Università degli Studi di Ferrara

DOTTORATO DI RICERCA IN

"Scienze Biomediche Endocrinologiche

e Neurofisiologiche"

CICLO XXII

COORDINATORE Prof. Silvano Capitani

Modificazioni fisiopatologiche e cliniche indotte a livello del Sistema Nervoso Centrale dall'Insufficienza Venosa Cerebrospinale Cronica (CCSVI)

Settore Scientifico Disciplinare MED/26

Dottorando

Dott.ssa Ilaria Bartolomei

Tutor

Prof. Paolo Zamboni

Anni 2008/2010

Indice

1. Introduzione
   - La neurologia e il sistema venoso
   - L'insufficienza venosa cerebrospinale cronica (CCSVI)
   - L'insufficienza venosa degli altri organi e apparati

2. Anatomia e fisiologia del sistema venoso a livello del sistema nervoso centrale (SNC)
   - Anatomia del sistema venoso cerebrale e cerebroefferente
   - Anatomia del sistema venoso spinale
   - Fisiologia del sistema venoso

3. Circoli collaterali venosi extra-cerebrali

4. L'insufficienza venosa cerebrospinale cronica (CCSVI)
   - Cenni storici
   - Il possibile quadro clinico
   - La diagnosi
   - L'eziopatogenesi venosa
   - Il trattamento endovascolare
   - Il modello del Team

5. Modificazioni fisiopatologiche indotte dall'Insufficienza Venosa Cerebrospinale Cronica
   - Sul Sistema Nervoso Centrale
   - Sul sistema immunitario
   - Sulla circolazione liquorale
   - Sulla perfusione del parenchima cerebrale e spinale
   - I depositi di ferro cerebrali

6. La prevalenza della CCSVI – dati raccolti all'Ospedale Bellaria, Bologna
   - Nella Sclerosi Multipla

- Nella Sindrome clinicamente isolata (CIS)
- Nella Sindrome radiologicamente isolata (RIS)
- Nella Sindrome di Arnold-Chiari
- Nelle cefalee croniche

7. Popolazione di pazienti con Sclerosi Multipla studiata
   - Correlazioni clinico-emodinamiche
   - Follow-up clinico nei pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente: EDSS e ricadute di malattia

8. Modificazioni fisiopatologiche a livello dei circoli venosi di compenso
   - Circolo venoso faciale
   - Circolo venoso tiroideo
   - Circolazione venosa e linfatica agli arti inferiori

9. Manifestazioni cliniche rare associate a CCSVI e SM

10. Discussione

BIBLIOGRAFIA

1. Introduzione

La neurologia e il sistema venoso

Il sistema venoso e la neurologia sono stati considerati, da sempre, pianeti distinti e lontani nell'Universo della ricerca scientifica. I pionieri neurovascolari che si sono misurati nello studio del sistema venoso sono pochi, cosi come le pubblicazioni censite su Pubmed (15.437), soprattutto se messe a confronto con quelle che riguardano il sistema arterioso (61.544) o persino il fluido cerebrospinale (CSF) (53.086). Lo studio dell'emodinamica del sistema venoso sembrava essere di esclusiva pertinenza di alcune specialità mediche e chirurgiche, sicuramente un argomento di studio che esulava le competenze del neurologo.

Quale sorpresa nello scoprire che si tratta di due pianeti molto vicini tra loro, che comunicano e condizionano la sopravvivenza l'uno dell'altro!

Siamo di fronte a una nuova rivoluzione “Copernicana”?

La CCSVI ha rappresentato un “terremoto” del pensiero scientifico, una breccia nel muro delle nostre certezze o meglio un punto di partenza, una pietra da cui partire per costruire una nuova visione del sistema venoso, non più mero sistema di capacitanza ma attore indispensabile negli equilibri del sistema nervoso.

Grazie a questa scoperta e soprattutto all' intuizione del suo legame con la Sclerosi Multipla, abbiamo la possibilità di esaminare da un altro punto di vista le patologie neurologiche, di cambiare il punto di osservazione. Come la rivoluzione copernicana indica una nuova visione dell'Universo, scardina le conoscenze precedenti, passando dal geocentrismo all'eliocentrismo, cosi la CCSVI potrebbe rappresentare

il razionale per passare, per quanto riguarda la Sclerosi Multipla, da una visione "immunocentrista" a una "venocentrista".

Oggi è noto e universalmente accettato che alcune importanti patologie neurologiche hanno come fattore causale alterazioni venose: ad esempio l'ipertensione endocranica benigna, l'amnesia globale transitoria, l'idrocefalo normoteso, l'amaurosi fugax, alcune forme di cefalea cronica.

I neurologi e gli specialisti vascolari saranno cosmonauti tra i due pianeti? Saranno coautori nella stesura del *"De revolutionibus orbium venarum et nervorum"*?

L'insufficienza venosa cerebrospinale cronica (CCSVI)

L'insufficienza venosa cerebrospinale cronica è una sindrome caratterizzata da un alterato scarico venoso dall'encefalo e dal midollo spinale determinata da malformazioni nelle principali vie di deflusso extra-cerebrale ed extra-midollare.[1] Tali malformazioni sono nelle vene principali e si identificano in anulus, setti membranosi, valvole malformate o twisting, cioè la vena è "attorcigliata", e agenesia, causando una alterazione nel deflusso del sangue.[1]

Questo può manifestarsi con un reflusso verso l'encefalo o il midollo, oppure con un blocco o un ritardo del deflusso venoso.

I ritardi del flusso compromettono lo scarico delle sostanze tossiche, nocive e di scarico, che il sangue venoso per definizione dovrebbe portare verso il cuore; esse si accumulano invece nel sistema nervoso, in particolare nelle zone circostanti i vasi venosi, e vengono riconosciute come estranee dal sistema immunitario.

Parallelamente il ritardo nel drenaggio comporta una fuoriuscita dei globuli rossi dal vaso, con conseguente deposito del ferro contenuto al loro interno.

Il ferro e le sostanze di scarico, essendo tossici per il sistema nervoso centrale, diventano oggetto di un attacco linfocitario a difesa di organi nobili del nostro organismo, quali l'encefalo o il midollo.

L'attacco immunitario avviene tramite i fagociti, cellule che "fagocitano" l'agente patogeno e inducono le risposte infiammatorie, attraverso due grandi mediatori: le citochine, in particolare l'IL-1 (interleuchina), e le chemochine.

La risposta infiammatoria all'interno dell'encefalo e ancora di più del midollo spinale produce effetti ancora più dannosi che si manifestano da un punto di vista clinico con deficit neurologici.

L'insufficienza venosa degli altri organi e apparati

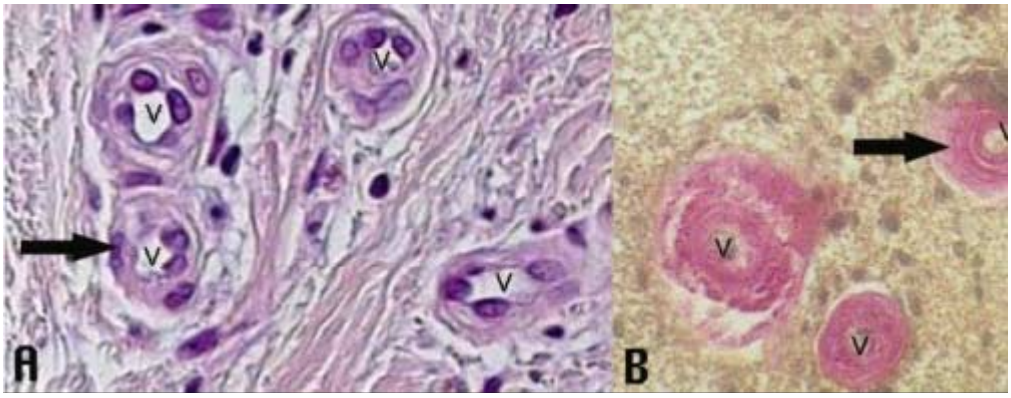
L'insufficienza venosa è nota nel mondo scientifico riguardo ad alcuni organi e apparati, in particolare arti inferiori e fegato.

L'insufficienza venosa agli arti inferiori, dovuta alla presenza di ostruzioni o di un reflusso del sangue venoso, crea a cascata una serie di eventi patologici clinicamente definiti.

Il segno clinico più frequente è rappresentato delle vene varicose, che se complicate dall'edema innescano un susseguirsi di eventi degenerativi che vanno dalla pigmentazione, alla lipodermatosclerosi e ad altre modificazioni cutanee con la possibilità di sviluppo di ulcere venose.[2]

Le alterazioni emodinamiche venose sono necessarie ma non sufficienti alla progressione clinica della malattia che si manifesta nella lesione cutanea. Nel 1982 Browse e Burnand[3] hanno osservato un deposito di fibrina pericapillare, e hanno interpretato tali cuffie come un ostacolo alla diffusione di ossigeno e di nutrienti cui segue naturalmente la morte della cellula epidermica. Questo meccanismo di danno tissutale tuttavia non è ancora stato dimostrato; la cuffia di fibrina potrebbe essere considerata più propriamente un'impalcatura per i processi tissutali di riparazione.[4]

Tale deposito agli arti inferiori non contiene solo fibrina, ma anche laminina, fibronectina, tenascina e collagene di tipo I e III, che circondano i capillari venosi dilatati – Figura A. tale reperto assomiglia molto alle cuffie di fibrina per circondano le pareti dei vasi venosi cerebrali in una placca di SM – Figura B.[2]

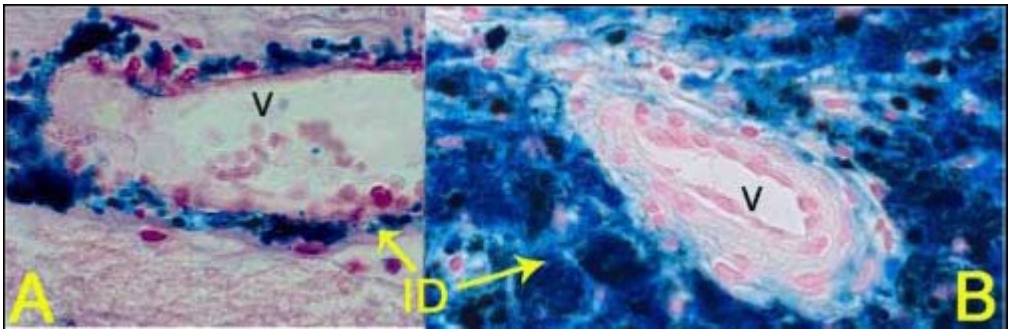


Studi recenti dimostrano un ruolo centrale dell'accumulo di ferro nell'indurre e mantenere l'infiammazione nelle malattie venose croniche.[5-7]

I depositi di ferro nelle malattie venose croniche si manifestano con delle aree cutanee scure facilmente visibili che talvolta possono precedere, e comunque sempre circondare, le ulcere. L'origine

dell'aumento dei depositi di ferro agli arti inferiori è lo stravaso degli eritrociti in situazione di stasi venosa. Gli eritrociti vengono degradati dai macrofagi interstiziali con il conseguente rilascio del ferro incorporato nella ferritina. Con il passare del tempo e con l'aumento del sovraccarico di ferro, la struttura della ferritina diviene emosiderina.[5-7]

L'aumento dei depositi di ferro e lo stravaso delle proteine interstiziali sono potenti fattori chemotattici e presumibilmente rappresentano il segnale iniziale della sottostante infiammazione cronica responsabile del reclutamento delle cellule bianche e della loro migrazione nella matrice. Questo è mostrato nella Figura A a livello cerebrale in una placca di SM e nella Figura B a livello degli arti inferiori in un'ulcera venosa.[2]



I macrofagi fagocitano il ferro accumulato nel tessuto e lo depositano sotto forma di ferritina in strutture intracellulari.

2. Anatomia e fisiologia del sistema venoso a livello del sistema nervoso centrale (SNC)

Anatomia del sistema venoso cerebrale e cerebroefferente

L'encefalo, avvolto nelle sue meningi, occupa la cavità cranica e da un punto di vista macroscopico può essere suddiviso in tre parti: il tronco encefalico, il cervelletto e il cervello.

Il *tronco cerebrale* fa seguito al midollo spinale ed è costituito, procedendo dal basso verso l'alto dal midollo allungato o bulbo, dal ponte di Varolio e dal mesencefalo.

Il *cervelletto* è situato dietro al midollo allungato e al ponte di Varolio e si unisce al tronco cerebrale tramite tre paia di peduncoli cerebrali.

Il *cervello* si connette al mesencefalo e rappresenta la parte maggiormante sviluppata dell'encefalo. È formato dal diencefalo e dal telencefalo. Il primo è formato dai due talami che sono costituiti da epitalamo e ipotalamo, per la maggior parte inglobati entro gli emisferi cerebrali e che circondano la cavità del III ventricolo

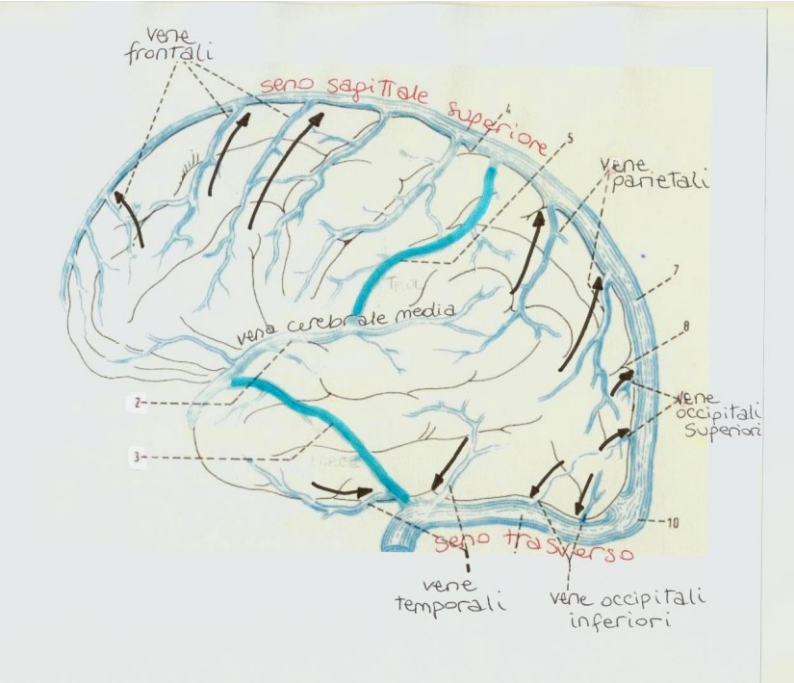
Il sistema venoso cerebrale è costituito dalle *vene corticali o superficiali*, dalle *vene centrali o profonde* e dalle *vene della base*.

Le *vene corticali* prendono origine da una ricca rete venosa che occupa tutta la pia madre che avvolge il cervello, la *rete venosa piale,* sulla quale confluiscono in grandissimo numero le vene provenienti dalla corteccia, *vene corticali propriamente dette*, e quelle derivanti dalla sostanza bianca del centro ovale, *vene midollari*.

In ciascun emisfero cerebrale le vene corticali sono rappresentate dalle *vene corticali ascendenti* e *corticali discendenti* a seconda che si

portino verso l'alto e terminino nel *Seno Sagittale Superiore (SSS)* o si dirigano inferiormente immettendosi nella porzione orizzontale del *Seno Trasverso*.

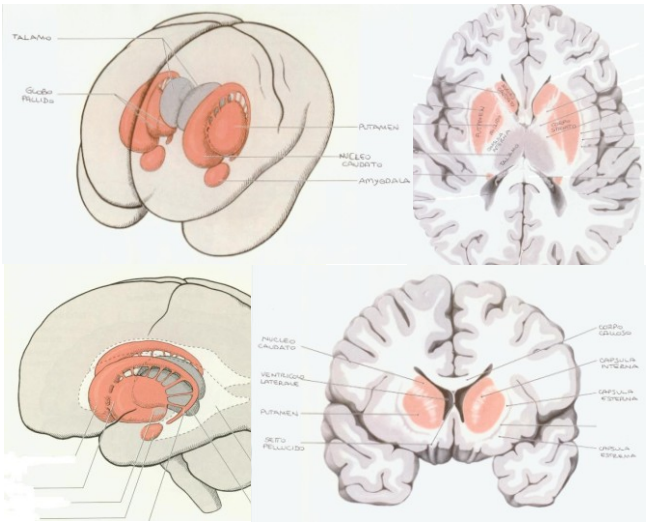
Le vene corticali ascendenti sono *le vene frontali* che nascono nel lobo frontale, *le vene parietali* che salgono dal lobo parietale e *le occipitali superiori* che provengono dalla parte alta del lobo occipitale.



Le vene corticali discendenti sono *le vene temporali* che si costituiscono sulla superficie del lobo temporale, *le vene occipitali inferiori* che provengono dalla parte inferiore del lobo occipitale; e inoltre *la vena silviana profonda o vena dell'insula* che origina dalla profondità della scissura del Silvio e decorrendo in questa si porta in basso e in avanti fino a terminare nella *vena basilare o vena del Rosenthal* e *la silviana superficiale o vena cerebrale media* che si forma dalla confluenza di più vene presso la scissura del Silvio e si continua in avanti parallela a quest'ultima, raggiunge il contorno posteriore della piccola ala dello sfenoide dove si getta nel *seno sfeno-*

parietale o talora nel *seno petroso superiore* o ancora nel *seno cavernoso.*

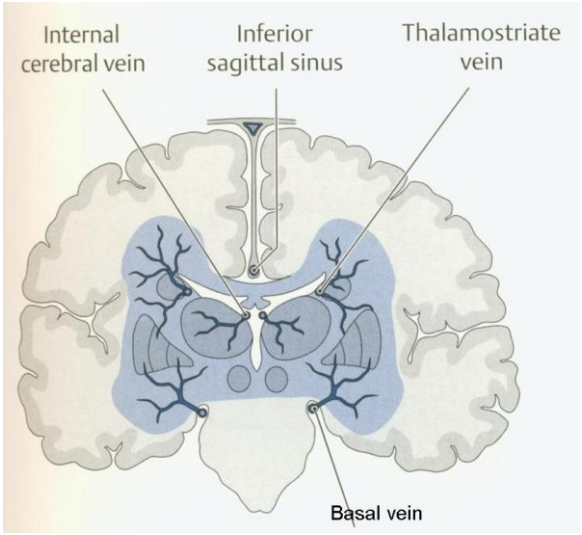
Altre vene corticali discendenti sono *la vena limbica anteriore* che prosegue in avanti, circonda il ginocchio del corpo calloso e si immette nella vena basilare o di Rosenthal e *la vena limbica posteriore* che si dirige indietro, circonda lo splenio del corpo calloso e termina nella *grande vena di Galeno* (Figura).



Le vene centrali o profonde raccolgono il sangue refluo dai nuclei centrali degli emisferi cerebrali, dalle capsule interne, dal centro ovale e dalle formazioni coroidee dei ventricoli medio e laterale (Figura).

Esse son rappresentate dal sistema delle *vene di Galeno,* costituito dalle due *vene cerebrali interne*, destra e sinistra, che si uniscono tra loro e formano la grande vena di Galeno.

La porzione del cervello drenata da tali vene è rappresentata nella Figura.

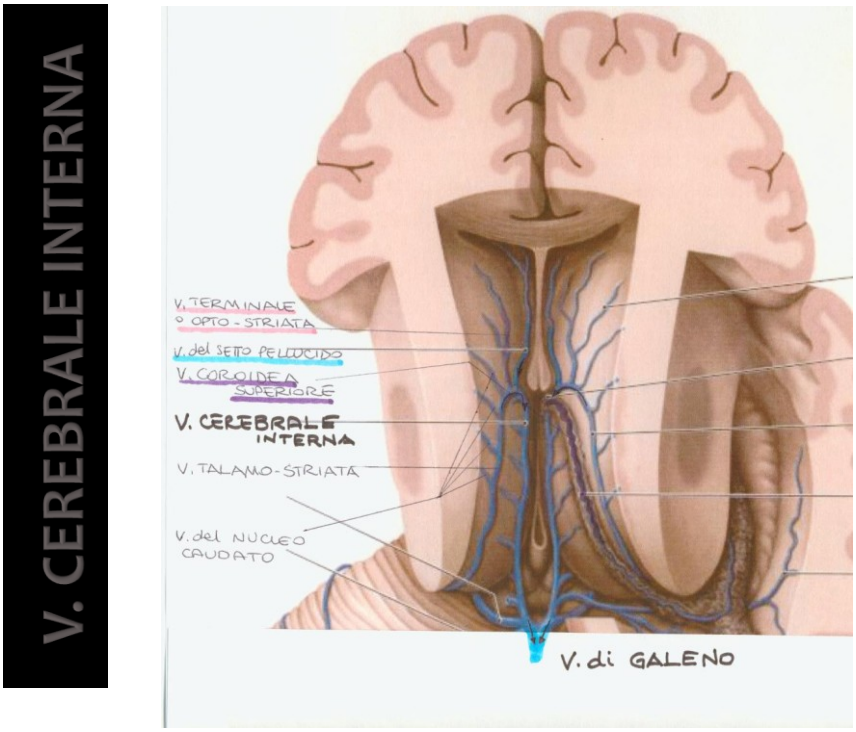


Ciascuna *vena cerebrale interna* si forma a livello del forame interventricolare del Monro dalla confluenza di tre vene: *la vena coridea* che proviene dal plesso coroideo laterale, nella quale essa decorre raccogliendo il sangue refluo, *la vena terminale o opto-striata* che decorre sotto la tenia semicircolare o stria terminale nel solco opto-striato del pavimento del ventricolo laterale e che drena il sangue refluo dai nuclei caudato e lenticolare, dal talamo, dalla capsula interna e *la vena del setto pellucido* discende sulla faccia ventricolare del setto pellucido medesimo, raccogliendo il sangue da quest'ultimo, dal ginocchio del corpo calloso e dalla testa del nucleo caudato.

La *vena cerebrale interna* si porta dall'avanti all'indietro nello spessore della tela coroidea del III ventricolo e riceve nel suo percorso numerose vene, soprattutto dal talamo, la *vena talamo-striata*, e dal corpo calloso e dalla testa del nucleo caudato, *le vene del nucleo caudato.*

Giunta a livello della parte media della grande fessura cerebrale di Bichat si fonde con la contro laterale per formare la *grande vena di Galeno;* quest'ultima, come schematizzata nella Figura, è un tronco venoso impari e mediano lungo circa 1 cm e largo 0,5 cm che piega verso l'alto e dopo aver circondato lo splenio raggiunge l'estremità

anteriore del seno retto della dura madre entro cui si apre quasi ad angolo retto.

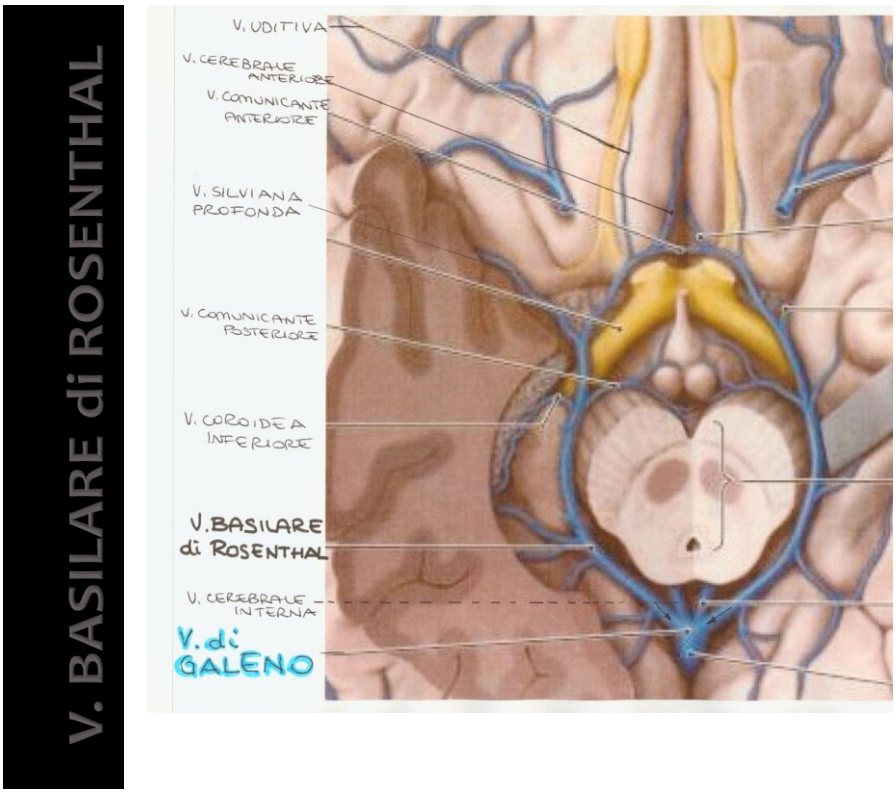


Le *vene della base del cervello* sono rappresentate dal sistema delle *vene basilari o vene di Rosenthal* (Figura).

Le vene basilari di Rosenthal sono due grosse vene che originano dalla confluenza di diverse vene, decorrono una a destra e l'altra a sinistra sulla base del cervello dallo spazio perforato anteriore.

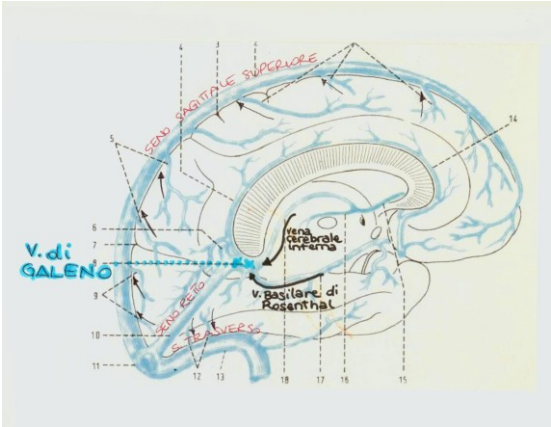
Tali vene sono la *vena limbica anteriore* che proviene dalla faccia mediale dell'emisfero cerebrale dove raccoglie le vene dalla parte anteriore della circonvoluzione del cingolo, la *vena silviana profonda o vena dell'insula* che proviene dalla profondità della scissura del Silvio, *la vena olfattiva* che deriva dal solco olfattivo della superficie orbitaria del lobo frontale e raccoglie anche il sangue dal bulbo olfattivo e del peduncolo olfattivo, *le vene dello spazio perforato*

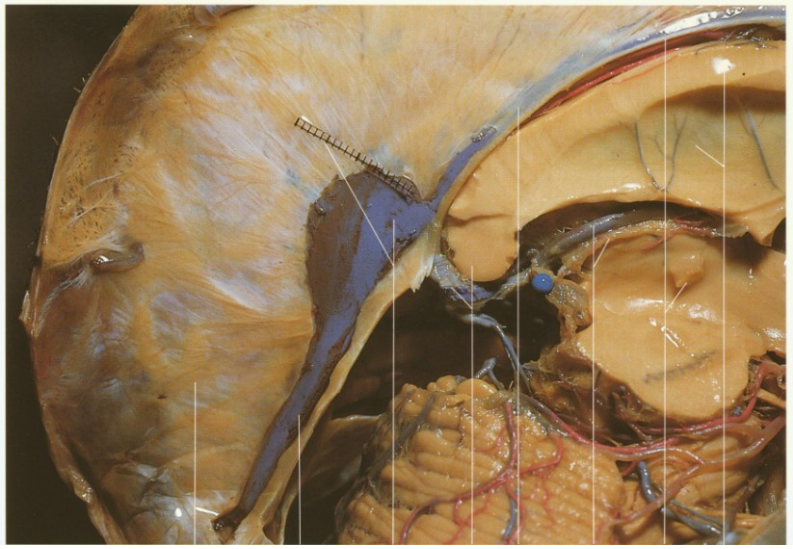
anteriore che provengono dal nucleo caudato e dal braccio anteriore della capsula interna.



Le *vene basilari* si portano dall'avanti all'indietro costeggiando la parte media della grande fessura cerebrale del Bichat, prima di contornare il peduncolo cerebrale ricevono la *vena comunicante posteriore* che le fa comunicare tra loro, poi si aprono nella grande vena di Galeno.

Nella grande vena di Galeno, come già descritto in precedenza, si immette anche la vena cerebrale interna che drena il sangue dal sistema profondo (Figura).

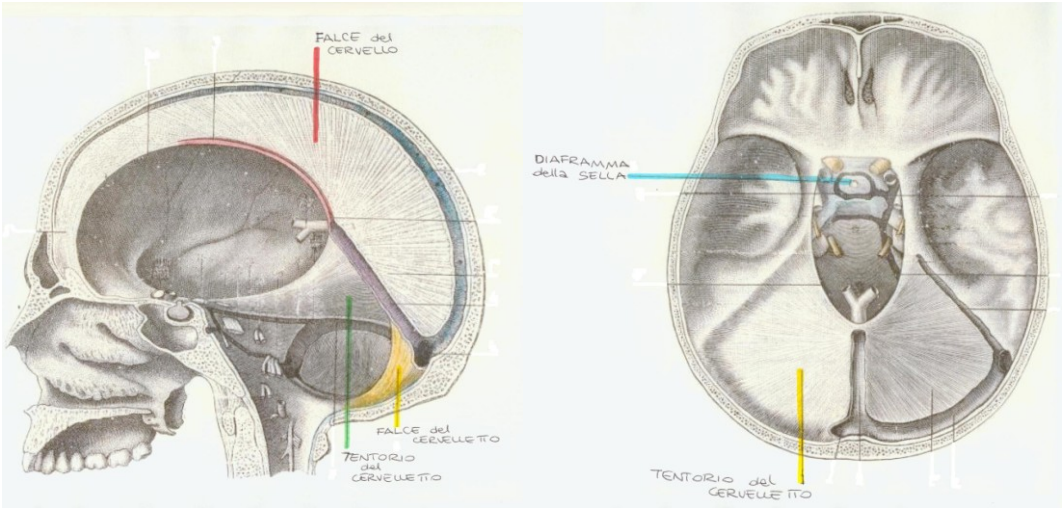

SENO SAGITTALE SUPERIORE
V. di GALENO
vena cerebrale inferma
v. Basilare di Rosenthal
SENO RETTO
SENO TRASVERSO



I seni della dura madre sono spazi virtuali formati da sdoppiamenti della dura madre oppure sono compresi fra la dura madre e l'endocranio. Sono rivestiti internamente dall'endotelio e vi scorre dentro il sangue venoso; ad essi arriva il sangue proveniente dalle vene che arrivano dall'encefalo, dalle meningi, dall'occhio e dall'orecchio interno e anche dalle vene diploiche comprese nello spessore delle ossa piatte della volta cranica.

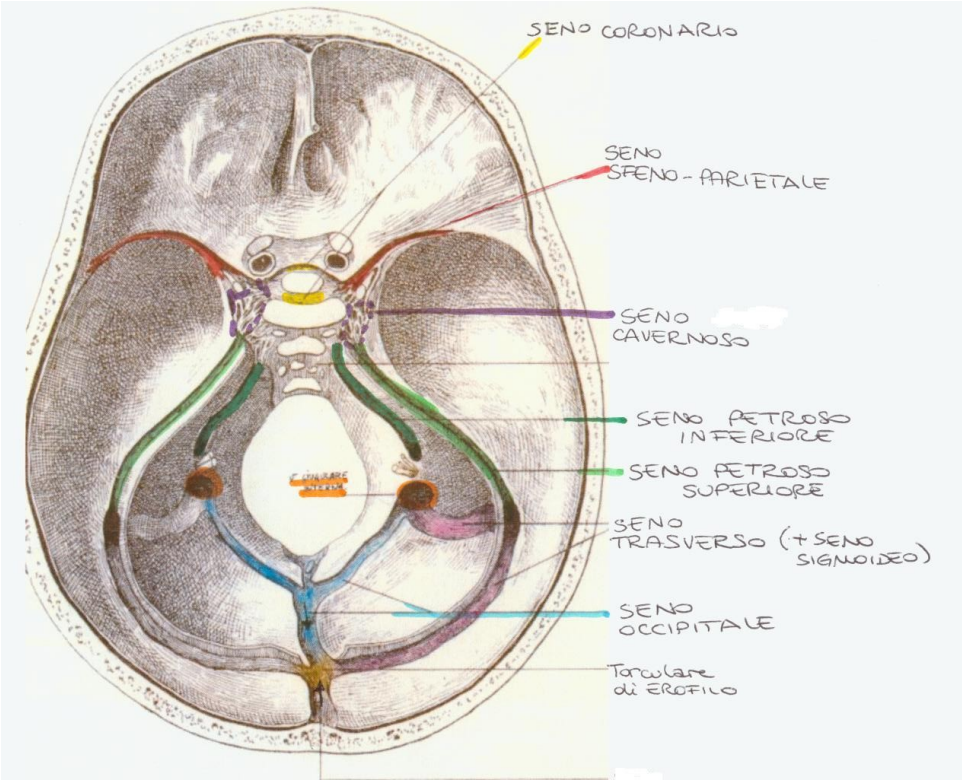
I seni della dura madre scaricano il loro sangue direttamente o indirettamente nella vena giugulare interna.

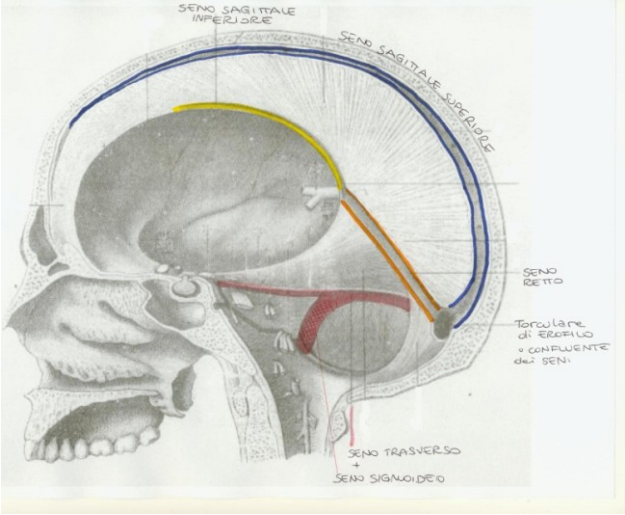
I seni comunicano però anche con altre vene extracraniche per mezzo di *emissari*.



I sepimenti che la dura madre encefalica invia verso la cavità durale sono la falce del cervello, il tentorio del cervelletto, la falce del cervelletto, il diaframma della sella.

Alcuni seni della dura madre possono anche presentare diverticoli laterali, chiamati *laghi sanguigni*, i quali si ingrandiscono con l'età fino a scavare delle fossette sulla superficie ossea corrispondente.





I seni della dura madre si dividono in seni impari e seni pari.

I seni impari sono il Seno Sagittale Superiore, il Seno Sagittale Inferiore e il Seno Retto.

Il seno sagittale superiore (SSS) decorre dall'avanti all'indietro lungo il margine superiore della falce del cervello. Trae origine a livello del foro cieco dell'osso frontale dalla convergenza di alcune piccole venule, poi si dirige indietro e fattosi voluminoso, si apre nel *torculare di Erofilo* o confluente dei seni, ampia cavità venosa scavata nella dura madre a ridosso della protuberanza occipitale interna, nella

quale convergono anche il seno retto e i due seni occipitali e da cui si dipartono i due seni trasversi.
Nel SSS si aprono numerose vene corticali ascendenti e *la grande vena anastomotica di Trolard* che congiunge il SSS medesimo con il seno sfeno-parietale o con il seno petroso superiore. Inoltre arrivano al SSS anche numerose vene meningee e vene diploiche.
Il seno sagittale inferiore (SSI) decorre lungo il margine inferiore della falce del cervello, aumenta di volume portandosi indietro ricevendo anche le vene a falce del cervello e alcune vene del corpo calloso e si apre all'estremità anteriore del seno retto.
Il seno retto è alquanto voluminoso, decorre dall'avanti all'indietro lungo la base della falce del cervello sul tentorio del cervelletto. Anteriormente è in continuità con il SSI e posteriormente si apre nel *torculare di Erofilo*. Alla sua estremità anteriore, subito sotto il SSI, riceve lo sbocco dalla *grande vena di Galeno* che drena le vene profonde del cervello.

I seni pari sono il seno trasverso che prosegue nel seno sigmoideo, il seno occipitale, il seno petroso superiore, il seno petroso inferiore, il seno sfeno-parietale del Brechet e il seno cavernoso.
Il seno trasverso o seno laterale nasce dal *torculare di Erofilo* e si dirige verso il foro lacero posteriore o foro giugulare della base del cranio dove si continua direttamente con la vena giugulare interna convogliando pertanto in quest'ultima la quasi totalità del sangue dei seni della dura madre.
Inizialmente ha un decorso orizzontale poi quando si inserisce sul margine superiore della rocca petrosa dell'osso temporale e dell'osso occipitale diviene discendente; in tale tratto è anche detto *seno sigmoideo*.

Il seno trasverso riceve *le vene cerebellari laterali e posteriori,* le vene corticali discendenti, *la piccola vena anastomotica di Labbè* che lo collega alla grande vena anastomotica di Trolard o al SSS, il *seno petroso superiore* che lo congiunge al seno cavernoso, e *l'emissario mastoideo.*

Il seno occipitale origina in corrispondenza del contorno laterale del foro occipitale da venuzze che si anastomizzano coi plessi venosi vertebrali interni e con la rete venosa del canale dell'ipoglosso. Si porta indietro e in alto risalendo lungo il margine aderente della falce del cervelletto dove si fonde in parte con il suo seno contro laterale e infine si apre nel torculare di Erofilo.

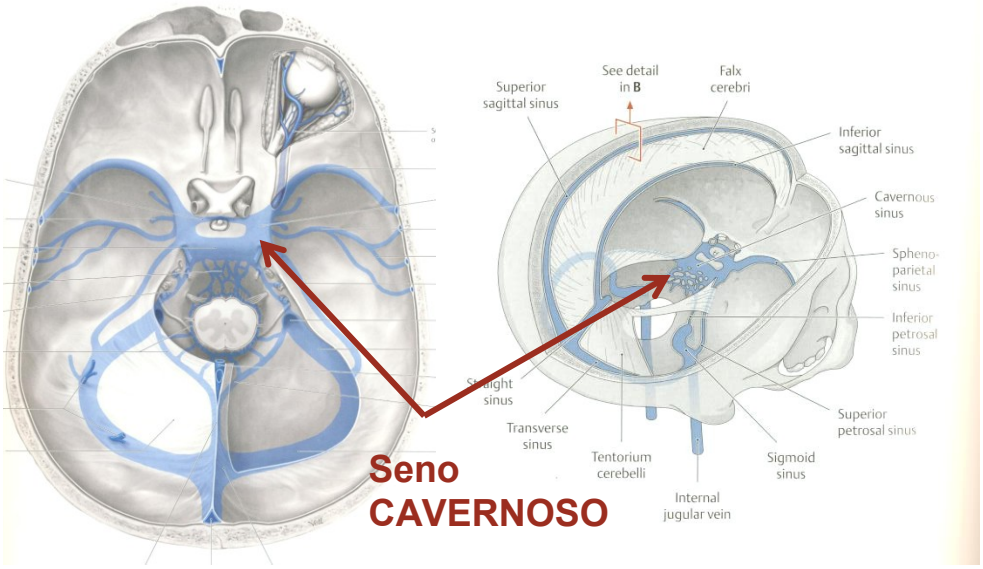
Il seno petroso superiore decorre lungo l'impianto del tentorio del cervelletto sul margine superiore della rocca petrosa dell'osso temporale. Comunica medialmente con l'estremità posteriore del seno cavernoso e lateralmente si apre nel seno trasverso dove si piega per farsi discendente. Vi sboccano le vene flocculari del cervelletto e le vene corticali provenienti dalla faccia interna dell'emisfero cerebrale.

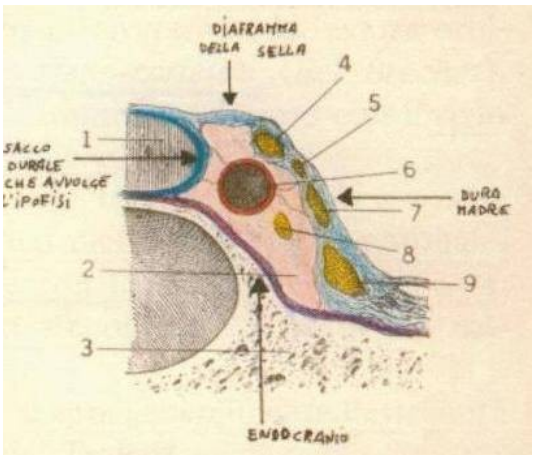
Il seno petroso inferiore scorre seguendo il tratto mediale dell'articolazione del margine posteriore della rocca petrosa dell'osso temporale con l'osso occipitale. Origina dall'estremità posteriore del seno cavernoso e si porta in basso e lateralmente fino a raggiungere il foro lacero posteriore o foro giugulare dove si immette in una vena che fuoriesce dal foro stesso e si apre poi nella vena giugulare interna. Riceve le vene flocculari del cervelletto, le vene del Varolio, le vene del ponte di Varolio e le vene uditive interne.

Il seno sfeno-parietale del Berech discende dalla volta cranica poco dietro alla sutura coronale, dove è fondamentalmente in connessione con le *vene meningee medie.* Decorre poi sotto alla piccola ala dello sfenoide e si getta infine nell'estremità anteriore del seno cavernoso.

Nel seno sfeno-parietale si apre generalmente l'estremità inferiore della grande vena anastomotica di Trolard.

Il seno cavernoso è ampio e corto ed è posto a lato della sella turcica dello sfenoide, estendendosi dalla fessura orbitale superiore dello sfenoide fino all'apice della rocca petrosa dell'osso temporale. È compreso tra la dura madre e l'endocranio che in sua corrispondenza si separano fra loro. La cavità del seno è percorsa da numerosissime trabecole fibrose - le trabecole del Willis - che si intersecano tra di loro, dando così al seno stesso un aspetto cavernoso.





I seni cavernosi dei due lati sono collegati fra di loro dai *seni intercavernosi,* anteriore e posteriore. Il seno cavernoso accoglie dentro la propria cavità l'arteria carotide interna.

Lateralmente all'arteria si trova il nervo abducente, ed entrambi percorrono il seno rivestiti esternamente da endotelio, in quanto altrimenti sarebbero immersi nel sangue.

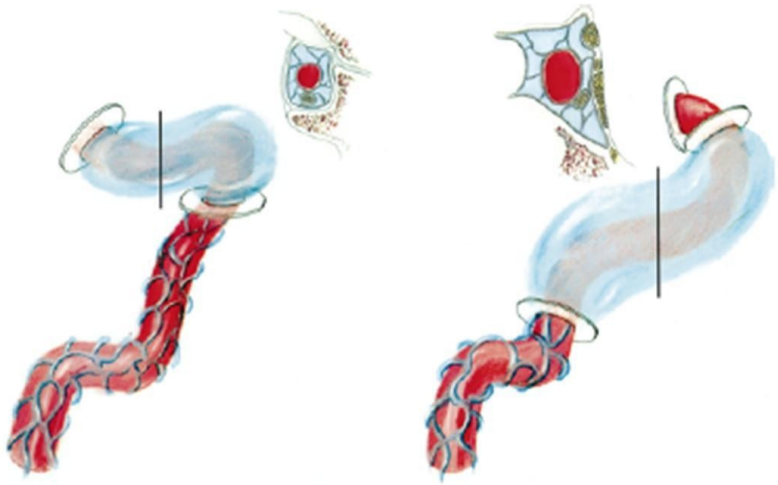
Il seno cavernoso riceve alla sua estremità anteriore le *vene oftalmiche superiore e inferiore,* che vi arrivano attraversando la fessura orbitale superiore dello sfenoide, e riceve anche il sangue derivante dal *seno sfeno-parietale del Berech.*

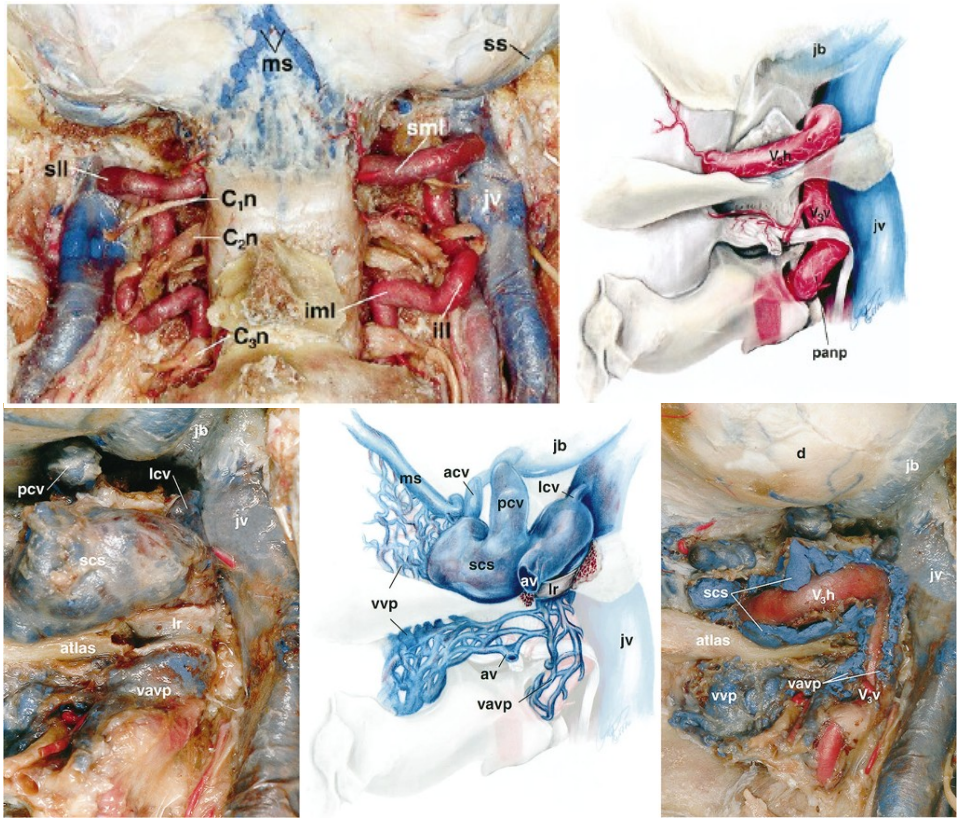
Il seno cavernoso comunica poi all'estremità posteriore con il seno petroso superiore e con il seno petroso inferiore.

Il *seno cavernoso sub-occipitale* è una regione sub-occipitale che contiene il complesso dell'arteria vertebrale (VA), il suo plesso neurale autonomico periarterioso, le sue branche e i nervi spinali adiacenti, che sono tutti contenuti in un complesso venoso.

C'è una forte somiglianza tra questo complesso venoso e il seno cavernoso.

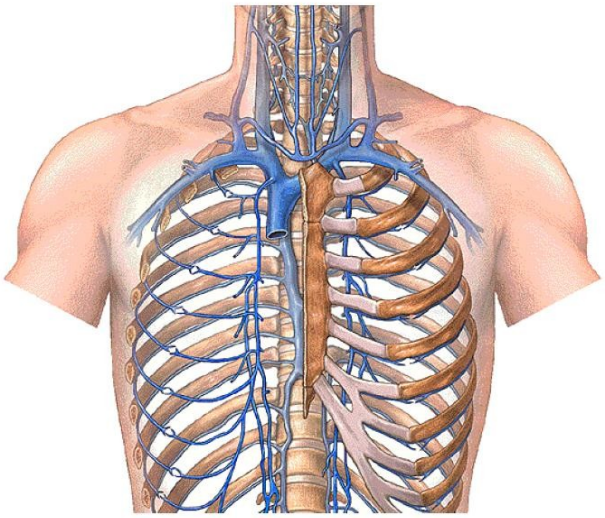
Infatti una revisione della letteratura ha mostrato una correlazione tra il loro sviluppo embrionale, e tra le loro caretteristiche funzionali e patologiche, così come la similitudine tra I modelli di transizione di V3 e le pareti petrose-cavernose della arteria carotide interna (ICA) (Figura).



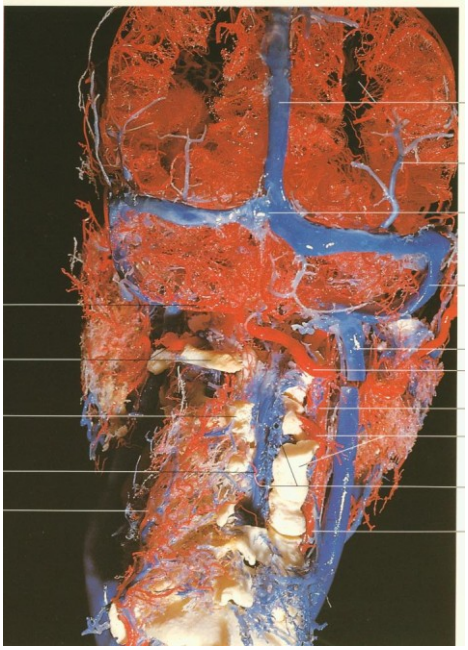


Il sangue drenato dalle vene cerebrali e dai seni della dura madre viene riversato nelle vene giugulari interne (Figura).

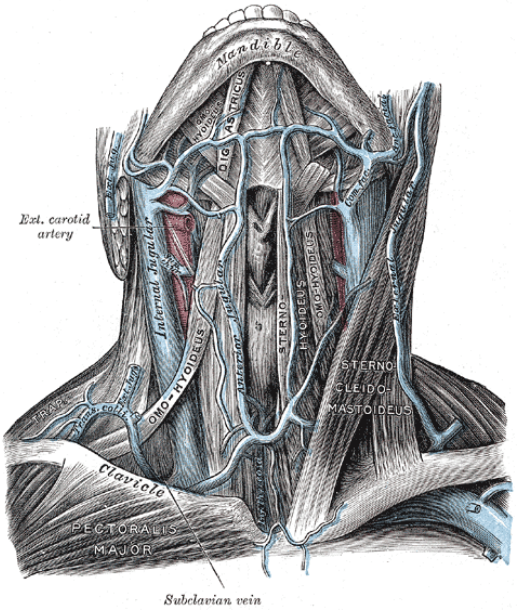
Il drenaggio venoso del collo e della testa è assicurata da tre sistemi venosi: il sistema delle grosse vene anterolaterali costituito della vena giugulare interna, la vena succlavia e la brachiocefalica; il sistema venoso anteriore costituito dalla vena giugulare esterna e dalla giugulare anteriore; il sistema venoso posteriore formato dal plesso vertebrale interno ed esterno, dalla vena vertebrale e dalla giugulare posteriore.



La vena giugulare interna (IJV) è in continuità con il seno trasverso e ha la sua origine nel forame giugulare della fossa cranica posteriore, alla base del cranio. La sua origine è alquanto dilatata e prende il nome di bulbo superiore; poi decorre verticalmente lungo il collo situata lateralmente alla carotide interna, e quindi alla carotide comune. Alla base del collo si unisce alla vena succlavia per formare la vena anonima e poco al di sopra della sua terminazione si dilata nuovamente nel cosiddetto bulbo inferiore.



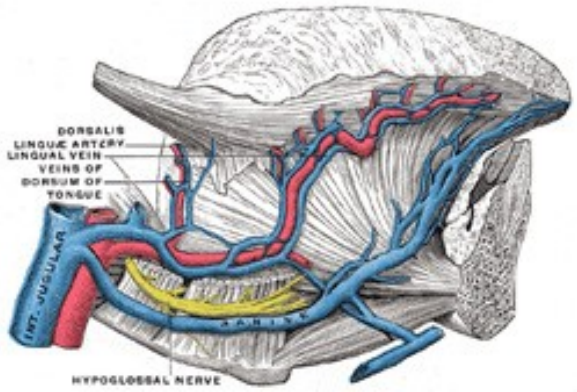
Nella parte superiore la vena giugulare costituisce il fascio vascolo-nervoso del collo ed è situata dietro l'arteria carotide interna.
Più in basso la vena e l'arteria giacciono sullo stesso piano e passano tra loro i nervi glossofaringeo e ipoglosso; il nervo vago scende tra la vena e l'arteria nella stessa guaina, in una posizione posteriore.
Alla base del collo la vena giugulare interna destra è posizionata a breve distanza dalla carotide comune e attraversa la prima parte dell'arteria succlavia, mentre la vena giugulare interna sinistra solitamente si sovrappone all'arteria carotide comune. La IJV di sinistra è generalmente più piccola di quella di destra, e ognuna di esse può contenere una coppia di valvole, posizionata circa 2,5 cm sopra la terminazione del vaso.



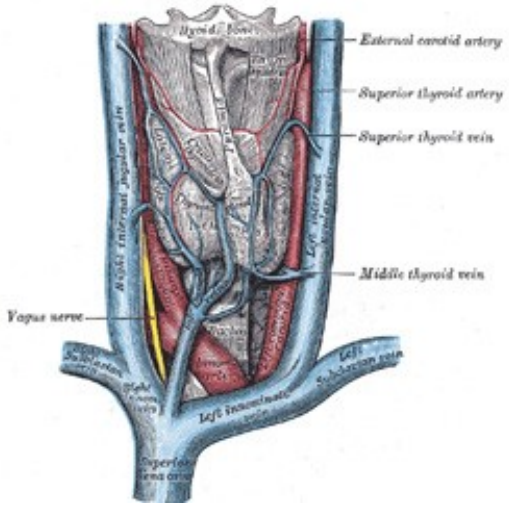
Nel proprio decorso la IJV riceve il seno petroso inferiore, la vena facciale comune, la linguale, la faringea, la tiroidea superiore e media e talvolta la vena occipitale. Il dotto toracico sul lato sinistro e il dotto linfatico a destra si aprono nel punto di congiunzione della vene giugulare interna e della succlavia.

Il *seno petroso* inferiore esce dalla cavità cranica passando attraverso la parte anteriore del forame giugulare e si unisce al bulbo superiore della vena giugulare interna.

Le *vene linguali* si formano sulla porzione dorsale e laterale della lingua al di sotto della sua superficie e affiancano a ritroso l'arteria linguale fino a immettersi nella IJV. La vena sottolinguale, un ramo di notevoli dimensioni, inizia sotto la punta della lingua, decorre sulla faccia laterale del muscolo ipoglosso al di sotto del nervo ipoglosso e si unisce alla vena linguale.

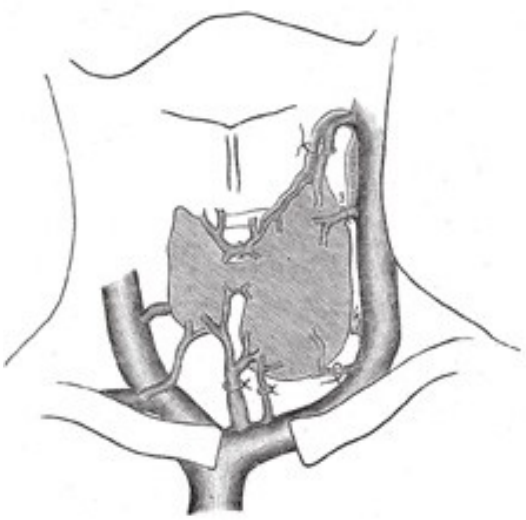


Le *vene faringee* iniziano nel plesso faringeo sulla superficie esterna della faringe, e, dopo aver ricevuto alcune vene meningee posteriori e la vena del canale pterigoideo, drenano anch'esse nella vena giugulare interna.



La *vena tiroidea superiore* ha origine internamente e sulla superficie della ghiandola tiroidea dalla confluenza di affluenti corrispondenti ai rami dell'arteria tiroidea superiore, e termina nella parte superiore della vena giugulare interna. La tiroidea superiore riceve le vene laringea superiore e cricotiroidea.

La *vena tiroidea media* drena il sangue dalla parte inferiore della ghiandola tiroidea, e dopo essersi unita ad alcune vene provenienti dalla laringe e dalla trachea, termina nella parte inferiore della vena giugulare interna.



Anatomia del sistema venoso spinale

Lo studio delle vene del midollo spinale ha subito una rapida crescita negli ultimi 20 anni quando sono state indagate le malformazioni vascolari dorsali extramidollari. Tali lesioni drenano all'interno del sistema venoso estrinseco del midollo spinale e, creando una congestione passiva della rete venosa intrinseca, producono una disfunzione del midollo spinale stesso.

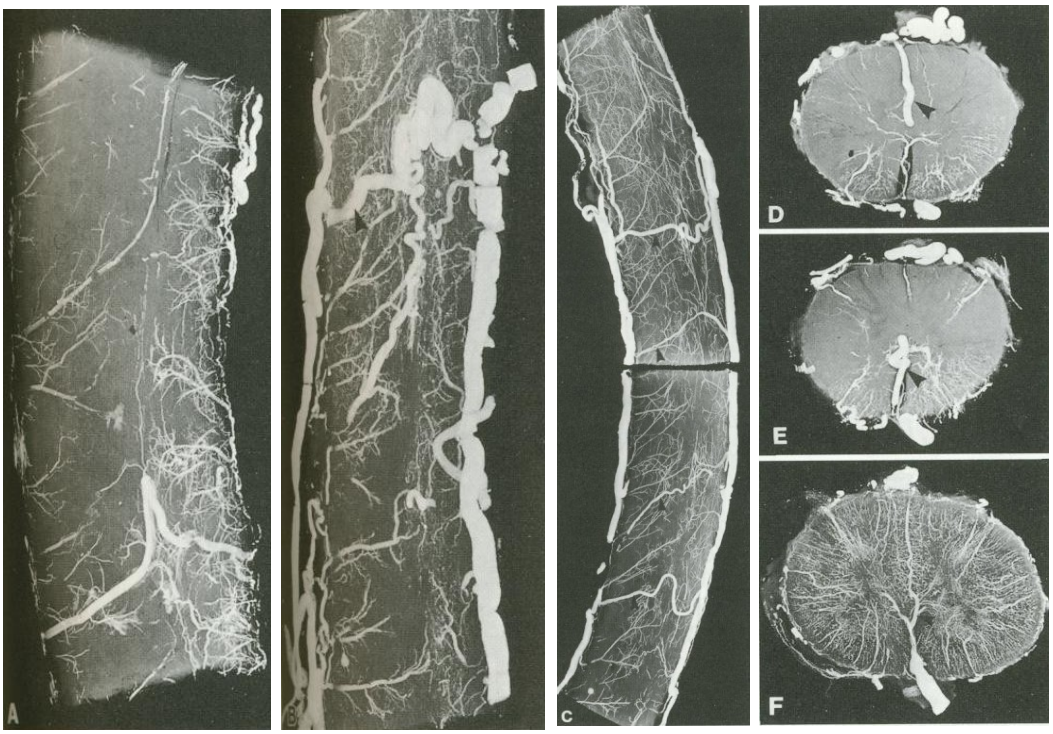
Molti autori hanno lavorato sia sulle vene che sulle arterie e alcuni di loro recentemente hanno focalizzato l'attenzione sulla giunzione venodurale, sulla rete venosa intrinseca e su quella estrinseca. Nonostante questi accurati studi abbiano fornito informazioni importanti, sono ancora poco noti l'emodinamica del midollo spinale, i processi di invecchiamento, come anche le ragioni dell'insorgere delle trombosi secondarie imprevedibili nelle vene radicolari e talvolta nella rete venosa piale.

Il sistema venoso intrinseco del midollo spinale è costituito da un reticolo di capillari venosi anastomizzati su un piano assiale e organizzato simmetricamente. Diversamente dalle arterie, le vene di drenaggio raccolgono il sangue radialmente lungo un territorio assiale quasi ugualmente distribuito.

È importante anche la complessa rete venosa intrinseca di anastomosi: predomina a livello toracico ma si trova in tutta la lunghezza del midollo.

Sono presenti anastomosi transmidollari longitudinali anche all'interno delle colonne della sostanza grigia o bianca, che non sembrano ricevere afferenti venosi all'interno del midollo stesso; alcune di queste presentano un ripido decorso longitudinale per alcuni

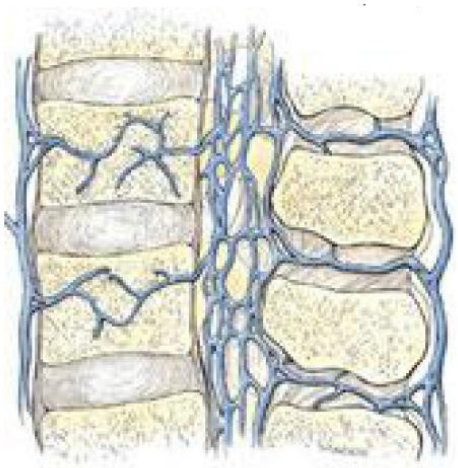
millimetri nella sostanza grigia sia ascendenti che discendenti come mostrato nella Figura seguente.



Simili vene sono descritte a livello cerebrale, le vene transcerebrali, dove hanno la funzione di riassorbire il CSF. E' difficile stabilire l'esatta analogia con vene cerebrali che formano un ponte tra la rete venosa subependimale e quella subpiale e costituiscono la struttura delle anomalie dello sviluppo venoso. Tali anomalie non sono state descritte a livello del midollo spinale, dove invece sono presenti i cavernomi, malformazioni venose che possono essere riscontrati sia nel midollo che nel cervello. Le formazioni patologiche estensive possono essere presenti all'interno del midollo stesso, alterandone l'istologia, ma l'anomalia strutturale primaria rimane interamente extramidollare. Le malformazioni coinvolgono in particolare il tratto corticospinale laterale e sembrano diffondersi gradualmente nelle porzioni adiacenti della sostanza bianca del funicolo laterale.

Cambiamenti più avanzati coinvolgono progressivamente la sostanza grigia ventrale e le colonne dorsali. Una tipica caratteristica nelle lesioni avanzate è la formazione di "neocapillari" all'interno del midollo stesso e questo è stato talvolta confuso con un "nido arterovenoso". Questi "neocapillari" rappresentano primariamente la congestione della rete venosa intrinseca del midollo spinale e in secondo luogo dall'ipossia cronica estensiva conseguente alla congestione venosa di lunga data.

Il sistema venoso estrinseco include la rete venosa piale, i collettori longitudinali e le vene radicolari. La rete piale rappresenta l'architettura venosa longitudinale e raccoglie le vene perforanti intrinseche come si vede in Figura. Non vi è dominanza di questo drenaggio, quindi questa organizzazione ha portato alla formazione di grandi sistemi anastomotici laterali e dorsoventrali. Le vene sulcali dorsale e ventrale drenano il sangue dalla sostanza grigia e i collettori piali raggruppano numerose vene di poco più di qualche millimetro.



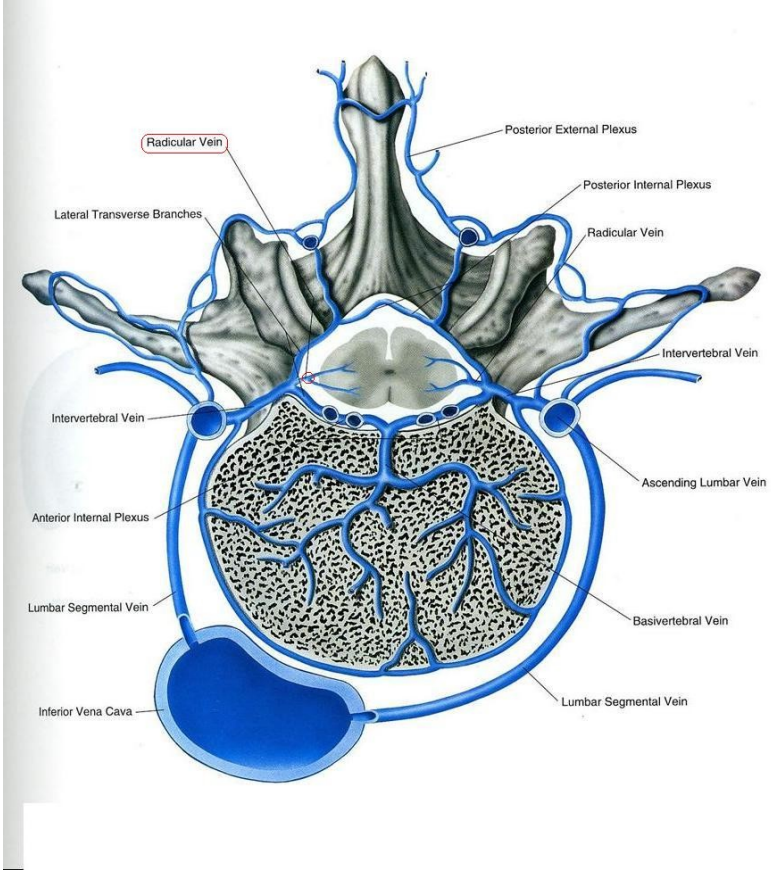
Lateralmente sono presenti brevi canali intersegmentali che collegano due collettori radiali adiacenti, ma così come avviene nelle arterie, le

connessioni laterali longitudinali non sono abbastanza importanti da costituire una via funzionale cranio-caudale.
Sono descritti due sistemi collettori longitudinali, uno localizzato nella faccia dorsale del midollo e uno centralmente. Visto il numero delle anastomosi transmidollari a livello toracico e la possibile triplicazione del sistema longitudinale, sembra che a tale livello ci sia una tendenza all'ingorgo o alla stagnazione. Perciò la tradizionale debolezza della vascolarizzazione del midollo spinale a livello toracico molto probabilmente è collegato alla sua organizzazione venosa. Va sottolineata la bipolarità del drenaggio venoso toracico, in collegamento craniale con il drenaggio cervicale e con il drenaggio lombare nella sua porzione più caudale, essendo entrambi convergenti. A favore di questa ipotesi vi è la frequente presenza di una o due vene emissarie trombotiche e fibrotiche a livello toracico riscontrabili durante una dissezione di routine.
Questa peculiare disposizione del sistema venoso toracico crea un ostacolo naturale nei casi di patologia delle vene radicolari toracolombari.
Le fistole arterovenose durali che drenano nel sistema longitudinale aggravano questa disposizione anatomica e producono una congestione retrograda all'interno del midollo spinale, con un reflusso nelle vene perforanti radiali. Il lento scorrere del flusso in queste lesioni può creare una situazione emodinamica irreversibile che può portare ad un'ulteriore stagnazione e trombosi a seguito alla completa occlusione della vena collaterale.

Le vene radicolari dorsali e ventrali sono presenti in uguale misura visto che il drenaggio è equamente distribuito. La dominanza del drenaggio ventrale a questo livello permette una corretta

visualizzazione delle vene del midollo spinale. Nonostante la lunghezza dello scarico venoso sia eccezionale può comunque rappresentare un sistema debole per il midollo.

Le vene radicolari penetrano nella dura madre con le radici del nervo solo nel 60% dei casi; nel rimanente 40% dei casi c'è un forame separato nella dura tra i due nervi spinali. In contrasto con le arterie radicolari, le vene radicolari non seguono una distribuzione segmentale.

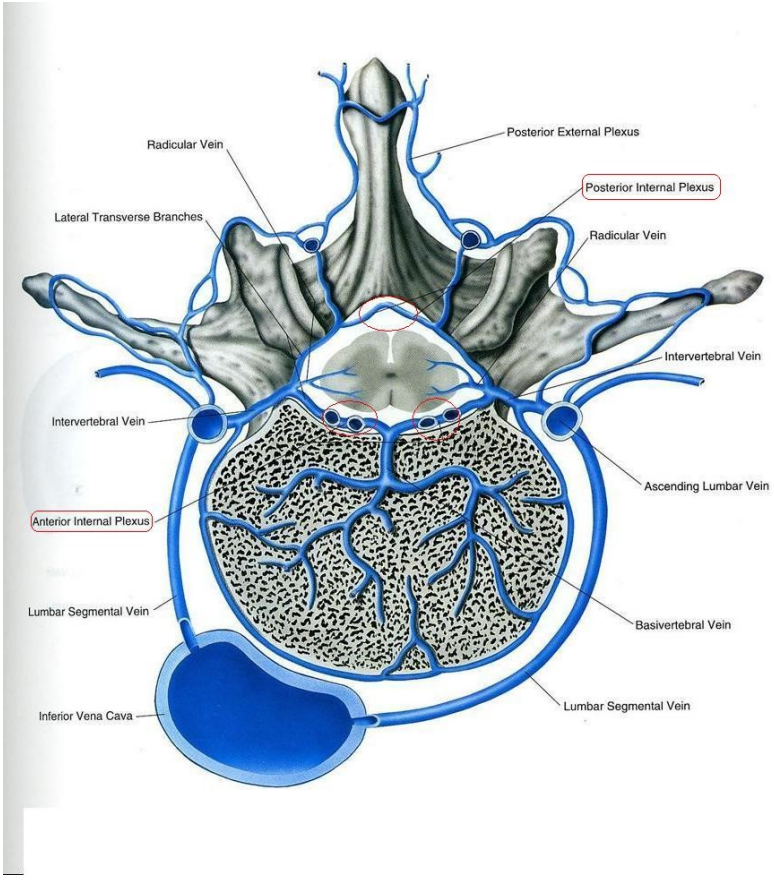


La porzione transdurale della vena presenta un restringimento simile a quello osservato nei seni durali craniali; il decorso di tale tratto può essere lungo circa 1 cm e questo permette un dispositivo antireflusso che protegge il plesso venoso del midollo dai cambiamenti della pressione intra-addominale. Il peggioramento frequente dei sintomi delle malformazioni arterovenose nel midollo spinale seguono lo

sforzo prodotto dai cambiamenti pressori, il che implica un'interferenza con entrambe le circolazioni**.** Il drenaggio venoso dorsale domina in tutte le specie ed è privo valvole fino allo spazio extradurale.

Il sistema venoso spinale ed extraspinale

I canali venosi localizzati all'interno dello spazio epidurale possono essere comparati a quelli che si trovano alla base del cranio e con cui si anastomizzano; sono importanti anche le loro connessioni con il sistema venoso extraspinale. Le vene dorsali sono di piccolo calibro e difficilmente visualizzabili durante una venografia lombare. *Il plesso interno*, come si può vedere nella Figura, è adeso all'osso e drena principalmente i corpi vertebrali.



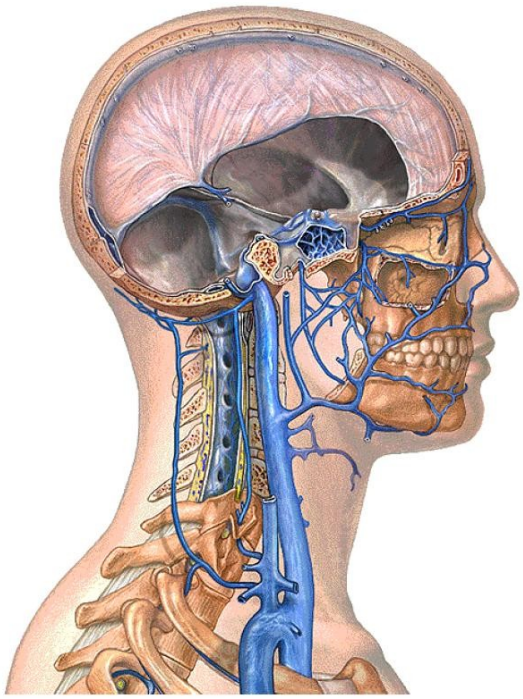
Le caratteristiche del sistema di drenaggio del sistema venoso del midollo spinale sono particolarmente importanti sotto il livello del cuore; vi sono numerose variabili che possono influire su questo sistema: la gravità, la posizione e le variazioni pressorie nelle cavità addominale e toracica.

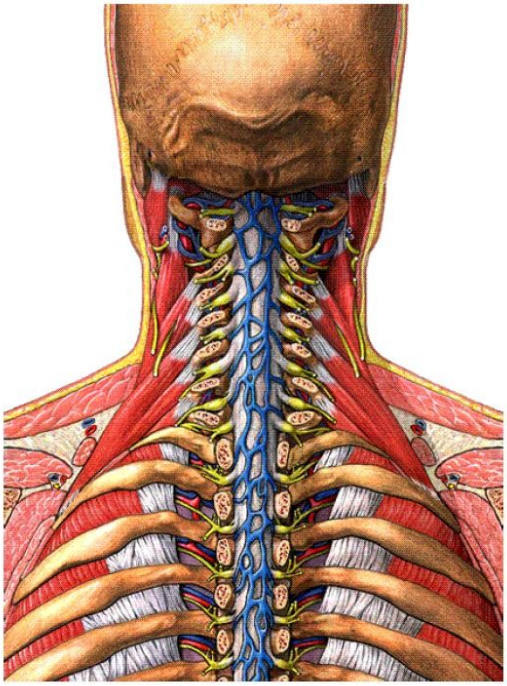
La pressione venosa nei seni durali intracranici varia tra i 10 cmH_2O in posizione supina a una pressione negativa in posizione eretta, mentre agli arti inferiori varia da 10 cmH_2O in posizione supina a 100 cmH_2O in posizione eretta. Questa è la ragione per cui le caratteristiche del flusso venoso a livello del midollo sopra il livello del cuore sono molto diverse da quelle al di sotto.

Il ciclo respiratorio gioca un ruolo significativo nel favorire il drenaggio venoso caudale producendo una pressione negativa e promuovendo un flusso centripeto durante l'inspirazione.

Le vene renali sono un elemento essenziale del drenaggio spinale e rappresentano il collegamento tra gli effetti dei cambiamenti di pressione durante la respirazione (meccanici/emodinamici) e il flusso emodinamico netto che drena gli arti inferiori. Con l'inspirazione infatti la colonna venosa è aspirata da una pressione negativa. Nella circolazione craniale il flusso diastolico costituisce un sistema anti-reflusso che conserva un flusso anterogrado nelle vene con una pressione venosa comunque negativa.

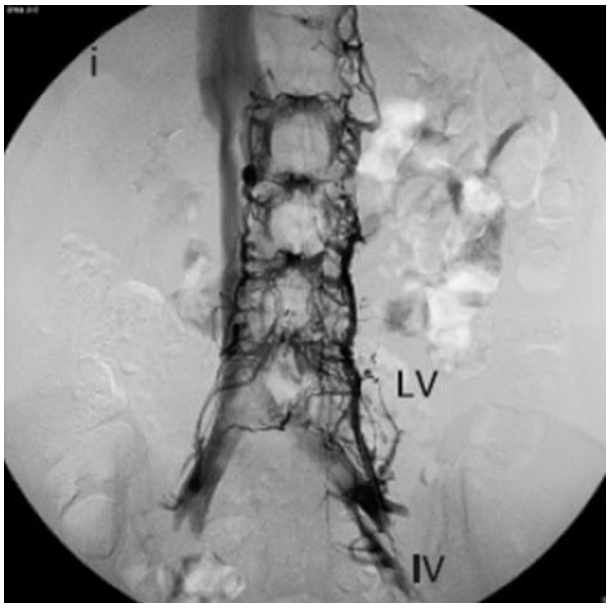
Il midollo spinale vista la sua posizione longitudinale collega sistemi pressori con valori differenti e manifesta una caratteristica capacità adattativa che tuttavia è ancora poco nota. In particolare il flusso diastolico nel sistema arterioso, la circolazione liquorale e i cambiamenti di pressione influenzano il ruolo dell'anastomosi transmidollare.





Per ciò che riguarda il midollo toracolombare e sacrale il flusso arterioso è regolato dal ritmo cardiaco e il ritorno venoso dal ciclo respiratorio.

L'anatomia degli spazi venosi extradurali è ben nota, in particolare a livello lombare, grazie alle immagini di venografia, come quella riportata in Figura.



I canali esagonali si anastomizzano a livello della linea mediana e con i sistemi caudale e rostrale. Essi costituiscono un sistema venoso continuo che si estende dal sacro alla base del cranio.

Le vene radicolari solitamente si aprono nei canali venosi del nervo spinale dove questi si trovano al forame neurale. Alternativamente confluiscono in un piccolo lago durale che drena nel plesso extradurale ventrale longitudinale.

Le vene sono accoppiate solitamente ai nervi spinali ma con un pattern metamerico diverso da quello delle arterie. Alla flebografia, prima dell'avvento di TAC e Risonanza, la loro occlusione è stata utilizzata per diagnosticare un'erniazione discale laterale.

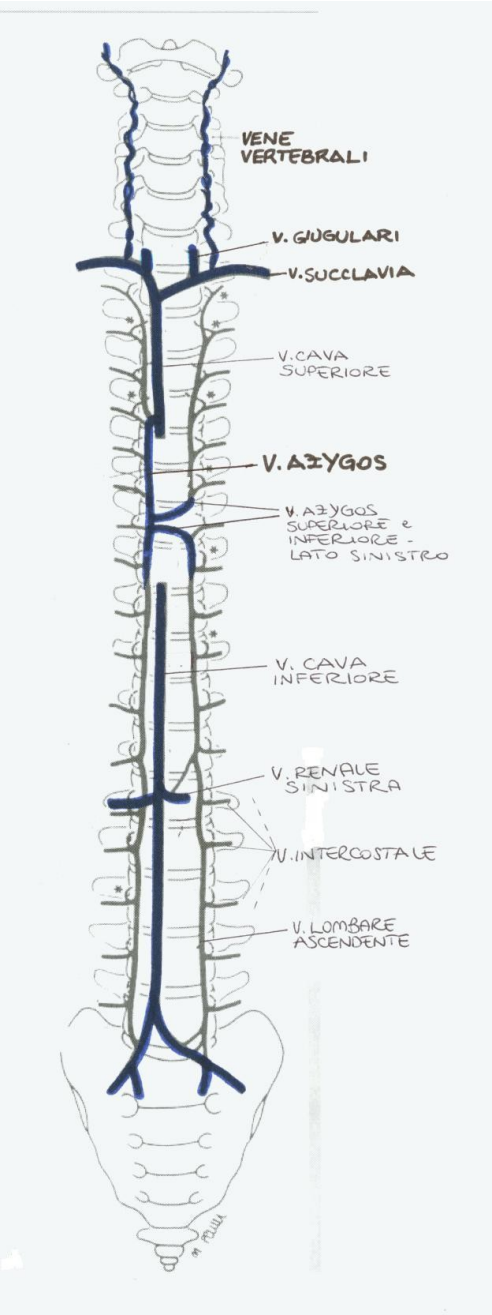
La relazione tra il sistema venoso spinale e la circolazione liquorale è difficile da stabilire, anche se c'è una chiara evidenza che ci sia un riassorbimento di liquor a livello spinale. Una struttura deputata al riassorbimento di liquor è il glomerulo di Manelfe.

Le venule anteriori e posteriori drenano le porzioni corrispondenti delle vertebre e si aprono nel sistema venoso extradurale.

Il sistema epidurale è un lago venoso plessiforme privo di valvole e quindi senza una direzione; crea un bypass cava/cavale. Il plesso ventrale non è dilatabile alle normali pressioni venose. Il sistema dorsale è costituito da piccole venule la cui struttura varia da quelle mediali a quelle laterali e la sua relativa rigidità lo preserva dal divenire un serbatoio per assorbire i cambiamenti acuti di pressione nella sindrome della vena cava inferiore.

Al di sopra della seconda vertebra lombare il sistema venoso spinale e la vena cava non sono più direttamente correlate. Da questo livello la vena cava inizia il suo drenaggio viscerale. La porte inferiore del drenaggio venoso si collega alla vena ileolombare; al di sopra della seconda vertebra lombare il drenaggio venoso è ascendente, aprendosi

nella vena cava inferiore e nel ramo inferiore della vena Azygos. In questo modo la vena renale di sinistra costituisce il punto principale "di regolazione" di questo lato e a seconda delle variazioni essa orienta il flusso caudale o cefalico.

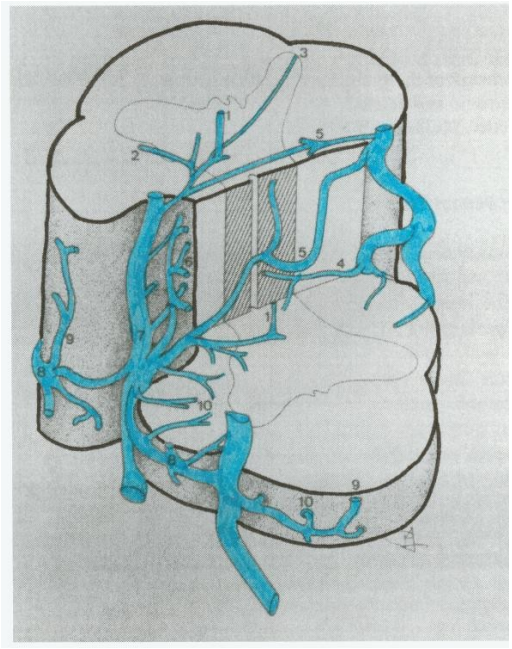


Le vene efferenti extraspinali raccolgono il sangue dalle vene cervicale/intercostale e lombare in un sistema di drenaggio longitudinale collegato al sistema cavale.

In particolare *a livello cervicale* il plesso venoso vertebrale comunica cranialmente col sistema venoso suboccipitale e termina nelle vene giugulari interna e nelle vene cervicali profonde. Queste vene efferenti hanno valvole alla loro giunzione.

A *livello toracico* da D3 a D8 sul lato sinistro le vene sono collegate alla vena emiazygos superiore; sotto D8 esse drenano nell'emiazygos inferiore come si può vedere nella Figura. Dal lato destro invece si collegano alla vena Azygos principale.

A livello lombosacrale la vena lombare ascendente dal lato sinistro può anche collegarsi al sistema Azygos, e può aprirsi nella vena cava inferiore da entrambi i lati. Il sistema è collegato anche con la vena renale di sinistra e la vena del crus. Le vene sacrali convergono nella vena iliaca interna.

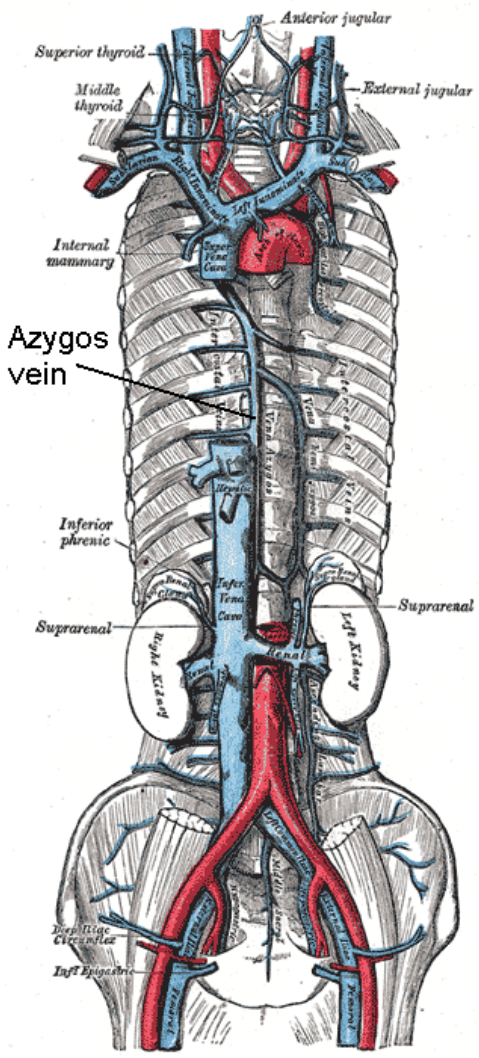


Il sistema venoso mostra un asse ventrale extraspinale pressoché continuo. I fenomeni venosi ipertensivi che interessano successivamente gli spazi venosi extradurali, i nervi spinali e le vene radicolari, sono stati suggeriti per spiegare alcune mielopatie venose, anche se non è stata prodotta nessuna evidenza definitiva a supporto di tale ipotesi.

La vena Azygos decorre sul lato destro della colonna vertebrale toracica e fornisce al sangue un percorso alternativo rispetto alla vena cava inferiore. Trasporta il sangue dalle pareti posteriori del torace e dell'addome alla vena cava superiore e il suo decorso può essere abbastanza variabile. Alcune rare varianti, ad esempio, drenano anche le vene toraciche, le vene bronchiali e anche le vene delle gonadi.

La radice greca "zyg" si riferisce ad una coppia, 'a' è privativo e quindi, "Azygos" significa "spaiati". La vena Azygos è spaiata, non ha vene simmetriche corrispondenti sul lato sinistro del corpo. Mentre dal lato di sinistra ci sono la vena emiazygos e la sua vena accessoria che

sono considerate affluenti della vena Azygos, piuttosto che il suo equivalente dal lato di sinistra.



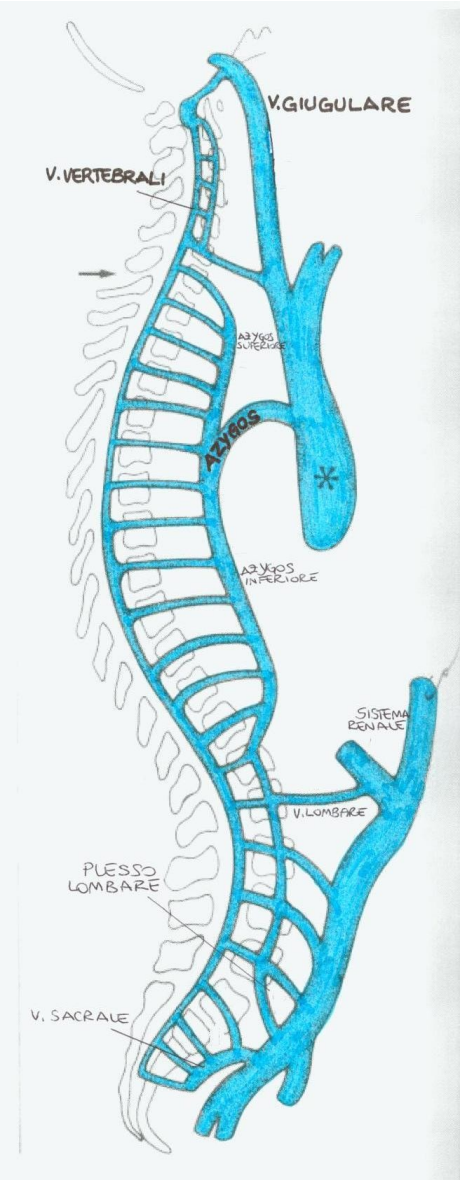
Il sistema Azygos è costituito dalla vena Azygos, dai propri omologhi del lato sinistro, dalla vena emiazygos e dalla vena accessoria dell'emiazygos. Insieme formano un'anastomosi tra la vena cava superiore e la vena cava inferiore.

La vena Azygos è formata dall'unione delle vene ascendenti lombari con le vene sottocostali di destra a livello della 12esima vertebra toracica, risale nel mediastino posteriore e inarcandosi oltre il bronco principale destro alla base del polmone destro si unisce alla vena cava superiore.

Questo "arco della vena Azygos" è un importante punto di riferimento anatomico.

Mentre l'aorta decorre verso il basso con continuità attraverso il mediastino, fornendo sangue agli spazi intercostali, la vena cava è discontinua a livello del cuore e così il sistema venoso Azygos compensa questa carenza della vena cava.

Oltre alla vena emiazygos, sua affluente principale, si immettono in essa anche le vene bronchiali, le vene pericardiche, le vene intercostali posteriori di destra e i plessi venosi vertebrali.



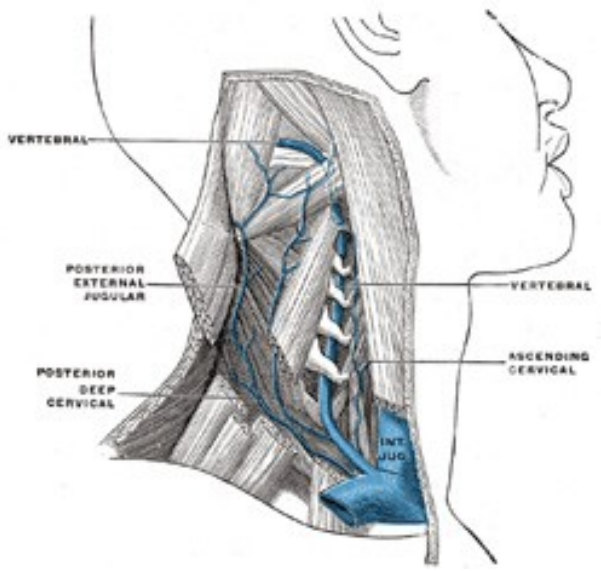
La vena vertebrale si forma nel triangolo suboccipitale da numerosi piccoli affluenti che nascono dai plessi venosi vertebrali interni che provengono dal canale vertebrale sopra l'arco posteriore dell'atlante.

Si uniscono a piccole vene provenienti dai muscoli profondi nella parte superiore del dorso del collo e formano un vaso che entra nel forame del processo trasverso dell'atlante, scende formando un plesso intorno all'arteria vertebrale, nel canale formato dal forame trasverso delle vertebre cervicali.

Questo plesso termina in un unico tronco, che emerge dal forame trasversale della sesta vertebra cervicale, e si apre alla base del collo nella parte posteriore della vena anonima vicino alla sua origine.

La vena vertebrale comunica con il seno trasverso mediante una vena che passa attraverso il canale condiloideo, quando esiste. Esso riceve

rami dalla vena occipitale e dai muscoli prevertebrali, dai plessi venosi vertebrali interno ed esterno, dalle vene vertebrale anteriore e cervicale profonda; vicino alla sua terminazione talvolta si unisce alla prima vena intercostale.

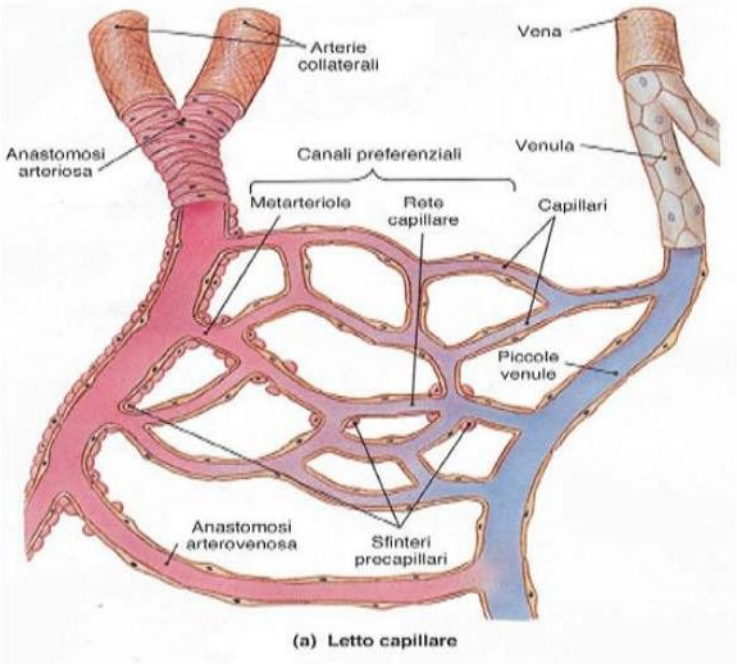


La *vena vertebrale anteriore* origina da un plesso attorno ai processi trasversi delle vertebre cervicali superiori, discende in compagnia con l'arteria cervicale ascendente tra il muscolo scaleno anteriore e il capitis lungo, e si apre nella parte terminale della vena vertebrale.

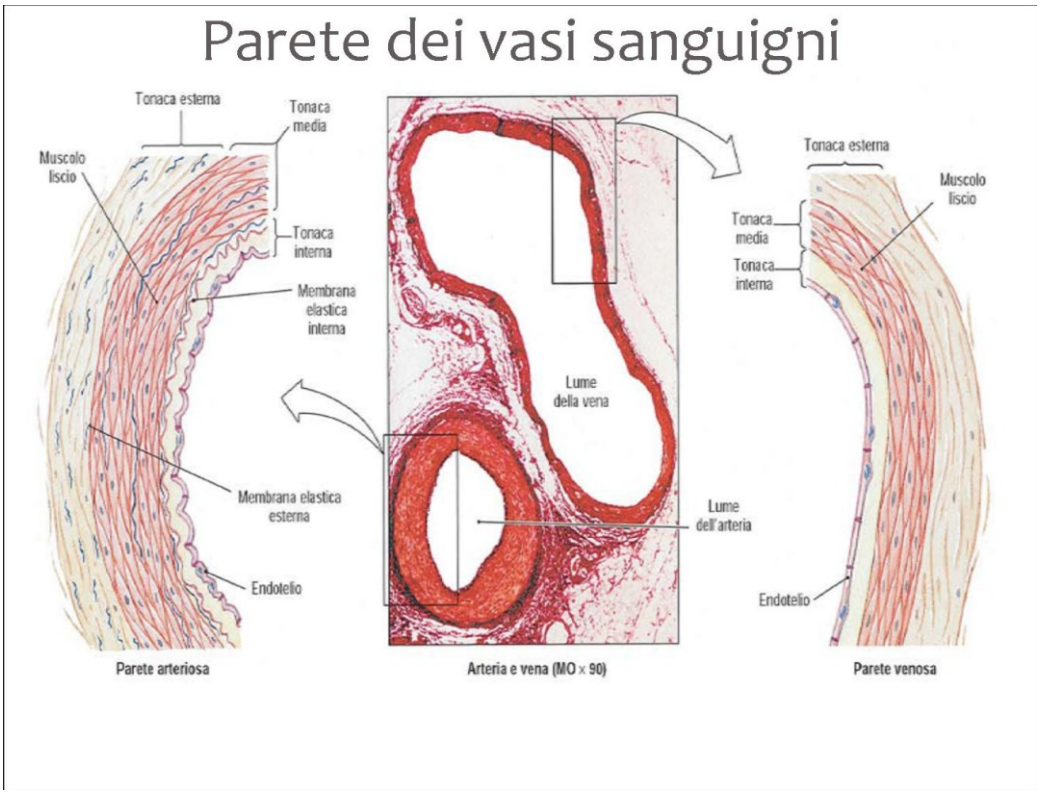
La *vena cervicale profonda* origina nella regione suboccipitale dai rami comunicanti della vena occipitale e da piccole vene dei muscoli posteriori del collo. Riceve affluenti dai plessi circostanti i processi spinosi delle vertebre cervicali, e termina nella parte inferiore della vena vertebrale.

Fisiologia del sistema venoso

Il sistema arterioso e venoso sono in stretta comunicazione tra loro grazie alla fitta rete di capillari: dai capillari arteriosi il sangue passa senza alcuna discontinuità nei capillari venosi (Figura) che confluendo formeranno vene di calibro via via maggiore.



I vasi sanguigni sono costituiti dalla *tonaca intima*, formata dall'endotelio, dal sottostante tessuto connettivo e nelle arterie dalla membrana elastica interna; dalla *tonaca media,* formata da fasci concentrici al lume del vaso e da tessuto muscolare liscio. Nelle vene è la contrazione di questo tessuto che crea una grande variabilità del diametro determina vasocostrizione e vasodilatazione; a differenza delle arterie non possiedono le fibre elastiche che formano la membrana elastica esterna (Figura). Esternamente sono costituiti dalla *tonaca avventizia*, una guaina di tessuto connettivo che circonda il vaso e lo ancora ai tessuti circostanti.



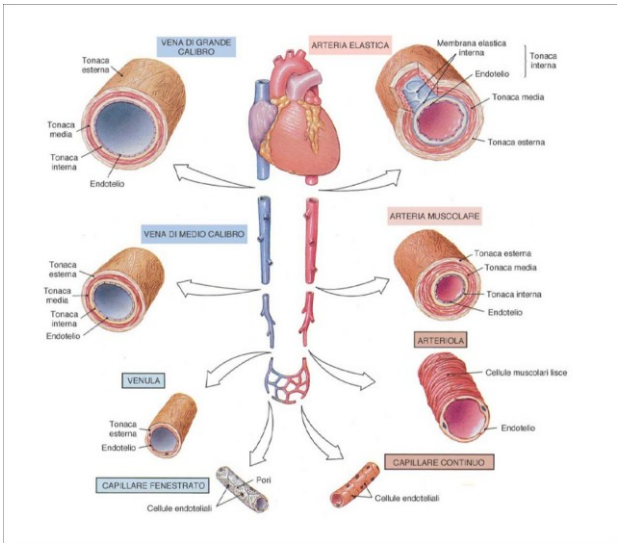
Le pareti delle arterie si contraggono indipendentemente dalla pressione del sangue, per cui in sezione possono apparire più piccole delle vene corrispondenti; inoltre grazie alla parete ben strutturata mantengono una sezione circolare, a differenza delle vene che, sezionate, appaiono invece collassate e con un aspetto schiacciato o distorto.

L'endotelio dell'arteria, quando questa si contrae, si solleva in pieghe, mentre nella vena appare sempre disteso.

Il sistema venoso e quello arterioso comunicano tra loro grazie ai *capillari* che sono gli unici vasi la cui parete consente scambi tra sangue e tessuti circostanti. L'aspetto che presentano è quello di cilindri costituiti dalla sola tonaca intima (endotelio) rivestita esternamente da una membrana basale; hanno un diametro medio che è di circa 8 μm e cioè appena più grande di un globulo rosso.

I capillari sono così numerosi e piccoli che al loro interno il sangue fluisce lentamente: ciò assicura un lungo tempo di "contatto" tra il sangue e le singole cellule.

Il flusso sanguigno attraverso il letto capillare è detto microcircolazione.



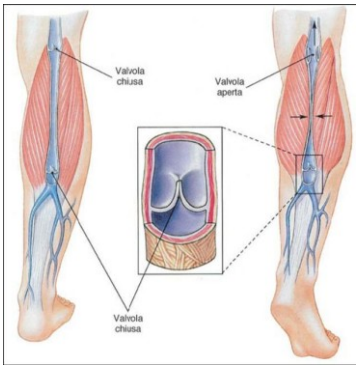
Il sistema arterioso possiede alcuni propri vasi, come ad esempio il tronco polmonare e l'aorta che hanno un diametro di circa 2,5 cm, e si ramificano arrivando a formare oltre 10 miliardi di capillari all'interno degli organi (Figura).

Il sistema venoso è costituito da vasi di dimensioni variabili: dalle vene di grosso calibro, come le vena cava e i suoi rami principali che hanno un diametro anche di 2,5 cm, alle vene di medio calibro con un diametro da 2 a 9 mm, alle venule che sono le vene più piccole e hanno un diametro medio di 20 μm e raccolgono il sangue direttamente dai capillari.

Arterie e vene spesso decorrono le une accanto alle altre, nonché accanto al nervo corrispondente costituendo il *fascio vascolo nervoso*.

In numerosi distretti corporei esistono *due sistemi di vene*, uno *superficiale*, posto subito sotto la cute e facile da reperire e uno *profondo*, posto nello spessore dei tessuti, spesso molto vicino alle strutture ossee.

I due sistemi comunicano ampiamente tra loro e questo è fondamentale per il controllo della temperatura corporea attraverso vasocostrizione e vasodilatazione.

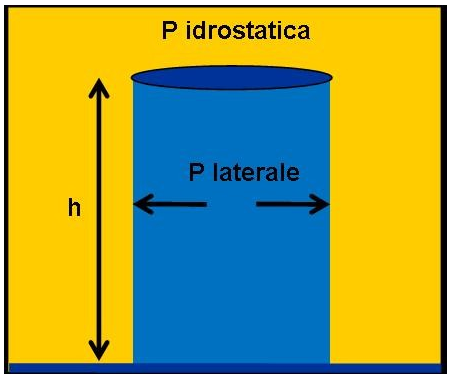


Le vene dell'arto inferiore contengono delle valvole unidirezionali (Figura) formate da pieghe della tonaca intima; esse evitano che il sangue segua la forza di gravità quando la pressione sanguigna è troppo bassa per opporsi.

La fluido-statica e la fluido-dinamica

Consideriamo il sangue all'interno dei vasi come un fluido all'interno di un condotto e in quanto tale sottoposto alle leggi della fluidostatica e della fluidodinamica.

Le leggi che regolano un fluido statico all'interno di un condotto sono *l'Energia Potenziale (EP)* che è data dalla somma della *Pressione Laterale (PL)* o pressione statica e dalla *Pressione Idrostatica (PI)* o energia gravitazionale (Figura).



$$PI = g\ r\ h$$

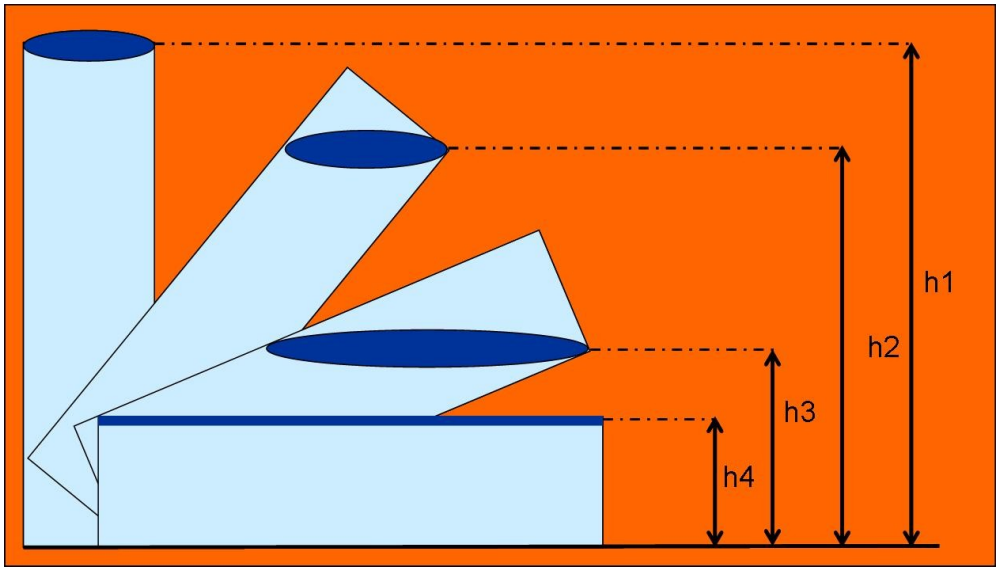
dove g = accelerazione gravitazionale

r = densità del liquido

h = profondità.

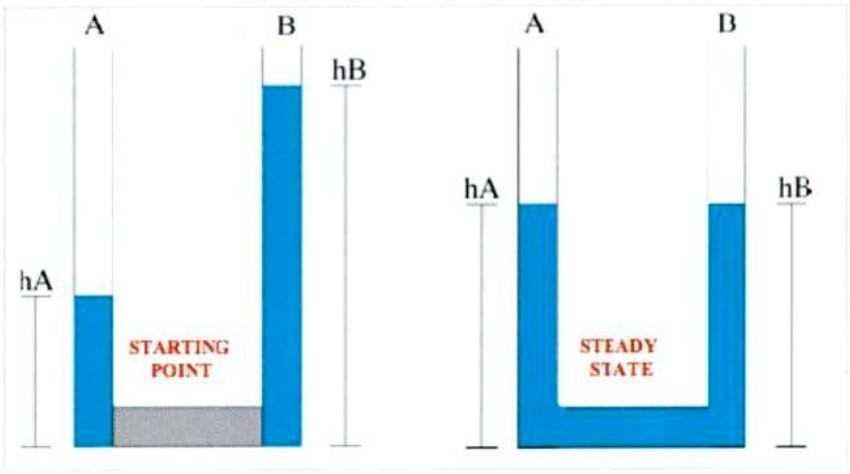
In un fluido in assenza di movimento la PI dipende dall'altezza del fluido all'interno di un condotto, mentre la PL è uguale in tutti i punti. Secondo il *principio zero della termodinamica* non ci sono scambi di energia o di liquidi tra due sistemi o due punti che si trovino allo stesso livello di energia, cioè nel caso in cui PI e PL siano in equilibrio.

È importante considerare che in seguito ad un cambiamento di posizione di questo condotto varia l'altezza e di conseguenza anche la Pressione Idrostatica (Figura) all'interno delle vene in dipendenza dalla posizione del corpo.



In realtà il sangue all'interno dei vasi è un fluido in movimento e il movimento è la risultante di un gradiente energetico indotto da gradienti pressori differenti. Il *secondo principio della termodinamica*

afferma che l'energia è trasmessa spontaneamente da un sistema a più alto livello di energia ad uno a più basso livello energetico e non viceversa (Figura).



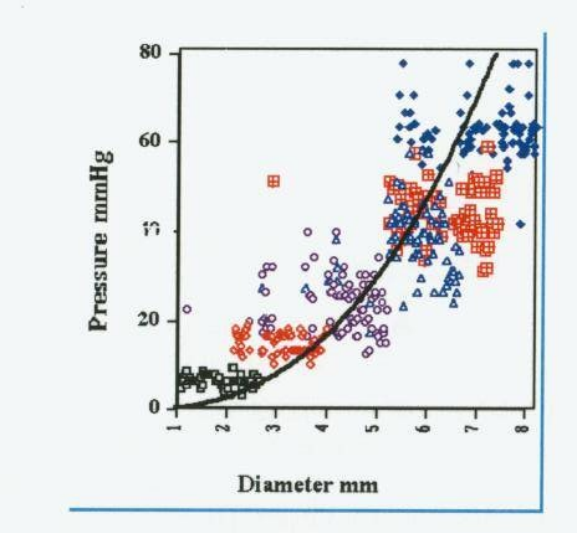
Applicando questo principio alle vene extracraniche, deputate al drenaggio cerebrospinale, si comprende il motivo per cui in posizione ortostatica è favorito il deflusso del sangue verso il cuore. All'interno del cranio c'è una pressione negativa mentre a livello dell'atrio destro la pressione tende a zero e questo crea un gradiente energetico che muove il sangue in direzione cardiopeta.

Ogni condotto reale ha una propria capacità di "accogliere" i fluidi e di mantenere il gradiente nel corso del tempo. Questa capacità dipende dall'elasticità/rigidità, del materiale del vaso, dalla lunghezze e dal raggio del vaso e anche dal grado di sensibilità ed è definita *complianza*.

La complianza rappresenta la pendenza di una curva Volume/Pressione all'interno di un sistema. Un sistema ad alta complianza può ricevere un grande volume di fluido senza subire grandi variazioni di pressione.

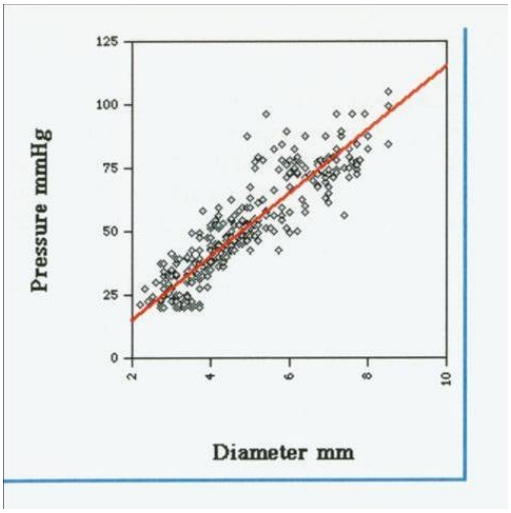
Nel sistema venoso c'è un comportamento diverso quando le vene sono piene e distese dal sangue.

Durante la *fase di riempimento* la relazione tra volume e pressione è caratterizzato da un grande aumento di volume a fronte di una piccola variazione di pressione.



La curva pressione-diametro mostra che nella fase di maggiore riempimento l'aumento di diametro non è proporzionale all'aumento di pressione (Figura).

Durante la *fase di distensione*, che segue quella di riempimento, inizia una relazione di linearità (Figura).



Questa proporzionalità inizia dopo il completamento della fase di riempimento, che nel sistema venoso avviene a circa 20 mmHg.

$$C = dVol/dPres$$

La complianza all'interno di un vaso è data dal rapporto tra (la variazione di volume con la variazione di pressione.

Il comportamento meccanico del materiale sottoposto ad una tensione è descritto dalla Legge di Hooke:

$$\mathbf{F = E * dL}$$

cioè ogni materiale sottoposto ad una forza sviluppa una forza di reazione proporzionale all'allungamento prodotto (dL), con un rapporto lineare, dipendente da una costante (E) caratteristica di ogni materiale e rappresenta la pendenza della retta.

Ci sono altre leggi che regolano l'andamento dei fluidi all'interno di condotti.

Una di queste è la *legge di continuità di Castelli* che sostiene che in tubi con sezioni diverse, la portata di un liquido incomprimibile e non viscoso, è costante:

$$\boxed{A_1\, v_1 \;=\; A_2\, v_2}$$

Questa equazione è detta ***equazione di continuità***.

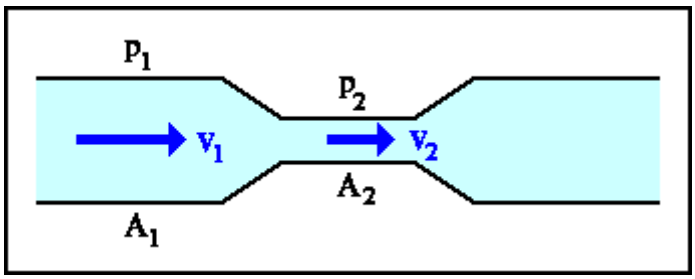
La grandezza Av è detta *portata in volume* Q_v e poichè la velocità varia sulla sezione del condotto, v sarà la velocità media e varrà: Q_v= costante.

$$\boxed{Q_v \;=\; A\, v \;=\; costante}$$

Dall'equazione di continuità, nel caso di fluidi viscosi, si deduce che *in una corrente stazionaria di un fluido incomprimibile la portata in volume ha lo stesso valore in ogni punto del fluido :*

Portata = A1V1 = A2V2

La velocità del flusso è quindi inversamente proporzionale all'area della sezione del condotto (Figura), perciò nei vasi con area minore la velocità del flusso è maggiore.



Il principio di Bernoulli recita che la somma dell'energia potenziale (pressione laterale e idrostatica o gravitazionale) e dell'energia cinetica è costante in ogni punto, in altri termini in un sistema idrostatico, quindi con liquidi a velocità zero, la somma dell'energia potenziale è massima, mentre in un sistema idrodinamico la somma dell'energia potenziale diminuisce proporzionalmente alla velocità.
Quindi nei vasi più piccoli, in cui la velocità per la legge di continuità di Castelli è maggiore, l'energia potenziale e l'energia laterale è minore, in proporzione, il fluido si sposta grazie a un gradiente, dall'area a velocità minore a quella a velocità maggiore.

La legge di Bernoulli crea un effetto di aspirazione chiamato ***effetto Venturi*** e cioè se la velocità di un fluido aumenta, la pressione diminuisce.
Essendo entrambe le sezioni alla stessa quota l'equazione di Bernoulli non contiene il termine $\rho g y$ e diventa :

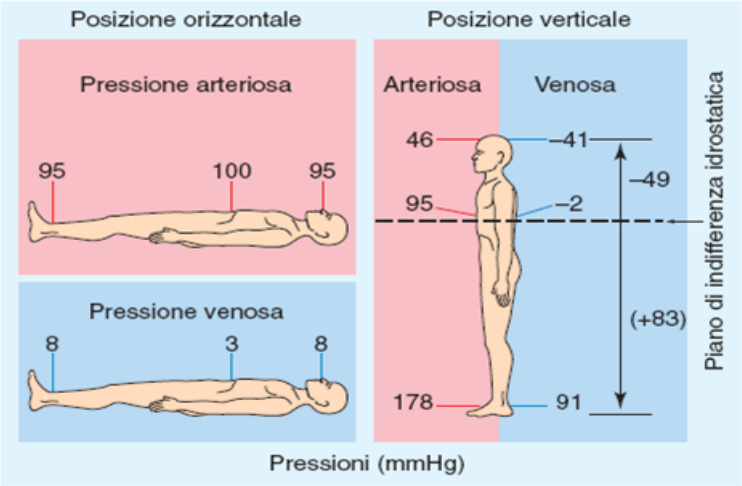
$$p + \frac{1}{2}\rho v^2 = costante$$

Tenendo presente che per il flusso di un fluido vale anche l'equazione di continuità, essendo il prodotto AV costante, si avrà che ad una diminuzione della sezione corrisponde un aumento delle velocità ; tale aumento di velocità nella strozzatura, poiché la somma dei termini nell'equazione sopra deve anch'essa rimanere costante, si traduce in una diminuzione della pressione nella zona a sezione ridotta del tubo.

Le leggi espresse valgono per fluidi e condotti "ideali", mentre il sangue è un fluido con *proprietà elastico-viscose* e le pareti dei vasi sanguigni esercitano una resistenza all'attrito prodotto dal contatto con il sangue circolatorio.

Il flusso del sangue è per la maggior parte laminare, ma in determinate circostanze diventa turbolento o completamente irregolare. In particolare questo accade ai vasi affluenti che formano continuamente dei vortici.

I vasi e il flusso di sangue si trovano all'interno di un organismo straordinariamente complesso ed è necessario considerare che può assumere diverse posizioni, in particolare orizzontale e verticale. In posizione ortostatica si verificano una serie di peculiari fenomeni: aumento della *Pressione Idrostatica,* il sangue tende a spostarsi verso il basso, si ha una diminuzione transiente della pressione arteriosa media (a livello delle carotidi), a livello degli arti inferiori la caratteristica distensibilità venosa dà origine a un collasso venoso caratterizzato da un minor ritorno venoso al cuore, una maggiore filtrazione di liquidi dai capillari ,tutto ciò si evidenzia da un punto di vista clinico con gonfiore alle gambe (Figura).



Il corpo umano è tuttavia una macchina perfetta con incredibili meccanismi di compenso,ogni movimento o contrazione muscolare (pompa muscolare scheletrica)comprime una vena e spinge il sangue verso l'alto,contro la forza di gravità. Se la forma è l'immagine della funzione la presenza delle valvole disegna un'architettura compartimentale del condotto che ha ovviamente un razionale:il peso della massa ematica viene suddiviso in vari compartimenti che permettono la progressione del sangue verso l'alto ma non il suo reflusso. Per le vene di grosso calibro, in cui non vi sono valvole, il sangue è spinto verso il cuore grazie alla pompa toracoaddominale. Infine come ulteriore fenomeno per controbilanciare il collasso venoso interviene il cuore che aumenta la frequenza e la gittata cardiaca.

3. Circoli collaterali venosi extra-cerebrali

Ostacoli significativi a livello dei principali collettori di scarico venoso determinano condizioni legate sia “all'ingorgo” dei vasi collaterali a quelli ostruiti, sia al flusso retrogrado da strutture non continenti o comunque alterate da un punto di vista anatomico tanto da determinare alterazioni funzionali.

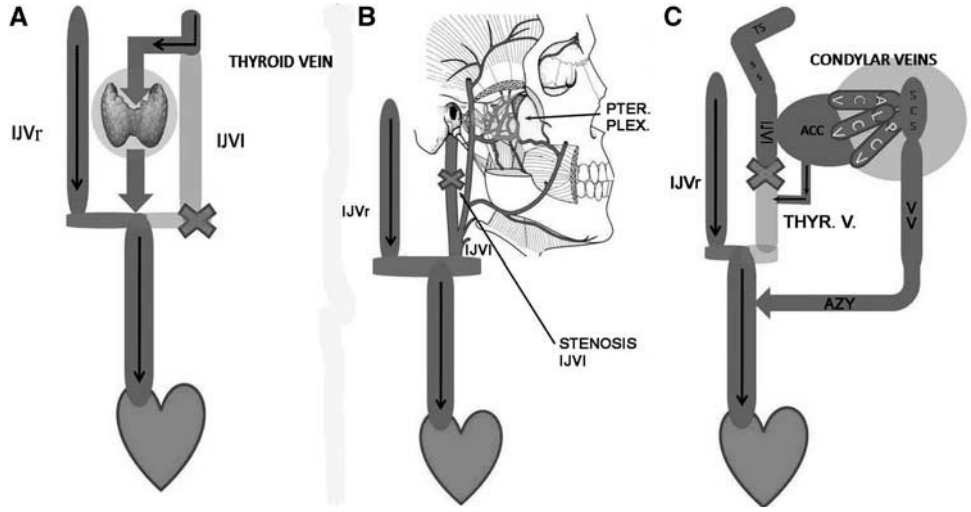
Questi fenomeni sono stati descritti come conseguenza di un'ostruzione a livello delle vene iliache nella malattia venosa cronica ostruttiva e a seguito di un blocco a livello della vena cava inferiore nella sindrome primaria di Budd-Chiari.[8-10]

Analogamente, quando le principali vie di deflusso venoso dal sistema nervoso centrale sono bloccate, come avviene nella CCSVI, si ha l’apertura di circoli venosi sostitutivi che hanno lo scopo di aggirare l’ostacolo, creando così un bypass anatomico chiamato circolo collaterale.[11-12]

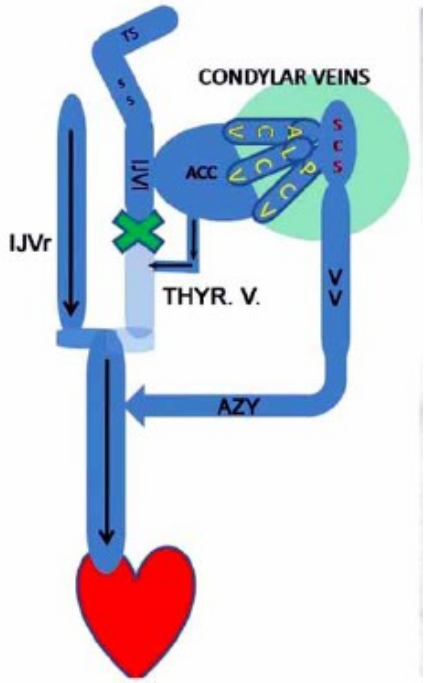
Tale derivazione è auspicabile poiché oltrepassa le vene bloccate e in tal modo riduce la resistenza al drenaggio; il sangue scorre in tali circoli collaterali grazie all’effetto della pressione cardiaca distale residua e dell’aspirazione prossimale toraco-addominale.[13]

L’apertura di anastomosi extracraniche di drenaggio è raffigurata nelle immagini vascolari nella CCSVI – Figura.
La circolazione collaterale previene l’edema cerebrale e l’ipertensione endocranica,[12, 14] e assicura un corretto, seppur più lento, e quindi insufficiente, drenaggio venoso.
Tale aumento del tempo di transito è confermato anche nelle zone di parenchima cerebrale apparentemente normali[15] dagli studi di Risonanza Magnetica perfusionale.

Le vie collaterali principali che vengono attivate in corso di CCSVI sono le vene tiroidee, il plesso pterigoideo e il sistema venoso condilare (Figura – rispettivamente in a, b, c)[13] mentre in determinate situazioni possono diventare utili percorsi alternativi il seno cavernoso occipitale e l’anastomosi tra la vena emiazygos-lombare con la vena renale sinistra.



Batson[14, 16] descrisse vasi di connessione fra le vene intra ed extracraniche alla base del cranio come un singolo largo plesso venoso, e possono essere descritte nel seguente modo:



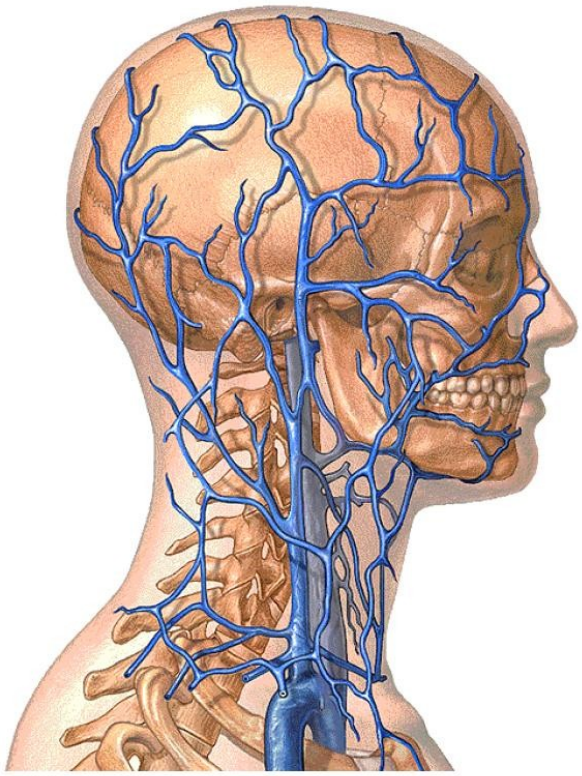
1. Il plesso venoso suboccipitale rappresenta l'inizio craniale del plesso venoso esterno tra i muscoli dorsali, è connesso ai seni sigmoidei attraverso la mastoide e gli emissari condilari.
2. Il plesso vertebrale interno posteriore riceve sangue dal seno occipitale e quindi dalla confluenza dei seni.[17]

Quest' ultima è spesso plessiforme e asimmetrica e si può notare che quando un seno laterale è ristretto o assente, il seno occipitale è più largo del normale.[16-17]

3. Il plesso vertebrale interno anteriore è una continuazione del plesso basale, che si trova sul clivo e connette i seni petrosi inferiori ai seni cavernosi.
4. Il plesso vertebrale esterno anteriore è la continuazione del largo plesso pterigoideo, che riceve sangue dai seni cavernosi.

Non va trascurato l'esame dei plessi venosi faringei che possono essere importanti nella regione anteriore; comunicano con il seno venoso intracranico attraverso il plesso venoso pterigoideo, e drenano nella vena giugulare interna e/o nel plesso venoso laringeo e tracheale.

Oltre a questi percorsi così diversificati, le vie di deflusso dei plessi vertebrali possono essere così riassunti: 1. nell'area toracolombare, il deflusso dai plessi vertebrali si trova sulla via del sistema lombare-emiAzygos, che forma anche un canale collaterale tra la vena cava inferiore e superiore. Le valvole nel sistema Azygos sono rudimentali e non funzionanti.



2. Nei plessi vertebrali dell'area cervicale, oltre la vena giugulare interna presente su entrambi i lati, vi sono le vene cervicali profonde, localizzate posteriormente, tra i muscoli, e inoltre la vena vertebrale che passa attraverso il processo trasverso della vertebra cervicale e sottocute la vena giugulare esterna.[16]

Queste vene si collegano alla vena succlavia e alle vene giugulari interne che unendosi formano la vena brachiocefalica.

L'importanza dello shunt dipende dal sovraccarico del volume di sangue che viene deviato, dal punto di partenza e di termine della deviazione. Le deviazioni devono essere dirette verso l'esterno, ma nel caso della CCSVI c'è in reflusso in direzione centripeta.

Le principali vene cerebrali profonde, il seno trasverso, le vene giugulari interne, le vene vertebrali e la vena Azygos vengono indagate con l'EcoColor Doppler e la venografia selettiva in caso di CCSVI. Da queste indagini diagnostiche emerge la presenza di

percorsi collaterali che il sangue utilizza quando incontra un ostacolo lungo le principali vie di drenaggio extracraniche, in alcuni casi tali vie permettono di evitare condizioni di ipertensione endocranica.. Di seguito sono descritte le principali deviazioni sostitutive attivate in corso di CCSVI.

Seno cavernoso suboccipitale e le vena condilare

Il seno cavernoso sub occipitale è una struttura che circonda l'arteria carotide interna, anatomicamente è l'analogo del plesso venoso vertebrale che circonda la porzione orizzontale dell'arteria vertebrale alla base del cranio.

Il seno cavernoso sub occipitale è connesso alle seguenti strutture venose[18-19]: la vena condilare anteriore, la vena condilare posteriore, la vena condilare laterale, il plesso venoso vertebrale anteriore interno e il plesso vertebrale artero-venoso che circonda il porzione vertebrale dell'arteria vertebrale, e il plesso venoso vertebrale interno. Questo seno è un tratto di deflusso importante del sistema venoso vertebrale, può giocare un ruolo importante nella malattia ostruttiva, connette indirettamente il plesso venoso vertebrale interno ai seni venosi durali della base del cranio. Le vene condilari anteriore e posteriore rappresentano la prima un plesso venoso del canale ipoglosso che drena attraverso il canale ipoglosso; la seconda è un emissario che drena il canale condilare posteriore. Le vene condilari anteriore, posteriore e laterale sono connesse a entrambi i bulbi giugulari e al seno cavernoso sub occipitale. Si può notare che la vena condilare anteriore è connessa al seno cavernoso sub occipitale attraverso il seno marginale, che a sua volta, in alcuni casi, forma un ponte tra la vena condilare anteriore e la vena sub occipitale. Le vene condilari anteriore e laterale comunicano tra loro a livello dell'orifizio esterno

del dotto ipoglosso; questo punto di unione veniva chiamato il "confluente condilare anteriore". Katsuta *et al.* hanno descritto una confluenza venosa all'estremità inferiore dei seni petrosi inferiori che drenano nella parte mediale del bulbo giugulare, chiamando questo la "confluenza petrosa".[20]

I seni petrosi inferiori sono connessi alla porzione antero-mediale del bulbo giugulare, mentre la vena condilare anteriore comunica con la porzione posteromediale del bulbo giugulare. La confluenza petrosa e il confluente condilare anteriore possono quindi rappresentare la stessa struttura o essere collocate nelle strette vicinanze. La vena condilare posteriore è connessa con la parte postero mediale del bulbo giugulare e con la parte supero posteriore del seno cavernoso sub occipitale.

Le connessioni craniali del plesso venoso vertebrale anteriore interno, insieme alla vena condilare anteriore possono prestarsi come via di uscita craniale per il ritorno venoso toracico e addominale quando la pressione toracica e addominale sono entrambe aumentate. E' necessario sempre tenere presente che il sangue venoso dal plesso venoso vertebrale anteriore interno drena nella vena oftalmica superiore e nel seno cavernoso attraverso il plesso basilare e i seni petrosi inferiori e quindi termina nel plesso pterigoideo e nella vene facciali.

Il compartimento dell'asse neurale extra durale contiene un insieme di vene che si estende dall'oftalmica alle coccigee e offre numerose anastomosi venosi longitudinali e trasverse. Nella regione cranio cervicale il plesso basilare, i seni petrosi inferiori e le vene condilari anteriori rappresentano gli elementi venosi di questo compartimento dell'asse neurale extra durale.[12]

Confluente condilare anteriore

Questo confluente venoso è localizzato fuori dal cranio di fronte all'apertura del canale ipoglosso.[21]

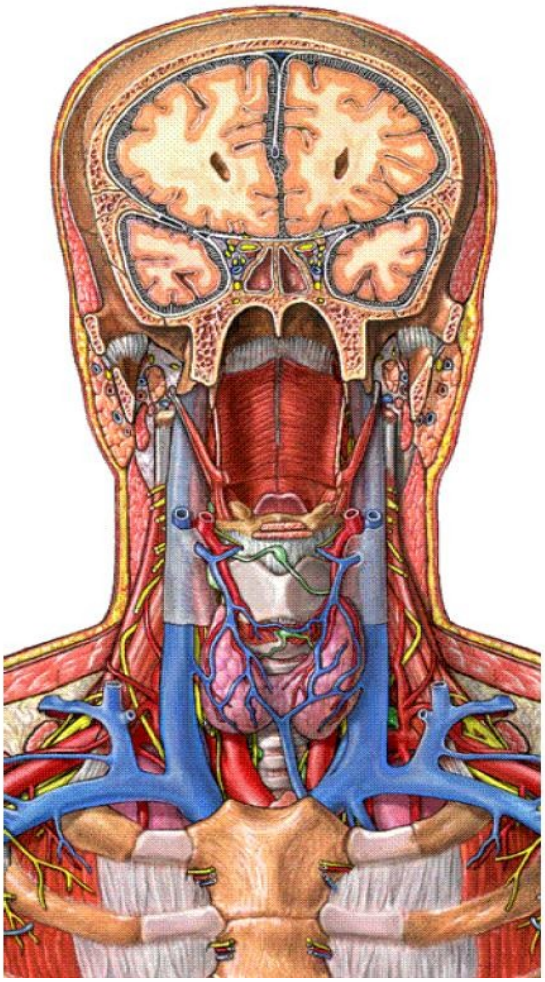
Nelle immagini di venografia in Risonanza Magnetica la misura del confluente condilare anteriore varia tra 3 a 5 mm nella visione anteriore e approssimativamente 2 mm nella sua estensione ventro dorsale. Le vene seguenti contribuiscono regolarmente a formare il confluente condilare anteriore: 1- la vena condilare anteriore; 2 – una o più diramazioni derivano dalla vena giugulare interna o dal suo bulbo; 3 – la vena condilare laterale talvolta insorge da una o più diramazioni che provengono dalla vena giugulare interna o dal suo bulbo; 4 – anastomosi con i seni petrosi inferiori ad una distanza variabile dalla sua terminazione nella vena giugulare interna; 5 – diramazioni dal plesso venoso dell'arteria carotide interna che corrisponde alla vena petro-occipitale inferiore di Trolard che decorre fuori dal cranio lungo la sutura petro-occipitale e 6 – diramazioni dal plesso venoso prevertebrale che si trovano sulla membrana atlanto-occipitale interiore.[21-22]

Le numerose anastomosi del confluente condilare anteriore lo rendono un incrocio tra il seno cavernoso, i seni venosi durali della fossa posteriore e le vie di deflusso cervicali posteriori. Tutti i maggiori rami del confluente condilare anteriore e le vie di deflusso del sistema venoso cerebrale si rilevano nelle immagini di flebografia.

Plesso pterigoideo

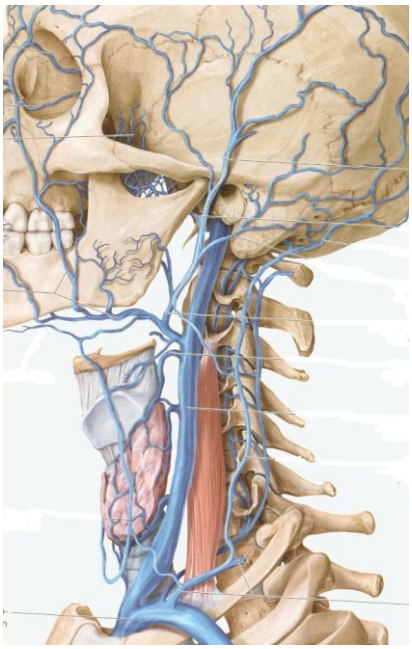
Questo plesso venoso si trova all'esterno e in parte all'interno del muscolo pterigoideo esterno. I suoi emissari corrispondono alle diramazioni delle tre parti dell'arteria mascellare, anche se l'area drenata è un po' più piccola di quella alimentata dall'arteria. Il sangue

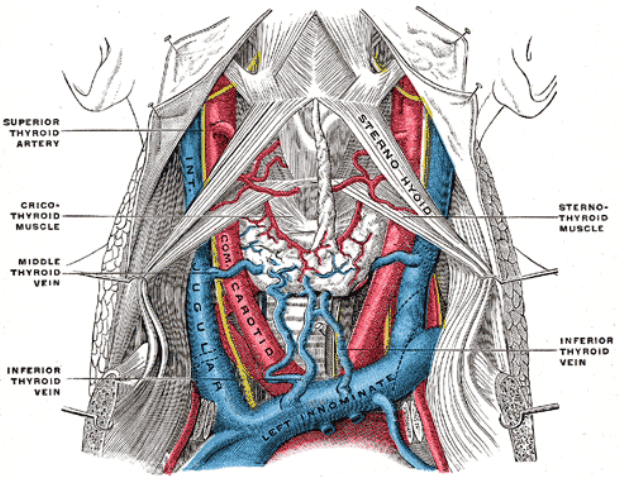
dalla periferia dell'ultima area drenata defluisce attraverso altre vie, come ad esempio le vene faciali. Il plesso pterigoideo comunica anche con la vena faciale attraverso la vena faciale profonda, con il seno cavernoso attraverso una o più delle principali vene emissarie che passano attraverso il forame ovale e con la vena oftalmica inferiore che passa attraverso la fessura orbitale inferiore. Il plesso pterigoideo oltre a drenare queste aree, grazie alla corta ma ampia vena mascellare che decorre tra la mandibola e il legamento sfenomandibolare si unisce alla vena temporale superficiale per formare poi la vena retro mandibolare. Il plesso può essere difficile da trovare nel cadavere quando è vuoto di sangue, ma in un soggetto vivo è una struttura che molto spesso è chiaramente riconoscibile.[12]



Le vene tiroidee superiore, media e inferiore drenano i rispettivi lobi tiroidei. Le vene tiroidee superiore e media drenano all'interno della vena giugulare interna (IJV), mentre la tiroidea inferiore drena nel tronco brachiocefalico.

Tale circolo collaterale si attiva quando si verifica l'ostruzione cronica delle IJVs[23] e permette di superare la stenosi del tratto distale delle IJVs convogliando il sangue all'interno del tronco brachicefalico.





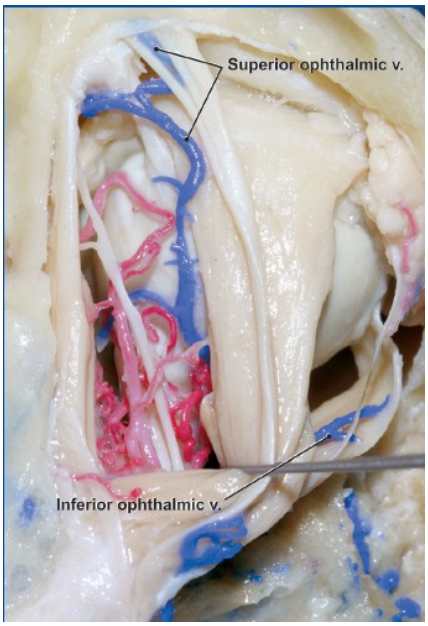
Il sistema venoso orbitarlo è complesso e molto variabile. Nell'orbita, al contrario della altre parti del corpo, non c'è una corrispondenza diretta tra arterie e vene, eccetto la vena oftalmica superiore che ha qualche corrispondenza con l'arteria oftalmica. Le vene oftalmiche infatti hanno un'alta variabilità, un pattern non costante e la presenza di numerose reti venose. Questa alta variabilità è stata oggetto di dibattito che riguardava in particolare il numero, i nomi e lo schema. Si possono quindi distinguere le vene dell'orbita in vene principali e vene incostanti.[24]

Le vene principali sono la vena oftalmica superiore e l'oftalmica inferiore. La prima è la più grande vena orbitaria ed è la principale via di scarico a livello dell'orbita. la vena oftalmica superiore si forma a livello della porzione anteriore dell'angolo superomediale del margine

dell'orbita dall'unione di due vene, la supraorbitaria e l'angolare, appena dietro alla troclea.[25]

Essa decorre posteriormente insieme all'arteria oftalmica e lascia l'orbita attraverso la fessura orbitale superiore per confluire nel seno cavernoso. Quindi, come l'arteria oftalmica, il suo decorso intraorbitario può essere diviso in tre parti: la prima inizia dal punto in cui entra nell'orbita fino a quando incrocia il nervo ottico, la seconda parte è aderente ad nervo ottico durante la curva sopra o sotto ad esso, e la terza parte è quello in cui il vaso si allontana dal nervo ottico e si porta avanti sopra il retto mediale e sotto l'obliquo superiore, fino a raggiungere la parete mediale dell'orbita vicino al forame etmoidale anteriore.[24]

Le vene affluenti principali sono la palpebrale superiore, il vortice superiore, l'etmoidale anteriore, la lacrimale, la vena centrale della retina, la muscolare e l'oftalmica inferiore.



La vena oftalmica inferiore è la seconda vena principale e origina solitamente dalla parte anteriore mediale del pavimento dell'orbita, da una rete venosa che drena la palpebra inferiore, la regione del sacco lacrimale, le vene del vortice inferiore e il muscolo retto inferiore e obliquo.

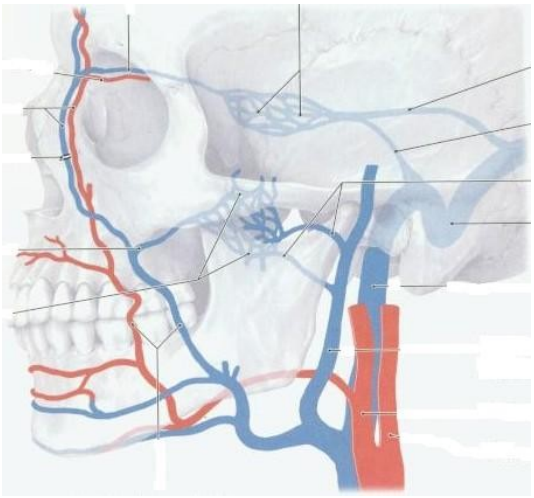
In molti casi le vene decorrono posteriormente, vicino al pavimento dell'orbita sulla superficie del muscolo retto inferiore fino a

raggiungere o la vena oftalmica superiore o direttamente il seno cavernoso.

Tra le vene oftalmiche incostanti vi sono la vena oftalmica centrale, la vena oftalmica mediale, le vene collaterali.

La vena oftalmica centrale drena la rete inferiore e decorre posteriormente sopra il retto inferiore e tra la vena oftalmica superiore e inferiore. Alcuni la considerano come una seconda vena oftalmica inferiore poiché è connessa con quest'ultima attraverso dei collaterali. È connessa con la vena oftalmica superiore.[26]

La vena oftalmica mediale nasce dalla vena angolare o dalla parte anteriore della vena oftalmica superiore e decorre indietro lungo il tetto dell'orbita e la parete mediale – vedi Figura - e entra nel seno cavernoso.



Le vene collaterali essenzialmente connettono il sistema venoso superiore al sistema venoso inferiore.

Sono state classificate nei quattro tipi seguenti: la vena collaterale anteriore, la collaterale mediale, la collaterale laterale e la collaterale posteriore.

4. L'insufficienza venosa cerebrospinale cronica (CCSVI)

Cenni storici

Numerosi studiosi, nel corso degli anni, a partire dalla fine del 1800 con Charcot e con Cruveilhier, hanno cercato di investigare e descrivere un'associazione tra Sclerosi Multipla e sistema venoso.

Infatti fu Charcot che nel 1863 ha descritto un ostruzione vascolare nella SM[27] nel Traite de medicine Paris, Masson sosteneva che"*frequentemente si rinviene nel centro della placca una vena con la parete alterata"*. E nello stesso anno anche Rindfleisch conferma di aver notato un vaso ingorgo nel centro di una placca.[28]

In seguito, nel 1903, Borst scrisse *Die multiple sklerose des zentralnervensystems*.

Nel 1935 Tracy Putnam cercò di ricreare un modello di malattia sperimentale legando le vene cerebro-efferenti di alcuni cani a livello dei segmenti extracranici ed extravertebrali. Simulò dunque un modello di ostruzione al drenaggio venoso e attendendo oltre dieci mesi vide svilupparsi placche di demielinizzazione verosimilmente compatibili con quelle della Sclerosi Multipla. Al termine dell'articolo *Studies in multiple sclerosis: encephalitis and sclerotic plaques produced by venular obstruction* pubblicato negli *Archives of Neurology and Psychiatry* e commentava che *"l'ostruzione venosa è l'elemento essenziale che precede la formazione delle tipiche placche"*.

Sempre Putnam qualche anno dopo, nel 1939, scrive *Evidences of vascular occlusion in multiple sclerosis and encephalomyelitis*.

Nel 1953 è Corday che per primo negli *Archive of Neurology and Psychiatry* parla di *Insufficienza venosa cerebrale*.

Altro scienziato a dare un contributo importante in questa direzione fu Torben Fog che scrisse nel 1948 *Rygmarvens patologiske anatomi. Munkgaards*, nel 1963 *On the vessel-plaue relations in the brain in multiple sclerosis*. Nel 1965 scrisse che *"in tutti i pazienti le lesioni si diffondevano controcorrente rispetto al normale senso della circolazione venosa cerebrale"*.

Nel 1980, Schelling era convinto ci fosse una caratteristica meccanica significativa correlata al fatto che il danno vascolare segue un percorso opposto al flusso.[29]

Egli riassume i suoi risultati da una serie di studi su cervelli di cadavere come "una trentina di placche ha evidenziato che essi hanno sicuramente seguito il decorso delle vene, quindi è l'andamento e le dimensioni delle vene a determinare il decorso, la forma e le dimensione delle placche."[30]

Dopo circa novant'anni da Charcot, nel 1981, sono Allen e Ingrid che annotano, nel libro "The pathology of multiple sclerosis - fact, fiction and hypothesis" che *"sulla faccia mediale dell'emisfero cerebrale si notano numerose placche con una vena centrale che si disseminano partendo dal ventricolo laterale e dal corpo calloso... Le vene hanno un diametro almeno tre volte più grande della norma. Un dettaglio reminescente della prima documentazione di Charcot sulla sclerosi multipla cerebrale…"*.

Qualche anno dopo, nel 1988, è Adams che scrive nel JNNP che *"le pareti delle vene cerebrali e i tessuti perivenosi presentano i segni caratteristici della stasi venosa cronica"*, scrive che *"l'evidenza maggiore si rinviene nella sostanza grigia sottocorticale"* e che *"è una parte negletta della patologia della SM"*.

In seguito, nel 2006, è Paolo Zamboni che descrive nel *Journal of Royal Society of Medicine* l'analogia tra l'insufficienza venosa degli arti inferiori e l'insufficienza venosa cerebrospinale.

Da allora altri studi hanno cercato di capire la relazione tra Sclerosi Multipla e insufficienza venosa proprio perché numerose evidenze smentiscono un semplice nesso di casualità ed inducono invece a pensare che questi due fenomeni siano inevitabilmente legati.

Il possibile quadro clinico

L'insufficiente drenaggio cerebrospinale comporta segni e sintomi spesso presenti nei pazienti con Sclerosi Multipla.

Il sintomo più comune, presente in quasi il 90% dei pazienti con SM, è la fatica;[31] è considerato il sintomo più disabilitante per questi malati, più dell'ipostenia, della spasticità, dei problemi motori o dell'incontinenza urinaria. È definita come "la mancanza soggettiva di energia fisica o mentale". Interferisce con le normali attività quotidiane così come con quelle lavorative o di svago,[32] e ciò è il motivo principale del precoce isolamento.[33]

Altri sintomi riguardano alterazioni del sonno con un riposo notturno raramente riposante, con frequenti risvegli, spesso causati dalla comparsa di cefalea. Molti dei pazienti riferiscono di riuscire ad avere un migliore riposo notturno mantenendo posizioni del corpo o del collo obbligate.

Veauthier et al. hanno condotto uno studio su una coorte numerosa di pazienti affetti da SM e hanno osservato che alterazioni del sonno significative, che possono causare una stanchezza diurna prolungata, sono frequenti (74%), che tutti i pazienti con forma secondariamente progressiva soffrono di importanti disturbi del sonno, che il 96% dei

pazienti con SM che percepiscono fatica hanno anche disturbi del sonno e inoltre che le alterazioni del sonno sono predittive dello sviliuppo di fatica.[31]

Nonostante molti autori abbiano studiato l'origine della fatica nella SM correlandola con la disabilità neurologica[34], con il livello di citochine pro infiammatorie[35] o con l'iperattivazione dell'asse ormonale ipotalamo-ipofisi-surrene[36], nessuno è riuscito ancora a determinarne la causa.

Altro sintomo frequentemente presente in questi malati è la depressione del tono dell'umore; gli studi di Veauthier et al., correlano la fatica alla depressione e la depressione ai disturbi del sonno, ma questa correlazione non sembra a loro avviso suggerire un rapporto di causalità.[31]

Altro sintomo spesso presente nei pazienti con SM è la cefalea, fortemente invalidante e spesso sottostimata; è interessante osservare che in alcuni casi è concomitante alle ricadute della malattia. Segno peculiare è il fatto che questa cefalea peggiora in posizione supina, questo permette di fare diagnosi differenziale con le cefalee muscolo-tensive che invece trovano giovamento in tale posizione.

La posizione supina è la posizione in cui fisiologicamente le vene giugulari rappresentano la principale via di scarico dal cranio, in posizione ortostatica invece le vene vertebrali sono i condotti deputati al deflusso venoso. Questo è il razionale per cui in posizione sdraiata la cefalea peggiora nei pazienti che presentino un'alterazione a carico delle giugulari tale da alterare il drenaggio venoso cerebrale.

Il paziente può altresì notare disturbi che riguardano la memoria, nello specifico si altera la memoria di lavoro cui consegue una limitata capacità di memorizzazione, di elaborazione e di manipolazione delle informazioni. L'alterazione della memoria di lavoro può influenzare la

capacità di codificare le informazioni appena acquisite nella memoria a lungo termine. Spesso è presente già all'esordio della SM e affligge poi il 30-70% dei malati con SM nel corso della vita.

E'molto interessante osservare come le condizioni climatiche possano influenzare l'andamento della malattia; si riscontra un peggioramento dei sintomi neurologici che erano già presenti quando aumenta la temperatura corporea e la temperatura ambientale.

La diagnosi

La diagnosi di CCSVI viene fatta studiando l'emodinamica venosa cerebrospinale e lo strumento più idoneo a questo scopo è l'Eco Color Doppler (ECD) extra e transcranico (transcranial colour coded Doppler sonography -TCCS).

L'ECD studia le vene giugulari interne (IJVs) e le vene vertebrali (VV) a livello del collo e le vene cerebrali profonde (DCV) a livello intracranico.

Conoscendo i meccanismi che determinano il drenaggio venoso cerebrospinale vengono considerati una serie di parametri emodinamici riproducibili per valutare se è fisiologico o meno il flusso in uscita dal cervello, relazionato ai normali atti respiratori e alle diverse posture.

Lo studio delle vene del collo serve per valutare i problemi emodinamici delle IJVs e delle vene vertebrali e le anomalie B-mode delle vene giugulari che spesso sono la causa dei problemi emodinamici di reflusso o blocco del flusso.

Tali anomalie possono essere rilevate con sonda lineare LA 7-10 MHz e con sonda Microconvex CA 5-8 MHz. La prima consente una più definita qualità dell'immagine e della direzione del flusso, mentre la

seconda offre una visione più panoramica, in particolare nel tratto prossimale della vena giugulare. È importante avere una sonda che esplora questo tratto perché è questa la zona in cui si rileva la maggioranza delle malformazioni valvolari nella CCSVI.[37]

Le vene vertebrali, connesse al sistema Azygos, vengono analizzate con l'Eco Color Doppler solo da un punto di vista emodinamico. Il loro studio suggerisce una possibile patologia malformativa a livello del sistema Azygos, dal momento che quest'ultimo si trova a livello del torace e non è quindi esplorabile tramite ecografia.

Il flusso intracranico è monodirezionale,[38-41] a bassa velocità e con un basso indice di resistenza. Per studiare il flusso intracranico viene utilizzata una finestra ossea transcranica a livello condilare.

I problemi emodinamici delle DCV e dei Seni Cerebrali possono essere analizzati con sonda PA 3-5 MHz tramite la tecnologia Esaote QDP (Quality Doppler Profiles), che analizza con una visione tridimensionale il profilo Doppler di diversi flussi acquisiti contemporaneamente mediante tecnica Multigate e gli spettri sono elaborati e presentati per evidenziare la direzione di flusso in tempo reale (algoritmo DIR).

Grazie alle proprie caratteristiche, la funzione QDP DIR, rispetto agli approcci standard permette il rilevamento della direzione di flusso più velocemente e in modo più affidabile, rendendo così possibile la valutazione del reflusso o del flusso normale in grandi coorti di pazienti.[42]

L'eziopatogenesi malformativa venosa della CCSVI

Il primo studio open-label endovascolare eseguito nel 2009[43] ha dato la possibilità di descrivere diversi tipi di malformazione da un punto di vista morfologico: l'annulus definito come una stenosi significativa della circonferenza dell'intera parete venosa; il setto/valvola riferito ad una malformazione dell'apparato valvolare che determina ostacoli significativi al flusso a livello della giunzione delle IJVs con il tronco brachicefalico/anonima; l'ipoplasia ossia l'iposviluppo di lunghi tratti venosi; il twisting definito come una severa stenosi in conseguenza dell'attorcigliamento di un segmento venoso; l'ostruzione membranosa determinata da una membrana che occlude in gran parte la vena; l'agenesia ossia la completa assenza anatomica di un segmento venoso.[44]

Annulus, setto, ostruzione membranosa, ipoplasia e agenesia sono malformazioni di origine tronculare già descritte in altri distretti venosi, come la vena cava o le vene profonde degli arti inferiori.[45]

Le malformazioni vascolari congenite (CVMs) rappresentano un gruppo di difetti presenti alla nascita che si manifestano durante lo sviluppo del sistema vascolare. Può interessare una o più componenti del sistema vascolare: arteria, vena, sistema linfatico e/o sistema capillare. Le malformazioni possono svilupparsi in ogni distretto lungo le varie fasi dell'embriogenesi.

La malformazione venosa (VM) è una delle CVMs che colpisce solo il sistema venoso, se ne distinguono due tipi, in base allo stadio in cui è avvenuto l' arresto dello sviluppo o l'insorgenza del difetto:una forma tronculare e una forma extratronculare.[45]

La VM extratronculare si manifesta in uno stadio precoce dell'embriogenesi, mentre la lesione tronculare si manifesta in uno stadio più tardivo.

Tutte le lesioni extratronculari quindi, potenzialmente, tendono a ricomparire e ciò dipende dalla loro natura autonoma e dall'abilità di crescita. Al contrario, tutte le lesioni tronculari coinvolgono il tronco venoso che si è già formato e stabilito. Le anomalie si presentano spesso come vasi incompleti o immaturi (aplasia o ipoplasia), o come vasi iperplastici (iperplasia).[45]

Le malformazioni venose tronculari quindi, presentano sia lesioni ipoplasiche che iperplastiche causando ostruzioni o dilatazioni, ad esempio aneurismi della vena giugulare interna o una stenosi della vena Azygos, che dipendono dalle differenti condizioni di difetti del tronco del vaso.

I difetti intraluminali all'interno della vena possono essere membrane o reticoli venosi e risultano in stenosi o in ostruzioni. Meno frequentemente le malformazioni venose tronculari si presentano come la persistenza di una vena fetale che ha fallito l'involuzione o il normale regredire. Le malformazioni venose tronculari sono caratterizzate da quadri emodinamici più complessi, generalmente a causa del coinvolgimento diretto del sistema del tronco venoso interessato dalla lesione, rispetto alle lesioni extratronculari.

Come conseguenza, una congestione venosa cronica e una ipertensione causate dal reflusso venoso o da un'occlusione risultano in un danno di più tessuti o organi lungo la capacitanza venosa; una stenosi circoscritta della vena cava inferiore sopraepatica è conosciuta come sindrome di Budd-Chiari primaria. L'ostruito deflusso epatico causa un'ipertensione portale severa ai danni del fegato che si

aggiunge all'insufficienza venosa cronica che coinvolge le estremità più basse.[45]

Come incluso nel *UIS Consensus on the Venous Malformation, 2009* ulteriori dati supportano il ruolo della CCSVI nella funzione cerebrale, trovata in pazienti con Sclerosi Multipla. Le VM tronculari possono causare stenosi lungo la vena giugulare interna, l'anonima, la vena cava superiore, il sistema venoso Azygos.[46]

Il sistema cardiovascolare è uno dei primi sistemi a svilupparsi nell'embrione allo scopo di fornire sufficienti nutrienti a cellule rapidamente proliferanti in modo esponenziale e di smaltire i rifiuti prodotti attraverso la connessione ai vasi sanguigni materni presenti nella placenta.

Lo sviluppo del cuore e dei vasi sanguigni dal mesoderma come masse e corde isolate di cellule mesenchimali avviene nei primi 15-16 giorni. Lo sviluppo dei vasi sanguigni all'interno dell'embrione dal mesenchima appare come clusters di cellule angiogenetiche bilaterali, parallele e vicine alla linea mediana dello scudo embrionale, che stabilisce una comunicazione con i vasi extraembrionali fino a creare un "sistema vascolare primitivo".

Dall'inizio della quarta settimana di gestazione, si forma una rete estensiva di vasi sanguigni in tutto il corpo embrionico; l'evoluzione e lo sviluppo progrediscono attraverso determinati canali vascolari per divenire il sistema venoso mentre altri divengono i sistemi arterioso e linfatico.

Il drenaggio venoso della testa e del collo dipende da tre paia di vene giugulari: le vene giugulari anteriori (AJV), le vene giugulari esterne (EJV), e le vene giugulare interne (IJV). La IJV è la principale via profonda di drenaggio venoso cerebrale. AJV e EJV sono abbastanza variabili nel loro decorso e nelle dimensioni.

Il sistema venoso Azygos proviene inizialmente da un paio di vene sub cardinali che derivano dalle tre vene cardinali che a loro volta drenano la porzione caudale del corpo insieme alle vene postcardinali.

Il trattamento endovascolare

Il trattamento endovascolare della CCSVI è attuabile in Day Surgery con minori complicazioni. Consiste in un'angioplastica percutanea transulnminale (PTA); la procedura con il posizionamento di stent è un trattamento da utilizzare per la vena Azygos solo in pochi casi selezionati.

La pressione venosa diminuisce in modo sostanziale dopo l'intervento nelle vene giugulari e nel sistema Azygos. Tuttavia nella popolazione che abbiamo studiato, dopo 18 mesi abbiamo riscontrato un tasso di pervietà del 53% nelle vene giugulari e del 96% nella vena Azygos.[44]

Procedure endovascolari analoghe per il trattamento di altre patologie venose sono conosciute come trattamenti a basso rischio, anche se non si conosce l'effettiva percentuale di complicanze correlate a tali trattamenti per CCSVI, soprattutto perché queste procedure sono ancora eseguite come ricerca. I risultati del trattamento di un ampio gruppo di pazienti potrebbe fornire forti argomentazioni a favore o contro gli interventi endovascolari per queste malformazioni venose.

La venografia standard è stata la prima parte della procedura endovascolare, eseguita sotto lieve sedazione e anestesia locale (lidocaina 0,5% nella zona di accesso, di solito l'inguine destro). In seguito si introduce un catetere angiografico nelle vene esaminate (giugulari destra e sinistra e vena Azygos), ed è stato iniettato mezzo di contrasto contenente iodio, Iodixanolum, diluito.[47]

Per avere maggiori informazioni sulle caratteristiche del deflusso, il contrasto è stato iniettato a diversi livelli della vena in esame: a livello del forame giugulare, a livello della giunzione con la vena facciale, cranialmente rispetto alla valvola di giunzione con la vena brachiocefalica e talvolta anche caudalmente a questa valvola. Inoltre, sono state presi radiogrammi da diverse angolazioni. Il mezzo di contrasto si inietta a mano, utilizzando una bassa pressione.

Solitamente in ogni iniezione si usano circa 5 ml di contrasto diluito. Durante l'iniezione si evita che la punta del catetere si trovi all'interno o in prossimità di una diramazione in quanto questo può produrre una immagine non veritiera di reflusso attraverso le "collaterali". Allo stesso modo la pressione troppo elevata durante l'iniezione può provocare la un'immissione di contrasto nei seni intracranici o nelle vene vertebrali, che potrebbe essere erroneamente interpretato come reflusso. Regole simili vengono applicate alla venografia della vena Azygos e della vena brachiocefalica. Va inoltre ricordato che la flebografia viene eseguita solo in posizione supina, pertanto i risultati di questo esame devono essere interpretati nel contesto dell'esame Doppler eseguito in precedenza, che viene eseguito anche in posizione eretta.[47]

Stenosi e occlusioni delle vene studiate si dilatano con palloncini durante l'angioplastica, questi ultimi scelti in funzione del diametro della vena e delle caratteristiche della malformazione. In generale, sono stati utilizzati palloncini da angioplastica di 40-80 mm di lunghezza e 4-16 mm di diametro. L'angioplastica dilatativa viene seguita da venografia di controllo per verificare il deflusso venoso dopo tale procedura.

È già stato dimostrato che l'angioplastica dilatativa per le stenosi delle IJVs e della vena Azygos è una procedura sicura. Non si è verificata

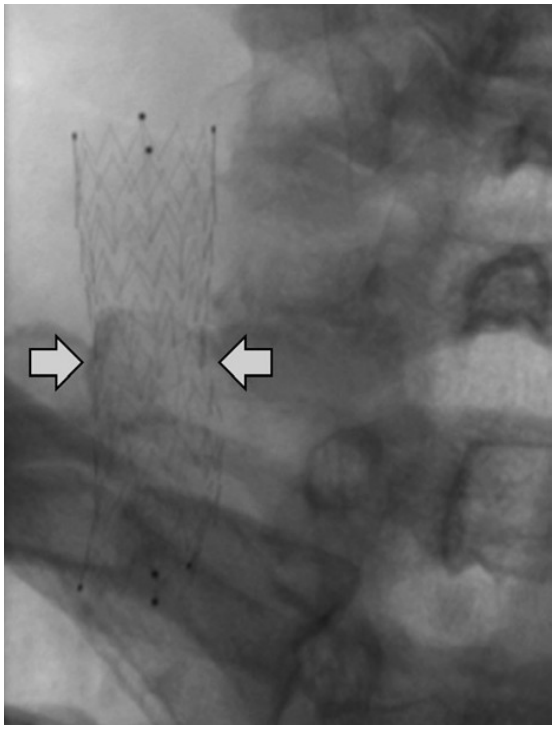
nessuna complicanza grave nel gruppo in esame composto da 65 pazienti. Tuttavia, il tasso di re-stenosi dopo tale procedura è vertiginosamente alto: circa il 50% per ciò che riguarda le IJVs. Per abbassare l'alto tasso di re-stenosi, accompagnate molto frequentemente da un peggioramento dei sintomi neurologici, possono essere valutate due strategie alternative: chirurgia o stenting.

Poiché la maggior parte delle lesioni nelle IJVs sono localizzate proprio dietro la clavicola, una riparazione chirurgica a cielo aperto di tali lesioni è sicuramente impegnativa, soprattutto per un chirurgo vascolare non esperto.

L'approccio alternativo, ossia il posizionamento di stent, non è privo di complicanze. La probabile e più grave complicanza è quella della migrazione dello stent al cuore o nella circolazione polmonare. A differenza delle arterie, che sono caratterizzate da un diametro interno piuttosto costante, le vene si dilatano e si restringono a seguito delle modifiche delle resistenze al flusso prossimale e distale e a seguito dei cambiamenti nel livello di compressioni esterne e forza gravitazionale. Di conseguenza, lo slittamento di uno stent è molto più probabile dopo posizionamento di stent nel territorio venoso. Per evitare tali complicanze potenzialmente pericolose per la vita, lo stent deve essere esattamente su misura del vaso sanguigno.

Sarà necessario che la tecnologia si adegui a questa nuova patologia e venga in soccorso al radiologo interventista progettando stent dedicati esclusivamente alla CCSVI, con diametro adeguato, magari riassorbibili, con una durata accettabile, che si adattino a condotti come le vene che, per numerose caratteristiche, sono molto diverse dalle arterie in cui gli stent vengono utilizzati oggi quotidianamente e con successo. Ciò è particolarmente importante nei casi più impegnativi in cui si avverte la necessità di operare in sicurezza.

In futuro è importante anche trovare strumenti di valutazione che siano in grado di determinare se la procedura ha avuto successo.



Si può concludere che, indipendentemente dal reale impatto dei trattamenti endovascolari per la CCSVI sul decorso clinico della SM, tali procedure sembrano essere sicure e ben tollerate dai pazienti.

Studi di follow-up sono necessari anche per valutare l'efficacia delle procedure endovascolari, soprattutto in termini di pervietà a lungo termine.[47]

Il modello del Team

La CCSVI richiede la presenza di diversi specialisti che collaborino per la diagnosi, il trattamento e la cura di tale sindrome. Indispensabile per la diagnosi è il personale specializzato sull' Eco Color Doppler venoso dei vasi del collo,in grado di studiare l'emodinamica delle vene giugulari e vertebrali, e valutare anche le vene cerebrali profonde e i seni venosi cerebrali. Tale esame viene richiesto dallo specialista competente nel valutare la clinica del paziente, ossia dal neurologo, che ha una posizione di rilievo all'interno del team avendo la responsabilità di seguire nel tempo

l'evolversi della malattia e l'assetto neurologico generale. Egli ha il compito di riconoscere segni e sintomi propri della CCSVI che sono aspecifici e incorniciano il quadro della Sclerosi multipla.

Dato che le malformazioni interessano le vene, un contributo fondamentale è dato dagli specialisti vascolari: dal radiologo interventista o dal chirurgo vascolare o dal neuroradiologo interventista.

Il chirurgo vascolare ha probabilmente un ruolo secondario tra gli specialisti citati per il semplice fatto che non tutti i pazienti necessitano della sua opera, egli interviene in casi selezionati, con una chirurgia aperta, che ha come obiettivo la sostituzione del segmento di vena giugulare malformata con uno di vena autologa o eterologa o artificiale; un vero e proprio trapianto vascolare.

L'abilità di tanti specialisti che accettino una collaborazione all'interno di un Team per la cura di una sindrome tanto complessa è l'avere un ruolo "cooperante" all'interno del gruppo di lavoro e il mettere a disposizione degli altri le proprie competenze e la propria esperienza.

5. Modificazioni fisiopatologiche indotte dall'Insufficienza Venosa Cerebrospinale Cronica

L'insufficienza venosa cerebrospinale comporta un alterato drenaggio del cervello e del midollo spinale e un'alterazione dei meccanismi collegati a tale drenaggio.

Infatti il sangue venoso è chiamato a scaricare dal cervello i metaboliti e le sostanza "di scarico" che in tal modo possono rimanere nelle zone attorno alle vene. Potremmo definire il sangue venoso come un sangue "sporco" che porta con sé i prodotti del catabolismo cellulare ossia sostanze tossiche e di rifiuto, ecco perché è tanto importante il suo corretto flusso verso il cuore.

Anche lo scarico liquorale è in relazione con lo scarico venoso cerebrale, un'alterazione dell'uno si ripercuote anche nell'altro.

Sul Sistema Nervoso Centrale

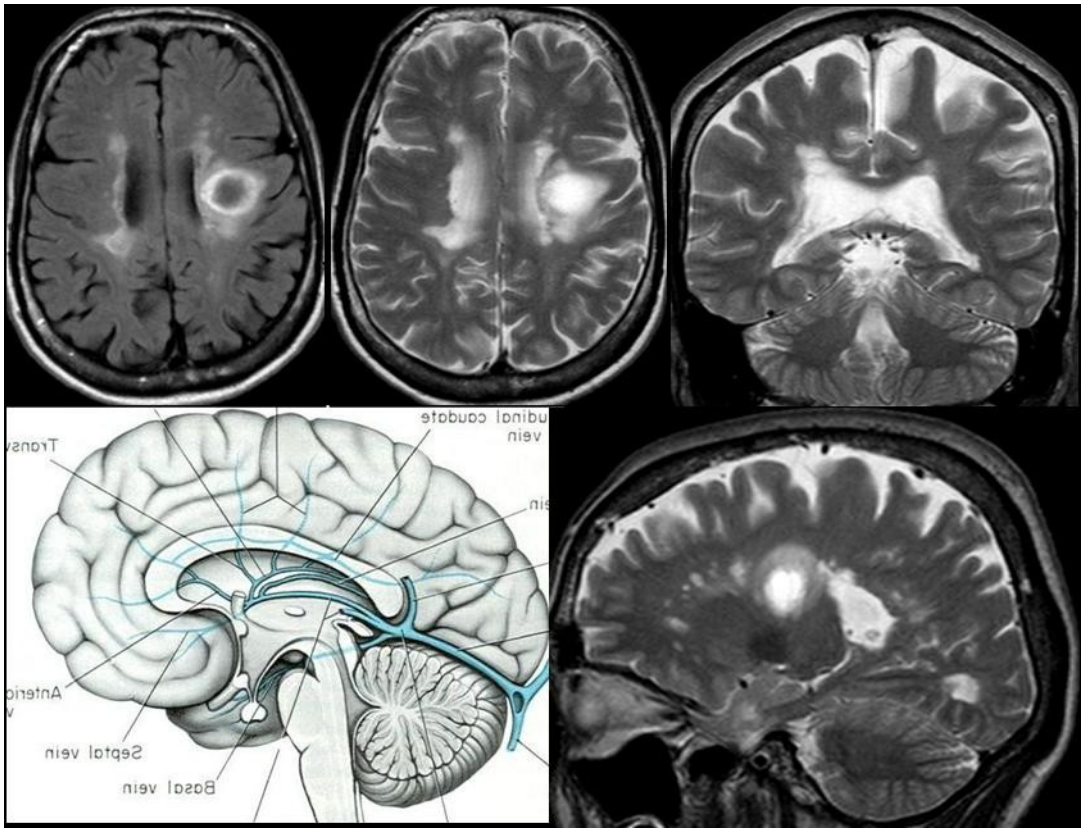
Parlare delle modificazioni sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) indotte dall'alterato drenaggio venoso significa al momento parlare della Sclerosi Multipla.

L'ipotesi di una correlazione tra anomalie nell'albero venoso e lesioni che caratterizzano la Sclerosi Multipla nasce da osservazioni documentate in letteratura addirittura nel 1839 nello studio di Cruveilhier.[48]

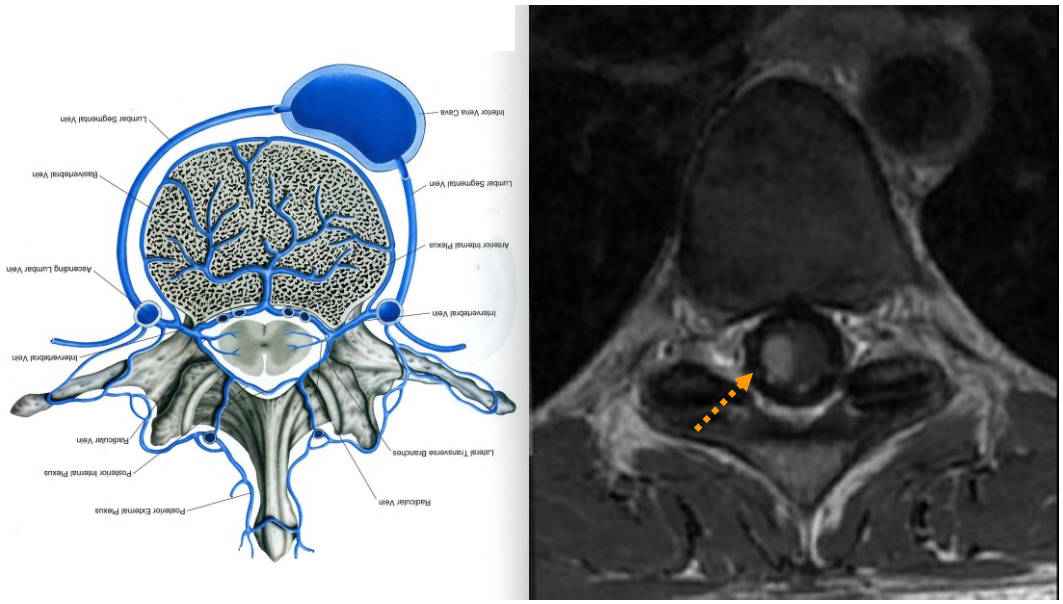
Nel 1863 Rindfleisch descrive un vaso congesto nel centro di una placca.[28] Questo dato ci è stato poi convalidato dai neuropatologi prima e dai neuroradiologi dopo. I primi hanno fatto studi anatomopatologici sulle lesioni corticali nella SM che hanno

dimostrato che i tipi di lesioni corticali sono correlabili con la topografia delle vene.[49]

I secondi oltre a confermare in RM lesioni della sostanza bianca periventricolare con una conformazione in funzione della direzione del vaso venoso, osservano che anche le placche del corpo calloso rispecchiano una topografia vascolare venosa – vedi Figura.



Anche nel midollo spinale le lesioni della SM, che sono prevalentemente monometriche e lateralizzate, correlano con l'anatomia venosa spinale descritta nel capitolo dedicato.



Da ultimo, non è raro l'interessamento dei vasi venosi retinici (periflebiti retiniche e parsplaniti); è ben visibile allo studio del fundus oculi la presenza di una patologia venosa che correla con le fasi di attività della malattia e con la sua prognosi.

Anche Fog nel 1948 conclude il proprio lavoro commentando: "Di conseguenza, la sclerosi multipla, da un punto di vista anatomo-patologico, deve essere considerata una periflebite.[50]

Putnam stesso, convinto che l'eziologia della Sclerosi Multipla fosse un alterato drenaggio venoso, per testare la propria ipotesi, ha utilizzato come modello sperimentale un cane per studiare gli effetti del flusso venoso ostacolato nelle vene cerebrali dei cani. Questi animali hanno sviluppato una serie di lesioni, molte delle quali simili a encefalite o a Sclerosi Multipla. Egli ha osservato alla fine del suo articolo: "La somiglianza tra tali lesioni e molte di quelle osservate in casi di sclerosi multipla nell'uomo è così sorprendente che la conclusione appare quasi inevitabile ossia che l'ostruzione venulare sia

l'antecedente immediata alla formazione della tipica placca sclerotica."[51]

Nel corso degli ultimi due secoli è stato ampiamente dimostrato che il sistema venoso è fortemente associato alla SM. L'integrazione delle informazioni dei diversi campi di interesse creano insieme un quadro più completo del ruolo che giocano le vene, da problemi meccanici a questioni riguardanti l'azione immunitaria. Oggi questo quadro può essere completato da informazioni riguardanti più moderne tecnologie di imaging.[52]

Oggi sono disponibili studi condotti su RM con un'elevata intensità di campo magnetico, 7 Tesla, che hanno descritto le più precoci modifiche vascolari rilevabili prima della rottura della barriera emato-encefalica e hanno osservato e valutato un coinvolgimento micro vascolare delle lesioni.[53]

Nonostante le evidenze fornite dalle potenti tecnologie a disposizione, la CCSVI è motivo di accesa discordia nella comunità scientifica. Studi eseguiti in diversi centri, ciascuno con i propri team, evidenziano percentuali di prevalenza della malattia molto differenti. Ai due estremi rispettivamente ci sono lo studio del Prof. Zamboni e coll del 2009[54] che evidenzia che il 100% dei 107 pazienti affetti da SM erano altresì colpiti da CCSVI mentre lo 0% dei 177 soggetti sani di controllo; al polo opposto due recenti studi indipendenti tedeschi che smentiscono i risultati del primo. Questi prendono in esame un pool non selezionato di 21 pazienti affetti da RRMS e 56 da SPMS. La percentuale di pazienti che rispettano i criteri di diagnosi di CCSVI è del 20%[55] e 0%[56] rispettivamente. Un'altro studio indipendente caso controllo conferma questi risultati: su 23 pazienti affetti da RRMS nessuno di questi è stato trovato positivo alla CCSVI in base ai criteri stabiliti.[57]

In posizioni intermedie si trovano altri 4 studi. I risultati di Zivadinov dell'Università di Buffalo evidenziano un'alta prevalenza di CCSVI nei pazienti presi in esame, con la forma sia RRMS che SPMS, precisamente più del 60%. Da questo studio emerge anche un altro dato: il 25% della popolazione sana oggetto di studio era affetta da CCSVI.[58]

Il gruppo di Simka prende in esame 70 pazienti: i dati del 90% di questi soddisfano almeno due criteri extracranici per fare diagnosi di CCSVI; non studia le DCV.[59]

Un'altra ricerca, di Al Omari e Rousan, su un pool di 25 pazienti con SM, trova che erano presenti anomalie al circolo venoso extracranico nel 92% dei pazienti e nel 24% dei casi controllo e che era presente la CCSVI nell'84% dei pazienti con MS mentre nessuno dei casi controllo è risultato positivo secondo i parametri stabiliti.[60]

Baracchini e colleghi studiano invece 50 pazienti con CIS, nel 16% dei quali diagnosticano la CCSVI.[61]

Un'alta percentuale di anomalie della rete venosa è stata descritta in soggetti apparentemente normali[62] e in soggetti affetti da altri disordini neurologici.

Sul sistema neuro-immunitario

Una revisione scientifica recentemente pubblicata ha preso in esame il modo attraverso cui la CCSVI possa provocare la formazione di placche nella SM. È stato dimostrato che i pazienti con SM hanno un'aumentata espressione di molecole di adesione nel sistema vascolare cerebrale[63-64] e studi sperimentali hanno messo in evidenza

che il reflusso di sangue aumenta l'espressione endoteliale di queste glicoproteine.

L'aumentata espressione di molecole di adesione da parte dell'endotelio cerebrospinale può portare determina ad una maggiore interazione tra leucociti e cellule endoteliali. Un aumento dell'espressione della molecola di adesione ICAM-1 indebolisce la barriera emato-encefalica e facilita la migrazione dei leucociti attraverso l'endotelio.[65-66]

È stato dimostrato anche che la diminuzione dello "shear stress", come nel caso della compromissione del deflusso venoso, indebolisce la barriera emato-encefalica attraverso una down-regulation delle tight junction (occludina e ZO-1) nell'endotelio cerebrovascolare.[67-68]

Pertanto è stato ipotizzato che il reflusso venoso patologico nelle vene cerebrali e spinali aumenti l'espressione delle molecole di adesione nell'endotelio cerebrovascolare e danneggi la barriera emato-encefalica. Questo porta alla transmigrazione dei monociti attraverso l'endotelio cerebrospinale infiammato e attivato e innesca la loro trasformazione in cellule presentanti l'antigene,[69] che iniziano l'attacco autoimmune contro gli antigeni della mielina.

Tuttavia il tradizionale modello autoimmune della SM è fortemente in crisi. Numerosi reperti provenienti da studi effettuati sull'uomo non rientrano nel dogma autoimmune.

L'efficacia relativa da parte dei farmaci immunomodulatori nel trattamento della Sclerosi Multipla sostiene l'idea che il sistema immunitario giochi un ruolo significativo nella malattia ma non dimostra che il processo infiammatorio immunomediato che interessa la formazione di placche sia il primo meccanismo nella genesi della malattia. Inoltre i risultati a lungo termine del trattamento con agenti immunomodulanti sono meno soddisfacenti dei risultati a breve

termine, indicando che altri fattori, oltre all'infiammazione, possano avere un ruolo decisivo nella progressione della malattia.[70]
Studi anatomopatologici hanno fortemente messo in discussione l'ipotesi eziopatogenetica di malattia autoimmune per la SM. In particolare Prineas[71] ha studiato 26 lesioni attive da 11 pazienti con SM precoce. Ha analizzato in queste la presenza di linfociti T e B, della microglia, dei macrofagi, dei monociti e delle cellule dendritiche. Il numero delle cellule è stato confrontato nelle aree di prefagocitosi, fagocitosi, e postfagocitosi.

Cellule parenchimali T e B erano in gran parte assenti nelle aree di iniziale perdita di oligodendrociti e nelle zone di degenerazione della mielina e di fagocitosi. Al contrario, le aree di completa demielinizzazione, stipate di macrofagi ricchi di lipidi, e alcune lesioni, in fase di riparazione, hanno mostrato un gran numero di cellule T, cellule B, ed immunoglobuline G (IgG).
Una precoce perdita di oligodendrociti è un'importante caratteristica del tessuto attorno alle lesioni (della SM) in fase di rapida espansione. L'attività dei macrofagi è principalmente quella di rimuovere i prodotti di degradazione della mielina. L'attività immunitaria che coinvolge cellule T e B è evidente soprattutto nel tessuto di recente demielinizzazione che mostra segni di rigenerazione degli oligodendrociti. Questi risultati hanno suggerito che la formazione della placca abbia una base diversa da quella dell'immunità cellulo-mediata distruttiva diretta contro un antigene della mielina e degli oligodendrociti.

Anche se la ricerca scientifica nel campo della SM si focalizza soprattutto sui processi autoimmuni demielinizzanti, è chiaro che la

perdita assonale piuttosto che la demielinizzazione o le placche infiammatorie sia responsabile della progressione della disabilità.[72]

Gli attuali modelli di malattia non riescono a spiegare in modo significativo come l'infiammazione guidata dagli autoantigeni determini una perdita di assoni selettiva come dimensione e localizzazione. Si accumulano evidenze che suggeriscono che la perdita di assoni si verifichi indipendentemente dalla demielinizzazione e dalla formazione di placche. Nonostante i molti tentativi di studio non è stato ancora identificato un antigene assonale ipotetico che possa scatenare l'autoimmunità.[73]

La perdita assonale avviene in corso delle forme progressive di SM, nonostante la scarsa presenza di fenomeni infiammatori, il che contraddice ancora una volta la teoria autoimmune. Inoltre, gli anticorpi antimielina, che sono stati ritenuti responsabili dell'attacco autoimmune, sono stati riscontrati anche in altre malattie neurologiche.[74]

E 'stato anche scoperto che le placche di recente insorgenza non hanno un eccessivo infiltrato linfocitario e sono caratterizzate da un'apoptosi degli oligodendrociti e dall'attivazione della microglia, che non può essere spiegata nel contesto della teoria autoimmunitaria.[75-76]

Allo stesso modo le placche corticali, che sono in gran parte responsabili della progressione della disabilità, a dispetto di evidenti segni di perdita neuronale al loro interno, sono scarsamente infiltrate di cellule immunitarie.[77]

La prova più importante che mette in dubbio il modello autoimmune della SM è il suo modello animale di malattia, l'encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE). Sebbene la EAE sia stata ampiamente accettata dalla comunità neurologica, non rispecchia la SM nell'uomo. EAE, a differenza della SM, è una patologia acuta

monofasica, ma anche alcuni modelli cronici di EAE sono notevolmente diversi dalla SM.[78]

Tipicamente nelle lesioni della EAE (e anche in casi di encefalomielite acuta disseminata e shock endotossico), si osserva una lesione dell'endotelio cerebrovascolare secondaria alla reazione immunologica ma nemmeno questo è stato trovato nelle placche di SM.[79, 2]

Ci sono inoltre differenze sostanziali nella dimensione, nella localizzazione, nell'aspetto microscopico e nella composizione dell'infiltrato cellulare delle lesioni della SM e della EAE.

Le lesioni della EAE sono prevalentemente infiltrate da cellule T CD4+, mentre le placche di SM sono infiltrate da cellule T CD8+ e da macrofagi. Una mancanza di colonie espanse di cellule T CD4+ nel tessuto nervoso malato è l'altro riscontro che rende poco credibile la base autoimmune della SM.[80]

Studi postmortem fatti su cervelli di pazienti affetti da SM sottoposti a trapianto autologo di midollo osseo per arrestare il processo infiammatorio forniscono numerose argomentazioni contro il ruolo primario dell'autoimmunità nella malattia. Le autopsie hanno rivelato che, sebbene i campioni di cervello fossero liberi da infiltrato infiammatorio, vi era ancora un processo neurodegenerativo.[77]

Uno dei capisaldi dell'ipotesi di una patogenesi autoimmunitaria della Sclerosi Multipla è il riscontro di bande oligoclonali (BOC) liquorali.

Queste BOC possono essere identificate nel liquor di pazienti con una varietà di condizioni infiammatorie o infettive eterogenee che interessano il sistema nervoso, non è dunque un reperto specifico di SM. Tali condizioni includono oltre alla SM l'encefalomielite acuta disseminata, la sindrome di Guillain-Barrè, la panencefalite subacuta sclerosante e altre encefaliti virali.[81]

Cohen in una popolazione di 270 pazienti che presentavano BOC nel liquor ha riscontrato che nel 7,5% vi erano lesioni strutturali del SNC; di questi 20 pazienti 3 avevano una malformazione arterovenosa spinale, 5 delle lesioni tumorali, 9 una mielopatia cervicale compressiva. Altre condizioni erano leucomalacia post-traumatica, malformazione di Arnold-Chiari tipo 1 ed emosiderosi del SNC.

Il meccanismo che sta alla base della presenza di BOC è sconosciuto ma può essere correlato al danno ricorrente di tessuto cerebrale con conseguente presentazione di antigeni cerebrali al sistema immunitario e secondaria ad attivazione di una risposta autoimmune.[81]

Sulla circolazione liquorale

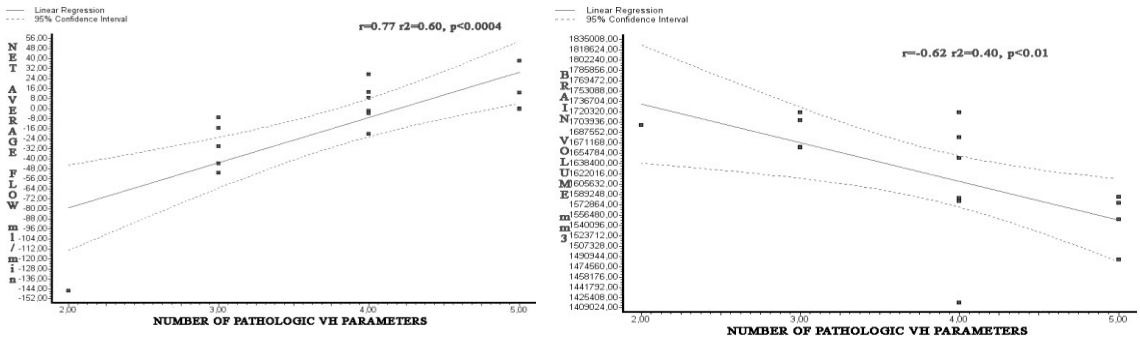
Il CSF è prodotto dai plessi coroidei per lo più vicino ai ventricoli laterali e drena nel sangue a livello dei villi aracnoidei. Il volume totale di CSF è di circa 150 ml e viene rigenerato completamente ogni 4 ore.

Anatomicamente il flusso di CSF dal terzo ventricolo passa al quarto ventricolo attraverso l'acquedotto del Silvio.

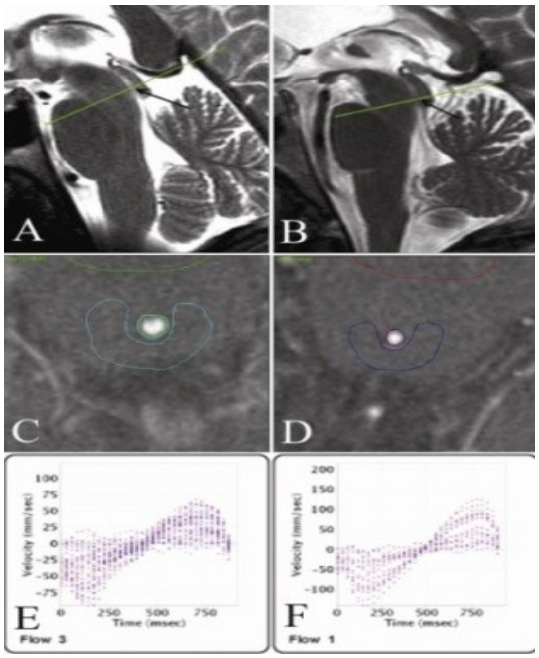
Nell'ambito dello studio condotto tra il gruppo di Bologna e Ferrara e l'università di Buffalo, NY, abbiamo voluto verificare come un alterato deflusso venoso cerebrale e spinale possa influire sulla circolazione liquorale. Questa valutazione è stata effettuata con l'impiego della Risonanza Magnetica impostata per l'analisi della velocità di flusso a livello dell'acquedotto del Silvio.

Abbiamo inoltre voluto valutare come la presenza di un eventuale alterato flusso liquorale possa accentuare o provocare nuovi disturbi nell'ambito della Sclerosi Multipla.

Lo studio di RM ha evidenziato che la presenza di anomalie venose emodinamiche (VHA) è associata alla riduzione del flusso netto di liquido cerebrospinale (CSF) all'interno dell'acquedotto di Silvio.
Nella tabella sono riassunti i parametri del flusso di CSF studiati nel gruppo dei pazienti con SM e in individui sani (NC). La media del flusso netto di CSF era inferiore nei pazienti con SM rispetto ai NC ($p = 0.038$). La media del flusso netto di CSF nei pazienti SM era fortemente associato al numero di criteri emodinamici venosi presenti in numero aumentato (Spearman $R = 0.79$, $p < 0.001$).[82]



La figura è un diagramma a dispersione contenente le linee di regressione e il 95% degli intervalli di confidenza, che mostra l'inversione della direzione del flusso del CSF quando il numero di criteri A-VH presenti è aumentato nei pazienti con SM.
Per quel che riguarda le correlazioni cliniche all'ostacolato deflusso liquorale si rimanda al Capitolo 9 *"Manifestazioni cliniche rare associate a CCSVI e SM*".



Sulla perfusione del parenchima cerebrale e spinale

Solo di recente sono stati condotti studi di perfusione cerebrale nella Sclerosi Multipla utilizzando nuove metodiche di RM. Tre team di lavoro se ne sono occupati e sono il gruppo di Zipp a Berlino, quello di Grossman a New York e da ultimo Zivadinov a Buffalo.

I dati della letteratura indicano che un'alterazione della perfusione cerebrale è presente già nelle fasi precoci di malattia, interessa la sostanza bianca (anche quella apparentemente normale), la sostanza grigia profonda (nuclei della base), la corteccia cerebrale.

Le alterazioni della perfusione cerebrale avvengono molto precocemente durante lo sviluppo delle lesioni di SM precedendo i cambiamenti della permeabilità della barriera ematoencefalica e le alterazioni visibili alla RM in T2 e con lo studio di diffusione.

Nel 2004 Wuerfel et al.[83] hanno effettuato uno studio di perfusione cerebrale di RM longitudinale su 20 pazienti con SM clinicamente definita con forma recidivante-remittente, confrontando il volume di sangue cerebrale, il flusso sanguigno cerebrale, il tempo di transito medio e il coefficiente di diffusione apparente. Il risultato dello studio su 18 lesioni cerebrali attive hanno mostrato che i cambiamenti dei parametri di perfusione erano evidenti prima della rottura della BBB, ma anche prima dell'aumento del coefficiente di diffusione apparente.
Da queste osservazioni deriva il titolo dell'articolo: "Cambiamenti nella perfusione cerebrale precedono la formazione della placca nella SM; uno studio di perfusione in RM longitudinale".
La gravità dei cambiamenti di perfusione è più evidente nella SM progressiva.
Nonostante i dati di perfusione siano di estreme interesse e rilevanza per la patogenesi della SM non si comprende come questa metodica sia ancora scarsamente utilizzata.
Abbiamo preso spunto da tale carenza di studi per promuoverne uno nostro, in collaborazione con il Centro BNAC di Buffalo, NY, diretto da Zivadinov.
Lo studio ha coinvolto16 pazienti con SM recidivante-remittente con l'obiettivo di valutare, utilizzando l'EcoColorDoppler, la presenza e l'entità dell'Insufficienza Venosa Cerebrospinale Cronica e mettere a confronto questi dati con uno studio di RM perfusionale a livello della sostanza grigia e della sostanza bianca. Sono stati calcolati la perfusione del flusso sanguigno cerebrale, il volume sanguigno e la media del tempo di transito.
Lo studio ECD ha rilevato la presenza di CCSVI in tutti i 16 pazienti con SM, calcolando anche lo score di gravità di tale insufficienza venosa emodinamica (venous haemodynamic insufficiency severity

score - VHISS) in base al numero di segmenti venosi che mostravano anomalie di flusso.

I risultati dello studio, condotto anche su 8 soggetti sani, di età e sesso analogo ai pazienti in studio, hanno mostrato una significativa associazione tra l'aumento di VHISS e il calo di flusso sanguigno cerebrale nella maggior parte delle regioni di parenchima cerebrale esaminate. In particolare la correlazione più stretta è stata osservata per la sostanza grigia, per la sostanza bianca e per il putamen, il talamo, il pulvinar del talamo, il globo pallido e l'ippocampo.

I nostri dati confermano che l'anormalità di perfusione nella sostanza bianca apparentemente normale sono presenti fin dai primi stadi di malattia. I cambiamenti nella perfusione della sostanza grigia invece sembrano apparire più tardi nel corso della malattia e coinvolgono il talamo, il putamen e i nuclei della base. Gli indici di perfusione sono alterati sia nelle lesioni captanti il gadolinio, che in quelle non captanti.

Nella tabella sono mostrati i coefficienti di correlazione di Spearman, tra il punteggio di severità emodinamica dell'insufficienza venosa (VHISS) e le misure di perfusione (PWI) in pazienti con SM RR; le correlazioni significative sono evidenziate in grassetto.

	Mean transit time		Cerebral blood flow		Cerebral blood volume	
	r	p/q	r	p/q	r	p/q
Gray matter	*0.52*	*0.039/0.100*	**-0.70**	**0.002/0.022**	*-0.58*	*0.019/0.062*
White matter	*0.53*	*0.034/0.094*	**-0.71**	**0.002/0.022**	-0.49	0.054/0.110
Caudate	*0.50*	*0.049/0.110*	-0.38	0.142/0.189	-0.30	0.266/0.319
Putamen	0.47	0.065/0.117	**-0.72**	**0.002/0.022**	-0.42	0.107/0.161
Globus pallidus	0.44	0.087/0.142	**-0.69**	**0.003/0.022**	-0.22	0.404/0.428
Thalamus	0.46	0.074/0.127	**-0.65**	**0.007/0.042**	*-0.62*	*0.011/0.052*
Pulvinar thalamus	0.25	0.342/0.385	**-0.67**	**0.003/0.022**	-0.50	0.051/0.110
Hippocampus	0.34	0.201/0.250	*-0.61*	*0.012/0.052*	-0.41	0.117/0.162
Amygdala	0.14	0.604/0.604	-0.4	0.091/0.142	-0.47	0.064/0.117
Nucleus accumbens	0.49	0.055/0.110	*-0.60*	*0.015/0.054*	-0.26	0.336/0.384
Red nucleus	0.37	0.163/0.210	**-0.56**	**0.025/0.075**	-0.41	0.112/0.161
Substantia nigra	0.17	0.539/0.554	*-0.60*	*0.013/0.052*	-0.23	0.394/0.428

I cambiamenti dei parametri di perfusione in RM sono importanti nella patogenesi della Sclerosi Multipla perché rappresentano il passo fondamentale per indurre una condizione simile all'ipossia.
I risultati di questo studio evidenziano una stretta correlazione fra il grado di severità della CCSVI e l'ipoperfusione nella sostanza bianca, grigia e la sostanza sottocorticale.
Ci sono altri esempi di sovraccarico della circolazione venosa cerebrale e sebbene i trigger siano differenti da quelli della CCSVI, le anomalie emodinamiche sono simili a quelle riportate nel nostro studio. Ad esempio le fistole durali arterovenose sono caratterizzate da lesioni simili a quelle della SM e da un drenaggio venoso corticale retrogrado e mostrano parametri di perfusione anormali nel volume di sangue cerebrale, nel flusso sanguigno cerebrale e nel tempo di transito medio.

I depositi di ferro cerebrali

Il ferro è essenziale per il normale metabolismo neuronale così come la produzione di energia nei mitocondri e i processi di mielinizzazione. Tuttavia quantità eccessive di ferro a livello cerebrale possono esercitare uno stress ossidativo e indurre neurodegenerazione. Durante il normale processo di invecchiamento alcune regioni cerebrali, in particolare i gangli della base, tendono ad accumulare il ferro non-eme sotto forma di ferritina. È stato osservato un aumento dei depositi di ferro in varie malattie neurologiche croniche compresa la Sclerosi Multipla.
Il reperto di accumuli di ferro riscontrato in pazienti con CCSVI, che si sovrappone a quello ritrovato in pazienti con SM, ha aumentato notevolmente l'interesse su questa tematica di studio.

Il meccanismo fisiopatogenetico potrebbe essere legato alla riduzione del drenaggio venoso, al conseguente stravaso di eritrociti e al successivo deposito di ferro che innesca il danno tissutale dipendente dall'infiammazione.

Nelle malattie demielinizzanti il meccanismo di danno cerebrale causato dal ferro può essere correlato allo stress ossidativo indotto dalla produzione di radicali liberi tossici.

Non è ancora chiaro se l'aumento dei depositi di ferro cerebrali sia implicato nella patogenesi della SM o rifletta soltanto un epifenomeno. I prodotti potenzialmente tossici del ferro possono derivare dalla reazione del perossido di idrogeno, ad opera della superossido dismutasi, con i ligandi del ferro liberi o indisponibili per la reazione di Fenton. La superossido dismutasi può anche reagire con il ferro ferrico attraverso la reazione di Haber-Weiss, producendo Fe^{2+} che poi di nuovo interviene sul ciclo di riduzione.[84]

I radicali liberi idrossili ($OH^{\cdot}$), ad alta reattività, portano alla produzione di altri radicali, fino alla perossidazione dei lipidi indotta dallo stress ossidativo, alla disfunzione mitocondriale, all'aumento della concentrazione intracellulare di calcio libero e infine alla disfunzione e alla morte cellulare. Poiché i lipidi della membrana neuronale sono ricchi di acidi grassi polinsaturi, questi sono suscettibili al danno causato dalla perossidazione dei lipidi, che può essere indotto e amplificato dal ferro stesso.[85]

Tale accumulo di ferro cerebrale mal si adatta con l'ipotesi che alla base delle malattie demielinizzanti ci sia una risposta autoimmunitaria nei confronti della mielina.

L'evidenza di tale accumulo nella SM deriva principalmente dagli studi di RM e di istopatologia; tuttavia alcune informazioni derivano

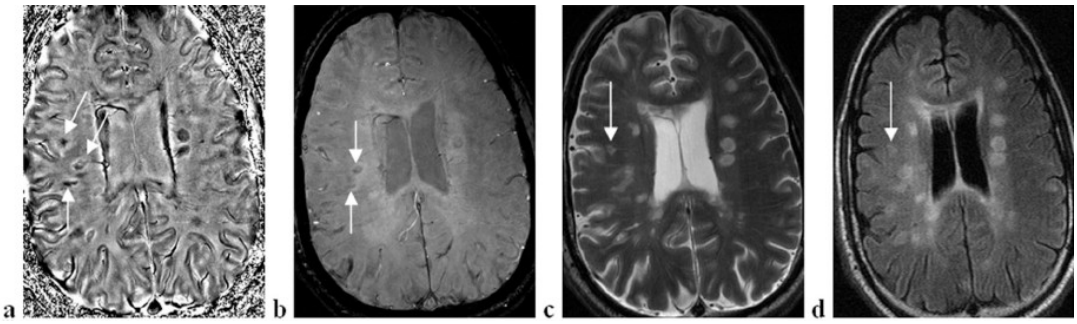
anche dalle analisi del ferro e delle proteine ferro-correlate nel liquor e nel sangue.[86]

Studi di Risonanza Magnetica

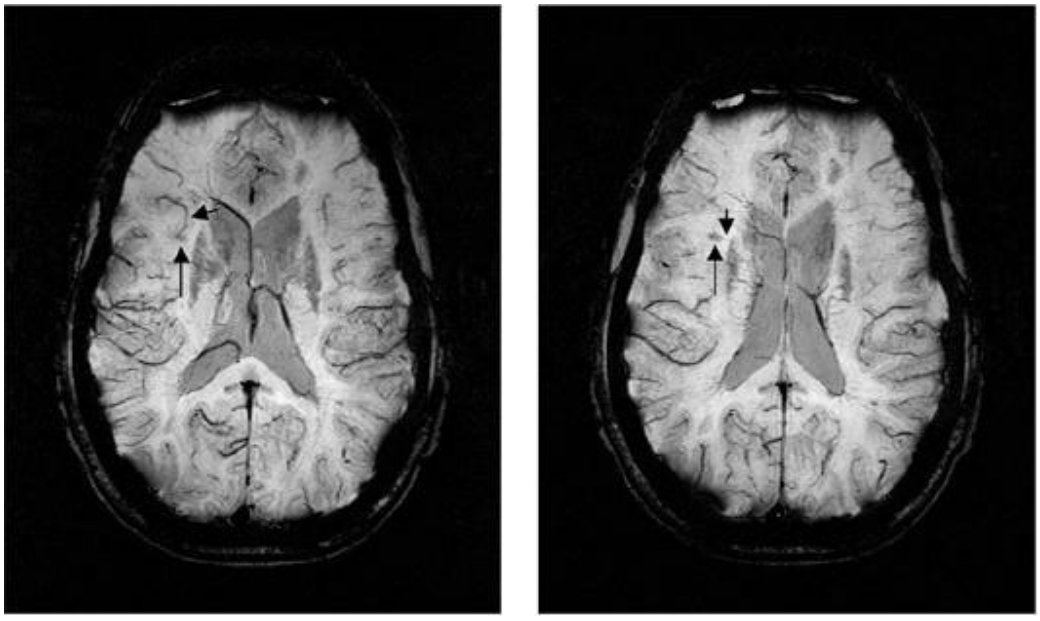
La RM convenzionale utilizza le immagini T2 pesate (T2WI) come la misura più sensibile per valutare l'iperintensità nella sostanza bianca. Ma l'iperintensità in T2WI può corrispondere ad uno spettro di meccanismi patologici che vanno dall'edema, alla lieve demielinizzazione, a lesioni in cui i neuroni e le cellule di supporto della glia sono sostituite da cicatrici gliali e da necrosi liquide. La presa di gadolinio nelle immagini pesate in T1 (T1WI) suggeriscono un'infiammazione acuta che è segno di attività di malattia.

La maggioranza degli studi di RM è stata effettuata con tecnica convenzionale fast-spin-echo T2WI che non è sufficiente per rilevare piccole componenti di ferro che invece possono essere associate allo sviluppo e alla progressione delle lesioni. Nonostante queste limitazioni alcuni studi hanno suggerito che l'ipointensità in T2WI sia correlata in modo stretto all'atrofia cerebrale, all'andamento della malattia, al deterioramento cognitivo, ma anche alla progressione della disabilità nel tempo.[86-87] Si è osservata inoltre una correlazione tra l'ipointensità nella sostanza grigia profonda e l'atrofia cerebrale.

Una tecnica di RM innovativa è stata utilizzata per quantificare l'accumulo di ferro nella sostanza grigia profonda. È una tecnica a bassa risoluzione che cerca di misurare le disomogeneità del campo magnetico locale per valutare l'accumulo di ferro. Questa tecnica è chiamata Susceptibility Weighted Imaging (SWI) e si è mostrata molto sensibile al ferro nella forma di emosiderina, ferritina e deossiemoglobina, offrendo la possibilità di misurare il ferro nell'ordine di 1 μg/g di tessuto in vivo.[88]



Nella figura sono mostrate immagini di RM che evidenziano lesioni con alto contenuto di ferro ottenute con tecnologia SWI (a), altre meno visibili sempre con SWI (b), T2 pesate (c) o FLAIR (d) a 4 Tesla.



In figura sono mostrate due immagini consecutive acquisite in RM a 3 Tesla. È interessante notare la stretta relazione tra la lesione contenente il ferro, indicata dalla freccia lunga, e le vene indicate dalle frecce corte, una arricciata visibile nell'immagine a sinistra e l'altra diretta verso il putamen visibile nell'immagine a destra.

A livello cerebrale si è visto che il talamo e i gangli della base sono inclini all'accumulo di ferro ed è stato ipotizzato che questo sia associato ad una compromissione del drenaggio delle vene profonde mediali. La diapedesi dei globuli rossi risulta dalla rottura del vaso che si verifica a causa del reflusso nei principali vasi di drenaggio venoso, come già noto a Fog nel 1964 e più tardi esposto da Schelling.[86]

Per testare questa ipotesi è stata misurato il ferro locale contenuto nei gangli della base e nel talamo utilizzando la tecnica SWI.

I risultati dello studio pilota condotto su 16 pazienti con Sclerosi Multipla e CCSVI e 8 casi controllo sani, suggeriscono che i depositi di ferro nel parenchima cerebrale dei pazienti siano fortemente suggestivi di una correlazione tra queste due patologie. Risulta infatti una correlazione importante tra la gravità della CCSVI, misurata con il numero di criteri VH, e la concentrazione più alta di ferro rilevata nelle lesioni.

A sua volta la quantità del deposito di ferro misurato con l'SWI è un predittore di grado medio-forte della progressione di disabilità, del carico lesionale e dello sviluppo di atrofia cerebrale nei pazienti con SM.[87]

Istopatologia

Il coinvolgimento del sistema venoso cerebrale nella sclerosi multipla è stata riconosciuto da molti anni. In particolare, le placche hanno al centro piccole vene o venule e si dirigono verso l'esterno, lungo le vene come le Dawson's fingers.[89-90]

Nei casi acuti di SM studiati da Adams[79] le vene sono infiltrate da linfociti plasmatici, determinando un'infiammazione con un'intensità da modesta a moderatamente grave. I casi cronici mostrano meno

infiltrazione perivenulare, che spesso è assente nelle malattie inattive.[91-93]

In alcuni casi acuti di SM le pareti delle vene sono abbondantemente infiltrate di cellule infiammatorie, ma senza infiltrazione della avventizia e dei tessuti perivascolari.

Le placche croniche spesso contengono pareti delle vene ispessite da collagene.[94]

Anche se questi fenomeni sono aspecifici, possiamo osservare che la parete venosa è implicata nel processo infiammatorio e di conseguenza è danneggiata e ispessita.

Nelle fasi attive di SM è stata riscontrata da Adams la presenza di emosiderina in aree di intenso edema e pallore della mielina, frequentemente associata ad una spessa cuffia perivenulare di linfociti.

In un unico caso di sclerosi multipla è stata mostrata la presenza di emosiderina non correlata alle placche, ai bordi delle placche o ad aree di edema e pallore della mielina: in questo caso non c'era una malattia vascolare generalizzata.[79]

Craelius at al. hanno descritto la presenza di depositi di ferro nelle sezioni di cervello di SM attorno alle placche di demielinizzazione, nella sostanza bianca vicino alle lesioni e all'interno dei vasi sanguigni della sostanza grigia circostante le lesioni.[95]

I depositi di ferro sono descritti anche nel putamen e nel talamo, nei macrofagi e nella microglia e nella sostanza bianca apparentemente normale.[86]

Il trasporto di ferro attraverso la barriera ematoencefalica (BBB) è dipendente dal trasporto delle proteine che legano il ferro, in particolare dai recettori della transferrina espressa sulle cellule epiteliali cerebrali.[96]

Altri trasportatori possono pure facilitare il trasporto del ferro attraverso la BBB, come il trasportatore divalente di metalli (DMT) e il recettore di lactoferrina.[97]

Analisi del ferro e delle proteine ferro-correlate nel liquor e nel sangue

Solo un numero limitato di studi ha analizzato i livelli di ferro e delle proteine legate al ferro all'interno del liquor o del sangue periferico dei pazienti con SM. È stato rilevato che i livelli di ferritina sono più elevati nel liquor dei pazienti con SM cronica progressiva in fase di attività e dei pazienti con SM secondariamente progressiva rispetto ai valori rilevati nei controlli sani.[98]

6. La prevalenza della CCSVI – dati raccolti all'Ospedale Bellaria, Bologna

In una popolazione di oltre 800 pazienti con Sclerosi Multipla seguiti al Centro Il Bene dell'Ospedale Bellaria abbiamo ricercato la reale prevalenza della CCSVI.

Abbiamo utilizzato un ecografo MyLab Vinco di Esaote valutando i pazienti secondo i 5 criteri VHISS; La presenza di CCSVI è determinata da almeno 2 dei 5 criteri sottoelencati. suggeriti da Zamboni.

VHISS

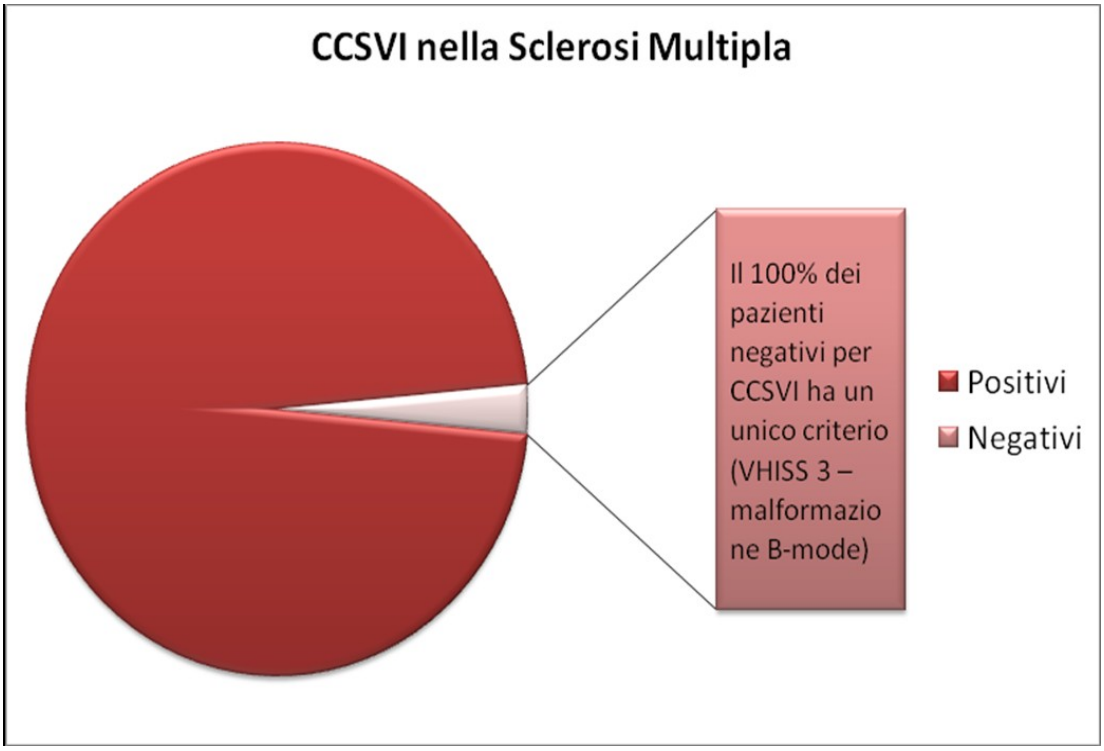
1		Presenza di reflusso nelle vene giugulari interne e/o nelle vene vertebrali con il capo in qualsiasi posizione posturale
2		Presenza di reflusso nelle vene cerebrali profonde.
3		Presenza di stenosi (CSA < 0,3 cm^2) e/o rilevamento di anomalie B-mode nelle IJVs (annulus, septum, o valvole malformate)
4		Segnale Doppler non rilevabile nelle giugulari interne e/o vertebrali
5		Perdita del fisiologico controllo posturale del deflusso venoso dei vasi cerebrali, espressa attraverso una riduzione dell'area di sezione vascolare (ΔCSA negativo)

Nella Sclerosi Multipla

I dati che presentiamo riguardano i primi 102 pazienti con Sclerosi Multipla Clinicamente Definita (CD) scelti in modo consecutivo.

Nella tabella sono dettagliate le caratteristiche demografiche della popolazione di Sclerosi Multipla studiata suddivisa per classi cliniche e nel grafico è mostrata la prevalenza di CCSVI riscontrata.

	N° pazienti	Età media	Sesso F/M
SM	**102**	**46**	**56/46**
RR	46	53,4	29/17
SP	30	47,1	14/16
PP	26	53,4	13/13



Il 97% dei pazienti SM presi in esame sono risultati portatori di CCSVI. 3 pazienti sono stati classificati negativi poiché era presente un solo criterio tra quelli stabiliti.

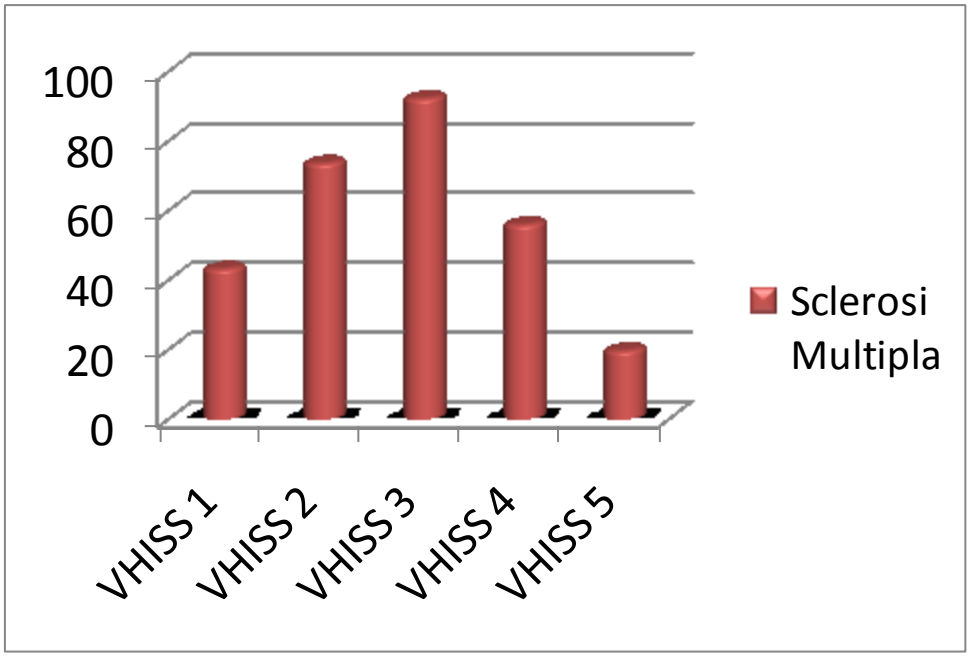
Dall'analisi dei dati sorgono spontanee alcune considerazioni:

1. L'utilizzo di una apparecchiatura Doppler non settata sul sistema venoso non sempre permette di documentare un reflusso (VHISS 1) o un blocco del flusso (VHISS 4);
2. L'impiego di una sonda panoramica permette di studiare al meglio anche la giunzione delle vene giugulari con il tronco

brachio-cefalico, sede prevalente delle anomalie intravasali B-mode (VHISS 3);

3. La possibilità di esaminare il flusso transcranico con la metodica QDP DIR consente di individuare il reflusso intracranico delle vene cerebrali profonde (VHISS 2).

Dalla nostra esperienza ci siamo resi conto di quanto sia importante utilizzare una apparecchiatura Doppler dedicata al sistema venoso, con sonde adeguate e con software specifici (QDP DIR). È una condizione altrettanto importante per un corretto studio l'expertice dell'esaminatore; personalmente ho impiegato i tre anni di dottorato per familiarizzare con l'apparecchiatura, capirne i limiti e le potenzialità ed eliminare i dubbi che insorgono durante i primi esami svolti.



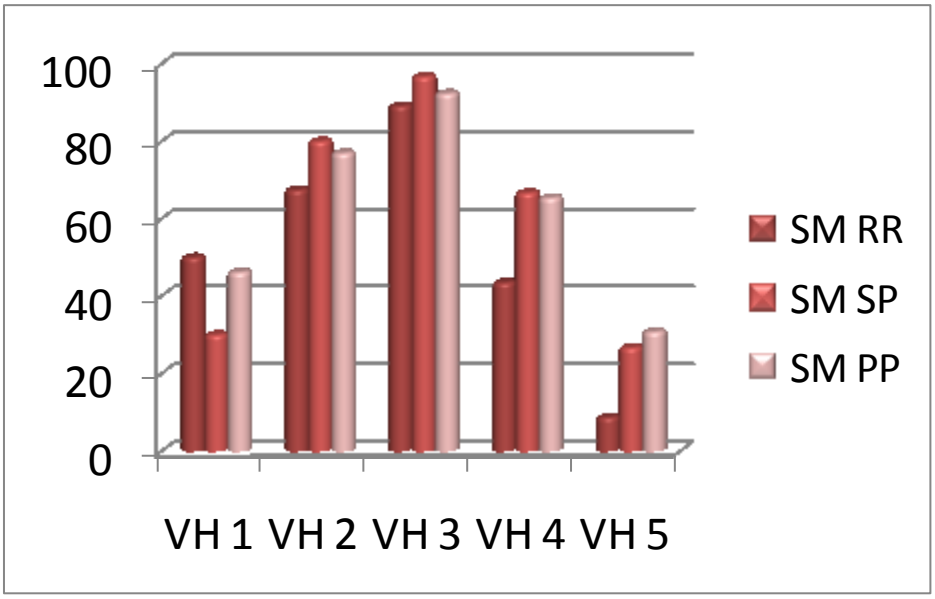
	102 pz con SM
VHISS 1	43,13%
VHISS 2	73,53%
VHISS 3	92,16%
VHISS 4	55,88%
VHISS 5	19,61%

Nel grafico sono evidenziate la percentuali di positività a ciascuno dei 5 criteri diagnostici di CCSVI nella popolazione complessiva di SM studiata.

VHISS

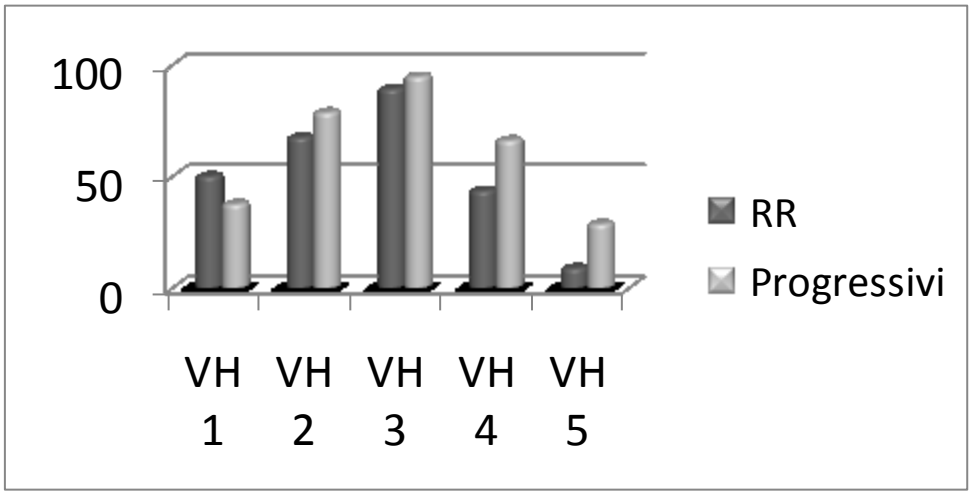
1		Presenza di reflusso nelle vene giugulari interne e/o nelle vene vertebrali con il capo in qualsiasi posizione posturale
2		Presenza di reflusso nelle vene cerebrali profonde.
3		Presenza di stenosi (CSA < 0,3 cm^2) e/o rilevamento di anomalie B-mode nelle IJVs (annulus, septum, o valvole malformate)
4		Segnale Doppler non rilevabile nelle giugulari interne e/o vertebrali
5		Perdita del fisiologico controllo posturale del deflusso venoso dei vasi cerebrali, espressa attraverso una riduzione dell'area di sezione vascolare (ΔCSA negativo)

Se consideriamo le differenti classi cliniche riscontriamo le percentuali riportate nei due grafici seguenti.



	46 RR	30 SP	26 PP
VHISS 1	50,00%	30%	46,15%
VHISS 2	67,39%	80%	76,92%
VHISS 3	89,13%	96,66%	92,30%
VHISS 4	43,47%	66,66%	65,38%
VHISS 5	8,69%	26,66%	30,76%

Abbiamo studiato le eventuali differenze analizzando separatamente le formi recidivanti-remittenti e quelle progressive.

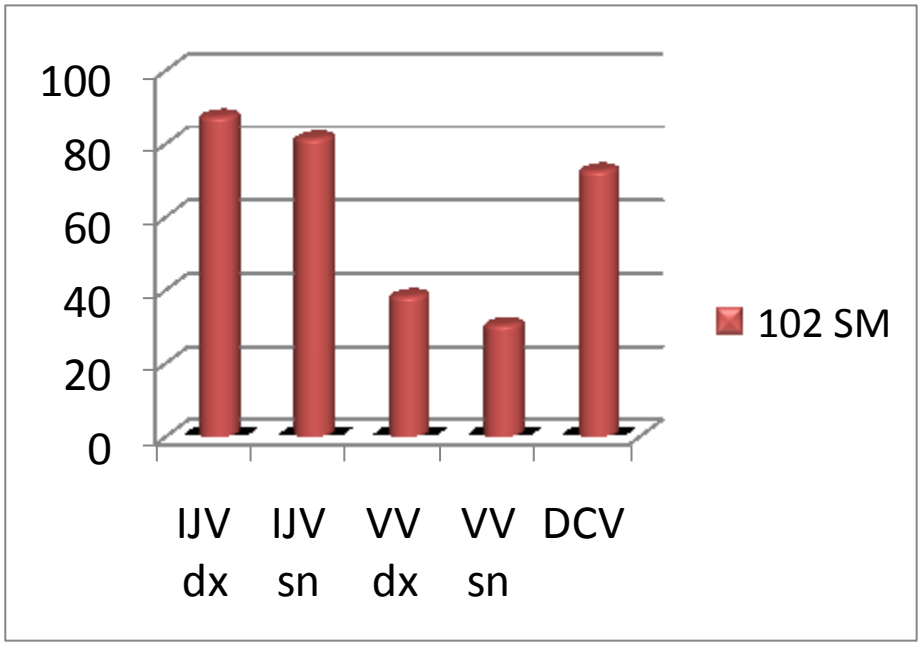


	46 RR	56 progressivi
VHISS 1	50,00%	37,50%
VHISS 2	67,39%	78,57%
VHISS 3	89,13%	94,64%
VHISS 4	43,47%	66,07%
VHISS 5	8,69%	28,57%

Analizzando i dati con il test Chi square sono risultati significativi il VHISS 4 (P= 0,037) – blocco del flusso, e il VHISS 5 (P= 0,02) -

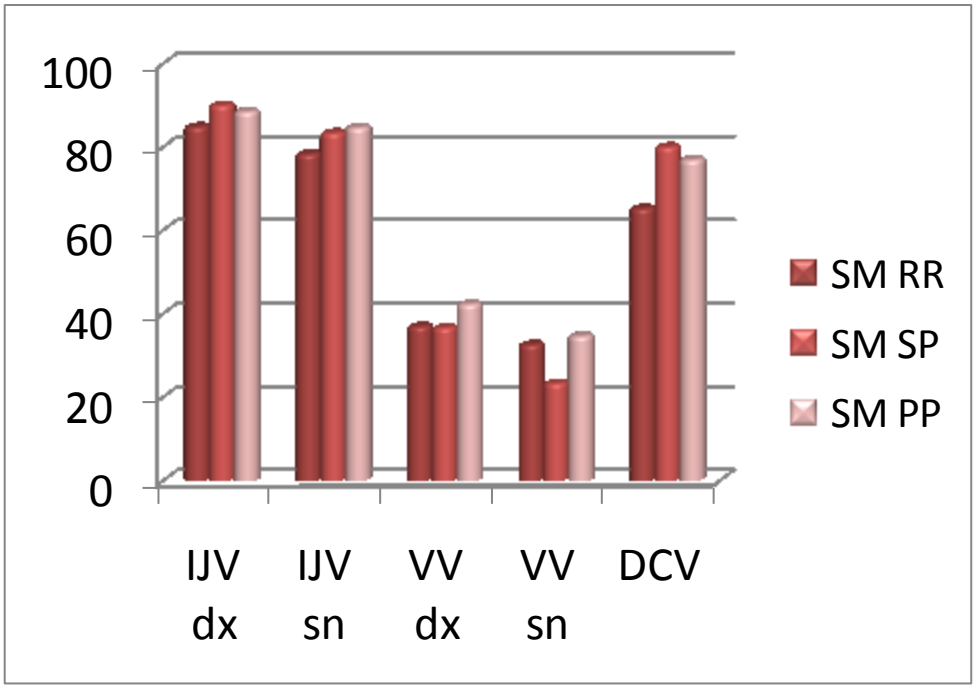
ΔCSA negativo, cioè perdita del fisiologico controllo posturale del deflusso venoso nelle vene giugulari interne.

Siamo andati ad esaminare i vasi venosi interessati dalla CCSVI, sia da un punto di vista morfologico che funzionale all'esame Doppler.



	102 pz con SM
IJV dx	87,25%
IJV sn	81,37%
VV dx	38,23%
VV sn	30,39%
DCV	72,55%

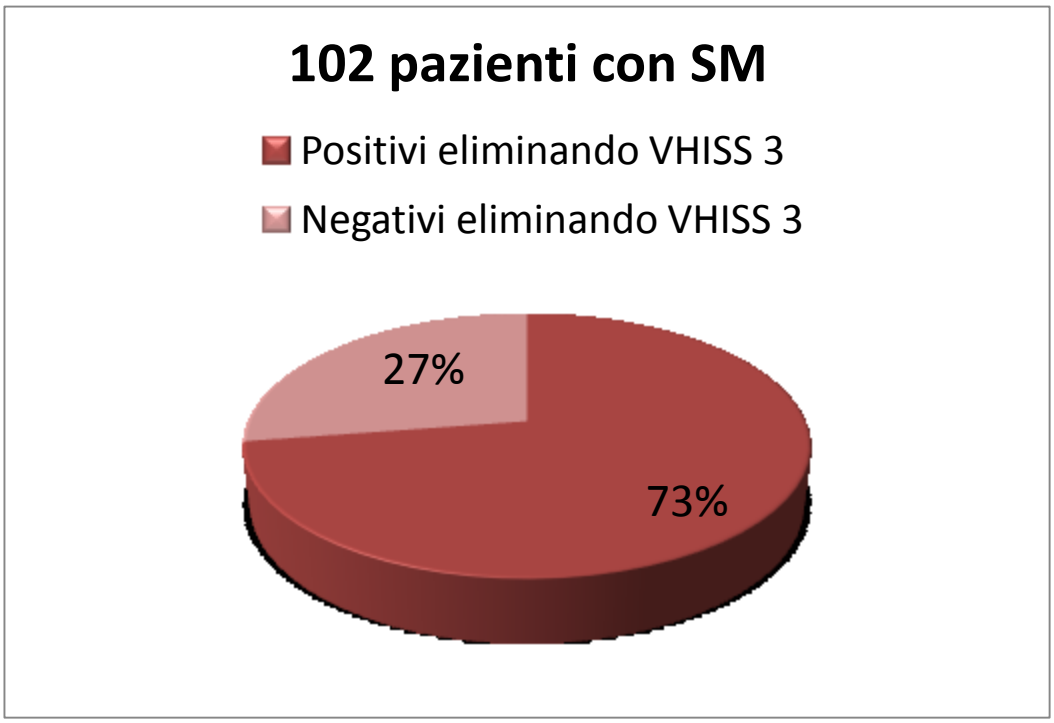
Il reflusso nelle DCV è presente in quasi i tre quarti dei pazienti e costituisce quindi un importante criterio diagnostico della CCSVI.

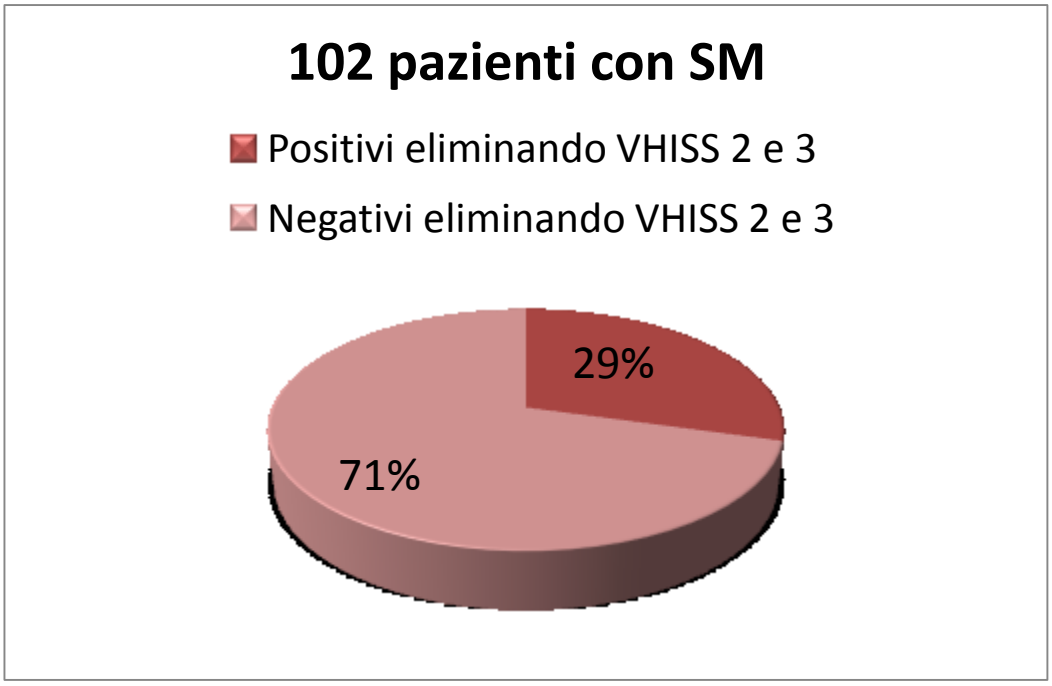


Quest'ultima tabella mostra l'analisi delle alterazioni venose nelle diverse classi cliniche di SM.

Dall'elaborazione dei nostri dati risulta che solo il 2,9% dei pazienti con SM è negativo per la CCSVI. I 3 pazienti negativi hanno una forma di malattia recidivante-remittente e presentano tutti come unico criterio VHISS 3, anomalia B-mode.

Se per motivi tecnici dipendenti dallo strumento Doppler non si riuscisse ad analizzare in modo corretto tale anomalia, analizzando solo gli altri 4 parametri, nei dati da noi raccolti, risulterebbero positivi per CCSVI solo 74 pazienti su 102, cioè il 72,5%. Se a questo si aggiungesse anche l'incapacità di studiare il reflusso transcranico, solo 30 pazienti su 102, cioè il 29,4% risulterebbero affetti da CCSVI.


102 pazienti con SM
Positivi eliminando VHISS 3
Negativi eliminando VHISS 3
27%
73%

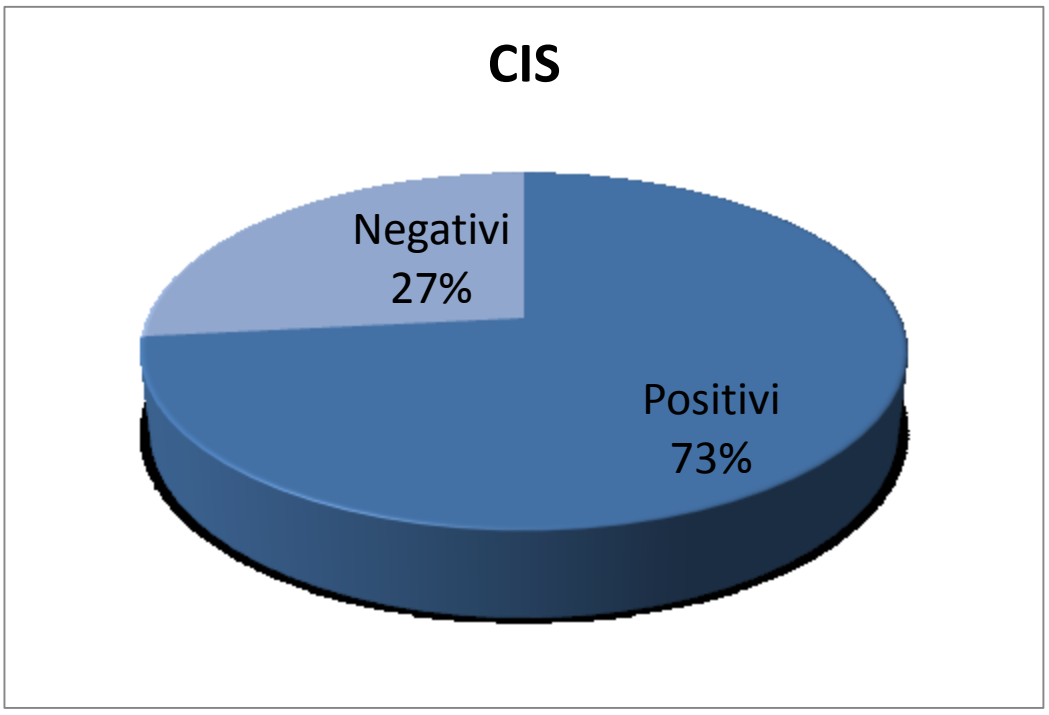

102 pazienti con SM
Positivi eliminando VHISS 2 e 3
Negativi eliminando VHISS 2 e 3
29%
71%

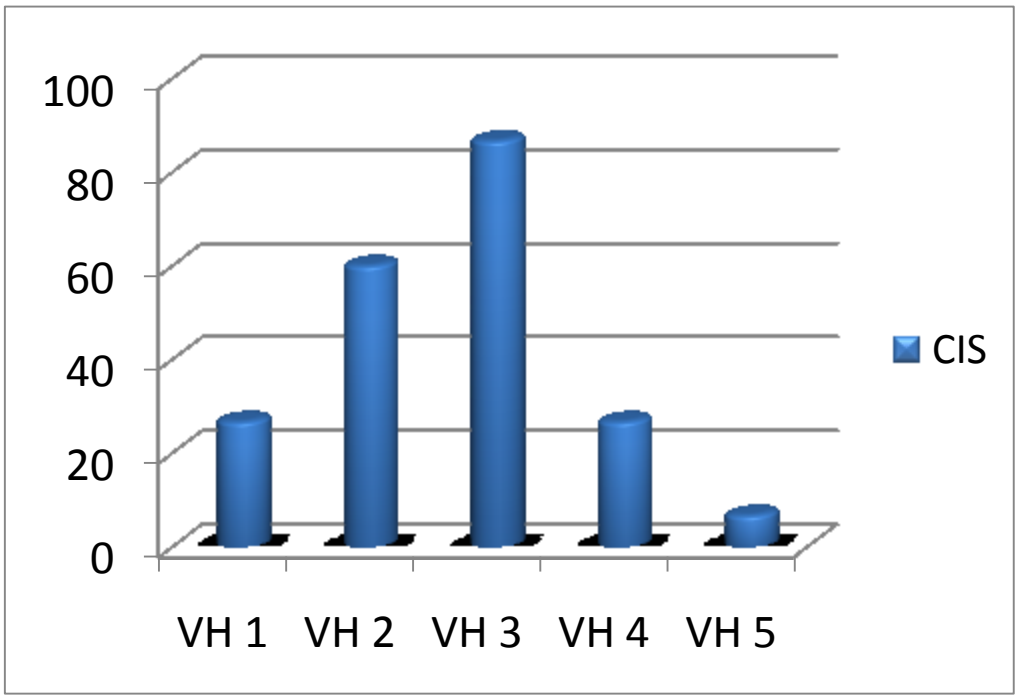
Nella Sindrome clinicamente isolata (CIS)

La Sindrome Clinicamente Isolata (CIS) è definita come un quadro clinico monosintomatico caratterizzato da deficit focali a carico del sistema nervoso centrale. La CIS può rappresentare l'esordio di una SM o, in un numero minore di casi, rimanere un episodio isolato.

Abbiamo studiato una popolazione di 15 pazienti affetti da CIS, con le caratteristiche demografiche elencate nella Tabella.

	N° pazienti	Età media	Sesso F/M
CIS	**15**	**31,53**	**11/4**



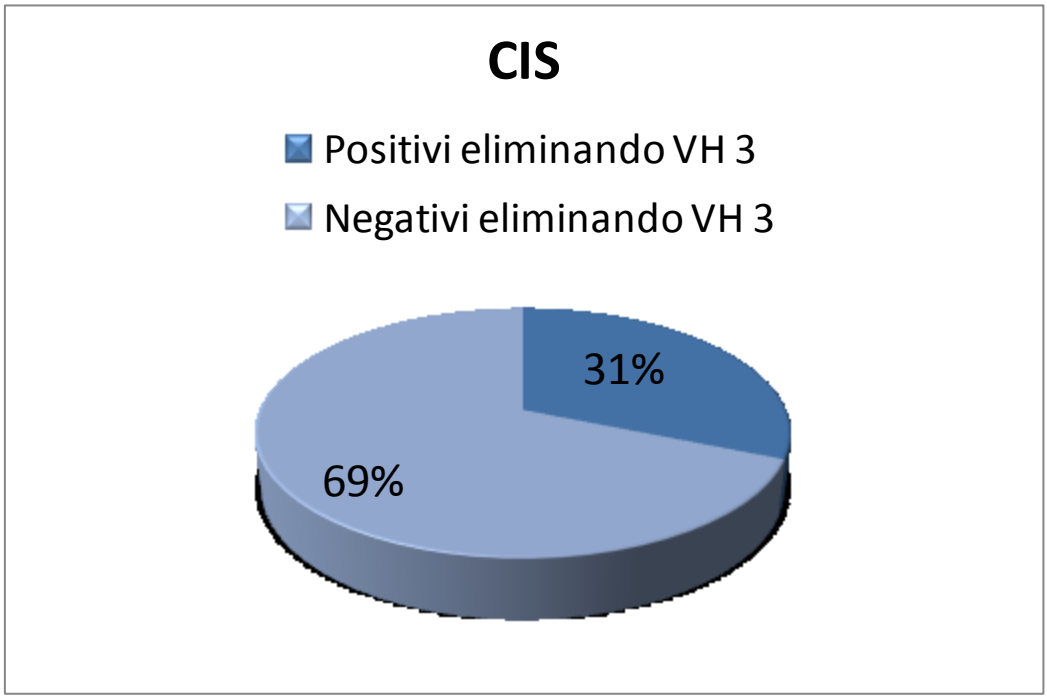


	15 CIS
VHISS 1	26,66%
VHISS 2	60,00%
VHISS 3	86,66%
VHISS 4	26,66%
VHISS 5	6,66%

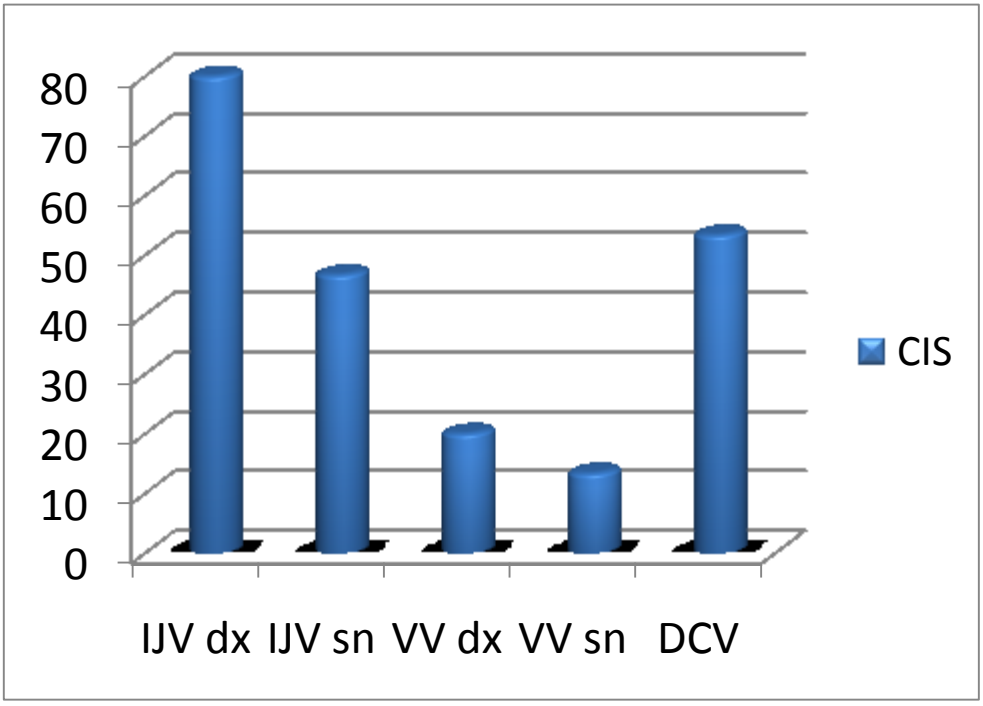
Lo studio dei singoli criteri emodinamici venosi ha rilevato la predominanza del criterio VHISS 3, presente addirittura nell'86,6% dei pazienti studiati.

Questo dato suggerisce l'ipotesi che in fase molto precoce, fin dal primo esordio clinico, siano già presenti le anomalie morfologiche B-mode. Le anomalie emodinamiche funzionali comparirebbero soltanto in un secondo momento e nell'ipotesi vascolare dovrebbero essere responsabili del lento e progressivo peggioramento clinico; lo

scompenso acuto dello scarico venoso rappresenterebbe invece la riacutizzazione di malattia.



I risultati dell'interessamento dei singoli vasi venosi cerebroefferenti e delle vene cerebrali profonde sono mostrati nel grafico sottostante.



	15 CIS
IJV dx	80,00%
IJV sn	46,66%
VV dx	20,00%
VV sn	13,33%
DCV	53,33%

Nella Sindrome Radiologicamente Isolata (RIS)

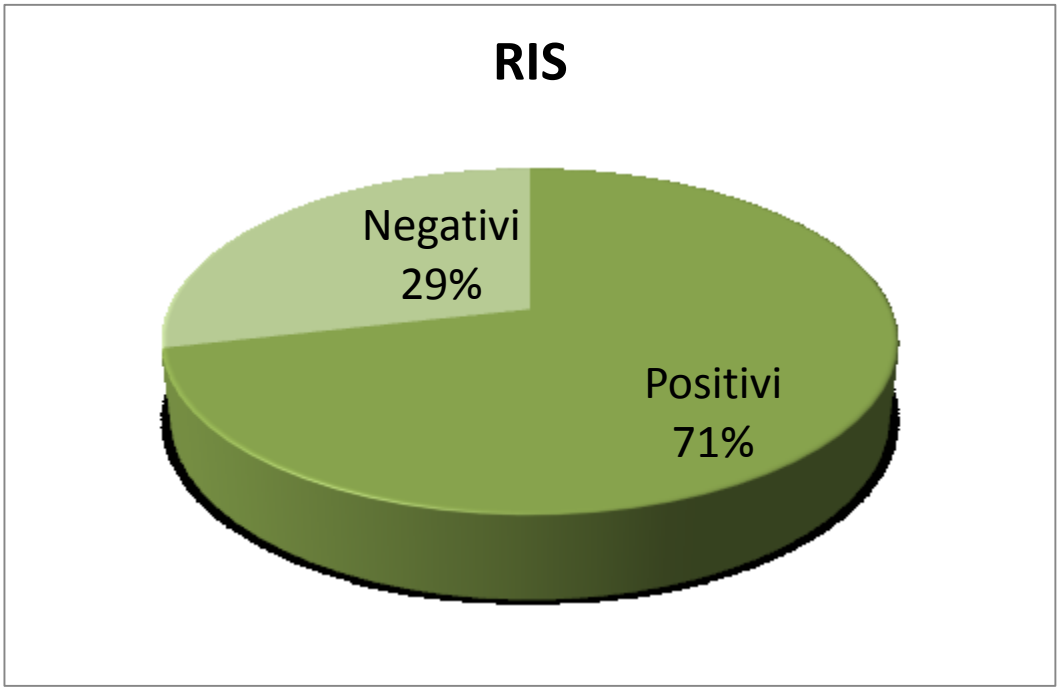
La Sindrome Radiologicamente Isolata (RIS) è un'entità recentemente descritta, caratterizzata dalla presenza di alterazioni alla RM cerebrale e/o spinale compatibili con placche di demielinizzazione in un paziente che non ha mai presentato segni o sintomi riconducibili alla SM e con un esame obiettivo neurologico negativo.[99]

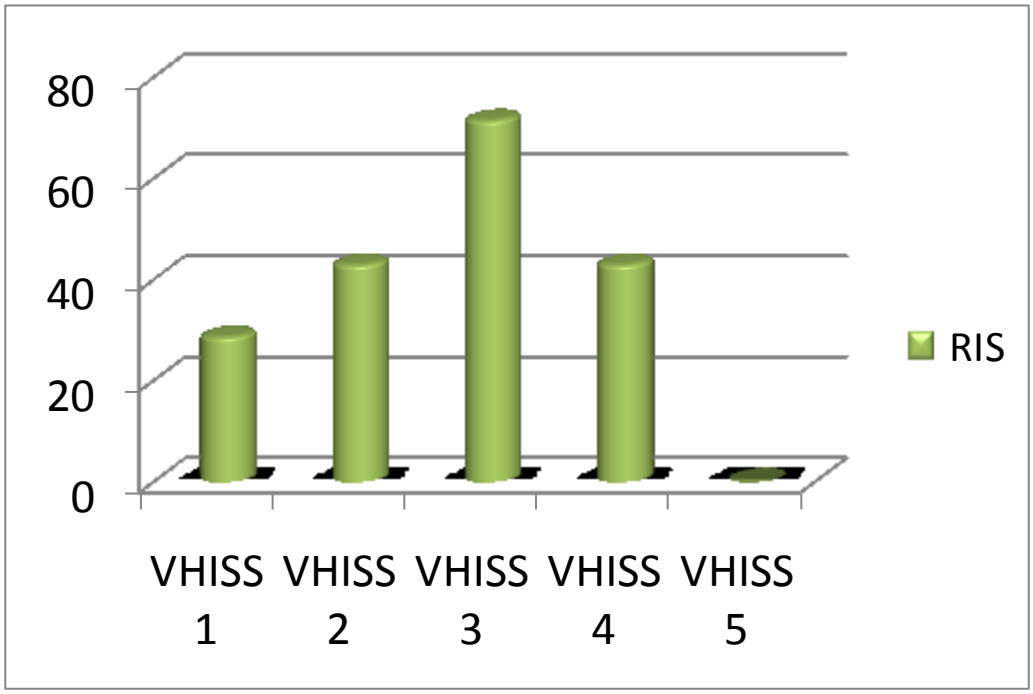
Questo riscontro è accidentale; i motivi per i quali il paziente viene sottoposto allo studio di RM sono i più disparati; i sintomi più frequenti che inducono il paziente allo studio di neuroimaging sono una cefalea persistente o la fatica cronica.[100]

Questi due disturbi sono spesso parte integrante del quadro sintomatologico descritto nei pazienti con CCSVI e SM.

	N° pazienti	Età media	Sesso F/M
RIS	**7**	**40,42**	**7/0**

Nella tabella sono riportati i dati demografici delle 7 persone con RIS da noi studiate con ECD.

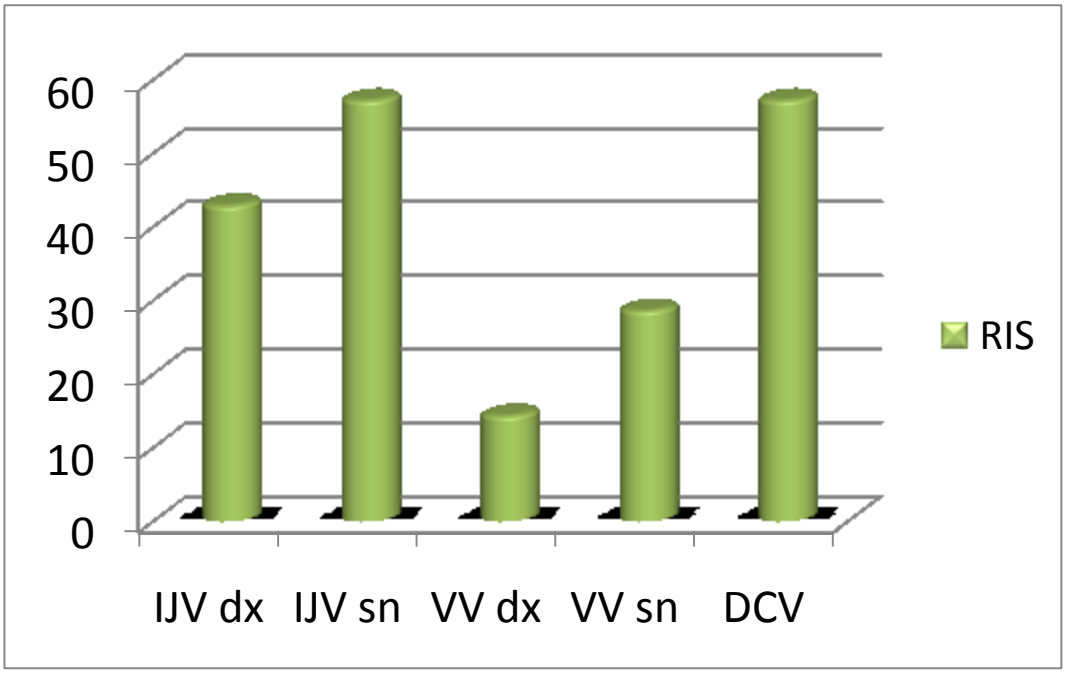

RIS
Negativi
29%
Positivi
71%


80
60
40
20
0
VHISS 1
VHISS 2
VHISS 3
VHISS 4
VHISS 5
RIS

	7 RIS
VHISS 1	28,57%
VHISS 2	42,85%
VHISS 3	71,42%
VHISS 4	42,85%
VHISS 5	0,00%

Nonostante l'esiguità del campione studiato ci colpisce l'assenza del criterio VHISS 5 - ΔCSA negativo.

Come nell'analisi dei CIS il criterio principale per CCSVI è il VHISS 3 – anomalie B-mode – che anche in questo caso ci indica la precocità di tali anomalie rispetto alla manifestazione clinica.



	7 RIS
IJV dx	42,85%
IJV sn	57,14%
VV dx	14,28%
VV sn	28,57%
DCV	57,14%

In grafico e tabella sono rappresentate le percentuali di interessamento dei diversi vasi venosi.

Nella Sindrome di Arnold-Chiari

Durante la nostra osservazione clinica abbiamo avuto modo di riscontrare un'associazione tra Sclerosi Multipla e Sindrome di Arnold-Chiari in un piccolo gruppo di pazienti. In tutti i casi presi in esame erano presenti sintomi che potevano suggerire la diagnosi di CCSVI (cefalea che peggiora in posizione supina, fatica, disturbi del sonno e della memoria). Abbiamo esaminato con EcoColorDoppler alcuni pazienti non affetti da SM ma esclusivamente da Arnold-Chiari e anche in questi abbiamo riscontrato la presenza di CCSVI.

Per alcuni decenni l'eponimo Arnold-Chiari è stato usato come sinonimo per definire le condizioni con ectopia delle tonsille cerebellari sotto il livello del margine posteriore del forame magno.
Il primo caso è stato descritto da Cleland nel 1883. La descrizione originale più dettagliata è stata fatta da Chiari nel 1891. A metà degli anni '70 il termine Chiari è stato usato nuovamente per denominare la sindrome.[101]
La sindrome di Chiari è una malformazione dello sviluppo dei somiti occipitali mesodermici che può associarsi a siringomielia e a idrocefalo. La forma più grave consiste nell'erniazione delle tonsille cerebellari, e del tronco encefalico attraverso il forame magno con entrata nel canale midollare.
I sintomi appaiono tipicamente durante l'adolescenza o in età adulta e solitamente non sono accompagnati da idrocefalo. In generale i pazienti lamentano cefalea ricorrente, dolori cervicali e una progressiva spasticità agli arti inferiori. Colpisce entrambi i sessi, anche se con una lieve prevalenza tra le donne e tutte le razze. Anche se molti autori considerano l'età media di esordio circa a 35 anni, i

sintomi possono manifestarsi dall'età di 1 anno a oltre i 60 anni, e non è rara nelle persone oltre i 65 anni.

Una classificazione della malformazione di Chiari descrive cinque diversi sottotipi:[101]

Malformazione di Chiari di tipo 0 caratterizzata da una alterazione idrodinamica del liquido Cerebrospinale (CSF) a livello del forame magno; i pazienti con questo sottotipo hanno una siringomielia con un'erniazione tonsillare lieve o assente.

Malformazione di Chiari di tipo I è caratterizzata dall'erniazione caudale delle tonsille cerebellari superiore a 5 mm al di sotto del forame magno; questa malformazione è tipicamente associata a siringomielia e solitamente non è accompagnata dalla discesa del tronco cerebrale o del IV ventricolo, né è associato alla presenza di idrocefalo.

La *malformazione di Chiari di tipo II* è caratterizzata dell'erniazione caudale del verme cerebellare, del tronco cerebrale e del IV ventricolo attraverso il forame magno. E 'associata a mielomeningocele, a idrocefalo e, meno frequentemente, a idrosiringomielia. Possono esistere altri tipi di difetti intracranici (ipoplasia del tentorio del cervelletto, lacune del cranio, anomalie dell'acquedotto Silvio).

La *malformazione di Chiari tipo III* descrive un encefalocele occipitale, con alcuni dei difetti intracranici associati a malformazione di Chiari II.

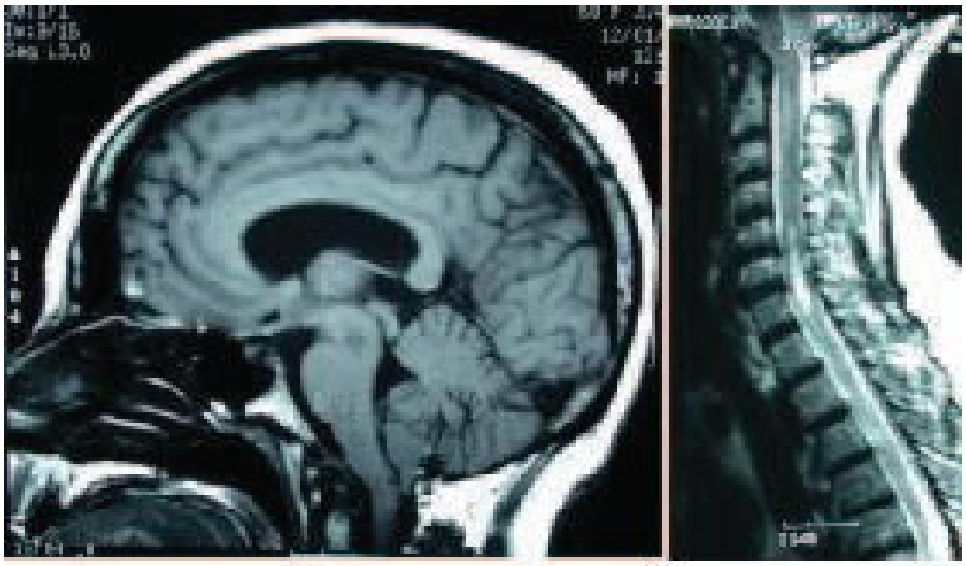
La malformazione di Chiari tipo IV è caratterizzata da aplasia o ipoplasia cerebellare, associata ad aplasia del tentorio del cervelletto.

La malformazione di Chiari tipo I è senza dubbio il sottotipo più frequente e può coesistere con altri difetti, che sono classificati secondo la zona interessata.

Nel midollo spinale il difetto più frequente associato a Chiari I è la siringomielia.

Si è riscontrato che il 40-75% delle malformazioni di tipo I di Chiari hanno associata una siringomielia.

Al contrario, quasi il 90% di siringomielie sono associate a malformazione di Chiari. La siringomielia è un difetto cronico del midollo spinale in cui è presente una cavità tubolare, o cavitazione centrale, in vari segmenti del midollo spinale (Figura).



L'idrocefalo nei ventricoli e nelle cisterne si verifica solo nel 3-10% dei pazienti con il tipo malformazione di Chiari I. Al contrario, si verifica quasi sempre nella malformazione di Chiari tipo II.

Al livello del forame magno si verifica un assottigliamento delle meningi. Sono spesso presenti diverse fasce di dura madre che costringono il foro occipitale e l'arco posteriore dell'atlante.

Nel cervello non esistono anomalie associate alla malformazione di Chiari I; l'unica che talvolta è possibile osservare è l'assottigliamento

del midollo allungato e la perdita di foglie nelle tonsille cerebellari erniate. Questi risultati non hanno implicazioni cliniche.
Non esiste una teoria universalmente accettata che spieghi la malformazione di Chiari e le sue anomalie associate. Sono riconosciute anche forme di tonsille cerebellari erniate acquisite.
Le malformazioni di Chiari I e II tendono ad essere più frequente nelle donne e, in alcuni sottotipi di malformazione di Chiari, si comincia a parlare di un probabile fattore genetico. Due risultati ne confermano l'esistenza : la familiarità osservata e la coesistenza con anomalie genetiche (Klippel-Feil o acondroplasia). Le famiglie con più membri affetti sono state segnalate e Milhorat et al[102] hanno rilevato che il 12% dei pazienti ha una familiarità per la malformazione di Chiari I o per la siringomielia. Nonostante tutti questi casi, non possiamo trarre nessuna conclusione definitiva per quanto riguarda la sospetta esistenza di un fattore genetico e la familiarità di questa condizione.

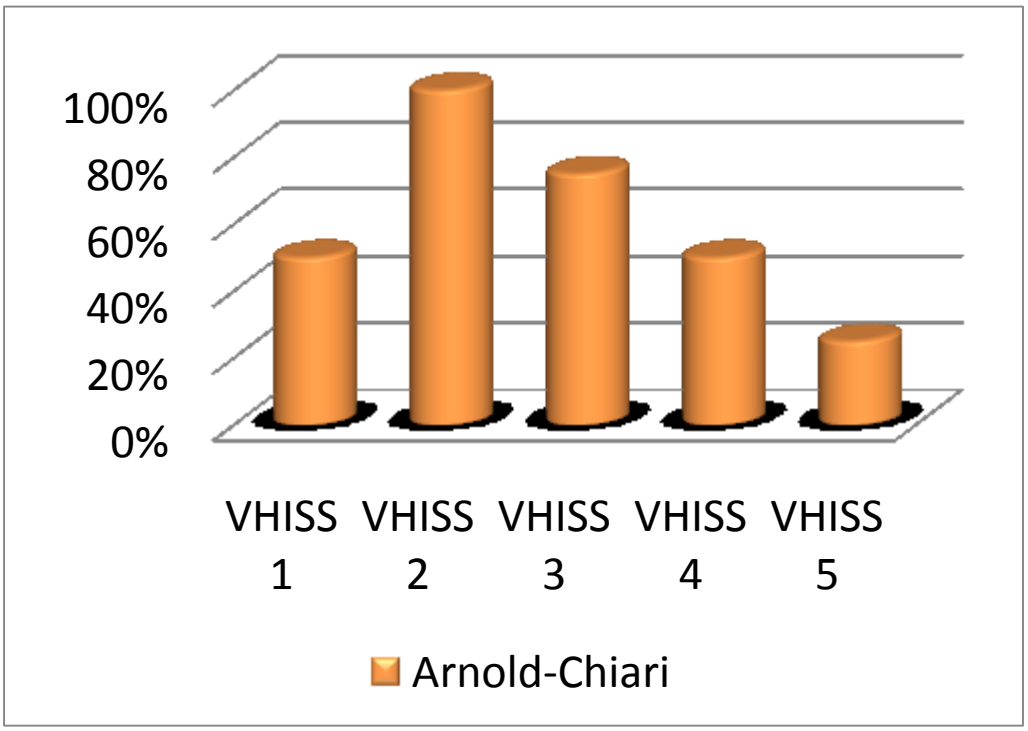
I sintomi della sindrome di Chiari emergono solitamente nella seconda-terza decade (a circa 25-45 anni), anche se in genere nei pazienti con siringomielia si manifestano più precocemente. La malattia ha un esordio insidioso e un decorso progressivo. Il quadro clinico è di varia gravità:si passa dall'essere asintomatici, a manifestazioni cliniche aspecifiche, a deficit neurologici gravi.
Nei periodi di riacutizzazione e di remissione i sintomi possono variare ; la cefalea suboccipitale è il disturo più frequente, è di natura oppressiva e aumenta con la manovre di Valsalva (tosse, starnuti o movimento intestinale). Il mal di testa può anche avere caratteristiche aspecifiche o mimare una cefalea tensionale. Il dolore al collo, che di solito aumenta con la manovra di Valsalva, è frequente, e si caratterizza per non avere una distribuzione radicolare, si associa ad

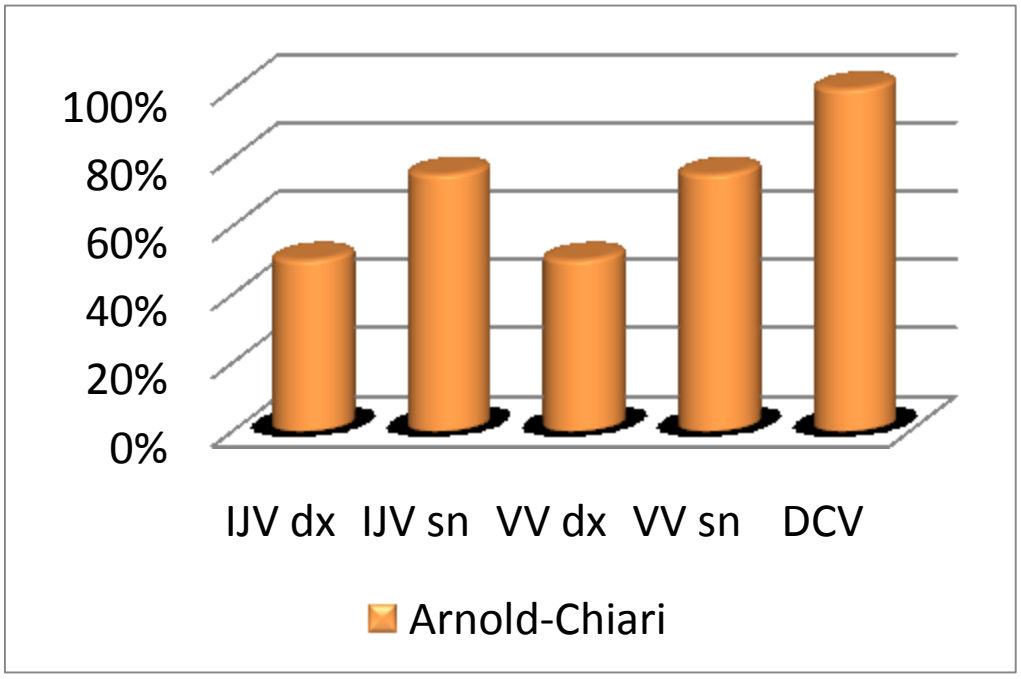
un dolore continuo, urente, profondo a livello delle spalle, della nuca,del torace e degli arti superiori.
Possono presentarsi vertigini, posizionali o innescate da movimenti della testa. Altri sintomi vestibolari presenti in questi pazienti sono tinnitus e acufeni. Occasionalmente viene rilevata durante le valutazioni otorino una lieve perdita dell'udito neurosensoriale, con segni vestibolari periferici. Altri sintomi frequenti sono quelli oculari: cefalea retro-orbitale, diplopia, fotopsia e fotofobia. La diagnosi di malformazione di Chiari tipo I in pazienti con o senza sintomi viene definita con tecniche di Risonanza Magnetica.[101]

I 4 pazienti con Sindrome di Arnold-Chiari da noi esaminati presentano tutti l'assenza di siringomielia, in 2 dei 4 era presente una concomitante Sclerosi Multipla recidivante-remittente. Il tipo di Arnold-Chiari in 3 pazienti era di tipo I e in un caso di tipo II.

	N° pazienti	Età media	Sesso F/M	Presenza di SM
Arnold Chiari	**4**	**49,25**	**4/0**	**50%**

Abbiamo eseguito uno studio con ECD; in tutti i pazienti è risultata presente la CCSVI con evidente reflusso delle vene cerebrali profonde e una severa perturbazione dello scarico venoso a carico dell'asse venoso vertebro-spinale.





È noto che la sindrome di Arnold-Chiari sia una patologia malformativa così come crediamo lo siano le anomalie venose osservate nella CCSVI.

È quindi ipotizzabile che un'anomalia dello sviluppo della fossa cranica posteriore sia un comune denominatore in entrambe le patologie. Come suggerito da BB Lee non sarebbero anomalie dello sviluppo tronculare ma qualcosa di più esteso.

Questa nostra ipotesi potrà essere dimostrata da ulteriori studi clinico-strumentali sulla Sindrome di Arnold-Chiari, condotti su una casistica più numerosa, con l'associata siringomielia, e da accertamenti di biologia molecolare.

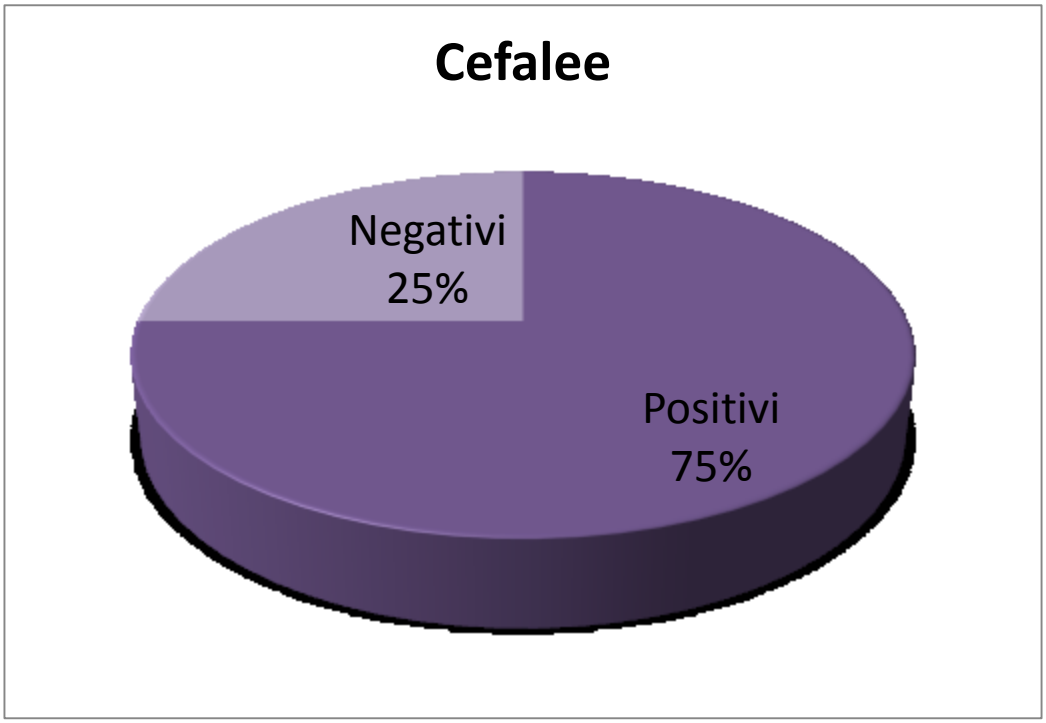
Nelle cefalee croniche

Alcune forme di cefalea risentono della posizione del corpo.

Nelle cefalee associate ad ipotensione liquorale è la prolungata stazione eretta a scatenare o intensificare la cefalea. Nella cefalea muscolo-tensiva la posizione supina allevia o fa regredire la cefalea presente.

Esistono poi cefalee croniche che vengono accentuate o compaiono nella posizione supina. Queste ultime si associano ad un'alterazione del sonno e spesso causano risvegli del paziente nel sonno.

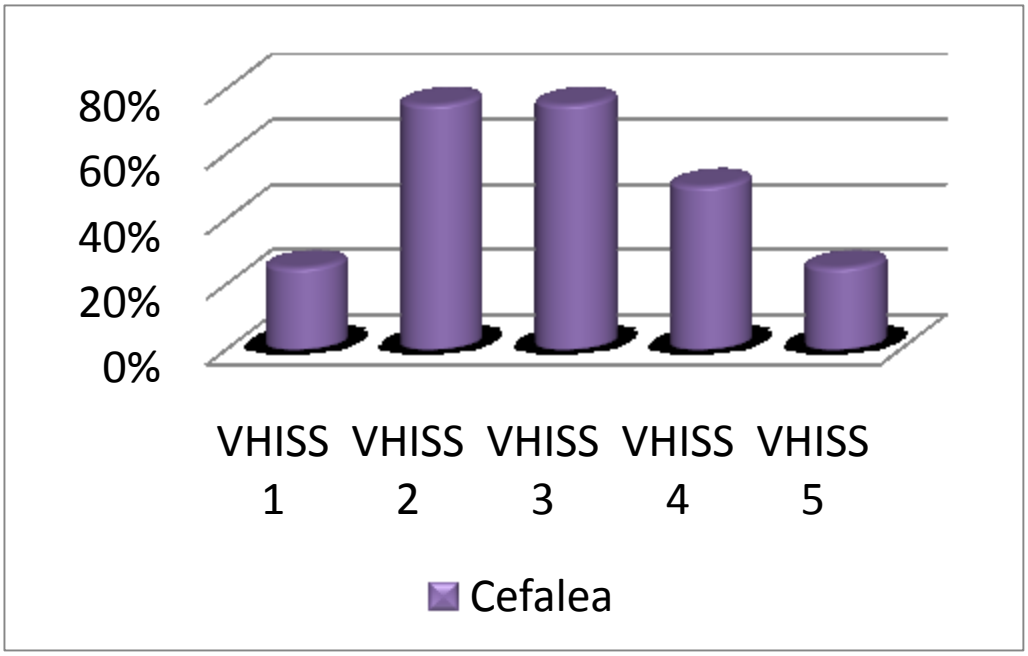
È su questi ultimi pazienti che abbiamo iniziato uno studio ECD in quanto questo tipo di cefalea è molto simile a quello riscontrato nei pazienti con SM e CCSVI.

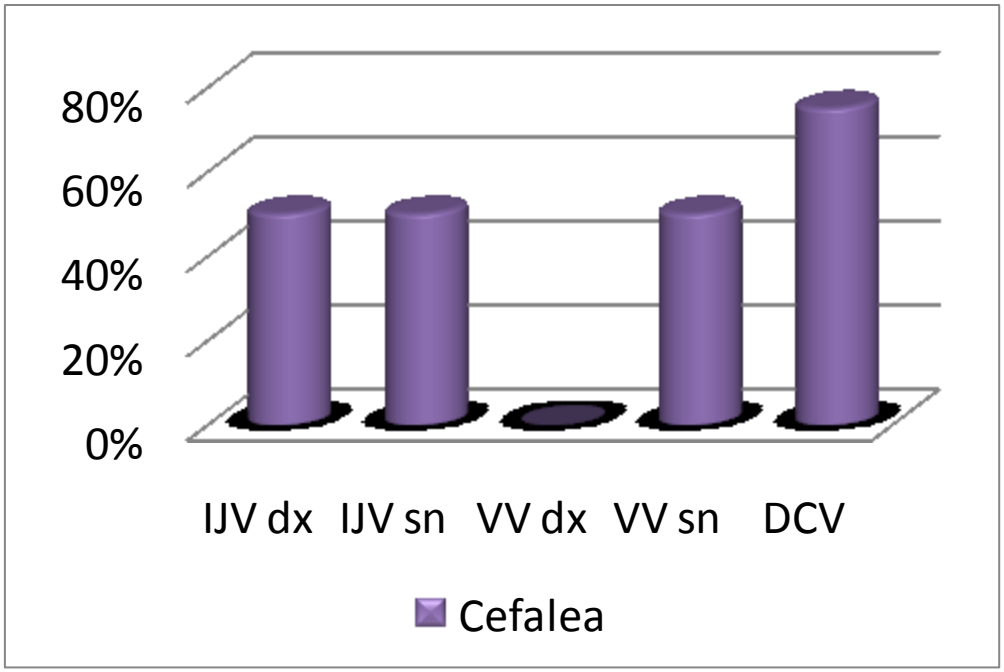


	4 pz con cefalea
VHISS 1	25,00%
VHISS 2	75,00%
VHISS 3	75,00%
VHISS 4	50,00%
VHISS 5	25,00%

	4 pz con cefalea
IJV dx	50,00%
IJV sn	50,00%
VV dx	0,00%
VV sn	50,00%
DCV	75,00%

Nelle Tabelle e nei grafici sono riportati i dati relativi ai criteri emodinamici riscontati e alla localizzazione delle anomalie malformative o di flusso nelle vene cerebrali profonde o cerebro efferenti.




80%
60%
40%
20%
0%
IJV dx
IJV sn
VV dx
VV sn
DCV
Cefalea

7. Popolazione di pazienti con Sclerosi Multipla studiata

Correlazioni clinico-emodinamiche

Per caratterizzare meglio l'associazione tra CCSVI e SM abbiamo condotto uno studio per capire le possibili correlazioni tra i pattern emodinamici, la presentazione clinica e l'andamento clinico della SM.

I pattern emodinamici sono stati stabiliti in uno studio precedente[54] utilizzando sia il Doppler che la venografia: sono stati individuati quattro pattern principali A-D.

65 pazienti affetti da SM clinicamente definita, regolarmente seguiti presso il Centro Il Bene dell'Ospedale Bellaria di Bologna, sono stati sottoposti sia a studio Doppler che a venografia che hanno accertato la diagnosi di CCSVI. Le caratteristiche cliniche e demografiche sono riportate nella tabella di seguito.

TABLE —*Demographic and clinical characteristics in 65 patients with clinically definite MS.*

	Whole MS N,=65	MS RR N.=35	MS SP N.=20	MS PP N.=10
Gender M/F	30/35	16/19	9/11	5/5
Score at the Expanded Disability Status Scale [22]	2.5 (1-5)	1.5 (0.5-2)	5 (3.5-6.5)	4.3 (3-6.5)
Mean years of disease duration (range)	6 (3-13)	4 (1-7)	13 (6-21)	10 (5-14)

In base ai segni e sintomi di esordio i pazienti sono stati divisi in quattro gruppi[103]: neurite ottica, tronco e cervelletto, midollo spinale e altro. In quest'ultimo gruppo abbiamo incluso i pazienti che hanno manifestato la malattia con deficit neurologici non localizzatori, come alcuni deficit motori o di sensibilità, incontinenza urinaria o altro.
L'andamento clinico di malattia è stato classificato[104-105] in: recidivante-remittente (RR), caratterizzato da attacchi acuti imprevedibili (recidiva) seguiti da un lento miglioramento di segni e sintomi (remittente); secondariamente progressiva, caratterizzato da una forma progressiva che inizialmente ha un decorso recidivante-remittente; primariamente progressiva caratterizzato da un graduale e progressivo peggioramento dei sintomi.

La venografia selettiva ha evidenziato, in tutti i 65 pazienti studiati, multiple e severe stenosi venose, localizzate a livello cervicale, toracico e talvolta addominale, nei principali segmenti venosi cerebrospinali.
Inoltre la venografia ci ha permesso di identificare con esattezza anche le vie di reflusso venoso e i circoli collaterali sostitutivi.[54]
Abbiamo individuato il pattern A in 15 dei 65 pazienti studiati, caratterizzato da un'ostruzione a livello dell'Azygos prossimale associata alla stenosi di una IJV; in 9 di questi era presente anche un reflusso nelle DCVs; il pattern B in 29 dei 65 pazienti, con una stenosi in entrambe le IJVs e nel tratto prossimale della vena Azygos; il pattern C in 9 dei 65 pazienti, definito da una stenosi bilaterale delle IJVs e invece un sistema Azygos nella norma.
Il pattern D in 12 dei 65 pazienti, descritto da un costante interessamento del sistema Azygos, nei suoi vari segmenti e conseguente reflusso venoso forzato nei circoli intrarachidiani diretti

cranialmente. Abbiamo osservato un reflusso nelle DCVs in 11 su 12 pazienti.

La distribuzione dei diversi pattern emodinamici rispetto ai segni clinici di malattia all'esordio è mostrata nella Tabella di seguito e non è risultata uniforme ma con differenze altamente significative ($p<0.0001$, chi-squared test).

TABLE —*Patterns of venous obstruction according to the clinical onset.*

	Optic neuritis (N.=15)	Brainstem and cerebellum (N.=14)	Spinal cord (N.=12)	Others (N.=24)
Type A (N.=15)	7	2	0	6
Type B (N.=29)	6	10	3	10
Type C (N.=9)	1	1	0	7
Type D (N.=12)	1	1	9	1

$P<0.0001$; χ^2 test.

In particolare i Pattern A o B sono stati osservati in 13/15 pazienti con neurite ottica all'esordio e in 12/14 con segni cerebellari o a carico del tronco

Inoltre il reflusso nelle DCVs è stato documentato in 6/7 e in 4/6 dei pazienti con Pattern A o B che hanno avuto una neurite ottica come prima manifestazione di malattia.

Infine il Pattern D è molto comune (9/12) nei pazienti con sindromne midollare all'esordio.

Anche la distribuzione dei Pattern emodinamici rispetto all'andamento clinico di malattia si è rilevato irregolare e altamente significativo ($p<0.0001$, chi-squared test) ed è mostrato nella Tabella che segue.

TABLE —*Patterns of venous obstruction according to the clinical course.*

	RR (N.=35)	SP (N.=20)	PP (N.=10)
Type A (N.=15)	10	5	0
Type B (N.=29)	19	9	1
Type C (N.=9)	4	5	0
Type D (N.=12)	2	1	9

$P<0.0001$; χ^2 test.

In particolare i Pattern A o B sono più comuni nelle forme RR (10/15 e 19/29) che nei pazienti SP o PP. Quest'ultimo ha mostrato un'altissima prevalenza (9/12) del Pattern D.

La neurite ottica è il sintomo d'esordio più frequente nei pazienti che hanno una stenosi alla IJV e quando l'Azygos prossimale non riesce a drenare nella vena cava superiore. Inoltre in questo frangente la IJV contro laterale ha un'area di sezione aumentata, in quanto diviene percorso di compensazione. La combinazione di questi risultati suggerisce l'ipotesi che le vene del nervo ottico possano diventare un circolo di deflusso sostitutivo della IJV. L'osservazione delle vene tortuose e dilatate nei pazienti con SM sembra sostenere quest'ipotesi.[106-107] I sintomi all'esordio correlabili a lesioni al midollo

spinale sono pressoché esclusivi dei pazienti con Pattern emodinamico D, che è caratterizzato da ostruzioni multiple a livello del sistema Azygos e del plesso lombare. In questa situazione il sangue venoso può essere drenato solo in direzione craniale per mezzo dei plessi venosi all'interno della colonna vertebrale.[108-110]

È interessante osservare che il Pattern D è in netta prevalenza nei pazienti PP.

Follow-up clinico nei pazienti con Sclerosi Multipla recidivante-remittente: EDSS e ricadute di malattia

43 pazienti, seguiti presso il nostro Centro Il Bene dell'Ospedale Bellaria di Bologna, affetti da SM clinicamente definita con andamento RR. sono stati sottoposti a trattamento di PTA a Ferrara prima del settembre 2010.

Tutti i pazienti sono stati da noi valutati clinicamente ogni tre mesi presso l'ambulatorio per malattie autoimmuni e, dopo il trattamento endovascolare, anche dal Centro Vascolare dell'Università di Ferrara sempre con cadenza trimestrale.

Da questi 43 pazienti in studio abbiamo escluso 7 pazienti che avevano ricevuto il trattamento di angioplastica dilatativa durante una ricaduta clinica, 14 pazienti che avevano un follow-up post PTA di meno di due anni e una paziente persa al follow up a distanza di un anno dal trattamento. Questo ha portato ad una coorte finale di 22 pazienti, che erano senza ricadute e trattamento steroideo nei trenta giorni prima della PTA. Le caratteristiche sono riassunte nella Tabella.

Table . Clinical features (mean ± standard deviation) in the 22 patients with RR-MS included in the study.

Gender M/F	10/12	
Age*	34.9±7.5 years	
Disease duration*	7.0±3.7 years	
EDSS*	2.36±0.90	
Pharmacological treatment*		
	immunomodulant	n=16
	immunosuppressor	n= 2
Type of CCSVI°	A = 4	
	B = 13	
	C = 5	
Number of endovascular treatments	1 = 15	
	2 = 6	
	3 = 1	

* at the time of the first endovascular treatment

Di questi 22 pazienti 15 hanno ricevuto un solo trattamento di PTA, mentre 6 ,dopo aver riscontrato al Doppler una restenosi delle vene trattate in precedenza, sono stati trattati due volte e 1 tre volte.

Abbiamo considerato come parametri di outcome clinici la percentuale annualizzata di ricadute e le EDSS (Expanded Disability Status Scale), che sono entrambi strumenti validati per valutare l'efficacia dei trattamenti farmacologici nella SM RR.[111]

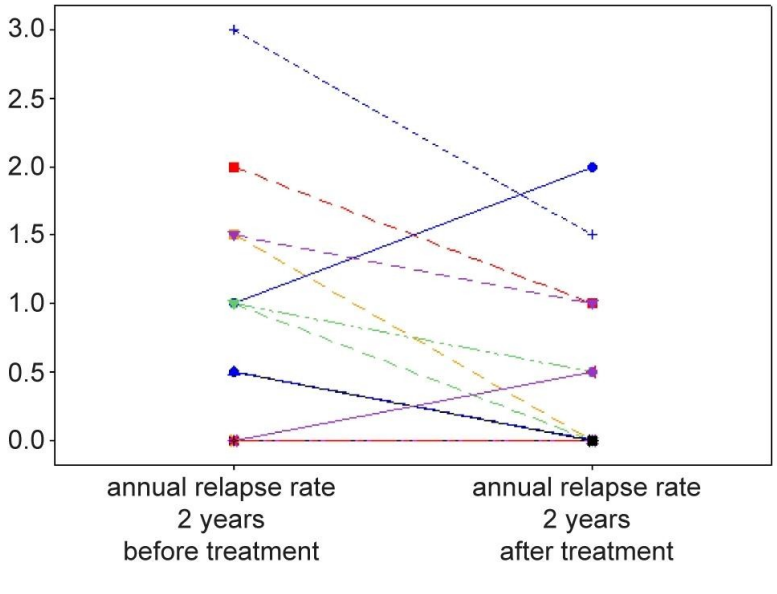
I test statistici non parametrici (one-tailed Wilcoxon matched pairs test) sono stati adottati per confrontare il tasso annuo di ricadute prima

e dopo il trattamento nei due anni di follow up prima e dopo il primo intervento e le EDSS ottenuto alle visite nei 2 anni prima e dopo il trattamento.

È stata adottata una soglia significativa con p dello 0,05.

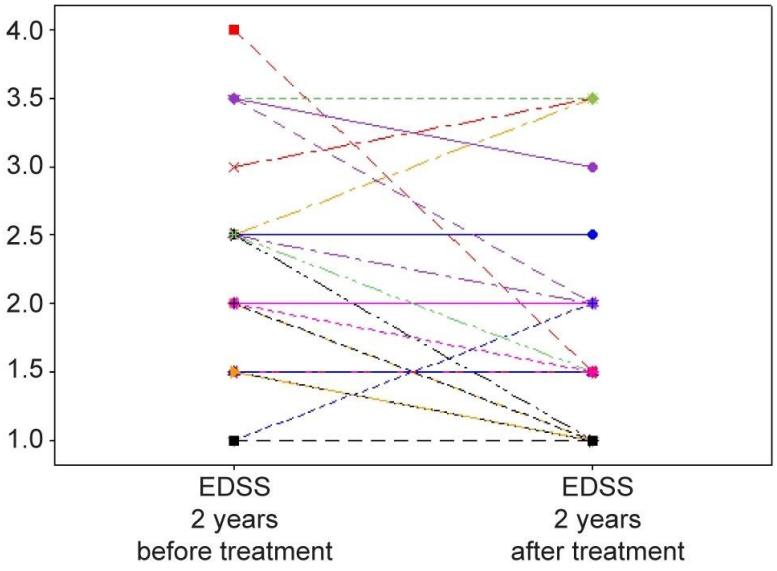
Infine la rilevanza della correlazione tra le variazioni di tasso annualizzato di ricadute (dopo il trattamento meno prima del trattamento) e i cambiamenti di EDSS (due anni dopo meno due anni prima del trattamento) è stata indagata utilizzando il coefficiente di correlazione di Pearson ($P<0,05$).

Il tasso annualizzato di ricadute è risultato significativamente inferiore ($p = 0,046$) nei 2 anni dopo (in media 0,32±0,57) rispetto ai 2 anni precedenti il trattamento (media 0,57±0,82), ma è aumentata in due pazienti (Figura).



I valori di EDSS ottenuti alla visita 2 anni dopo il trattamento (in media 1,82±0,87) sono risultati significativamente ($p = 0.025$)

inferiori a quelli ottenuti due anni prima del trattamento (in media 2,21±0,88), mentre sono aumentati in 3 pazienti (Figura). Nessuna correlazione significativa è stata osservata tra il tasso di recidive annuali e le variazioni di EDSS (Pearson r = 0.13, p = 0,50).



Questo studio preliminare indica che il trattamento endovascolare per CCSVI in pazienti SM-RR è sicuro e in aggiunta alle tradizionali terapie immunomodulanti o immunosoppressive potrebbe avere effetti clinici benefici in termini di diminuzione sia della percentuale di ricadute annuali e sia della disabilità.

Alcuni elementi suggeriscono tuttavia cautela circa la generalizzazione di tali risultati. Il numero esiguo del campione, il disegno dello studio che differiva da quello di uno studio clinico randomizzato, il fatto che è stato effettuato in un unico centro, l'esclusione delle tecniche di neuroimaging e, soprattutto, che sia i pazienti che il valutatore clinico non fossero in cieco per il trattamento. Tuttavia, il disegno di auto-controllo è considerato un

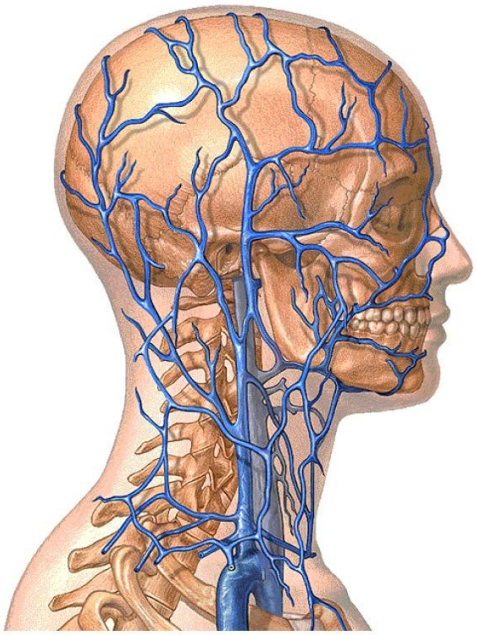
valido strumento per gli studi clinici preliminari,[112] e la percentuale annualizzata di recidiva e la variazione delle EDSS, nonostante i loro limiti compreso le diverse definizioni del passato[113] e il limitato accordo inter-operatore nel misurare le EDSS, soprattutto per i valori <4,5,[114] sono misurazioni accettate per valutare gli outcome clinici per nuovi trattamenti di RR-MS.[115]

I motivi per cui alcuni pazienti della nostro campione non ha avuto benefici in termini di minore tasso di recidive annuali o di EDSS dopo il trattamento endovascolare delle CCSVI non sono chiare. Infatti la revisione sul trattamento endovascolare ha rivelato che esso non sempre raggiunge l'obiettivo vascolare desiderato; quali siano le variabili individuali responsabili o meno del successo terapeutico non sono ancora comprese del tutto.

La mancanza di correlazione tra diminuzione del tasso di recidiva annuale e EDSS nei nostri pazienti può suggerire che il trattamento endovascolare possa avere due distinti effetti benefici.

8. Modificazioni fisiopatologiche a livello dei circoli venosi di compenso

Circolo venoso faciale



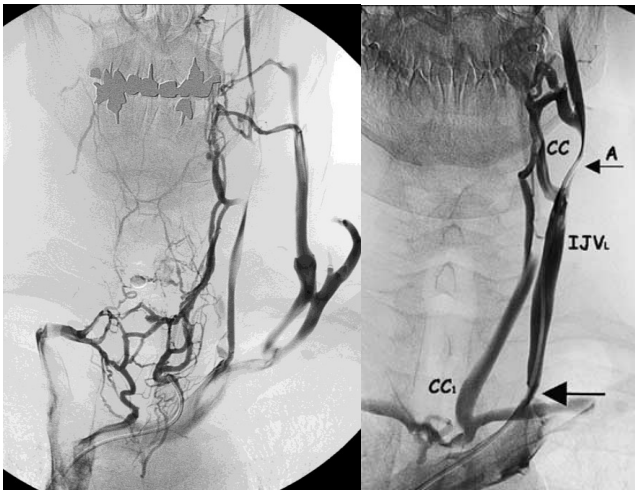
Quando è presente una marcata alterazione dello scarico venoso nelle giugulari si attivano percorsi alternativi di drenaggio venoso come ad esempio quello che si osserva nelle vene facciali superficiali (vedi Figura). Il ristagno venoso che ne deriva causa un'edema facciale come si osserva nella Figura A.

Il ripristino di un normale flusso venoso nella circolazione della giugulare porta anche ad un miglioramento dell'edema facciale (Figura B).

Circolo venoso tiroideo

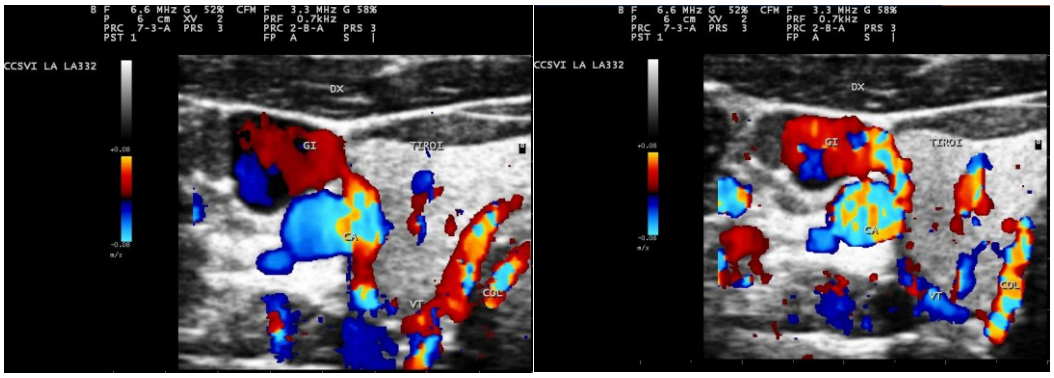
Il compenso privilegiato all'azione di drenaggio deficitaria delle giugulari è quello di attivazione dell'asse giugulare-vene tiroidee. A lungo termine si può verificare un "ingorgo" venoso che genera una sofferenza a carico della tiroide con un quadro tiroidite simile.

Questo compenso è spesso molto importante poiché attraverso questo percorso alternativo il sistema raggiunge un nuovo equilibrio emodinamico, equilibrio che si può rompere ad esempio a seguito di una tiroidectomia. L'osservazione clinica dei nostri pazienti ci ha permesso di fare un'interessante considerazione: l'escissione chirurgica della tiroide può "slatentizzare" la SM o causare un'esacerbazione della malattia già conclamata.



Nell'ambito del follow-up di pazienti con RIS abbiamo osservato in un paziente la comparsa *de novo* di deficit neurologico focale (CIS).

Lo studio ECD mostrava la presenza di un'ipervascolarizzazione a carico della tiroide, come si vede nelle immagini sottostanti; il dato interessante è che tale ipervascolarizzazione non era presente nel precedente studio ECD.



È quindi ipotizzabile che le riacutizzazioni di malattia siano legate ad uno scompenso venoso e che le vene tiroidee e le vene faringee rappresentino uno shunt fisiologico all'aumentata richiesta di drenaggio venoso.

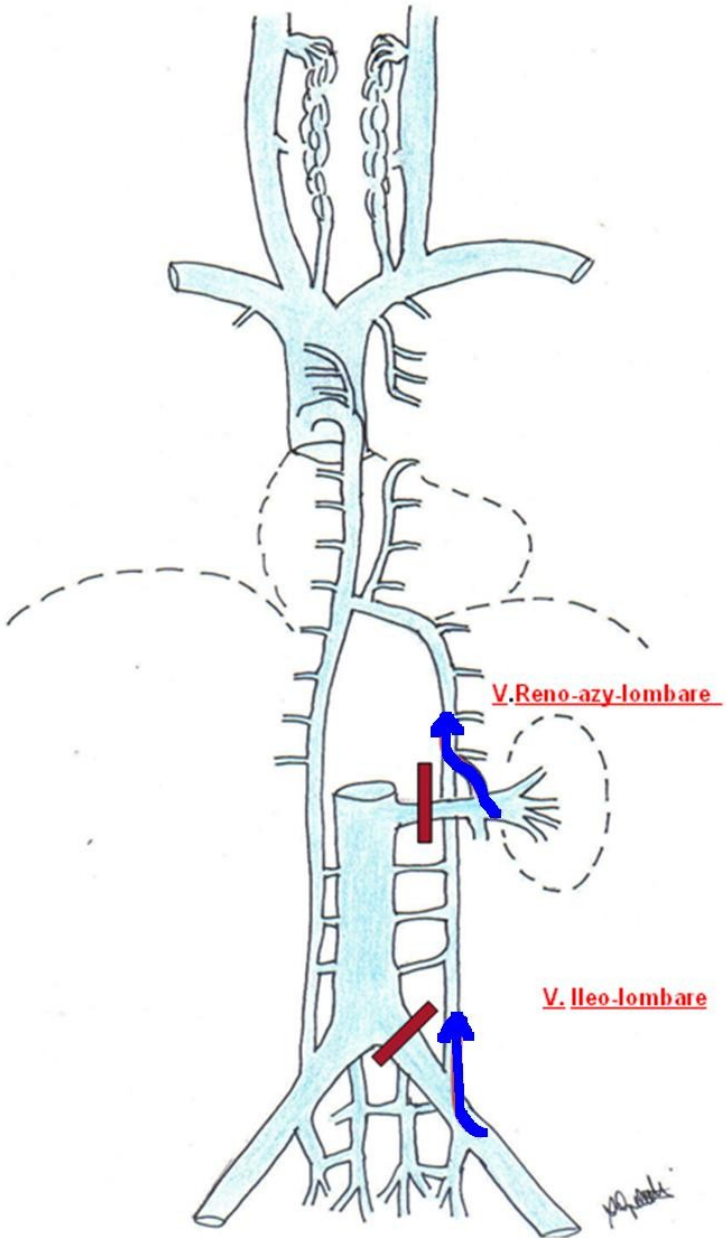
Circolazione venosa e linfatica agli arti inferiori

È un reperto di frequente osservazione che pazienti affetti da SM soprattutto nella sua forma primariamente progressiva presentano un edema declive agli arti inferiori. E'opinione comune che il substrato fisiopatologico di questo fenomeno sia l'inattivazione della pompa muscolare, diretta conseguenza del mantenimento della posizione seduta o dell'immobilità. In realtà abbiamo osservato un visibile miglioramento dell'edema in seguito all'intervento di PTA realizzato per la cura della CCSVI nonostante il severo deficit motorio agli arti inferiori (paresi/plegia) non mostrasse segni di miglioramento.

Un'ulteriore segno clinico che può essere presente nei pazienti con SM, più rara della prima è un linfedema ai piedi (Figura).

La difficoltà della linfa a risalire verso l'alto può essere un fenomeno strettamente collegato all'alterato drenaggio venoso così come lo scarico liquorale è inadeguato in presenza di un marcato ostacolo venoso nel seno sagittale superiore.

Questa osservazione emerge dallo studio delle forme primariamente progressive associate ad una agenesia del plesso venoso lombare.



9. Manifestazioni cliniche rare associate a CCSVI e SM

Sindrome extrapiramidale

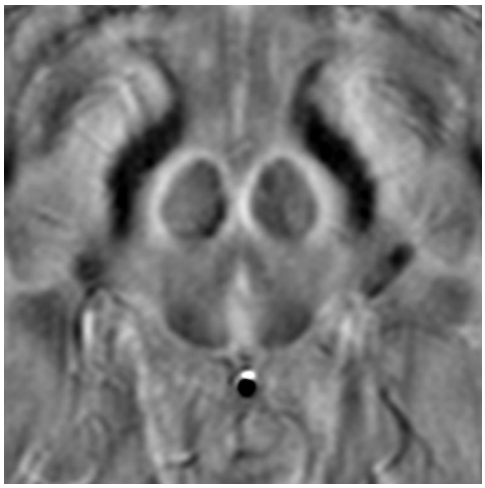
Nel 2008 Barun et al.[116] hanno descritto la rara associazione tra parkinsonismo e SM in due pazienti e hanno fatto una revisione della letteratura su questo argomento.

Le conclusioni di questo lavoro erano che queste due patologie possono coesistere come due malattie separate in uno stesso paziente e che il parkinsonismo può essere aggravato dalla SM.

È un dato ben noto tra i neurologi che si occupano di SM che negli stadi avanzati di questa malattia alcuni pazienti possono presentare segni parkinsoniani come facies ipomimica, bradicinesia, ….

Noi abbiamo studiato con ECD 7 pazienti che presentavano questa associazione. In tutti abbiamo riscontrato una CCSVI secondo i criteri stabiliti da Zamboni.

La nostra ipotesi è che i depositi di ferro nella sostanza nigra e nei gangli della base, secondari alla CCSVI, possono essere responsabili di segni e sintomi parkinsoniani.



Nella Figura si osserva la presenza di accumuli di Ferro nella sostanza nigra evidenziati con la tecnica SWI di RM di Haacke.

Idrocefalo a pressione normale

L'idrocefalo a pressione normale è una delle poche cause di demenza potenzialmente reversibile. Nel 1965 Hakim e Adams[117] hanno descritto questa sindrome caratterizzata dalla triade clinica di disturbi della marcia, demenza, incontinenza urinaria.

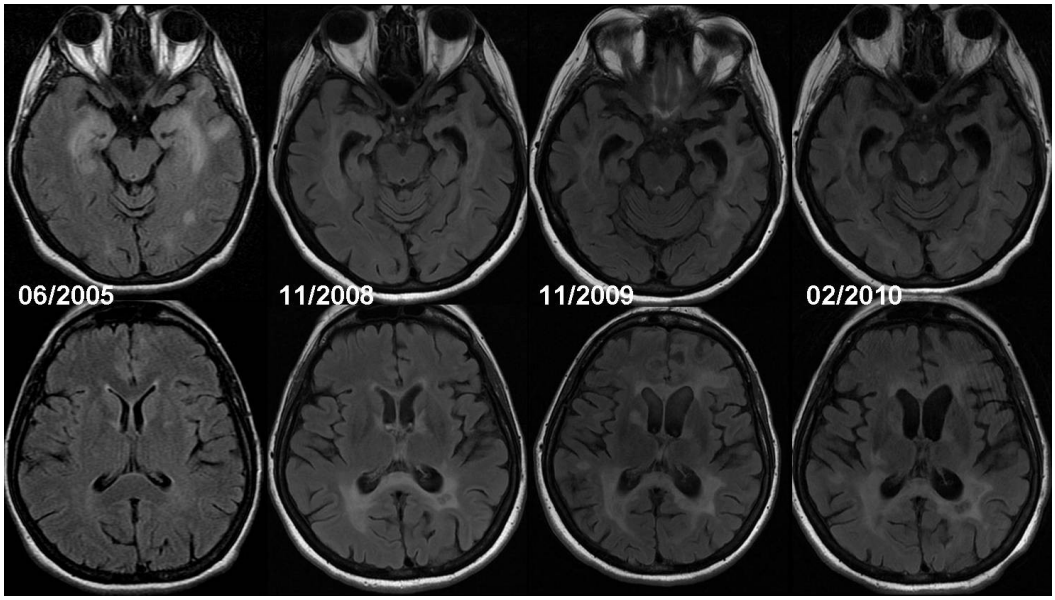
Il più importante aspetto fisiopatologico è la disfunzione delle dinamiche liquorali con ridotto assorbimento attraverso le granulazioni del Pacchioni e diffusione compensatoria di liquor negli spazi periventricolari.

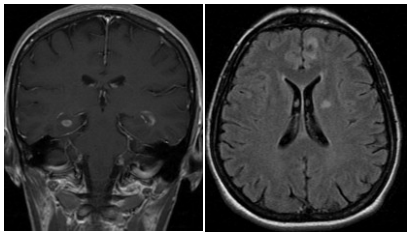
La RM cerebrale mostra un aumento di volume dei ventricoli che è sproporzionato rispetto all'atrofia cerebrale. L'allargamento dei corni frontali e temporali è relativamente uniforme e simmetrico. In questo idrocefalo vi è l'assenza di ostruzioni macroscopiche al deflusso liquorale.

La classica triade di Hakim e Adams era presente in 7 dei pazienti con SM da noi seguiti; ciascuno di questi ha mostrato in RM i classici reperti di idrocefalo a pressione normale in aggiunta alle lesioni da SM.

In tutti i pazienti venivano soddisfatti i criteri di McDonald per la diagnosi di SM e quelli di Zamboni per la diagnosi di CCSVI all'ECD.

Nelle Figure seguenti sono rappresentate immagini di RM di una di queste pazienti.





Sappiamo bene che la demenza, i disturbi della marcia e del controllo sfinterico urinario possono essere parte dei disturbi presenti nella SM, ma la presenza di questa triade clinica deve far pensare alla presenza di un idrocefalo a pressione normale.

L'ipotesi più verosimile è che un alterato scarico venoso a livello del seno sagittale superiore, come si può riscontrare nella CCSVI, può compromettere il riassorbimento liquorale e determinare un idrocefalo a pressione normale.[82]

10. Discussione

La CCSVI è una nuova sindrome recentemente descritta da Zamboni caratterizzata da un alterato drenaggio venoso del sistema nervoso centrale. Dobbiamo considerare il sistema venoso come un sistema dinamico, capace di grandi adattamenti e compensi come quelli di attivazione di circoli collaterali. Una volta scompensato però il sistema venoso reagisce con una ridistribuzione dei fluidi, in alcuni casi con un iperafflusso di sangue in zone delicate dell'organismo come il SNC, che provoca i segni e/o sintomi della malattia.

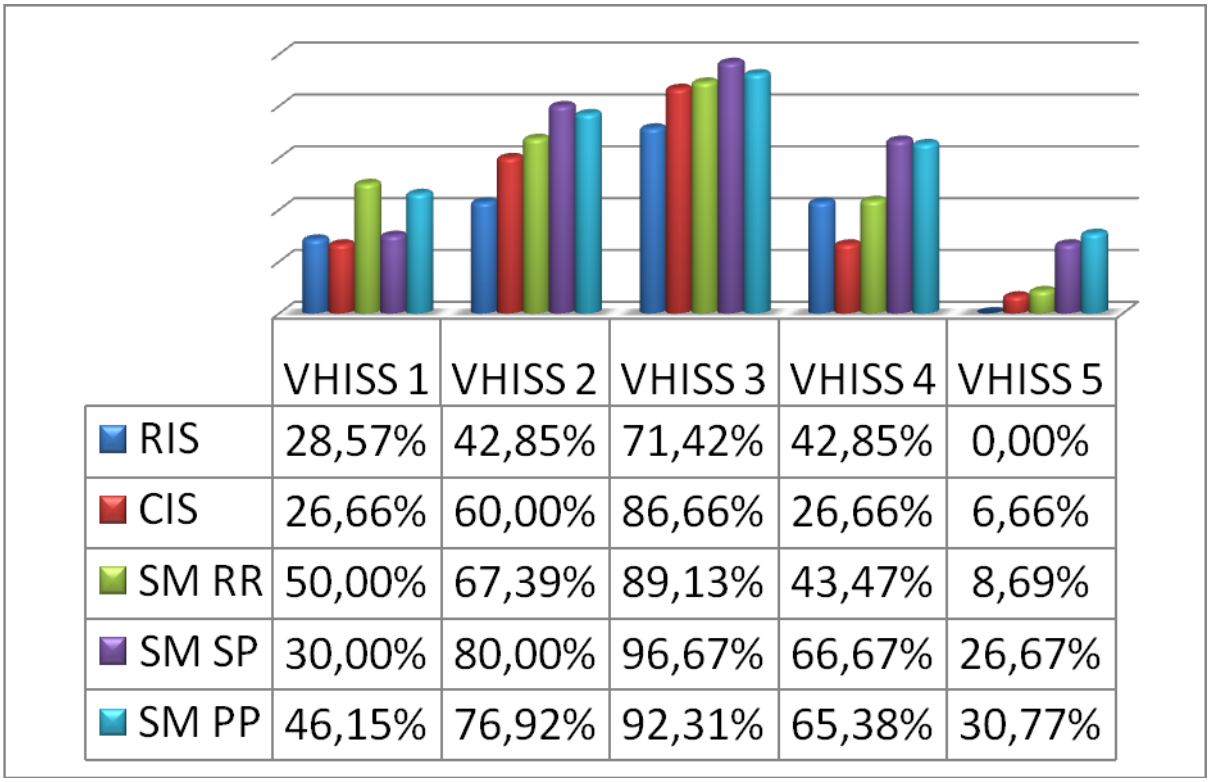
Abbiamo osservato come il quadro clinico che ne risulta vari a seconda della sede del blocco venoso, del tipo di ostruzione e dell'associazione di queste variabili (pattern emodinamici).

L'equilibrio che si crea in seguito ad una malformazione dei vasi venosi extracranici o extraspinali può essere rotto da tutte quelle condizioni che determinano un'aumentata portata sanguigna, come l'innalzamento della temperatura corporea, lo stress psicofisico o l'attività fisica prolungata.

Se questo scompenso è improvviso possiamo avere dei deficit neurologici acuti o sub-acuti, come nel caso delle forme recidivanti-remittenti di SM. Se invece lo scompenso è cronico i sintomi clinici descriveranno il quadro clinico delle forme progressive di SM.

Mettendo a confronto le analisi statistiche dei dati ECD di pazienti in fase asintomatica, RIS, o precoce di malattia, CIS, e di pazienti cronici emergono importanti differenze.

I dati sono mostrati nella Tabella seguente.



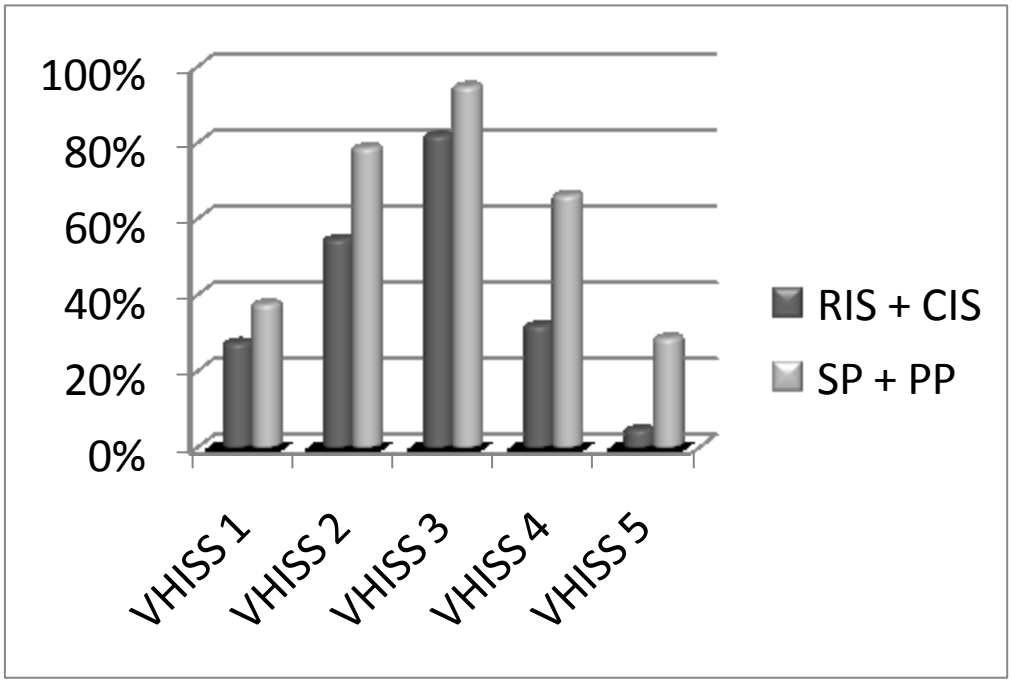
	VHISS 1	VHISS 2	VHISS 3	VHISS 4	VHISS 5
RIS	28,57%	42,85%	71,42%	42,85%	0,00%
CIS	26,66%	60,00%	86,66%	26,66%	6,66%
SM RR	50,00%	67,39%	89,13%	43,47%	8,69%
SM SP	30,00%	80,00%	96,67%	66,67%	26,67%
SM PP	46,15%	76,92%	92,31%	65,38%	30,77%

La comparazione multipla di tali dati tramite Bonferroni (con una significatività a 0,01) ha mostrato che tra i 5 criteri VHISS, il criterio 4 è significativamente differente nei due gruppi ($p=0,01$), mentre VHISS 5 sarebbe in assoluto significativo ($p<0.05$), ma non sopravvive alle comparazioni multiple; probabilmente sarebbero necessari studi più numerosi perché questo valore diventi significativo.

Sia i soggetti con CIS o RIS presentano un'elevata percentuale di anomalie B-mode, VHISS 3, ciò convalida ancora una volta l'ipotesi che tali anomalie siano già presenti in una fase molto precoce della malattia.

Le alterazioni del fisiologico equilibrio emodinamico invece comparirebbero soltanto in un secondo momento e tra queste il blocco del flusso e il ΔCSA negativo sono gli avvenimenti che più

caratterizzano le forme croniche progressive come mostrato nella Tabella seguente.



La CCSVI impatta la normale fisiologia sia venosa che liquorale.

Abbiamo condotto uno studio pilota su pazienti con CCSVI e SM che aveva come razionale quello di valutare l'alterazione della perfusione cerebrale di RM; questo ha dimostrato che la presenza e la gravità della CCSVI sono chiaramente associate all'ipoperfusione del parenchima cerebrale. In particolare si evidenzia una forte correlazione tra l'aumento dei VHISS e la diminuzione del flusso cerebrale sanguigno nella sostanza grigia, nella sostanza bianca e nella sostanza grigia sottocorticale cerebrale. Non è stata trovata invece alcuna associazione significativa nei soggetti di controllo.[118]

Fin dalle prime fasi di malattia sono presenti anomalie di perfusione nella sostanza bianca apparentemente normale. Le alterazioni della perfusione della sostanza grigia appaiono più tardi nel corso della

malattia e coinvolgono il talamo, il putamen e altre strutture della sostanza grigia sottocorticale. La gravità dei cambiamenti di perfusione è più pronunciata nella Sclerosi Multipla progressiva, rispetto alle forme di malattia recidivanti.

Pertanto nella CCSVI la stenosi meccanica si ripercuote sull'emodinamica cerebrale anche se a distanza, analogamente a ciò che accade in qualsiasi condizione di ostruzione venosa dei principali tronchi venosi. Questo meccanismo porta ad un'ipertensione capillare con fuoriuscita extravasale che contribuisce in maniera consistente allo stato di infiammazione.

Infine, diversi studi hanno documentato come l'ipoperfusione del parenchima cerebrale in pazienti con SM favorisca la progressione della malattia.

L'anormale reflusso venoso nelle vene cerebrali e spinali associato a CSSVI aumenta l'espressione delle molecole di adesione, in particolare della molecola di adesione intercellulare-1, dell'endotelio cerebrovascolare.[119]

Questo fenomeno, a sua volta, potrebbe portare all'aumentata permeabilità della barriera emato-encefalica. L'endotelio infiammato e attivato potrebbe produrre citochine pro-infiammatorie. In queste condizioni, i monociti possono trasformarsi in cellule presentanti l'antigene che scatenano un attacco autoimmune contro la mielina che riveste le cellule.

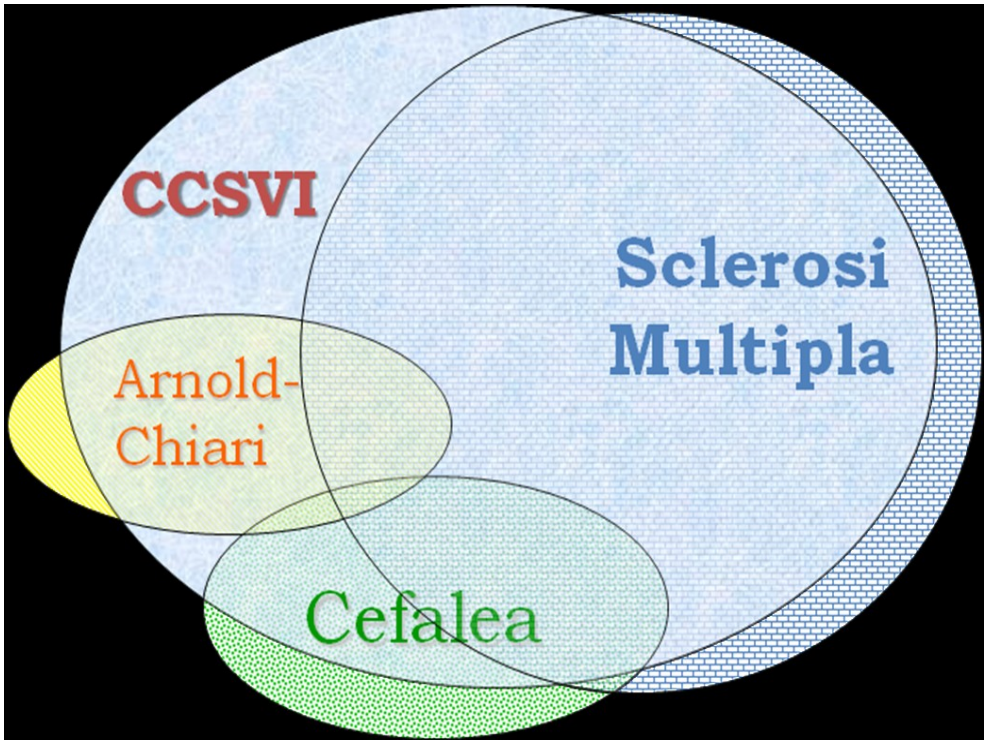
Alla luce di questa nostra nuova ipotesi l'evento immunitario non rappresenta il *primum movens* della malattia, ma una risposta alle anomalie dell'endotelio determinate dalla CCSVI.

Questo endotelio alterato infatti causa una diapedesi dei globuli rossi che comporta un accumulo di ferro. Quest'ultimo può essere misurato utilizzando la tecnica SWI in RM e risulta importante nella correlazione tra la gravità della CCSVI, misurata con il numero di criteri VHISS, e la concentrazione di ferro rilevata nelle lesioni.
A sua volta la quantità del deposito di ferro misurato con l'SWI è un indice predittivo di grado medio-forte della progressione di disabilità, del carico lesionale e dello sviluppo di atrofia cerebrale nei pazienti con SM.

Ci viene frequentemente chiesto se la CCSVI abbia un quadro clinico proprio e se sia associata selettivamente alla Sclerosi Multipla.
In merito alla prima domanda possiamo rispondere che alcuni sintomi descrivono la CCSVI e appaiono come una logica conseguenza dell'alterazione dell'emodinamica venosa. Questi sono appunto la cefalea che peggiora in posizione sdraiata, la fatica cronica, simile a quella tipica dell'ipertensione endocranica, le alterazioni del sonno che si manifestano con un sonno non riposante e alterazioni della memoria con rallentamento cognitivo.
Questi sintomi sono i primi a scomparire se il trattamento di PTA ha avuto successo, possono essere presenti nei pazienti con RIS e quindi senza deficit neurologici e si associano spesso alle fasi di riacutizzazione di malattia.
Per rispondere alla seconda domanda dobbiamo fare alcune considerazioni:

1. La percentuale dei pazienti affetti da SM che presentano una CCSVI nel nostro studio è del 97%. Il rimanente 3% presenta un unico criterio, un'anomalia morfologica, e sono tutte forme recidivanti-remittenti con decorso benigno.

2. Nelle forme RIS e CIS abbiamo riscontrato una positività per CCSVI in più del 70% con la presenza di anomalie B-mode rispettivamente nel 71 e 87% dei soggetti studiati.
3. Abbiamo esteso lo studio anche ad altre patologie neurologiche che avessero una sintomatologia compatibile con quella della CCSVI, come ad esempio pazienti affetti da Sindrome di Arnold-Chiari e cefalee croniche con la particolare caratteristica di peggiorare in posizione supina e/o di comparire o aggravarsi nel cuore della notte. In questi casi abbiamo diagnosticato la CCSVI rispettivamente in 4/4 e in 3/4 dei pazienti. È necessario tuttavia verificare questi dati su una popolazione di pazienti più ampia prima di trarre qualunque conclusione.



La scoperta dell'Insufficienza Venosa Cerebrospinale Cronica (CCSVI) ha aperto nuovi filoni di ricerca che ci permetteranno di

colmare un vuoto scientifico attualmente presente sul sistema venoso cerebroefferente e probabilmente di riscrivere una nuova pagina di medicina sulle malattie neurologiche dovute a patologie delle vene.

PUBBLICAZIONI nel corso dei tre anni del Dottorato di Ricerca.

1. Hypoperfusion of brain parenchyma is associated with the severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional preliminary report.

Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Dwyer MG, Schirda CV, Malagoni AM, Hojnacki D, Kennedy C, Carl E, Bergsland N, Magnano C, Bartolomei I, Salvi F, Zivadinov R.

BMC Med. 2011 Mar 7;9(1):22.

2. Reply.

Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Gianesini S, Mascoli F, Bartolomei I, Salvi F.

J Vasc Surg. 2010 Dec;52(6):1748-9.

3. A seasonal periodicity in relapses of multiple sclerosis? A single-center, population-based, preliminary study conducted in Bologna, Italy.

Salvi F, Bartolomei I, Smolensky MH, Lorusso A, Barbarossa E, Malagoni AM, Zamboni P, Manfredini R.

BMC Neurol. 2010 Nov 1;10:105.

4. p-ANCA pachymeningitis presenting with isolated "optic neuropathy"

Salvi F, Mascalchi M, Pasini E, Bartolomei I, Fini N, Marliani F, Malatesta R, Michelucci R.

Neurol Sci. 2010 May 18.

5. Hemodynamic patterns of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis. Correlation with symptoms at onset and clinical course.

Bartolomei I, Salvi F, Galeotti R, Salviato E, Alcanterini M, Menegatti E, Mascalchi M, Zamboni P.

Int Angiol. 2010 Apr;29(2):183-8.

6. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: a pilot case-control study.
Zivadinov R, Schirda C, Dwyer MG, Haacke ME, Weinstock-Guttman B, Menegatti E, Heininen-Brown M, Magnano C, Malagoni AM, Wack DS, Hojnacki D, Kennedy C, Carl E, Bergsland N, Hussein S, Poloni G, Bartolomei I, Salvi F, Zamboni P.
Int Angiol. 2010 Apr;29(2):158-75.

7. CSF dynamics and brain volume in multiple sclerosis are associated with extracranial venous flow anomalies: a pilot study.
Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Schirda C, Cox JL, Malagoni AM, Hojnacki D, Kennedy C, Carl E, Dwyer MG, Bergsland N, Galeotti R, Hussein S, Bartolomei I, Salvi F, Ramanathan M, Zivadinov R.
Int Angiol. 2010 Apr;29(2):140-8.

8. Use of neck magnetic resonance venography, Doppler sonography and selective venography for diagnosis of chronic cerebrospinal venous insufficiency: a pilot study in multiple sclerosis patients and healthy controls.
Hojnacki D, Zamboni P, Lopez-Soriano A, Galleotti R, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Schirda C, Magnano C, Malagoni AM, Kennedy C, Bartolomei I, Salvi F, Zivadinov R.
Int Angiol. 2010 Apr;29(2):127-39.

9. The reproducibility of colour Doppler in chronic cerebrospinal venous insufficiency associated with multiple sclerosis.
Menegatti E, Genova V, Tessari M, Malagoni AM, Bartolomei I, Zuolo M, Galeotti R, Salvi F, Zamboni P.
Int Angiol. 2010 Apr;29(2):121-6.

10. The severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis is related to altered cerebrospinal fluid dynamics.

Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Schirda C, Cox JL, Malagoni AM, Hojanacki D, Kennedy C, Carl E, Dwyer MG, Bergsland N, Galeotti R, Hussein S, Bartolomei I, Salvi F, Zivadinov R.
Funct Neurol. 2009 Jul-Sep;24(3):133-8.

11. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency.
Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Gianesini S, Bartolomei I, Mascoli F, Salvi F.
J Vasc Surg. 2009 Dec;50(6):1348-58.e1-3. Erratum in: J Vasc Surg. 2010 Apr;51(4):1079.

12. The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis.
Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, Bartolomei I, Salvi F.
J Neurol Sci. 2009 Jul 15;282(1-2):21-7. Epub 2009 Jan 13.

13. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis.
Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, Bartolomei I, Salvi F.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 Apr;80(4):392-9. Epub 2008 Dec 5.

14. Intracranial venous haemodynamics in multiple sclerosis.
Zamboni P, Menegatti E, Bartolomei I, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, Salvi F.
Curr Neurovasc Res. 2007 Nov;4(4):252-8.

BIBLIOGRAFIA

1. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, *et al.* Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;**80**:392-399.

2. Zamboni P, The Big Idea: Iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 2006;**99**:589-593.

3. Browse NL, Burnand KG, The cause of venous ulceration. *Lancet* 1982;**2**:243-245.

4. Joshi A, Sloan P. Role of 'fibrin' cuffs in chronic nonspecific oral ulceration. *Wound Repair and Regeneration* 2004;**12**:18-23.

5. Zamboni P, Scapoli G, Lanzara V, *et al*. Serum iron and MMP-9 variations in limbs affected by chronic venous disease and venous leg ulcers. *Dermatol Surg* 2005;**31**:644-649.

6. Zamboni P, Izzo M, Tognazzo S, *et al.* The overlapping of local iron overload and HFE mutation in venous leg ulcer pathogenesis. *Free Radic Biol Med* 2006;**40**:1869-1873.

7. Ackerman Z, Seidenbaum M, Loewenthal E, *et al*. Overload of iron in the skin of patients with varicose ulcers. Possible contributing role of iron accumulation in progression of the disease. *Arch Dermatol* 1988;**124**:1376-1378.

8. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PDC, *et al*. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006;**355**:488-498.

9. Raju S, Hollis K, Neglen P. Obstructive lesions of the inferior vena cava: clinical features and endovenous treatment. *J Vasc Surg* 2006;**44**:820.

10. Lee BB, Villavicencio L, Kim YW, *et al*. Primary Budd-Chiari syndrome: outcome of endovascular management for suprahepatic venous obstruction. *J Vasc Surg* 2006;**43**:101-108.

11. Franceschi C. Physiopathologie emodinamique de l'insuffisance veineuse des membres inferieurs. In *Chirurgie des veines des members inferieurs*, Kieffer, E, Bahnini, A, Ed. Paris: Editions AERCV, 1996; pp. 19-53.

12. Zamboni P, Consorti G, Galeotti R, *et al*. Venous collateral circulation of the extracranial cerebrospinal outflow routes. Curr Neurovasc Res 2009;**6**:204-212.

13. Singh AV, Zamboni P. Anomalous venous blood flow and iron deposition in multiple sclerosis. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2009;**29**:1867-1878.

14. Schaller B. Physiology of cerebral venous blood flow: from experimental data in animals to normal function in humans. *Brain Res Rev* 2004;**46**:243-260.

15. Law M, Saindane AM, Ge Y, *et al*. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. *Radiology* 2004;**231**:645-652.

16. Batson OV. The vertebral system of veins as a menas for cancer dissemination. *Prog Clin Cancer* 1967;**3**:1-18.

17. Pedley, TJ, Luo XY. Modeling flow and oscillations in collapsible tubes. *Theor Comput Fluid Dyn*. 1998;**10**:277-294.

18. Arnautovic KI, Al-Mefty O, Pait TG, *et al*. The suboccipital cavernous sinus. *J Neurosurg* 1997;**86**:252-262.

19. Takahashi S, Sakuma I, Omachi K, *et al*. Craniocervical junction venous anatomy around the suboccipital cavernous sinus: evaluation by MR imaging. *Eur Radiol* 2005;**15**:1694-1700.

20. Katsuta T, Rhoton AL Jr, Matsushima T. The jugular foramen: microsurgical anatomy and operative approaches. *Neurosurgery* 1997;**41**:149-202.

21. Trolard P. Anatomie du système veineux de l'enceéphale et du crane. Paris: *Thèse de la Faculté de Médecine de Paris*, 1868 pp. 1-32.

22. San Millan Ruiz D, Gailloud P, Rufenacht DA, *et al*. The craniocervical venous system in relation to cerebral venous drainage. *Am J Neuroradiol* 2002;**23**:1500-1508.

23. Zamboni P, Menegatti E, Bartolomei I, *et al*. Intracranial venous hemodynamics in multiple sclerosis. *Curr Neurovasc Res* 2007;**4**:252-258.

24. Hayreh SS. Orbital vascular anatomy. *Eye* 2006;**20**:1130-1144.

25. Cheung N, McNab AA. Venous anatomy of the orbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;**44**:988-995.

26. Brismar J. Orbital phlebography. II. Anatomy of superior ophthalmic vein and its tributaries. *Acta Radiol Diagn* 1974;**15**:481-496.

27. Charcot J. Histology of sclerotic plaques. *Gaz Hopit Civils Milit* 1968;**41**:554-566.

28. Rindfleisch E. Histological detail to the gray matter degeneration of brain and spine. *Arch Path Anat Physiol Klin Med* 1863;**26**:474.

29. Schelling F. Damaging venous reflux into the skull or spine: relevance to multiple sclerosis. *Med Hypotheses* 1986;**21**:141-148.

30. Fog T. On the vessel-plaque relations in the brain in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 1963;**39**:258-262.

31. Veauthier C, Radbruch H, Gaede G, *et al*. Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: a polysomnographic cross-sectional study. *Mult Scler* 2011.

32. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America, 1998.

33. Simmons RD, Tribe KL, McDonald EA. Living with multiple sclerosis: longitudinal changes in employment and the importance of symptom management. *Neurology* 2010;**257**:926-936.

34. Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG, *et al*. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand* 1995;**92**:353-355.

35. Gottschalk M, Kümpfel T, Flachenecker P, *et al*. Fatigue and regulation of the hypothalamo–pituitary–adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005;**62**:277-280.

36. Then Bergh F, Kümpfel T, Grasser A, *et al*. Combined treatment with corticosteroids and moclobemide favors normalization of hypothalamo-pitiutary-adrenal axis dysregulation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**:1610-1615.

37. Zamboni P. Letter Ann Neur Regarding "No Cerebrocervical Venous Congestion in Patients with Multiple Sclerosis. Intraluminal Jugular Septation". 2010.

38. Valdueza JM, Schmierer K, Mehraein S, *et al*. Assesment of normal flow velocity in basal cerebral veins: a transcranial Doppler ultrasound study. *Stroke* 1996;**27**:1221-1225.

39. Baumgartner RW, Nirkko AC, Müri RM, *et al*. Transoccipital power-based color-coded duplex sonography of cerebral sinuses and veins. *Stroke* 1997;**28**: 1319-1323.

40. Stolz DE, Kaps M, Kern A, *et al*. Reference data from 130 volunteers transcranial color-coded duplex sonography of intracranial veins and sinuses. *Stroke* 1999;**30**:1070-1075.

41. Zipper SG, Stolz E. Clinical application of transcranial colourcoded duplex sonography-a review. *Eur J Neurol* 2002;**9**:1-8.

42. Tortoli P, Ricci S, Andreucci F, *et al*. Detection of Chronic CerebroSpinal Venous Insufficiency through Multigate Quality Doppler

43. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, *et al*. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2009;**50**:1348-1358.

44. Zamboni P, Galeotti R. The chronic cerebrospinal venous insufficiency syndrome. *Phlebology* 2010;**25**:269-279.

45. Lee AB, Laredo J, Neville R. Embryological background of truncular venous malformation in the extracranial venous pathways as the cause of chronic cerebro spinal venous insufficiency. *Int Angiol* 2010;**29**:95-108.

46. Lee BB, Bergan J, Gloviczki P, *et al*. Diagnosis and treatment of venous malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP) 2009. *Int Angiol* 2009;**28**:434-451.

47. Ludyga T, Kazibudzki M, Simka M, *et al*. Endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency: is the procedure safe? *Phlebology* 2010;**25**:286-295.

48. Cruveilhier J. Pathological anatomy of the human body. *Billière*, Paris, France, 1829-1842.

49. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, *et al*. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999 Jan;**122** (Pt 1):17-26.

50. Fog T. *Rygmarvens patologiske anatomi*. Munkgaards, Copenhagen, Denmark 1948.

51. Putnam T. Studies in multiple sclerosis: encephalitis and sclerotic plaques produced by venular obstruction. *Arch Neurol Psych* 1935;**33**:929-940.

52. Haacke EM. Chronic cerebral spinal venous insufficiency in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2011;**11**:5-9.

53. Ge Y, Zohrabian VM, Grossman RI. Seven-Tesla Magnetic Resonance Imaging New Vision of Microvascular Abnormalities in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 2008;**65**:812-816.

54. Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, *et al*. The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2009;**282**:21-27.

55. Krogias C, Schro¨der A, Wiendl H, *et al*. Chronic cerebrospinal venous insufficiency'' and multiple sclerosis: critical analysis and first observation in an unselected cohort of MS patients. *Nervenarzt* 2010;**81**:740-746.

56. Doepp F, Paul F, Valdueza JM, *et al*. No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;**68**:173-183.

57. Sundström P, Wåhlin A, Ambarki K, *et al*. Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: a case-control study. *Ann Neurol* 2010;**68**:255-258.

58. Zivadinov R, Marr K, Ramanathan M, *et al*. Combined transcranial and extracranial venous Doppler evaluation

(CTEVD Study). Description of the and interim results of an epidemiological study of the prevalence of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS and related diseases. *Neurology* 2010;**74**:A545.

59. Simka M, Kostecki J, Zaniewski M, *et al*. Extracranial Doppler sonographic criteria of chronic cerebrospinal venous insufficiency in the patients with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010;**29**:109-114.

60. Al-Omari MH, Rousan LA. Internal jugular vein morphology and hemodynamics in patients with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010;**29**:115-120.

61. Baracchini C, Perini P, Calabrese M, et al. No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset. *Ann Neurol* 2011 Jan;**69**(1):90-9.

62. Akkawi NM, Agosti C, Borroni B, *et al*. Jugular valve incompetence. A study using air contrast ultrasonography on a general population. *J Ultrasound Med* 2002;**21**:747-751.

63. Cayrol R, Wosik K, Berard JL, *et al*. Activated leukocyte cell adhesion molecule promotes leukocyte trafficking into the central nervous system. *Nature Immunol* 2008;**9**:137-145.

64. Lee BPL, Imhof BA. Lymphocyte transmigration in the brain: a new way of thinking. *Nature Immunol* 2008;**9**:117-118.

65. Etienne S, Adamson P, Greenwood J, *et al*. ICAM-1 signaling pathways associated with Rho activation in microvascular brain endothelial cells. *J Immunol* 1998;**161**:5755-5761.

66. Walters CE, Pryce G, Hankey DJ, *et al*. Inhibition of Rho GTPases with protein prenyltransferase inhibitors prevents leukocyte recruitment to the central nervous system and attenuates clinical signs of disease in an animal model of multiple sclerosis. J Immunol 2002;**168**:4087-4094.

67. Colgan OC, Ferguson G, Collins NT, *et al*. Regulation of bovine brain microvascular endothelial tight junction assembly and barrier function by laminar shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;**292**:H3190-H3197.

68. Krizanac-Bengez L, Mayberg MR, Cunningham E, *et al*. Loss of shear stress induces leukocyte-mediated cytokine release and blood-brain barrier failure in dynamic in vitro blood-brain barrier model. *J Cell Physiol* 2006;**206**:68-77.

69. Ifergan I, Kébir H, Bernard, *et al*. The blood-brain barrier induces differentiation of migrating monocytes intoTh17-polarizing dendritic cells. *Brain* 2008;**131**:785-799.

70. Convafreux C, Vuksic S, Moreau T, *et al*. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;**343**:1430-1438.

71. Henderson APD, Barnett MH, Parratt JDE, Prineas JW. Multiple Sclerosis Distribution of Inflammatory Cells in Newly Forming Lesions

72. DeLuca GC, Williams K, Evangelou N, *et al*. The contribution of demyelination to axonal loss in multiple sclerosis. *Brain* 2006;**129**:1507-1516.

73. Owens T. The enigma of multiple sclerosis: inflammation and neurodegeneration cause heterogenous dysfunction and damage. *Curr Opin Neurol* 2003;**16**:259-265.

74. Barnett MH, Parratt JD, Cho ES, *et al*. Immunoglobulins and complement in postmortem multiple sclerosis tissue. *Ann Neurol* 2009;**65**:32-46.

75. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 2004;**55**:458-468.

76. Barnett MH, Henderson AP, Prineas JW. The macrophage in MS: just a scavenger after all? Pathology and pathogenesis of the acute MS lesion. *Mult Scler* 2006;**12**:121-132.

77. Brück W. Inflammatory demyelination is not central to the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurol* 2005;**252**:V10-V15.

78. Sriram S, Steiner I. Experimental allergic encephalomyelitis: a misleading model of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2005;**58**:939-945.

79. Adams CW. Perivascular iron deposition and other vascular damage in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;**51**:260-265.

80. Babbe H, Roers A, Waisman A, *et al*. Clonal expansions of CD8+ T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J Exp Med* 2000;**192**:393-404.

81. Cohen O, Biran I, Steiner I. Cerebrospinal Fluid Oligoclonal IgG Bands in Patients With Spinal Arteriovenous Malformation and Structural Central Nervous System Lesions. *Arch Neurol* 2000;**57**:553-557.

82. Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, *et al*. CSF dynamics and brain volume in multiple sclerosis are associated with extracranial venous flow anomalies: a pilot study. *Int Angiol* 2010;**29**:140-148.

83. Wuerfel J, Bellmann-Strobl J, Brunecker P, *et al*. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. *Brain* 2004;**127**:111-119.

84. Kell DB, Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases. *BMC Medical Genomics* 2009;**2**.

85. Gutteridge JMC, Iron and oxygen radicals in brain. *Annals of Neurology* 1992;**32**:S16-S21.

86. Khalil, Teunissen C, Langkammer C. Iron and Neurodegeneration in Multiple Sclerosis, *Multiple Sclerosis International* Volume 2011- *Review Article*

87. Holst B, Siemonsen S, Finsterbusch J, *et al*. T2' imaging indicates decreased tissue metabolism in frontal white matter of MS patients. *Mult Scler* 2009;**15**:701-707.

88. Haacke EM, Makki M, Ge Y, *et al.* Characterizing iron deposition in multiple sclerosis lesions using susceptibility

weighted imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2009 Mar;29(3):537-44.

89. Fog T. Vessel-plaque relationships and CSF and brain tissue changes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1964;**18**:9-15.

90. Fog T. The topography of plaques in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1965;**15**:1-162.

91. Symmonds CP. The pathological anatomy of disseminated sclerosis. *Brain* 1924;**47**:36-56.

92. Adams CW. The onset and progression of the lesion in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1975;**25**:165-182.

93. Adams CW. The pathology of multiple sclerosis: progression of the lesion. *Br Med Bull* 1977;**33**:15-20.

94. Adams CW, Poston RN, Buk SJ, *et al*. Inflammatory vasculitis in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1985;**69**:269-283.

95. Craelius W, Migdal MW, Luessenhop CP, *et al*. Iron deposits surrounding multiple sclerosis plaques. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 1982;**106**:397-399.

96. Moos T, Nielsen TR, Skjørringe T, *et al*. Iron trafficking inside the brain. *Journal of Neurochemistry* 2007;103:1730-1740.

97. Ke YA, Qian ZM. Brain iron metabolism: neurobiology and neurochemistry. *Progress in Neurobiology* 2007;**83**:149-173.

98. LeVine SM, Lynch SG, Ou CN, *et al*. Ferritin, transferrin and iron concentrations in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Brain Research* 1999;**821**:511-515.

99. Sellner J, Schirmer L, Hemmer B, *et al*. The radiologically isolated syndrome: take action when the unexpected is uncovered? *J Neurol* 2010;**257**:1602-1611.

100. Moore F, Okuda DT. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;**73**:1714.

101. Fernández AA, Guerrero AI, Martínez MI, *et al*. Malformations of the craniocervical junction (Chiari type I and syringomyelia: classification, diagnosis and treatment). *BMC Musculoskelet Disord* 2009;**10**:S1.

102. Milhorat TH, Capocelli AL Jr., Anzil AP, *et al*. Pathological basis of spinal cord cavitation in syringomyelia: analysis of 105 autopsy cases. *J Neurosurg* 1995;**82**:802-812.

103. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;**126**:770-782.

104. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006;**129**:606-616.

105. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996;**46**:907-911.

106. Sepulcre J. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology* 2007;**68**:1488-1494.

107. Engell T, Sellebjerg F, Jensen C. Changes in the retinal veins in acute optic neuritis. *Acta Neurol Scand* 1999;**100**:81-83.

108. Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, *et al*. Spinal cord MRI in clinically isolated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;**74**:1577-1580.

109. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, *et al*. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999;**122**:625-639.

110. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, *et al*. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997;**120**:1085-1096.

111. Plosker GL. Interferon-b-1b. A Review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011;**25**:67-88.

112. Louis TA, Lavori PW, Bailar III JC, *et al*. Crossover and self-controlled designs in clinical research. In Bailar III JC, Mosteller F (eds) *Medical Uses of Statistics*. NEJM Books Waltham MA, USA 1986, pp.67-90

113. Inusah S, Sormani MP, Cofield SS, *et al.* Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;**16**:1414-1421

114. Amato MP, Grimaud J, Achiti I *et al.* European validation of a standardized clinical description of multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;**251**:1472-1480.

115. Plosker GL. Interferon-b-1b. A Review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011;**25**:67-88.

116. Barun B, Brinar VV, Zadro I, *et al*. Parkinsonism and multiple sclerosis--is there association? *Clin Neurol Neurosurg.* 2008 Nov;**110**(9):958-61.

117. Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci.* 1965 Jul-Aug;**2**(4):307-27.

118. Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B *et al.* Hypoperfusion of brain parenchyma is associated with the severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: a cross sectional preliminary report. *BMC Med.* 2011 Mar **7**;9(1):22.

119. Simka M. Blood brain barrier compromise with endothelial inflammation may lead to autoimmune loss of myelin during multiple sclerosis. *Curr Neurovasc Res* 2009; **6**:132-129.