

**Gianmartino Benzi, Fulvio Marzatico**  
*Istituto di Farmacologia, Università di Pavia*  
*Centro Studi & Ricerche FIDAL, Roma*



## **EFFETTO DELL'ATTIVITA' MOTORIA SUL FLUSSO SANGUIGNO CEREBRALE**

È noto che il flusso sanguigno cerebrale tende a variare in funzione delle modificazioni della pressione arteriosa, della gettata cardiaca, del pH, della tensione parziale di ossigeno ( $pO_2$ ) e dell'anidride carbonica ( $pCO_2$ ), ecc. I fenomeni autoregolativi cerebrali mantengono costante la perfusione sanguigna cerebrale a mezzo di meccanismi miogeni o nervosi, che coinvolgono anche le resistenze vascolari. Tuttavia, i fenomeni autoregolativi possono intervenire entro limiti definiti, per cui in molte condizioni fisiologiche o fisiopatologiche si instaurano delle alterazioni transitorie o permanenti della circolazione cerebrale.

### **1. Attività motoria, flusso sanguigno cerebrale totale e resistenze vascolari**

Da molti anni è noto che l'esercizio fisico determina un decremento delle resistenze vascolari periferiche, mentre la circolazione cerebrale risulta immodificata (Scheinberg et al., 1954; Hedlund et al., 1962; Zobel et al., 1965; Foreman et al., 1976), incrementata (Kleinerman e Sokoloff, 1953) o decrementata (Kleinerman e Sancetta, 1955). Questa discrepanza di risultati è probabilmente dovuta sia alla diversa intensità dell'esercizio fisico attuato, sia alle modalità tecniche di rilievo della flussimetria cerebrale (metodo del protossido d'azoto o degli eritrociti marcati con materiale radioattivo).

La possibilità di disporre di metodologie più agevoli e sensibili (quale quella dell'inhalazione di  $^{133}\text{Xe}$ ) ha reso attuabili ricerche sul comportamento del flusso sanguigno cerebrale totale in paragone con le variazioni indotte dall'esercizio fisico sulle resistenze vascolari cerebrali e periferiche (Globus et al., 1983). Utilizzando una cyclette di Quinton (per ergometria supina) ed un carico di lavoro pari al 50% di quello massimale (mantenuto per 10 min.) si sono osservate nell'uomo (Tab. 1) variazioni significative ed opposte delle resistenze vascolari cerebrali e periferiche, in concomitanza con una stabilità del flusso cerebrale totale. Infatti, le resistenze vascolari periferiche decrementano del 30-33%, mentre quelle cerebrali incrementano del 34-38% (Fig. 1).

Uno dei fattori in causa per la regolazione della circolazione cerebrale è certamente rappresentato dalla  $pCO_2$  (Reichle e Plum, 1972). È generalmente accettato che la caduta di 1 mmHg nella pressione parziale arteriosa della  $CO_2$  ( $PaCO_2$ ) comporti un decremento 29

**Tabella 1**  
**Effetto nell'uomo dell'esercizio su alcuni parametri emodinamici, esaminati secondo Globus et al. (1983).**

Parametro	Unità di misura	A riposo	Dopo 10 min. di esercizio fisico, pari al 50% del massimale
Pressione arteriosa media	mmHg	91,1 ±0,99	127,9 ±1,50
Gettata cardiaca	l.min <sup>-1</sup>	5,31±0,16	11,1 ±0,42
Pressione atriale destra	mmHg	4,30±0,16	6,0 ±0,22
Tensione parziale di CO <sub>2</sub>	mmHg	38,9 ±0,51	35,5 ±0,63
Flusso sanguigno cerebrale	ml.min <sup>-1</sup> .100g <sup>-1</sup>	50,6 ±0,52	49,8 ±0,70
Resistenze vascolari cerebrali	mmHg/ml <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> .100g <sup>-1</sup>	1,71±0,02	2,36±0,03
Resistenze vascolari periferiche	dynes/s.cm <sup>5</sup>	1340 ±46	891 ±35

I dati sono espressi come media ± errore standard, calcolata su 30 soggetti.

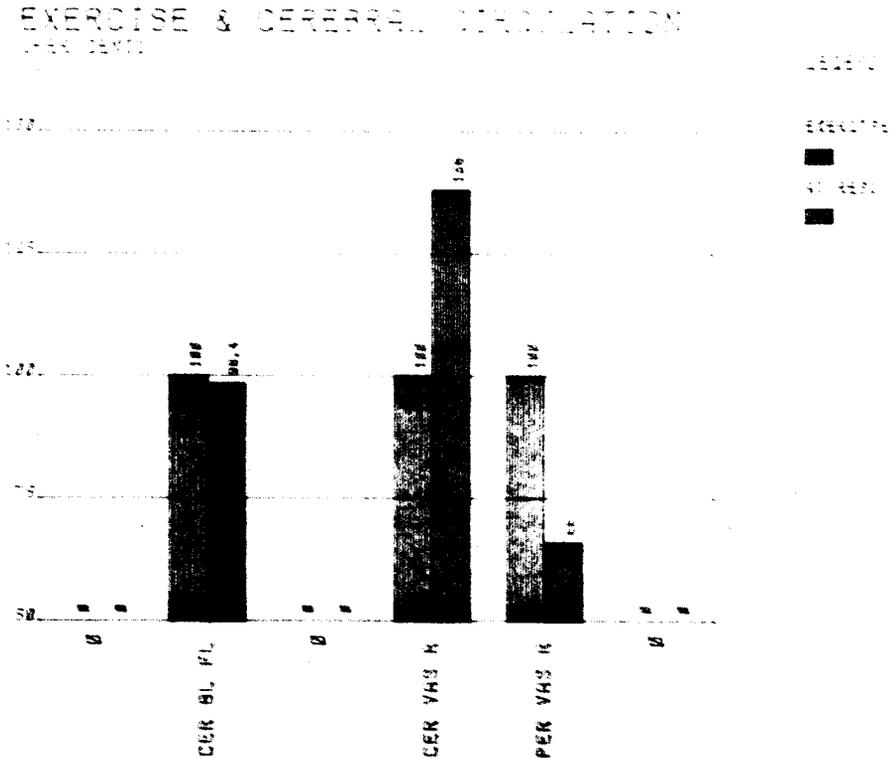


Fig. 1 - Effetto nell'uomo dell'attività motoria sul flusso sanguigno cerebrale totale (CER BL FL) e sulle resistenze vascolari cerebrali (CER VAS R) e periferiche (PER VAS R), valutate secondo Globus et al. (1983). I dati (rilevati su 30 soggetti) sono espressi come variazione percentuale indotta dal lavoro muscolare (pari al 50% di quello massimale) rispetto alla condizione di riposo (= 100). Le frecce indicano la significatività della variazione percentuale.

del 4% del flusso sanguigno cerebrale; pertanto, dai dati della Tab. 1, la caduta di 3,4 mmHg della PaCO<sub>2</sub> giustificerebbe un decremento teorico del 13,6% nel flusso sanguigno cerebrale totale. Nella realtà, tale decremento è solo dell'1,6% suggerendo che alcune condizioni metaboliche tissutali intervengono direttamente sulla circolazione cerebrale, interferendo anche con le resistenze vascolari cerebrali le quali tendono ad aumentare sensibilmente durante l'attività motoria. Ciò rappresenta un meccanismo di autoregolazione globale del flusso sanguigno cerebrale che, tuttavia, impone interrogativi allorché i soggetti sottoposti ad intensa attività motoria siano autoemotrasfusi, con conseguente incremento dei valori dell'ematocrito e della viscosità ematica. L'argomento verrà ripreso in relazione alle variazioni regionali del flusso sanguigno e delle resistenze cerebrali.

## 2. Attività motoria e variazioni regionali del flusso sanguigno e delle resistenze vascolari cerebrali

Le variazioni prima indicate fanno riferimento al tessuto cerebrale in toto, senza tener conto della disomogeneità morfo-funzionale del cervello stesso. Ciò ha reso necessaria la conoscenza degli effetti di differenziati carichi di lavoro muscolare sul flusso cerebrale e sulle resistenze vascolari regionali valutate, ad esempio, nel cane secondo Gross et al.

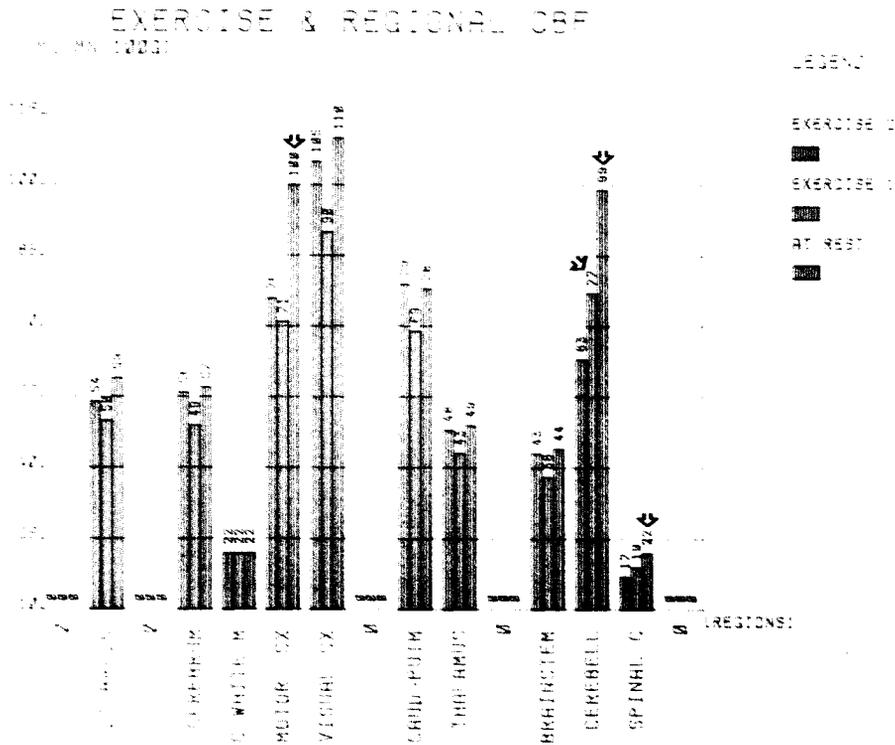


Fig. 2 - Effetto nel cane dell'attività motoria sul flusso sanguigno (m1. min<sup>-1</sup>. 100 g<sup>-1</sup>) cerebrale totale (TOT BRAIN) e regionale degli emisferi cerebrali (CEREBRUM), della sostanza bianca (C WHITE M), della corteccia motoria (MOTOR CX), della corteccia visiva (VISUAL CX), del caudato-putamen (CAUD-PUTM), del talamo (THALAMUS), del tratto encefalico (BRAIN STEM) e del midollo spinale (SPINAL CORD).

Le valutazioni sono state effettuate secondo Gross et al. (1980), a due livelli di intensità di corsa (su nastro) della durata di 7 minuti (5 minuti + 2 di misurazione) a 7 e 10 miglia .h<sup>-1</sup>, con pendenze del 3% e del 9%: esercizi 1 e 2, rispettivamente. Le frecce indicano che la variazione è significativa rispetto alla condizione di riposo.

(1980). Già a riposo è possibile rilevare (Fig. 2) che esistono distretti nervosi con un flusso sanguigno (espresso in  $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{g}^{-1}$ ) inferiore a 20 (midollo spinale e sostanza cerebrale bianca), oppure compreso: fra 40 e 55 (cervello in toto, talamo, tratto encefalico), fra 55 e 70 (emisferi cerebrali, cervelletto) od oltre 70 (corteccia cerebrale motoria e visiva, caudato-putamen).

Per valutare gli effetti dell'esercizio, i cani sono stati fatti correre (su nastro) a due diverse intensità: (a) esercizio 1 = corsa per 7 minuti alla velocità di 7 miglia  $\text{h}^{-1}$ , con una pendenza del 3%; (b) esercizio 2 = corsa per 7 minuti alla velocità di 10 miglia  $\text{h}^{-1}$ , con una pendenza del 9%. Le valutazioni sono state effettuate dopo 5 minuti di corsa e le misurazioni sono state eseguite durante altri 2 minuti di corsa. Come indicato nella Fig. 2, non si è avuta alcuna modificazione nel flusso ematico del cervello in toto, degli emisferi cerebrali, dell'area corticale visiva, del caudato-putamen e del tratto encefalico. L'esercizio fisico (per lo più di grado elevato) ha, invece, innalzato il flusso ematico nell'area corticale motoria, nel cervelletto e nel midollo spinale, ossia in quelle regioni associate all'attuazione ed al controllo sensoriale-motorio dell'esercizio fisico. Le aree nervose nelle quali si è riscontrato l'aumento del flusso ematico corrispondono quindi a quelle della corteccia sensoriale-motoria, della corteccia cerebello-cerebrale e dei tratti cortico-spinali e spinale ascendente. In queste zone (Fig. 3) le resistenze vascolari regionali rimangono immodi-

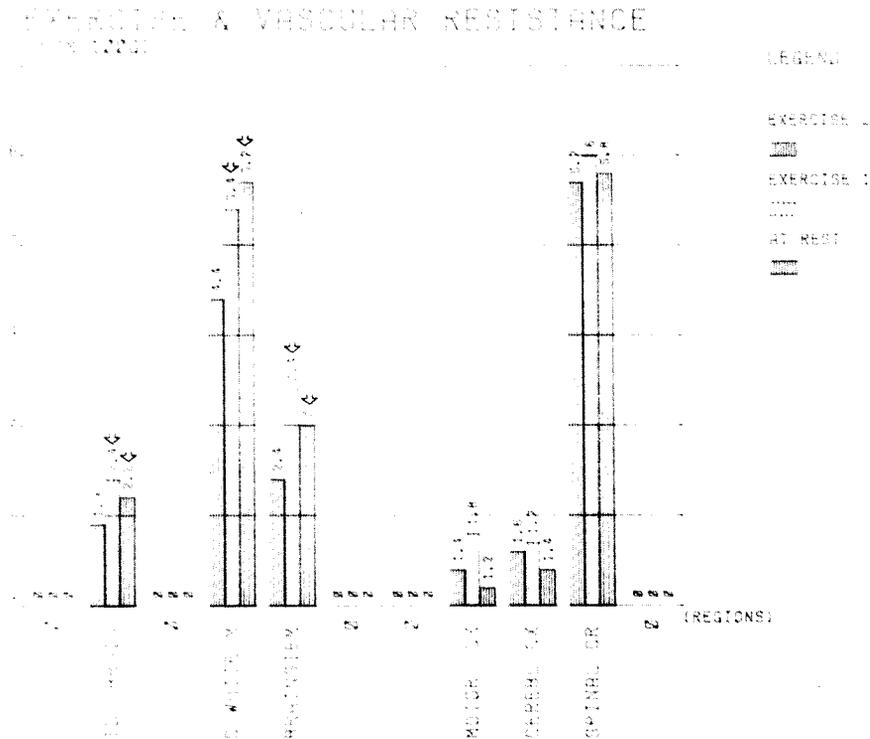


Fig. 3 - Effetto nel cane nell'attività motoria sulle resistenze vascolari ( $\text{Torr} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot 100 \text{g}^{-1}$ ) cerebrali totali (TOT BRAIN) e regionali della sostanza bianca cerebrale (C WHITE M), del tratto encefalico (BRAIN STEM), della corteccia cerebrale motoria (MOTOR CX), della corteccia cerebellare (CEREBL CX), e del midollo spinale (SPINAL CORD).

Le valutazioni, attuate secondo Gross et al. (1980), sono state effettuate a due livelli di intensità di corsa (su nastro) della durata di 7 minuti (5 minuti + 2 di misurazione) a 7 e 10 miglia  $\text{h}^{-1}$ , con pendenze del 3% e del 9%: esercizi 1 e 2, rispettivamente.

32 Le frecce indicano che la variazione è significativa rispetto alla condizione di riposo.

cate, a differenza del cervello in toto e di altre regioni in cui le resistenze vascolari vanno aumentando.

Queste ultime constatazioni devono essere discusse in funzione dei valori dell'ematocrito, anche in vista di variazioni artificiali dello stesso indotte dall'emo-doping.

### 3. Valori cerebrali regionali di ematocrito

Considerando il cervello in toto, si evidenzia che lo stesso possiede valori di ematocrito intorno al 31% in contrapposizione al circa 43% dei vasi sistemici periferici (Everett et al., 1956; Heisey, 1968; Levin e Ausman, 1969). Un'indagine attuata nel ratto secondo Cremer e Seville (1983) ha permesso di evidenziare le notevoli differenze nei valori di ematocrito nelle diverse regioni cerebrali, in paragone fra loro e con i vasi periferici. In questi ultimi (Fig. 4) si ha un valore di ematocrito di oltre il 40%, mentre nelle regioni cerebrali si hanno valori compresi fra il 26% ed il 32%, ossia nettamente inferiori.

Prescindendo dalle differenze di specie, si può evidenziare che aree profonde (come quelle che reagiscono all'esercizio fisico aumentando le resistenze vascolari), presentano valori di ematocrito inferiori al 30%. Ci si può ragionevolmente chiedere se l'emocon-

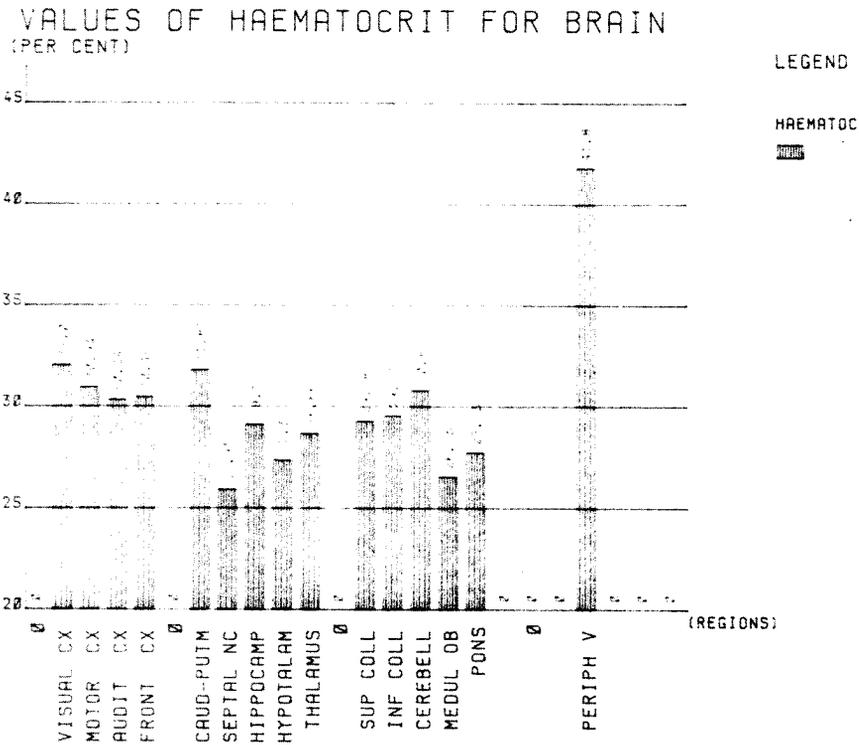


Fig. 4 - Valori di ematocrito (in %) valutati nel ratto, secondo Cremer e Seville (1983), sia a livello periferico (PERIPH V), sia in differenti regioni del cervello: corteccia cerebrale motoria (MOTOR CX), corteccia cerebrale visiva (VISUAL CX), corteccia cerebrale auditiva (AUDIT CX), corteccia cerebrale frontale (FRONT CX), caudato-putamen (CAUD-PUTM), nucleo del setto (SEPTAL NC), ippocampo (HIPPOCAMP), ipotalamo (HYPOTALAM), talamo (THALAMUS), collicolo superiore (SUP COLL), collicolo inferiore (INF COLL), cervelletto (CEREBELL), midollo allungato (MEDUL OB) e ponte (PONS).

trazione da emo-doping è sicuramente priva di effetti sulla microcircolazione di queste aree subcorticali non direttamente impegnate nell'attuazione e nel controllo sensoriale-motorio durante l'esercizio fisico, ma soggette ad aumento delle resistenze vascolari. Queste aree non partecipano direttamente al controllo sensoriale-motorio durante l'esercizio fisico: pertanto, eventuali alterazioni a carico della microcircolazione (per possibile incremento dell'ematocrito a seguito di emo-doping) potrebbero sortire eventi negativi rilevabili solo a distanza di tempo (in concomitanza, ad esempio, di fenomeni involutivi da stati ischemici od ipossici o da invecchiamento). Prima di farne un così ampio utilizzo in campo sportivo "umano", non ci risulta che siano stati fatti nell'animale studi pilota sull'eventuale comparsa a breve, medio o lungo termine di alterazioni morfo-funzionali a seguito di doping auto-emostrasfusivo durante attività motoria.

#### **4. Ipotesi per il meccanismo di azione delle modificazioni emodinamiche cerebrali da attività motoria**

Durante l'esercizio fisico vengono innescati molti stimoli efficaci nell'indurre la vaso-costrizione a livello cerebrale: l'iperventilazione, l'ipocapnia, l'aumento acuto della pressione arteriosa e l'attivazione simpatica. Ci si può chiedere perché tali stimoli inducano variazioni della flussimetria e delle resistenze vascolari in alcune regioni cerebrali, lasciandone immutate altre.

Per cercare di rispondere a questo interrogativo è stata condotta un'esperienza sul cane, secondo i parametri prima indicati da Gross et al. (1980): in tal caso, a mezzo dell'introduzione di uno stimolante (il doxapram) si modificavano alcuni parametri in modo analogo a quanto operato dall'esercizio fisico: incremento della pressione arteriosa media, iperventilazione, ipocapnia, attivazione simpatica. In queste condizioni sperimentali (analoghe a quelle indotte dall'esercizio fisico, ma con l'animale a riposo), come indicato nella Fig. 5, si è avuto un notevole e generalizzato decremento del flusso regionale cerebrale in tutte le varie aree studiate.

Ciò contrasta con il fatto che le stesse modificazioni fisiologiche indotte dall'esercizio inducono vaso-costrizione in alcune regioni cerebrali, mentre altre rimangono immutate. Queste ultime sono proprio quelle deputate all'attuazione ed al controllo sensoriale-motorio dell'esercizio, per cui si può presumere che alcuni metaboliti tissutali (liberati durante l'esercizio fisico dall'attivazione dei rispettivi neuroni) siano in grado di antagonizzare gli stimoli vasomotori indotti da iperventilazione, ipocapnia, ipertensione arteriosa ed attivazione simpatica.

#### **5. Conclusioni**

I dati qui sinteticamente riassunti indicano chiaramente che sussistono strette correlazioni fra lo stato vasculo-metabolico cerebrale e l'attività motoria. Il flusso ematico cerebrale "totale" non si modifica significativamente durante l'esercizio fisico, mentre i flussi cerebrali "regionali" della corteccia cerebrale (area motoria), del cervelletto e del midollo spinale incrementano in concomitanza di un esercizio fisico intenso. Le resistenze vascolari periferiche diminuiscono notevolmente durante l'attività motoria, mentre le resistenze vascolari cerebrali incrementano in tutte le regioni del cervello, ad eccezione di quelle su indicate, nelle quali le resistenze stesse rimangono immutate. L'aumento delle resistenze cerebrali è particolarmente importante in vista del fatto che la microcircolazione cerebrale è particolarmente labile, tanto che nei vari distretti cerebrali il valore di ematocrito a riposo è decisamente più basso di quello rilevabile nei distretti muscolari periferici.

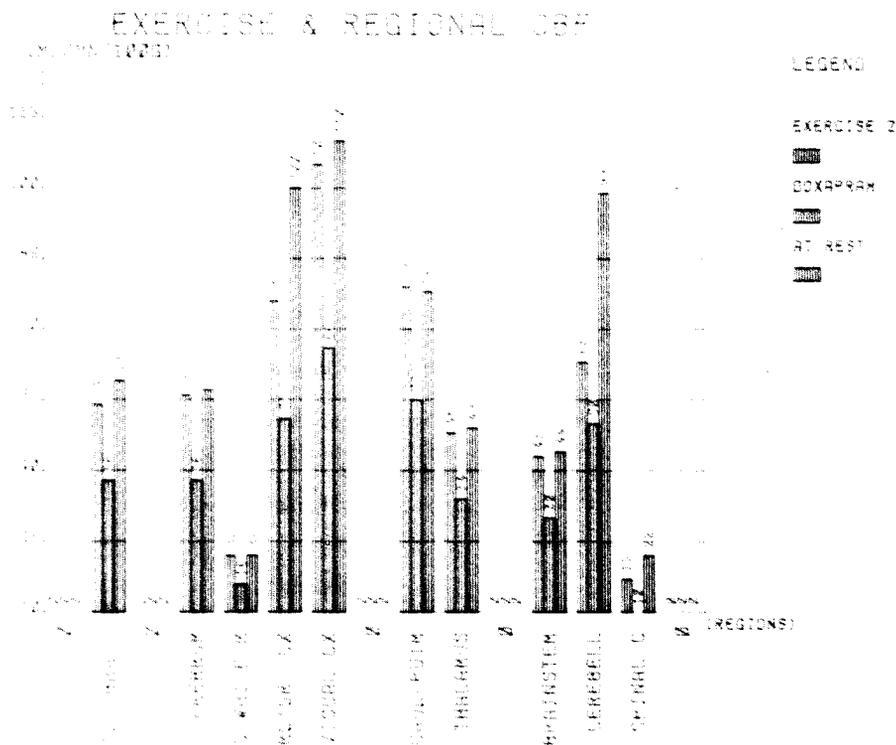


Fig. 5 - Effetto nel cane dell'attività motoria e del trattamento con doxapram sul flusso sanguigno ( $\text{ml. min}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ ) cerebrale totale (TOT BRAIN) e regionale degli emisferi cerebrali (CEREBRUM), della sostanza bianca cerebrale (C WHITE M), della corteccia cerebrale motoria (MOTOR CX), della corteccia visiva (VISUAL CX), del caudato-putamen (CAUD-PUTM), del talamo (THALAMUS), del tratto encefalico (BRAIN STEM), del cervelletto (CEREBELL) e del midollo spinale (SPINAL C).

Le valutazioni sono state effettuate secondo Gross et al. (1980): (a) ad un livello di intensità di corsa (su nastro) della durata di 7 minuti (5 minuti + 2 minuti di misurazione) a 10 miglia.  $\text{h}^{-1}$  con pendenza del 9% [esercizio 2]; (b) a seguito di trattamento con doxapram o 1-etil-4-(2-morfolinoetil)-3,3-difenil-2-pirrolidone (stimolante respiratorio) sino ad ottenere iperventilazione, ipertensione ed ipocapnia analoghe a quanto riscontrabile in (a).

Inducendo sperimentalmente condizioni analoghe a quelle rilevabili durante l'attività motoria (iperventilazione, ipocapnia, aumento della pressione arteriosa) si ha in tutte le regioni cerebrali un costante decremento del flusso sanguigno a causa dell'insorgenza di stimoli vasocostrittivi. Ciò fa supporre che durante l'esercizio fisico l'aumentata attività neuronale delle succitate regioni cerebrali determini la liberazione di metaboliti capaci di opporsi localmente agli effetti vasocostrittori indotti durante l'esercizio fisico dall'ipocapnia, dall'ipertensione arteriosa e dall'attivazione simpatica.

## Bibliografia

- CREMER J.E., SEVILLE M.P. (1983) Regional brain blood flow, blood volume, and haematocrit values in the adult rat. *J. Cereb Blood Flow Metabol* 3: 254-256.
- EVERETT N.B., SIMMONS B., LASHER E.P. (1956) Distribution of blood ( $\text{Fe } 59$ ) and plasma ( $\text{I } 131$ ) volumes of rats determined by liquid nitrogen freezing. *Circ Res* 4: 419-424.

- FOREMAN D.L., SANDERS M., BLOOR C.M. (1976) Total and regional cerebral blood flow during moderate and severe exercise in miniature swine. *J. Appl. Physiol.* 40: 191-195.
- GLOBUS M., MELAMED E., KEREN A., TZIVONI D., GRANOT C., LAVY S., STERN S. (1983) Effect of exercise on cerebral circulation. *J. Cereb Blood Flow Metabol* 3: 287-290.
- GROSS P.M., MARCUS M.L., HEISTAD D.D. (1980) Regional distribution of cerebral blood flow during exercise in dogs. *J. Appl. Physiol.* 48: 213-217.
- HEDLUND S., NYLIN G., REGNSTROM O. (1962) The behaviour of the cerebral circulation during muscular exercise. *Acta Physiol. Scand.* 54: 316-324.
- HEISEY S.R. (1968) Brain and choroid plexus blood volumes in invertebrates. *Comp. Biochem. Physiol.* 26: 489-498.
- KLEINERMAN J., SOKOLOFF L. (1953) Effect of exercise on cerebral blood flow and metabolism in man. *Fed Proc* 12: 77
- KLEINERMAN J., SANCETTA S. (1955) Effect of mild steady state exercise on cerebral and general hemodynamics of normal untrained subjects. *J. Clin. Invest.* 34: 945-946.
- LEVIN V.A., AUSMAN J.I. (1969) Relationship of peripheral venous hematocrit to brain hematocrit. *J. Appl. Physiol.* 26: 433-437.
- RAICHLER ME, PLUM F (1972) Hyperventilation and cerebral blood flow. *Stroke* 3: 566-575.
- SCHEINBERG P, BLACKBURN LI, RICH M, SASLAW M (1954) Effects of vigorous physical exercise on cerebral circulation and metabolism. *Am. J. Med.* 16: 549-554.
- ZOBEL EG, TALMERS FN, CHRISTENSEN RC, BAER LJ (1965) Effect of exercise on the cerebral circulation and metabolism. *J. Appl. Physiol.* 20: 1289-1293.

## Sommario

Durante l'esercizio fisico non risultano presenti modificazioni significative del flusso sanguigno cerebrale "totale", sebbene siano concomitanti notevoli alterazioni ematiche di  $pCO_2$ ,  $pO_2$ , pH e di alcuni parametri emodinamici generali. Tuttavia va evidenziato che durante l'attività motoria le resistenze vasali cerebrali incrementano notevolmente, mentre quelle periferiche subiscono un'ampia riduzione.

L'esercizio fisico moderato è in grado di produrre incrementi nei flussi sanguigni cerebrali "regionali", in particolare in alcune regioni correlate con l'attivazione ed il controllo sensoriale-motorio: corteccia cerebrale moto-sensoriale, corteccia cerebellare e midollo spinale. Al contrario, il flusso sanguigno delle altre regioni cerebrali rimane immutato, mentre si osserva un marcato incremento delle loro resistenze vascolari. Solo nelle tre zone sensoriali-motorie succitate non si ha un aumento delle resistenze vascolari.

A riposo, nei vari distretti cerebrali il valore di ematocrito è largamente inferiore a quello misurabile nei distretti periferici. Tale situazione emodinamica sembra essere di tipo protettivo, prevenendo abnormi incrementi nella viscosità sanguigna a livello cerebrale. Ci si può quindi porre una domanda circa la possibilità di insorgenza a lungo termine di danni morfo-funzionali cerebrali indotti dall'incrementata viscosità sanguigna in atleti sottoposti ad emo-doping. Sono disponibili dati sperimentali (anche non pubblicati) su questo argomento?

## Abstract

*No significant change in "total" cerebral blood flow (total CBF) may be shown during physical exercise, although marked modifications of blood  $pCO_2$ ,  $pO_2$ , pH and of some general hemodynamic parameters are present. However, it should be stressed that during exercise cerebro-vascular resistance markedly increases, in contrast with a large decrease in the peripheral vascular resistance.*

*Moderate physical exercise produces selective increase in "regional" CBF, particularly in blood flow to brain regions associated with motor-sensory activation and control: motor-sensory cortex, cerebellar cortex and spinal cord. In contrast, the CBF of any other region tested remains unchanged. Vascular resistance increases in all regions of the brain, except the three above-quoted ones (related to motor-sensory activation and control) in which resistance is unchanged.*

*At rest, in all brain regions, tissue hematocrit value is largely lower than the hematocrit of the systemic vessels. The overall effect seems to be a protective one, preventing an overshooting rise in cerebral blood viscosity, particularly in brain regions in which vascular resistance increases during exercise. At this point a question can be raised concerning the possible cerebral long-term damage induced by the increased cerebral blood viscosity in blood-doped athletes. Are experimental (unpublished) data on this subject available?*

---

Nota - Il lettore avrà notato che il testo del Prof. Gianmartino Benzi reca un titolo diverso da quello contenuto nel Programma ufficiale del Convegno (cfr. pagg. 5 e 10-11). Il relatore ha, infatti, ritenuto utile, nello stendere il testo per gli Atti, aggiungere alle considerazioni ed ai concetti presentati nel corso dei lavori ulteriori concetti che potessero - in qualche modo - completare o, comunque, solo arricchire l'argomento.

36 Ed è perciò che, alla fine, anche il titolo è risultato modificato.