spinta (sistole cardiaca), con l'aumentare del raggio del condotto e con l'accorciamento dello stesso. Il flusso è proporzionale alla quarta potenza del raggio. L'aumento del raggio di un vaso sanguigno da 1 a 2 mm comporta, a parità di altri parametri, un aumento del flusso di 2 elevato alla quarta potenza, cioè 16 volte.

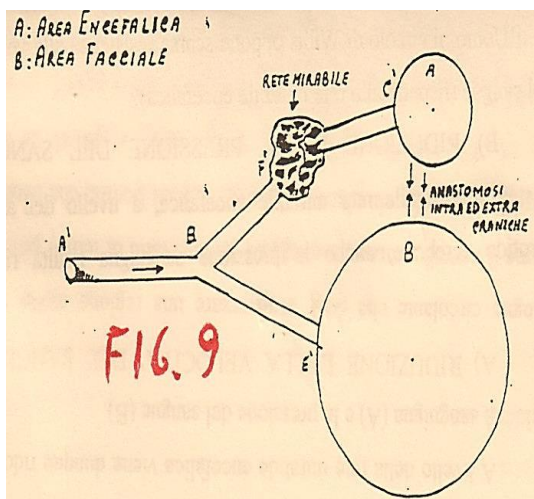


Se l'intero sistema (**Fig. 8**) è messo in movimento dall'alto verso il basso (rapide flessioni ed estensioni della testa), le anastomosi intra - extracraniche contribuiscono al riequilibrio rapido della pressioni di flusso sanguigno arterioso tra neuro e planco-cranio. Nella fig. 8, i rami in rosso (**L, M, N**) sono le anastomosi intra ed extracraniche tra carotide interna (e cerebrali) e carotide esterna.

**A** = arteria carotide comune.

**B** = punto di biforcazione tra carotide interna ed esterna.

**R** = movimenti cranici di lateralità e flesso-estensione.



Nella **fig. 9**, è disegnato l'ultimo tratto della carotide comune nei ruminanti (AB), la rete mirabile encefalica, le anastomosi intra ed extra-craniche.

**A** = Cavità cranica

**B** = Faccia

## QUINTA PARTE

Il nuovo sistema linfatico di Nedergaard & Goldman (sistema glinfatico). Il *sistema glinfatico* descritto da Nedergaard & Goldman (2016), sarebbe un microscopico spazio peri-vascolare, tunnel a ciambella, intorno ad arterie e vene cerebrali, in particolare di piccolo e medio calibro. La parete interna di questi spazi di deflusso sarebbe delimitata dalle cellule dei vasi sanguigni, per lo più endoteliali e muscolari lisce. Interessante sarebbe la parte esterna degli speciali spazi, formata dalle espansioni bottoniformi degli astrociti. Secondo Nedergaard & Goldman le ramificazioni degli astrociti circondano con continuità le pareti arteriose e venose del cervello e del midollo spinale. Tra parete vascolare esterna e terminazione bottoniforme degli astrociti c'è uno spazio pieno di liquidi extracellulari, finora sconosciuto.

Il nuovo sistema di deflusso linfatico di Nedergaard & Goldman, indicato dagli autori come *sistema glinfatico*, è dunque accollato come una guaina alla circolazione cerebrale. In base allo stesso principio fisico del tubo ad U, dove l'accostamento del tratto venoso con l'arterioso riduce gli sbalzi pressori sul letto capillare, il *sistema glinfatico* avvolge come un fodero sottile i vasi del cervello. Nella sua totalità, come la restante circolazione cerebrale, il nuovo *sistema glinfatico* potrebbe dipendere dai seguenti cinque parametri:

**CBF: flusso sanguigno cerebrale.**

**ICP: pressione intracranica.**

**CSF: liquido cerebro-spinale.**

**MAP: pressione arteriosa media.**

**CPP: pressione di perfusione cerebrale.**

Tramite il sistema di deflusso glinfatico, il cervello si libererebbe della gran parte dei detriti, in particolare proteine degenerate, come le  $\beta$ -amiloidi. In precedenza, si pensava che la  $\beta$ -amiloide fosse eliminata come altri cataboliti, da complessi meccanismi di degradazione intracellulare, o riciclata con altrettanti complicati processi intra-neuronali. Nedergaard e Goldman affermano che questo speciale sistema sbocca infine nei linfonodi cervicali profondi e nei seni venosi intracranici. Per i due autori, il sistema di deflusso dei liquidi extra-neuronali sarebbe molto attivo nel sonno e preserverebbe il cervello umano da alcune gravi malattie neuro-degenerative. Il sonno aiuta, ma patologie come l'arteriosclerosi, o modificazioni della geometria vascolare del cervello, potrebbero comportare squilibri tra liquidi intracellulari ed extracellulari con accumuli di sostanze intracitoplasmatiche dannose, come la  $\beta$ -amiloide. Il sonno può aggravare molte patologie cerebrali, se l'emodinamica cerebrale è deficitaria. Gli esperimenti effettuati da Nedergaard & Goldman si riferiscono a topi sani e di giovane età. In presenza di una vasta e conclamata arteriosclerosi cerebrale, o in gravi alterazioni della viscosità sanguigna, le ipotesi di Nedergaard & Goldman potrebbero non essere valide. Nella specie umana, c'è un altro particolare che tende ad invalidare l'efficacia del nuovo sistema di deflusso linfatico (sistema glinfatico). Durante le ore di sonno, o in anestesia generale, come le ricerche di Zhang D. & Raichle M.E. (2010) dimostrano, l'attività cerebrale umana è intensa. Zhang e Raichle hanno rilevato un continuo scambio d'input tra aree neocorticali molto distanti, con un consumo di ossigeno di circa 20 volte superiore che nello stato cosciente. Franzini C. (1996), ha evidenziato come nel sonno aumentino la captazione complessiva di glucosio, l'attività neuronale ed il flusso ematico. Gli aumenti metabolici avvengono in particolare nel campo visivo frontale, nella corteccia pre-frontale, nelle aree motorie e nell'intera corteccia occipitale. Nella descrizione del neo-sistema-glinfatico, Nedergaard & Goldman non hanno altresì tenuto conto delle differenze emodinamiche tra i due emisferi cerebrali con conseguenze sulle corrispettive vie linfatiche di deflusso. La diseguale velocità sanguigna negli emisferi cerebrali destro e sinistro è più accentuata nell'Uomo che nelle altre specie di mammiferi.



Infine, non si è tenuto conto delle particolarità legate al sesso. Le ricerche di Tardy C.H. et all. (1998) indicano che in specifici test, le donne hanno una frequenza pulsatile più alta e gli uomini una pressione sanguigna più elevata. Le donne sarebbero miocardio-iper-attive e gli uomini vascolari-iper-attivi. Mattson Mark P. et all. (1993), Kiyoshi Niwa et all., (2002), Beckmann N. et all. (2003), Brickman A.N. et all. (2009), Nordlberg A. et all. (2004), dimostrano che il corretto flusso sanguigno cerebrale previene l'Alzheimer e regola il normale tasso ipoglicemico cerebrale.

Nedergaard & Goldman non specificano quali siano i punti di sbocco nei linfonodi cervicali profondi del vasto *sistema glinfatico*, avvolgente la quasi totalità dei vasi arteriosi e venosi cerebrali. Alcune arterie ne sono prive. Il tratto intracranico della carotide interna non ha *sistema glinfatico*. Testut & Lamariet affermano che il segmento intracranico della carotide interna aderisce e si fonde allo sdoppiamento meningeo dell'ampio seno venoso che la avvolge. Dunque, il *sistema glinfatico* non è continuo come invece la rete capillare venosa ed arteriosa del cervello.

Il deflusso della linfa cerebrale all'interno del nuovo sistema glinfatico. Nei tessuti con capillari sanguigni, il liquido interstiziale diffonde nella matrice amorfa e penetra negl'interstizi intercellulari apportandovi le sostanze nutritive, le vitamine, gli ormoni e vari altri componenti organici, i sali inorganici e l'ossigeno che sono nel sangue. Il liquido interstiziale torna nei capillari carico delle sostanze di rifiuto, di anidride carbonica ed altri prodotti del metabolismo cellulare.

La sostanza amorfa dei tessuti connettivi è quindi la sede degli scambi di prodotti nutritivi e di rifiuto, di gas e di ioni tra il sangue, gli elementi cellulari e viceversa. Questo tipo di tessuto lasso ha la proprietà, modificando lo stato di gelificazione, di accelerare o rallentare la diffusione di sostanze e quindi l'intensità degli scambi. Il principio di conservazione dell'energia di Bernoulli dice che la somma delle tre forme di energia (potenziale, cinetica e di pressione) è costante. In un determinato segmento vascolare, l'energia totale del flusso sanguigno, o di quello linfatico, rimane costante, anche se la ripartizione delle tre forme di energia può variare, man mano che il flusso sanguigno o linfatico si sposta. Le radici del sistema linfatico sono nei liquidi interstiziali e risentono in modo indiretto della sistole e diastole cardiaca. Lo stesso principio fisico di conservazione dell'energia postulato da Bernoulli ne regolerebbe il deflusso peri-arteriolare all'interno del cervello. Sul deflusso linfatico cerebrale peri-venoso, sarebbe prevalente l'azione della gravità **2g**. Lo stato di gelificazione dell'intero *sistema glinfatico* dipende dalla eguaglianza qui esposta:

$$H_1 + hl - hw = H_2$$

**H<sub>1</sub>** = quantità di fluido linfatico in un determinato segmento peri-arteriolare, delimitato all'esterno dai pedicelli degli astrociti.

**hl** = quantità di lavoro scambiato tra la parete sanguigna arteriosa (durante la sistole cardiaca) ed il flusso linfatico nel detto segmento peri-arteriolare.

**Hw** = perdite di carico del deflusso linfatico nello specifico segmento peri-arteriolare. Le perdite di carico sono tanto più elevate quanto più le pareti arteriose e dei pedicelli degli astrociti sono alterate. Le perdite di carico sono anche correlate all'entità e frequenza della pressione sistolica ed idrostatica del flusso sanguigno arterioso cerebrale che deforma le pareti vasali.

**H<sub>2</sub>** = quantità di deflusso linfatico in uno lasso di tempo nel segmento peri-arteriolare considerato.

E' importante la sezione dei singoli condotti linfatici cerebrali: maggiore è il calibro e minore è il coefficiente di viscosità del liquido che vi scorre. Il *sistema glinfatico* è fatto di minuscoli spazi e la linfa che vi scorre è rallentata, o bloccata se l'emodinamica cerebrale è alterata.

Il *sistema glinfatico* di Nedergaard e Goldman avvolge i vasi arterioli e le venule del cervello, per cui l'energia cinetica del flusso sanguigno si ripercuote sulle sue minuscole pareti.

Gli scambi molecolari, modulati dal *sistema glinfatico* di Nedergaard e Goldman, ammesso che davvero avvengano, sarebbero simili al meccanismo che governa il passaggio diretto del testosterone dal sistema venoso all'arterioso. Questo scambio ormonale sarebbe possibile grazie alle

strette connessioni tra plesso venoso pampiniforme testicolare ed arteria spermatica. Nei punti in cui i due vasi testicolari decorrono accollati lungo il canale testicolare, le molecole degli ormoni sessuali maschili passerebbero direttamente dal letto venoso a quello arterioso, eludendo la rete capillare interposta. C'è da fare un'altra obiezione sulla ricerca di Nedergaard e Goldman: i due ricercatori non hanno tenuto conto della densità gliale che varia nelle diverse aree cerebrali. Essendo la densità gliale molto diseguale nel cervello, lo è anche il sistema glinfatico delimitato in parte dai prolungamenti degli astrociti. Nella specie umana, la densità delle cellule gliali non è costante nelle varie aree cerebrali. Amunts V. V. (2008), studiò la struttura del nucleo talamico dorso-mediale su soggetti tra i 19 ed i 59 anni, di entrambi i sessi, destrimani e deceduti all'improvviso, ma vissuti senza malattie mentali. L'autore fornisce i seguenti dati.

- Densità neuronale: c'è assenza di asimmetria; variabilità individuale più marcata nelle donne.
- Densità delle cellule gliali totali: superiore a destra negli uomini, a sinistra nelle donne.
- Densità delle cellule gliali satellitari: più accentuata a sinistra negli uomini, con maggiore variabilità nelle donne.
- Ratio dei neuroni con glia satellitare, rapportata a tutti i neuroni: maggiore a sinistra, sia negli uomini che nelle donne. Idem per la *ratio*, riferita alla cellule satellitari rispetto alla totalità delle cellule gliali.

Il sonno ed il sistema di deflusso dei detriti neuronali cerebrali. L'apporto di sangue al cervello risponde alla necessità di fornire metaboliti ai neuroni delle varie aree neuronali. Come sottolineato tra l'altro da Nedergaard & Goldman, l'intenso metabolismo cerebrale comporta la produzione di molti detriti, per lo più proteine denaturate. Queste ultime assommano a circa sette grammi al giorno, 210 gr in un mese e circa 1400 gr in un anno (quanto il peso dell'intero cervello). Senza un valido sistema di deflusso, tutti i cataboliti cerebrali non sarebbero eliminati in poco tempo ed in modo ottimale. Tramite il sistema di pompaggio del sangue, il *sistema glinfatico* evidenziato da Nedergaard & Goldman, spinge fuori dal cervello verso le grandi vene del collo, i liquidi di scarto che proseguiranno in cavità toracica, entrando nel sistema linfatico generale e nella circolazione sanguigna per essere eliminati dagli organi di filtraggio, epatico e renale. Nedergaard & Goldman sostengono che nel sonno il *sistema glinfatico* elimini la  $\beta$ -amiloide con una velocità quasi il doppio che da svegli. Gli studi di David M. Holtzman (Washington University) rafforzano le tesi di Nedergaard & Goldman: la concentrazione nello spazio interstiziale cerebrale di  $\beta$ -amiloide è maggiore nello stato di veglia, quando il cranio è in movimento e molte aree cerebrali sono attive. Nedergaard & Goldman sottolineano come negli anziani una forma di demenza sia collegata alla sindrome neurologica, indicata come *idrocefalo a pressione normale*. In questa patologia, il liquido cerebrospinale si accumula in eccesso nei ventricoli cerebrali. Nei casi in cui tramite una puntura lombare il liquido in eccesso è eliminato, gli anziani mostrano chiari miglioramenti cognitivi. Le ricerche di Nedergaard & Goldman sono state effettuate su topi sani, dove il deflusso dei liquidi interstiziali tramite il *sistema glinfatico* non è ostacolato dalle deformazioni geometriche, conseguenziali alla sclerosi delle pareti vascolari sanguigne che tale sistema avvolge. L'ottimizzazione funzionale del *sistema glinfatico* nel sonno evidenzerebbe l'importanza dell'emodinamica sanguigna nell'origine ed evoluzione di alcune patologie cerebrali. Non sarebbe il sonno di per sé ad ottimizzare lo smaltimento di cataboliti cerebrali, ma la corretta emodinamica del cervello.

## RIASSUNTO

Solo nell’Uomo l’arteria carotide comune di sinistra si origina direttamente dall’arco aortico. La differente emodinamica nei due lobi cerebrali potrebbe correlarsi all’asimmetria interemisferica, molto accentuata nella specie umana. Il rilasciamento della muscolatura liscia arteriolare cerebrale è finalizzato alla riduzione della pressione intracranica. Lo stimolo che scatena questo tipo di risposta è la pressione di perfusione cerebrale. Col rilasciamento della muscolatura liscia arteriolare cerebrale, dovrebbe facilitarsi il corrispettivo deflusso linfatico, descritto nell’ultima parte del presente saggio scientifico.

Questo studio di anatomia comparata e di fisiologia evidenzia l’importanza di alcuni fattori fisici che regolano l’emodinamica cerebrale. Il cervello umano non è un blocco tissutale omogeneo, ma un sistema oscillante in un equilibrio instabile. Sarebbe valido l’esempio di uno dei fondatori della cibernetica, W. Ross Ashby: un funambolo resta in equilibrio solo compiendo dei continui movimenti irregolari con l’asta nelle mani. Lo stesso vale per un ciclista che per non cadere fa piccoli aggiustamenti col manubrio. Impedendo al funambolo i continui e disordinati aggiustamenti se ne ostacolerebbe l’equilibrio e se ne provocherebbe la caduta. Nello stesso tempo, ciò che per la fisica è il momento angolare, alcune costanti emodinamiche sono incrementate dalla geometria vasale delle maggiori arterie cerebrali. Questa geometria vascolare regola nell’immediato la corretta emodinamica locale e preserva, invece di eliminarle, le piccole differenze di velocità e di pressione sistolica tra i due emisferi encefalici. Come il ciclista e il funambolo necessitano rispettivamente di una strada scorrevole e di una corda robusta e sicura, così l’emodinamica cerebrale deve avere parametri generali costanti (come in fisica il momento angolare di alcuni oggetti in rotazione), sia pur con minime variazioni nelle specifiche aree neuronali, a seconda del loro grado di attivazione, della loro ubicazione, vastità e complessità. L’incessante dinamismo cerebrale necessita di un sistema fisico di supporto con parametri emodinamici costanti. Le disfunzioni emodinamiche anche minime nelle vicinanze del poligono di Willis, comportano gravi alterazioni sulla fisiologia talamica ed in modo particolare quella dei nuclei pulsatili talamo corticali. Ritardi nell’attivazione emodinamica avvengono negli schizofrenici: le aree coinvolte in tali ritardi erano chiaramente i gangli basali, il talamo e la corteccia cingolata anteriore (zone 1 e 2 dello schema E).

Nei mammiferi compreso l’Uomo, alla base cranica c’è il poligono di Willis. In alcune specie, in particolare quelle che per alimentarsi tengono per lungo tempo il neurocranio sotto la base cardiaca, ad entrambi i lati del poligono di Willis ci sono estese reti mirabili encefaliche. Inoltre, le specie nelle quali l’arteria mascellare interna sostituisce la carotide interna, presentano una diversificazione più accentuata in riguardo ad alcuni annessi facciali o frontali, come corna e proboscide e nei cinghiali i denti canini soggetti a crescita continua.

Le tre similitudini della fisica, descritte in miei precedenti studi sull’emodinamica renale e sulla circolazione sanguigna sistematica, saranno qui riproposte a proposito della sovrapposizione spazio – temporale dei poligoni di Willis (arterioso e venoso), dei sistemi vascolari artero - venosi, oltre ai meccanismi fisici finalizzati alla riduzione dell’energia cinetica del flusso sanguigno nel cervello ed in altri distretti corporei. E’ probabile che la similitudine geometrica, implicando un rapporto costante (scala di riduzione delle lunghezze) tra strutture microscopiche nella loro disposizione tridimensionale, sia applicabile perfino alle macromolecole della vita come il DNA e l’RNA. La scala di riduzione delle lunghezze traspare quando una cellula eucariote si divide in due cellule figlie (mitosi): fuso mitotico (microtubuli polarizzati), centrosoma (e la peculiare disposizione spaziale dei suoi centrioli) ed i vari cinetocori. Essendo la mitosi regolata in gran parte da fenomeni eletto-magnetici, la similitudine fisica del tipo geometrico sarebbe insita nella stessa natura dell’elettromagnetismo, nella sua generalità e nei suoi fondamenti.

## BIBLIOGRAFIA

Ambrosini, M.V., Giuditta, A.: *Learning and sleep: the sequential hypothesis*, Sleep Medicine Review, 5, 477 -90, (2001).

Amunts V.V.: *Individual variability in the structural asymmetry of the dorsomedial nucleus of the thalamus in men and women*. Neuroscience and Behavioral Physiology. Vol. 38, No. 7, (2008).

Barone R.: *Anatomia Comp. dei Mammiferi Domestici*. Vol. V. Edagricole, (1983).

Beckmann N. et all.: *Age-dependent cerebrovascular abnormalities and blood flow disturbances in APP23 mice modeling Alzheimer's disease*. The Journal of Neuroscience, 23 (24): 8453-8459, (2003).

Benes J.: *Animali e piante della preistoria*. Fabbri, Milano, (1992).

Benes F.M., Berretta S.: *Amygdalo-entorhinal inputs to the hippocampal formation in relation to schizophrenia*. Ann. N. Y. Acad. Sci., 911: 293 – 304, (2000).

Brickman Adam N. et all.: *Reduction in cerebral blood flow in areas appearing as white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging*. Psychiatry Research: Neuroimaging. Volume 172, Issue 2, 15, Pages 117–120, (2009).

Chamberlain SR, Blackwell AD, Nathan PJ, Hammond G, Robbins TW, Hodges JR, Michael A, Semple JM, Bullmore ET, Sahakian BJ: *Differential Cognitive Deterioration in Dementia: A Two Year Longitudinal Study*. J. Alzheimers Dis. Details, (2011).

Changeux, Jean Pierre & Dehaene Stanislas: *Experimental and Theoretical Approaches to Conscious Processing*. Volume 70, Issue 2, p. 200–227, 28 April, (2011).

Chavez – Eakle R.A., et all.: *Cerebral blood flow associated with creative performance: a comparative study*. Neuroimage 38: 519 – 528, (2007).

Dawson G., Klinger LG et all.: *Subgroups of autistic children based on social behaviour display distinct patterns of brain activity*. J. Abnorm Child Psychol., 23: 569 – 583, (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).

De La Torre E., Netsky M. G. e Mesken I.: *Intracranial and extracranial circulation in the dog. Anatomic and angiographic studies*. Am. Journ. Anat., **105**, 343, (1959).

Dehaene S.: *Consciousness and the Brain: Deciphering How the Brain Codes our Thoughts*. J Undergrad Neurosci Educ. Spring; 12(2): R5–R6., (2014).

Devault K. et all.: *Blood flow in the circle of Willis: modeling and calibration*. Multiscale Model Simul. - 7(2): 888–909, (2008).



- Edelman NH, Epstein P, Cherniack NS, Dishman AP.: *Control of cerebral blood flow in the Goat; role of the carotid rete*. Am J Physiology 223(3), (1972).
- Epstein Herman T. : *Stages of increased cerebral blood flow accompany stages of rapid brain growth*. Brain and development. Vol. 31, 535 – 539, (1999).
- Ford J.M.: *Delayed hemodynamic responses in schizophrenia*. NeuroImage. Volume 26, Issue 3, pagg. 922 – 931, (2005).
- Franzini Carlo: *Il cervello che dorme*. Le Scienze - Ottobre, (1996).
- Frackowiak, H., & Jakubowski, H.: *Arterial vascularization in the giraffe brain*. Ann. Zool. Fennici, 45: 353 – 359, (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).
- Frith Uta : *L'autismo. Spiegazione di un enigma*. Editori Laterza, Bari, (2009).
- Fyhn Marianne et al.: *Spatial representation in the entorhinal cortex*. Science 305: 1258-1264, (2004).
- Galaburda, A.M., LeMay, M., Kemper, T.L., & Geschwind, N.: *Right – 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).
- Gannon, P.J. et al.: *Asymmetry of chimpanzee planum temporale: humanlike pattern of Wernicke's brain language area homolog*. Science. 279: 220 – 222, (1998).
- Gannon P.J. et al.: *Leftward interhemispheric asymmetry of macaque monkey temporal lobe language area homolog is evident at the cytoarchitectural, but not gross anatomic level*. Brain Research, 1199: 62 – 73, (2008).
- Gazzaniga M.S.: *Funzioni divise per gli emisferi cerebrali*. Le Scienze N. 361, Settembre (1998).
- Gazzaniga, M.S.: *Cerebral specialization and interhemispheric communication*. Brain, 123: 1293 – 1326, (2000).
- George MS, Costa DC et al.: *Cerebral blood flow abnormalities in adults with infantile autism*. J. Nerv. Ment. Dis., 180: 413 – 417, (1992).
- Gillian LA.: *Blood supply to brains of ungulates with and without a rete mirabile caroticum*. J Comp Eurol 153:275-290, (1974).
- Gillian LA.: *Extra and intracranial blood supply to brains of dog and cat*. Am J Anatomy 146:237-254, (1976).

- Giorgio A. et al.: *Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood*. Neuroimage. Vol. 51(3-2): 943–951, Jul. 1, (2010)..
- Golding E.M. & Golding R.M.: *Mathematical modeling of responses of cerebral blood vessels to changing intraluminal pressure*. Physiol. Meas., 22: 727 – 743, (2001).
- Goldstein JM, Goodman JM, Seidman LJ, Kennedy DN, Makris N, Lee H, Tourville J, Caviness VS Jr, Faraone SV, Tsuang MT. *Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging*. Arch Gen Psychiatry. Jun; 56(6):537-47, (1999).
- Grubhofer G., Lasnigg A. et al.: *Systemic blood pressure and cerebral blood flow velocity during carotid surgery*. Thoracic Cardiovasc. Surg., 47: 381 – 385, (1999).
- Guillin O. et al.: *Neurobiology of dopamine in schizophrenia*. Int. Rev. Neurobiol. 78: 1 - 39, (2007).
- Gwinnutt C.L. & Saha B. : *Cerebral flow and intracranial pressure*. Anesthesia and intensive care medicine, 6 – 5 : 153 – 156, (2005).
- Hagiwara Y & Kubo T.: *Anterior hypothalamic neurons responded to blood pressure changes via  $\gamma$  – aminobutyric acid and angiotensin in rats*. Neuroscience Letters, 384: 250 – 253, (2005).
- Hagstadius S. & Risberg J.: *Regional cerebral blood flow characteristics and with age in resting normal subjects*. Brain and cognition, Volume 10, Issue 1, pagg. 28 – 43, (1989).
- Henkes H. et al.: *Rete mirabile bei segmentaler agenese der A. carotis interna*. Der Nervenarzt, 78: 948 – 953, (2007).
- Heckers S, Konradi C.: *Hippocampal neurons in schizophrenia*. J Neural Transm 109:891-905, (2002).
- Holland JH: *Emergence: from chaos to order*. Oxford: Oxford University Press, (1998).
- Holland PC & Gallanger M.: *Amygdala circuitry in attentional and representational processes*. Trends in Cognitive Sciences, 3 (2): 65 – 73, (1999).
- Hopkins W.D.: *Comparative and familial analysis of handedness in great apes*. Psychol Bull. Jul;132 (4):538-59, (2006).
- Horrobin DF: *Schizophrenia: the illness that made us human*. Med. Hypotheses, 50: 269 – 288, (1998).
- Horrobin: *The madness of Adam and Eve: how schizophrenia shaped humanity*. Great Britain: Bantam Press, (2001).
- Hudetz Antal G.: *Mathematical model of oxygen transport in the cerebral cortex*. Brain Res 817:75-83 (1999).
- Ide K., NH Secher: *Cerebral blood flow and metabolism during exercise*. Progress in neurobiology, Elsevier, (2000).

- Jayasundar R, Raghunathan P.: *Evidence for left-right asymmetries in the proton MRS of brain in normal volunteers*. Magn. Reson. Imaging. Vol. 15 (2): 223 – 234, (1997).
- Jewell, P.A.: *The anastomoses between internal and external carotid circulations in the dog*. Am. J. Anat., 86: 83 – 94, (1952).
- Jessen N.A. et al.: *The Glymphatic System: A Beginners' Guide*. Neurochemical Research. Vol. 40, n.12, pagg. 2583-2589, (2015).
- Johnson S.: *Emergence: the connected lives of ants, brains, cities and software*. Great Britain: The Penguin Press, (2001).
- Karshafian R. et al.: *Transit time kinetics in ordered and disordered vascular trees*. Phys. Med. Biol., **48**, 3225 – 3237, (2003).
- Kellie G (1824). *Appearances observed in the dissection of two individuals; death from cold and congestion of the brain*. Trans Med Chir Sci Edinb 1: 84–169, (1824).
- Kiyoshi Niwa: *Alterations in Cerebral Blood Flow and Glucose Utilization in Mice Overexpressing the Amyloid Precursor Protein*. Neurobiology of Disease, Volume 9, Issue 1, Pages 61–68, (feb. 2002).
- Kuschinsky W, Vogel J.: *Control of flow on the microvascular level*. International Congress Series 1235:501-507, (2002).
- Lee J.M. et al.: *The changing landscape of ischaemic brain injury mechanisms*. Nature, **1999** - nature.com.
- Lincoln J.: *Innervation of cerebral arteries by nerves containing 5-hydroxytryptamine and noradrenaline*. Pharmacol Ther 68(3):473-501, (1995).
- Llewelyn Sue: *In two minds? Is schizophrenia a state "trapped" between waking and dreaming?* Medical Hypotheses, 73, 572-579, (2009).
- Mattson Mark P et al.: *Evidence for excitoprotective and intraneuronal calcium-regulating roles for secreted forms of the  $\beta$ -amyloid precursor protein*. Neuron, vol. 10, 243 – 254, (1993).
- Monro A (1783). *Observations on the structure and function of the nervous system*. Edinburgh: Creech & Johnson, (1783).
- Mountz JM, Tolbert LC et al.: *Functional deficits in autistic disorder: characterization by technetium-99m-HMPAO and SPECT*. J. Nucl. Med., 36: 1156 – 1162, (1995).
- 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 nonhuman primates*. In (M.S. Gazzaniga Ed.): The New Cognitive Neurosciences, pp. 753 – 763, Champaign, Illinois: MIT Press, (2000).

Nedergaard M., Goldman Steven A.: *Il sistema glinfatico (Grandi pulizie tra i neuroni)*, Le Scienze - Maggio, (2016).

Nopoulos PC et al.: *Sexual dimorphism in human brain : evaluation 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).

Nordberg, A.: *PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease*. The Lancet Neurology, Volume 3, Issue 9, Pages 519–527 (September 2004).

Obata T. et al.: *Magnetic Resonance Imaging*, Vol. 14, n° 10, pagg. 1143 – 1149, (1996).

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).

Ocal, M.K. et al.: *A quantitative study of the circulus arteriosus cerebri of the camel (Camelus dromedarius)*. Anat. Histol. Embryol., 28: 271 – 272, (1999).

Oishi, M. et al.: *Corpus callosum atrophy and cerebral blood flow in chronic alcoholics*. Neurological Sciences, Vol. 162, pagg. 51-55, (1999).

Oliveiro A.: *Introduzione alle neuroscienze*. Il Sole 24 Ore S.p.A., (2009).

Ocal MK, Erden H, Ogut I, Kara ME.: *A quantitative study of the circulus arteriosus cerebri of the Camel (Camelus dromedarius)*. Anat Histol Embryol 28:271-272, (1999).

O' Donnell J. et al.: *Distinct Functional States of Astrocytes during Sleep and Wakefulness: Is Norepinephrine the Master Regulator?*- Current Sleep Medicine Reports, Vol. 1, pagg. 1-8, (2015).

Paus T, Collins DL, Evans AC, Leonard G, Pike B, Zijdenbos A.: *Maturation of white matter in the human brain : a review of magnetic resonance studies*. Res Bull 54(3) :255-266, (2001).

Perret RS, Sloop GD.: *Increased peak blood velocity in association with elevated blood pressure* Ultrasound Med Biol 26(9):1387-1391, (2000).

Rappoport, S.I. : *Developmental characteristics of vessel density in the human fetal and infant brains*. Brain Res. Boull., Vol. 50 – n° 3, pagg. 149 – 165, (1999).

Rilling JK, Seligman RA.: *A quantitative morphometric comparative analysis of the primate temporal lobe*. J Hum Evol 42(5): 505-533, (2002).

Rindi G, Manni E.: *Fisiologia umana*: UTET-Torino, (1987).



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).

Semendeferi K , Damasio H. : *The brain and its main anatomical subdivisions in living hominoids using magnetic resonance imaging*. J Hum. Evol. 38 (2): 317 – 332, Feb. (2000).

Schebesch KM et all.: *Normal values of volume flow in the internal carotid artery measured by a new angle-independent Doppler technique for evaluating cerebral perfusion*. Acta Neurochir. (WIEN), 146 (9): 983 – 986, (2004).

Schmahmann J. D.: *The role of the cerebellum in affect and psychosis*. Journal of Neurolinguistics 13, 189 – 214, (2000).

Simmon M.J. et all.: *Regulation of Cerebrospinal Fluid (FCS) Flow Neurodegenerative, Neurovascular and Neuroinflammatory Disease*. Pubblicato on line il 22 ottobre, (2015).

Sullivan E.V., Marsh L, Mathalon DH, Lim KO, Pfefferbaun A.: *Age-related decline in MRI volumes of temporal lobe Gray matter but not hippocampus*. Neurobiology of Aging 16(4):591-606, (1995).

Sullivan E.V., Rosenbloom MJ, Desmond JE, Pfefferbaum A. *Sex differences in corpus callosum size: relationship to age and intracranial size*. Neurobiol Aging 22(4):603-611, (2001).

Rilling JK, Seligman RA.: *A quantitative morphometric comparative analysis of the primate temporal lobe*. J Hum Evol 42(5): 505-533, (2002).

Squire Larry and Zola S.M.: *Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems*. Vol. 93, pagg. 13515 – 13522, (1996).

Tabuchi, E. et all.: *Ischemic neuronal damage specific to monkey hippocampus: histological investigation*. Brain Res. Bull., 37 (1): 73 – 87, (1995).

Takashi Ohinishi et all.: *Abnormal regional cerebral blood flow in chidhood autism*. Brain, vol. 123, No 9, 1838 – 1844, September, (2000).

Tardy Charles H. et all.: *Cardiovascular Responses during Speech: Does Social Support Mediate the Effects of Talking on Blood Pressure?* International Journal of Psychology, 29, 247 – 254, (1998).

Testut L. & Lamarjet, A.: *Trattato di Anatomia umana*. UTET – Torino, (1996).

Uzun N, Yalcinbas O, Gucuyener D, Ozdemir G.: *Hand gripping effect on cerebral blood flow in normal subjects*. Eur J Ultrasound 11(2): 147-150, (2000).

Vogl, A.V. and Fisher, H.D.: 170:207-214, (1981).

Vogl, A.W., Tood, M.E., Fisher H.D.: *An ultrastructural and fluorescence histochemical investigation of the innervation of retial arteries in Monodon monoceros*. Journal of Morphology, vol. 168, pagg. 109-119, (2005).

Vogl, A.W., Fisher H.D.: *The internal carotid artery does not directly supply the brain in the monodontiae (Order cetacean)*. Journal of Morphology, Vol. 170, issue 2, pagg. 207 – 214, (2005).

Weyland A., et al.: *Cerebrovascular tone rather than intracranial pressure determines the effective downstream pressure of the cerebral circulation in the absence of intracranial hypertension*. Neurosurg Anesthesiol., 12: 210 – 216, (2000).

Weinberger D. et al.: *Neurochemical and neuropharmacological imaging in schizophrenia*. In. Davis KL, Charney DS, Coyle JT, Nemeroff C. eds. Neuropsychopharmacology. The Fifth Generation of Progress. New York: Lippincott, Williams & Wilkins. Pagg. 833 – 856, (2001).

Weiss Paul A.: *Within the Gates of Science and Beyond*, Hafner, New York, (1971).

Zhang D. & Raichle M.E.: *Disease and the Brain's Dark Energy*. Nature Reviews Neurology, Vol. 6, pagg. 15 – 18, (2010).

Zipursky R.B. et al.: *The Myth of Schizophrenia as a Progressive Brain Disease*. Schizophrenia Bulletin, Ottobre, (2012).

**F I N E**