

FLUSSO SANGUIGNO CEREBRALE E PRESSIONE INTRACRANICA

GIUSEPPE COSTANTINO BUDETTA

Premessa.

Il cranio è un contenitore rigido. Il transitorio incremento di volume di flusso sanguigno induce un complesso meccanismo di compensazione, conosciuto come omeostasi di Monro – Kellie. Questo meccanismo omeostatico non contrasta solo eventuali incrementi del volume sanguigno sistolico intracranico, ma comporta un significativo livellamento pressorio sistolico/diastolico, cui il cervello è esposto. Difetti di questi meccanismi omeostatici sono stati coinvolti nelle patogenesi di molti disordini cerebrali, così come il loro corretto funzionamento ne migliora le funzioni e nei primi periodi di vita dovrebbe incidere anche sulla corticogenesi. Ipotesi di Monro – Kellie.

Se il cranio è intatto, allora 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 può essere compensato da un decremento volumetrico nei restanti. Diversamente, la pressione intracranica (ICP) aumenterà.

- | | |
|---------------------------------------------------------|---|
| 1. Volume della cavità cranica | + |
| 2. CSF (fluido cerebro – spinale) | + |
| 3. Volume di flusso sanguigno intracranico totale (CBV) | = |
-

K

Nella specie umana, la densità sinaptica della corteccia frontale raggiunge l'apice verso i cinque anni di vita, Rappoport S.I. et al., (1999). Fenomeni analoghi avvengono in altre aree corticali nello stesso periodo di vita, Braitenberg V., (2001). Anche la ricerca di Paus T. e coll. sembra interessante da questo punto di vista sottolineando il periodo critico di sviluppo cerebrale intorno ai cinque anni di vita, nell'Uomo. Con la metodica MRI in uno studio su un gruppo di infanti, ragazzi ed adolescenti, Paus T.(2001), ha osservato che la materia grigia cerebrale ha il massimo sviluppo intorno ai cinque anni. La materia bianca ha crescita più lenta e completa la maturazione intorno al ventesimo anno. In corrispondenza di questi complessi fenomeni della corticogenesi, Kuang-Lin Lin e coll. (2007) hanno rilevato i picchi delle onde sistoliche e diastoliche, la velocità media sanguigna ed il volume totale del sangue nelle arterie cerebrali maggiori, nelle due carotidi interne e nella basilare. Gli Autori hanno effettuato le ricerche con la sonografia Doppler su un gruppo di sessanta ragazzi sani – dai quattro ai sei anni di età - di entrambi i sessi e in età scolare. I risultati portano a concludere che non esistono differenze significative tra i due sessi e che intorno ai cinque anni di età c'è un chiaro incremento degli indici pulsatili, di resistenza e del volume totale del sangue, sia a livello carotideo che della basilare. Ai sei anni di età come a quattro anni, questi indici sono inferiori.

Finalità della ricerca. Questo lavoro di anatomia e di fisiologia comparata rileva alcune interessanti correlazioni tra corticogenesi umana e circolazione sanguigna cerebrale. Nell'Uomo intorno ai cinque anni di vita, la stabilizzazione del flusso sanguigno encefalico favorirebbe l'incremento della densità sinaptica, in particolare a livello delle varie aree corticali. Importanti strutture anatomiche e fisiche di regolazione oltre a sostanze chimiche specifiche mantengono costanti i seguenti parametri: fluido cerebro spinale, flusso e volume sanguigno cerebrale, pressione intracranica (ICP). Nei paragrafi finali, descrivo le anastomosi intra ed extra craniche nella regolazione della pressione sanguigna cerebrale. In alcune specie di mammiferi, il ricco corredo di muscolatura liscia all'interno delle reti mirabili encefaliche, regola flusso e volume

sanguigno e il grado di perfusione cerebrale. All'interno del cranio, se uno di questi elementi aumenta di volume, deve farlo a spese del volume dei rimanenti due. La cura di pazienti con patologia intracranica richiede l'osservanza di questa fondamentale regola. Ito Hiroshi et all. (2003), affermano che la durata del transito medio del flusso sanguigno caratterizza la circolazione cerebrale. Gli autori hanno trovato che la distribuzione regionale del sangue arterioso cerebrale non era uniforme. La maggior quantità di flusso sanguigno era nella corteccia temporo occipitale. La minor quantità nel cervelletto, talamo e putamen. Ito Hiroshi et all. dicono che queste differenze regionali di flusso sanguigno sarebbero inversamente proporzionali alla pressione di perfusione cerebrale e potrebbero essere relazionate a due fattori:

- Differenti concentrazioni di microvascolarizzazione arteriolare.
- Tono di tali arteriole (quantità di elementi muscolari lisci presente nella parete arteriolare e pre capillare).

CBF: flusso sanguigno cerebrale.

ICP: pressione intracranica.

CSF: liquido cerebro spinale.

MAP: pressione arteriosa media.

CPP: pressione di perfusione cerebrale.

Ho diviso l'esposizione degli argomenti in dieci paragrafi.

1. Cervello. La materia cerebrale umana è di circa 1400 gr. Consiste di neuroni ed elementi di supporto (glia), oltre all'acqua intra ed extra cellulare. Strette giunzioni dell'endotelio capillare con l'endotelio del plesso corioideo formano la barriera emato – encefalica. Nello stato di salute, tutto ciò mantiene un ambiente favorevole alle funzioni nervose e permette il normale drenaggio linfatico. Patologie del tessuto cerebrale come conseguenza di difetti a livello di membrana cellulare comportano incremento di acqua intracellulare (edema citotossico), distruzione della barriera emato – encefalica (edema vasogenetico) o CSF ostruzione da deflusso (edema interstiziale).
2. Fluido cerebro spinale. E' un liquido chiaro che occupa lo spazio tra aracnoide e membrane meningeae della pia. Assicura un apporto costante di glucosio; mantiene un ambiente chimicamente stabile ed è da supporto per il trasporto di metabolici e neuro – trasmettitori. Il CSF bagna midollo spinale e cervello che vi galleggiano con una effettiva riduzione ponderale del 97%. Di conseguenza, CSF attutisce i danni di forze meccaniche sul cervello. Il CSF è prodotto in quantità giornaliera di circa 500 ml. L'intero CSF volume – 150 ml – è rinnovato tre volte in 24 ore. I capillari del cervello prelevano attivamente plasma proteine ed altre molecole dal CSF con assorbimento di fluido interstiziale e di CSF, convogliati verso lo spazio capillare ed infine nel deflusso venoso.
3. Sangue. Nell'Uomo, il cervello riceve sangue dalle arterie carotidi interne e vertebrali. Il drenaggio venoso avviene tramite le vene cerebrali, i seni e le vene giugulari interne. In condizioni normali, la quantità di sangue nel cranio è di 150 ml, la maggior parte del quale – circa 100 ml – appartiene al sistema venoso. Sebbene il volume sanguigno cerebrale (CBV) sia ridotto, il flusso sanguigno cerebrale (CBF) è relativamente alto, rapportato ad altri organi. Il CBF normale totale è di circa 50 ml/100 gr./min., ricevendo la sostanza grigia 80ml/100 gr/min. e la bianca 20 ml/100 gr/min. ciò equivale a 700 ml/min., o al 15% della gittata cardiaca verso un organo che è solo il 2% del peso corporeo.
4. Pressione intracranica. Il rapporto tra i volumi: cranico, CSF e volume sanguigno dà origine alla pressione intracranica (ICP). Nell'uomo adulto normale, ICP è di 5 – 13 mmHg, con minori variazioni cicliche derivanti dagli effetti della curva di pressione arteriosa e dalla respirazione. ICP cambia di valore con la postura, la tosse e la tensione da stress nervoso. Un forte incremento di ICP superiore a 15 mmHg è definito *ipertensione intracranica*. Con ICP superiore a 20 mmHg, appaiono aree d'ischemia locale ed a valori superiori ai 50

mmHg sopraggiunge ischemia totale. Secondo la citata legge di Monro – Kellie, un incremento volumetrico in uno dei tre componenti all'interno della cavità cranica può essere compensato dalla riduzione volumetrica dei restanti due. Il tessuto cerebrale non è abbastanza elastico. Variazioni volumetriche di sangue venoso, o di CSF funzionano all'inizio come i più efficaci sistemi tampone contro l'insorgenza ICP. La capacità di compensazione è influenzata dalla durata della involuzione. Lesioni che evolvono lentamente sono meglio tollerate rispetto ad un trauma acuto.

5. Controllo del flusso sanguigno cerebrale. Ci sono diversi meccanismi di controllo in riferimento al CBF. Il cervello non tollera l'ipossia e dipende dalla forforillazione ossidativa del glucosio per formare ATP (acido adenosin trifosfato).
6. Autoregolazione. L'effettiva pressione di perfusione cerebrale è data dalla differenza tra pressione arteriosa media (MAP) e ICP (pressione intracranica). Il termine usato è pressione di perfusione cerebrale (CPP):

$$CPP = MAP - ICP$$

Il cervello non tollera la ipo – iperfusione; necessita di un flusso sanguigno costante su una larga gamma di pressioni arteriose medie, indicate col termine di autoregolazione. Si pensa che esista un meccanismo miogeno in base al quale variazioni pressorie sono percepite dalla muscolatura liscia come un riflesso indotto di vaso costrizione, al fine d'incrementare la pressione. Il rilasciamento della muscolatura liscia arteriolare cerebrale è invece finalizzato alla riduzione della pressione intracranica. Lo stimolo che scatena questo tipo di risposta è CPP, non MAP.

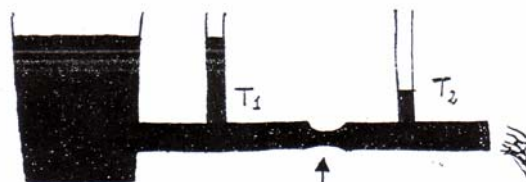
In alcune specie di ruminanti compresa la Giraffa e l'Elefante oltre ai cetacei ed ai felini, le numerose reti mirabili encefaliche contribuiscono al contenimento della iperfusione cerebrale. Hopkins WD, Lori Marino (2000) affermano che nei delfini le reti mirabili encefaliche occupano circa il 20% del volume cranico e sono provviste di un esteso contingente di muscolatura liscia.

Altri autori concordano con la tesi secondo cui il contingente di muscolatura liscia delle reti mirabili encefaliche contrasterebbe eccessivi sbalzi di CPP. Le ricerche di Weyland A. et all. (2000) anche se effettuate nell'Uomo la confermerebbero. Weyland A. et all. (2000) trovarono che nell'Uomo in assenza d'ipertensione intracranica, il tono cerebro-vascolare determina l'effettiva pressione di flusso a livello di circolazione cerebrale. 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. Weyland A. et all. affermano che in assenza d'ipertensione intracranica, la pressione intracranica non è necessariamente l'effettiva pressione di flusso della circolazione cerebrale. Invece, 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.

Le reti mirabili encefaliche avrebbero funzioni di resistenze di STORNO messe in serie.

La legge fisica del Caselli sui liquidi chiarisce ciò che avviene a livello delle reti mirabili encefaliche. La legge del Caselli (fig. ξ) dice: *le velocità di un liquido nei diversi tratti di un tubo d'efflusso sono inversamente proporzionali alle sezioni di esse.*

Fig. ξ



STROZZATURA

Se lungo un tubo d'efflusso praticiamo una strozzatura, (in questo caso la rete mirabile), a monte della strozzatura la pressione aumenta - a livello delle arterie generatrici la rete mirabile T_1 - mentre di là dalla strozzatura (T_2) la pressione idrostatica ha una brusca riduzione, accresciuta dall'aumento del calibro della carotide cerebrale che si origina dalla rete mirabile. Da qui il nome di rete mirabile - latino *mirabilis* - vale a dire strano, fuori della norma, perchè da un vaso arterioso di calibro minore, origina uno di calibro maggiore. Potremmo sostituire T_2 con **CBV** (volume di flusso sanguigno intracranico totale). Attraverso il controllo di CBV, le reti mirabili encefaliche regolano anche CBF e CPP.

Un'altra conseguenza della legge del Caselli è che la pressione lungo il tubo non degrada più uniformemente, ma sulla strozzatura c'è brusca diminuzione che subito prima della strozzatura ha un valore maggiore e subito dopo uno minore, rispetto ad una sezione costante di tubo. Le arteriole della rete mirabile sono provviste di una notevole componente di muscolatura liscia che regola di volta in volta brusche variazioni pressorie. Inoltre, a monte della rete mirabile encefalica, non è presente un unico vaso d'afflusso bensì diversi, in genere 3-4 (nel Bovino sono dieci). Nel delfino, ci sono circa ottocento rami affluenti alle reti mirabili che decorrono in parallelo. Alla perdita di energia cinetica nella rete mirabile si aggiunge quella a livello dell'arteria carotide cerebrale che è un vaso di calibro maggiore rispetto a quelli da cui si origina. Infatti, se un condotto ha un brusco allargamento, il coefficiente di resistenza (ζ) cui va incontro il sangue circolante è dato dalla formula: $\zeta = [1 - (d / D)^2]^2$

Dove d è il diametro del tubo più piccolo e D del tubo maggiore, ζ è il dislivello della linea dei carichi effettivi tra due sezioni S' ed S'' , cioè la perdita di carico dovuta ai bruschi allargamenti (nel nostro caso, l'arteria carotide cerebrale).

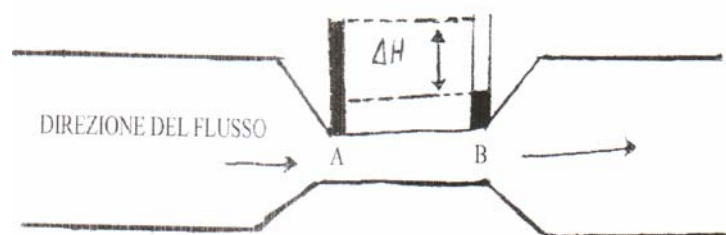
La presenza di uno strozzamento - reti mirabili intra ed extra craniche - lungo due condotti, come mostra lo schema qui di seguito, comporta differenza di livello e perdita di carico ζ o di energia cinetica del sangue. Queste perdite di carico sono rilevabili con un manometro differenziale tra il punto d'entrata A del restringimento ed il punto B che rappresenta la fine del restringimento stesso. Quanto maggiore è la distanza tra A e B tanto maggiore è il valore ΔH :

$$\Delta H = Va^2 - Vb^2 / 2g = \zeta$$

Va = velocità del flusso sanguigno all'inizio del vaso;

Vb = velocità di flusso sanguigno alla fine del vaso; $2g$ è l'accelerazione di gravità.

ζ = perdita di carico o di energia cinetica del flusso sanguigno.



Regolando calibro e geometria vasale, il ricco contingente di muscolatura liscia arteriolare controlla il ΔH (di flusso cerebrale pre arteriolare e post arteriolare), **CBF** e **CPP**.

Nell'Uomo in circostanze di normalità, le due risposte sono strettamente correlate e **CBF** è tenuto costante: al di sopra di una oscillazione tra i 50 ed i 150 mmHg. Il limite inferiore 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 gradualmente 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, edema

e 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 importanti implicazioni nel cervello lesa, quando l'autoregolazione sembra essere intatta, ma ICP è incrementato, per esempio nell'ematoma. Se il CPP cade, sopraggiunge vasodilatazione cerebrale, incrementando il CBV con insorgenza di ICP. Inducendo altra vasodilatazione, la riduzione di CPP incrementa CBV ed ICP. 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 motivo, 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. Si ritiene che questo fenomeno abbia il fine d'incrementare il CBF e l'ossigenazione.

7. Autoregolazione nervosa.

I vasi sanguigni cerebrali sono regolati dal sistema nervoso autonomo. Il simpatico innerva i vasi extraparenchimali ed ha origine dai gangli cervicali. Ha azione vasocostrittrice che forse protegge il cervello dagli spostamenti verso destra della curva di autoregolazione. I nervi del parasimpatico si originano dai gangli pterigopalatini ed ottici, contribuendo alla vasodilatazione cerebrale. Ciò è ben visibile nei casi d'ipertensione e iperfusione post - ischemica. Si pensa inoltre che variazioni iniziali di CBF favoriscano la richiesta metabolica. Queste variazioni di CBF iniziali potrebbero essere avviate da meccanismi neurogenetici, sostenuti da fattori chimici locali. La figura seguente mostra i vasi del Poligono di Willis nel Ratto con più intensa innervazione nor-adrenergica.

Fig. E - Rappresentazione schematica del Poligono di Willis, nel Ratto. Le zone più intensamente tratteggiate sono molto positive all'innervazione di nor-adrenalina. Le parti più scure riguardano il tratto intracranico delle carotidi interne, collegate al sistema vertebro basilare (Lincoln, 1995).

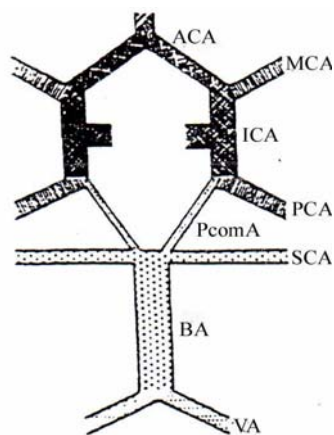


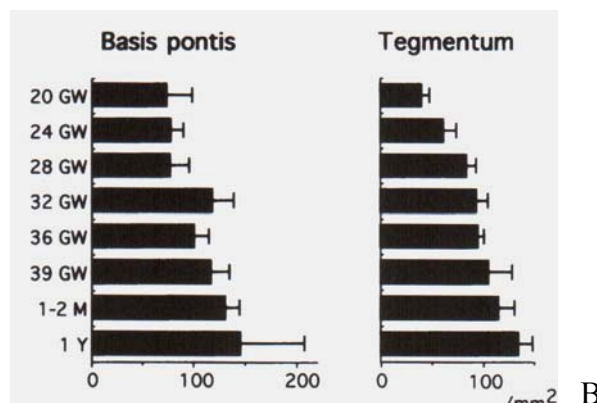
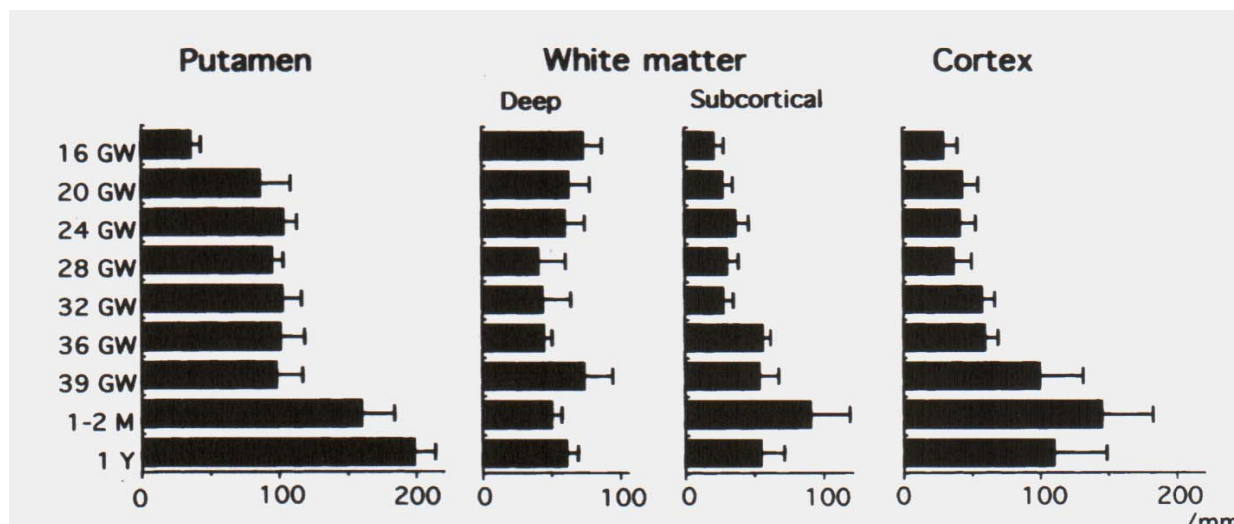
Fig. E

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

Zaidel et al. (2002) in una ricerca con misurazioni di ultrasonografia e con la Doppler su 430 feti, maschi e femmine tra la 20° e la 40° settimana di gestazione, affermano non esserci relazione tra variazioni volumetriche dei ventricoli laterali e flusso sanguigno nell'arteria cerebrale media sinistra. Neanche in casi di idrocefalia con ventricolomegalia, c'erano alterazioni significative di pressione idrostatica sanguigna e di emodinamica nella cerebrale media sinistra.

Miyawaki et al. (1998), con metodiche immunoistochimiche e anticorpo monoclonale CD 31, presente negli endoteli, dimostrarono le variazioni di densità vascolare nel cervello umano: bassa a 12-28 settimane di gestazione (GW), incrementandosi dopo le 36 settimane. Nella parte profonda della sostanza bianca, la densità vascolare era alta nel periodo fetale medio (16°-24° GW), decresceva a 28°-36° GW, aumentando dopo la 39° GW. Nel putamen la densità vascolare era alta a 20°-21° GW. Rimaneva alta nel periodo fetale, incrementandosi con rapidità dopo la nascita. Alla base del ponte, il numero dei vasi aumentava dopo 28° GW e dopo la 32° GW era superiore che nel tegumento pontino. Le modificazioni di densità vascolare potrebbero correlarsi con la patogenesi perinatale dello stress cerebrale. Le tabelle A e B sono tratte da Miyawaki et al. (1998).

A



B

A - Variazione in positivo della densità vascolare in ciascuna area: putamen, sostanza bianca e corteccia. Le barre indicano le medie. GW = settimane di gestazione. M = mesi. Y = anno.

B - Variazione in positivo della densità vascolare del cervelletto (ponte e tegumento) . Il grafico assomma le variazioni di densità vascolare in ciascuna area. Le barre indicano i valori medi.

Obata T. et all. (1996), hanno studiato alcune variazioni di volume di flusso sanguigno cerebrale, di quello delle carotidi interne e basilare, trovando che l'altezza dei soggetti e i movimenti del

cranio comportano variazioni del CBF. Altri parametri come età, peso, superficie corporea ed uso preferenziale di una delle mani non erano rilevanti. Obata et al. hanno rilevato il volume di flusso sanguigno (VFR) dalle carotidi interne di destra e di sinistra, oltre che dall'arteria basilare. Il flusso cerebrale totale del sangue (tCBF) è stato calcolato sommando i valori VFR dei tre vasi.

VFR (volume di flusso sanguigno):

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

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

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

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

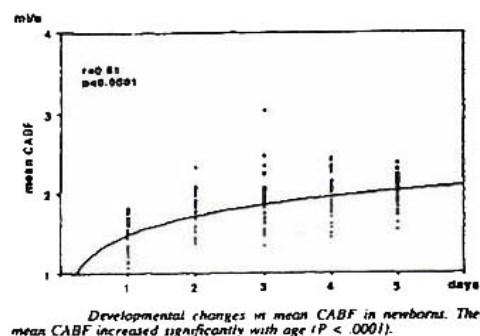
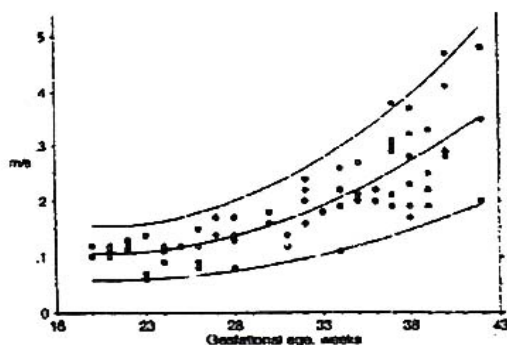
Le indagini furono effettuate su 26 soggetti maschi normali di varia età (18-65 anni, media: 40.2 anni). Gli Autori segnalano i seguenti dati:

1. Il flusso sanguigno nell'arteria basilare risultava significativamente minore rispetto a quello nelle due arterie carotidi interne.

2. I valori del VFR nelle carotidi interne di destra e di sinistra risultavano simili a quelli riportati da altri autori come Bogren et al. (1994).

Gwinnut CL & Saha B (2005) affermano che il volume cerebrale sanguigno è esiguo, ma il flusso sanguigno cerebrale (CBF) è elevato, comparato a quello di altri organi. Il flusso sanguigno cerebrale normale è circa 50 ml/100 g/min; la sostanza grigia riceve 80 ml/100 g/min e la bianca 20ml/100g/min. Ciò corrisponde a 700 ml/min, oppure al 15% della gittata cardiaca, quando per un solo organo è di solito sul 2% rispetto al peso corporeo.

TAB. 1 (A-B)



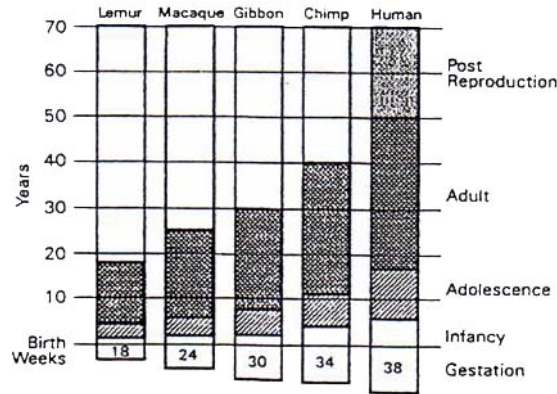
Tab 1 (A, B) – I grafici mostrano le variazioni della velocità del flusso sanguigno (TAMV) in rapporto all'età dei soggetti. Mediamente, la velocità del flusso sanguigno ha un significativo incremento con l'avanzare dell'età a partire dai neonati, Kojo et al. (1996).

Kojo et al. (1996) in uno studio effettuato con la metodica Doppler su un vasto gruppo di neonati, infanti e ragazzi hanno trovato che il flusso sanguigno arterioso (CABF) ha il massimo incremento progressivamente e significativamente intorno ai tre giorni di vita, rapportato al massimo incremento della velocità sanguigna in tali arterie.

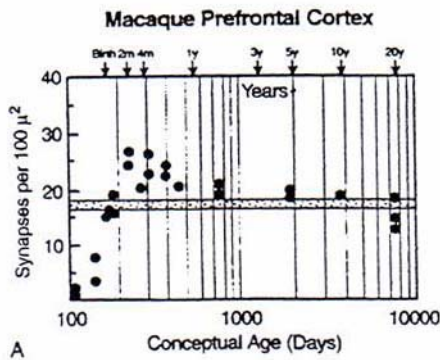
Le tabelle 2 e 3 sono tratte da uno studio di Rappoport S.I. (1999) sull'evoluzione del cervello umano. La prima tabella evidenzia la durata dello sviluppo pre-natale nell'Uomo che appare superiore a quello di altri primati. La seconda tabella, la n. 12 (A e B) evidenzia la differente densità sinaptica tra Scimmia e Uomo, in alcune aree del cervello. Nell'Uomo, la densità sinaptica della corteccia frontale raggiunge l'apice verso i cinque anni di vita. Nella scimmia questa densità è in aumento negli ultimi periodi di vita intrauterina e primi mesi dopo la nascita.

TAB. 2

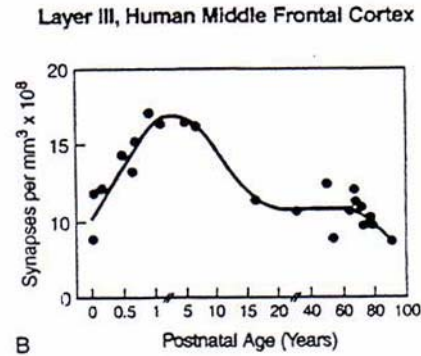
Tab. 2 – Rapporto proporzionale tra ciclo vitale e gestazionale in primati in ordine alla differenziazione tra le specie.



Proportionality of life phases and gestation in primates in relation to order of speciation. From [121].



TAB 3 A



TAB 3 B

Tab. 3. A – Densità sinaptica durante la maturazione cerebrale.

Tab. 3. B - Densità sinaptica a livello della corteccia cerebrale di Macaco in varie età. La linea orizzontale - asse delle ascisse - indica la densità media sinaptica in animale adulto. L'indice di età - in giorni - dopo il concepimento è mostrato su scala logaritmica: la densità sinaptica nel giro mediale frontale in relazione all'età. Sull'asse delle ordinate è espressa questa densità sinaptica per millimetro cubico.

Kuang-Lin Lin e coll. (2007) hanno effettuato ricerche con la sonografia Doppler su un gruppo di sessanta ragazzi sani – dai quattro ai sei anni di età - di entrambi i sessi e in età scolare. Gli Autori hanno rilevato i picchi delle onde sistoliche e diastoliche, la velocità media sanguigna ed il volume totale del sangue nelle arterie cerebrali maggiori, delle carotidi interne e della basilare. Non esisterebbero differenze significative tra i due sessi e che intorno ai cinque anni di età c'è un chiaro incremento degli indici pulsatili, di resistenza e del volume totale del sangue, sia a livello carotideo che a quello della basilare. Ai sei anni di età come a quattro anni, questi indici sono inferiori.

Come detto, coincidenze interessanti ci sono tra la ricerca di Kuang-Lin Lin e coll. (2007) e quella di Rappoport S.I. (1999). Sembrerebbe che l'elevato indice del volume totale di sangue cerebrale rilevato da Kuang-Lin Lin e coll. intorno ai cinque anni di vita in bambini di entrambi i sessi coincida con la massima densità sinaptica, segnalata da Rappoport S.I., et all. nei lobi frontali.

Singolari affinità esisterebbero anche con la sintomatologia collegata all'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 all. (2000) hanno rilevato il quoziente di perfusione cerebrale in ventitrè ragazzi autistici mediante la tomografia computerizzata ad emissione di positroni. Nei soggetti autistici, c'era correlazione tra alterazioni del flusso sanguigno cerebrale regionale (CBFr) e la sintomatologia legata all'autismo. Il CBFr risultava alterato bilateralmente nell'insula, nel gyro temporale superiore e corteccia prefrontale sinistra. Nelle stesse regioni c'erano indici di perfusione cerebrale alterati. Anomalie nelle regioni frontali e temporali in soggetti autistici sono risultate anche mediante EEG e SPECT. Dawson G. e coll. (1995) hanno rilevato quadri anomali di EEG nelle regioni frontali e temporali. George MS et all. (1992), Mountz JM et all. (1995) con la SPECT hanno mostrato anomalie nelle omologhe regioni frontali e corticali.

8. Dati morfometrici.

Kojo et al., (1998) hanno rilevato il diametro sistolico e diastolico della carotide di destra, misurato a livello della base del collo in un gruppo di 95 ragazzi con età compresa tra un mese fino ai 13 anni. Gli Autori hanno rilevato che con l'avanzare dell'età il diametro sistolico medio passa da 4,30 mm a 7,17 mm con un incremento elevato dalla nascita ai due anni. Ad un mese di vita, il diametro sistolico è di 4,49 mm ed ai tredici anni di 7,62; il diastolico ad un mese è di 4,11 ed ai tredici anni di 6,76.

Stenberg et al. (1992), misurò il diametro delle carotidi comuni in ragazzi di età compresa tra il primo mese di vita ed i 19 anni. I ricercatori dimostrarono che il diametro era di 4.5 mm a due anni ed aumentava di 6,5 mm a 8 anni. Fu visto che il diametro delle carotidi comuni aumentava con l'incremento del peso corporeo, altezza ed area di superficie corporea.

Müller et al. (1991), riferirono che in un gruppo di giovani tra gli undici e i venti anni, i diametri delle carotidi interne e delle cerebrali anteriori erano più ampi sul lato sinistro che a destra.

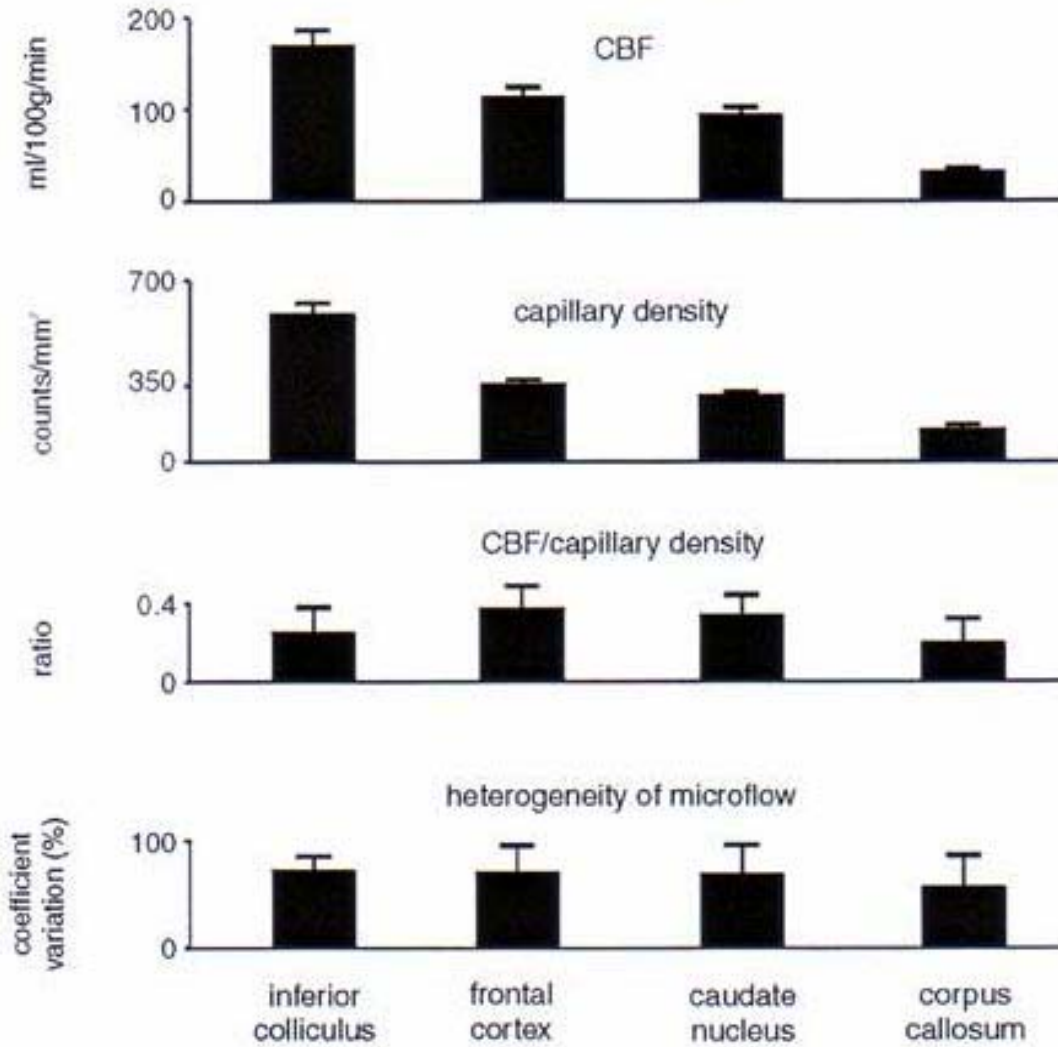
Demarié et al. (2000), su un gruppo d'individui di entrambi i sessi osservò che il diametro delle carotidi interne di sinistra era superiore a quello delle controlaterali in individui prima dei trent'anni di età. Nella vita adulta invece questi parametri tendevano ad uniformarsi.

Hudetz (1999) ha dato un modello matematico inerente il trasporto di ossigeno all'interno della corteccia cerebrale. L'Autore ha dimostrato l'esistenza di un rapporto proporzionale tra flusso sanguigno cerebro-corticale e consumo di O₂ nelle normali attivazioni fisiologiche. Il consumo di O₂ sarebbe supportato da un incremento direttamente proporzionale di flusso sanguigno a livello capillare. Ze Wang et all., (2008) con la MRIf applicata a due gruppi d'infanti – uno di otto mesi ed uno di tredici mesi - addormentati con sedativi, hanno rilevato gl'incrementi del flusso sanguigno (CBF) in alcune regioni cerebrali. Gl'infanti di tredici mesi avevano incrementi di CBF nei lobi frontali, rispetto a quelli di otto mesi. Aumenti di CBF erano nella corteccia visiva, ma meno accentuati. Gl'infanti di tredici mesi avevano incrementi regionali di CBF anche nell'ippocampo, nel cingolo anteriore, amigdala, lobi occipitali e corteccia uditiva.

Con metodiche di sonografia trans cranica Doppler simultanea e bilaterale, Bulla – Helwig M. et all. (1996), rilevano variazioni di flusso sanguigno in entrambi i lobi cerebrali, dimostrando che i parametri dell'attività corticale sono in stretta correlazione con variazioni di velocità sanguigna nelle arterie cerebrali medie e posteriori. La densità capillare è diversa nelle varie aree cerebrali. La tabella π tratta dal lavoro di Kuschinsky et al (2002), mostra la relazione tra flusso sanguigno cerebrale e densità capillare.

TAB. π

W. Kuschinsky, J. Vogel / International Congress Series 1235 (2002) 501–507



Relationship between cerebral blood flow, capillary density and flow heterogeneity.

Tab. π – Correlazione tra flusso sanguigno cerebrale, densità capillare ed eterogeneità di flusso, da Kuschinsky et al (2002).

9. ANASTOMOSI INTRA ED EXTRACRANICHE NEL CANE, NEL GATTO E NELL'UOMO

Qui di seguito c'è l'elenco delle anastomosi intra ed extra craniche riguardo alla circolazione arteriosa encefalica nell'Uomo, Cane e Gatto. Queste anastomosi contribuiscono a regolare i volumi di **CSF** (fluido cerebro – spinale), di **CBV** (volume di flusso sanguigno intracranico totale), di **ICP** (pressione intracranica) e di **CBF** (flusso sanguigno cerebrale).

1. Tra rami delle arterie cervicale superficiale e costo – cervicale oltre a rami muscolari delle arterie vertebrali, nel Cane: Wihsnant et all. (1956).
2. Nel Cane, l'arteria spinale ventrale è in grado da sola di fornire sangue sufficiente per la sopravvivenza, Brunce (1960).
3. Nel Cane, De La Torre et all. (1959) trovarono che le più evidenti ed importanti anastomosi tra circolazione intra ed extracranica si stabiliscono tra le arterie carotide interna e mascellare.
4. Nel Cane, Jewell (1952) ha descritto cinque anastomosi: due tra i territori della carotide interna ed esterna e tre tra arteria mascellare ed i vasi intracranici. In particolare, queste anastomosi sono:
 - Tra occipitale e vertebrale.
 - Tra faringea ascendente e carotide interna.
 - Arteria anastomotica tra carotide interna (residuale) e mascellare.
 - Tra oftalmica ed etmoidale.

Gillian L.A. (1976) ritiene che l'arteria anastomotica è la maggiore e singola sorgente di sangue per l'encefalo, tanto nel Cane che nel Gatto. Nel Cane, la parte prossimale della carotide interna è di piccolo calibro. Nel Gatto, la parte prossimale della carotide interna non è funzionante. Nel Gatto, è presente un'anastomosi analoga a quella che si trova nel Cane: tra mascellare e carotide interna, o tra mascellare e carotide cerebrale, tramite l'arteria anastomotica. Nel Gatto, c'è una rete mirabile lungo il percorso dell'arteria mascellare, estesa tra foro rotondo e foro ottico e formata da una complicata rete di esili arterie, intrecciate coi vasi del plesso pterigoideo. Un'altra rete mirabile meno estesa – detta rete mirabile intracranica - si stacca dalla precedente e tramite alcuni rami si connette al Poligono di Willis, irrorando l'encefalo. In prevalenza dalla rete intracranica, si staccano rami per l'orbita, per i muscoli masticatori circostanti (rami pterigoidei) e regione nasale.

Nel Gatto, c'è una importante anastomosi tra carotide cerebrale e faringea ascendente. In questa specie c'è obliterazione della carotide interna ed il sangue raggiunge il cervello tramite tre arterie: dalla faringea ascendente, dai rami delle reti mirabili encefaliche e dall'arteria basilare.

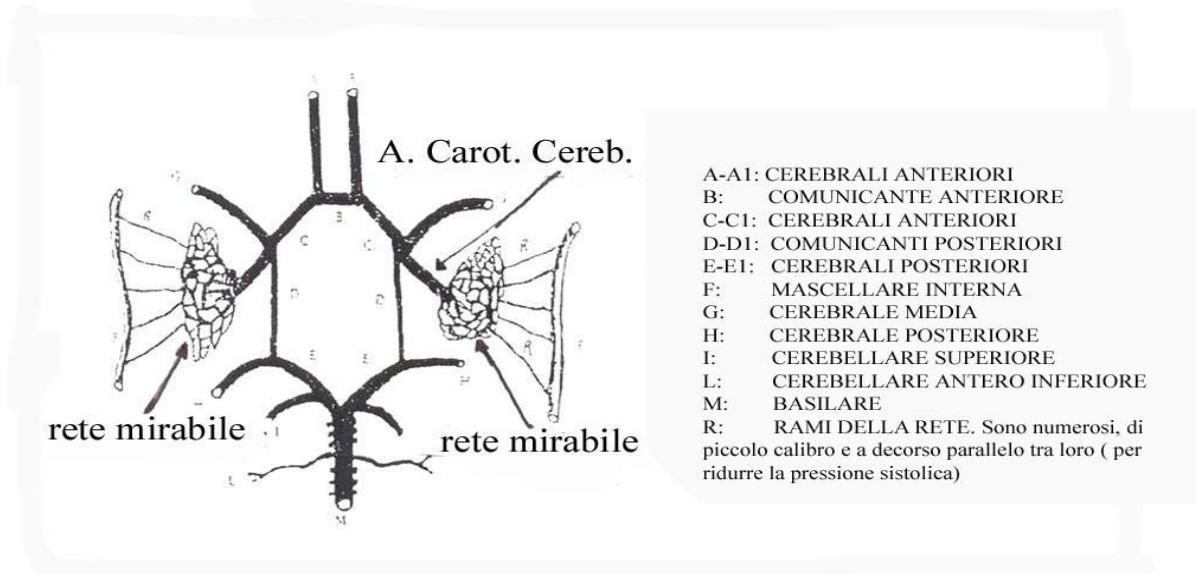
1. Nell'Uomo, l'anastomosi più cospicua – a pieno canale - è tra arteria facciale e nasale. L'arteria nasale è il ramo terminale della oftalmica che a sua volta si origina dalla carotide interna.
2. Anastomosi tra arteria temporale superficiale (ramo della carotide esterna) ed oftalmica (ramo della carotide 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.
3. Arteria oftalmica. Tramite alcuni rami, si anastomizza con arterie provenienti dalla mascellare e dalla carotide esterna. Le connessioni sono date da:
 - Un ramo zigomatico proveniente dall'arteria oftalmica si anastomizza con la temporale profonda anteriore, ramo della mascellare derivante a sua volta dalla carotide esterna.
 - Il ramo zigomatico della oftalmica si anastomizza anche con l'arteria trasversa della faccia, proveniente dalla carotide esterna. L'anastomosi avviene nella fossa temporale.
 - L'arteria sopraorbitale derivante 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.

- Etmoidale superiore. Questo vaso attraversa il foro etmoidale (anteriore) e termina nelle parti anteriori e superiori della mucosa nasale, anastomizzandosi coi rami dell'arteria sfeno-palatina, 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 detto anche 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. e Netsky M. G. (1959) hanno trovato analogie con la circolazione arteriosa encefalica del cane adulto. Gli Autori affermano che nel cane 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 intracavernosa della carotide interna. Analoghi aspetti si hanno nel feto umano dove esiste 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 questo ramo come un 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 un potenziale collaterale in eventi trombotici della carotide interna, nell'Uomo adulto.

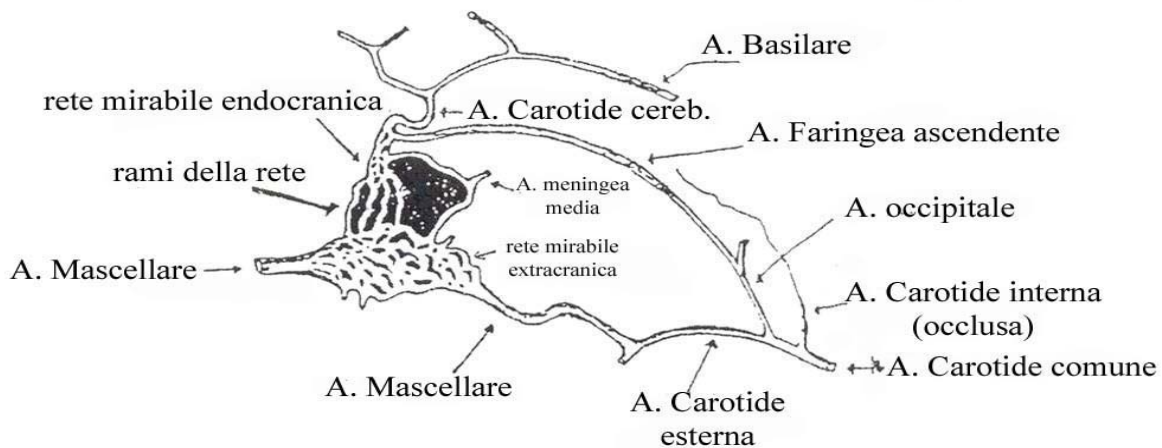
10. Le reti mirabili encefaliche.

Le reti mirabili encefaliche. Alcune specie hanno reti mirabili encefaliche a protezione del tessuto cerebrale. Ai lati del Poligono di Willis, i ruminanti come bufali, bovini, pecore, capre, cammelli e giraffe hanno estese reti mirabili encefaliche. Queste si rivengono ancora più vaste nei cetacei, mentre lo sono assai di meno nel Suino. Nel Gatto, ci sono due reti mirabili encefaliche, una extracranica ed una endocranica, Nel Cane, Lupo, iene, foche e otarie invece esistono pochi rami a forma di rete. Nel Bovino ed in genere nei ruminanti, l'arteria carotide interna è presente solo nel feto e nei primi periodi di vita post-uterina, poi regredisce trasformandosi in esile cordoncino fibroso. Nei ruminanti, l'encefalo riceve il sangue attraverso un complesso sistema vascolare, alimentato da rami dell'arteria mascellare interna. Un apporto suppletivo di sangue è assicurato dall'arteria basilare. In prossimità del corpo dello sfenoide, l'arteria mascellare interna dà origine alle arterie generatrici la rete mirabile. Una di queste è caudale e attraversa il foro ovale. Le altre formano il gruppo rostrale ed entrano nel foro orbitorotondo. Alcuni di questi rami nascono dall'arteria buccale e perfino dall'oftalmica esterna. Dalle arterie generatrici la rete mirabile si origina un groviglio di vasi di medio e piccolo calibro, situato ai lati dell'ipofisi (rete mirabile encefalica). Numerosi rami trasversali passano vicino al chiasma dei nervi ottici; collegano le reti mirabili dei due lati e formano la "rete mirabile epidurale chiasmatica". Da questa prende origine l'arteria oftalmica interna che nelle specie provviste di solo Poligono di Willis, deriva dall'arteria cerebrale rostrale (craniale o anteriore). Qui di seguito ho riportato due schemi da me medesimo eseguiti. Il primo descrive il Poligono di Willis fiancheggiato da due reti mirabili encefaliche. Nel secondo schema c'è la circolazione encefalica nel Gatto, provvista di due reti mirabili per lato: una extracranica ed una intracranica. Nell'Uomo, c'è solo il Poligono di Willis.

RETE MIRABILE ENCEFALICA E POLIGONO DI WILLIS
(Ruminanti, felini, suini, cetacei...)



CIRCOLAZIONE ENCEFALICA DEL GATTO



RIASSUNTO

Il tessuto cerebrale non è elastico ed è contenuto nella struttura rigida del neurocranio. La rigidità della cavità cranica di per sé non è uno svantaggio permettendo un più efficace controllo dei fluidi cerebrali. Organi parenchimatosi come i reni ed il fegato sono provvisti di spesse capsule fibrose all'interno della quali circolano il sangue venoso, arterioso e la linfa. Nella cavità cranica, variazioni volumetriche del sangue venoso o del CSF inizialmente funzionano come i più efficaci tamponi contro l'insorgenza del ICP. Nell'adulto normale, ICP è di 5 – 13 mmHg, con minori variazioni cliniche per gli effetti della curva di pressione arteriosa e della respirazione. Il flusso sanguigno cerebrale (CBF) è determinato da vari fattori. E' strettamente connesso all'attività metabolica del cervello, atta ad assicurare un adeguato consumo di ossigeno e di substrati. Il rapporto tra pressione parziale di diossido di carbonio nel flusso arterioso ($PaCO_2$) e di CBF è quasi lineare. Il CBF aumenta del 25% per ogni incremento di Kpa in $PaCO_2$. L'ipossia ($Pa O_2 < 6.7$ KPa) è anche un importante stimolo d'incremento del CBF. Il cervello non tollera la ipo e la iperfusione e

per questo necessita di un costante afflusso sanguigno. Al di sotto dello stretto limite dell'autoregolazione, CBF rispecchia la pressione arteriosa media (MAP). Una riduzione di flusso causa ischemia cerebrale. Nell'Uomo, i fattori di regolazione intervengono sui seguenti parametri:

CBF: flusso sanguigno cerebrale.

ICP: pressione intracranica.

CSF: liquido cerebro spinale.

MAP: pressione arteriosa media.

CPP: pressione di perfusione cerebrale.

Il ricco contingente di muscolatura liscia nelle reti mirabili encefaliche di alcune specie come i delfini, i ruminanti comprese le giraffe, agendo sul ΔH di flusso cerebrale pre arteriolare e post arteriolare regola **CBF** e **CPP**.

Funzioni analoghe avrebbero le numerose anastomosi intra ed extracraniche sia nell'Uomo che in altri mammiferi come il Cane ed il Gatto: ridurre l'energia cinetica del flusso sanguigno arterioso cerebrale e tramite *perdite di carico* ζ , prevenire insorgenze di eccessive ICP.

Nella specie umana, alterazioni di CBFr potrebbero compromettere la normale corticogenesi in particolare nei lobi frontali in età pre-puberale, come dimostrato da Takashi Ohnishi et al. (2000), Dawson G. e coll. (1995), George MS et al. (1992) e Mountz JM et al. (1995).

BIBLIOGRAFIA

1. Alastruey J, Parker K H, Peirò J, Byrd S M, Sherwin S J: *Modelling the circle of Willis to assess the effects of anatomical variations and occlusions on cerebral flows*. Journal of Biomechanics, 40: 1794 – 1805 (2007).
2. Baldwin, B.A.: *The anatomy of the arterial supply of the cranial regions of the sheep and ox*. Am. J. anat., 115: 101 – 118 (1964).
3. Baldwin BA, Bell FR.: *The contribution of the carotid and vertebral arteries to the blood supply of the cerebral cortex of sheep and calves*. J Physiol 151 :9-10 (1960).
4. Barone R.: *Anatomia Comp. dei Mammiferi Domestici*. Vol. V. Edagricole (1983).
5. Bazzocchi M, Quaia E, Zuiani C, Moroldo ML.: *Transcranial doppler: state of the art.* Eur J. Radiology 27:141-148 (1998).
6. Bazzocchi M, Quaia E, Zuiani C, Moroldo ML.: *Transcranial doppler: state of the art.* Eur J. Radiology 27:141-148 (1998).
7. Bogren HG.: *The composition of human gall stones*. Acta Radiol 226:1-75 (1964).
8. Bogren HG, Mohiaddin RH, Yang GZ, Kilner PJ, Firmin DN: *Magnetic resonance velocity vector mapping of blood flow in thoracic aortic aneurysm and grafts*. J Thorac Cardiovasc Surg 110(3):704-714 (1995).
9. Braitenberg V.: *Brain size and number of neurons: an exercise in synthetic neuroanatomy*. J Comput Neurosci 10(1):71-77 (2001).
10. Brunce DFM.: *The arterial supply in the brain of the dog*. Anat Rec 136:172-173 (1960).
11. Daniel P.M., et al.: *Studies of the carotid rete and its associated arteries*. Phil. Trans. Roy. Soc. London, Series B, 237: - 248 (1953).
12. Dawson G., Klinger LG et al.: *Subgroups of autistic children based on social behaviour display distinct patterns of brain activity*. J. Abnorm Child Psychol., 23: 569 – 583 (1995)
13. De La Torre E., Netsky M. G. and Mescham, I : *Intracranial and extracranial circulation in the dog : anatomic and angiographic studies*. Am. J. Anat., 105 : 343 – 382 (1959).

14. Demarié N, Gariépy J, Chironi G, Massonneau M, Laskri F, Salomon J, Leveson J, Simon A.: *Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes*. *Atherosclerosis* 148:297-302 (2000).
15. Ellis Harold. : *The great veins of the neck* (Anatomy). *Anesthesia and intensive care medicine*; 8:1 (2006).
16. Frąckwiak H. & Jakubowski H. (2007): *Cerebral blood flow of Giraffe*. *Ann. Zool. Fennici*, vol. 45: 353 – 359 (2007).
17. George MS, Costa DC et al.: *Cerebral blood flow abnormalities in adults with infantile autism*. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 180: 413 – 417 (1992).
18. Gillian LA.: *Blood supply to brains of ungulates with and without a rete mirabile caroticum*. *J Comp Eurol* 153:275-290 (1974).
19. Gillian LA.: *Extra and intracranial blood supply to brains of dog and cat*. *Am J Anatomy* 146:237-254 (1976).
20. Gwinnutt C.L. & Saha B. : *Cerebral flow and intracranial pressure*. *Anesthesia and intensive care medicine*, 6 – 5 : 153 – 156 (2005).
21. Hopkins WD, Lori Marino: *Asymmetries in cerebral width in nonhuman primate brains as revealed by magnetic resonance imaging (MRI)*. *Neuropsychologia* 38: 493-499 (2000).
22. Ito Hiroshi, Iwao Kanno et al.: *Regional distribution of human cerebral vascular mean transit time measured by positron emission tomography*. *NeuroImage*: 19, 1163 – 1169 (2003).
23. Jewell, P.A. : *The anastomoses between interna and external carotid circulations in the dog*. *Am. J. Anat.* 86 : 83 – 94 (1952).
24. Kuang-Lin Lin, Kuo-Shin Chen, Meng-Ying Hsieh, Huei-Shyong Wang: *Transcranial color Doppler sonography on healthy pre-school children: flow velocities and total cerebral blood flow volume*. *Brain & Development*, 29: 64 – 68 (2007).
25. Kulynych JJ, Vldar K, Jones DW, Weinberger DR.: *Gender differences in the normal lateralization of the supratemporal cortex: MRI surface-rendering morphometry of Heschl's gyrus and the planum temporale*. *Cerebr Cortex* 4(2): 107-118 (1994).
26. Kuschinsky W, Vogel J.: *Control of flow on the microvascular level*. *International Congress Series* 1235:501-507 (2002).
27. Lincoln J.: *Innervation of cerebral arteries by nerves containing 5-hydroxytryptamine and noradrenaline*. *Pharmacol Ther* 68(3):473-501 (1995).
28. 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).
29. 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).
30. 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).
31. Purushothaman Kailasnath, Dickey PS, Gahbauer H, Nunes J, Beckman C, Chaloupka JC.: *Intracarotid pressure measurements in the evaluation of a computer model of the cerebral circulation*. *Surg Neurol* 50,(3):257-263, (1998).
32. Schmidt, K. : *Die Arteriellen Kopfgefäße des Rindes*. *Dessertation* (Med. Vet) Zurich (1910).
33. Shardlow E. – Jackson A.: *Cerebral blood flow and intracranial pressure*. *Anaesthesia and intensive care medicine*, 9:5 (2008).
34. Takashi Miyawaki et al.: *Developmental characteristics of vessel density in the human fetal and infant brains*. *Early Human Development*. 53: 65 – 72 (1998).

35. Takashi Ohnishi et al.: *Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism*. Brain, vol. 123, No 9, 1838 – 1844, september (2000).
36. Tandler, J.: *Zur vergleichenden Anatomie der Kopfarterien bei den Mammalia*. Denkschur. Akad. Wiss. Wien. 67: 677 – 784 (1899).
37. Villablanca JR, Schmanke TD, Lekht V, Crutcher HA.: *The growth of the feline brain from late fetal into adult life. I. A morphometric study of the neocortex and white matter*. Brain Res Dev Brain Res 122(1):11-20 (2000).
38. Villablanca JR, Schmanke TD, Crutcher HA, Sung AC, Tavabi K.: *The growth of the feline brain from fetal into adult life. II. A morphometric study of subcortical nuclei*. Brain Res Dev Brain Res 122(1):21-33 (2000).
39. 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).
40. Whisnant, J. P., Millikan, C.H., Walkin, K.G., and Sayre, G.P.: *Collateral circulation to the brain of the dog following bilateral ligation of the carotid and vertebral arteries*. Am. J. Physiol. 186: 275 – 277 (1956).
41. Zaidel E, Kasher A, Soroker N, Batori G.: *Effects of right and left hemisphere damage on performance of the “Right Hemisphere Communication Battery”*. Brain Lang 80(3):510-535 (2002).
42. Ze Wang, Maria Fernández – Seara et al.: *Assessment of functional development in normal infant brain using arterial spin labeled perfusion MRI*. NeuroImage: 39, 973 – 978 (2008).
43. Zhedenov, B. H.: *On the question of the obliteration of the internal carotid artery in cattle* (Translated title). Arkh. Anat. Histol. Embriol. 16: 490 – 508 (1937).

FINE