



Università degli Studi di Ferrara

DOTTORATO DI RICERCA IN
"Scienze Biomediche Endocrinologiche e Neurofisiologiche"

CICLO XXII

COORDINATORE Prof. Alessandro Martini

***FISIOPATOLOGIA ED EMODINAMICA DELL'INSUFFICIENZA
VENOSA CRONICA CEREBROSPINALE***

Settore Scientifico Disciplinare MED/50

Dottorando

Dott. Menegatti Erica

Tutore

Prof. Paolo Zamboni

Anni 2007/2009

INDICE

1	ANATOMIA DEL SISTEMA VENOSO CEREBRO-SPINALE	4
1.1	Organizzazione del sistema venoso cerebrale	4
1.2	Anastomosi tra le vene intra ed extracraniche	16
1.3	Sistema delle vene azygos	18
2	FISICA APPLICATA AL RITORNO VENOSO CEREBROSPINALE	19
2.1	Ordine gerarchico di svuotamento dei vasi cerebrali	19
2.2	La regolazione posturale	26
3	EMODINAMICA DOPPLER DEL RITORNO VENOSO CEREBROSPINALE	30
3.1	Fisiologia e sua misurazione con ECD-TCCS	32
3.1.1	<i>Scopo dello studio e popolazione</i>	32
3.1.2	<i>Parametri indagati e Risultati</i>	32
3.1.3	<i>Conclusione</i>	36
4	INSUFFICIENZA VENOSA CRONICA CEREBROSPINALE (CCSVI) ASSOCIATA ALLA SCLEROSI MULTIPLA.	37
4.1	Ipotesi di partenza	37
4.2	Metodi	37
4.2.1	<i>Fase A: screening non invasivo</i>	37
4.2.2	<i>Fase B: flebografia selettiva</i>	47
4.2.3	<i>Analisi statistica</i>	47
4.3	Risultati	48
4.3.1	<i>Fase A: screening non invasivo</i>	48
4.3.2	<i>Fase B: flebografia selettiva</i>	49
4.3.3	<i>Pressione venosa</i>	52
4.3.4	<i>Pattern dell'insufficienza venosa cronica cerebrospinale</i>	52
4.3.5	<i>Rapporto tra pattern della CCSVI e decorso clinico della SM</i>	53

5 IN CHE MODO LE OSTRUZIONI VENOSE EXTRACRANICHE ASSOCIATE ALLA SCLEROSI MULTIPLA AGISCONO SULLA FISOPATOLOGIA CEREBRALE? CORRELAZIONE TRA SEVERITÀ EMODINAMICA DELLA CCSVI E FLUIDODINAMICA LIQUORALE. 60

5.1	Rapporti tra circolazione venosa e circolazione liquorale	60
5.2	Metodi	62
	<i>5.2.1 Popolazione</i>	62
	<i>5.2.2 Protocollo ECD per lo studio del ritorno venoso cerebrale</i>	63
	<i>5.2.3 Assegnazione dell'indice di severità emodinamica (VHISS)</i>	65
	<i>5.2.4 Valutazioni RMN</i>	66
	<i>5.2.5 Analisi Statistica</i>	67
5.3	Risultati	68
	<i>5.3.1 Caratteristiche cliniche e demografiche</i>	68
	<i>5.3.2 Parametri VH- Score VHISS in pazienti SM vs Controlli</i>	69
	<i>5.3.3 Correlazione fra VHISS e flusso netto liquorale misurato nell'acquedotto di Silvio</i>	69
5.4	Discussione	70

BIBLIOGRAFIA	72
---------------------	-----------

Glossario e abbreviazioni usate nel testo

ECD	EcoColor-Doppler extracranico
TCCS	EcoColor-Doppler transcranico
IJV	Vena giugulare interna
VV	Vena vertebrale
DCVs	Vene cerebrali profonde, che comprendono la vena cerebrale interna, la vena basale e la vena di Galeno
HM-C; HA-C; OND; HAV-C	Controlli sani valutati per età e sesso con i pazienti MS; controlli sani di età superiore alla mediana di insorgenza della SM; controlli affetti da altre malattie neurologiche; controlli di età superiore non affetti da
	patologie neurologiche ma programmati per la flebografia
CSA	Area di sezione trasversale della vena giugulare interna
Δ CSA	Differenza nella CSA valutata in posizione supina e seduta a livello della vena giugulare interna
Requisito di base dell'emodinamica venosa	Consentire, attraverso un flusso monodirezionale, il drenaggio di un volume di sangue per unità di tempo adeguato ad un determinato territorio. Questa premessa deve essere valida in tutte le condizioni
Reflusso	Flusso venoso invertito rispetto alla direzione fisiologica per una durata >0.88 sec a livello extracranico, e >0.50 sec nelle DCVs. In questo studio il reflusso è stato valutato in diverse posizioni corporee e mai attraverso la manovra di Valsalva
CCSVI	Insufficienza venosa cronica cerebrospinale. Un quadro caratterizzato da stenosi multiple nelle principali vie di deflusso venoso extracraniche, con l'apertura di circoli collaterali e percorsi venosi sovraccaricati da flussi che originano da altri compartimenti (shunt venosi)
Shunt venoso	Uno shunt venoso è un percorso vicario aperto al fine di drenare il sangue in presenza di steno-ostruzioni delle principali vie di deflusso cerebrospinali

Capitolo 1

ANATOMIA DEL SISTEMA VENOSO CEREBRO-SPINALE

1.1 Organizzazione del sistema venoso cerebrale^{1,2}

Il sistema venoso cerebrale è rappresentato da una struttura tridimensionale, che risulta essere spesso asimmetrica e diversamente da ciò che accade per il sistema arterioso, rappresentata da diversi pattern anatomici.

Il drenaggio venoso cerebrale è principalmente composto dai seni venosi durali e dalle vene cerebrali; ed è costituito sostanzialmente da due diversi sistemi vascolari:

1. il sistema superficiale (corticale) raggiunge i seni durali dalle vene corticali e drena il sangue principalmente dalla corteccia e dalla sostanza bianca sottocorticale;
2. il sistema profondo (midollare e subependimale), composto dalle vene subependimali, dalle vene cerebrali interne, dalla vena basale di Rosenthal e dalla grande vena cerebrale di Galeno, che drena la sostanza bianca profonda e la sostanza grigia circostante i ventricoli laterali e il terzo ventricolo o la cisterna basale.

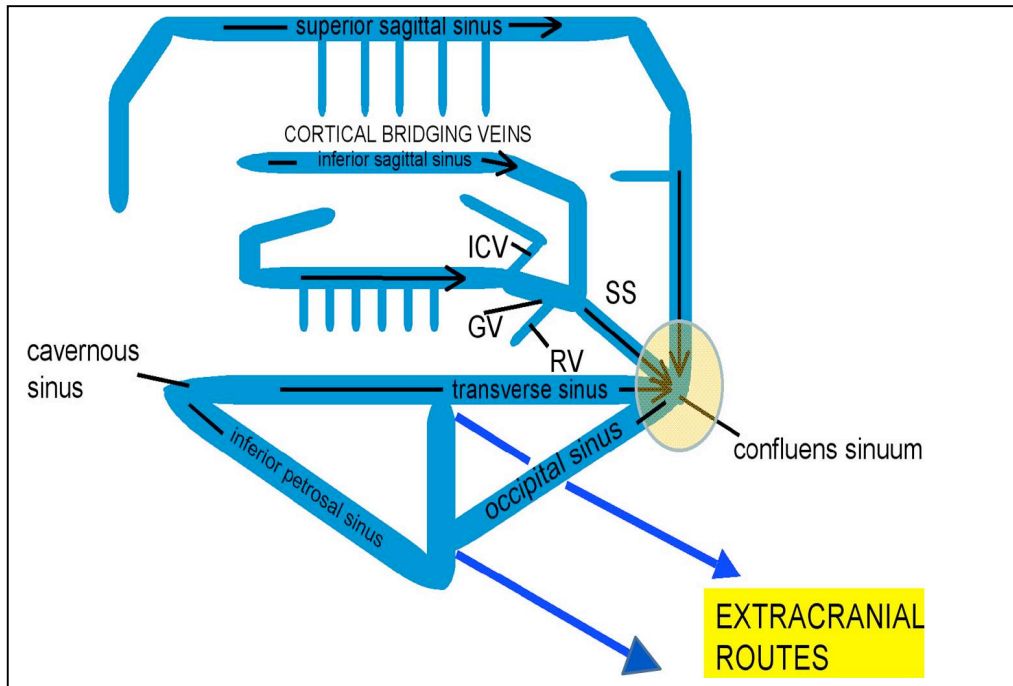


Fig. 1.1. Schematica organizzazione del sistema venoso cerebrale. Il flusso è monodirezionale e segue con l'ordine gerarchico di svuotamento rappresentato dalle frecce in figura. Le vene cerebrali profonde sono raffigurate come: ICV (vena cerebrale interna); GV (Vena di Galeno); RV (Vena di Rosenthal); tutte quante drenano nel Seno Retto (SS).

Seni venosi della dura madre^{3,4}

I seni venosi durali sono spazi rivestiti da endotelio situati fra le lamine periostale e meningeae della dura, e si formano dove i setti durali prendono origine. Grosse vene dalla superficie dell'encefalo si versano in questi seni e tutto il sangue dall'encefalo, per mezzo di loro, alla fine confluisce nella vena giugulare interna, che inizia come continuazione del seno sigmoideo a livello del forame giugulare, discendendo poi nel collo.

Il *seno sagittale superiore* si trova lungo il margine convesso della falce cerebrale aderente all'osso. Esso inizia alla crista galli e termina vicino alla protuberanza occipitale nel *confluente dei seni*, punto di incontro dei seni sagittale superiore, retto, occipitale e trasverso. Il seno sagittale superiore riceve le vene cerebrali superiori e comunica su ogni lato attraverso aperture simili a fessure con le *lacune laterali venose*, espansioni laterali del seno sagittale superiore.

Il *seno sagittale inferiore*, molto più piccolo del seno sagittale superiore, decorre nel margine libero concavo inferiore della falce cerebrale e termina nel seno retto.

Il *seno retto* è formato dall'unione del seno sagittale inferiore con la *grande vena cerebrale (di Galeno)*. Esso decorre inferoposteriormente lungo la linea di attacco della falce cerebrale al tentorio cerebellare, dove si unisce al confluente dei seni.

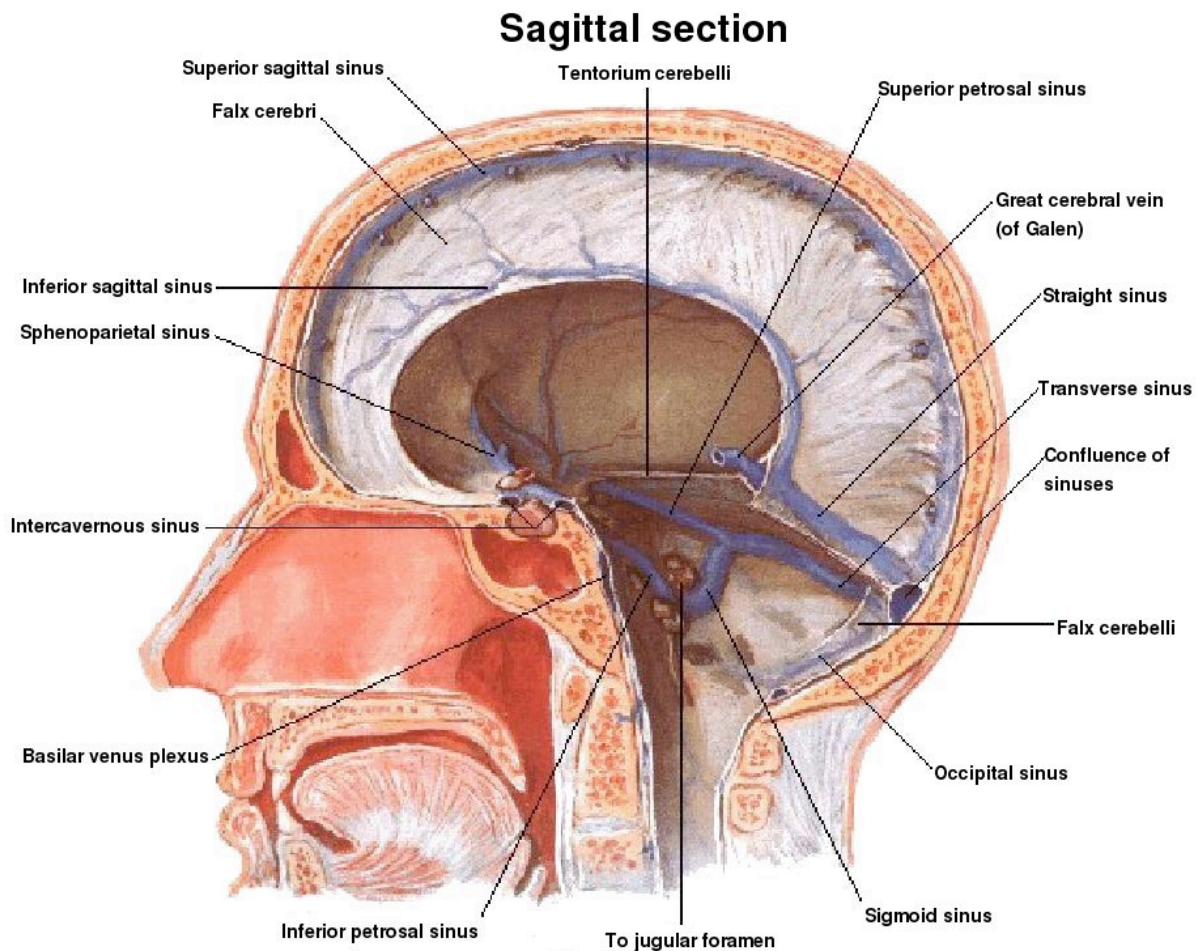


Fig. 1.2: Seni venosi della dura madre: sezione sagittale.

I *seni trasversi* decorrono lateralmente al confluente dei seni, formando solchi nelle ossa occipitali e gli angoli posteroinferiori delle ossa temporali. I seni trasversi decorrono lungo le linee di attacco posterolaterali del tentorio cerebellare e quindi diventano i seni sigmoidei quando raggiungono la faccia posteriore delle ossa petrose dei temporali. Il sangue ricevuto dal confluente dei seni è drenato dai seni trasversi, ma raramente in modo uguale: in genere il seno sinistro è dominante (più ampio).

I *seni sigmoidei* seguono percorsi a forma di S nella fossa cranica posteriore, formando profondi solchi nelle ossa temporale e occipitale. Ogni seno sigmoideo piega anteriormente e poi si continua inferiormente come vena giugulare interna dopo aver attraversato il forame giugulare.

Cranial floor - Superior view

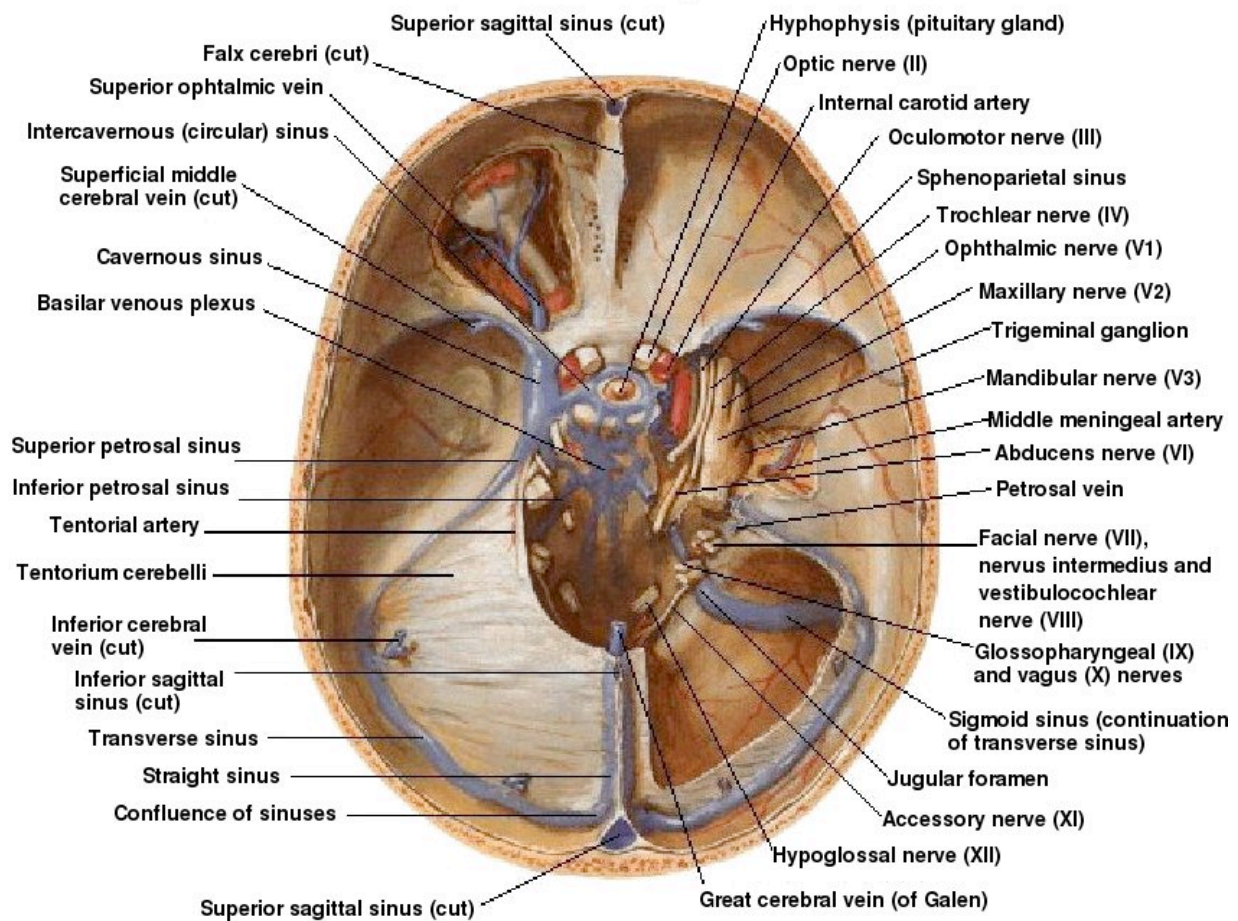


Fig. 1. 3: *Seni venosi della dura madre: sezione orizzontale, vista dall'alto.*

Il *seno occipitale* si trova nel margine aderente della falce cerebellare e termina superiormente nella confluenza dei seni. Il seno occipitale comunica inferiormente con il plesso venoso vertebrale interno.

Il *seno cavernoso*, o compartimento laterale della sella, è situato uno su ciascun lato della sella turcica sulla faccia superiore del corpo dell'osso sfenoidale cavo, che contiene il seno (pneumatico) sfenoidale. Ogni compartimento della sella contiene un seno cavernoso che consiste di un plesso di vene con pareti estremamente sottili e

- si estende anteriormente dalla fessura orbitaria superiore fino all'apice della parte petrosa dell'osso temporale posteriormente;
- riceve il sangue dalle vene oftalmiche superiore e inferiore, dalla vena cerebrale media superficiale e dal seno sfenoparietale.

I vasi venosi in questi seni comunicano fra loro per mezzo di anastomosi sia anteriori che posteriori al peduncolo dell'ipofisi (i *seni intercavernosi*) e in alcuni casi per mezzo di vene poste

inferiormente all'ipofisi. I seni cavernosi defluiscono posteroinferiormente per mezzo dei *seni petrosi* superiore e inferiore e vene emissarie nei plessi pterigoidei. All'interno di ogni seno o compartimento c'è l'arteria carotide interna con i suoi piccoli rami, circondata dal plesso carotideo di nervi simpatici, e il nervo abducente (VI N.C.). Dall'alto verso il basso, la parete laterale del seno cavernoso contiene:

- il nervo oculomotore (III N.C.)
- il nervo trocleare (IV N.C.)
- il nervo oftalmico, I^a branca del nervo trigemino (V N.C.).

I *seni petrosi superiori* decorrono dall'estremità posteriore delle vene contenute dal seno cavernoso ai seni trasversi, nel punto dove questi seni piegano inferiormente per formare i seni sigmoidei. Ogni seno petroso superiore si trova nel margine fisso anterolateralmente del tentorio del cervelletto, che si inserisce al bordo superiore (cresta o rilievo) della parte petrosa dell'osso temporale.

Anche i *seni petrosi inferiori* iniziano all'estremità posteriore del seno cavernoso inferiormente. Ogni seno petroso inferiore decorre in un solco fra la parte petrosa dell'osso temporale e la parte basilare dell'osso occipitale. I seni petrosi inferiori drenano le vene del seno cavernoso laterale direttamente nell'origine delle vene giugulari interne.

Il *plesso basilare* (seno) unisce i seni petrosi inferiori e comunica inferiormente con il plesso venoso vertebrale interno.

Sono infine da ricordare i due principali tronchi anastomotici superficiali rappresentati dalla *vena di Trolard* e dalla *vena di Labbé*. La vena di Trolard (o vena anastomotica superiore) rappresenta la più ampia vena anastomotica corticale che decorre cefalicamente lungo la fessura silviana mettendo in comunicazione la vena cerebrale media superficiale con il seno sagittale superiore. La vena di Labbé (o vena anastomotica inferiore) invece drena la parte laterale temporo-occipitale della corteccia, decorrendo posterolateralmente lungo la fessura silviana e mettendo in comunicazione la vena cerebrale media superficiale con il seno trasverso. Queste vene sono spesso costituite in modo reciproco: quando una è ampia, l'altra è tipicamente piccola, ma in genere asimmetriche tra i due emisferi.

Vene della fossa cranica posteriore^{4,5}

Le vene della fossa cranica posteriore, che raccolgono il sangue del cervelletto e del tronco encefalico, sono classificate in base alla sede di drenaggio in tre gruppi: il gruppo superiore, il gruppo anteriore ed il gruppo posteriore.

Veins of posterior fossa

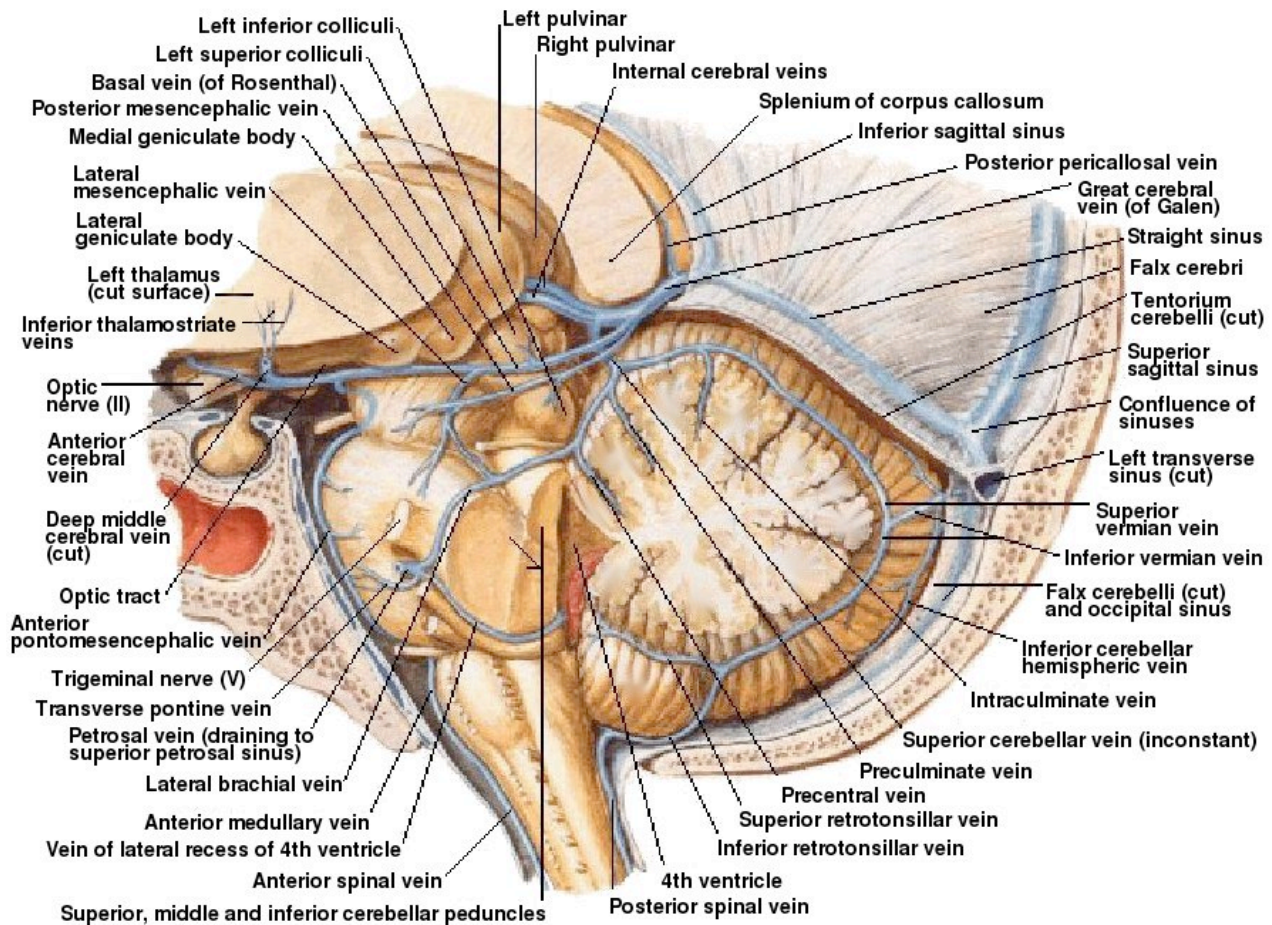


Fig. 1.4: Vene della fossa cranica posteriore.

Gruppo superiore

Il gruppo superiore raccoglie il sangue refluo dalla parte superiore del cervelletto e dalla parte superiore del tronco encefalico.

La *vena precentrale* è un grosso vaso che origina nel solco primario tra la lingula e il lobulo centrale del verme cerebellare. All'interno del solco, la vena decorre parallela al tetto del quarto ventricolo ma, appena esce dal solco tra il tubercolo quadrigemino inferiore ed il lobulo centrale, curva ad angolo intorno al culmen in direzione antero-posteriore. La vena abbandona quindi il culmen per entrare nella parte superiore della cisterna quadrigemina ed unirsi alla *grande vena cerebrale (di Galeno)*. Nell'abbandonare il solco primario, la vena precentrale viene raggiunta dalle *vene brachiali laterali* destra e sinistra, che sono connessioni anastomotiche, tramite la *vena mesencefalica laterale*, con la *vena basale (del Rosenthal)* e, tramite le stesse vene brachiali laterali, con la *vena petrosa*.

La *vena vermiana* superiore è formata dall'unione di piccole vene tributarie sopraculminari che

drenano il culmen del verme cerebellare. La vena vermiana, anteriormente, si piega verso l'alto, sopra il culmen, per raggiungere la grande vena cerebrale; a volte si unisce prima alla vena precentrale per formare una *vena cerebellare superiore* che raggiunge la grande vena cerebrale (di Galeno). Indietro ed in basso, la vena vermiana superiore si anastomizza con la vena vermiana inferiore del gruppo posteriore.

Le *vene emisferiche cerebellari superiori* sono variabili nel numero e nella posizione; alcune decorrono medialmente ed anteriormente, sulla faccia superiore del cervelletto, per unirsi con una delle tributarie culminali e raggiungere o la vena vermiana superiore o la vena precentrale e, di qui, la grande vena cerebrale; altre decorrono lateralmente per raggiungere i seni trasverso e petroso superiore.

La *vena mesencefalica anteriore* può drenare il sangue sia verso il gruppo superiore, attraverso le sue anastomosi con la vena basale (del Rosenthal), sia in direzione del gruppo anteriore.

La *vena mesencefalica posteriore* ha origine a livello della fossa interpeduncolare oppure sulla faccia laterale del mesencefalo; le sue dimensioni sono inversamente proporzionali a quelle della vena basale; decorre all'indietro e verso l'alto, intorno al mesencefalo, per unirsi con la porzione posteriore della grande vena cerebrale.

La *vena mesencefalica laterale* è una vena anastomotica relativamente costante che decorre all'interno o in prossimità del solco mesencefalico laterale. In alto, si unisce alla vena basale o alla vena mesencefalica posteriore, inferiormente, tramite le vene brachiali, si riunisce o alla vena petrosa o alla vena precentrale.

Le vene quadrigeminali sono piccole vene che drenano i tubercoli quadrigemini; passando poi superiormente e posteriormente confluiscono nella grande vena cerebrale.

Gruppo anteriore

Il gruppo anteriore riceve sangue dalla parte anteriore del tronco encefalico, dalle facce superiore ed inferiore degli emisferi cerebellari e dal nucleo dentato.

La *vena petrosa* riceve il sangue dalla parte anteriore del tronco encefalico, dalle superfici superiore ed inferiore degli emisferi cerebellari, dalla regione della fessura cerebello-midollare e dal recesso laterale del quarto ventricolo. Raggiunge il seno petroso superiore ed ha numerose vene tributarie.

La *vena bulbare anteriore* decorre anteriormente al midollo allungato, in vicinanza della linea mediana; è la continuazione diretta della *vene spinali anteriori* e si continua nella vena ponto-mesencefalica anteriore. La *vena ponto-mesencefalica anteriore* è un plesso venoso longitudinale che ha un decorso sinuoso lungo la linea mediana del ponte; è la continuazione della vena bulbare anteriore e risale anteriormente fino alla fossa interpeduncolare, emettendo rami anastomotici in

direzione della grande vena cerebrale e della vena petrosa. Le vene pontine trasverse sono vene che connettono trasversalmente la vena bulbare anteriore e la vena ponto-mesencefalica anteriore con la vena petrosa.

In questa regione, esistono molte altre piccole vene che hanno decorso variabile; tra le più importanti si ricordano: la vena del grande solco orizzontale del cervelletto che ha origine nella profondità del solco orizzontale e decorre antero-lateralmente per raggiungere la superficie antero-laterale del cervelletto. Passa quindi medialmente, tra i lobi semilunare inferiore e quadrangolare, e raggiunge la vena petrosa. Le *vene emisferiche cerebellari superiori* passano anteriormente ed inferiormente per unirsi alla vena del grande solco orizzontale. Talvolta drenano direttamente nel seno petroso inferiore, nella vena precentrale, nelle vene culminari o nella vena mesencefalica laterale. Le *vene emisferiche cerebellari inferiori* decorrono anteriormente ed inferiormente sulla superficie dei lobuli semilunari e biventre per raggiungere la vena del grande solco orizzontale o la vena del recesso laterale del quarto ventricolo. La *vena del recesso laterale del quarto ventricolo* ha origine in corrispondenza della faccia superiore della tonsilla cerebellare e riceve vene tributarie dal nucleo dentato, dalla sostanza bianca adiacente e dalle vene sottoependimali e tonsillari; decorre parallela ed inferiore rispetto al recesso laterale del quarto ventricolo. A livello del flocculo, la vena sale e decorre antero-medialmente per unirsi alla vena petrosa.

Gruppo posteriore

Il gruppo posteriore raccoglie il sangue dalla porzione inferiore del verme del cervelletto e dalle parti mediali degli emisferi cerebellari.

La *vena vermiana inferiore* si forma nella regione della piramide dall'unione delle *vene retrotonsillari superiore ed inferiore*, provenienti dai rispettivi poli della tonsilla. Essa sale nel solco paravermiano e si apre nel *seno retto*, circa 1,5 cm prima del *confluente dei seni*, anastomizzandosi anche con la vena vermiana superiore.

Il gruppo posteriore comprende anche quelle *vene emisferiche cerebellari superiori* che drenano la faccia supero-mediale dell'emisfero cerebellare nel seno laterale o nel seno retto, in prossimità del confluente dei seni, mediante un seno venoso tentoriale, nonché le *vene emisferiche cerebellari inferiori* che raccolgono il sangue dalla faccia infero-mediale dell'emisfero cerebellare versandolo nel *seno trasverso*.

Vene profonde e sottoependimali del cervello^{4,5}

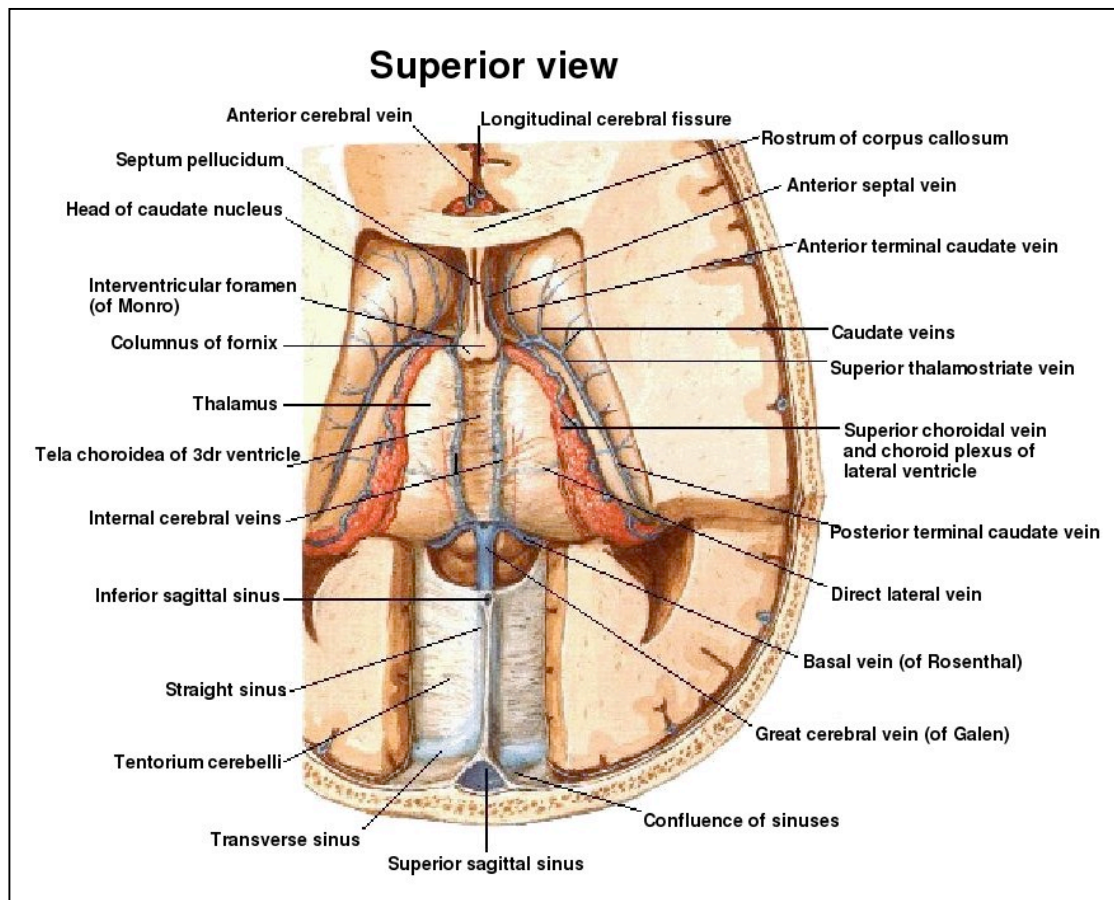


Fig. 1.5: Vene profonde e sottoependimali del cervello: dissezione, vista superiormente.

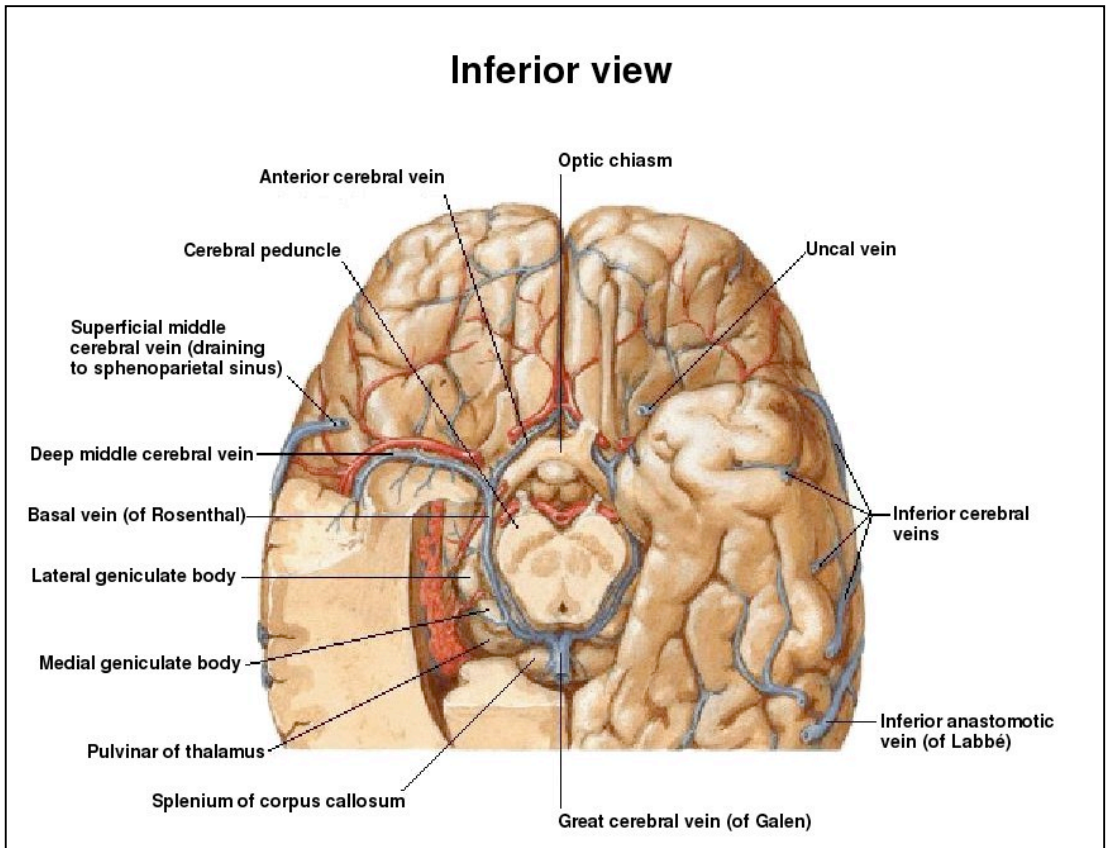


Fig. 1.6: Vene profonde e sottoependimali del cervello: dissezione, vista inferiormente

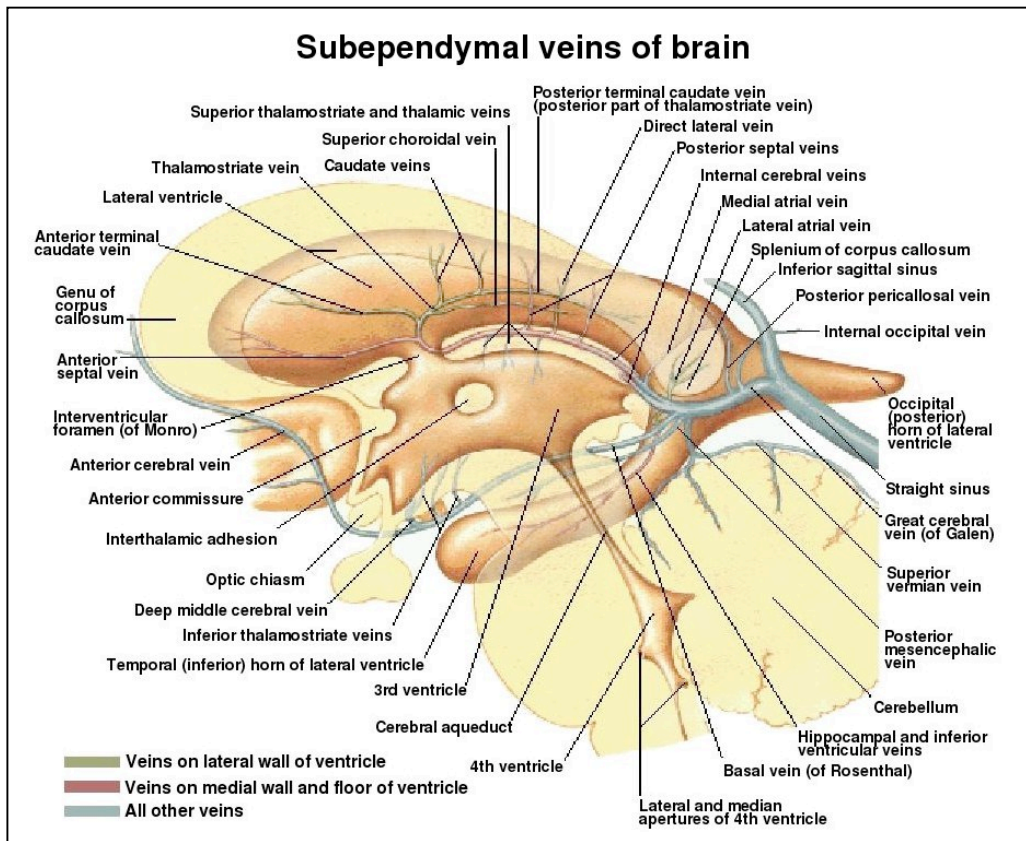


Fig. 1.7: Vene sottoependimali del cervello.

La **grande vena cerebrale (di Galeno)** raccoglie il sangue dalle vene profonde dell'encefalo; è un corto vaso, di circa 2 cm di lunghezza, che origina sotto lo splenio del corpo calloso, dalla confluenza delle due *vene cerebrali interne*; passa attraverso la porzione superiore della cisterna della grande vena cerebrale per unirsi ad angolo retto al *seno sagittale inferiore*, formando così il *seno retto*. Riceve le due *vene basali*, le *vene pericallose posteriori*, le vene precentrali, le *vene vermiane superiori* e le vene cerebellari superiori.

Le **vene cerebrali interne** si formano a livello del foro interventricolare (del Monro) per la confluenza della *vena talamo-striata superiore* e della *vena settale anteriore*. Le vene cerebrali interne decorrono parallele verso l'indietro penetrando nella tela corioidea del terzo ventricolo; decorrono fino allo splenio del corpo calloso, dove si uniscono alle vene basali (del Rosenthal) per formare la grande vena cerebrale (di Galeno). Ogni vena cerebrale interna, portandosi all'indietro, forma inizialmente una concavità inferiore, quindi una concavità superiore. Le vene cerebrali interne ricevono le *vene corioidee posteriori*, le vene della volta del ventricolo laterale, le vene del corno posteriore del ventricolo laterale e le *vene talamiche*.

La *vena talamo-striata superiore* raccoglie il sangue dal nucleo caudato, dalla capsula interna, dalla sostanza bianca della parte posteriore del lobo frontale e della parte anteriore del lobo parietale. La vena si forma per la convergenza delle *vene caudate terminali anteriore e posteriore*. Quest'ultima origina a livello del crocicchio del ventricolo laterale, si dirige anteriormente, fra il corpo del nucleo caudato ed il talamo, e riceve le *vene caudate* dal corpo del nucleo caudato, le vene intramidollari dalla sostanza bianca superiore profonda del lobo frontale e della parte anteriore del lobo parietale e le vene striate del nucleo lenticolare. La parte anteriore della vena talamo-striata superiore passa attraverso il foro interventricolare.

La *vena settale anteriore* origina per la confluenza delle numerose vene intramidollari che drenano la sostanza bianca profonda della porzione anteriore del lobo frontale; queste vene si uniscono nella parte frontale del ventricolo laterale, davanti alla testa del nucleo caudato, e formano il tronco della vena che può essere anche doppio. La vena settale anteriore decorre medialmente ed indietro, lungo il setto pellucido, e passa lateralmente alla colonna del fornice per unirsi alla vena talamo-striata superiore e formare la vena cerebrale interna.

La *vena corioidea posteriore* decorre superiormente al talamo, nella porzione anteriore del plesso corioideo del ventricolo laterale, e termina nella parte anteriore della vena talamo-striata superiore. La vena corioidea posteriore è il principale drenaggio venoso del plesso corioideo del ventricolo laterale.

La *vena laterale diretta* è la principale delle vene della volta del ventricolo laterale che drenano la sostanza bianca profonda dei lobi frontale e parietale. Dopo aver raggiunto l'angolo laterale del

ventricolo laterale, questa vena incrocia il pavimento del ventricolo per raggiungere la vena cerebrale interna.

Le *vene del talamo* confluiscono nella vena cerebrale interna tramite numerose piccole vene talamo-striate superiori. Queste vene raggiungono la parte anteriore ed il contorno superiore della vena cerebrale interna.

La **vena basale (del Rosenthal)** origina sulla faccia inferiore dell'encefalo, lateralmente al chiasma ottico ed inferiormente alla sostanza perforata anteriore; si forma per la confluenza della *vena cerebrale media profonda* e della *vena cerebrale anteriore*. La vena basale decorre verso l'indietro, intorno al peduncolo cerebrale e medialmente all'arteria cerebrale posteriore, si unisce quindi alle vene cerebrali interne e alla vena basale controlaterale, sotto lo splenio del corpo calloso, dove origina la grande vena cerebrale (di Galeno). La vena basale riceve numerosi affluenti.

La *vena cerebrale anteriore* è una delle due radici della vena basale, segue il decorso dell'arteria cerebrale anteriore e drena il terzo anteriore del corpo calloso, la parte anteriore della faccia mediale del lobo frontale e le circonvoluzioni orbitali mediali. Anteriormente al chiasma ottico e alla lamina terminale, si unisce alla vena controlaterale mediante la comunicante anteriore; lateralmente al chiasma ottico, si unisce alla vena cerebrale media profonda per formare la vena basale.

La *vena cerebrale media profonda*, seconda radice della vena basale, origina dall'insula (che drena), si porta medialmente attraverso la parte anteriore della cisterna interpeduncolare, sotto la sostanza perforata anteriore, e drena anche la parte inferiore del corpo striato; si unisce quindi alla vena cerebrale anteriore per formare la vena basale.

La vena basale riceve numerosi affluenti dalle formazioni nervose circostanti: dal chiasma e dal tratto ottico, dall'ipotalamo, dal peduncolo cerebrale, dalla parte anteriore del mesencefalo, dal subtalamo, dalla sostanza perforata posteriore. Anteriormente, riceve dall'alto le *vene talamo-striate inferiori* che drenano la parte inferiore del corpo striato, posteriormente, le *vene ventricolari inferiori* e *dell'ippocampo* che drenano la sostanza bianca profonda delle parti superiori del lobo temporale, l'ippocampo, il giro dentato e il plesso corioideo. La vena basale, alla sua estremità posteriore, riceve la *vena mesencefalica laterale* che proviene dal mesencefalo.

La **vena occipitale interna** è formata da numerose vene che provengono dalla faccia inferiore e mediale del lobo occipitale; sbocca nella grande vena cerebrale e drena il sangue delle facce inferiore e mediale del lobo occipitale.

La **vena pericallosa posteriore** si porta posteriormente, curvando intorno allo splenio del corpo calloso, per raggiungere la grande vena cerebrale; drena la superficie postero-superiore del corpo calloso ed il suo splenio.

1.2 Anastomosi tra le vene intra ed extracraniche^{1,2}

Il *plesso venoso suboccipitale* rappresenta l'inizio craniale del *plesso vertebrale posteriore esterno* tra i muscoli dorsali ed è connesso al seno sigmoideo attraverso degli emissari mastoidei e condilari. Il *plesso vertebrale posteriore interno* riceve sangue dal seno occipitale e quindi dal confluente dei seni.

Il *plesso vertebrale anteriore interno* è una continuazione del plesso basale e connette sia il seno petroso inferiore che il seno cavernoso.

Il *plesso vertebrale anteriore esterno* è una continuazione del plesso pterigoideo che riceve il sangue dal seno cavernoso e, attraverso le vene meningee medie, dal seno longitudinale superiore.

Oltre a queste, le vie di deflusso del plesso vertebrale possono essere così inquadrare: i) nell'area toracolombare, il deflusso dai plessi vertebrali prende la via del sistema lombo-azygos, che costituisce un canale collaterale tra la vena cava inferiore e superiore; ii) nel plesso vertebrale dell'area cervicale, vie di collegamento longitudinali oltre alla vena giugulare interna sono, bilateralmente, la vena cervicale profonda posteriormente tra i muscoli, la vena vertebrale, e a livello sottocutaneo, la vena giugulare esterna. Queste vene si immettono nella vena succlavia e nella vena giugulare interna che vanno a costituire la vena brachiocefalica [8].

Altre due importanti zone anastomotiche tra le vene intra ed extracraniche sono rappresentate dal plesso pterigoideo e dalle vene condilari.

Il *plesso venoso pterigoideo* comunica con le vene temporali, con la vena oftalmica inferiore e con l'intreccio delle vene alveolari e delle vene faringee. Per meglio precisare il plesso pterigoideo raccoglie la vena sfenopalatina, le meningee medie, le temporali profonde, le masseterine, l'alveolare inferiore, la sotto-orbitale e le pterigoidee. La vena sfenopalatina aduna in sé il sangue delle fosse nasali e può essere considerata come il ramo originario del plesso pterigoideo. Le vene meningee medie traggono le loro prime radici dal seno longitudinale superiore, escono dal cranio attraversando il foro piccolo rotondo (foro spinoso) ed estuano nel plesso pterigoideo.

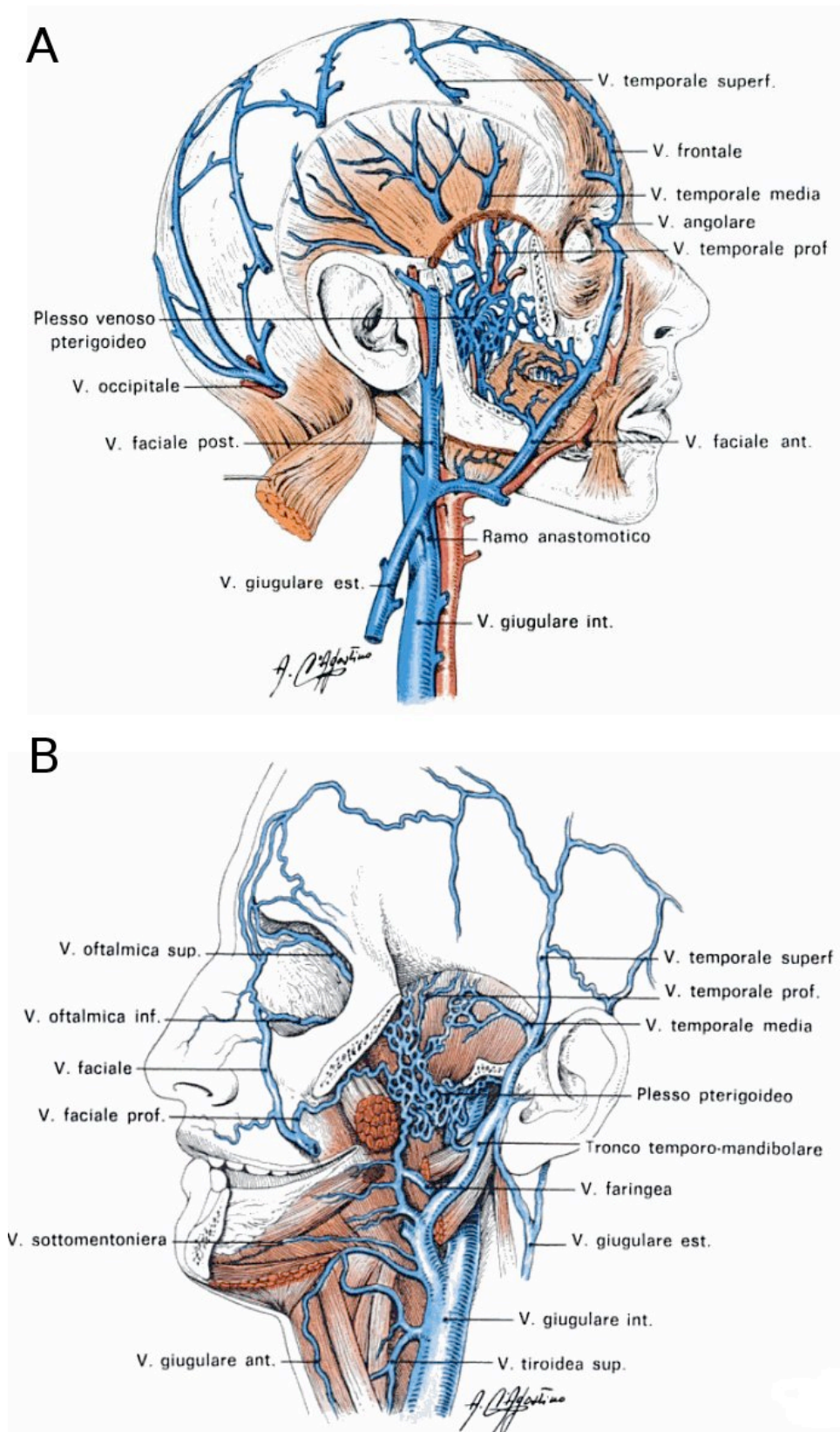


Fig. 1.8: A) Le vene faciale anteriore e posteriore ed il plesso venoso pterigoideo. Confluenza delle vene faciali nel tronco faciale che da un lato sbocca nella vena giugulare interna, mentre in fuori, si continua con la vena giugulare esterna. B) È ben evidente il rapporto tra le vene faciali, il plesso pterigoideo e la vena giugulare interna.

Le *vene condilari* (laterali, posteriori e anteriori) e le vene emissarie mastoidee e occipitali costituiscono le connessioni venose tra i seni venosi durali della fossa cranica posteriore e il sistema venoso vertebrale. In particolare la presenza del confluente condilare anteriore (ACC), localizzato in corrispondenza dell'orifizio esterno del canale del nervo ipoglosso, garantisce connessioni multiple tra i seni venosi durali della fossa cranica posteriore, la vena giugulare interna e il sistema venoso vertebrale. Queste connessioni sono clinicamente rilevanti in quanto il drenaggio cerebrale in posizione eretta si verifica preferenzialmente attraverso il sistema venoso vertebrale. Il confluente condilare anteriore è una struttura anatomica costante che gioca un ruolo importante nel reindirizzamento del sangue cerebrale nella regione cranio- cervicale.

1.3 Sistema delle vene azygos^{2,3}

Il sistema delle vene azygos su ciascun lato della colonna vertebrale, drena il dorso e le pareti toraco-addominali così come i visceri mediastinici. Il sistema azygos mostra notevole variabilità, non solo nella sua origine ma anche nel suo decorso, nei suoi vasi tributari, nelle sue anastomosi e nella sua terminazione. La vena azygos (azygos significa “appaiata”) e la sua principale tributaria, la vena emiazygos, derivano generalmente da anastomosi con la porzione posteriore della vena cava inferiore e/o con la vena renale, rispettivamente, che confluiscono con le vene lombari ascendenti.

La **vena azygos** forma un percorso collaterale tra la vena cava superiore e quella inferiore; essa drena il sangue dalle pareti posteriori del torace e dell'addome. La vena azygos sale nel mediastino posteriore, passando accanto al lato destro dei corpi delle otto vertebre toraciche inferiori. Essa forma un'ansa sopra il peduncolo del polmone destro per unirsi alla vena cava superiore. Oltre alle vene intercostali posteriori, la vena azygos riceve il plesso vertebrale venoso che drena il dorso, le vertebre e le strutture del canale vertebrale. La vena azygos riceve le vene mediastiniche, esofagee e bronchiali.

La **vena emiazygos** origina, a sinistra, dalla giunzione delle vene sottocostale sinistra e lombare ascendente. Essa sale sulla sinistra della colonna vertebrale, posteriormente all'aorta toracica fino alla vertebra T9. Qui si porta sulla destra, posteriormente all'aorta, al dotto toracico, all'esofago e confluisce nella vena azygos. La vena emiazygos riceve le tre ultime vene intercostali posteriori e numerose piccole vene mediastiniche.

La **vena emiazygos accessoria** inizia all'estremità mediale del 4° o 5° spazio intercostale e scende sul lato sinistro della colonna vertebrale da T5 a T8. Essa riceve tributarie dalle vene negli spazi intercostali dal 4° all'8°. Incrocia le vertebre T7 o T8, dietro all'aorta toracica e il dotto toracico dove si unisce alla vena azygos.

Capitolo 2

FISICA APPLICATA AL RITORNO VENOSO CEREBROSPINALE

2.1 Ordine gerarchico di svuotamento dei vasi cerebrali⁶⁻¹²

Per comprendere come il sangue ritorna al cuore dall'encefalo e dal midollo spinale, dobbiamo applicare alcuni concetti di fisica idraulica, paragonando così le vene deputate al ritorno venoso cerebrospinale, (vene giugulari interne e sistema Azygos-vertebrali), a dei condotti di forma cilindrica contenenti un liquido.

In condizioni di statica, ovvero nella condizione in cui un liquido è fermo dentro un condotto cilindrico in posizione verticale, entrano in gioco 3 tipi di energia secondo la formula: energia potenziale (EP)= PI (pressione idrostatica)+ PL (pressione laterale). In assenza di movimento quindi PI è massima alla base del condotto e minima all'apice, mentre PL è uguale in tutti i punti (Fig. 2.1).

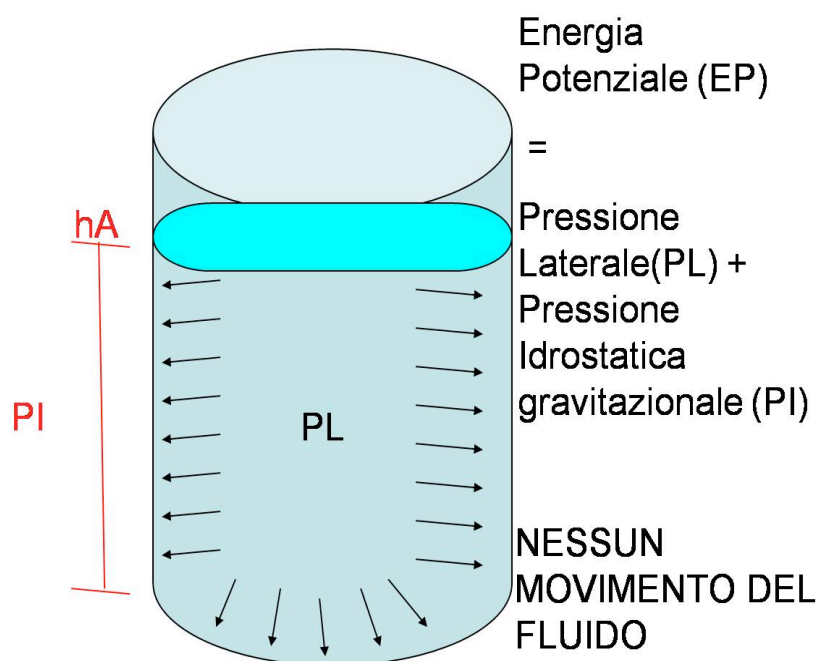


Fig. 2.1: Sistema che esprime l'assenza di movimento di un fluido all'interno di un cilindro, in cui pressione laterale (PL) e pressione idrostatica gravitazionale (PI) sono in equilibrio. Non vi è nessuno scambio energetico per cui possa essere prodotto movimento.

Se viene variata la posizione di questo cilindro, varia anche la PI, e tenendo conto che all'interno del cilindro è contenuto un volume di liquido (nel caso delle vene il sangue) si avrà una variazione della compliance del vaso (Fig. 2.2).

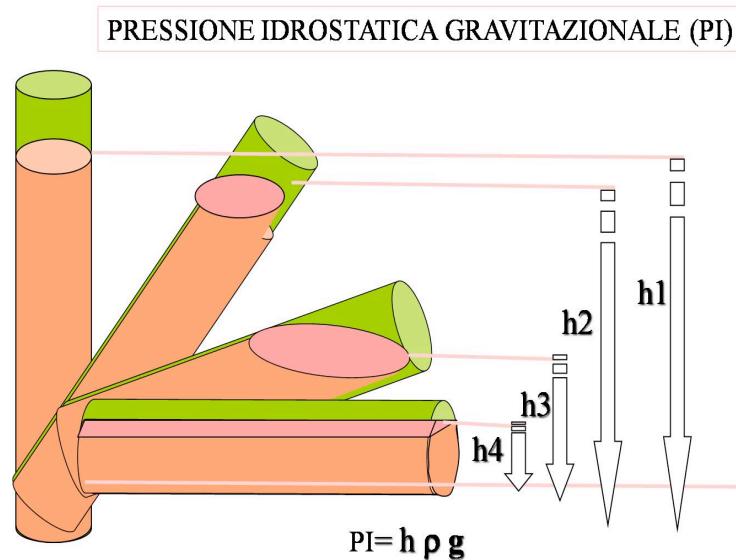


Fig. 2.2: Diversi condotti contenenti un liquido, posizionati a diverse altezze nello spazio subiscono pressione idrostatica diversa, che sarà massima a 90° e minima a 0°.

La compliance esprime la capacità dei vasi di drenare il sangue; quindi quanto più la compliance del vaso è buona tanto più sarà buono il ritorno venoso del sangue all'atrio di destra. Il primo meccanismo da cui dipende il ritorno venoso cerebrospinale è rappresentato dalla variazione di postura del soggetto, in quanto variando la postura applico anche una variazione della PI nelle vene deputate al ritorno cerebrospinale, parametro che posso esprimere attraverso la compliance del vaso stesso.

Nelle vene il sangue si muove secondo il principio dei vasi comunicanti (Fig. 3), ovvero da un punto ad energia maggiore ad un punto ad energia minore, si crea quindi il cosiddetto gradiente di movimento di un fluido.

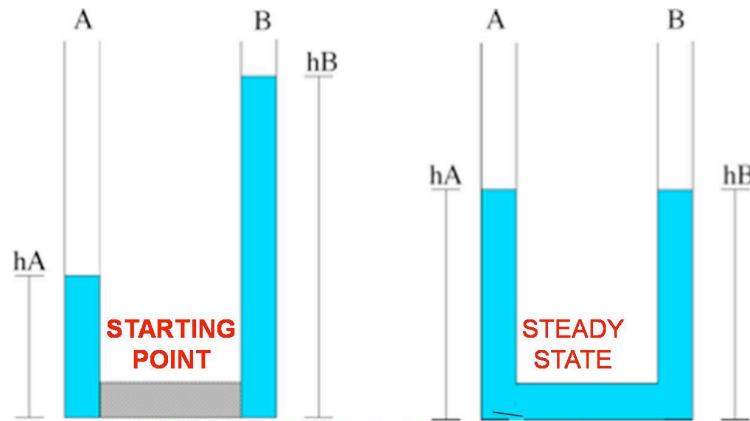


Fig. 2.3: Il principio dei vasi comunicanti esprime come il movimento di un fluido all'interno di un condotto sia la risultante di un gradiente energetico indotto da gradienti pressori differenti.

Applicando ora questi principi alle vene extracraniche deputate al drenaggio cerebrospinale, risulta più semplice comprendere la ragione per cui in posizione ortostatica è favorito il drenaggio verso il cuore, infatti all'interno del cranio ho una pressione negativa mentre a livello dell'atrio destro ho una pressione che si aggira attorno allo zero, questo crea un gradiente energetico che muove il sangue in direzione cardiopeta.

Quando l'individuo si trova invece in posizione supina, si ha una redistribuzione del volume di sangue, ed una PI uguale in tutti i punti (attorno allo zero dentro il cranio e zero a livello dell'atrio destro), per cui il ritorno venoso del sangue al cuore è garantito da un altro meccanismo: la respirazione. Durante l'inspirazione infatti si induce all'interno del torace una PI negativa, che crea un gradiente aspirativo, per cui il sangue raggiunge l'atrio di destra. In condizioni fisiologiche all'interno del cavo pleurico ho una pressione negativa che si aggira attorno ai $-3 \text{ cmH}_2\text{O}$ mentre durante l'inspirazione si raggiunge un valore di circa $-8 \text{ cmH}_2\text{O}$ (Fig. 2.4).

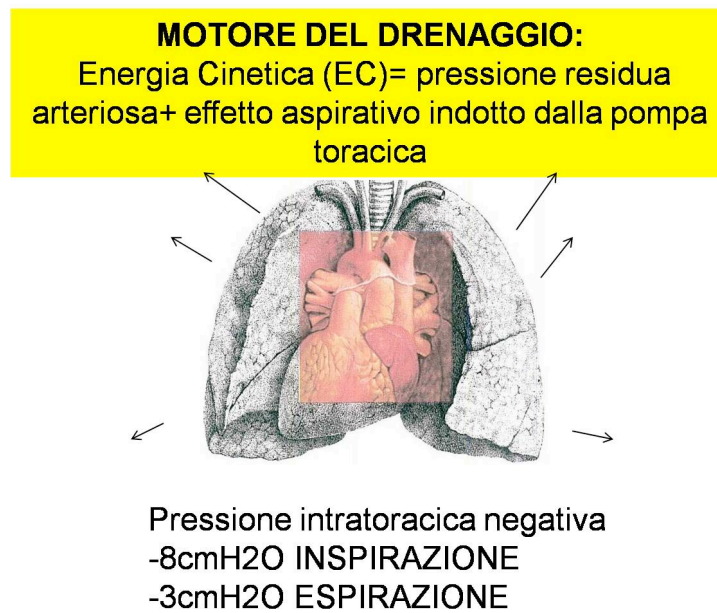


Fig. 2.4: Effetto aspirativo indotto dalla pompa toracica respiratoria, produce unito alla pressione residua arteriosa l'energia cinetica utile al drenaggio cerebrale.

Il movimento di un fluido si esprime sottoforma di energia cinetica (EC) calcolata come velocità del fluido stesso. Secondo il teorema di Bernoulli, in un condotto contenente un fluido in movimento, è costante in ogni punto la somma dell'EP data da (P_I+P_L) è decrescente proporzionalmente all'incremento di velocità del fluido EC. In altre parole, la PL esercitata sulle pareti del condotto da un fluido in movimento è inferiore a quella esercitata dal fluido in condizioni di stasi, inoltre maggiore è la velocità raggiunta dal liquido, quanto più è marcata la riduzione della pressione. In un sistema composto da 2 condotti comunicanti uguali e disposti in parallelo, in uno dei quali il fluido contenuto ha una velocità maggiore, secondo il teorema di Bernoulli avrà anche una pressione laterale minore. In questo modo si crea un gradiente tra i condotti in cui il fluido si muove da quello velocità più bassa e quello a velocità più alta, questo evoca così un effetto aspirativo. Questo fenomeno è noto come effetto Venturi (Fig. 2.5).

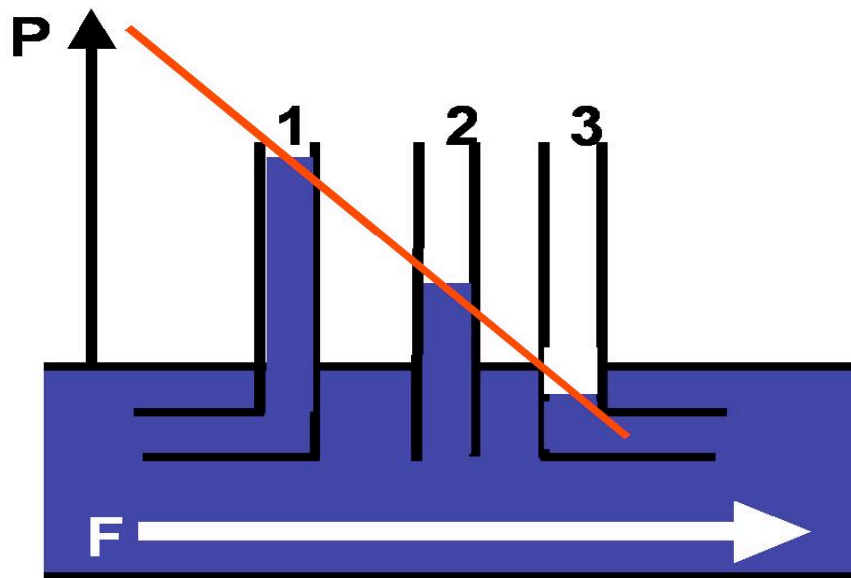


Fig. 2.5: L'esperimento dei tubi di Pitot, dimostra che l'aspirazione di un fluido, avviene grazie all'effetto Venturi in tubi collaterali con diversi gradienti di pressione laterale, questo legato alla presenza di velocità crescenti all'interno del condotto principale.

Applicando quindi questa leggi fisiche al sistema di condotti rappresentato delle vene deputate al drenaggio cerebrospinale, abbiamo misurato le velocità di flusso in un gruppo composto da 132 soggetti sani (57 maschi e 75 femmine) di età media 39 ± 13 anni nelle vene cerebrali profonde (DCVs) e nelle vene giugulari interne (IJVs) (Fig. 2.6). Le velocità medie misurate nei picchi di flusso sistolico (PSV) nelle DCVs e IJVs sono state $29,6 \pm 1,5$ cm/sec e $39,8 \pm 2,3$ rispettivamente; mentre la velocità media di picco diastolico (PDV) è stata di $16,2 \pm 1$ nelle DCVs e $19,4 \pm 2,5$ nelle IJVs. Questi dati confermano la possibilità di un'applicazione del Teorema di Bernoulli alla fisiologia del ritorno venoso cerebrale, data della verifica che nelle IJVs, rappresentanti il condotto principale e più prossime all'atrio di destra, si rilevano velocità maggiori rispetto alle velocità misurate nelle DCVs, si viene in questo modo a creare un ordine gerarchico di svuotamento, di un vaso in un altro, che deve essere costantemente e quotidianamente presente. I dati acquisiti nel nostro laboratorio vascolare sulla popolazione sana confermano i precedenti studi in letteratura.

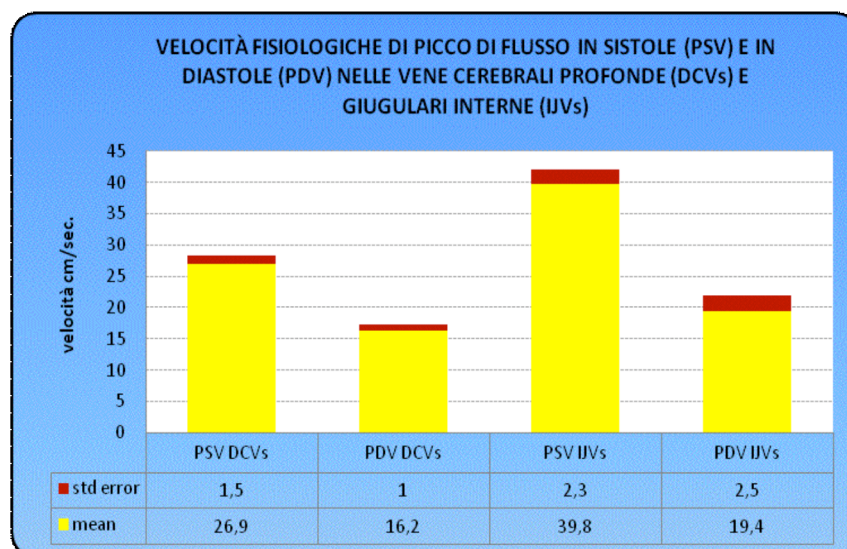


Fig. 2.6: Picco di velocità sistolica PDV e picco di velocità diastolica PDV; misurati nelle vene cerebrali profonde (DCVs) e vene giugulari interne (IJVs) rispettivamente in controlli sani.

Questi diversi regimi di velocità registrati a livello delle vene extracraniche, dei seni e delle vene cerebrali profonde, legate alla loro distanza rispetto al punto di aspirazione toracica, determinano fisicamente un gradiente aspirativo che favorisce una gerarchia di svuotamento l'una nell'altra (Fig. 2.7).

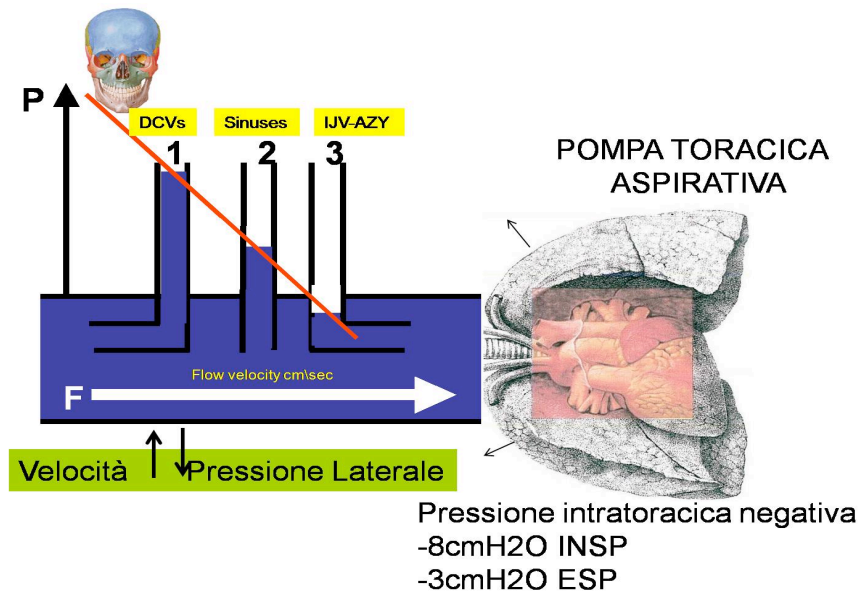


Fig. 2.7: Ordine gerarchico di svuotamento delle vene che hanno il compito di drenare l'encefalo, a causa dell'effetto Venturi si crea un gradiente aspirativo dalle vene cerebrali profonde DCVs dove le velocità sono le più basse in assoluto, verso i seni della dura madre (Sinuses) dove ci sono velocità discretamente più alte che di nuovo svuotano verso le vene giugulari interne e la vena Azygos (IJV-AZY) più prossime al torace dove si raggiungono le velocità più alte.

2.2 La regolazione posturale¹³⁻¹⁷

Il cambio di postura determina anche una variazione della scelta della via principale di drenaggio del sistema nervoso centrale, che sarà diversa a seconda che il soggetto sia in posizione eretta o supina (Fig. 2.8).

POSTURAL CONTROL OF THE VENOUS OUTFLOW ROUTES

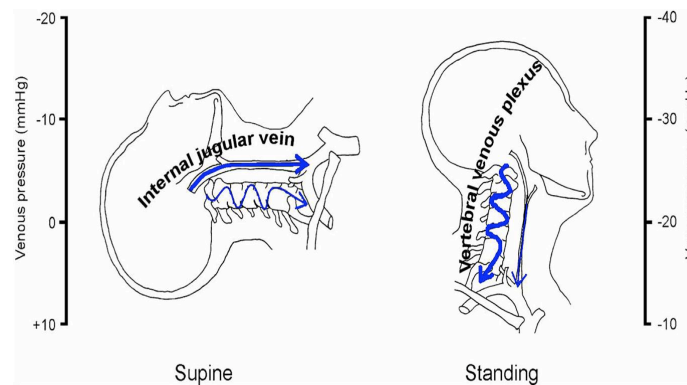


Fig. 2.8: Le vene giugulari interne sono la principale via di drenaggio cerebrale in posizione supina, questo è anche confermato da un aumento dell'area di sezione dei vasi. Il reindirizzamento del flusso venoso nelle vene vertebrali si verifica in posizione ortostatica, a cui corrisponde una riduzione dell'area di sezione delle vene giugulari interne. (da Gisolf J. Phisiol 2004)

Nella Tabella 2.1 si può osservare che la predominanza del drenaggio cerebrovenoso attraverso le IJVs è limitata alla posizione supina. In posizione eretta, invece, il sistema venoso vertebrale rappresenta la maggiore via di deflusso. Inoltre, in posizione supina, nei soggetti normali volontari, è stata misurata una flussimetria duplex derivata di 700 ± 270 ml/min. Ciò che è stato rilevato, tuttavia, cambia completamente quando il soggetto passa alla posizione eretta, tanto che il flusso delle IJVs si riduce a 70 ± 100 ml/min, mentre nelle VVs incrementa, passando da 40 ± 20 ml/min a 210 ± 120 ml/min.

	Flusso IJVs ml/min	Flusso VVs ml/min	IJVs CSA mm²	VVs CSA mm²
Posizione supina	700 ± 270	40 ± 20	106 ± 37	10,6 ± 2,8
Posizione seduta	70 ± 100	210 ± 120	17 ± 8	11,9 ± 3,6

Tabella 2.1: flussimetria Duplex derivata e CSA registrate in soggetti normali.

Gli apparentemente inspiegabili 450 ml circa in difetto nelle VVs in posizione eretta, rispetto alle IJVs in posizione supina (Tabella 2.1), rappresentano l'effetto gravitazionale della pressione idrostatica, che determina lo spostamento del 70% del volume totale di sangue al di sotto del livello del cuore.¹⁹

Da questo punto di vista, la maggiore colonna idrostatica nel sistema avalvolato vertebrale-azygos in posizione eretta, favorisce il drenaggio venoso attraverso questa via piuttosto che attraverso la IJV.

Una spiegazione possibile di questo fenomeno è che le resistenze al flusso in posizione ortostatica è inferiore nel sistema Azygos-vertebrale rispetto a quello giugulare. Oltre a questo, può giocare un ruolo importante la presenza di una valvola a livello dell'ostio tra la vena giugulare interna e la vena succlavia a sinistra, ed il tronco brachicefalico a destra, unica valvola dell'intero sistema venoso cerebrale, presente in almeno l'88% degli individui.²⁰

Questo determina un frazionamento della colonna idrostatica, dovuto alla chiusura della valvola nel momento della pausa respiratoria ovvero tra inspirazione ed espirazione; vi è quindi un reindirizzamento del sangue verso il plesso vertebrale privo di valvole, e con maggior PI (Fig. 2.9).

CONCETTO DI FRAMMENTAZIONE DELLA COLONNA IDROSTATICA

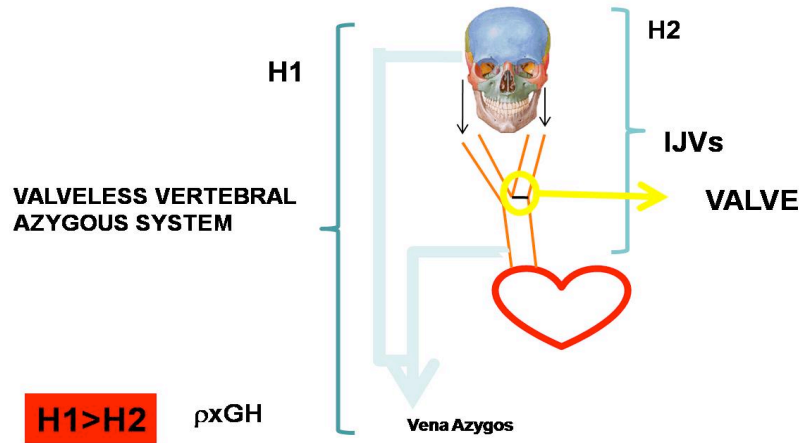


Fig. 2.9: La colonna idrostatica gravante sul sistema Azygos vertebrale avalvolato (H1) è maggiore rispetto a quella gravante sulle vene giugulari interne (H2) le quali subiscono una frammentazione da parte delle valvole ostiali.

In posizione supina invece, il meccanismo prevalente che induce il drenaggio cerebrale è la pompa respiratoria. In assenza di PI gravante sul vaso giugulare, esso a mano a mano si riempie del volume di sangue proveniente dai seni della dura madre, inducendo così un aumento dell'area di sezione, che mette fuori gioco il frazionamento indotto dalla valvola.

Infatti, i lembi valvolari non sono più in grado di toccarsi e di interrompere la colonna idrostatica; di conseguenza la vena giugulare interna diventa la principale via di drenaggio.

Un test rapido per misurare questo meccanismo regolatorio postura-dipendente è il fatto che misurando l'area di sezione delle vene giugulari interne, in posizione eretta si rileverà un valore molto piccolo mentre in supino il valore aumenta anche più del doppio; al contrario le vene vertebrali saranno più dilatate quando il capo è a 90° e quasi non rilevabili quando il soggetto è con il capo a 0° (Fig. 2.10)^{13,17}.

CONTROLLO POSTURALE DEL RITORNO VENOSO CEREBRALE

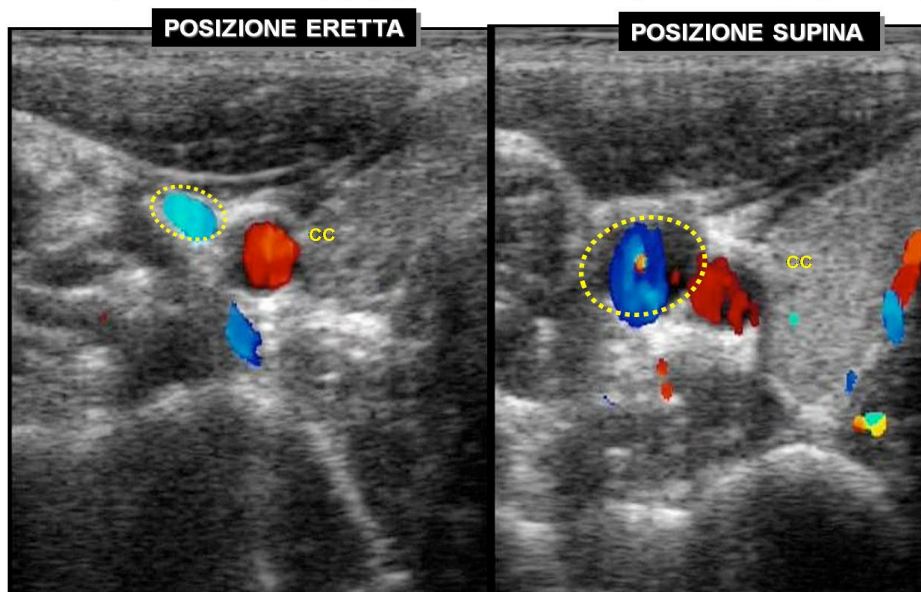


Fig. 2.10: Immagine eco-color Doppler in cui si nota la differenza dell'area di sezione (cerchio giallo) della vena giugulare interna misurata in posizione eretta (sinistra) e in posizione supina (destra).

Capitolo 3

EMODINAMICA DOPPLER DEL RITORNO VENOSO CEREBROSPINALE

I meccanismi fisici e posturali che regolano l'emodinamica del ritorno venoso cerebrospinale possono essere tutti quanti indagati attraverso una metodica eco color Doppler combinata trans ed extracranica (ECD-TCCS)^{17, 20-24}.

Basandosi sui meccanismi che determinano il drenaggio cerebrospinale è stato identificato un elenco di parametri emodinamici riproducibili, attraverso i quali si può misurare se il flusso di sangue in uscita dal cervello drena in modo fisiologico, in rapporto con gli atti respiratori; utilizzati per sollecitare il deflusso, e con la postura.

Diversi studi in letteratura mostrano come il flusso venoso intracranico è monodirezionale,^{17, 20-24} caratterizzato da una bassa velocità e da un basso indice di resistenza. Utilizzando la finestra ossea trans-temporale, esiste un'alta probabilità di insonorizzare almeno una delle vene cerebrali profonde, che comprendono la vena basale di Rosenthal, la grande vena di Galeno e le vene cerebrali interne (Fig. 3.1).

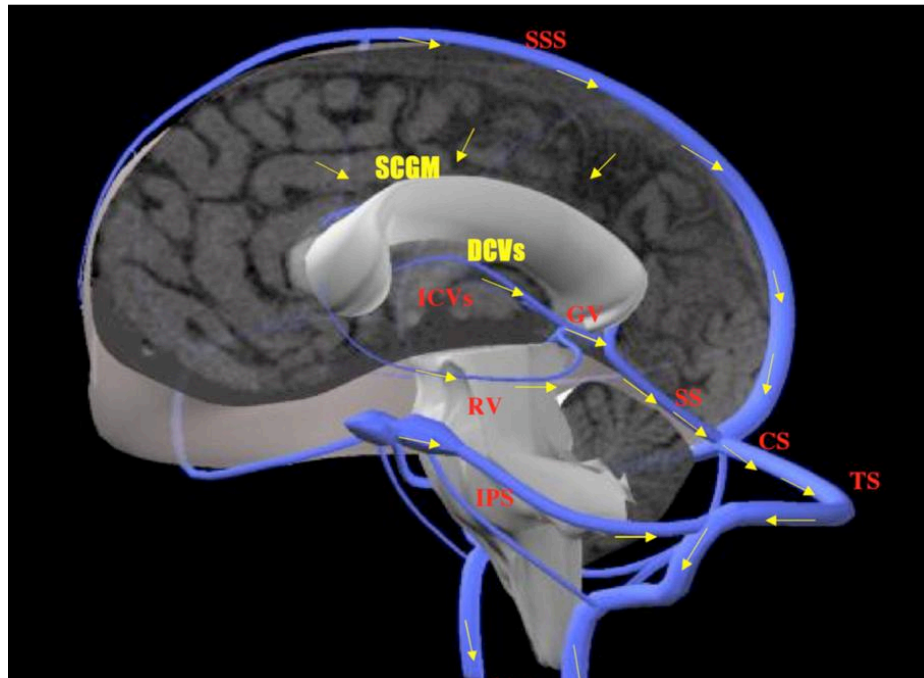


Fig. 3.1: Emodinamica venosa cerebrale in soggetti sani: il flusso è monodirezionale ovvero dalle vene cerebrali profonde verso i seni della dura madre da cui si dirige verso le principali vie di drenaggio extracranico; ed è attivato dagli atti respiratori.

Nelle vene giugulari interne (IJVs) e le vene vertebrali (VVs) il flusso è fisiologicamente diretto verso il cuore, le velocità rilevati risultano più elevate rispetto alle DCVs in quanto molto più prossimali alla pompa aspirativa toracica, aumenti fisiologici delle velocità di flusso si registrano anche durante l'inspirazione per via dell'effetto aspirativo indotto dell'aumento della pressione negativa intratoracica.

È stato in precedenza descritto come in posizione ortostatica il drenaggio cerebrale avvenga prevalentemente per via vertebrale mentre in posizione supina per via giugulare, in aggiunta alcuni Autori descrivono la presenza di differenti modelli di drenaggio cerebrale in clinostatismo in soggetti sani: a) è sempre verificata una predominanza di drenaggio per via giugulare, presente nel 72% degli individui, b) un'equilibrio tra drenaggio giugulare ed extragiugulare, presente nel 22% dei soggetti c) un drenaggio predominante extragiugulare visto nel 6% dei soggetti, anche chiamato "neck-drainers e/o spinal-drainers".^{15,16}

3.1 Fisiologia e sua misurazione con ECD-TCCS

3.1.1 Scopo dello studio e popolazione

Al fine di valutare la fisiologia della circolazione venosa cerebrospinale, è stato condotto presso il nostro centro uno studio su 60 volontari sani di cui 36 donne e 24 uomini, con età media di 40.8 ± 1.2 anni; in cui sono state valutate le direzioni di flusso, a livello delle DCVs e dei seni della dura madre in particolare del seno trasverso TS; la direzione di flusso nelle IJVs e VVs, presenza anomalie visibili in modalità b-mode nelle IJVs, l'area di sezione trasversa in relazione ai cambiamenti posturali.

3.1.2 Parametri indagati e Risultati

Direzione di flusso nelle vene cerebrali profonde:

In accordo con i parametri convenzionali utilizzati per l'indagine ECD delle vene periferiche, il flusso si definisce monodirezionale quando è diretto sempre verso il cuore. Il flusso invece è considerato bidirezionale quando, in almeno una di queste condizioni, si rilevi un flusso inverso rispetto alla direzione fisiologica per un tempo $< 0,5$ sec. Quando la fase di flusso inverso è $> 0,5$ sec, si parla di reflusso venoso.^{25,26}

Nella popolazione da noi studiata è risultato che nel 100% dei soggetti sani il flusso nelle DCVs monodirezionale, ovvero cardiopeto e nessuno ha mostrato flusso bidirezionale o reflusso; mentre nel TS il flusso risulta monodirezionale nell'84%, bidirezionale nel 13% e reflusso nel 7% (Fig. 3.2).

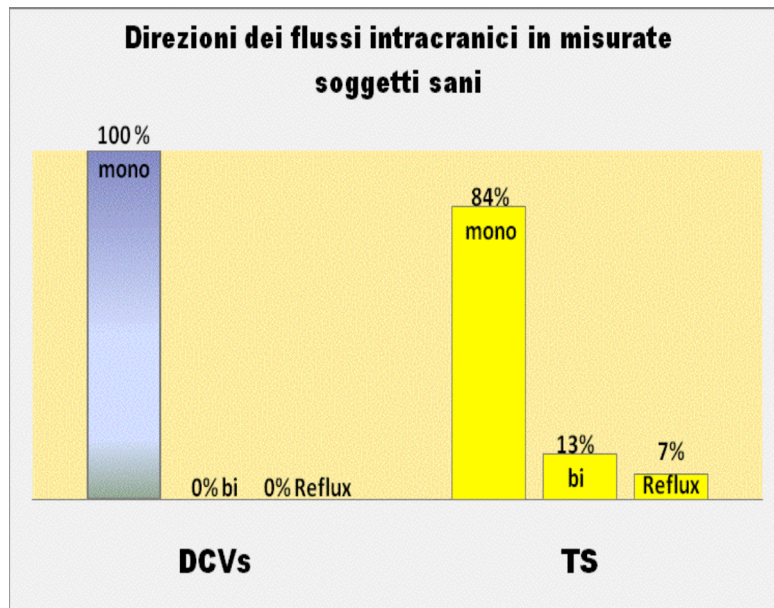


Fig. 3.2: Direzioni di flusso nelle vene cerebrali profonde e seno trasverso, misurate su una popolazione di controllo sana. Il flusso misurato risulta in prevalenza monodirezionale cardiopeto.

Direzione di flusso nelle vene giugulari interne e nelle vene vertebrali:

Le vene giugulari interne (IJVs) e le vene vertebrali (VVs), possono essere valutate utilizzando l'accesso cervicale sia in scansione trasversale che longitudinale.

In accordo con i dati presenti in letteratura, è stato considerato reflusso, il flusso con direzione invertita rispetto alla direzione fisiologica per un tempo maggiore di 0.88 sec.; inoltre ogni misurazione del flusso iniziale due minuti dopo il cambiamento di postura e dopo diversi respiri profondi in modo tale da permettere la redistribuzione del sangue nel sistema venoso.²⁷

Nel 100% dei casi sono state campionate le IJVs per ogni lato e sia in posizione eretta (90°) che in posizione supina (0°), sono state in tutto effettuate 240 rilevazioni; contrariamente per le VVs è stato possibile campionare l'92% dei vasi indagati, effettuando in tutto 220 rilevazioni. Nell'86% delle IJV campionate è stato rilevato un flusso monodirezionale cardiopeto, nell'11% dei casi si è registrata la presenza di un flusso bidirezionale e solo nel 3% dei casi reflusso; mentre nel caso delle VVs, campionate anch'esse a 90 e 0°, in nessuno dei controlli sani è stato registrato un flusso bidirezionale o reflusso ma nel 100% dei casi flusso monodirezionale (Fig. 3.3).

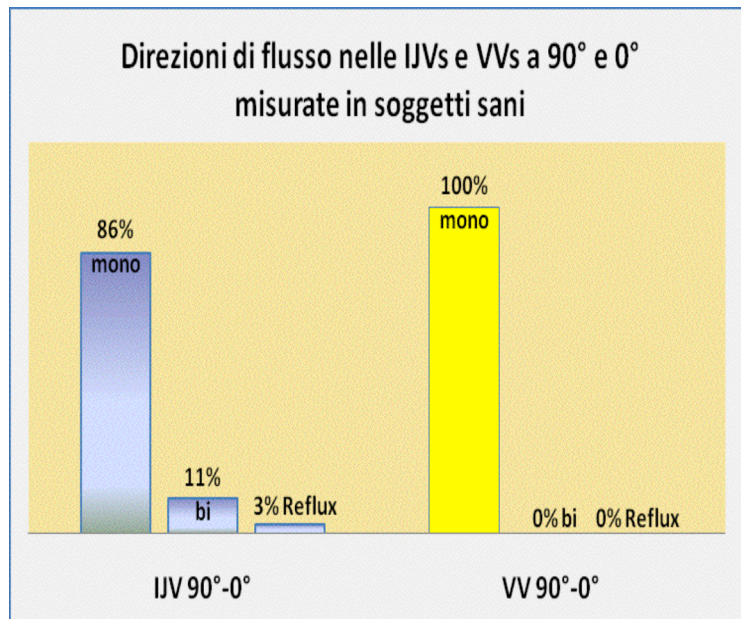


Fig. 3.3 Il grafico mostra le direzioni di flusso nelle vene giugulari interne e vertebrali sulla popolazione dei controlli sani, ed è costruito come la sommatoria di tutti i vasi campionati (destri e sinistri) sia in posizione eretta (90°) che in posizione supina (0°).

Indagine B-mode delle anomalie morfologiche delle IJVs

È riportato in letteratura, che è possibile osservare a livello delle IJVs sia delle stenosi che, al contrario, degli aneurismi. Un' asimmetria, definita come un'area di sezione trasversa (CSA) almeno doppia rispetto a quella della IJV controlaterale, è stata riscontrata nel 62,5% dei casi. Inoltre, una stenosi delle IJVs con una CSA di 0,4 cm² o inferiore è stata misurata del 23% dei casi.²⁸ Al contrario, in Sardegna, più frequentemente, sono stati descritti aneurismi in assenza di trauma, fistole arterovenose e malformazioni toraciche. L'abnorme dilatazione è correlata ad una parete fibrosa con assenza o riduzione delle cellule muscolari lisce suggerendo così una malformazione congenita o di sviluppo.²⁹

Nessuno dei soggetti da noi studiati ha presentato anomalie morfologiche delle IJVs, è stata invece riscontrata la presenza della valvola ostiale da entrambi i lati nel 99% dei campionamenti effettuati. E' stata infine valutata la competenza di tale valvola alla manovra di Valsalva registrandone la competenza nel 100% dei casi.

Flusso non rilevabile mediante indagine Doppler nelle IJVs e/o nelle VVs:

È stato descritto il verificarsi dell'assenza di flusso venoso rilevabile mediante indagine Doppler a livello delle IJVs e/o delle VVs nonostante numerose inspirazioni profonde.^{16 -17} Il blocco del flusso è riconducibile ad una stenosi o ostruzione a valle del punto di misurazione.

Questo reperto è stato rilevato nella popolazione di soggetti normali, una sola volta nelle IJVs

limitatamente alla posizione supina.

Variazioni della CSA in accordo con il decorso predominante di drenaggio venoso cerebrale

La ΔCSA nelle IJVs, che si ottiene dalla differenza tra la CSA misurata in posizione supina e quella misurata in posizione seduta, ha un valore positivo nel soggetto normale in quanto la CSA è più ampia in posizione supina e si riduce in posizione seduta. Questa può essere considerata una relazione pressione/volume, in pratica una curva di compliance non invasiva del sistema giugulare (Fig 3.4). Infatti, la variazione della CSA riflette la variazione del volume di sangue che scorre nella IJV in risposta ai cambiamenti della pressione idrostatica determinati dalle differenti posizioni corporee.^{1,13-15,17}

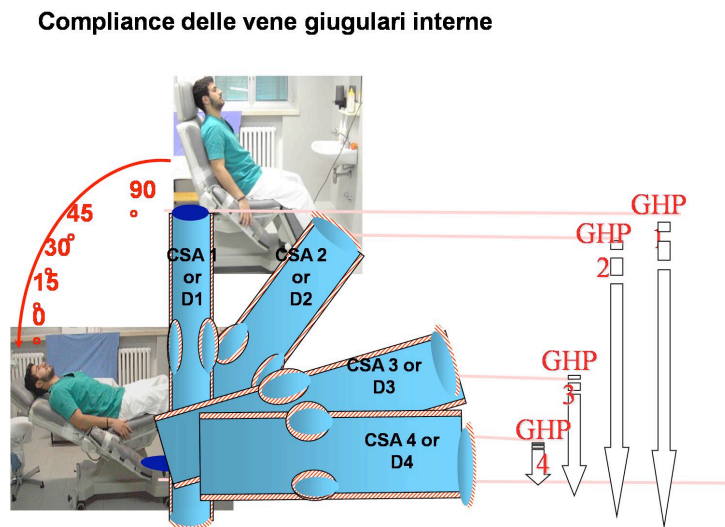


Fig. 3.4: Calcolando l'area di sezione (CSA) delle vene giugulari interne in posizione supina e in posizione eretta, si può ottenere un valore di DCSA ($CSA 0^\circ - CSA 90^\circ$) che fisiologicamente è positivo ed esprime la compliance del sistema di drenaggio cerebrale.

Le misurazioni effettuate sui controlli sani studiati rispecchiano perfettamente i dati riportati dalla letteratura, il valore medio \pm SE di CSA misurato a 90° è risultato di $11,6\pm 0,9\text{mm}^2$ mentre il valore medio di CSA misurato a 0° $63,2\pm 4,9\text{mm}^2$; che fornisce secondo la formula $CSA 0^\circ - CSA 90^\circ$ un valore medio di ΔCSA di $51,5\pm 4,4\text{mm}^2$, Questi valori ci hanno permesso di costruire una curva di compliance dei vasi giugulari come mostrato in Fig. 3.5.

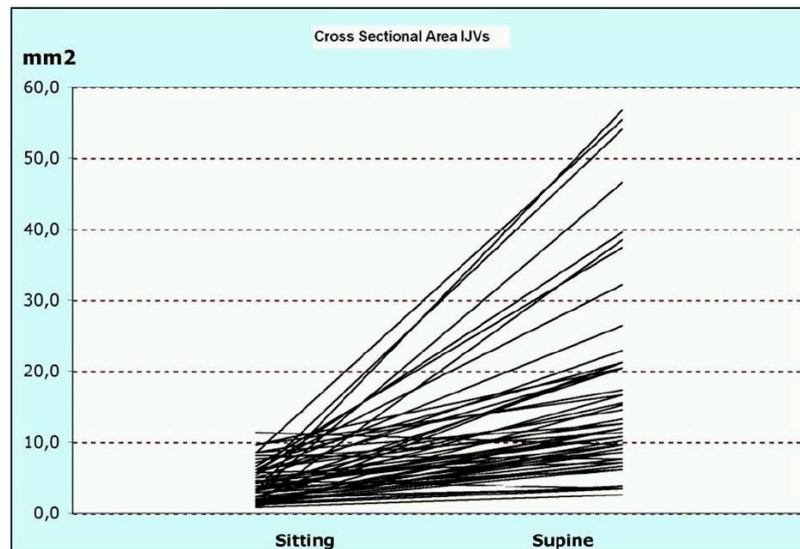


Fig. 3.5: l'incremento della CSA che si osserva mentre si passa dalla posizione seduta alla posizione supina nella IJV, riflette la variazione del volume di sangue; quest'ultimo è massimo quando il soggetto è disteso e la pressione idrostatica è circa zero. Al contrario, in posizione eretta, è stata riscontrata una proporzionale riduzione del volume con una pressione idrostatica negativa. Da questo punto di vista, tale curva rappresenta una stima approssimativa della compliance di un dato sistema giugulare, costituendo una relazione pressione/volume.

3.1.3 Conclusione

La nostra esperienza condotta sul campione di soggetti sani analizzati ha riprodotto perfettamente i dati già presenti in letteratura riguardo la fisiologia del ritorno venoso cerebrospinale; ma ha permesso anche di ampliare le conoscenze in questo campo fornendo ulteriori parametri che consentono di classificare e misurare il ritorno venoso cerebrale in base ai meccanismi che lo determinano.

L' introduzione della Δ CSA come misura della compliance del sistema giugulare permette rapidamente di capire la facilità con cui il sangue esce dal cervello, ovvero fornisce un indice di quanto è drenante il sistema cerebrale¹⁷.

Attraverso questa lista di parametri emodinamici, verificati in questa popolazione di soggetti sani, è possibile parametrare il sistema venoso cerebrospinale, il protocollo ECD-TCCS diventa così un metodo ideale per rintracciare variazioni individuali e anomalie del drenaggio qualora si registrassero variazioni dei parametri sopra descritti.

Capitolo 4

INSUFFICIENZA VENOSA CRONICA CEREBROSPINALE (CCSVI) ASSOCIATA ALLA SCLEROSI MULTIPLA

4.1 Ipotesi di partenza

Nel capitolo precedente è stata descritta la fisiologia del ritorno venoso cerebrospinale che ha permesso di stilare una lista di parametri emodinamici basati su di essa.

In letteratura è stato recentemente descritto come nei pazienti affetti da sclerosi multipla l'emodinamica venosa intracranica subisce alterazioni di natura meccanica, in particolare per quanto riguarda l'indice di resistenza (RI) del sangue nelle vene cerebrali profonde.²⁴

Indici di resistenza >0.75 indicano nell'emodinamica umana la presenza di steno-ostruzioni significative più a valle rispetto al punto di rilevazione. Ipotizzando pertanto per i motivi sopra addotti che potesse esistere in questi pazienti, un blocco nelle vie di drenaggio venoso cerebrospinale extracranico, abbiamo disegnato il presente studio sperimentale che si compone di due fasi.³⁰

- A. Una prima fase di screening in cui i cinque parametri fisiologici che caratterizzano il ritorno venoso cerebrale misurabili non invasivamente con ECD-TCCS sono stati rilevati su su pazienti e su tre popolazioni di controllo.
- B. Una seconda fase approvata dal Comitato Etico in cui i pazienti che presentassero almeno due parametri ECD-TCCS anomali potevano essere sottoposti ad un complemento d'indagine diagnostica invasiva rappresentata dalla flebografia selettiva dei sistemi azygos e giugulare.

4.2 METODI

4.2.1 Fase A: screening non invasivo

Popolazione dello studio: pazienti

Sono stati studiati 65 pazienti affetti da Sclerosi Multipla Clinicamente Definita (CDMS) diagnosticata in base ai criteri di McDonald revisionati.³¹ Questo gruppo include 35 pazienti con un decorso clinico a riacutizzazioni-remissioni (RR), 20 con una forma secondaria-progressiva (SP), e 10 con una forma primaria-progressiva (PP).³² Ad ogni gruppo è stato attribuito il relativo EDSS (Expanded Disability Status Scale).³³ Dati dettagliati riguardanti le loro caratteristiche cliniche,

demografiche e genetiche, la RM e la presenza di bande oligoclonali nel liquido cerebrospinale (LCS) sono raccolti nella Tabella 3.1.

Popolazione dello studio: controlli

Come controlli sono stati valutati 235 soggetti suddivisi come segue (Tabella 3.2):

- a)** 60 soggetti sani valutati per età e sesso con i pazienti MS (HM-C);
- b)** 82 soggetti sani di età superiore rispetto all'età media di insorgenza della CDMS (HA-C); in questo secondo gruppo di controllo se anche fossere state presenti anomalie emodinamiche, non si sarebbe potuto sostenere avere un ruolo nella SM, dal momento che la malattia non è più prevista a questa età;³⁴
- c)** 45 pazienti affetti da altre malattie neurologiche (OND); questo gruppo era composto da pazienti colpiti da disordini neurovegetativi (malattia di Parkinson e sclerosi laterale amiotrofica-SLA), altri disordini neuroimmunologici quali la miastenia gravis e la moto-neuropatia multifocale (MMN), e malattie cerebrovascolari (ictus ischemico, attacco ischemico transitorio-TIA);
- d)** altri 48 controlli non affetti da malattie neurologiche, ma programmati per la flebografia (HAV-C) a causa di altre malattie: campionamento diagnostico delle IJVs per l'iperparatiroidismo primario/ secondario, varicocele e/o sindrome da congestione pelvica, sindrome di Cockett e dell'outlet toracico, malposizionamento di cateteri venosi centrali o di pacemaker, stenosi di accesso venoso per l'emodialisi, rimozione di filtri cavali temporanei.

Criteri di esclusione

Sono stati esclusi i soggetti affetti da malattia di Bechet, vasculiti, malformazioni cerebrali vascolari e malformazioni vascolari congenite (sindrome di Klippel-Trenaunay, di Parkes-Weber, di Servelle-Martorell, di Budd-Chiari).

	SM completo N° =65	SM RR N° =35	SM SP N° =20	SM PP N° =10
Età (anni)	41 (34-38)	35 (29-41)	45 (42-52)	58 (46-60)
Sesso %M M/F	46% 30/35	46% 16/19	45% 9/11	50% 5/5
EDSS	2.5 (1-5)	1.5 (0.5-2)	5 (3.5-6.5)	4.3 (3-6.5)
Durata della malattia (anni)	6 (3-13)	4 (1-7)	13 (6-21)	10 (5-14)
HLA2 (DR15) Carriers aplotipo (C)+ % +/tot	54% 15/28	71% 10/14	27% 3/11	67% 2/3
Bande oligoclonali LCS+ % +/tot	91% 40/44	86% 19/22	100% 17/17	80% 4/5
Conformità con almeno 3 su 4 dei criteri RM di McDonald revisionati % +/tot	100% 65/65	100% 35/35	100% 20/20	100% 10/10

Tabella 4.1 caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti CDMS. Non sono state riscontrate differenze significative tra i sottogruppi MS per età, EDSS, o durata della malattia (ANOVA). L'analisi genetica HLA2 (DR15) è stata disponibile in 28/65 pazienti, e lo studio del LCS in 44/65.

	Gruppo HM-C (n=60)	Gruppo HA-C (n=82)	Gruppo HAV-C (n=48)	Gruppo OND (n=45)
Età: mediana (25° – 75° percentile)	37 (28-49)	58 (51-72)	55 (32-70)	60 (51-77)
Sesso %M M/F	46% 28/32	40% 29/43	56% 27/21	56% 25/20

Tabella 4.2: dati demografici delle popolazioni di controllo

Tutti i pazienti e i controlli sono sottoposti ad uno studio non invasivo del ritorno venoso cerebrospinale in ambulatorio vascolare; gli ecografisti e i medici deputati all'interpretazione dei dati non erano a conoscenza del gruppo di appartenenza di ciascuno soggetto.

Studio del drenaggio venoso cerebrospinale

Il ritorno venoso cerebrospinale è stato valutato con i soggetti posizionati su un tilt bed, in modo tale da combinare la metodica ECD extracranica volta ad indagare le IJVs e le VVs, con quella TCCS utilizzata invece per lo studio delle DCVs.^{30,35}

Equipaggiamento

Lo studio del sistema venoso cerebro-spinale viene condotto utilizzando una macchina eco color Doppler (Esaote MyLab VINCO) equipaggiata di un software già programmato per rilevare i 5 parametri emodinamici, la cui alterazione permette di fare diagnosi di CCSVI. Il protocollo prevede obbligatoriamente l'utilizzo di 2 sonde: una lineare 3.5 -10 kHz utilizzata per la scansione delle vene del collo (vene giugulari interne e vene del plesso vertebrale) e una transcranica 2.0-3.3 kHz per l'individuazione di strutture intracraniche quali III ventricolo cerebrale, corna posteriori dei ventricoli laterali, mesencefalo, oltre alle vene cerebrali profonde (vena di Galeno, vena cerebrale interna, vena di Rosenthal). E' previsto l'utilizzo facoltativo di una sonda microconvex 5.0-8.0 kHz che permette data la forma ergonomica di effettuare una valutazione più accurata delle parti inferiori dei vasi del collo (ostio giugulo-succlivo e vene intrarachidiane).

Posizionamento e istruzione del paziente

Il paziente viene posizionato su una poltrona a movimentazione meccanica, che permette effettuare le misurazioni con il capo posizionato a 90° e a 0° rispettivamente. L'esame inizierà quindi in

posizione seduta con la schiena e il capo del paziente bene appoggiata allo schienale della poltrona, al paziente viene chiesto inoltre di mantenere lo sguardo dritto per tutta la durata dell'esame. Prima dell'inizio dell'esame l'operatore deve insegnare al paziente i movimenti che gli verranno successivamente richiesti per verificarne la corretta esecuzione:

- Respirazione tranquilla: è richiesto di inspirare ed espirare con il naso non muovendo le spalle, allo scopo di attivare la pompa respiratoria e verificare se vi è un'induzione del drenaggio cerebro-spinale.
- Respirazione profonda: consiste in un'inspirazione ed un'espirazione forzata anche attraverso la bocca con lo scopo di indurre al massimo il flusso nei vasi da esaminare (particolarmente utilizzato per la valutazione dei vasi intracranici) e di valutare la corretta funzionalità degli apparati valvolari ovvero apertura durante l'inspirazione e chiusura in espirazione.
- Manovra di Valsalva: in questo caso ha lo scopo di individuare correttamente le vene giugulari interne che collabite su se stesse non vengono individuate all'ecografia, oltre che a valutare la continenza degli apparati valvolari. Al paziente è chiesto quindi di effettuare una spinta con l'addome mantenendo bocca e naso chiusi.

Per convenzione l'esame viene iniziato in posizione eretta (capo a 90°) analizzando prima la parte destra e poi quella sinistra ed infine si passerà alla parte transcranica, si procederà poi a posizionare il paziente in posizione supina (capo a 0°) seguendo il medesimo protocollo.

L'attenzione è stata posta in particolare sul rilevamento di cinque parametri, che sono assenti nei soggetti normali:

1. Reflusso nelle IJVs e/o VVs in posizione seduta e supina;
2. Reflusso nelle DCVs;
3. Presenza di stenosi nella IJV all'indagine B-mode ad alta risoluzione;
4. Flusso non rilevabile all'indagine Doppler nelle IJVs e/o nelle VVs;
5. Controllo posturale inverso delle principali vie di deflusso venoso cerebrale.

1. Reflusso nelle IJVs e/o VVs in posizione seduta e supina.

Nei soggetti normali, il flusso nelle IJVs e nelle VVs è diretto verso il cuore in qualsiasi posizione della testa. Il flusso è stato valutato durante un breve periodo di apnea a seguito di una normale espirazione, e mai in condizioni forzate come per esempio con la manovra di Valsalva.

Attivando in modulo colore (CFM) è possibile individuare la direzione di flusso nell'arteria carotide comune che fungerà da campione della direzione di flusso, rispetto alla vena giugulare interna.

Quest'ultima è atteso ovviamente che abbia una direzione opposta segnalata da un opposto codice colore (es codice rosso con carotide a codice blu o viceversa) (Fig. 4.1)

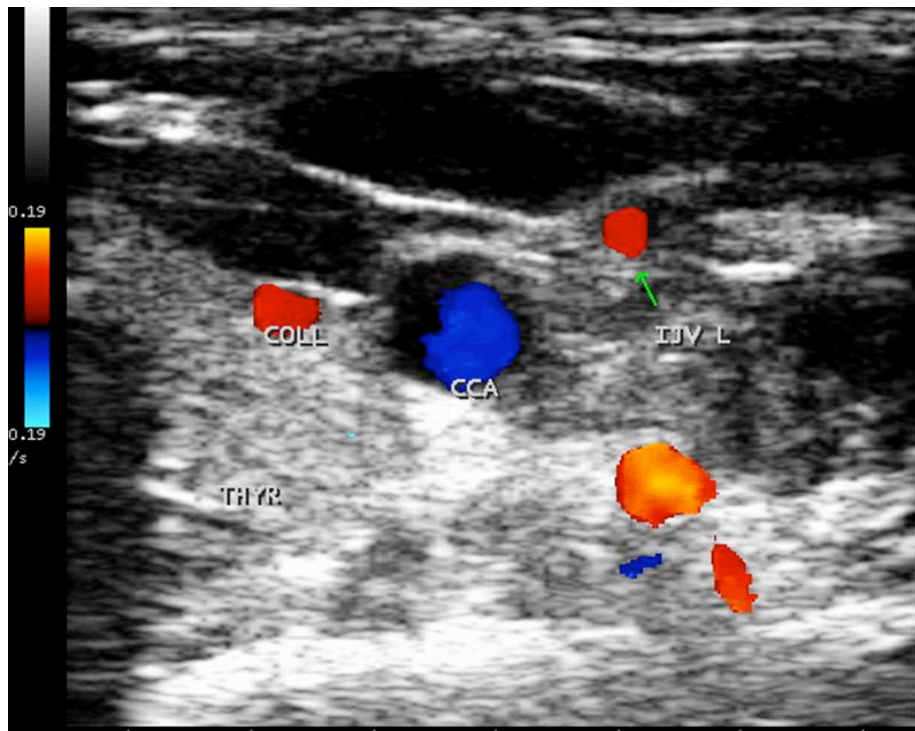


Fig. 4.1a. Immagine ecografica con attivazione del modulo colore CFM, dove si individua sempre il lobo tiroideo (THYR), l'arteria carotide comune CCA con direzione segnata dal colore blu, e vena giugulare interna(IJV) con direzione fisiologicamente opposta colore rosso segnata dalla freccia.

In accordo con un recente studio sui valori di cut-off del tempo di reflusso, è stato considerato reflusso un flusso inverso di durata >0.88 sec rispetto alla sua direzione fisiologica²⁷ (Fig.4.1b).

E' stata valutata la presenza di reflusso con il corpo posizionato rispettivamente a 0° e a $+90^{\circ}$, nelle quattro vie di drenaggio venoso extracraniche.

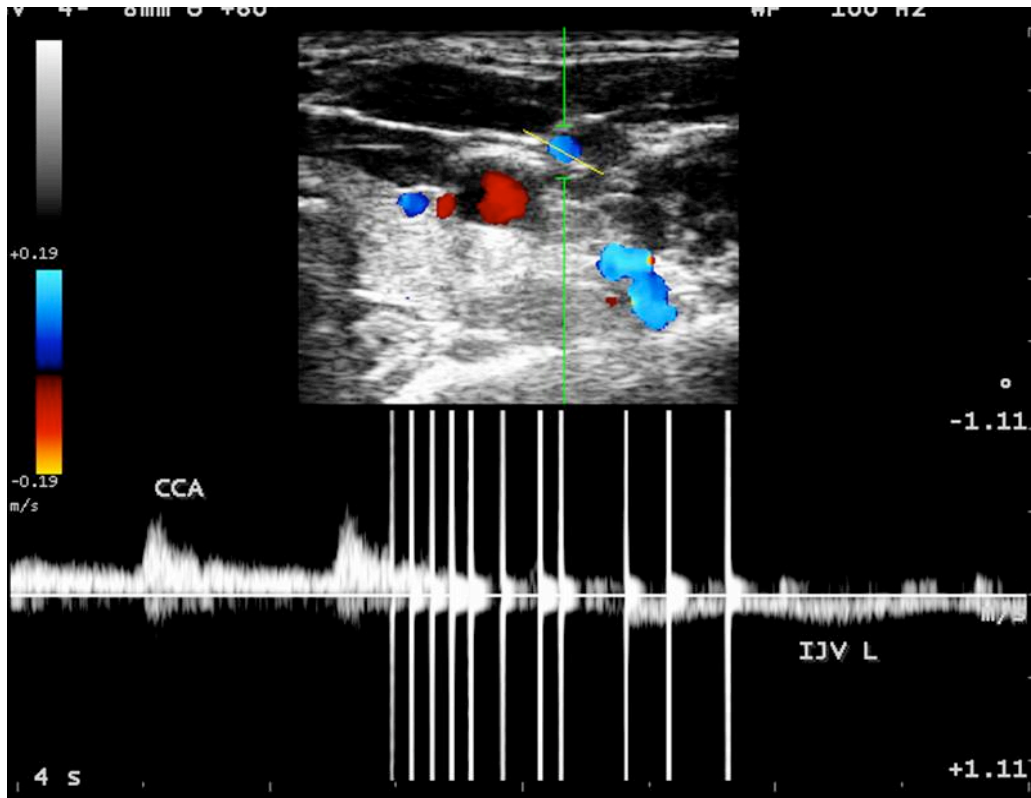


Fig. 4.1b. Tracciato Doppler dove si vede a sinistra l'onda pulsata dell'arteria carotide comune (CCA) con picco massimo verso l'alto; e più a destra l'onda continua della vena giugulare interna (IJV) che ha direzione opposta.

2. Reflusso nelle DCVs.

Il flusso venoso intracranico fisiologico è monodirezionale.^{17,20-24} L'indagine TCCS valuta la presenza di reflusso in almeno una delle DCVs (vena cerebrale interna, vena basale di Rosenthal, e grande vena cerebrale di Galeno) (Fig. 4.2a). I soggetti in esame sono stati studiati sia in posizione seduta che supina, e il flusso venoso è stato stimolato invitando il soggetto a respirare, impostando come tempo di reflusso un valore >0.50 sec; se durante l'inspirazione e l'espiazione si verificano cambi di direzione; oppure se arterie e vene hanno la stessa direzione, sarà assegnato reflusso (Fig. 4.2b).

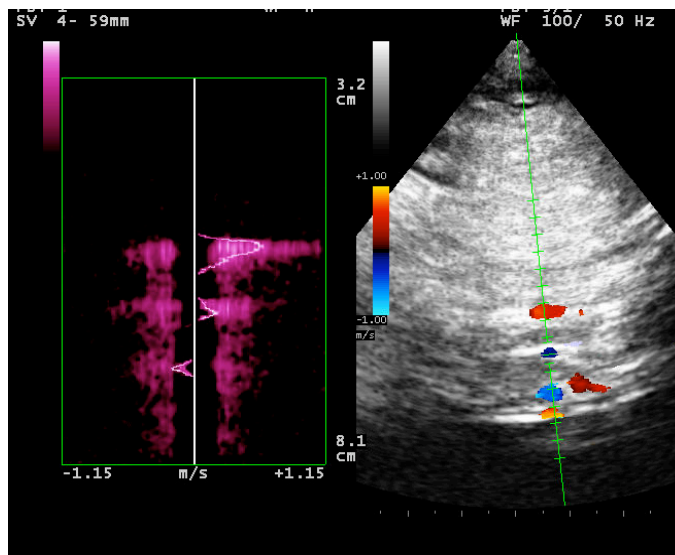


Fig. 4.2a. Esempio di direzione di flusso fisiologiche delle 3 vene cerebrali profonde, dalla superficie alla profondità troviamo rispettivamente la Vena di Gale, la cerebrale interna e la Vena di Rosenthal, che come si vede sul tracciato Doppler nella parte sinistra dell'immagine, ha direzione opposta rispetto alle prime 2.

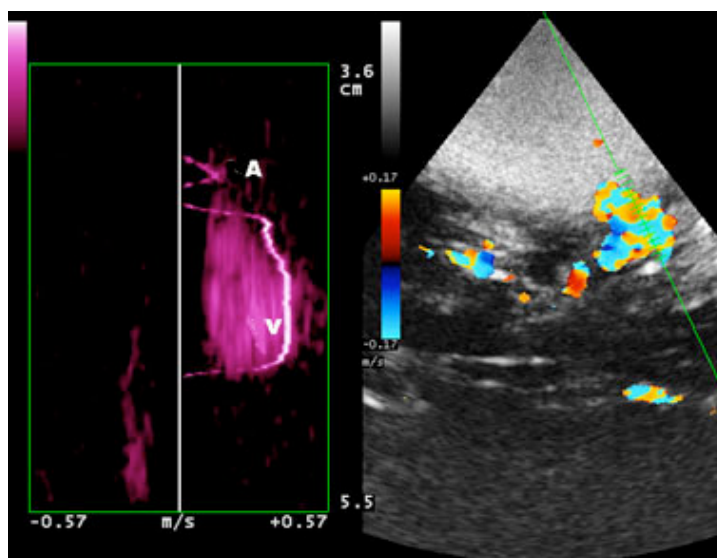


Fig. 4.2b. Esempio di turbolenze di flusso a livello dei seni della dura madre, che non consentono la corretta individuazione delle direzioni di una o più vene. Il sistema QDP sulla sinistra dell'immagine, è un tracciato Doppler che è dato dell'acquisizione contemporanea di più volumi campione, in questo caso arteria A e vena V hanno la stessa direzione, esprimendo un reflusso intracranico.

3. Presenza di stenosi nella IJV all'indagine B-mode ad alta risoluzione.

E' stata valutata la presenza di immagini di stenosi venose per mezzo di una esplorazione completa ECD B-mode ad alta risoluzione dei vasi giugulari.^{28,30,35-36} Effettuando una scansione sia

trasversale che longitudinale; è possibile individuare anomalie delle vene giugulari interne di diverso tipo: setto (Fig. 4.3a), membrana (Fig. 4.3b), annulus (Fig. 4.3c) e valvole malformate o mal funzionanti (Fig. 4.3d).

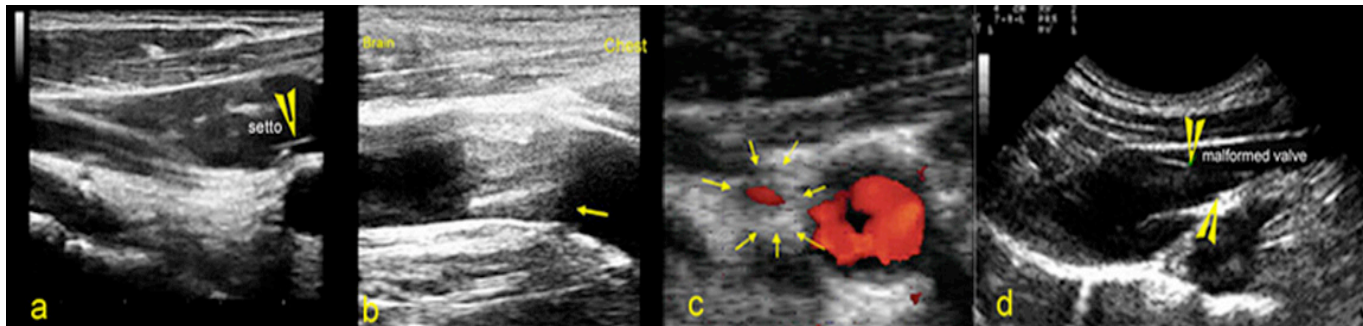


Fig. 4.3a) scansione longitudinale della vena giugulare interna in b-mode, la freccia indica al suo interno una anomalia tipo setto. 4.3b) longitudinale della vena giugulare interna in b-mode che presenta al suo interno una membrana indicata dalla freccia gialla che ostruisce il vaso. 4.3c) Scansione trasversale che raffigura l'arteria carotide comune e la vena giugulare interna di dimensioni molto piccole, con la stessa direzione (reflusso), le frecce gialle attorno alla vena giugulare interna evidenziano una zona iperecogena che esprime una malformazione della parete del vaso definita annulus. 4.3d) scansione longitudinale della vena giugulare interna in b-mode, le frecce gialle indicano i 2 lembi di una valvola malformata.

4. Flusso non rilevabile all'indagine Doppler nelle IJVs e/o nelle VVs.

E' stata valutata l'assenza di flusso venoso rilevabile all'indagine Doppler nelle IJVs e/o VVs nonostante le numerose inspirazioni profonde, con la testa posizionata a 0° e $+90^\circ$ nelle quattro vie di drenaggio venoso extracraniche.^{16-17;30,35} Nei soggetti normali questo reperto non è mai stato osservato. Per quanto riguarda le vene giugulari interne questo è un dato diretto (Fig 4.4a), per quanto riguarda invece le vene vertebrali, il blocco di queste ultime (Fig 4.4b), così come per la rilevazione di reflusso indica un'ostruzione della vena Azygos.

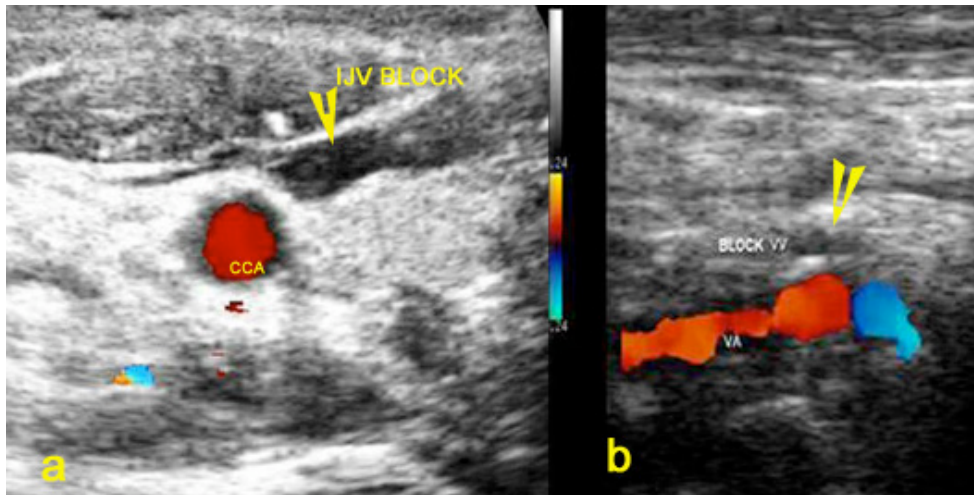


Fig. 4.4 a) Scansione trasversale della vena giugulare interna (IJV) indicata dalla freccia gialla, anche attivando il modulo colore CFM abbassando la funzione PRF non si rileva flusso al suo interno. 4.4b) Scansione longitudinale del plesso vertebrale la freccia gialla indica la vena vertebrale (VV) senza alcun flusso al suo interno, mentre si rileva flusso nell'arteria (VA).

5. Controllo posturale inverso delle principali vie di deflusso venoso cerebrale.

La Δ CSA nelle IJVs, che si ottiene sottraendo la CSA misurata in posizione seduta dalla CSA misurata in posizione supina, ha un valore positivo nel soggetto normale (Fig. 4.5). E' stata valutata l'insorgenza di un valore di Δ CSA negativo, che rappresenta la perdita del controllo posturale della principale via di deflusso in posizione supina.^{13-14,17,30-35}

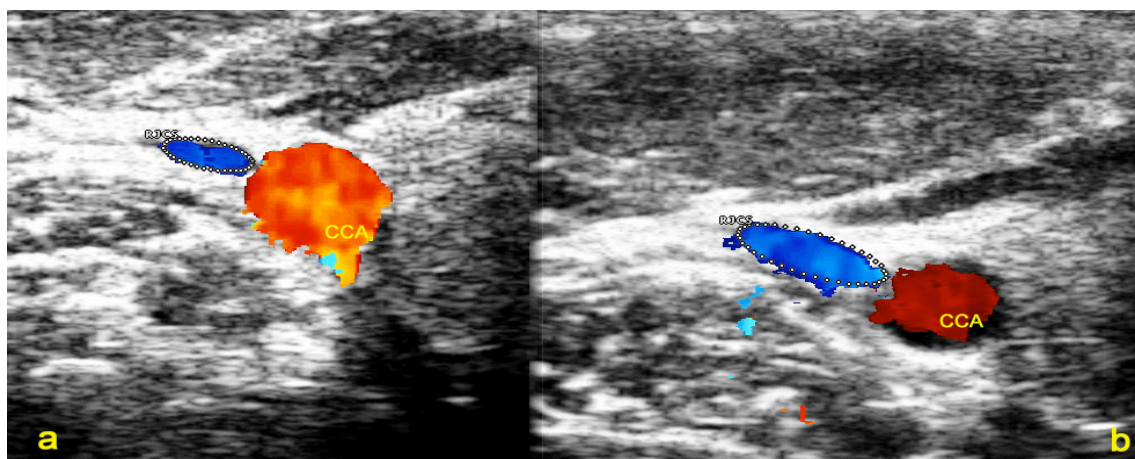


Fig. 4.5 a) Immagine della vena giugulare interna (IJV) in scansione trasversale misurata in posizione ortostatica prendendo i 2 diametri (maggiore e minore) il software calcola direttamente l'area di sezione CSA in mm^2 . 4.5b) Immagine della vena giugulare interna (IJV) in scansione trasversale misurata in clinostatismo (fisiologicamente aumentata di volume) il software calcola automaticamente la differenza delle 2 aree di sezione DCSA, che indica la compliance del vaso stesso.

4.2.2 Fase B: flebografia selettiva

Criteri ECD-TCCS per la flebografia

Per la diagnosi di sospetto di un anomalo deflusso venoso cerebrale extracranico, è necessario soddisfare almeno due dei cinque criteri sopra elencati, e ciò è stato preso come indicazione per continuare lo studio utilizzando la flebografia selettiva in tutti i soggetti suscettibili.

Questo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara. Il nostro Comitato Etico ha approvato l'uso della flebografia selettiva solo nei soggetti (pazienti o controlli) che presentano anomalie venose all'indagine ultrasonografica. Un'indagine invasiva (potenziali radiazioni nocive/cateterizzazione di soggetti sani) non risulta essere necessaria quando l'esame ECD è negativo a livello del collo.

È stata quindi utilizzata l'ecografia come uno screening per la flebografia. Infine, il Comitato ha approvato di eseguire un'ulteriore indagine venografica nei pazienti non affetti da patologie neurologiche, anche dove lo screening preoperatorio per le anomalie di ritorno venoso fosse negativo, solo qualora questi, per altri motivi, dovessero comunque essere sottoposti ad una flebografia (gruppo HAV-C).^{30, 35-36}

Flebografia selettiva

65 soggetti con SM che soddisfano i criteri di screening ECD-TCCS e 48 controlli del gruppo HAV-C, sono stati sottoposti a cateterismo selettivo del sistema azygos e delle IJVs attraverso la via transfemorale. La flebografia è stata eseguita con i pazienti a conoscenza della diagnosi. Si considera una stenosi significativa quella che comporta una riduzione superiore al 50% di un qualsiasi lume venoso. Inoltre, la flebografia selettiva ha consentito di misurare con un manometro la pressione espressa in cm/H_2O a livello della vena cava superiore, della vena azygos e in entrambe le IJVs.³⁶

4.2.3 Analisi statistica

I dati clinici e demografici sono espressi come mediana e il 25° – 75° percentile, e la pressione venosa come media e deviazione standard (SD). Le differenze tra i gruppi sono state testate per significatività con il test ANOVA per l'analisi della varianza. Il test esatto di Fisher seguito dall'Odds Ratio con intervallo di confidenza (CI) al 95% è stato utilizzato per la determinazione del rischio associato di SM in caso di rilievi ultrasonografici positivi, confrontando l'intero gruppo SM con il gruppo di controllo.

Il test esatto di Fisher è stato inoltre utilizzato per valutare le differenze nel numero delle stenosi venose extracraniche tra i pazienti CDMS trattati e non trattati con farmaci. Le differenze nella

pressione venosa tra i pazienti e i controlli, così come in tutte le stenosi sono analizzate con il test di Mann-Whitney.

Infine il test del chi-quadrato per gruppi indipendenti è stato utilizzato per la valutazione delle differenze cliniche dei pazienti SM tra i diversi patterns di ostruzione del deflusso venoso extracranico.

Valori P superiori a 0.05 vengono considerati statisticamente significativi.

4.3 RISULTATI

4.3.1 Fase A: screening non invasivo

La tabella 3.3 riporta i cinque criteri ECD-TCCS che vengono utilizzati per indagare la presenza di un deflusso venoso extracranico alterato, e la relativa distribuzione nei casi RR, SP e PP e nei controlli, seguiti dall'OR. Nessuno dei controlli, compresi quelli del gruppo HAV-C, è risultato positivo per più di uno dei criteri. Nei pazienti SM, sono stati rilevati 180 criteri positivi e 145 criteri negativi; al contrario, mettendo insieme tutti i gruppi di controllo, i criteri positivi sono 33, mentre quelli negativi sono 1142. Di conseguenza, il rischio di SM è drasticamente incrementato di 43 volte (OR 43, 95% CI 29-65, $p < 0.0001$, test esatto di Fisher). Infine, nel 37% dei casi l'indagine B-mode ad alta risoluzione ha permesso di rilevare direttamente una stenosi serrata a livello delle IJVs.

CRITERI TCCS-ECD	SM-RR (N;%)	SM-SP (N;%)	SM-PP (N;%)	SM completo (N;%)	Popolazioni di controllo (N;%)	Odds Ratio Tutti SM vs. Tutti controlli (95% C.I.)	p
1.Reflusso in IJVs e/o VVs (0° e a 90°)	27/35 77%	15/20 75%	4/10 40%	46/65 71%	0/235 0%	1123 (67-19000)	<0.0001
2.Reflusso nelle DCVs	19/35 54%	12/20 60%	9/10 90%	40/65 61%	0/235 0%	748 (45-12542)	<0.0001
3.Evidenza all'indagine B-mode anomalie IJV	9/35 26%	10/20 50%	5/10 50%	24/65 37%	1/235 0%	137 (18-1041)	<0.0001
4. Assenza di flusso Doppler rilevabile in IJVs e/o VVs (0° e a 90°)	22/35 63%	7/20 35%	5/10 50%	34/65 52%	7/235 3%	36 (15-88)	<0.0001
5. Δ CSA negativa nella IJV	18/35 51%	13/20 65%	5/10 50%	36/65 55%	25/235 11%	10 (5-20)	<0.0001
6. Analisi conclusiva: ≥ 2parametri positivi	100%				0%		

Tabella 4.3: criteri TCCS-ECD altamente sospetti di anomalie del deflusso venoso. L'OR è stato calcolato per ogni criterio ultrasonografico mediante il test esatto di Fisher, confrontando l'intera

popolazione SM con il gruppo di controllo.

4.3.2 Fase B: flebografia selettiva

La flebografia selettiva ha dimostrato che l'individuazione di almeno 2/5 criteri TCCS-ECD di sospetto anomalo deflusso venoso extracranico (reperito che non si è mai riscontrato nelle popolazioni di controllo) è sempre correlata a significative stenosi venose extracraniche multiple dei principali segmenti venosi cerebrospinali, localizzate a livello del collo, del torace e meno comunemente a livello addominale. In nessuno dei soggetti HAV-C che sono stati sottoposti all'indagine venografica con esame ecografico negativo, sono stati dimostrati quadri stenotici a livello della vena azygos, delle IJVs e del territorio lombare (Figura 4.6, 4.7, 4.8).

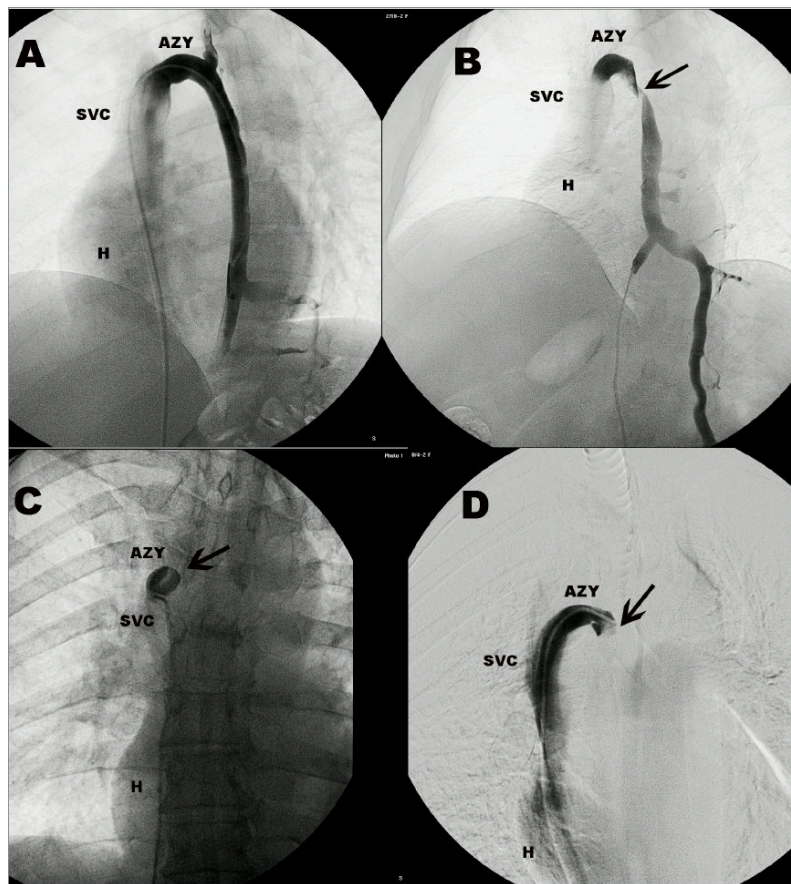


Fig. 4.6: flebografia selettiva della vena azygos in HAV-C (A) e in alcuni casi di SM (B, C, D).

- A. Vena azygos normale in HAV-C, H=cuore, SVC=vena cava superiore, AZY=arco della vena azygos e tronco discendente. prossimale.
- B. Twisting (freccia) appena al di sotto l'arco della azygos.
- C. Ostruzione membranosa (freccia) a livello della giunzione della AZY con la SVC.
- D. Setto (freccia) della AZY

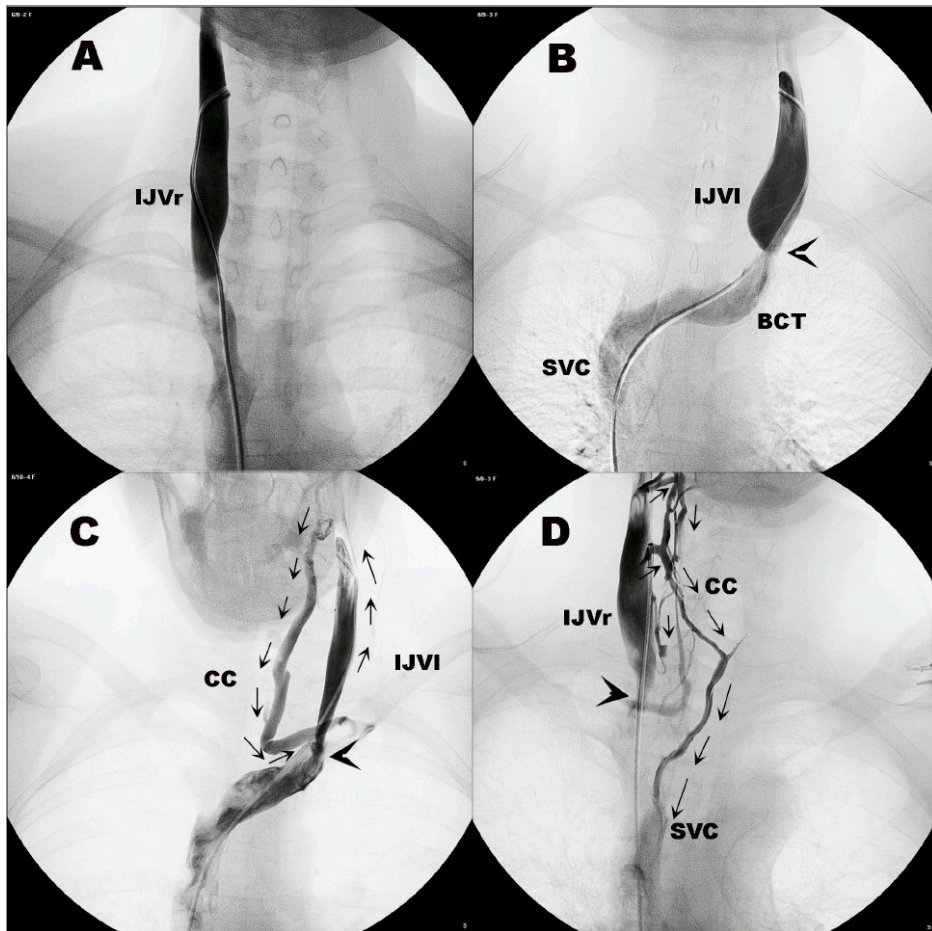


Fig. 4.7: flebografia selettiva della IJV in HAV-C (A) e in alcuni casi di SM (B, C, D).

- A. IJV destra normale (IJVr) con normale deflusso e assenza di stenosi dopo l'iniezione in HAV-C.
- B. Annulus della IJV sinistra (IJVl, freccia) a livello della giunzione con il tronco brachiocefalico (BCT).
- C. Stenosi serrata della IJVl (freccia) con reflusso dopo iniezione e circoli collaterali (CC) evidenziati dalle frecce piccole.
- D. Annulus della IJVr (freccia) con reflusso e attivazione di numerosi circoli cervicali collaterali coinvolgenti le vene tiroidee (CC); uno di questi rientra nella SVC.

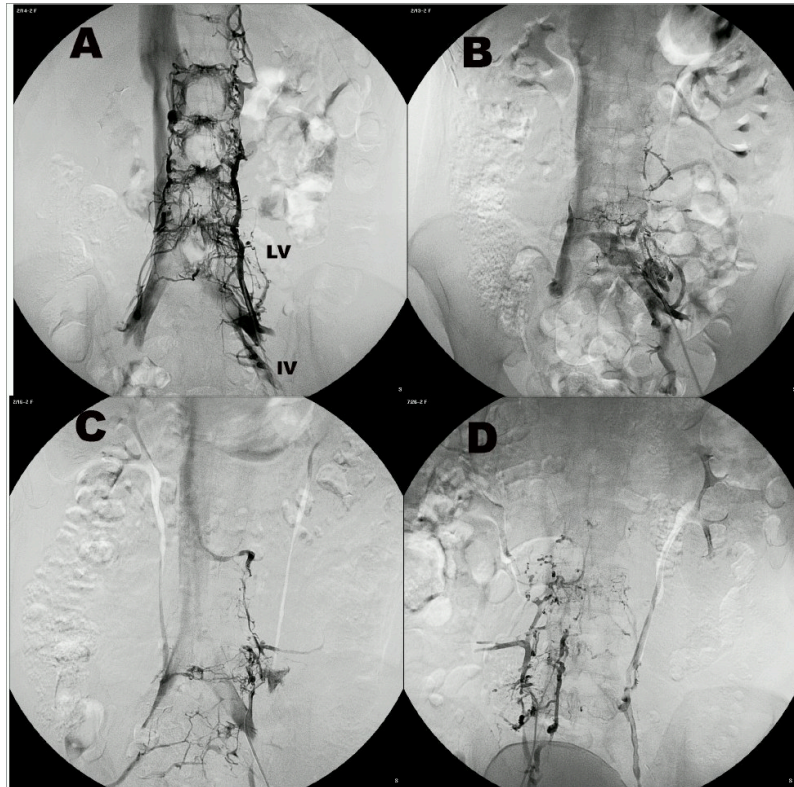


Fig. 4.8: flebografia selettiva delle vene lombari in HAV-C (A) e in alcuni casi di SM (B, C, D).

- A. flebografia selettiva della vena lombare ascendente (LV) dalla vena iliaca (IV) aspetto normale con la caratteristica forma esagonale del plesso intrarachidiano che drena all'esterno nella LV e verso l'alto nel sistema azygos.*
- B. C, D) Drammatico impoverimento dell'albero venoso lombare in alcuni casi di SM in combinazione con agenesia e atresia. Questo quadro è spesso associato a stenosi multiple del sistema azygos configurando il pattern tipo D della CCSVI.*

In particolare, la vena azygos nel gruppo SM è colpita nell'86% dei casi. La maggior parte dei casi interessati presenta ostruzioni membranose a livello della giunzione con la vena cava superiore, twisting, o, meno frequentemente, setti e atresia come si può vedere all'indagine radiografica in Figura 4.2; in 12 casi il sistema azygos presentava stenosi in diversi punti, finanche a giungere all'atresia del plesso lombare (18%).

Questo quadro si riscontra anche nelle vene giugulari, che sono risultate essere stenotiche unilateralmente o bilateralmente in 59/65 pazienti (91%). Le stenosi sono frequentemente ad anello e setto, seguite dall'atresia; non è stato osservato nessun twisting.

Infine, il numero delle stenosi venose extracraniche di parete non differisce significativamente tra i pazienti trattati con agenti immunosoppressori/ immunomodulatori e quelli invece non trattati (p=ns, test esatto di Fisher)

4.3.3 Pressione venosa³⁶

La pressione misurata in cm/H_2O rispettivamente nei pazienti e nei controlli non presenta differenze significative (Mann-Whitney) (vena cava superiore 13 ± 4 vs 13 ± 4 , vena azygos 16 ± 7 vs 14 ± 4 , IJVs 14 ± 4 vs 12 ± 5). Al contrario, il gradiente pressorio misurato nei pazienti CDMS nel punto di stenosi è significativamente diverso. Per esempio, la pressione nella azygos stenotica prossimale è $3.9 \text{ cm}/H_2O$ più alta se confrontata con la pressione misurata nella vicina vena cava superiore dello stesso soggetto ($p < 0.01$; Mann-Whitney); allo stesso modo, la pressione nella IJV stenotica è $1.8 \text{ cm}/H_2O$ maggiore rispetto alla pressione della vena cava ($p < 0.04$; Mann-Whitney).

4.3.4 Patterns dell'insufficienza venosa cronica cerebrospinale³⁰

La flebografia selettiva consente non solo di localizzare correttamente le sedi delle steno-ostruzioni venose, ma anche, confrontando la direzione del flusso dai dati raccolti per mezzo dell'esame ECD-TCCS, di identificare le vie del reflusso venoso e i circoli collaterali sostitutivi. In questo modo è possibile delineare un quadro dell'insufficienza venosa cronica cerebrospinale (CCSVI) associata alla SM, per la quale sono stati individuati quattro patterns principali, come presentato in Fig. 4.9.

Questi sono:

- Tipo A (30%): questo pattern è caratterizzato da una steno-ostruzione della azygos prossimale, associata ad una stenosi serrata di una delle due IJVs (croci rosse). Il reflusso è sempre presente, in ogni condizione posturale, nella IJV stenotica (freccia rossa), con una IJV controlaterale di compenso che si presenta con una CSA aumentata. Il reflusso nelle DCVs è stato rilevato per mezzo del TCCS nel 60% dei casi. Nella vena azygos, il reflusso ha effetto fino a livello delle vene lombari, poiché il sangue è in grado di rientrare nel circolo cavale sia attraverso il sistema vena emiazygos-vena renale sinistra, sia risalendo ancora all'interno del rachide.
- Tipo B (38%): questo pattern è caratterizzato da stenosi significative in entrambe le IJVs e nella azygos prossimale (croci rosse). Il reflusso è presente in tutti e tre i segmenti venosi (freccie rosse). Il drenaggio venoso cerebrale per oltrepassare le IJVs stenotiche rientra nel cuore principalmente attraverso circoli collaterali cervicali; per l'ostacolato deflusso della vena azygos, i circoli collaterali comprendono anche le vie di drenaggio intra-rachidiane o il sistema vena renale-emiazygos.
- Tipo C (14%): questo pattern è caratterizzato da stenosi in entrambe le IJVs, con un sistema azygos normale (croci rosse). Il reflusso (freccie rosse) si verifica nelle IJVs ma non nelle VVs, con circoli collaterali cervicali o intracranici che shuntano il sangue rispettivamente verso la vena cava superiore o il sistema della vena azygos. Il

conseguente sovraccarico del sistema azygos è rappresentato dalle frecce nere in grassetto.

- Tipo D (18%): in questo pattern il sistema azygos è costantemente colpito in diversi segmenti (croci rosse), determinando un drenaggio venoso forzato attraverso i circoli intra-rachidiani in direzione craniale (frecce rosse). Poichè le vene vertebrali risultano essere refluenti, i circoli collaterali intracranici cercano di raggiungere le IJVs, determinando l'insorgenza di un reflusso nelle DCVs nel 90% dei casi. A volte, sono colpite anche le IJVs (6 casi, 50%), causando in questi pazienti un'ulteriore ostruzione.

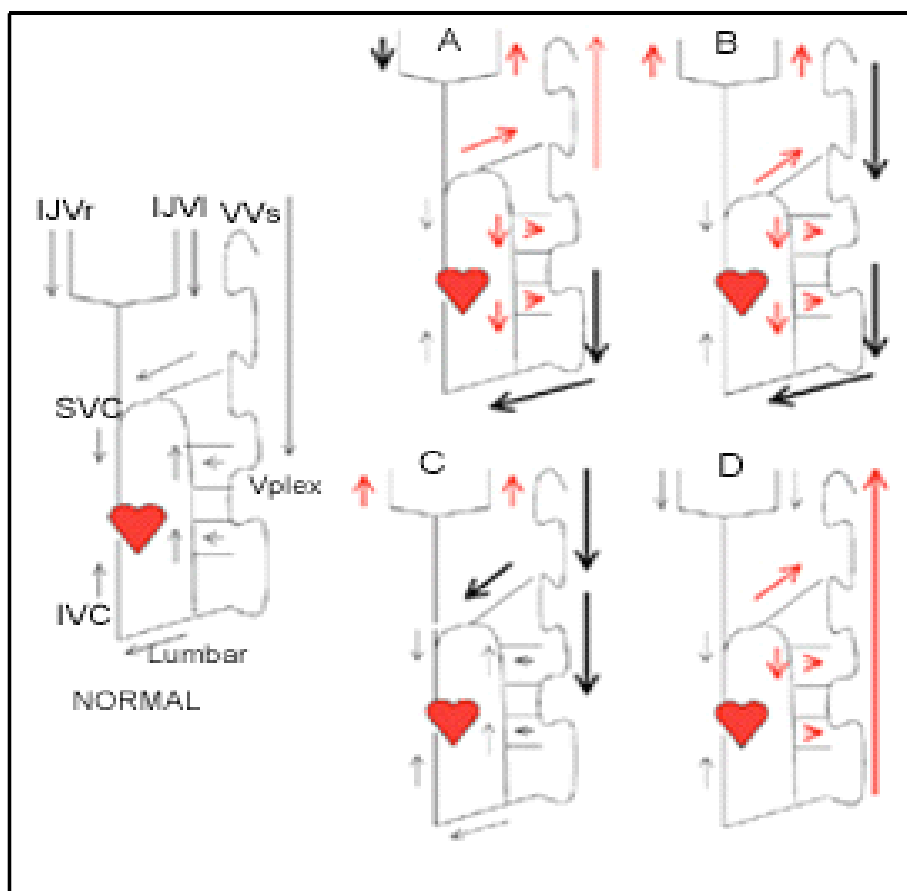


Fig. 4.9 : patterns di CCSVI osservati in corso di SM. Normale) Semplificazione della direzione del normale deflusso venoso extracranico. In particolare, le frecce nere raffigurano il drenaggio del sistema della IJV nella SVC, e del plesso vertebrale (Vplex) all'esterno del midollo spinale nel sistema azygos (AZY). Tipo A,B,C e D.

4.3.5 Rapporto tra i patterns della CCSVI e il decorso clinico

E' stata inoltre trovata una significativa differenza nella distribuzione dei decorsi clinici tra i vari patterns della CCSVI ($p < 0.0001$, test del chi quadrato) (Tabella 4.4). In particolare, la sede delle

ostruzioni venose sembra essere un elemento chiave che influisce sul decorso clinico della malattia. I tipi A e B sono correlati con il decorso RR (83%) con una conversione alla forma SP del 70% dei casi. Al contrario, la forma PP si riscontra più frequentemente nel pattern di tipo D (75%).

	RR	SP	PP	p Test del chi- quardato
Tipo A	10 75%	5 25%	0 0%	<0.0001
Tipo B	19 66%	9 31%	1 3%	
Tipo C	4 44%	5 56%	0 0%	
Tipo D	2 17%	1 8%	9 75%	

Tabella 4.4: Patterns di ostruzione venosa secondo il decorso clinico

4.4 DISCUSSIONE

In questo studio è descritta l'associazione tra la SM e le alterate modalità di ritorno venoso conseguenti alla presenza di stenosi venose extracraniche multiple.^{30, 36-37} Nella popolazione di controllo presa in esame, la flebografia fornisce un normale imaging delle vene extracraniche cerebrospinali del tutto simile ai quadri riportati negli atlanti angiografici.³⁸ L'ostacolato drenaggio venoso cerebrospinale nei pazienti con SM è responsabile di un complesso quadro emodinamico definito CCSVI. Questo è caratterizzato da circoli collaterali multipli, con un'incidenza di reflusso molto elevata sia nei segmenti venosi intracranici che in quelli extracranici e dalla perdita della fisiologica regolazione posturale del deflusso venoso cerebrale.^{2,17}

Questi blocchi sono responsabili della diminuzione delle velocità di flusso (Fig 4.10) e di aumenti sempre maggiori delle pressioni laterali, viene in questo modo a perdersi il gradiente aspirativo presente fisiologicamente nelle vene di calibro maggiore, in questo caso IJVs e VVs, si crea quindi uno sconvolgimento dell'ordine gerarchici di svuotamento (Fig 4.11).

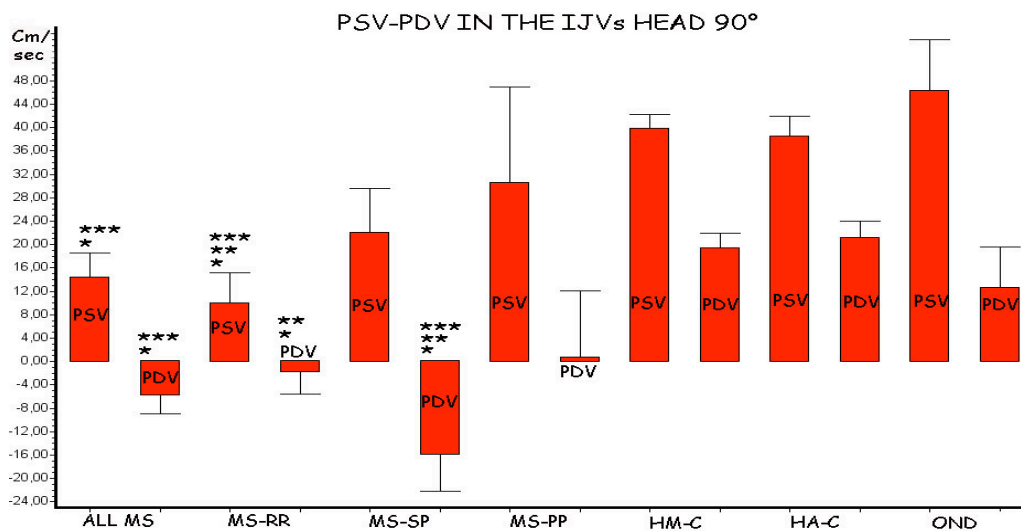


Fig. 4.10. Velocità di picco sistoliche (PSV) e diastoliche (PDV) misurate nelle IJV in posizione eretta (90°) nei diversi gruppi studiati. Si nota come nelle popolazione SM, unico gruppo che ha mostrato all'ECD prima e alla venogarfia selettiva poi ostruzioni delle vie di drenaggio extracraniche, i valori di PSV risultano molto ridotte rispetto alle popolazioni di controllo. Addirittura si registra un inversione dei PDV che diventano negativi.

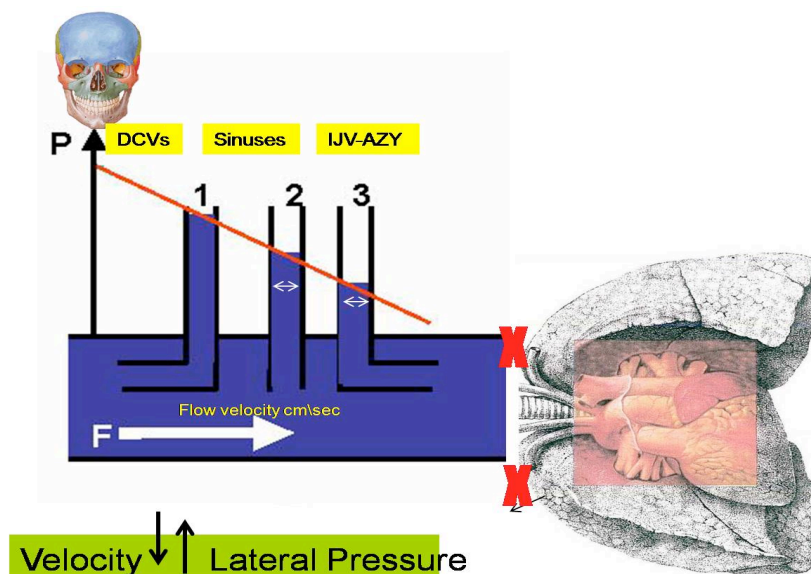


Fig. 4.11: Il blocco delle vene più prossimali al torace, determina una riduzione della velocità del flusso e un aumento della pressione laterale.

L'incremento della LP nel tempo, induce l'apertura di circoli collaterali pre-esistenti ma fisiologicamente poco utilizzati, che creano un bypass naturale nei confronti dell'ostacolo che affligge le principali vie di drenaggio. Questi circoli collaterali hanno la funzione di riportare il sangue venoso dell'encefalo all'atrio di destra evitando così l'insorgenza di ipertensione

endocranica. Questi ultimi però, sono comunque insufficienti a drenare l'intero encefalo e midollo spinale, perché avendo loro una portata più bassa il tempo di percorrenza è più lungo rispetto a quello fisiologico per cui il sangue venoso rimane più a lungo all'interno del sistema nervoso centrale (Fig. 4.12).²

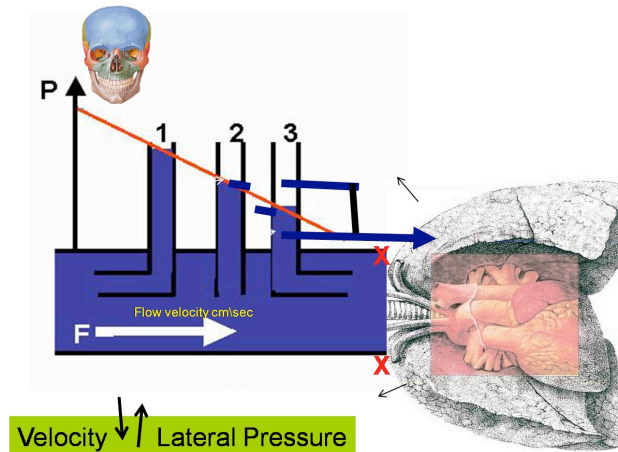


Fig. 4.12: L'incremento della pressione laterale dovuta al blocco delle vie extracraniche di drenaggio cerebrospinale, induce l'apertura di circoli collaterali che bypassano i blocchi permettendo al sangue di giungere all'atrio di destra anche se con un tempo di percorrenza maggiore.

I circoli collaterali rappresentano dei veri percorsi alternativi o shunts venosi vicari che fungono da condotti per il sangue verso segmenti venosi disponibili al di fuori del SNC. In accordo con il pattern di ostruzione, sia le vene intracraniche che le vene intrarachidiane possono diventare circoli sostitutivi; questi consentono di ridirigere il flusso deviato, prevenendo così l'ipertensione intracranica. Tuttavia, nel corso del tempo, questi circoli si sovraccaricano in quanto sottoposti a due diversi flussi, rappresentati da quello di drenaggio fisiologico e dal flusso di sangue shuntato.^{2,30}

In relazione ai dati rilevati, è necessario rispondere a due principali domande:

- I. la CCSVI è in grado di influire sul decorso clinico della SM?
- II. le stenosi venose sono la causa o la conseguenza della SM?

- I. I Sono stati individuati quattro patterns principali di CCSVI, in relazione alla sede, al numero, all'associazione delle stenosi venose e alla tipologia dei circoli collaterali. E' stato inoltre osservato che il decorso PP è correlato ad un pattern di CCSVI significativamente diverso rispetto alle forme RR e SP, suggerendo che la sede dell'ostruzione venosa gioca

un ruolo chiave nel determinismo del decorso clinico. Per esempio, la forma PP, caratterizzata da una lenta sindrome progressiva con paraparesi spastica ed evidenza alla RM di placche di SM a livello del midollo spinale,^{31,39-41} è strettamente associata all'ostruzione a diversi livelli della vena azygos e del plesso lombare (pattern di tipo D, Figura 4.9, Tabella 4). In questa condizione il sangue venoso del midollo spinale può essere drenato esclusivamente in direzione craniale: il flusso è quindi shuntato verso i plessi venosi all'interno della colonna vertebrale, contribuendo a spiegare la correlazione tra il tipo D e il coinvolgimento del midollo spinale nei pazienti PP (Fig 4.13). Al contrario, la forma RR è associata in modo significativo con i patterns di tipo A e B (83% dei casi), e in particolare con il tipo A, un gruppo nel quale tre quarti dei pazienti sono RR (Tabella 4). Il decorso clinico più favorevole potrebbe essere spiegato in questi ultimi dalla presenza di una sola IJV coinvolta (Figura 4.9), con una funzione compensatoria di deflusso da parte di quella controlaterale confermata dall'incremento della CSA. Infine, il passaggio alla forma SP si riscontra costantemente nei tipi di patterns A, B, C (95%), ma in proporzione più frequentemente nei pazienti con entrambe le IJVs bloccate (56% del tipo C). Sono necessari, tuttavia, studi longitudinali con analisi cliniche e di RM avanzata⁴² sulla diffusione spaziale e temporale della SM in relazione ai patterns di CCSVI individuati e descritti in questo studio.

- II. Per quanto riguarda il ruolo causale della CCSVI nella SM, attraverso l'analisi della letteratura si sono potute individuare descrizioni di associazioni tra le malformazioni venose ostruttive extracraniche qui descritte e quadri clinici disabilitanti definiti come mielopatie, in assenza di una precisa diagnosi neurologica.^{43,44} L'ipertensione venosa è stata ipotizzata essere una causa della SM,^{45,46} ma in questo studio la pressione del sangue non è stata ritrovata significativamente diversa rispetto a quella misurata nei controlli. Tuttavia, è stato di recente dimostrato che un gradiente pressorio nel punto di stenosi venosa di 2.2 cm/ H_2O corrisponde ad una riduzione della CSA maggiore del 50%.⁴⁷ In questo studio il gradiente pressorio nel punto di stenosi tra la vena cava e l'arco della vena azygos è significativamente diverso e misura 3.9 cm/ H_2O . Il gradiente tra le IJVs stenotiche e la cava superiore è minore, 1.8 cm/ H_2O , ma comunque significativamente diverso. Inoltre, la completa assenza delle tipiche caratteristiche Doppler e flebografiche nei controlli suggerisce che le ostruzioni venose dovrebbero essere considerate più come entità responsabili di SM piuttosto che essere considerate delle semplici coincidenze.

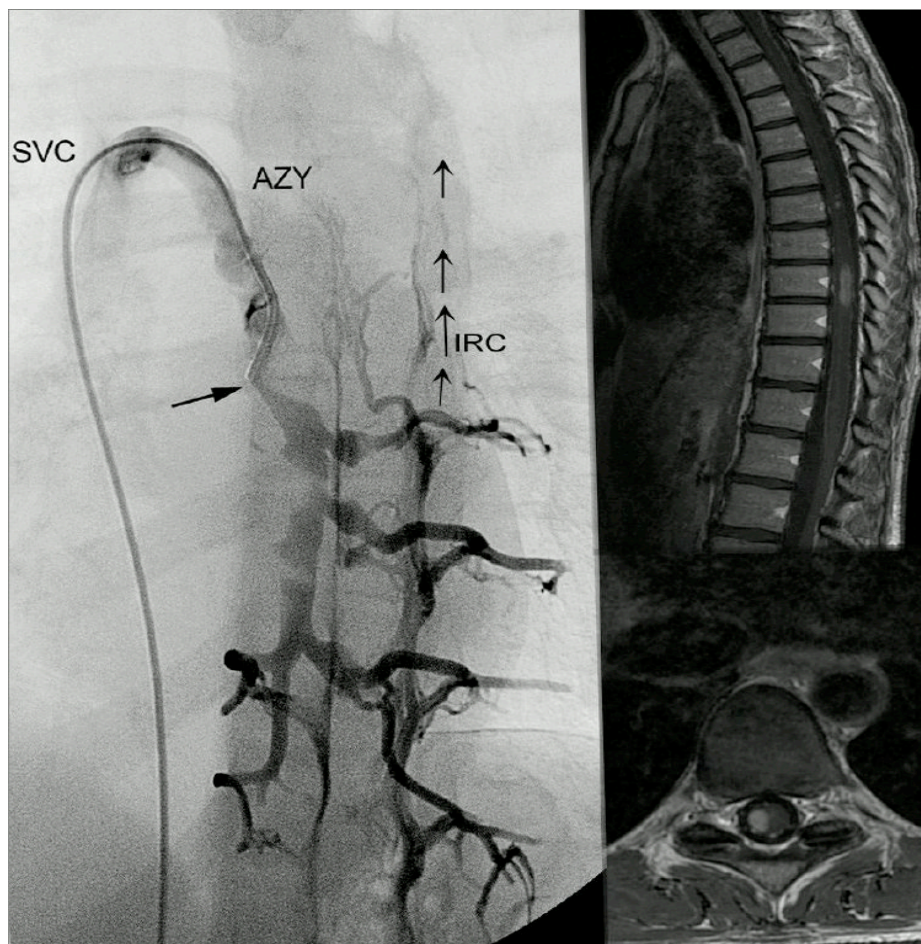


Fig. 4.13: flebografia selettiva e RM in un caso di CDMS con pattern D di CCSVI.

Sinistra: la flebografia selettiva fa vedere le ostruzioni membranose dello sbocco della vena azygos in associazione con l'atresia della vena azygos discendente (freccia). A causa delle ostruzioni multiple del sistema azygos, il plesso vertebrale è dilatato al di sotto dell'atresia, e il sangue è drenato verso i circoli collaterali intra- rachidiani (IRC) in direzione craniale. In alto a destra: sezione sagittale T1 pesata dopo iniezione di gadolinio dello stesso caso. Tipiche lesioni MS del midollo spinale con immagine che assume gadolinio del plesso venoso intra-rachidiano dilatato. In basso a destra: sezione assiale MERGE T2 dello stesso paziente a livello cervicale con i plessi venosi extra-rachidiani dilatati.

È interessante notare che, stenosi venose simili a quelle rilevate nel nostro studio (considerate come malformazioni congenite), sono state descritte in altre patologie umane, per esempio, ostruzioni membranose della vena cava inferiore e un gruppo minore di patologie venose croniche degli arti inferiori.^{43,44} Queste ostruzioni venose sono responsabili di un insufficiente drenaggio venoso, ripettivamente a livello del fegato e del tessuto cutaneo, determinando di conseguenza infiammazione, sclerosi e lesioni degenerative.⁴⁸⁻⁵⁰

All'ipotesi malformativa si può contrapporre l'osservazione di casi di infiltrazione di leucociti ed

endofleboipertrofia nelle valvole venose in casi nei quali è presente un'endocardite di tipo reumatico.

Anche se tale correlazione non è mai stata studiata nella SM, la presenza di valvuliti nel decorso di importanti malattie infiammatorie/ immunitarie sistemiche dovrebbe certamente essere presa in considerazione dal momento che supporta l'ipotesi che queste malformazioni siano un risultato della CDMS piuttosto che una sua causa.

Tuttavia se le alterazioni dei vasi fossero state dovute a una malattia infiammatoria - autoimmune, queste dovrebbero essere meno frequenti nei pazienti trattati con farmaci immunomodulanti/immunosoppressori. Invece, l'analisi eseguita sul gruppo RR-SP non dimostra un aumento nel numero delle lesioni venose stenose extracraniche nei soggetti non trattati rispetto a quelle dei soggetti trattati.

Infine, un'ulteriore possibilità da prendere in esame contro l'ipotesi malformativa potrebbe essere connessa agli effetti collaterali dei farmaci utilizzati nella SM sulla parete venosa, anche se questi non sono mai stati segnalati.⁵¹

L'ipotesi che le stenosi extracraniche da noi dimostrate in associazione alla CDMS siano malformazioni venose di origine congenita o alterazioni dello sviluppo ci sembra quindi essere la più plausibile.^{30,37} Ciò nonostante, sono necessari ulteriori studi per confermare questa ipotesi. Sarà inoltre importante disegnare studi volti a comprendere il contributo dell'insufficiente drenaggio venoso cronico del SNC al processo di infiammazione e neurodegenerazione. Infine, sulla base dei risultati di questo studio è già possibile proporre una potenziale implicazione clinico - diagnostica, ovvero l'introduzione del protocollo ECD-TCCS nel momento in cui un paziente presenti un primo episodio acuto di origine demielinizzante, che generalmente coinvolge il nervo ottico, la cosiddetta sindrome clinica isolata (CIS). Attualmente, solo un monitoraggio clinico longitudinale e una valutazione RM temporale e spaziale consente di stabilire la possibile conversione di una CIS in una CDMS.

Va inoltre ricordato che tale conversione avviene solamente il 30-70% delle CIS e solo dopo numerosi anni di osservazione temporo - spaziale.⁵² Il protocollo ECD-TCCS qui sperimentato, per la sua elevata specificità e sensibilità, potrebbe confermare o negare la presenza di SM in caso di CIS. Un ulteriore sviluppo potrebbe essere quello di comprendere quali benefici si possa portare ai pazienti con CDMS allorchè si trattino le steno - ostruzioni delle vene extracraniche ad essa associata. Questa ipotesi potrebbe essere percorsa già al momento dell'indagine flebografica attraverso la tecnica mininvasiva di dilatazione percutanea con pallone.

Capitolo 5

IN CHE MODO LE OSTRUZIONI VENOSE EXTRACRANICHE ASSOCIATE ALLA SCLEROSI MULTIPLA AGISCONO SULLA FISOPATOLOGIA CEREBRALE? CORRELAZIONE TRA SEVERITÀ EMODINAMICA DELLA CCSVI E FLUIDODINAMICA LIQUORALE.

5.1 Rapporti tra circolazione venosa e circolazione liquorale

Il liquido cefalorachidiano (CSF) si trova nello spazio subaracnoideo, tra l'aracnoide e la pia madre, permea la corteccia cerebrale, il midollo spinale, i globi oculari, ma occupa anche gli spazi "interni" all'SNC, quali le cisterne, i ventricoli cerebrali e il canale midollare (Fig. 5.1).

Il CSF occupa anche il sistema ventricolare del cervello ed il canale midollare del midollo spinale. È un primo esempio della separazione delle funzioni cerebrali da quelle del resto del corpo, dal momento che tutto il CSF viene generato localmente nel cervello. Viene prodotto dai plessi coroidei che sono formati da cellule endoteliali specializzate. I plessi coroidei si trovano lungo la fessura coroidea dei ventricoli laterali, lungo la linea nota come fimbria/fornice, e lungo i ventricoli terzo e quarto nella zona della loro volta. Il CSF formato dai plessi coroidei nei ventricoli, circola attraverso i due forami interventricolari destro e sinistro (forami di Monro) all'interno del terzo ventricolo cerebrale ed attraverso il dotto mesencefalico (acquedotto di Silvio) nel quarto ventricolo cerebrale, da dove questo fuoriesce (nei pressi del cervelletto) attraverso due aperture laterali destra e sinistra (forami di Luschka) ed una apertura mediana (forame di Magendie). In seguito fluisce attraverso la cisterna cerebromedullare fino a circondare tutto la corda del midollo spinale ed a lambire e proteggere gli emisferi cerebrali. In seguito procede per scaricarsi nel sistema venoso attraverso le granulazioni aracnoidali.⁵³

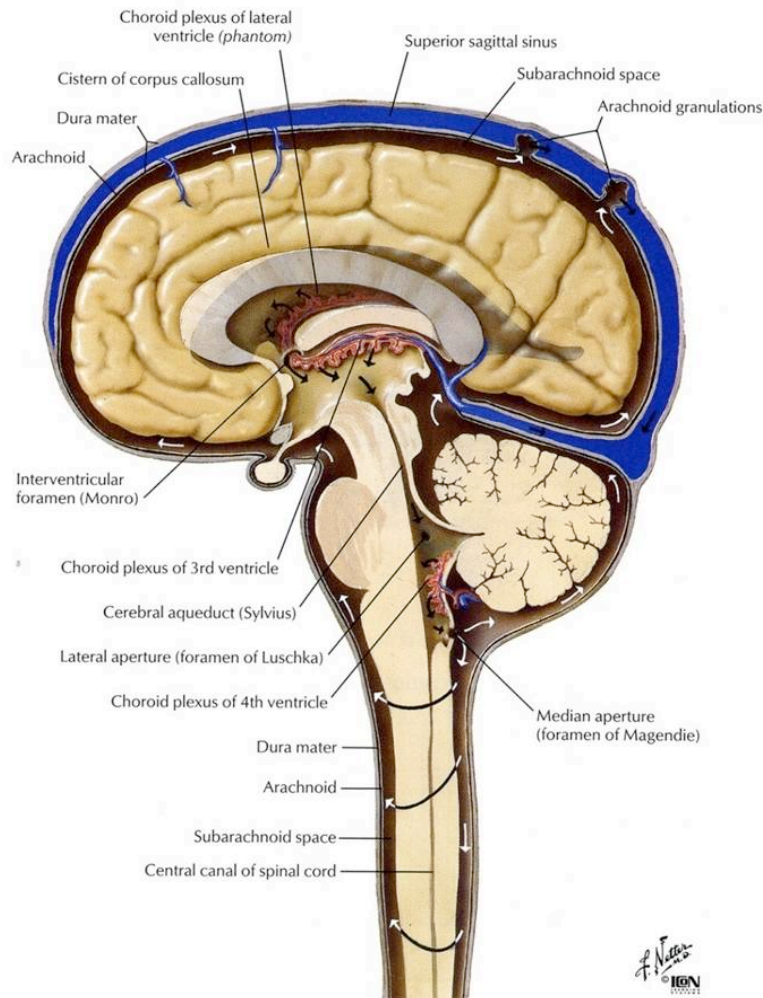


Fig. 5.1: Circolazione Liquorale

Il CSF soggetto a movimenti dinamici propri, ma ritmati dall'attività cardiaca. Durante la sistole dai ventricoli laterali si dirige verso terzo e quarto ventricolo, da qui negli spazi intrarachidei e oculari e nel canale midollare. Durante la diastole la direzione si inverte.

Seguendo un gradiente pressorio il riassorbimento del CSF avviene dallo spazio liquorale al versante venoso (Fig 5.2).⁵³⁻⁵⁵

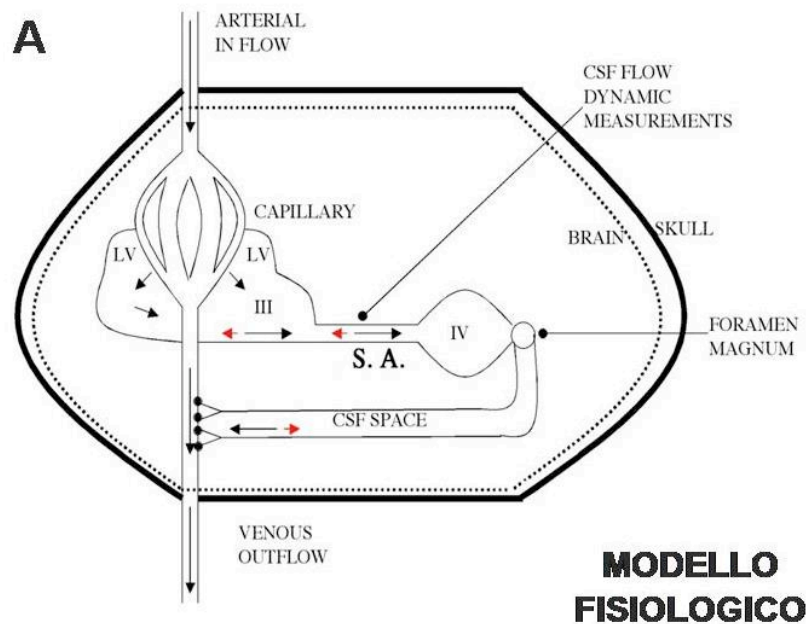


Fig. 5.2: Modello fisiologico della produzione e riassorbimento del liquor cerebrale (CSF). Il CSF viene prodotto per dialisi del plasma dai plessi corioidei a livello dei ventricoli cerebrali, si porta nello spazio subaracnoideo e viene riassorbito nel sistema venoso dalle granulazioni presenti nell'aracnoide.

Nel precedente capitolo è stato descritto come la CCSVI determini un insufficiente ritorno venoso cerebrale, e di conseguenza un'ipertensione venosa; e come attraverso un protocollo ECD-TCCS possano essere investigate le alterazioni dei 5 parametri emodinamici VH indicativi di CCSVI.^{30, 35,36} Poiché esiste una così stretta relazione fra pressione venosa e riassorbimento del CSF ci siamo chiesti se la severità emodinamica (VHISS) della CCSVI potesse essere correlata anche ad un'alterazione della fluidodinamica liquorale.

Ipotizzando che l'alterazione dell'emodinamica venosa extracranica potesse essere associata a un'alterazione della fluidodinamica liquorale intracranica, in collaborazione con il laboratorio di Neuroimaging dell'Università di Buffalo (NY); è stato così sviluppata ed applicata una tecnica originale di risonanza magnetica (RMN) avanzata per valutazione della cinetica del liquor.

5.2 METODI

5.2.1 Popolazione

In questo studio sono stati arruolati consecutivamente 16 pazienti affetti da SM decorso recidivante-remittente (RR), con diagnosi in accordo ai criteri gold standard revisionati da Mc Donald³¹, 8 inviati dalla Neurologia dell'Ospedale Bellaria di Bologna (Italy) e 8 inviati dal Jacobs Neurological

Institute, University at Buffalo (NY, USA); così come 8 controlli sani (HC) omogenei per età e sesso (4 Italiani e 4 Americani).

Criteri di inclusione:

- Malattia a decorso RR³²
- Score EDSS⁷ per quantificare la gravità della SM compreso fra 0-5.5³³
- Età compresa fra 18-64 anni
- Durata di malattia tra 5 e 10 anni
- In trattamento con terapie convenzionali per la SM approvate dalla FDA
- Funzionalità renale normale (clearance della creatinina >58)

Criteri di esclusione:

- Attacco acuto e trattamento con cortisone nei 30 giorni precedenti
- Patologie neurodegenerative concomitanti
- Funzionalità renale anormale

Lo studio è stato condotto presso il Jacobs Neurological Institute e il Buffalo Neuroimaging Analysis Center at Buffalo NY; per una durata totale di 4 giorni.

Tutti gli investigatori (italiani per quanto riguarda le misurazioni ECD e americani per quanto riguarda le misurazioni RMN) erano in cieco rispetto ai dati clinici, demografici della popolazione in studio. Le valutazioni cliniche, ECD e RMN sono state eseguite lo stesso giorno con un disegno dello studio di tipo cross.sectional.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad una completa valutazione clinica neurologica, EDSS score, test MSFC⁵⁶⁻⁵⁷; con conseguente esame ECD e RMN.

Lo studio è stato effettuato previa approvazione dei comitati etici delle rispettive Università italiana e americane; e tutti i soggetti hanno letto e firmato un consenso informato.

5.2.2 Protocollo ECD per lo studio del ritorno venoso cerebrale^{17,35}

Il ritorno venoso cerebro-spinale è stato indagato utilizzando un apparecchio ECD Esote Mylab Vinco, equipaggiato di sonda transcranica da 2.0-3.3 MhZ per l'individuazione di strutture intracraniche quali III ventricolo cerebrale, corna posteriori dei ventricoli laterali, mesencefalo e talamo oltre alle vene cerebrali profonde (vena di Galeno, vena cerebrale interna, vena di Rosenthal), e di sonda lineare 3.5 -10 MhZ utilizzata per la scansione delle vene del collo (vene giugulari interne e vene del plesso vertebrale); con il paziente posizionato su una poltrona a

movimentazione meccanica, che permette effettuare le misurazioni con il capo posizionato a 90° e a 0° rispettivamente.

Ci siamo posti l'obiettivo di rilevare i 5 criteri VH indicativi di CCSVI:

VH CRITERION 1:

Reflusso nelle vene giugulari interne IJVs e/o nelle vene vertebrali VVs misurato sia in posizione eretta che supina. In accordo con i dati presenti in letteratura, deve essere considerato reflusso, quando il flusso ha direzione invertita rispetto alla direzione fisiologica per un tempo maggiore di 0.88 sec. Questo risultato suggerisce una stenosi a valle del punto di misurazione nelle IJVs o VVs rispettivamente.

VH CRITERION 2:

Reflusso nelle vene cerebrali profonde DCVs, le quali includono la Vena di Galeno, la Vena cerebrale interna e la Vena basale di rosenthal. Questo criterio suggerisce la propagazione del reflusso extracranico anche alle vene parenchimali. Il criterio 2 è da considerarsi positivo qualora si trovasse un reflusso nelle vene deputate a drenare il sangue dalla sostanza grigia sottocorticale verso le DCVs. L'individuazione dei flussi venosi intracranici non è semplice dal valutare, anche in conseguenza della grande variabilità anatomica delle vene cerebrali.

VH CRITERION 3:

Individuazione di anomalie in modalità B-mode delle IJVs, le quali possono essere di diversa morfologia: annulus, membrana, setto o valvola malformata o mal orientata.

VH CRITERION 4:

Assenza di flusso Doppler rilevabile nelle IJVs e/o VVs, anche dopo respirazioni forzate, sia in posizione eretta che supina o alternativamente in una sola postura ma con rilevazione di reflusso nell'altra posizione. Il blocco del flusso è anch'esso correlato ad una stenosi/ostruzione distalmente al punto di misurazione.

VH CRITERION 5:

Valori negativi di delta cross-sectional area Δ CSA misurata nelle IJVs. Questo valore è dato dalla differenza di CSA misurata in posizione supina e in posizione eretta; fisiologicamente la DCVA ha un valore positivo in quanto la IJV è la principale via di drenaggio cerebrale in posizione supina.

Operativamente, è da considerarsi positivo per CCSVI uno screening che presenta positività a 2 o più dei criteri VH proposti in questo elenco. La presenza di ≥ 2 criteri VH, quindi CCSVI, ha mostrato una significativa associazione con la sclerosi multipla SM ($p < 0.001$)

5.2.3 Assegnazione dell'indice di severità emodinamica (VHISS)⁵⁸

Per ciascuno dei cinque criteri VH abbiamo assegnato un contributo allo score VHISS utilizzando la rubrica presente in tabella 5.1, infine dalla sommatoria di questi si ottiene una misura complessiva di gravità, che corrisponde al VHISS.

		SCORE
VH1	8 SEGMENTI VENOSI POTENZIALMENTE REFLUENTI IN ENTRAMBE LE POSTURE	0-8
VH2	REFLUSSO NELLE VENE CEREBRALI PROFONDE IN ENTRAMBE LE POSTURE E/O VERSO LA DEEP GRAY MATTER	0-4
VH3	RILEVAZIONE DI ANOMALIE B-MODE (NELLE VENE GIUGULARI INTERNE) solo se non si è rilevato reflusso o assenza di flusso.	0-2
VH4	8 SEGMENTI VENOSI POTENZIALMENTE BLOCCATI IN ENTRAMBE LE POSTURE solo se non è già stato assegnato reflusso al punto VH1	0-8
VH5	Δ -AREA DI SEZIONE DEL VASO NEGATIVA O MINORE DI 7mm ²	0-4

Tabella 5.1: contributo che ogni singolo parametro emodinamico VH apporta nell'assegnazione complessiva di gravità, che corrisponde al VHISS.

Il totale dello score VHISS è stato definito come la somma del contributo dato da ogni singolo VH secondo la formula $VHISS = VHISS_{1+} + VHISS_{2+} + VHISS_{3+} + VHISS_{4+} + VHISS_5$

Lo score VHISS è una misura ordinale, rappresentata dalla quantità totale dei segmenti che esibiscono reflusso o blocco o anomalie morfologiche e della compliance. Un valore maggiore di VHISS indica una maggiore severità della CCSVI. Il minimo possibile VHISS valore è 0 e il massimo è 16.

5.2.4 Valutazioni RMN

Acquisizione immagini

Tutti i soggetti sono stati esaminati con apparecchio 3 Tesla GE Signa Excite HD 12.0 Twin Speed 8-channel scanner (General Electric, GE, Milwaukee, WI). Il CSF è stato misurato a livello dell'acquedotto di Silvio, sono state contate 32 fasi corrispondenti a circa un intero ciclo cardiaco (sistole e diastole) (Fig. 5.3).⁵⁸⁻⁶¹

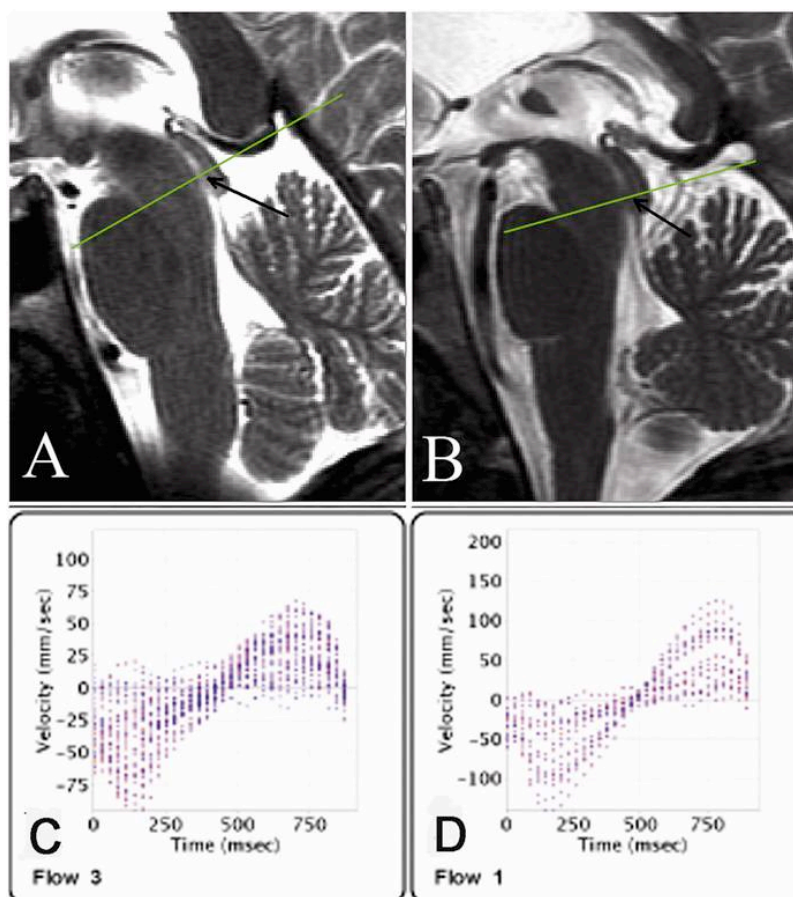


Fig. 5.3. Fluidodinamica liquorale misurata a livello dell'acquedotto di Silvio. Misurazione effettuata sul gruppo di controllo (sinistra) e sul gruppo SM (destra). A-B scansione saggitale in T2 che mostra il punto di acquisizione delle immagini e dei dati RMN. C-D distribuzione delle velocità del CSF nel punto di misurazione per 32 fasi, calcolate utilizzando il software GE ReportCard. Positivo (o retrogrado) è il flusso diretto verso il 3° ventricolo e negativo o (anterogrado) è il flusso diretto verso il 4° ventricolo. Fisiologicamente il flusso misurato nell'acquedotto di Silvio è negativo durante la sistole e positivo durante la diastole.

Tutti i dettagli riguardanti l'acquisizione delle immagini sono riportati nella tabella 5.2.

Series Description	AT(min.sec)	Matrix	FOV(cm)	Phase FOV	TE(ms)	TR(ms)	TI (ms)	ETL	Slices / Locations	Thickness (mm)	Gap	Averages	Flip Angle (degrees)	Bandwidth (Hz/px)
PD/T2	5:08	256x25 6	25. 6	0.7 5	9/9 8	5300	-	14	64	2	0	1	9 0	195
SE T1	6:11	256x25 6	25. 6	0.7 5	16	600	-	1	64	2	0	1	9 0	163
3D HIRES T1WI	9:18	256x25 6	25. 6	0.7 5	2.8	5.9	900	1	184	1	0	1	1 0	244
FLAIR	6:49	256x25 6	25. 6	1	120	8500	2100	24	64	2	0	1	9 0	163
Sag T2	1:10	512x25 6	24	1	105	5000	-	24	14	3	1	1	9 0	122
Ax CinePC V _E =20cm/s	4:22	256x25 6	10	1	8	40	-	1	1	4	0	1	2 0	122

Tabella 5.2: acquisizione dei parametri RMN con GE 3T scanner

Analisi dei dati RMN

Gli operatori che hanno analizzato i dati di RMN erano diversi da coloro che hanno eseguito le scansioni ed erano in cieco rispetto alle valutazioni cliniche, ECD.

L'elaborazione dei dati di cinetica liquorale è eseguita utilizzando il software ReportCard GE (versione 3.6). Sono state effettuate misure manuali altamente riproducibili di rilevazione del flusso liquorale anterogrado (verso ventricolo 4) e retrogrado (verso il ventricolo 3) e flusso netto liquorale dato dalla differenza dei 2 precedenti valori, tuttavia per coerenza e una maggiore accuratezza nella quantificazione è stata eseguita anche una quantificazione semi-automatica con il software Area minima Contour Change (MACC).^{58,60,61}

5.2.5 Analisi Statistica

Tutti i valori sono stati espressi come mediana ed interquartile range (IRQ).

Per calcolare le differenze statistiche fra il gruppo di pazienti e di controlli sono stati utilizzati i test di t di Student e Mann-Withney, quando appropriato.

Le correlazioni fra VHISS e CSF sono state effettuate utilizzando l'analisi di regressione lineare di Spearman. I valori di $p < 0.05$ sono stati considerati significativi.

5.3 RISULTATI

5.3.1 Caratteristiche cliniche e demografiche

Le differenze demografiche, cliniche, ECD, e di RMN fra le popolazioni in studio con il relativo valore di significatività sono riassunte in tabella 5.3.

	CCSVI-MS n°16 Median (Interquartile range)	Healthy controls n°8 Median (Interquartile range)	p value
Age, years	35 (6)	32 (6.5)	n.s.
Sex, M/F	6/10	2/6	n.s.
Disease duration, years	8 (3.5)	-	-
EDSS	2.5 (1.25)	-	-
MSFC	2.25 (1.07)	2.95 (0.61)	0.01
Number of fulfilled VH criteria	4 (1.5)	0 (0)	0.0001
VHISS	9 (4)	0 (1)	0.0001
CSF positive flow (mm ³ /beat)	37.13 (32.22)	19.30 (17.79)	n.s.
CSF negative flow (mm ³ /beat)	-31.90 (37.37)	-32.82 (18.88)	n.s.
CSF net average flow (mm ³ /beat)	-0.35 (10.45)	-12.21 (7.59)	0.027
T1-LV mm ³	1123.98 (2283.94)	-	-
T2-LV (mm ³)	4852.85 (4425.19)	426.01 (803.97)	0.0001
NBV (mm ³)	1615921.00 (127308.85)	1719794.00 (71247.05)	0.009
NGMV (mm ³)	936122.79 (114747.53)	1011902.05 (101110.52)	0.03
NWMV (mm ³)	678115.12 (75733.10)	692765.98 (32065.21)	n.s.
Third ventricle volume (mm ³)	1348 (680)	861 (330)	0.02

Tabella 5.3: caratteristiche demografiche, cliniche, eco color Doppler ed di RMN dei pazienti con CCSVI associata ad SM e dei controlli Sani.

5.3.2 Parametri VH- Score VHISS in pazienti SM vs Controlli

Il numero dei criteri VH presenti (mediana; inter-quartile range) nel gruppo SM (4.0, 1.8) risulta significativamente più elevata ($p < 0,001$, test di Mann-Whitney) rispetto al gruppo di controllo (0, 0). Tutti i 16 pazienti SM presentavano CCSVI come stabilito dalla presenza di due o più criteri VH alterati, mentre in nessun controllo è stata rilevata la CCSVI. Queste differenze risultano statisticamente significative ($p < 0.001$, Fisher's exact test). I risultati confermano che la frequenza di CCSVI è aumentata in pazienti con SM come abbiamo segnalato in altri studi effettuati in precedenza.^{30,35,36} In accordo con quanto detto sopra, lo score VHISS è risultato significativamente più elevato nei pazienti con CCSVI-SM rispetto ai controlli (tabella 3).

5.3.3 Correlazione fra VHISS e flusso netto liquorale misurato nell'acquedotto di Silvio

Fisiologicamente il flusso liquorale misurato nell'acquedotto di Silvio è negativo durante la sistole e positivo durante la diastole. Un flusso positivo (o retrogrado) è diretto verso il 3° ventricolo mentre un flusso negativo (o anterogrado) è diretto verso il 4° ventricolo; la differenza tra flusso anterogrado e retrogrado permette di calcolare il flusso netto liquorale (CSF net average flow).

Come mostrato in tabella 3, il flusso liquorale netto è risultato inferiore nei pazienti SM rispetto ai controlli ($p = 0,027$).

La riduzione del flusso liquorale netto nei pazienti con SM correla con lo score VHISS: l'analisi di Spearman presenta un valore di $r = 0,8229$ con intervallo di confidenza 95%: 0,5248-0,9412 $p < 0.0002$. La figura 5.4 mostra invece la corrispondente analisi di regressione lineare con il 95% CI tra il valore di VHISS e una riduzione del flusso liquorale netto nei pazienti affetti da SM associata a CCSVI ($r = 0.8280$, $r^2 = 0,6855$ $p < 0.0001$).

Non è stata trovata alcuna correlazione dell'indice VHISS con altri parametri clinici e MRI.

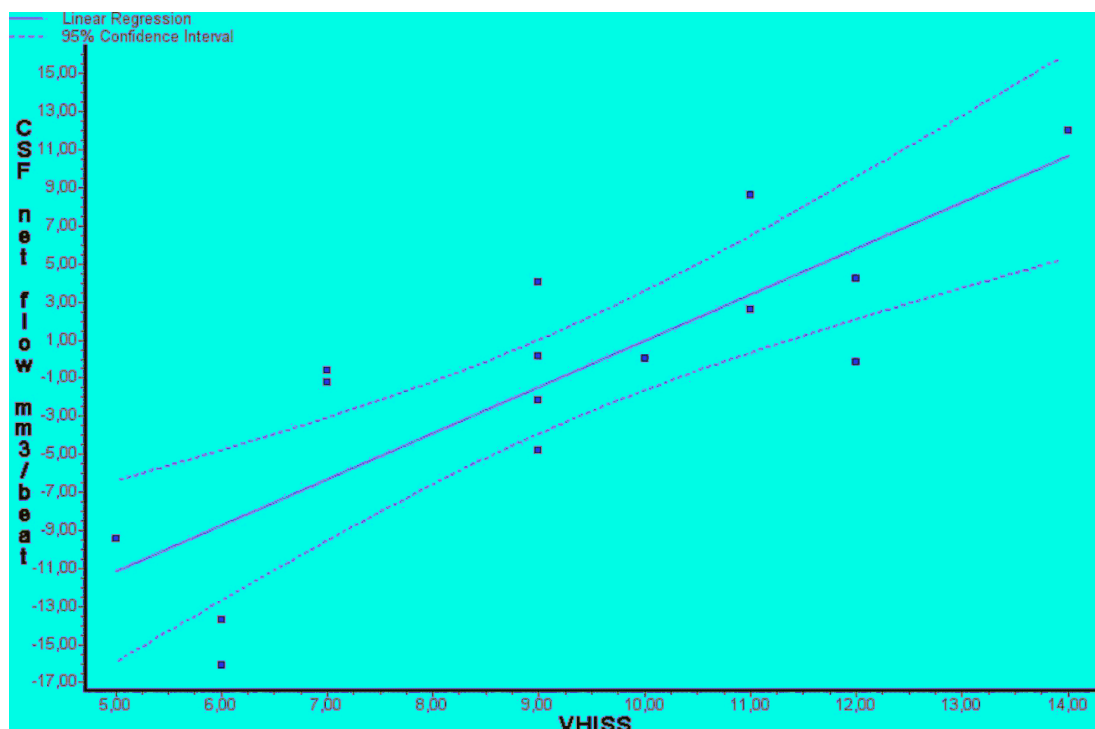


Fig. 5.4: Associazione fra indice di severità emodinamica (VHISS) e flusso liquorale netto in pazienti con CCSVI-SM ($r=0.83$, $r^2=0.69$ $p<0.0001$).

5.4 DISCUSSIONE

Le alterazioni emodinamiche provocate dalla CCSVI osservate in questo studio, consistevano in un'alta frequenza di segmenti venosi esibenti reflusso, flusso bloccato, evidenza B-mode di stenosi venose extracraniche e riduzione della compliance delle IJVs, il che porta ad un incremento dello score VHISS. Inoltre è stata dimostrato una forte correlazione tra VHISS e una diminuzione del flusso netto liquorale.⁵⁸

Il CSF si forma in primo luogo nei ventricoli laterali e fluisce principalmente attraverso il sistema ventricolare, oltrepassa gli emisferi cerebrali, e attraverso i villi aracnoidali giunge nel seno sagittale superiore.

In condizioni fisiologiche la circolazione liquorale, nella quale esiste un corretto equilibrio tra ultrafiltrato del CSF (dalle vene dei ventricoli laterali) e la sua clearance dallo spazio liquorale al sistema venoso a livello dei seni durali, dipende da un efficiente drenaggio venoso.^{1,53-56}

L'alterazione della dinamica del CSF potrebbe essere un fattore che contribuisce all'aumento di volume del 3° ventricolo e dei ventricoli laterali da noi misurati (Tabella 3), e che si osservano molto frequentemente nei pazienti affetti da SM.^{62,63} (Fig. 5.5)

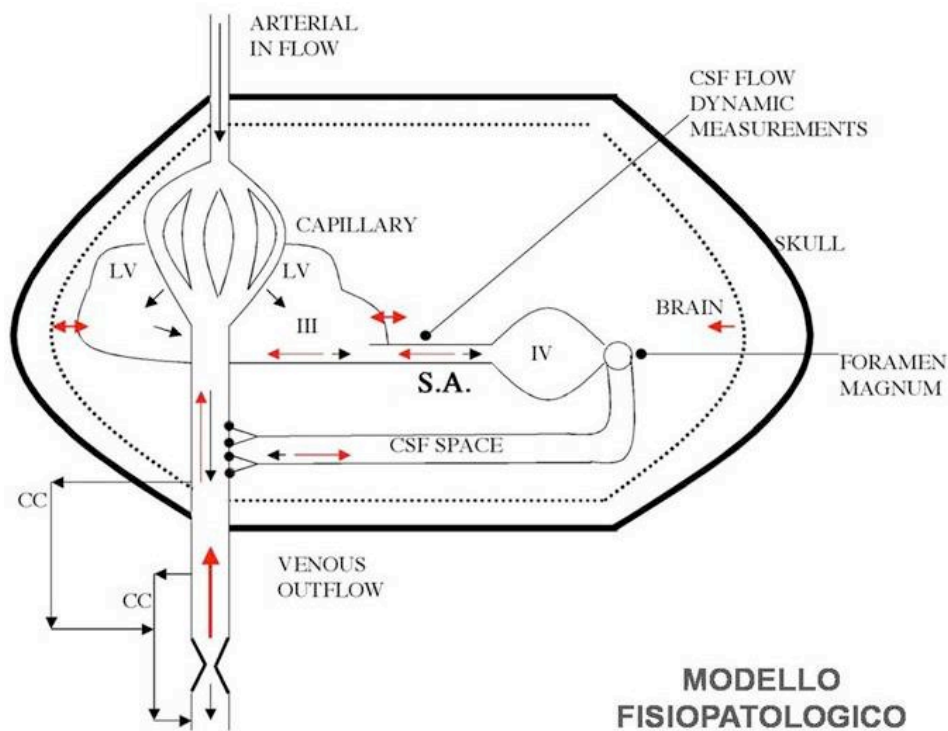


Fig. 5.5 Modello fisiopatologico del riassorbimento del CSF. Normale rimane l'inflow arterioso e la produzione di CSF nei ventricoli laterali, ciò che cambia in corso di CCSVI è che la quantità di CSF retrogrado, ovvero diretto verso il 3° ventricolo e i ventricoli laterali, che risulta molto maggiore.

I risultati presentati in questo studio pilota, nonostante le limitazioni principalmente legate alla piccola dimensione del campione ; ha dimostrato come la CCSVI impatti significativamente sulla fisiopatologia cerebrale ed in particolare sul bilanciamento dei fluidi intracranici. Lo squilibrio tra produzione-riassorbimento del CSF trovato nel gruppo di pazienti CCSVI-SM potrebbe essere correlato ad un aumento della pressione trasmurale in corso di CCSVI.^{30,35,36,53-55}

Questi dati forniscono stimoli per lo sviluppo, in futuro, di modelli matematici attualmente mancanti (probabilmente per l'quanto recente descrizione della CCSVI) ma il modello di cui si necessita dovrebbe essere dotato di una maggiore resistenza al deflusso venoso parzialmente corretta dallo sviluppo di circoli collaterali.^{2,24} Inoltre, la valutazione del CSF è un nuovo parametro di RMN , e probabilmente sarebbe molto utile per misurare il follow-up dei pazienti sottoposti a procedure endovascolari per correggere le stenosi venose in corso di CCSVI.

BIBLIOGRAFIA

1. Schaller B., *Physiology of cerebral venous blood flow: from experimental data in animals to normal function in humans*, Brain Res 2004 Rev 46: 243-260.
2. Zamboni P, Consorti G, Galeotti R, Giancesini S, Menegatti E, Tacconi G. *et al. Venous collateral circulation of the extracranial cerebrospinal outflow routes*. Curr Neurovasc Res. 2009; 3:204-12.
3. Moore K.L, Dalley A.F., *Anatomia umana con riferimenti clinici*, Casa Editrice Ambrosiana 2001.
4. Netter F.H, *Atlante di anatomia umana.*, Masson 2001.
5. Franzi A.T, *Commento ragionato all'atlante di anatomia umana di Frank H. Netter.*, Novartis Edizioni 2000.
6. Burton A, *Fisiologia e Biofisica della circolazione*. Il pensiero scientifico editore, Roma 1969.
7. Cappelli M, Ermini S, Turchi A, Bono G, Molino Lova R, *Hèmodynamique des flux retrogrades*. Phlebologie 1996
8. Cappelli M, Ermini S, Turchi A, Bono G, Molino Lova R, *Reflexions sur quelques aspects generaux d'hydrodynamiques et d'hydrostatique*. Phlebologie 1995, 48, 3:367-370.
9. Cromer AH, *Physics for life science*. New York, Mc Graw Hill, 1977 pp136-145.
10. Pozzi L, *Elementi di emodinamica*. La medicina internazionale 1972 n°15.
11. Zamboni P, *La chirurgia conservativa del sistema venoso superficiale*. Edizioni C.E.L.I, 1996 pp29-42.
12. Zamboni P, Franceschi C, *Principles of venous haemodynamics*. Nova Publisher 2009
13. Valdueza, JM, Von Munster T, Hoffman O, Schreiber S, Einhaupl KM. *Postural dependency of the cerebral venous outflow*. Lancet 2000;355:200-1.
14. Gisolf, J, van Lieshout JJ, van Heusden K, Pott F, Stok WJ, Karemaker JM. *Human cerebral venous outflow pathway depends on posture and central venous pressure*. J Physiol 2004;560:317-27.
15. Schreiber SJ, Lurtzing F, Gotze R, Doepp F, Klingebiel R, Valdueza JM. *Extrajugular pathways of human cerebral venous blood drainage assessed by duplex ultrasound*. J Appl Physiol 2003;94:1802-5.

16. Doepp F, Schreiber SJ, von Munster T, Rademacher J, Klingebiel R, Valdueza JM. *How does the blood leave the brain? A systematic ultrasound analysis of cerebral venous drainage patterns.* *Neuroradiology* 2004;46:565-70.
17. Menegatti, E. Zamboni, P. *Doppler haemodynamics of cerebral venous return.* *Current Neurovascular Research* 2008, 5, 260-265.
18. Folkow B, Neil E. *Circulation.* Oxford University Press, New York 1973 pp. 10-11.
19. Lepori, D, Capasso, P, Fournier, D, Genton, CY, Schnyder, P. *Highresolution ultrasound evaluation of internal jugular venous valves.* *Eur Radiol* 1999; **9**: 1222-6.
20. Baumgartner RW, Nirikko AC, Muri RM, Gönner F. *Transoccipital power-based color-coded duplex sonography of cerebral sinuses and veins.* *Stroke* 1997; 28: 1319-1323.
21. Valdueza JM, Schmierer K, Mehraein S, Einhaupl KM. *Assessment of normal flow velocity in basal cerebral veins: a transcranial Doppler ultrasound study,* *Stroke* 1996 27: 1221-1225.
22. Stolz DE, Kaps M, Kern A, Babacan SS. *Reference data from 130 volunteers transcranial color-coded duplex sonography of intracranial veins and sinuses,* *Stroke* 1999;30: 1070-1075.
23. Zipper SG, Stolz E. *Clinical application of transcranial colour-coded duplex sonography--a review.* *Eur J Neurol* 2002; 9: 1-8.
24. Zamboni, P, Menegatti, E, Bartolomei, I, Galeotti, R, Malagoni, AM, Tacconi, G, Salvi, F. *Intracranial venous haemodynamics in multiple sclerosis.* *Curr Neurovasc Res* 2007; 4: 252-258.
25. Nicolaidis AN, and the International Consensus Group. *"The investigation of chronic venous insufficiency. A Consensus Statement"*. *Circulation* 2000; 102: 126-163.
26. Coleridge-Smith P, Labropoulos N, Partsch H, Myers K, Nicolaidis A, Cavezzi A. *Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs--UIP consensus document. Part I. Basic principles.* *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31: 83-92.
27. Nedelmann M, Eicke BM, Dieterich M. *Functional and morphological criteria of internal jugular valve insufficiency as assessed by ultrasound.* *J Neuroimaging* 2005;15:70-5.
28. Lichtenstein D, Saifi R, Augarde R, et al. *The Internal jugular veins are asymmetric. Usefulness of ultrasound before catheterization.* *Intensive Care Med* 2001;27:301-5.
29. Zamboni P, Cossu A, Carpanese L, Simonetti G, Massarelli G, Liboni A. *The so-called venous aneurysms.* *Phlebology* 1990; 5: 45-50.

30. Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, Bartolomei I, Salvi F. *Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis*, J. Neurol Neurosurg Psychiatry 2009, Apr 80(4):392-9
31. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"*. Ann Neurol 2005; 58: 840-6.
32. Lublin FD, Reingold SC. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis*. Neurology 1996; 46: 907-11.
33. Kurtzke JF. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. Neurology 1983; 33: 1444-52.
34. Confavreux C, Vukusic S. *Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept*, Brain 2006;129:606-616.
35. Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, Bartolomei I, Salvi F., *The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis*, J. Neurol Sci 2009, Jul 15;282 (1-2):21-7.
36. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Giancesini S, Bartolomei I et al. *Endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. A prospective open-label study*. J Vasc Surg 2009, Dec; 50 (6):1348-58 e 1-3
37. Lee BB, Bergan J, Gloviczki P, Laredo J, Loose DA, Parsi K, Villavicencio JL, Zamboni P. *Diagnosis and treatment of venous malformations. Consensus Documents of the international Union of Phlebology (IUP)-2009*. Int Angiol 2009 Dec;28(6):434-51
38. 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.
39. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. *A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis*. N Engl J Med 2002;17:158-64.
40. Ingle GT, Stevenson VL, Miller DH, Thompson AJ. *Primary progressive multiple sclerosis: a 5-year clinical and MR study*. Brain 2003;126:2528-36.

41. Cottrell D.A, Kremenchutzky M, Rice G. P. A., 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.
42. Yulin Ge, Zohrabian VM, Grossman RI. *Seven-Tesla Magnetic Resonance Imaging. New Vision of Microvascular Abnormalities in Multiple Sclerosis.* Arch Neurol 2008;65:812-816.
43. Leriche H, Aubin ML, Aboulker J. *Cavo-spinal phlebography in myelopathies. Stenoses of internal jugular and azygos veins, venous compressions and thromboses.* Acta Radiol Suppl. 1976;347:415.
44. Tzuladze II. *The selective phlebography of the large tributaries of the vena cava system in the diagnosis of venous circulatory disorders in the spinal complex.* Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko 1999;2:8-13.
45. Schelling, F. *Damaging venous reflux into the skull or spine: relevance to multiple sclerosis.* Med Hypotheses 1986; 21: 141-148.
46. Talbert DG. *Raised venous pressure as a factor in multiple sclerosis.* Med Hypotheses 2008;70:1112-7.
47. Labropoulos N, Borge M, Pierce K, Pappas PJ. *Criteria for defining significant central vein stenosis with duplex ultrasound.* J Vasc Surg. 2007;46:101-7.
48. Zamboni, P. *Iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis.* J R Soc Med 2006; 99: 589-93.
49. Raju S, Hollis K, Neglen P. *Obstructive lesions of the inferior vena cava: clinical features and endovenous treatment.* J Vasc Surg 2006;44: 820.
50. 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.
51. Tremlett HL, Oger J. *Ten years of adverse drug reaction reports for the multiple sclerosis immunomodulatory therapies: a Canadian perspective.* Mult Scler 2008;14:94-105.
52. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. *Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis and prognosis.* Lancet Neurol 2005 May;4(5):281-8.
53. Hansen J, Koeppen B. *Netter's Atlas of Human Physiology.* Amsterdam; Elsevier. 2008.
54. Ursino M, Lodi CA. *A simple mathematical model of the interaction between intracranial*

- pressure and cerebral hemodynamics. J Appl Physiol* 1997; 82:1256-1269
55. Kim J, Thacker NA, Bromiley PA, Jackson A. *Prediction of the jugular venous waveform using a model of CSF dynamics. AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28:983-989
56. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA et al. *Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain* 1999; 122:871-882
57. Fischer JS, Rudick R, Cutter G, Reingold SC. *The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. Mult Scler* 1999; 5:244-250
58. 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. *The severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis is related to altered cerebrospinal fluid dynamics. Funct Neurol.* 2009 Jul-Sep;24(3):133-8
59. Nilsson C, Ståhlberg F, Thomsen C, Henriksen O, Herning M, Owman C. *Circadian variation in human cerebrospinal fluid production measured by magnetic resonance imaging. 1: Am J Physiol* 1992; 262:R20-24
60. Wack D, Dwyer M, Hussein S, Durfee J, Zivadinov R. *Lesion outlining using minimum area contour change. Mult Scler* 2008;14 (Suppl 1):P671:S226-7 (abstract)
61. Huang TY, Chung HW, Chen MY et al. *Supratentorial cerebrospinal fluid production rate in healthy adults: quantification with two-dimensional cine phase-contrast MR imaging with high temporal and spatial resolution. Radiology* 2004; 233:603-608
62. Kallmann, BA, Sauer, J, Schliesser, M, Warmuth-Metz, M, Flachenecker, P, Becker, Dagger, G, Rieckmann, P, Mäurer, M. *Determination of ventricular diameters in multiple sclerosis patients with transcranial sonography (TCS)--a two year follow-up study. M J Neurol* 2004; 251: 30-4.
63. Martola J, Stawiarz L, Fredrikson S, Hillert J, Bergstrom J, Flodmark O, Aspelin P, Kristoffersen Wiberg M. *Rate of ventricular enlargement in multiple sclerosis: a nine-year magnetic resonance imaging follow-up study. Acta Radiol.* 2008 Jun;49(5):570-9.