

Rivista Italiana di Agopuntura

Giornale Italiano di Medicina Tradizionale Cinese



ANNO LII
Dicembre 2020

n° 146

sta

Società Italiana di Agopuntura

Fondata nel 1968 - Membro FISM Federazione delle Società Medico - Scientifiche Italiane



Anno LII n. 146

Dicembre 2020

Rivista Italiana di Agopuntura

Registrazione del tribunale di Busto Arsizio n. 02/80 del 28/05/80
Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in Abbonamento Postale - 70%-B Milano

S.I.A. - Società Italiana Agopuntura

Tel. 02 40098180 - Fax 02 40098140 - e-mail: s.i.a.@tin.it

Iscrizione e abbonamento: www.sia-mtc.it

Stampato *clo* ENIGMA Edizioni - via Cino da Pistoia, 2 - 50133, Firenze

SOMMARIO

Editoriale	2
SULLE ORME DEI MAESTRI	2
<i>Alberto Lomuscio</i>	2
Contributi Esterni	11
PUÒ L'AGOPUNTURA (NEURO-AGOPUNTURA N.D.T.) GIOCARE UN RUOLO NELLA PRESA IN CARICO NEI DOLORI MIOFASCIALI NELLE DISTROFIE MUSCOLARI?.....	11
<i>Patrick Sautreuil, Tuy Nga Brignol, Dominique Mazevet, Philippe Thoumie</i>	11
Contributi Esterni	22
<i>Paolo Evangelista</i>	22
Articoli speciali	23
ACQUA SHUI.....	23
<i>Franco Caspani (+)</i>	23
IL FENG-SHUI (VENTO E ACQUA)	36
<i>Mauro Bertamè</i>	36
I-KING E CORONAVIRUS	50
<i>Alberto Lomuscio</i>	50
An Introduction to Keiraku Chiryō - Japanese Meridian Therapy	63
<i>Stephen Birch, PhD, Acupuncturist</i>	63
Tesi	70
IL SISTEMA LINFATICO E I MERIDIANI CURIOSI: FISIOPATOLOGIA E POTENZIALITÀ TERAPEUTICHE.....	70
<i>Girombelli A., Maiola M., Piuri G.</i>	70
Sinologia	78
LA BAMBOLA MEDICA CINESE	78
<i>Paolo Evangelista</i>	78
Sotto-unità Testuale <i>Lingshu-I.1.2.1</i> , 'L'Essenza dell'Agopuntura Mediante i Piccoli Aghi'. Analisi e Traduzione. Prima Parte.....	79
<i>Ernesto Nastari Micheli</i>	79
Avvisi ai lettori	93
NORME PER GLI AUTORI.....	93

Direttore Responsabile
Alberto Lomuscio

Comitato di Redazione
Alberto Lomuscio
Emanuela Laguzzi

Comitato Scientifico
Paolo Evangelista
Italo Sabelli
Michele Tedeschi

Collaboratori esterni
Philippe Sionneau
Subuthi Dharmananda
Michele Proclamato

Comitato di sinologia
Massimo Selmi
Emilio Minelli
Ernesto Nastari Micheli

Impaginazione e grafica a cura di :
Gianfranco Rossi

Hanno collaborato a questo numero:
M.Bertamè; S.Birch; T.N.Brignol;
F.Caspani; P.Evangelista; A.Girombelli;
A.Lomuscio; M.Maiola; D.Mazevet;
E.Nastari Micheli; G.Piuri; P.Sautreuil;
P.Thoumie;

Tesi**IL SISTEMA LINFATICO E I MERIDIANI CURIOSI: FISIOPATOLOGIA E POTENZIALITÀ TERAPEUTICHE*****Girombelli A., Maiola M., Piuri G.*****ABSTRACT**

According to Traditional Chinese Medicine (TCM), from the very moment of conception, extraordinary vessels undertake the tremendous endeavour of constructing and organizing the individual's internal structure. This enterprise encompasses the whole embryogenetic process, from the body's spatial alignment and growth to the creation of internal organs and neurogenesis. The extraordinary vessels create *gao*, the fat tissue key to proper nerve tissue development, by combining cerebral spinal fluid (CSF) with nutritive *qi*. Through the CSF, these vessels route the will of the pre-heaven to the *jing*, the being's most material aspect, gradually shaping it into the form of a human being.

In western medicine, the interplay between extraordinary vessels and *jing* corresponds to subependymal tissue gene expression, triggering the nervous system polarization and differentiation as well as the development of the body as a whole. During adulthood, the extraordinary vessels continue playing the crucial role of nourishing and protecting the nerve tissue as well as interlinking the brain with both the outside world and the inner self. The neural tube and the ependymal canal's residues continue acting as sites of CSF synthesis, hosting the pre-heaven essence throughout the individual's natural life cycle. Health is defined as a balanced interplay between extraordinary vessels, the CSF and *jin ye*, the bodily fluids. A proper CSF flow nourishes the nerve tissue, rids it of its metabolic waste products and supplies the immune cells dwelling in the nervous system with *wei qi*, the defensive *qi*. External causes, such as an unbalanced lifestyle and the sum of any number of minor insults, disrupt this delicate balance, giving rise to diseases. *Tan*, phlegm, is an example of this imbalance. Arising from an altered fluid metabolism and accumulating anywhere in the body, including the nervous system, *tan* hinders the normal CSF flow giving rise to inflammation, much in the same way as amyloid proteins buildup triggers an inflammatory response. The therapeutical effort aims to restore the balance by removing the *tan* buildup, reinstating a proper cerebral CSF and *jin ye* flow. *Wei qi*, too, will resume its flow and gradually halt the inflammatory cascade.

RIASSUNTO

Secondo la medicina tradizionale cinese i meridiani curiosi iniziano l'impresa colossale di organizzare e strutturare l'individuo dal momento del concepimento. Dalla disposizione spaziale delle varie componenti del corpo alla genesi degli organi interni, tutto è di pertinenza di questi meridiani. La neurogenesi è parte di questo processo. Fin dai primi momenti i meridiani curiosi governano il liquor primordiale mescolandolo con l'energia nutritizia per generare i *gao*, i grassi, la componente fondamentale del sistema nervoso. Questi meridiani, messaggeri del cielo anteriore, impartiscono le disposizioni ancestrali tramite il liquor e la materia, il *jing*, risponde assumendo gradualmente la forma di un essere umano.

La medicina occidentale_obbiettiva questo dialogo nei gradienti di espressione genica dei vari tessuti subependimali, *primum movens* della polarizzazione e differenziazione del sistema nervoso centrale e periferico nonché di tutto il corpo umano. Nell'adulto i meridiani curiosi continuano a presiedere le funzioni di trofismo, difesa, comunicazione e integrazione del *nao*, il cervello, sia con il mondo esterno che con la sfera psicologica. Il tubo neurale e i residui embrionali persistono come sedi di sintesi del liquor e dimora dei soffi ancestrali che accompagnano l'individuo per tutta la sua esistenza. La salute è sinonimo di buon funzionamento del dialogo tra meridiani curiosi, liquor e *jin ye*, i liquidi organici; il corretto fluire del liquor permette di nutrire il *nao*, di eliminare i prodotti di

scarto del metabolismo neuronale e di garantire una via d'accesso per l'energia difensiva, la *wei qi*, al sistema immunitario. Agenti patogeni esterni, uno stile di vita scorretto oppure un semplice accumularsi di piccoli dissesti portano ad alterare questo magnifico equilibrio energetico generando le patologie del SNC. Queste possono manifestarsi come *tan*, catarri, accumuli di sostanze che bloccano il fluire del liquor e dei liquidi extracellulari all'interno del sistema nervoso. Nello specifico si fa riferimento agli accumuli di proteine amiloidi che impediscono il regolare fluire del liquor, causando infiammazione e stasi. La terapia sarà rappresentata, come sempre, dal tentativo di ripristinare un equilibrio, sciogliendo gli accumuli e ripristinando l'armonico fluire delle vie d'acqua del *nao*. Così la *wei qi* scorrerà nuovamente e l'infiammazione si spegnerà.

CENTRALITÀ DEL LIQUOR NELLA GENESI DEL SISTEMA NERVOSO

Durante lo sviluppo embrionario i precursori neurali sono collocati in posizione paraventricolare. Queste cellule, dopo una fase di rapida crescita e proliferazione, generano i neuroni e la glia. Cardini della neurogenesi sono sia la pressione che la composizione biochimica del liquor. Una riduzione della prima comporta ipoplasia ventricolare con associata disorganizzazione del tessuto neurale. Dopo la chiusura dei neuropori la pressione liquorale all'interno del tubo neurale aumenta, così come il volume del capo cefalico, ad indicare una produzione liquorale extracorioidea¹. Gli spazi subaracnoidei compaiono intorno al trentaduesimo giorno a livello del pavimento del rombencefalo e si espandono craniocaudalmente, come spiegato in precedenza. Tuttavia, il quarto ventricolo non è ancora aperto e la circolazione liquorale non arriva a regime prima del quarantunesimo giorno. Di conseguenza sembra che la formazione degli spazi subaracnoidei non sia dovuta esclusivamente alla pressione esercitata dal liquor¹ anche se l'argomento è ancora oggetto di studio.

I fattori di crescita all'interno del liquor, come *sonic hedgehog* e *plexus-derived insuline-like growth factor 2*, inducono la proliferazione dei precursori neuronali. Recentemente è stata riconosciuta la funzione del liquor come una riserva di fattori di crescita che bersagliano direttamente le cellule nervose staminali e ne regolano la proliferazione. Ne sono un esempio le *transfer protein* exosomiali, mRNA e microRNA che vengono inclusi in nanovesicole per allungarne l'emivita e permetterne la veicolazione alle cellule che rivestono i ventricoli; all'interno delle vescicole i fattori sono miscelati tra loro in modo da permettere un controllo più fine della proliferazione, in quanto attivano con intensità diversa differenti vie di trasduzione. È da notare come questi mediatori siano condivisi ed espressi da molti, se non tutti, i mammiferi. Oltre ai fattori di crescita, alcune nanovesicole contengono cofattori provenienti dal torrente ematico, come i folati, che vengono rilasciati nel liquor per poter raggiungere il parenchima nervoso. Sono stati identificati anche fattori cardine per la plasticità neuronale, come OTX2, sia durante l'epoca gestazionale che in età adulta². Per esempio, la disposizione cranio caudale del SNC inizia molto precocemente; dopo la formazione della placca neurale, i segnali per la separazione dell'encefalo dalle regioni limitrofe sono derivati da geni omeobox, espressi dalla placca precordale, e OTX2, espresso dalla placca neurale, designano le aree del prosencefalo e del mesencefalo già in stadi precocissimi di sviluppo embrionale, plasmando l'intera regione craniale dell'embrione.

Appare dunque evidente come il liquor svolga un ruolo fondamentale nella differenziazione delle varie strutture del SNC e SNP, permettendo la generazione di un gradiente di concentrazione e trasmettendo segnali di differenziazione. Tuttavia, secondo la medicina occidentale, il liquor rimane un mezzo passivo che non prende parte attiva alla neurogenesi ma veicola solo dei segnali differenziativi e proliferativi.

L'embriogenesi secondo la medicina cinese inizia con l'incontro tra lo *shen*, di origine celeste, con il *jing*, di origine terrestre. Nelle prime cellule così formate, si identifica un polo *yin*, ovvero la pelvi con *zhong jin*, il muscolo primordiale, e un polo *yang*, che diventerà l'estremo cefalico e il cervello. Lo sviluppo embrionale è orchestrato dai *qi jing bao mai*, ossia dai meridiani curiosi. Primo tra tutti i meridiani curiosi è *chong mai*, il pilastro portante che sostiene tutti gli altri meridiani

nell'organizzazione dell'individuo e ne definisce lo sviluppo longitudinale. Contestualmente appare *dai mai*, il meridiano cintura, che delimita lo sviluppo trasversale dell'individuo. La coppia *chong mai* e *dai mai* traccia così le coordinate spaziali di crescita dell'embrione. In un secondo momento, compaiono *du mai* e *ren mai*. Tutti i meridiani curiosi sopra descritti sono definiti primari, in quanto sono responsabili delle prime fasi di sviluppo dell'embrione e degli organi interni. Successivamente compariranno i *qiao mai* e i *wei mai*, responsabili della comunicazione tra alto e basso, interno ed esterno ma anche tra i vari strati energetici *yin* e *yang*.

Il cervello, assieme a midollo, ossa, vasi, vescica biliare e il *bao*, fa parte degli organi curiosi ed è il primo tra questi a essere formato nell'embrione dai *jin ye*, i liquidi organici, che circondano il tubo neurale. In particolar modo, è la componente *ye*, portata all'estremo cefalico da *yin qiao mai* in modo preponderante, dai meridiani distinti e dai meridiani tendino-muscolari, a costituire la quota maggioritaria del SNC. Questa componente dei liquidi si condenserà prima in *gao*, i grassi, poi in sostanza cerebrale. La rete di meridiani sopra citati giustifica la connessione del cervello a tutte le funzioni dell'organismo che permane per tutta la vita dell'individuo e la loro centralità nel trattare le patologie di tutto il sistema nervoso. *Du mai* e *yang qiao mai* prendono anch'essi parte alla formazione del SNC e si riuniscono all'estremo cefalico al punto *Baihui* GV20³, fornendo lo *yang* necessario a bilanciare la forte componente *yin* dei *gao*.

Il midollo spinale è strettamente correlato al cervello con il quale forma una coppia *yin/yang*; il cervello rappresenta il rapporto con il cielo e il midollo, di natura *yin*, esegue gli ordini celesti. Durante l'embriogenesi, questa osservazione trova un interessante parallelismo con quanto detto in precedenza sui mediatori che guidano lo sviluppo del SNC. Il liquor è il mezzo che permette al cielo anteriore, le proteine prodotte dai geni espressi nelle varie regioni del tubo neurale, di comunicare con il cielo posteriore, ovvero il SNC e SNP in via di sviluppo. Da un unico tubo, un unico midollo spinale, lentamente emerge un encefalo sotto l'attenta guida del cielo anteriore. Una volta completato lo sviluppo, i soffi ancestrali continueranno a guidare e proteggere il SNC nelle vesti dei residui embrionali del tubo neurale: il canale ependimale e i ventricoli cerebrali.

A differenza della medicina convenzionale, nella MTC il liquor ha sempre un ruolo attivo nel rapporto con il SNC, inizialmente come matrice da cui prende forma tutto il sistema, e, poi, come fonte diretta di nutrimento e protezione del SNC a cui fornisce anche la materia necessaria ai processi rigenerativi del *nao*.

FISIOLOGIA E FLUIDODINAMICA LIQUORALE IN ETÀ ADULTA

Il volume di liquor è di circa 150 ml di qui il 20% circa riempie i ventricoli. La produzione di questo liquido extracellulare è di circa 400-600 ml/die dei quali il 60-75% è prodotto dai plessi corioidei⁴, ovvero una struttura contenente dei glomeruli vascolari fenestrati. Il ricambio del liquor avviene quattro o cinque volte al giorno nel giovane adulto, meno frequentemente nell'anziano. La pressione normale del liquor è di 10-15 mmHg nell'adulto sdraiato¹.

La secrezione liquorale avviene in due fasi: la prima consiste in una filtrazione passiva del plasma dei capillari coriali nell'interstizio coriale seguendo un gradiente pressorio. La seconda fase è caratterizzata da meccanismi di trasporto attivo dall'interstizio al lume ventricolare, attraverso l'epitelio coriale, con l'impiego delle anidrase carboniche e delle pompe transmembrana per il trasporto ionico. La circolazione liquorale inizia dai plessi corioidei e si dirige rostro-caudalmente, con un flusso unidirezionale all'interno dei ventricoli e un flusso multidirezionale all'esterno di questi. Il flusso è di tipo pulsatile e segue l'onda sfigmica della pressione arteriosa. Una volta prodotto all'interno dei ventricoli, il liquor esce attraverso i forami del Magendie e del Luschka. Da qui si dirige cranialmente all'interno delle granulazioni aracnoidee e caudalmente nello spazio subaracnoideo spinale^{1,4}. L'assorbimento del liquor avviene all'interno delle granulazioni aracnoidee, strutture composte da estroflessioni digitiformi aracnoidee e durali, rivestite di endotelio e aggettanti nei seni venosi. La differenza pressoria necessaria a garantire il

riassorbimento è di 3-5 mmHg. Un'altra via è rappresentata dalle granulazioni a livello spinale che vengono in contatto con i plessi venosi durali. Il riassorbimento avviene anche a livello dei recessi meningei dei nervi cranici e spinali, in modo particolare del trigemino e del cocleare. Studi che impiegano la RMN hanno dimostrato come, in condizioni di elevata pressione intracranica, la guaina meningeale del nervo ottico sia sede di accumulo di liquor, suggerendo quindi una potenziale via di assorbimento che si attiva solo in condizioni patologiche¹. Un'ulteriore via di riassorbimento è rappresentata dalla lamina cribra etmoidale⁵, dove le fibre del nervo olfattorio drenerebbero il liquor negli spazi perivascolari, poi nella sottomucosa nasale e, infine, nel sistema linfatico cervicale. Anche questa via potrebbe essere rilevante solo in condizioni di ipertensione endocranica, quando pressioni tra i 10 e 70 cmH₂O comportano un incremento dell'assorbimento liquorale fino al 70% rispetto al basale pari al 10% in condizioni di normotensione. Benché non ancora chiaramente dimostrata nell'uomo, la rilevanza di questa via di assorbimento è di particolare interesse ai fini della presente trattazione in quanto ricorda il decorso del meridiano distinto di *san jiao*, che origina al GV20, si porta al SJ16, punto finestra del cielo, e raggiunge ST11 e ST12, e ripropone la centralità di questo meridiano nella patogenesi e terapia delle malattie da accumulo e da alterata circolazione liquorale.

Recentemente sono stati pubblicati studi^{6,7} che hanno permesso di riconoscere l'importanza della fluidodinamica liquorale e del suo rapporto con il liquido interstiziale cerebrale. Inizialmente considerato solamente come un ultrafiltrato plasmatico del sangue corioideale⁸, il liquor ha guadagnato sempre più importanza per la sua specifica composizione elettrolitica e per la penuria di proteine. Quest'ultima particolarità ha dato origine alla teoria del sifone proteico secondo la quale il liquor si comporterebbe come un fluido vettore ad alto flusso che elimina rapidamente i prodotti di scarto del metabolismo cellulare, non permettendone l'accumulo. Con l'avvento di metodiche radiodiagnostiche, come la risonanza magnetica nucleare (RMN), è stato possibile dimostrare come il liquor abbia un flusso pulsatile con variazioni circadiane, in particolare il flusso sembra duplicarsi durante il sonno ad onde lente⁹. Vale la pena notare come questo concetto sia ripreso dalla MTC nel trattare i flussi energetici dei meridiani curiosi nel capo e la circolazione della *wei qi* durante la notte.

La successiva ipotesi interpretativa della funzione del liquor si fonda sulla necessità di un sistema di trasporto dei macronutrienti, indispensabili al tessuto nervoso, che vengono secreti all'interno del liquor per essere poi distribuiti, oppure sulla presenza di mediatori, come la melatonina, che, al contrario, vengono prodotti all'interno del SNC e poi secreti nel liquor per essere distribuiti a tutto il corpo. Le arterie cerebrali penetrano il parenchima, portando con sé gli strati meningei e riemergono in superficie come vene. A livello capillare è possibile identificare le cellule endoteliali, anche in doppio strato, circondate dai periciti piali e dai pedicelli astrocitici con le rispettive membrane basali^{10,11}. Tutti questi elementi formano l'unità neurovascolare o neuropilo⁶. Lo spazio tra la membrana basale endoteliale e il processo astrocitico è denominato spazio perivascolare di Virchow-Robin¹¹. A differenza del resto del corpo¹² il cervello non dispone di un suo sistema di drenaggio linfatico e questa funzione viene vicariata da un flusso convettivo di liquido interstiziale lungo lo spazio perivascolare che sfocia poi nel liquor e viene così drenato. Il flusso può scorrere anche nel senso opposto, ovvero con il liquor che penetra all'interno dello spazio perivascolare come spiegato di seguito^{5,13}. Il meccanismo è presente anche a livello della sostanza bianca e degli spazi subependimali¹⁴. Lo spazio perivascolare è presente sia all'interno dal parenchima cerebrale che all'esterno nel contesto dei vasi leptomeningei e costituisce un'interfaccia di scambio liquorale/interstiziale ancora più vasta. Tale spazio è composto da tessuto connettivo e membrane basali e costituisce una vera e propria 'intercapedine' all'interno del tessuto connettivo avventiziale dei grossi vasi e all'interno della lamina basale capillare. Il liquido presente nello spazio perivascolare è potenzialmente in comunicazione sia con il liquor che con il liquido interstiziale cerebrale. A livello extraparenchimale la comunicazione è resa possibile da pori, detti stomata,

presenti sulle cellule leptomenigee che mettono in comunicazione lo spazio perivascolare con lo spazio subaracnoideo⁶. Lo spazio perivascolare è diventato dunque lo snodo principale per comprendere meglio sia le patologie da accumulo (come quella di Alzheimer ecc.) che la farmacocinetica dei farmaci neurotropici. L'interazione tra liquor e liquido extracellulare, soprattutto perivascolare, ha portato a formulare l'ipotesi del sistema glinfatico⁷. Il termine si riferisce all'insieme della giunzione neurovascolare, del liquor e del liquido interstiziale. Tramite la sperimentazione con traccianti iniettati all'interno del sistema liquorale è stato possibile dimostrare un flusso convettivo rapido nello spazio perivascolare in grado di trasportare anche molecole di grosse dimensioni per lunghi tragitti all'interno del SNC⁷; tuttavia per le molecole endogene più piccole si è osservato un fenomeno di *sieving* (conduttanza di una membrana nei confronti di una particolare sostanza) verso il liquido interstiziale cerebrale, fenomeno attribuito alle acquaporine 4 nei pedicelli astrocitari. La rimozione dei prodotti di scarto avviene quindi tramite un flusso di liquor ad alta velocità negli spazi perivascolari composto da una minima quota di ultrafiltrato vascolare e da un flusso proveniente dall'interstizio cerebrale mediato in gran parte dalle acquaporine-4 astrocitarie¹⁵. Il pedicello sembra quindi essere il fulcro di questo sistema glinfatico. Le debolezze di questo modello interpretativo sono rappresentate, in primo luogo, da un'alta resistenza dello spazio extracellulare cerebrale alla conduzione idraulica che impedirebbe l'instaurarsi di un flusso sufficiente a rendere possibile un trasporto convettivo, mentre sarebbe più facile che si instaurasse un flusso diffusivo in quanto necessiterebbe di flussi minori. In secondo luogo, le acquaporine-4 non sono in grado di trasportare molecole di grosse dimensioni, cosa che limiterebbe la possibilità di smaltimento di questo sistema^{6,16}. I detrattori di questo modello sostengono che gli spazi di Virchow-Robin non esistano e siano meri artefatti di fissazione causati dal rigonfiarsi degli astrociti perivascolari, con conseguente ingrandimento degli spazi perivascolari¹¹, durante il processo di preparazione istologica. Secondo questi autori, le arterie penetrerebbero il parenchima cerebrale portando con sé uno strato monocellulare piaie interposto tra le cellule endoteliali e il sistema gliale. Inoltre, sempre secondo gli stessi autori, lo spazio perivascolare descritto dal modello glinfatico sarebbe in realtà uno spazio subaracnoideo perivascolare delimitato da due strati monocellulari leptomeningei, uno a copertura vascolare mentre l'altro sarebbe lo strato piaie, descritto per tutti gli spazi subaracnoidei. Tuttavia non viene contestato il flusso convettivo di liquor e liquido interstiziale localizzato all'interno della membrana basale che circonda la muscolatura liscia dei vasi cerebrali^{11,16}.

Nakada *et al.*⁷ propongono un modello che tenta di conciliare i vari studi e modelli interpretativi. Secondo questi autori, il flusso convettivo sarebbe possibile solo lungo la sostanza bianca, in quanto offrirebbe minore resistenza idraulica al flusso convettivo. Per quanto riguarda la sostanza grigia, invece, il flusso è prevalentemente diffusivo, con una componente ultrafiltrativa vascolare. Il flusso diffusivo è troppo debole per creare convezione ad alto flusso ma sufficiente da fungere da valvola anti-reflusso mentre la spinta principale è data dall'onda sfigmica vascolare che spinge il liquido perivascolare verso il versante venoso e verso l'esterno del parenchima. Il fulcro di questo sistema sarebbe l'acquaporina-4 ma con una funzione differente rispetto a quella descritta da altri autori. Questo canale si trova sia a livello della glia limitante esterna, ovvero sotto allo strato piaie, e a livello del pedicello astrocitario perivascolare. Il flusso attraverso l'astrocita, dalla glia limitante esterna allo spazio perivascolare, garantisce una minima quota di flusso convettivo di liquido interstiziale cerebrale e, allo stesso tempo, funge da valvola anti-reflusso permettendo all'onda sfigmica vascolare di funzionare in modo efficiente e monodirezionale.

Come si nota l'interpretazione occidentale presenta numerosi punti di contatto con gli insegnamenti della medicina tradizionale cinese. Gli spostamenti di fluidi dai vari compartimenti cerebrovascolari possono essere paragonati alle vie d'acqua dei *jin ye*. Infatti, le funzioni liquorali corrispondono a quelle svolte dai *jin ye*: nutrizione, protezione e smaltimento dei prodotti di scarto. Il motore che spinge i *jin ye* è sempre lo *yang*, che nel distretto encefalico, è veicolato principalmente da *du mai* e

yang qiao mai. I decorsi intracranici di questi meridiani ricordano molto da vicino il flusso liquorale, dalla giunzione neurovascolare fino al suo riassorbimento aracnoideo e linfatico. Da non dimenticare il decorso del meridiano distinto di *san jiao* che percorre la via di smaltimento liquorale seguendo la lamina cribra etmoidale e confluendo nel sistema linfatico cervicale.

PATOGENESI E POTENZIALITÀ DI UN APPROCCIO TERAPEUTICO INTEGRATO

Le patologie che riconoscono l'accumulo di proteine amiloidi come agente causale sono numerose. Per semplicità verrà considerato solo il morbo di Alzheimer. L'accumulo sia intracellulare che extracellulare di proteine amiloidi è in grado di innescare una cascata infiammatoria che lede i neuroni e ostacola i flussi glinfatici facilitando ulteriori accumuli di queste proteine^{15,17,18}. Nel morbo di Alzheimer è stato dimostrato l'accumulo di proteina tau fosforilata oltre alla beta-amiloide che è la proteina caratteristica di questa malattia. I depositi di queste proteine sono osservabili negli spazi perivascolari di tutto l'albero vascolare cerebrale. Un accumulo prevalentemente sul versante arterioso è patognomonico del morbo di Alzheimer mentre il versante venoso è meno interessato dal fenomeno¹⁹. L'accumulo di proteine amiloidi negli spazi perivascolari interstiziali e nello spazio tra membrana basale e muscolatura liscia vascolare comporta un'alterazione del flusso glinfatico^{10,11} con conseguente ulteriore accumulo di proteine amiloidi. Inoltre, l'accumulo di queste proteine nello spazio perivascolare correla meglio con il decadimento cognitivo rispetto al numero assoluto di placche amiloidi¹⁰, supportando l'ipotesi patogenetica della MTC in cui sono la stasi di liquidi organici e l'accumulo conseguente di *tan* a livello cefalico a essere responsabili dell'alterazione cognitiva. L'accumulo di proteine amiloidi causa anche l'angiopatia amiloide cerebrale che, irrigidendo i vasi, compromette la normale pulsatilità vascolare e impatta drasticamente il motore principale del flusso convettivo glinfatico^{10,11}, instaurando così un circolo vizioso che porta ad amplificare il danno neuronale e l'infiammazione. Anche questa spirale infiammatoria è descritta nella medicina cinese secondo la quale i *tan* che ostruiscono il fluire del *qi* e il buon funzionamento degli organi portano inevitabilmente alla formazione di altri *tan*. Ancora una volta, le acquaporine-4 sembrano rivestire un ruolo di rilievo nella genesi del morbo di Alzheimer. La perdita di polarizzazione dei questi canali lungo i pedicelli astrocitici del neuropilo sembrerebbe accelerare la progressione della malattia a causa di una drastica riduzione del flusso convettivo responsabile dello smaltimento delle proteine accumulate. Questa ipotesi per ora è validata solo nel modello animale^{20,21} e in studi su cadavere.

Il morbo di Alzheimer si accompagna ad alterazioni del ciclo sonno-veglia con insonnia notturna e sonnolenza diurna. Questi sintomi sono correlati alla gravità della malattia. I livelli di proteine amiloidi accumulate variano notevolmente durante il ciclo sonno-veglia sia negli animali che nell'essere umano, con un aumento importante dei depositi dopo anche una sola notte di privazione completa di sonno²²⁻²⁴. Durante le fasi di sonno a onde lente il flusso liquorale aumenta grandemente e agevola lo smaltimento di tutti i prodotti di scarto accumulati durante la veglia. Appare evidente il parallelismo con la MTC dal momento che la *wei qi* durante il sonno esce dagli strati *yang*, di cui la testa è il polo *yang* estremo e si getta nello *yin*. In questo modo lo *yin* e i liquidi prendono il sopravvento e scorrono nel capo e nell'encefalo, riparando e nutrendo il SNC.

Benché secondo la medicina occidentale non esista un farmaco o un intervento chirurgico in grado di ripristinare i flussi liquorali e il sistema glinfatico in toto, sono tuttavia in corso delle sperimentazioni con farmaci in grado di modulare la acquaporine-4^{25,26} che, come detto sopra, sembrano rivestire un ruolo patogenetico importante. Dal punto di vista della MTC, potremmo considerare le proteine amiloidi come dei *tan*. Dunque, è possibile identificare nella patologia dei *jin ye* un chiaro agente eziopatogenico accompagnato, in base alla presentazione, anche da altri sintomi di disfunzione d'organo o da invasione di energie perverse esterne. In base alle caratteristiche cliniche prevalenti, l'approccio terapeutico può consistere nel trattare i *tan*, nel fortificare la milza e *san jiao*, nel tonificare lo *yin*, nel disperdere l'eccesso di *yang* e nel trattare

l'insonnia. L'utilizzo dei meridiani curiosi è molto utile in questi casi in quanto entrano in rapporto con gli organi straordinari di cui il cervello fa parte, permettendone la formazione durante l'embriogenesi e garantendone il corretto funzionamento durante l'età adulta.

In base al quadro clinico, si può agire impiegando varie combinazioni dei meridiani curiosi. Per esempio, *du mai* è in grado di disostruire la via delle acque e di mobilizzare i *jin ye* portando i *tan* al di fuori del SNC dove verranno metabolizzati e prevenendo in tal modo nuove formazioni. Tradotto in termini di medicina occidentale, *du mai* agirebbe proprio sugli accumuli di proteine amiloidi, smuovendoli, e favorirebbe il ripristino di un normale flusso glinfatico. *Yang qiao mai* assiste *du mai* nel compito di portare *yang* all'estremo cefalico e quindi di fornire energia necessaria al metabolismo dei *jin ye*. Entrambi questi meridiani poi agiscono sullo *yang* di tutto il corpo e sostengono la milza nei processi di smaltimento dei *tan* e di gestione dei liquidi organici. *Yin qiao mai* porta *jin ye* al cervello nutrendolo e fornendo la quota liquida che compone il liquor. *Ren mai* è la via preferenziale che lo *yin* percorre per raggiungere il cervello e controbilanciare lo *yang* estremo del capo. Quale maestro delle trasformazioni dell'organismo e della via delle acque anche *san jiao* rientra nell'arsenale terapeutico. Un suo deficit potrebbe infatti manifestarsi sotto forma di proteine amiloidi che, scaturite da un alterato metabolismo proteico, l'organismo non è più metabolizzare.

Questi sono solo alcuni esempi di come la MTC possa integrare la medicina convenzionale nel trattare le malattie da accumulo del SNC laddove quest'ultima non è ancora in grado di agire in modo mirato sul fattore patogenetico scatenante, ovvero sul flusso liquorale a livello dello spazio perivascolare, che la MTC chiama 'la via delle acque' del capo, utilizzando principalmente i meridiani curiosi e *san jiao* per tentare di ripristinare il flusso liquorale.

BIBLIOGRAFIA

1. Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2011;128(6):309-316. doi:10.1016/j.anorl.2011.03.002
2. Sadler TW. *Embriologia Medica Di Langman.*
3. Mollard Y, Maiola M, Secondo C, Caos DAL, Formazione A, Embrione D. L' Uomo dal Concepimento alla Nascita.
4. Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Cerebrospinal fluid circulation and hydrocephalus. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Vol 145. ; 2018. doi:10.1016/B978-0-12-802395-2.00005-5
5. Hladky SB, Barrand MA. Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence. *Fluids Barriers CNS.* 2014;11(1):26. doi:10.1186/2045-8118-11-26
6. Abbott NJ, Pizzo ME, Preston JE, Janigro D, Thorne RG. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system? *Acta Neuropathol.* 2018;135(3). doi:10.1007/s00401-018-1812-4
7. Nakada T, Kwee IL. Fluid Dynamics Inside the Brain Barrier: Current Concept of Interstitial Flow, Glymphatic Flow, and Cerebrospinal Fluid Circulation in the Brain. *Neuroscientist.* 2019;25(2). doi:10.1177/1073858418775027
8. Welch K. Secretion of cerebrospinal fluid by choroid plexus of the rabbit. *Am J Physiol Content.* 1963;205(3):617-624. doi:10.1152/ajplegacy.1963.205.3.617
9. Rocco C Di, McLone DG, Shimoji T, Raimondi AJ. Continuous intraventricular cerebrospinal fluid pressure recording in hydrocephalic children during wakefulness and sleep. *J Neurosurg.* 1975;42(6):683-689. doi:10.3171/jns.1975.42.6.0683
10. Reeves BC, Karimy JK, Kundishora AJ, et al. Glymphatic System Impairment in Alzheimer's Disease and Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Trends Mol Med.* 2020;26(3). doi:10.1016/j.molmed.2019.11.008
11. Weller RO, Sharp MM, Christodoulides M, Carare RO, Møllgård K. The meninges as barriers and facilitators for the movement of fluid, cells and pathogens related to the rodent and human CNS. *Acta Neuropathol.* 2018;135(3). doi:10.1007/s00401-018-1809-z
12. Cserr HF, Ostrach LH. Bulk flow of interstitial fluid after intracranial injection of Blue Dextran 2000. *Exp Neurol.* 1974;45(1):50-60. doi:https://doi.org/10.1016/0014-4886(74)90099-5
13. Pizzo ME, Wolak DJ, Kumar NN, et al. Intrathecal antibody distribution in the rat brain: surface diffusion, perivascular transport and osmotic enhancement of delivery. *J Physiol.* 2018;596(3):445-475. doi:10.1113/JP275105
14. Cserr HF, Cooper DN, Milhorat TH. Flow of cerebral interstitial fluid as indicated by the removal of extracellular markers from rat caudate nucleus. *Exp Eye Res.* 1977;25:461-473. doi:10.1016/S0014-4835(77)80041-9

15. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β . *Sci Transl Med.* 2012;4(147):147ra111 LP-147ra111. doi:10.1126/scitranslmed.3003748
16. Smith AJ, Verkman AS. The “glymphatic” mechanism for solute clearance in Alzheimer’s disease: game changer or unproven speculation? *FASEB J.* 2018;32(2):543-551. doi:10.1096/fj.201700999
17. Marques F, Sousa JC, Brito MA, et al. The choroid plexus in health and in disease: dialogues into and out of the brain. *Neurobiol Dis.* 2017;107. doi:10.1016/j.nbd.2016.08.011
18. Hawkes CA, Härtig W, Kacza J, et al. Perivascular drainage of solutes is impaired in the ageing mouse brain and in the presence of cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol.* 2011;121(4):431-443. doi:10.1007/s00401-011-0801-7
19. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1(1):a006189-a006189. doi:10.1101/cshperspect.a006189
20. Smith AJ, Duan T, Verkman AS. Aquaporin-4 reduces neuropathology in a mouse model of Alzheimer’s disease by remodeling peri-plaque astrocyte structure. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7(1):74. doi:10.1186/s40478-019-0728-0
21. Xu Z, Xiao N, Chen Y, et al. Deletion of aquaporin-4 in APP/PS1 mice exacerbates brain A β accumulation and memory deficits. *Mol Neurodegener.* 2015;10:58. doi:10.1186/s13024-015-0056-1
22. Wu H, Dunnett S, Ho Y-S, Chang RC-C. The role of sleep deprivation and circadian rhythm disruption as risk factors of Alzheimer’s disease. *Front Neuroendocrinol.* 2019;54:100764. doi:10.1016/j.yfrne.2019.100764
23. Olsson M, Ärlig J, Hedner J, Blennow K, Zetterberg H. Sleep deprivation and cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer’s disease. *Sleep.* 2018;41(5). doi:10.1093/sleep/zsy025
24. Shokri-Kojori E, Wang G-J, Wiers CE, et al. β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(17):4483-4488. doi:10.1073/pnas.1721694115
25. Lan Y-L, Chen J-J, Hu G, Xu J, Xiao M, Li S. Aquaporin 4 in Astrocytes is a Target for Therapy in Alzheimer’s Disease. *Curr Pharm Des.* 2017;23(33):4948-4957. doi:10.2174/1381612823666170714144844
26. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019;381(7):614-625. doi:10.1056/NEJMoa1900866

