

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA



FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Anestesiologiche e Radiologiche
Sezione di Chirurgia Generale

tesi di laurea

**Insufficienza Venosa Cronica Cerebrospinale
associata alla Sclerosi Multipla: studio
sperimentale**

Relatore:
Chiar.mo Prof.
Paolo Zamboni

Laureando:
Michele Zuolo

Anno Accademico 2007-2008

Sommario

Background: le vie extracraniche di deflusso venoso nella sclerosi multipla clinicamente definita (CDMS) non sono mai state indagate.

Obiettivo: valutare se le anomalie della circolazione venosa intracerebrale nella SM sono in grado di influire sul decorso clinico della malattia e se le stenosi venose siano la causa o la conseguenza della SM.

Tipologia dello studio: studio casi-controllo sperimentale con correlazione clinico-strumentale.

Contesto: Centro di Malattie Vascolari, Università di Ferrara.

Metodi: 65 pazienti affetti da CDMS e 235 controlli composti, rispettivamente, da soggetti sani (HM-C), soggetti sani di età superiore rispetto ai pazienti CDMS (HA-C), pazienti affetti da altre patologie neurologiche (OND), e controlli di età superiore non affetti da patologie neurologiche ma programmati per la venografia (HAV-C), sono sottoposti in cieco ad un esame Color-Doppler combinato ad alta risoluzione transcranico ed extracranico (TCCS-ECD) volto ad individuare almeno due di cinque parametri dell' anormale deflusso venoso. In accordo con lo screening TCCS-ECD, i pazienti e gli HAV-C saranno ulteriormente sottoposti ad una venografia selettiva del sistema venoso azygos e giugulare con la misurazione della pressione venosa.

Risultati: la CDMS e le anomalie di flusso venoso alla TCCS-ECD presentano un eccezionale grado di associazione (OR 43, 95% CI 29-65, $p < 0.0001$). Successivamente, la venografia ha dimostrato nella CDMS, e non nei controlli, la presenza di gravi stenosi extracraniche multiple, che interessano i più importanti segmenti venosi cerebrospinali; questo configura un quadro di insufficienza venosa cronica cerebrospinale (CCSVI) con quattro differenti patterns di distribuzione delle stenosi e del circolo collaterale. Inoltre, i decorsi del tipo riacutizzazioni-remissioni (SM-RR) e secondario-progressivo (SM-SP) sono associati con patterns della CCSVI significativamente diversi rispetto a quelli della forma primaria-progressiva ($p < 0.0001$). Infine, il gradiente pressorio misurato in corrispondenza delle stenosi venose è lievemente ma significativamente più alto.

Conclusioni: la CDMS è fortemente associata con la CCSVI, un quadro che non era mai stato descritto prima, caratterizzato da una alterazione dell' emodinamica venosa causata da stenosi venose extracraniche multiple di origine sconosciuta. La sede delle ostruzioni venose gioca un ruolo chiave nel determinare il decorso clinico della malattia.

ECD	EchoColor-Doppler.
TCCS	Transcranial color-coded Doppler Sonography
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 venografia
CSA	Area di sezione trasversa della vena giugulare interna
ΔCSA	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

Tabella 1: Glossario venoso e abbreviazioni.

Capitolo 1

La Sclerosi Multipla

1.1 Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) o Sclerosi a Placche [1] rappresenta la patologia demielinizzante acquisita e multifocale, con caratteristica disseminazione spaziale e temporale delle lesioni, più frequente. Per malattia demielinizzante si intende una patologia che vede il suo momento eziopatogenetico in un'alterazione dei meccanismi omeostatici dell'organismo che hanno come secondo target l'attacco della mielina del SNC: si tratta quindi di una malattia che distrugge la mielina normalmente strutturata e viene pertanto anche definita come malattia mielinoclastica.

La mielina è un componente essenziale delle cellule nervose, costituita dalla membrana plasmatica prodotta dagli oligodendrociti, che avvolge a guisa di manicotto l'intero assone a partire dal cono di emergenza. Dal punto di vista biostrutturale la mielina è costituita dal doppio strato lipidico tipico delle membrane biologiche, attraversato da strutture proteiche, lipoproteiche e glicoproteiche che costituiscono gli antigeni della mielina. La sua funzione è trofica, ma soprattutto rappresenta il sistema isolante che permette la conduzione dell'impulso elettrico lungo la fibra nervosa. In alcune zone dell'assone la guaina mielinica si riduce lasciando dei punti scoperti (nodi di Ranvier): è a questo livello che la corrente ionica, che si trasmette elettrotonicamente nelle porzioni mielinizzate dell'assone, si rigenera dando luogo al fenomeno della conduzione saltatoria. Risulta evidente come un'affezione che colpisca e distrugga o alteri la costituzione della mielina, vada ad interferire con la conduzione nervosa dell'assone colpito e quindi determini sintomi e segni neurologici.

1.2 Cenni storici

Santa Lidwina di Schiedam (1380-1433): probabilmente, il primo caso di SM descritto si riferisce alla donna raffigurata nell'incisione su legno riportata in Figura 1.1: Santa Lidwina di Schiedam.



Figura 1.1: Incisione su legno raffigurante Santa Lidwina di Schiedam (1380-1433).

Lidwina visse nel XIV secolo, in Olanda, e testi storici rivelano che era affetta da una malattia disabilitante, con numerosi tratti in comune con la SM. La malattia di Santa Lidwina iniziò all'età di 16 anni, in concomitanza con una caduta, mentre stava pattinando. Da allora in avanti, ella sviluppò una progressiva difficoltà nella deambulazione, cefalea e violenti dolori ai denti. Dall'età di 19 anni, entrambe le gambe erano paralizzate e la sua visione era gravemente compromessa. Nei successivi 34 anni, le condizioni di Lidwina si deteriorarono progressivamente, sebbene con transitori periodi di remissione, fino a quando morì, all'età di 53 anni. I sintomi di Santa Lidwina erano simili a quelli che si osservano comunemente nella SM; lo stesso vale per l'età di insorgenza, la durata ed il decorso della malattia. Tutti questi fattori suggeriscono come sia plausibile una diagnosi postuma di SM, risalendo fino al XIV secolo.

Sir Augustus d'Esté (1794-1848): la seconda testimonianza nota di un caso di SM è riferibile al XIX secolo, e rappresenta la prima descrizione personale di malattia, giunta fino a noi, attraverso il diario di Sir Augustus d'Esté, il nipote illegittimo di Giorgio III di Inghilterra, la cui malattia esordì nel 1822 con una neurite ottica. Sir Augustus d'Esté documentò l'intero decorso dei suoi 26 anni di malattia, diagnosticata come SM, in maniera retrospettiva. L'immagine riportata in Figura 1.2 mostra due estratti del diario: quello superiore è uno stralcio tratto dalle prime pagine del diario, datate 1822, mentre quello inferiore riporta le ultime frasi, datate gennaio 1848. Il marcato peggioramento della calligrafia evidenzia chiaramente come lo scrittore perse, in modo progressivo, il proprio controllo motorio.

In the month of December 1822
I travelled from Glasgow to the
Highlands of Scotland for the purpose
of passing some days with a
Relation for whom I had the
affection of a Son. On my arrival

Saturday January 15. Grieve			
Triede I only walk in my Room	19	$\frac{3}{4}$	
Sunday January 16. Grieve			
to horse walked in my Room this Day 1 Hour & 6 $\frac{1}{2}$ Minutes	66	$\frac{1}{4}$	
During this Week	341	$\frac{2}{4}$	
I walk 6 Hours & 41 $\frac{3}{4}$ Minutes.			

Figura 1.2: Estratti del diario di Sir Augustus d'Esté.

Robert Carswell (1793-1857): il primo importante traguardo verso il riconoscimento della patologia della SM è arrivato con una scoperta da parte di Robert Carswell, un patologo della metà del XIX secolo. Durante l'autopsia di un individuo, Carswell rilevò la presenza di strane lesioni, localizzate a livello del midollo spinale. Ignaro di cosa fossero tali lesioni, egli registrò meticolosamente il loro aspetto macroscopico. L'illustrazione delle lesioni, disegnata a mano dallo stesso patologo, viene riportata in Figura 1.3. Essa compare, assieme al testo descrittivo, nell'atlante di patologia scritto da Carswell e pubblicato nel 1838. All'interno del testo, Carswell descrisse la patologia come: "...un peculiare stato patologico del midollo e del ponte di Varoli, associato all'atrofia delle porzioni scolorite".

Jean Cruveilhier (1791-1874): Jean Cruveilhier fu un importante anatomo-patologo parigino che visse intorno alla metà del XIX secolo. Cruveilhier, così come Robert Carswell, descrisse gli aspetti anatomo-patologici delle lesioni osservate nella SM. Il contributo che Cruveilhier ha portato alla comprensione della SM va ben oltre la sua descrizione degli aspetti anatomo-patologici della SM, in quanto egli fu il primo a fornire una descrizione del decorso clinico di una paziente nella quale più tardi riscontrò quel tipo di lesioni. Cruveilhier descrisse come nel corso degli anni la paziente sviluppò un deficit di forza ingravescente a entrambe le gambe, braccia, spasmi, disfagia, disturbi visivi. In seguito alla comparsa di questi sintomi, egli diagnosticò la presenza di "una

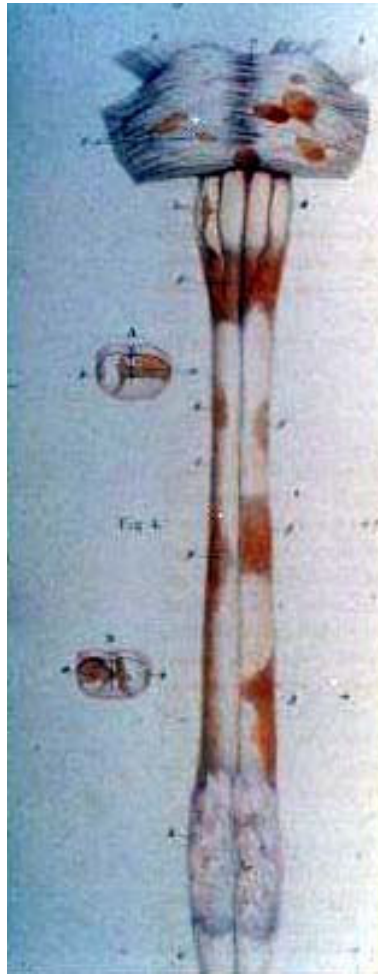


Figura 1.3: Illustrazione delle lesioni disegnata a mano da Robert Carswell

lesione nella porzione più alta del midollo spinale”.

Friedrich von Frerichs (1819-1885): nel 1849, il patologo tedesco Friedrich Theodor von Frerichs compì un importante passo in avanti nella diagnosi della SM. Frerichs, sulla base della descrizione fornita da Cruveilhier, individuò le caratteristiche chiave della malattia e alcuni sintomi specifici. Frerichs, per primo, riconobbe nella remissione una caratteristica tipica della SM. Inoltre, egli descrisse il nistagmo come un sintomo della malattia, sintomo che qualche anno più tardi fu inserito nella famosa triade di Charcot. Inoltre, Frerichs fornì un importante contributo nel descrivere per primo i disturbi mentali della SM, riconoscendo il possibile impatto della malattia sulle funzioni cognitive e sulle funzioni cerebrali superiori.

Eduard Rindfleisch (1836-1908): ulteriori approfondimenti sulla fisiopatologia della SM sono stati forniti da Eduard Rindfleisch, un patologo tedesco del XIX secolo, che analizzò i campioni post-mortem di pazienti SM. Nel 1863, Rindfleisch fornì numerose caratteristiche basilari che aprirono poi la strada alle teorie del coinvolgimento infiammatorio nell'eziologia della SM. Egli notò che - costantemente - in tutti i campioni, un vaso sanguigno era presente al centro di ciascuna lesione. La sua descrizione delle placche viene riportata di seguito. Egli scrisse: *“Se si guardano attentamente le zone della sostanza bianca alterate di recente... si percepisce già ad occhio nudo un puntino rosso o una linea al centro di ciascuna lesione... il lume di un piccolo vaso pieno di sangue ... Ciò ci porta a ricercare quale causa principale della malattia, un'alterazione di singoli vasi e delle loro ramificazioni. Tutti i vasi che decorrono all'interno delle lesioni e quelli che sono localizzati nelle zone immediatamente attigue, che ancora sono indenni, si trovano in uno stato di infiammazione cronica.”* Rindfleisch iniziò a pensare che alla base del processo di demielinizzazione ci fosse uno stato di infiammazione.



Figura 1.4: Jean-Martin Charcot.

Jean-Martin Charcot (1825-1893): Jean-Martin Charcot (rappresentato in Figura 1.4) è stato un eminente neurologo francese del XIX secolo che lavorò all'ospedale Salpêtrière di Parigi. Senza dubbio, Charcot è stato uno dei più importanti protagonisti della storia della SM e i suoi studi costituirono un enorme passo in avanti per una conoscenza più approfondita della SM. La definitiva descrizione clinica della SM è del 1868, anno nel quale Jean Martin Charcot espone, nelle sue "lezioni del martedì", alla Salpêtrière, le correlazioni anatomo-cliniche della malattia. Charcot infatti è stato il primo a porre una correlazione definitiva tra la sintomatologia fino ad allora misteriosa della SM e le sue alterazioni patologiche viste nei campioni post-mortem. Per la prima volta, quasi 40 anni dopo la scoperta delle lesioni, la condizione clinica fu descritta da Charcot come "sclerosi a placche" e la SM riconosciuta come entità distinta di malattia. Il contributo di Charcot si è distinto per lo sviluppo dei criteri diagnostici, che includevano la famosa triade di Charcot (nistagmo, tremore intenzionale e parola scandita) che egli osservò nella sua domestica. Charcot ha fornito anche la prima descrizione istologica completa delle lesioni della SM, soffermandosi su caratteristiche molto importanti delle lesioni, tra cui la perdita della mielina e la proliferazione delle fibre gliali e dei nuclei.

Pierre Marie (1853-1940): Pierre Marie, era il più grande allievo di Charcot. Al tempo dello studio di Marie sulla SM, il quadro patologico e i sintomi clinici erano già noti. Tuttavia, la causa della SM rimaneva ancora un mistero. Le scoperte di Louis Pasteur sui microrganismi e l'immunologia spinsero Marie a rivedere la SM sotto una nuova prospettiva. Nel 1884, Marie compì un ulteriore ed importante passo nella storia della SM, suggerendo per la prima volta che la malattia potesse essere causata da un agente infettivo. Più di un secolo dopo, la causa della SM è ancora sconosciuta ma un elemento infettivo nell'eziologia della SM viene oggi considerato probabile, sottolineando dunque l'importanza del contributo di Marie.

Derek Denny-Brown (1901-1981): il fatto che la demielinizzazione sia presente all'interno delle lesioni dei pazienti affetti da SM era già noto grazie alle ricerche effettuate da Charcot, ma quali fossero gli effetti di tale fenomeno rimase sconosciuto fino al 1944.

Derek Denny-Brown, un professore di Neurologia che lavorava a Harvard, USA, fornì una risposta a tale interrogativo, attraverso esperimenti effettuati su nervi periferici danneggiati. Denny-Brown osservò che quando un nervo danneggiato viene stimolato, esso non è più in grado di condurre l'impulso nervoso fino al muscolo. Egli concluse, quindi, che la demielinizzazione associata alla lesione del nervo era responsabile del blocco di conduzione. La demielinizzazione era, perciò, in grado di bloccare o rallentare la conduzione dell'impulso lungo il nervo. Estrapolando queste osservazioni, effettuate sul nervo periferico, e applicandole nel contesto del SNC in corso di SM, si poteva - quindi - concludere che la demielinizzazione osservata a livello delle

lesioni SM fosse responsabile della compromissione della conduzione nervosa a livello del nervo, all'interno dell'encefalo e del midollo spinale, in modo tale da generare i sintomi e i segni neurologici.

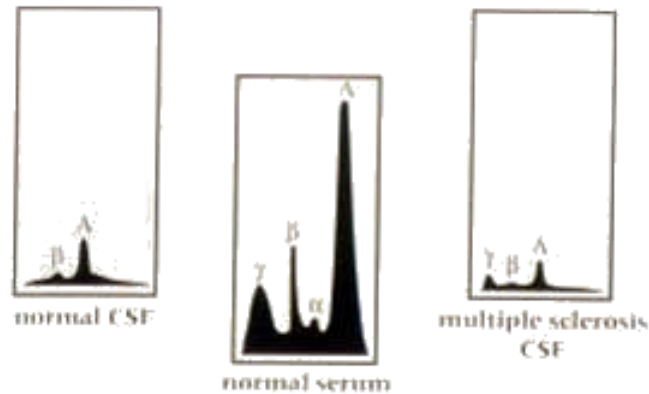


Figura 1.5: Tracciato elettroforetico riscontrato da Kabat.

Elvin A. Kabat (1914-2000): per tutto il XX secolo, la ricerca continuò a indagare su quale fosse l'esatta fisiopatologia della SM, con metodi investigativi che sono divenuti sempre più sofisticati, parallelamente allo sviluppo tecnologico. Nel corso del 1940, il Dr. Elvin A. Kabat esaminò la risposta immunitaria osservata nella SM. Presso il Dipartimento di Neurologia della Columbia University, USA, Kabat utilizzò il metodo dell'elettroforesi, di recente scoperta, per studiare i sieri di pazienti affetti da SM. Kabat confrontò il tracciato elettroforetico delle proteine del liquido cefalo-rachidiano (LCR) con quello del siero di pazienti affetti da SM ed evidenziò che il LCR dei pazienti con SM presentava un aumento relativo delle gamma-globuline. L'immagine in Figura 1.5 riproduce il tracciato elettroforetico riscontrato da Kabat, con un chiaro aumento della banda delle gamma-globuline, presente nel campione dei pazienti affetti da SM. Le ricerche effettuate da Kabat confermarono la natura immunologica della SM, un concetto postulato già dall'inizio del XIX secolo. Le ricerche successive hanno tentato di spiegare il motivo per il quale il sistema immunitario genera questa risposta inappropriata e i potenziali trattamenti si sono focalizzati sul tentativo di sopprimere l'attività immunologica che porta alla demielinizzazione.

Ian R. Young (1932): lo sviluppo di nuove tecniche di immagine, come la tomografia assiale computerizzata (TAC) e la risonanza magnetica nucleare (RMN), hanno permesso di compiere enormi passi in avanti in numerose aree di ricerca in campo medico. La visualizzazione dell'encefalo e del mi-

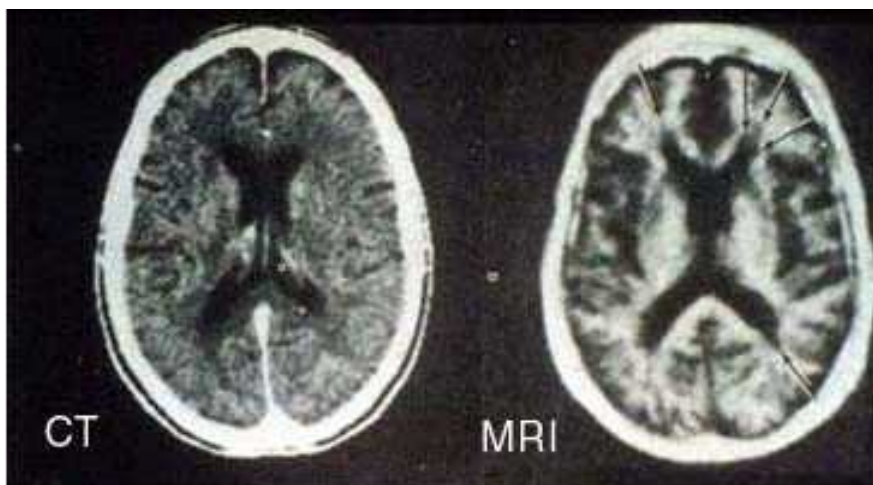


Figura 1.6: Immagini originali che mettono a confronto due differenti tecniche neuroradiologiche - TAC (a sinistra) e RMN (a destra).

dollo spinale o delle lesioni all'interno di queste strutture è stata migliorata drasticamente grazie al contributo di Ian R. Young. Nel 1981, Young pubblicò un articolo che dimostrava l'utilità dell'applicazione della RMN nella diagnosi della SM. In Figura 1.6 sono riportate le immagini originali che mettono a confronto due differenti tecniche neuroradiologiche - TAC (a sinistra) e RMN (a destra). La maggiore sensibilità della RMN è visibile chiaramente: alla RMN si possono evidenziare ben 5 lesioni a livello dell'encefalo che, invece, appare normale alla TAC. Young predisse in modo accurato il valore della RMN in numerosi aspetti della gestione della SM, osservando che: *"... le scansioni di RMN sembrano essere promettenti sia in pazienti che presentano sintomi e segni riferibili all'encefalo che in quelli in cui la malattia sembra confinata esclusivamente al midollo spinale. Tale tecnica può inoltre fornire delle misure per valutare la severità della malattia... e essere utilizzata per monitorare l'efficacia di un trattamento"*.

1.3 Epidemiologia

La SM è la più frequente malattia neurologica tra i giovani adulti, manifestandosi più frequentemente tra i 20 e i 40 anni e rappresentando la causa più comune di invalidità neurologica acquisita in questa fascia di età. Nella nostra area geografica, questa malattia ha una prevalenza di 81,5/100.000 abitanti ed un'incidenza di 4-5 nuovi casi all'anno per 100.000 abitanti [2]. La SM è quindi una malattia comune. Inizia generalmente nella terza o quarta decade di vita, ma può esordire a qualsiasi età. La diffusione della SM non è uniforme nelle diverse aree geografiche: in linea generale, infatti, la prevalenza tende a crescere con l'aumentare della latitudine; infatti la SM è molto diffusa tra le

popolazioni caucasiche europee e nordamericane (prevalenza 30-80/100.000), è molto rara fra gli asiatici (con prevalenze che vanno da 2/100.000 nei paesi dell'Asia Orientale a 5-29/100.000 nei paesi dell'Asia Occidentale) [3] ed è praticamente sconosciuta tra esquimesi e bantù. Questo ha portato in passato a distinguere aree geografiche ad alta prevalenza, come ad esempio la Scandinavia e il Regno Unito ($>30/100.000$) e aree a bassa prevalenza ($<10/100.000$), tra cui le regioni mediterranee, Italia inclusa [2],[4],[5]. Ci sono tuttavia alcune importanti contraddizioni a questa regola, come ad esempio la Sardegna, in cui la prevalenza della malattia è di 140/100.000 abitanti. Nella fascia di età compresa tra i 25 e i 45 anni la prevalenza nel sesso femminile è maggiore ai 200 casi/100.000 abitanti (rapporto femmine/maschi di 2-3/1 a seconda delle casistiche). L'incidenza e la prevalenza appaiono in costante aumento, ma non è ancora chiaro se questa crescita sia da attribuirsi ad un effettivo aumento del rischio o, se in fianco a questo, un ruolo rilevante sia giocato da una diagnosi sempre più precoce, resa possibile da metodiche diagnostiche sempre più sensibili e accurate.

1.4 Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi della SM è tuttora ignota: numerosi dati di ordine epidemiologico, clinico e sperimentale indicano la possibilità che si tratti di una malattia autoimmune scatenata da uno/più agente/i ambientali sconosciuti, in soggetti geneticamente predisposti.

- Dal punto di vista *genetico* è stato evidenziato un aumentato rischio di malattia nei soggetti appartenenti a famiglie di soggetti già colpiti. La suscettibilità a sviluppare la malattia deriverebbe dall'interazione tra vari geni (almeno una trentina), con un lieve contributo individuale. Studi di popolazione hanno evidenziato, nei pazienti caucasici, un'associazione con l'aplotipo DRB1*1501 dell'allele DR2 nel complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) sul braccio corto del cromosoma 6; tale complesso codifica il sistema degli antigeni leucocitari umani (HLA), che presentano gli antigeni ai linfociti T. In altri gruppi etnici, la SM è associata ad altri aplotipi HLA: per es. in Sardegna con il DR4.
- Le differenze nella prevalenza riscontrabili nelle diverse aree geografiche sono in parte riferibili a fattori genetici (tutte le aree di rischio alto e medio sono aree con prevalenza di popolazione caucasica), ma è importante il ruolo di fattori *ambientali*. Studi di popolazione sui migranti hanno dimostrato infatti che se un soggetto proveniente da un'area geografica con un determinato tasso di prevalenza si trasferisce in un'area con un tasso di prevalenza differente, acquisisce il rischio di malattia dell'area di immigrazione solo se vi si trasferisce prima della pubertà (15 anni). Ciò vale sia per coloro che sono passati da una zona ad alto rischio ad una zona a basso rischio, sia per coloro che si sono spostati

in senso inverso. Questi dati enfatizzano la natura esogena della malattia: i fattori ambientali, probabilmente molteplici e comunque ancora non ben identificati, interagirebbero con un individuo geneticamente predisposto durante l'infanzia-adolescenza.

- Tra i fattori ambientali, sono stati sospettati in particolar modo le *infezioni virali e non*. L'osservazione clinica che spesso infezioni virali banali specialmente delle vie aeree superiori si accompagnano a ricadute di malattia supporta l'ipotesi virale. Gli agenti maggiormente implicati sono il virus del morbillo, il virus della parotite ed altri paramyxovirus, gli Herpes virus (in particolare HHV-6 e EBV), i Corona virus e i virus para-influenzali. Altro possibile agente infettivo candidato sarebbe la Chlamydia Pneumoniae. E' importante ricordare, tuttavia, come non sia mai stata dimostrata la trasmissione interumana della malattia e anzi, i conviventi non consanguinei non presentano un aumentato rischio di contrarre la SM. Si ritiene quindi che non vi sia un virus specifico in grado di causare la malattia, ma che un agente infettivo, in particolari circostanze possa scatenare una risposta auto-immunitaria. Altri fattori immunologici amplificherebbero la risposta verso altri antigeni del SNC, provocando la cronicizzazione della malattia; l'effetto non è quindi diretto, ma mediato attraverso il coinvolgimento e la disregolazione del sistema immunitario. Si ipotizzano diversi meccanismi di azione dei virus: a) l'azione diretta del virus, che passata la BEE, si localizza nella cellula ospite dove resta in stato di latenza, riattivandosi saltuariamente in occasioni di depressioni del sistema immunitario, provocando danni alla mielina; b) il mimetismo molecolare, la capacità cioè di linfociti T di reagire simultaneamente con i determinanti antigenici condivisi sia dal virus che dalla mielina.
- Fattori *immunologici*: i dati fondamentali sono stati desunti dagli studi sull'Encefalite Allergica Sperimentale (EAE), che rappresenta il modello sperimentale della SM. Quale che sia la causa iniziale della malattia, l'aspetto fondamentale del meccanismo patogenetico è rappresentato dalla disregolazione autoimmunitaria; i linfociti T autoreattivi nei confronti della mielina guiderebbero il processo infiammatorio con secondario coinvolgimento dei macrofagi e conseguente distruzione della mielina. Le lesioni dell'EAE, così come quelle della SM, si sviluppano attraverso i passi patogenetici fondamentali rappresentati da:
 1. Attivazione dei linfociti T, in particolare CD4+ del fenotipo pro-infiammatorio Th1 e di monociti a livello periferico.
 2. Adesione dei linfociti T alle cellule endoteliali e transmigrazione attraverso la BEE.
 3. Inizio della risposta immune locale nel parenchima del SNC da parte dei linfociti T attivati.

4. Danno della mielina.

L'ipotesi patogenetica è che un insulto immunitario aspecifico (infezione virale?) attivi linfociti T autoreattivi contro antigeni della mielina del SNC; questi, mediante la liberazione di citochine infiammatorie (ad es. $\text{TNF-}\alpha$, $\text{INF-}\gamma$) determinano l'incremento dell'espressione di molecole di adesione della famiglia delle integrine (V-CAM, VLA-4) sulle cellule endoteliali della BEE. Il riconoscimento di queste molecole e il loro legame con le controparti presenti sui linfo-monociti (I-CAM) determinano la liberazione di enzimi litici (metallo-proteasi e gelatinasi) che, scindendo le giunzioni strette endoteliali, determinano la caratteristica alterazione della permeabilità della BEE con conseguente diapedesi delle cellule autoimmunitarie. A livello della sostanza bianca del SNC, cellule microgliali residenti e macrofagi di derivazione ematogena attivati svolgono la funzione di cellule presentanti l'antigene (APC), inducendo la reazione infiammatoria contro la mielina. A questo punto i linfociti T attivati, stimolano i linfociti B a produrre anticorpi solubili (effettori di danno via citotossicità anticorpo dipendente), secernono $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{INF-}\gamma$, liberano fattori del complemento, stimolano i macrofagi a liberare IL-1, $\text{TNF-}\alpha$ ed enzimi proteolitici, ossido nitrico (NO) e radicali liberi dell'ossigeno (ROS); si realizza così il danno al complesso mielina-assone e il conseguente rallentamento-blocco della conduzione nervosa. E', tuttavia, ignoto l'antigene mielinico specifico verso cui è diretta la reazione infiammatoria: molte proteine del SNC sono riconosciute come antigeniche dal sistema immunitario come la proteina basica della mielina (MBP), la proteina proteolipidica (PLP), la proteina S-100, ma nessuna di esse è stata dimostrata essere con certezza l'antigene specifico della SM.

1.5 Aspetti neuropatologici

Le tipiche lesioni della SM sono rappresentate dalle placche multifocali di demielinizzazione, situate nella sostanza bianca del SNC, con particolare interessamento dei nervi ottici, delle aree periventricolari, del corpo calloso, del tronco encefalico, del cervelletto e del midollo spinale. Le placche, che hanno sede perivasale, sono costituite da aree di demielinizzazione con successiva reazione gliale, aventi per lo più forma irregolare e volume che varia da qualche frazione di millimetro a qualche centimetro cubico; colore, margini e consistenza variano col passare del tempo. Le placche più recenti sono rosee, molli e a limite sfumato, quelle di più vecchia data sono dure, grigiastre e a limite netto. E' possibile schematicamente dividere lo sviluppo delle placche in 3 fasi:

- la *placca acuta attiva*, in cui la demielinizzazione è associata a ricchi infiltrati infiammatori accompagnati da edema;

- la *placca cronica attiva*, in cui il processo infiammatorio di lunga durata determina demielinizzazione, preminente alla periferia e gliosi, preminente al centro;
- la *placca cronica silente*, caratterizzata da completa demielinizzazione associata a rarefazione assonale, deplezione oligodendrocitaria e intensa gliosi astrocitaria.

L'elemento più tipico del quadro, e che per primo si sviluppa, è costituito dalla degenerazione delle guaine mieliniche delle fibre nervose comprese nella placca. La mielina dapprima si rigonfia, poi si frammenta. I frammenti vengono quindi via via inglobati da cellule aventi funzioni fagocitarie, in particolare macrofagi e cellule di microglia attivata. Quando il processo degenerativo è giunto in fase avanzata, la colorazione di Luxol per la mielina mostra alcune placche completamente incolori, altre (placche ombra) con una assai tenue colorazione, corrispondenti a sedi di demielinizzazione e successiva parziale remielinizzazione. Il reperto, di importante distruzione mielinica e solo parziale rimaneggiamento assonale prende il nome di "*dissociazione mielino-assonica*". Tuttavia osservazioni più recenti con tecniche immunoistochimiche hanno evidenziato che il danno assonale, presente nelle placche acute, è in realtà precoce e diffuso anche a distanza dalla placca. Gli assoni possono essere deformati, assottigliati, presentare isolati rigonfiamenti (sferoidi), così come vi può essere transezione assonale e degenerazione walleriana. Secondaria al processo di demielinizzazione è la *reazione gliale*. Tale reazione è già evidente nelle placche attive, dove si possono evidenziare elementi reattivi, ipertrofici; gradualmente assumono poi l'aspetto della glia fibrosa. La placca cronica silente ha pertanto l'aspetto di un'area cicatriziale.

Per quanto riguarda gli oligodendrociti, questi sono depleti o ridotti in numero al centro della placca; si ritiene che sia questo un tentativo di ricostruzione della mielina da parte di oligodendrociti residenti in situ, che almeno inizialmente possono condurre a una parziale remielinizzazione (placca ombra).

Costante e spesso imponente è l'interessamento dei vasi sanguigni intorno alle placche, alla loro periferia e al loro interno. Si riscontrano spesso iperemia congestizia ed edema perivascolare, ispessimento delle pareti per infiltrati parietali e fenomeni trombotici.

1.6 Fisiopatologia

Il danno mielinico determina perdita di supporto trofico, nonché della conduzione saltatoria con conseguente blocco di conduzione (corrispondente a perdita della funzione) o rallentamento dell'impulso nervoso, che procede per propagazione continua o cortocircuito nelle aree denudate dell'assone. Nelle fasi iniziali di malattia si assiste ad un recupero del deficit neurologico, legato senza dubbio alla risoluzione dell'infiammazione e dell'edema lesionale, ma anche alla riorganizzazione funzionale dell'assone e alla riemilizzazione.

Solo nelle fasi più tardive della malattia si assiste alla lenta, inesorabile instaurazione di sintomi o segni clinici irreversibili. Ciò sembrerebbe dovuto al ripetersi del danno infiammatorio, con esaurimento delle capacità di riemilizzazione e blocco di conduzione della fibra colpita; contemporaneamente, gli assoni cronicamente demielinizzati, verrebbero esposti ad un sovraccarico metabolico che renderebbe l'assone più vulnerabile e senescente: sono questi i presupposti del così detto “danno assonale”.

1.7 Aspetti clinici

La SM rappresenta una malattia altamente imprevedibile, sia per decorso clinico sia per prognosi, ed è caratterizzata da un corredo sintomatologico altamente proteiforme: è infatti facilmente intuibile come una malattia multifocale della sostanza bianca del SNC possa colpire qualsiasi tipo di sistema funzionale e manifestare pertanto segni e sintomi corrispondenti alle diverse aree colpite. Caratteristica fondamentale di questa malattia è la estrema variabilità focale, temporale e spaziale con cui essa si manifesta. A causa di questa estrema variabilità, nella gestione dei pazienti con SM risulta molto importante un'esatta valutazione dello stato clinico al momento della visita per valutare l'eventuale presenza di una riacutizzazione, o per valutare l'eventuale progressione della malattia. Proprio per questo motivo, per valutare nel modo più oggettivo lo stato del paziente, viene utilizzata la Expanded Disability Status Scale (EDSS) di Kurtzke: essa si basa sulla valutazione del deficit nei vari sistemi funzionali neurologici ed è costituita da una scala numerica che va da 0 a 10: al valore 0 corrisponde l'assenza di segni o sintomi, al 10 il decesso per SM.

Le principali manifestazioni neurologiche all'esordio sono rappresentate da:

ipostenia ad uno o più arti	30%
neurite ottica	22%
parestesie o disestesie	18%
sintomi cerebellari (atassia)	15%
diplopia, vertigini o disturbi della minzione	10%
manifestazioni parossistiche o psichiche	5%

1.7.1 Deficit dei sistemi funzionali neurologici.

- Funzioni visive: le anomalie del sistema visivo sono assai frequenti, potendo, in molti casi rappresentare l'unico sintomo all'esordio. Solitamente la regressione di tale sintomatologia è pressochè completa. Il paziente lamenta tipicamente una sensazione di calo del visus che si sviluppa in alcuni giorni, con sensazione di vedere “appannato”, “attraverso una tendina” o un “vetro smerigliato”: questa condizione è spesso legata ad un interessamento del nervo ottico denominato *neurite ottica retrobulbare (NOR)*. Questi pazienti possono sviluppare un temporaneo calo

del visus, in seguito a sforzo fisico o aumento della temperatura corporea (*fenomeno di Uhthoff*). Le anomalie pupillari, solitamente non molto frequenti, possono arrivare a configurare il quardo dell'*hippus*, caratterizzato dal ritmico alternarsi di contrazioni e dilatazioni della pupilla.

- Funzioni piramidali: il sistema piramidale rappresenta il sistema funzionale maggiormente interessato in corso di SM. La manifestazione più tipica è l'*ipostenia*, che, a seconda del distretto interessato, può manifestarsi con monoparesi, emiparesi (fino all'emiplegia) o para-paresi (fino alla paraplegia). Spesso, anche in assenza di sintomatologia clinica evidente, sono riscontrabili i segni tipici di interessamento del sistema piramidale: iperreflessia, segno di Babinski, assenza dei riflessi addominali, mioclono del piede e della rotula. La *spasticità*, legata all'aumento del tono muscolare da lesione delle vie cortico-spinali è un sintomo molto frequente, di intensità variabile. Può manifestarsi sia in flessione, sia in estensione: in quest'ultimo caso, quando colpisce l'arto inferiore, può fungere da "stampella" naturale e rendere pertanto più agevole la deambulazione. La spasticità, oltre ad interferire con il fisiologico movimento degli arti, se grave e non trattata può rendere problematico il mantenimento della posizione seduta ed infine condurre alterazioni tendinee con anchilosi delle articolazioni interessate. La *fatica* è uno dei sintomi più comuni nella SM, interessando circa l'85% dei pazienti ed è uno dei sintomi più disabilitanti. Si può definire come senso opprimente di stanchezza, mancanza di energia e sensazione di spossatezza esagerata rispetto all'effettivo livello di attività esercitato. Può comparire in qualsiasi stadio della malattia e non è strettamente correlata con la disabilità e la compromissione delle funzioni piramidali. Meccanismi diversi influiscono su questo sintomo: una scarsa qualità del sonno, legata alla nicturia, agli spasmi notturni o al dolore, l'uso di farmaci, soprattutto β -interferon e antispastici, la depressione. E' molto importante non sottovalutare il sintomo fatica, che può anche rappresentare l'unico segno di riacutizzazione della malattia, che correla con la comparsa di nuove, ampie lesioni diversamente asintomatiche.
- Funzioni cerebellari: i peduncoli cerebellari e il cervelletto rappresentano sedi tipiche per lo sviluppo di placche di demielinizzazione; infatti, sin dai tempi di Charcot, erano noti i sintomi di interessamento cerebellare che venivano riassunti nella classica *triade*: nistagmo, tremore intenzionale, parola scandita. Il sintomo maggiormente frequente è l'*atassia*, statica e dinamica, che nelle forme più gravi interessa anche gli arti inferiori e il tronco: nelle forme avanzate di malattia è caratteristica l'andatura atasso-spastica, per coinvolgimento contemporaneo del sistema piramidale e cerebellare. L'associazione di tremore intenzionale, parola scandita, nistagmo e spasticità prende il nome di *tetrate di*

Charcot-Vulpian. Inoltre sono spesso presenti dismetria ed adiadococinesia agli arti superiori e soprattutto tremore intenzionale, con oscillazioni di grande ampiezza, che influenzano negativamente la normale gestualità del paziente.

- Funzioni del tronco encefalico: le anomalie da danno troncale includono, oltre che segni di interessamento delle vie lunghe ascendenti e discendenti, l'interessamento dei nervi cranici lungo la porzione in cui essi dall'emergenza nucleare attraversano la sostanza bianca del tronco per raggiungere il punto di emergenza dal tronco stesso. Un sintomo molto tipico è la *diplopia*, per interessamento dei nervi dell'oculomotricità ed in particolare dell'abducente; viene infatti descritta come caratteristica peculiare della SM l'*oftalmoplegia internucleare*, caratterizzata da deficit dell'adduzione nell'occhio omolaterale al fascicolo leso e da nistagmo. Le anomalie dei movimenti oculari spontanei si riassumono nel caratteristico *nistagmo pendolare*, cioè caratterizzato da due fasi di uguale velocità, con l'assenza di una chiara direzionalità: esso può essere orizzontale, verticale, rotatorio o misto. Spesso i pazienti con nistagmo pendolare lamentano la sensazione di vedere muovere l'ambiente circostante (*oscillopsia*). Altro segno caratteristico è la *paralisi faciale*, spesso di tipo periferico, insorgente talora all'esordio di malattia. Molto tipico, infine, l'interessamento del *sistema vestibolare* che si manifesta con alterazioni dell'equilibrio alla stazione eretta e alla deambulazione.
- Funzioni sensitive: le anomalie della sensibilità sono molto caratteristiche; le più frequenti sono legate al danno delle *vie lemniscali* lungo il midollo con manifestazioni parestesiche agli arti inferiori. Un sintomo caratteristico è rappresentato dal *segno di Lhermitte*, caratterizzato da una sensazione di scossa elettrica che si propaga lungo la colonna agli arti inferiori e, talora, agli arti superiori, scatenata dai movimenti di flessione-estensione della colonna cervicale: esso è indice di danno dei cordoni posteriori a livello cervicale.
- Funzioni sfinteriche e viscerali: approssimativamente il 90% dei pazienti con SM accusa disfunzioni sfinteriche urinarie o fecali o disfunzioni sessuali nel corso della sua storia clinica. La disfunzione sfinterica o sessuale è correlata all'interruzione delle vie discendenti di controllo che vanno dai centri encefalici a quelli sacrali del midollo: la lesione di queste vie discendenti determina una perdita dell'inibizione sui centri sacrali che assumono piena autonomia nella regolazione dei riflessi sfinterici, soprattutto urinari. La manifestazione più tipica è rappresentata dalla *instabilità o iperreflessia detrusoriale*: il riempimento anche a bassi volumi della vescica provoca instabilità della parete vescicale con conseguente contrazione detrusoriale. I pazienti avvertono tale anomalia come *urgenza minzionale*, talora associata ad una vera e propria incon-

tinenza da urgenza e a spasmi dolorosi della vescica. Altre alterazioni urologiche includono la *dissinergia vescico-sfinterica*, che determina una incoordinata contrazione detrusoriale simultanea ad una contrazione dello sfintere uretrale, con conseguente difficoltà dello svuotamento. Nelle forme più severe e più datate di malattia i pazienti possono andare incontro ad *areflessia detrusoriale* associata ad un incremento del volume residuo post-minzionale e a una difficoltà nello svuotamento: ciò può comportare un incremento delle pressioni endovesicali con un aumentato rischio di infezioni delle basse vie urinarie, calcolosi, ma soprattutto infezioni delle alte vie urinarie con rischio di ureteroidronefrosi, che non raramente rappresenta una importante fonte di sepsi e quindi una causa di morte. I *problemi sessuali* sono altrettanto comuni. Nell'uomo sono tipici il deficit di erezione, l'aumento della soglia di percezione dello stimolo sensitivo durante l'atto sessuale ed in ultimo ipo-anorgasmia ed alterazioni dell'eiaculazione, in particolare eiaculazione retrograda. Nella donna spesso si possono incontrare disestesie dell'area perineale, riduzione della sensibilità perineale ed anorgasmia. I *disturbi del tratto intestinale* sono rappresentati dalla stipsi ed in minor misura da diarrea e incontinenza. La costipazione può essere correlata a numerosi fattori: in particolare si nota una riduzione del *riflesso gastrocolico*, che normalmente si evidenzia con uno stimolo alla defecazione in seguito ad un pasto, soprattutto se ricco di fibre carnee e grassi; altri fattori implicati includono la riduzione del torchio addominale e la spasticità della muscolatura pelvica.

- Funzioni mentali: le manifestazioni da interessamento delle funzioni superiori sono molto frequenti. Si calcola che circa il 50% dei pazienti accusi, nel corso della malattia, un progressivo declino cognitivo. Una demenza grave si manifesta in circa il 20% dei pazienti: le manifestazioni più tipiche sono quelle della demenza sottocorticale, con perdita della memoria di fissazione e, quindi, a lungo termine, del mantenimento dell'attenzione e della fluenza verbale. In altri casi si può evidenziare il quadro psico-cognitivo della demenza da interessamento prefrontale tipicamente caratterizzata da uno stato di euforia, inappropriato allo stato di malattia, con indifferenza per l'evento morboso: Charcot definì questo atteggiamento "stupida indifferenza". Dal punto di vista psichico è molto frequente lo sviluppo di disturbi del tono affettivo e di una vera e propria depressione. La prevalenza del disturbo depressivo nei pazienti con SM è stimata intorno al 60%; vi è inoltre un aumento del rischio di suicidio, pari a circa 15 volte la popolazione normale.
- Altre funzioni: con questa dicitura si identifica qualsiasi altro sintomo o segno correlato alla SM. Essi comprendono:
 1. i disturbi parossistici: si caratterizzano per l'insorgenza improvvi-

- sa, la breve durata (alcuni minuti al massimo) ed il ripetersi del sintomo con le stesse caratteristiche a breve distanza di tempo;
2. le manifestazioni epilettiche: sono rappresentate da crisi epilettiche parziali, in particolare motorie, con o senza secondaria generalizzazione.

1.8 Varianti cliniche e prognosi

La SM è frequentemente caratterizzata da attacchi distinti (detti anche riacutizzazioni, *poussées*, *recidive*, *relapse*, *esacerbazioni*, *ricadute*).

Questi attacchi si osservano quando compaiono nuovi sintomi neurologici (che perdurino per almeno 24 ore) o quando sintomi preesistenti peggiorino in modo evidente, dopo essere stati sostanzialmente stabili per almeno un mese. E' necessario fare una prima distinzione tra CIS (*Clinically Isolated Syndrome*) e CDMS (*Clinically Defined Multiple Sclerosis*).

Per sindrome clinicamente isolata (CIS) si intende la comparsa di un episodio neurologico (sintomo o segno), che duri almeno 24 ore e che sia compatibile con una malattia demielinizante del sistema nervoso centrale. Una persona con una CIS può quindi avere un solo singolo sintomo neurologico (per esempio una neurite ottica retrobulbare, oppure un deficit di forza all'emilato sinistro), causato da una singola lesione, o più segni o sintomi neurologici contemporaneamente, causati da più lesioni cerebrali. Nel primo caso si parla di *CIS monofocale*, nel secondo di *CIS multifocale*. I soggetti con una CIS non svilupperanno necessariamente la SM clinicamente definita (CDMS, *Clinically Defined Multiple Sclerosis*). Tale rischio, infatti, dipende da molteplici fattori come il tipo di CIS (la forma multifocale ha un rischio di conversione maggiore), dal numero di lesioni alla RM dell'encefalo e del midollo spinale, al tipo di lesioni ed alla loro sede.

Alcuni recenti studi internazionali hanno chiaramente documentato come una diagnosi e un trattamento precoci possano ridurre, anche notevolmente, il rischio di sviluppo di una SM clinicamente definita.

Questa, nella forma più tipica, si presenta con attacchi clinici acuti seguiti da regressione sintomatologica parziale o totale e dall'assenza di progressione della disabilità durante i periodi intercritici; questa forma, che è definita a *riacutizzazioni e remissioni (SM-RR)*, rappresenta l'80% dei nuovi casi, nonché circa il 45% in termini di prevalenza. Per attacco di malattia si intende lo sviluppo di nuovi o il riacutizzarsi di vecchi sintomi o segni neurologici della durata di almeno 24 ore, non associato a febbre, infezioni o altre malattie intercorrenti. Sebbene non sempre identificabili, esistono alcuni fattori di rischio per lo sviluppo di nuovi attacchi di malattia: questi sono essenzialmente rappresentati dalle infezioni, in particolari quelle virali delle prime vie aeree. Una percentuale significativa (circa il 50%) di soggetti con forma classica di SM-RR progredisce, nei 10 anni successivi alla diagnosi, verso una forma di malattia *secondariamente progressiva (SM-SP)*, che rappresenta il 35% in ter-

mini di prevalenza. Essa è caratterizzata da una progressione continua della malattia, con o senza sovrapposizione di riacutizzazioni, dopo una fase di malattia descrivibile come SM-RR.

La forma *primitivamente progressiva* (SM-PP) rappresenta circa il 10% delle forme e si caratterizza per l'esordio subdolo e il decorso progressivo, solitamente lento, ab inizio.

L'ultima variante (10%) è rappresentata dalla forma *progressiva con riacutizzazioni* (SM-PR), assimilabile per caratteristiche cliniche alla forma secondariamente progressiva, ma con decorso progressivo ab inizio.

Dal punto di vista della severità clinica, si riconosce nell'ambito della SM-RR, la variante *benigna* (10% dei casi), che viene definita come quella forma che a 15 anni dall'esordio ha determinato solo una minima disabilità del paziente (non superiore a 3 della scala EDSS di Kurtzke). Esistono poi rare forme *maligne* (5%) con decorso rapidamente progressivo ed inabilità completa nel giro di poche settimane o mesi. La maggior parte dei pazienti presenta pertanto una gravità intermedia tra questi due estremi.

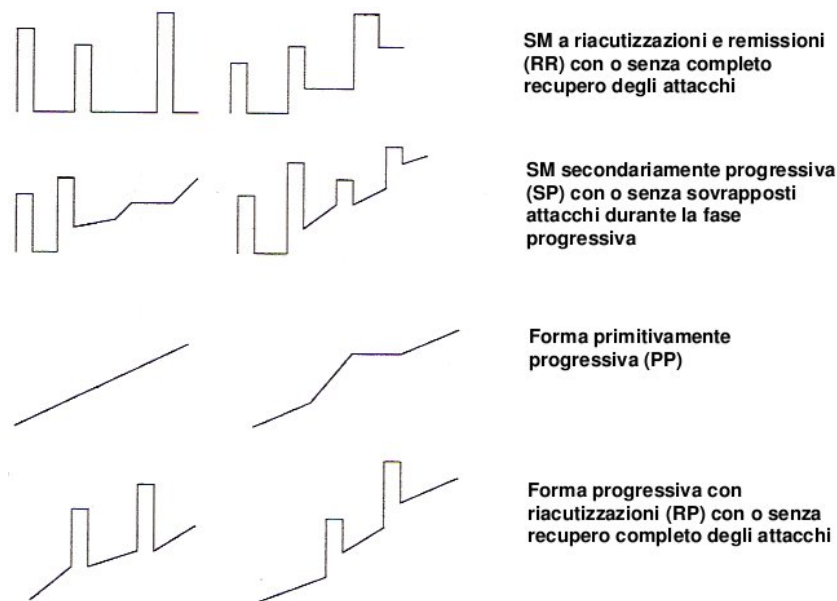


Figura 1.7: Andamento della disabilità (EDSS) nelle varie forme cliniche di Sclerosi Multipla.

La *prognosi* del paziente all'esordio della malattia è incerta; tuttavia alcune caratteristiche sembrano essere legate ad una prognosi migliore: esordio giovanile, sintomi monofocali ed interessamento sensitivo o del nervo ottico; al contrario un esordio tardivo, plurisintomatico e con precoce interessamento cerebellare o piramidale correla con una prognosi peggiore. Il sesso maschile, sembra predittivo di prognosi sfavorevole. Invece un recupero completo della sintomatologia ed un tempo intercorrente elevato tra i primi 2 attacchi sono

indici prognostici favorevoli. Importante risulterebbe anche l'evoluzione della malattia nei primi 5 anni: sia un'elevata frequenza di ricadute che una disabilità maggiore di 2 all'EDSS sono associate ad una prognosi peggiore. Dal punto di vista della disabilità clinica si calcola che a 10 anni dall'esordio, circa il 30% dei pazienti presenti una disabilità moderata-grave, che influenza in modo cospicuo le normali attività quotidiane. Dopo che la malattia ha presentato caratteristiche di tipo progressivo, si calcola che nei 5 anni successivi il 75% dei pazienti sia ancora in grado di deambulare, mentre questa percentuale scende al 40% dopo 15 anni.

1.9 Diagnosi

La SM è una malattia multifocale del SNC, caratterizzata da molte lesioni asintomatiche; i criteri diagnostici continuano ad evolvere, man mano che migliora la comprensione dei meccanismi patogenetici in rapporto all'evoluzione delle tecniche diagnostiche.

Nei casi più semplici la diagnosi può essere essenzialmente clinica, ad esempio quando l'esame neurologico evidenzia sintomi o segni di interessamento di almeno due sedi del SNC (disseminazione spaziale) in un individuo con una storia di almeno due episodi di deficit neurologici focali tipici di SM (disseminazione temporale); si preferisce tuttavia avere una conferma del sospetto con una RM dell'encefalo patologica e un esame del liquor.

1.9.1 Risonanza Magnetica (RM)

I criteri diagnostici indicati nel 2001 dalla Multiple Sclerosis International Federation (criteri di McDonald), sono stati rivisti nel 2005 [6]. I nuovi criteri incorporano le recenti acquisizioni di RM, definendo come questo esame debba essere alterato per dimostrare la disseminazione sia spaziale sia temporale delle lesioni.

Criteri diagnostici di McDonald (2005):

Criteri di disseminazione spaziale (devono essere soddisfatti 3 criteri su 4 dei seguenti):

1. una lesione che assume gadolinio oppure almeno 9 lesioni iperintense in T2.
2. una o più lesioni sotto-tentoriali.
3. una o più lesioni juxta-corticali
4. tre o più lesioni periventricolari.

Criteri di disseminazione temporale (deve essere soddisfatto almeno 1 dei seguenti):

1. alla RM encefalo eseguita alla distanza di almeno 3 mesi dal primo episodio clinico, almeno una lesione che assuma gadolinio.
2. dimostrare, in qualsiasi momento, una nuova lesione iperintensa in T2 rispetto a una RM encefalo di riferimento fatta almeno 30 giorni dopo l'evento clinico iniziale.

Applicando tali criteri si hanno valutazioni diagnostiche più rapide, caratterizzate da buona sensibilità, specificità e accuratezza; il risultato finale di una valutazione può essere:

- SM
- non SM
- SM possibile

Alla RM, un soggetto con SM presenta multiple caratteristiche alterazioni di segnale nell'ambito della sostanza bianca del SNC, che appaiono iperintense nelle sequenze T2 pesate e iso-ipointense nelle sequenze T1. Inoltre l'utilizzo di mezzo contrasto paramagnetico (gadolinio) può mettere in evidenza nelle immagini T1 pesate delle aree di impregnazione contrastografica che rappresentano lesioni acute, caratterizzate da alterazione della barriera ematoencefalica ed intensa flogosi. Tuttavia queste aree di alterato segnale, sebbene caratteristiche, non sono patognomoniche di SM, potendosi riscontrare in altre patologie vascolari, infiammatorie e mielinoclastiche, dato da cui discende l'importanza di un'ampia diagnosi differenziale. Inoltre i criteri di McDonald hanno indicato come le iperintensità in T2 debbano avere particolare numero, caratteristiche (ovalari, maggiori di 3 mm^2) e distribuzione per essere compatibili con la *disseminazione spaziale* delle lesioni tipica della SM. Infine, sempre i criteri di McDonald, hanno promosso la RM encefalo-spinale, conferendole la dignità di dimostrare una eventuale *disseminazione temporale* delle lesioni, aspetto finora riservato solo alla valutazione neurologica. In pratica la ripetizione seriata della RM dell'encefalo, con un intervallo di tempo adeguato, può evidenziare la comparsa di nuove lesioni, sottese al processo demielinizzante infiammatorio. Si ribadisce ulteriormente che la diagnosi di SM può essere fatta solo se:

1. esistono segni/sintomi congrui con la malattia
2. le lesioni sono disseminate spazialmente
3. le lesioni sono disseminate temporalmente
4. non esiste spiegazione migliore alternativa alla SM ("*no better explanation*").

1.9.2 Esame del liquor

Alterazioni liquorali che confermano la natura infiammatoria-disimmune delle lesioni:

1. alterazioni delle immunoglobuline IgG, espresse da
 - bande oligoclonali IgG all'isoelettrofocusing
 - elevato IgG index (indice di Link)
2. pleiocitosi linfocitaria ($<50 \text{ cell/mm}^3$)

Le alterazioni riscontrabili all'esame del liquido cefalorachidiano sono una modesta pleiocitosi linfo-monocitaria (comunque inferiore a 50 cell/mm^2), l'incremento modesto della proteinorachia (solitamente $<100 \text{ mg/dl}$), in particolare delle immunoglobuline, con un rapporto gammaglobuline liquorali/gammaglobuline sieriche aumentato (IgG index o indice di Link), alterazione presente nel 70% dei pazienti con SM. L'elemento più caratteristico è comunque rappresentato dalla presenza di bande oligoclonali IgG in regione gamma all'elettroforesi o immunoisoelettrofocusing del liquor. Questa alterazione è presente in circa il 90% dei pazienti con SM, ma tuttavia essa è riscontrabile anche in altre affezioni del SNC, in particolare infiammatorie: essa è indice di attivazione del sistema immunitario nevrassiale, con sintesi intratecale di anticorpi.

1.10 Terapia

Fino a pochi anni fa, la terapia della SM era limitata alle terapie “*sintomatiche*” utilizzate per contrastare i deficit neurologici causati dalla malattia; attualmente sono a disposizione alcune terapie che possono incidere sul decorso clinico della malattia e sono definite pertanto “*terapie modificanti il decorso di malattia (DMA)*”.

Trattandosi di una patologia infiammatoria nella quale l'autoimmunità svolge un ruolo notevole, gli “agenti modificanti il decorso della malattia” sono farmaci di tipo immunomodulante; ad essi si aggiungono i più classici farmaci immunosoppressori [7].

1.10.1 Farmaci immunomodulanti

- Interferone β (IFN- β): gli interferoni sono una classe di glicoproteine ad azione antivirale, prodotte da cellule del sistema ematopoietico; nella SM trovano applicazione i β -interferoni, prodotti da leucociti e fibroblasti. Questa citochina, che è prodotta con la tecnologia del DNA-ricombinante, ha dimostrato efficacia nel ridurre il rischio di sviluppo di nuovi attacchi di malattia nella SM-RR. Sebbene il suo esatto meccanismo d'azione sia tuttora sconosciuto, è verosimile che esso espliciti

un'azione modulante sul sistema immunitario a livello periferico, riducendone l'attivazione in seguito a stimoli aspecifici. Ad oggi esistono tre preparazioni commerciali, somministrate per via intramuscolare o sottocutanea; le prime due formulazioni (IFN- β 1a) corrispondono al IFN- β naturale, la terza (IFN- β 1b) si differenzia per alcune piccole modifiche di struttura e la conseguente minor attività biologica (in rapporto di 1:8):

-Avonex (IFN- β 1a): i.m., 1 volta alla settimana.

-Rebif (IFN- β 1a): s.c., 3 volte alla settimana.

-Betaferon (IFN- β 1b): s.c., a giorni alterni.

L'efficacia degli IFN- β consiste, nelle forme RR, nella riduzione del 30-40% del rischio di ricadute e nella lieve, ma significativa riduzione della progressione di malattia valutata all'EDSS; parallelamente alla RM dell'encefalo si riduce il numero di nuove lesioni attive. Gli effetti collaterali includono la sindrome pseudo-influenzale con febbre, artromialgie e spossatezza nelle ore seguenti la somministrazione del farmaco (tuttavia tale effetto collaterale tende spontaneamente a scomparire dopo i primi 2-3 mesi di terapia); può svilupparsi astenia depressione del tono dell'umore, incremento transitorio degli enzimi epatici, leucopenia. Il 10-30% dei pazienti sviluppa purtroppo, entro un anno dall'inizio del trattamento, anticorpi neutralizzanti anti-interferone (NABs). Si ritiene che la presenza di NABs ad alto titolo riduca l'efficacia clinica degli IFN- β .

- *Glatiramer acetato (GA) o copolimero-1*: è un tetrapeptide scoperto in corso di sperimentazione sull'EAE, che ha dimostrato, nelle forme RR, un'efficacia nel ridurre gli attacchi nell'ordine di quella dell'IFN- β . Viene somministrato per via s.c. e presenta effetti collaterali limitati (reazioni cutanee e dolore in sede di iniezione).
- *Anticorpi monoclonali*: la ricerca si sta soffermando su terapie alternative quali il natalizumab (anticorpo monoclonale diretto contro l'integrina β -1, detta VLA-4); tale agente dovrebbe bloccare l'adesione dei linfociti alla parete dei vasi sanguigni, limitando il loro ingresso nel SNC.

1.10.2 Farmaci immunosoppressori

- *Mitoxantrone*: derivato antraciclinico ad effetto antiproliferativo e proapoptotico sulle cellule immunocompetenti. Viene utilizzato per il trattamento di SM-SP e di SM-RR con elevata attività di malattia e rapido deterioramento clinico. Si utilizza per via endovenosa; determina riduzione degli attacchi, della progressione all'EDSS e riduzione dell'attività alla RM. Discretamente tollerato, gli effetti collaterali sono una leucopenia prevedibile e reversibile, nausea, alopecia (lieve), disor-

dini mestruali fino all'amenorrea, talora non reversibile. Il limite più importante è la cardiotoxicità dose cumulativa-dipendente.

- *Azatioprina*: il razionale di tale terapia sta nel suo effetto immunosoppressore; si pratica solitamente nelle forme a carattere progressivo. I rischi sono connessi all'immunosoppressione prolungata, alla possibile pancitopenia, alle alterazioni epatiche.
- *Metotrexate*: il suo utilizzo ed i suoi rischi sono analoghi a quelli descritti per l'azatioprina; tuttavia esso è maggiormente tollerato. Esso può essere eventualmente associato alla terapia con IFN- β nelle forme gravi e rapidamente progressive.
- *Ciclofosfamide*: sono indicati dei cicli mensili per via endovenosa in quei pazienti con forme SP, scarsamente rispondenti ai trattamenti convenzionali. I maggiori effetti collaterali sono rappresentati da mielosoppressione con pancitopenia, immunosoppressione marcata con rischio di infezioni, anche opportunistiche, alopecia e infertilità.

1.10.3 Terapia sintomatica

Bolo steroideo: la terapia con steroidi ad alto dosaggio (metilprednisolone 1 gr/die per via e.v. per 5-10 giorni, seguito da un trattamento a scalare per o.s.) è esclusivamente indicata in caso di attacco di malattia. La sua efficacia si basa infatti probabilmente sull'attività antiedemigena e antinfiammatoria, piuttosto che immunosoppressiva. Tale trattamento modifica positivamente l'evento acuto, riducendo durata e gravità della sintomatologia. Gli effetti collaterali includono sensazione metallica in bocca, epigastralgie, ritenzione idrica, ipertensione, iperglicemia, bradicardia, aumentata suscettibilità alle infezioni, dismenorrea, insonnia, umore depresso o euforia, agitazione. Solitamente questi effetti collaterali regrediscono alla sospensione del trattamento.

Capitolo 2

Anatomia, Fisiologia ed Emodinamica del circolo venoso cerebrale

2.1 Anatomia

Il circolo venoso cerebrale [8] è principalmente composto dai seni venosi durali e dalle vene cerebrali. Il deflusso venoso dagli emisferi cerebrali 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.

2.1.1 Seni venosi della dura madre

I seni venosi durali [9],[10] 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

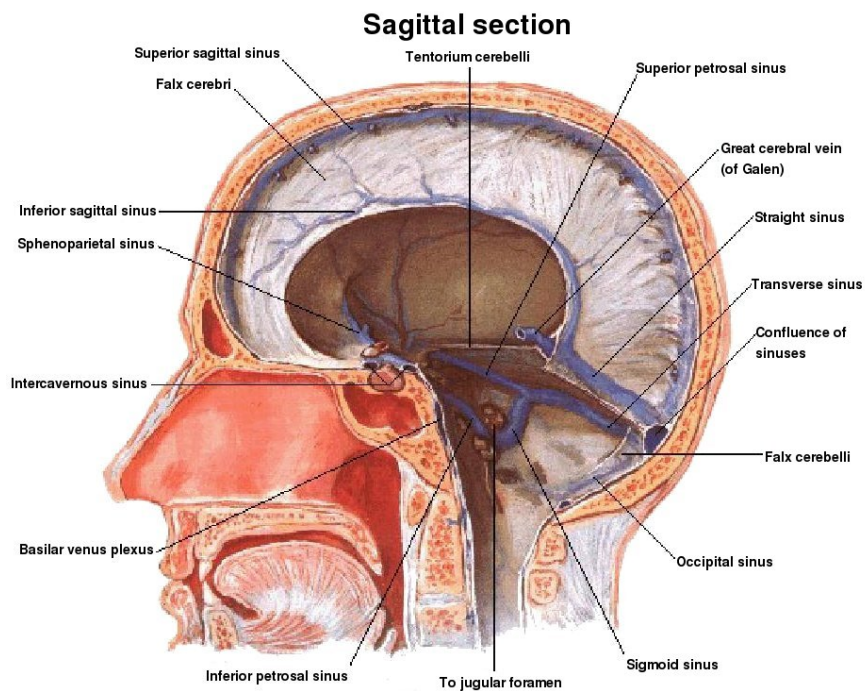


Figura 2.1: Seni venosi della dura madre: sezione sagittale.

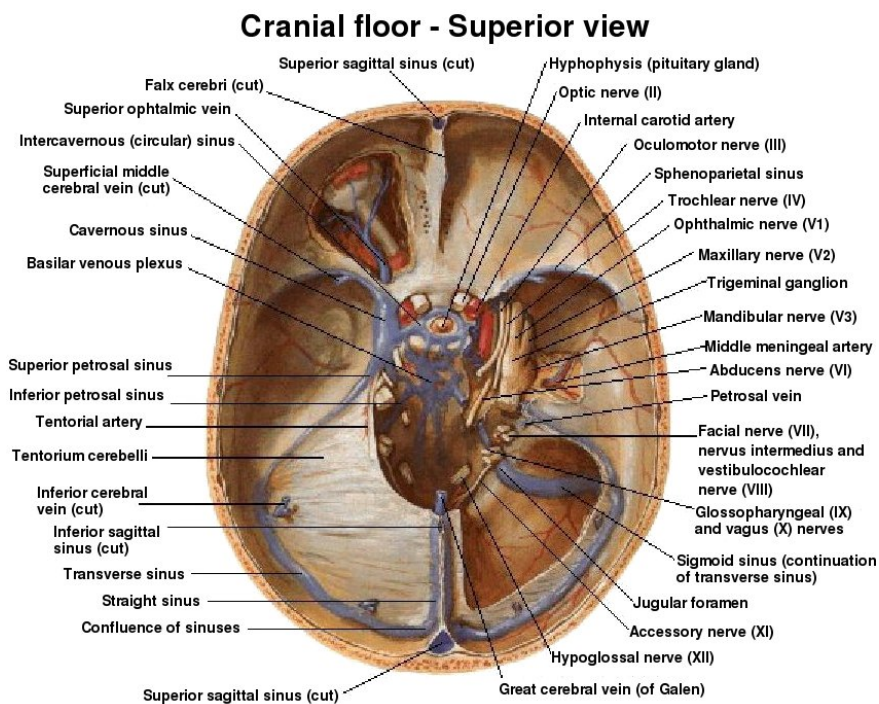


Figura 2.2: Seni venosi della dura madre: sezione orizzontale, vista dall'alto.

la 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.

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.

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.

2.1.2 Vene della fossa cranica posteriore

Le vene della fossa cranica posteriore [10],[11], 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.

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 lingua 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

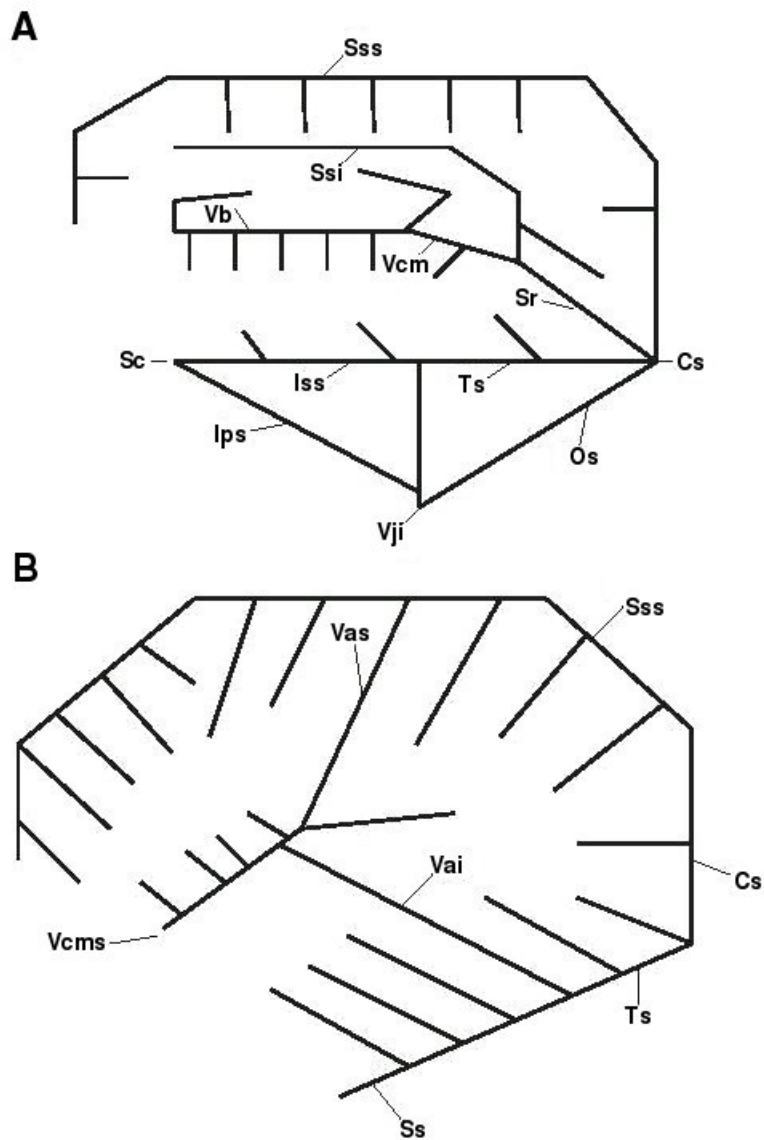


Figura 2.3: Disegno schematico: (A) Sistema venoso cerebrale. (B) Anastomosi venose cerebrali. Legenda: Cs, confluyente dei seni; Ips, seno petroso inferiore; Iss, seno sagittale inferiore; Sc, seno cavernoso; Os, seno occipitale; Ss, seno sigmoideo; Sss, seno sagittale superiore; Ts, seno trasverso; Vai, vena anastomotica inferiore (di Labbé); Vas, vena anastomotica superiore (di Trolard); Vb, vena basale (del Rosenthal); Vcm, vena cerebrale magna (di Galeno); Vcms, vena cerebrale media superficiale; Vji, vena giugulare interna.

Veins of posterior fossa

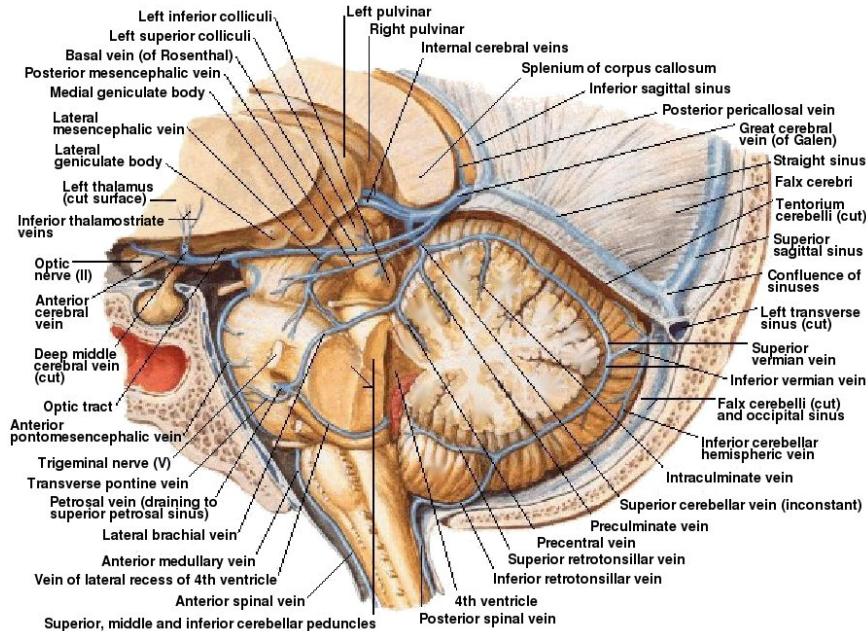


Figura 2.4: Vene della fossa cranica posteriore.

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 culminari 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*.

2.1.3 Vene profonde e sottoependimali del cervello

La **grande vena cerebrale (di Galeno)** [10],[11] 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 talamostriata superiore* e della *vena setale 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

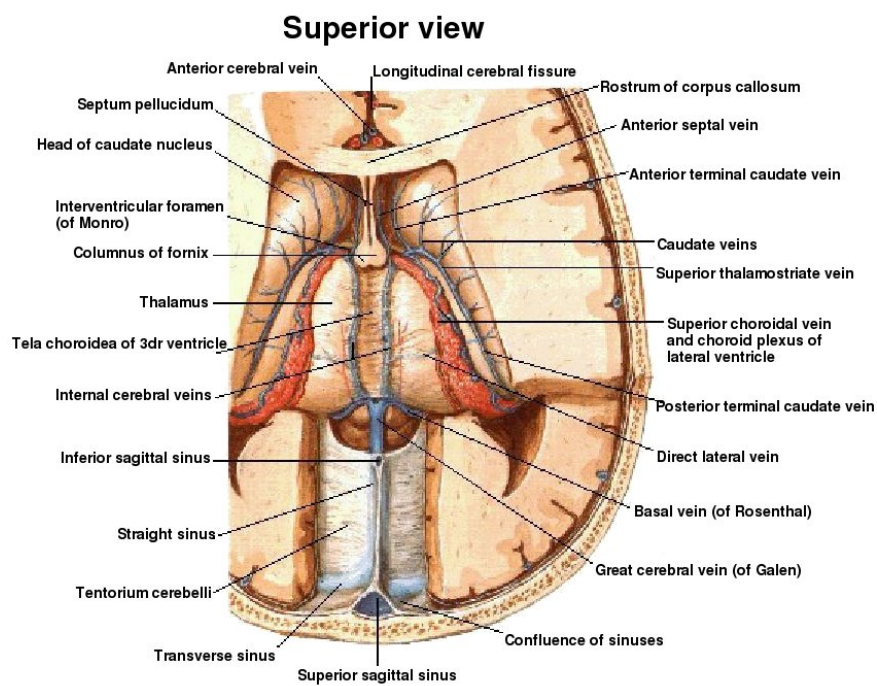


Figura 2.5: Vene profonde e sottoependimali del cervello: dissezione, vista superiormente.

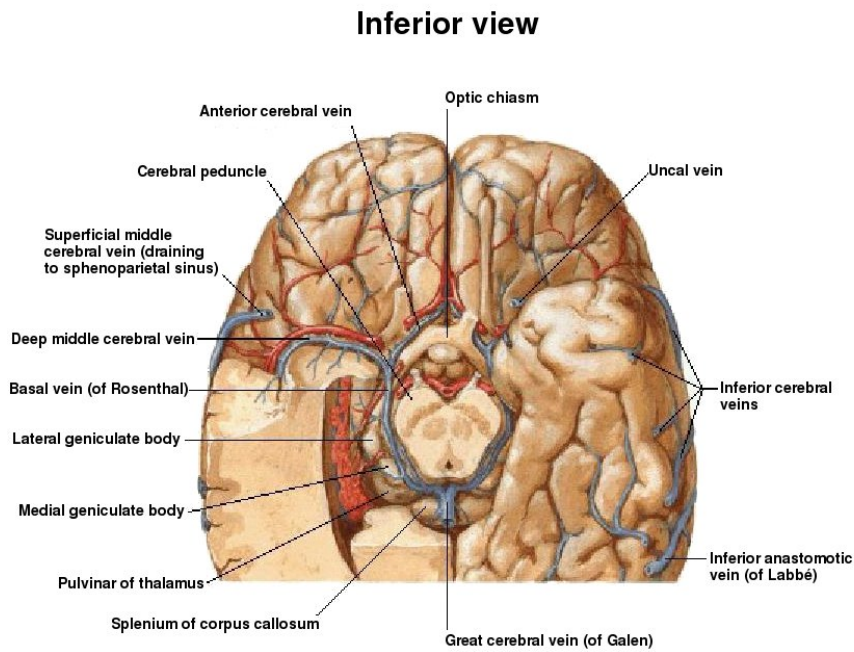


Figura 2.6: Vene profonde e sottoependimali del cervello: dissezione, vista inferiormente

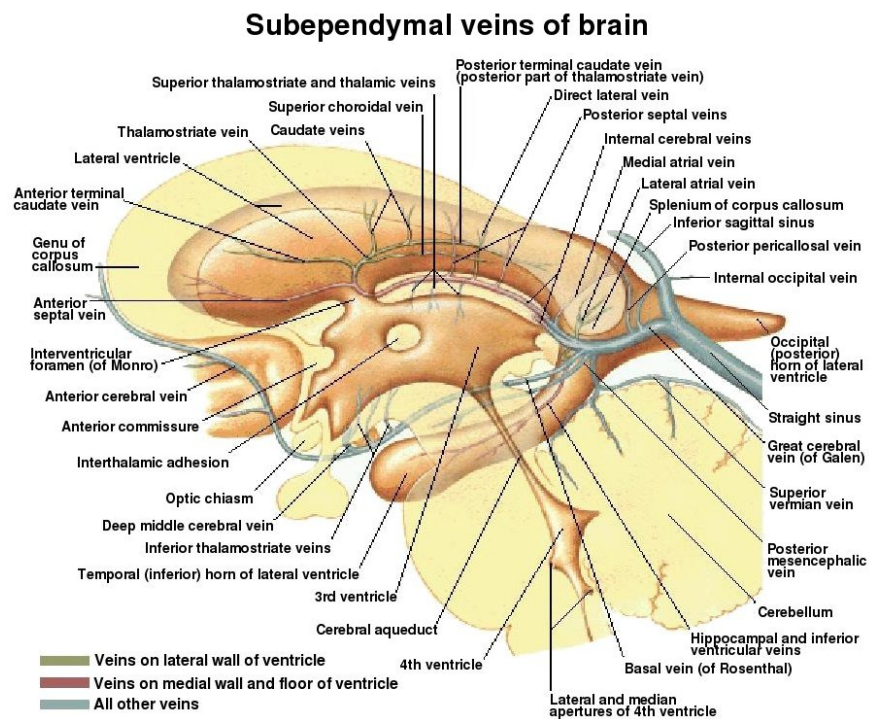


Figura 2.7: Vene sottoependimali del cervello.

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.

Anastomosi tra le vene intra ed extracraniche

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].

Sistema delle vene azygos

Il sistema delle vene azygos [9] 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.

2.2 Fisiologia

Le vene cerebrali collassano in virtù della loro specifica costituzione citoarchitettonica. I vasi venosi collassabili sono caratterizzati da un notevole cambiamento nella loro configurazione di sezione trasversa quando la pressione trasmurale varia anche di poco in positivo o in negativo.

Quando la pressione trasmurale è lievemente positiva il vaso si presenta circolare e disteso. Al contrario, la lieve negatività della pressione trasmurale determina un collasso importante del vaso e una riduzione nella sua area di sezione trasversa o anche una completa occlusione determinando un grande incremento nella viscosità del flusso.

Il sistema venoso cerebrale (CVS) è costituito infatti da vene non-contrattili, che sono di conseguenza influenzate dalla pulsazione delle concomitanti arterie. Il sangue giunge all'uscita dei capillari con una certa pressione, che

dipende dalla pressione delle arterie cerebrali, le quali sono da considerare la chiave del flusso cerebrovenoso.

Fisiologicamente, il CVS è prevalentemente passivo e influenzato da diversi fattori extravascolari. Il reflusso venoso del cervello è sostenuto da una pressione stimata nelle vene subaracnoidali di 20 ± 5 mmHg ed è mantenuto dalla pressione capillare residua (vis a tergo), dalla pressione di trasmissione della pressione intracranica (vis a latere) e da una certa pressione presente nel seno venoso stesso (vis a fronte). Da un punto di vista matematico, quindi, un deflusso venoso è presente fisiologicamente nel caso in cui la pressione arteriosa sia superiore alla pressione subaracnoidea.

In accordo con la legge di Monro-Kellie, la somma del volume del cervello più il volume del liquido cerebrospinale più il volume del sangue cerebrale, deve essere sempre costante. Pertanto, un incremento di uno di questi parametri determina una riduzione in uno o in entrambi i rimanenti due. Poiché in condizioni fisiologiche il contenuto intracranico è incomprimibile, il sangue circolando nel cranio è pertanto sempre ad un volume costante. La vasodilatazione arteriosa può solo determinare una riduzione del volume delle vene intracraniche che può essere ottenuta solo con la riduzione della pressione venosa. La successiva compensazione del volume del sangue può essere raggiunta attraverso la variazione del volume del fluido cerebrale extra ed intracellulare. Per questo motivo, ogni aumento del volume di una parte del contenuto intracranico necessita di una corrispondente compensazione volumetrica.

Il sistema venoso cerebrale, che è primariamente colpito, mantiene una pressione che normalmente non è molto diversa rispetto a quella del liquido cerebrospinale (LCS).

Le modificazioni si verificano anche a livello spinale. Il canale vertebrale è racchiuso da componenti ossee e fibrose che sono solo minimamente elastiche. Mentre nella cavità cranica la dura madre è strettamente adesa alla superficie interna dell'osso cranico, nel canale spinale è presente uno spazio epidurale tra la dura madre e il canale osteofibroso che è riempito da un cuscinetto di tessuto adiposo e dal plesso venoso epidurale. La capacità del sistema venoso spinale non è perfettamente conosciuta a causa delle numerose anastomosi, ma varia in genere tra i 200 e i 1000 ml.

Il significato biologico della tendenza delle piccole arterie di passare al di sopra delle vene più frequentemente rispetto alle grandi arterie resta ancora poco chiaro. Ma è facilmente comprensibile che in questo modo la compressione delle vene da parte delle arterie è ridotta, inducendo così una stasi minore del flusso venoso nelle sedi in cui le vene sono attraversate dalle arterie più piccole, rispetto alle sedi dove le vene sono attraversate dalle arterie più grandi.

2.2.1 Fattori fisiologici che influenzano il drenaggio venoso cerebrale

Il sistema venoso cerebrale (CVS) è inoltre influenzato dalla aspirazione toracica (pressione subatmosferica). Durante l'espiazione, la pressione intratoracica o pleurica è negativa, approssimativamente $-5 \text{ cm } H_2O$. L'inspirazione, che è l'inizio dell'attività muscolare respiratoria, è in grado di generare una pressione intratoracica ancora più negativa ($-8 \text{ cm } H_2O$). Questa diminuzione della pressione intrapleurica consente alle vene intratoraciche di mantenersi costantemente dilatate, favorendo così il ritorno venoso al cuore destro.

La pressione venosa transmurale del sistema venoso spinale è determinata dalla pressione del liquido cerebrospinale. Il liquor presente a livello intracranico e spinale è in libera comunicazione attraverso il forame magno. Per questo motivo, il gradiente pressorio tra il liquido cerebrospinale e le vene può determinare una riduzione del flusso di sangue venoso spinale. In condizioni fisiologiche, in posizione supina, si può rilevare a livello della giunzione craniocervicale una pressione di 11 mmHg. In posizione eretta, la pressione del liquido cerebrospinale a livello occipitale è subatmosferica ($-5 \text{ cm } H_2O$) e, più in basso a livello spinale, può essere raggiunta una pressione di 40-45 $\text{cm } H_2O$. Da un punto di vista fisiologico, si deve anche considerare che le stesse influenze posturali che interessano il drenaggio venoso cerebrale potrebbero riorientare la circolazione del plesso venoso vertebrale interno ed esterno.

Nell'uomo, così come nei primati, due sono le diverse vie di deflusso venoso cerebrale correlate alla postura. In posizione eretta, il drenaggio venoso avviene preferenzialmente attraverso il sistema venoso spinale mentre, in posizione supina, attraverso il sistema giugulare anteriore.

2.2.2 Cambiamenti della pressione venosa

In posizione seduta o con la testa sollevata, il sangue venoso cerebrale passa attraverso le vene giugulari interne, le vene emissarie e il plesso venoso vertebrale. Epstein [13] ha dimostrato che nelle scimmie in posizione eretta il sangue venoso cerebrale drena principalmente dal sistema venoso vertebrale, con una piccola quota dalle vene giugulari, e che l'entità del deflusso dipende dalla pressione delle vie aeree. Eckenhoff [14] ha dimostrato che il deflusso venoso cerebrale è uno stato dinamico: durante l'espiazione, l'elevata pressione intratoracica fa in modo che una maggior quota di sangue sia drenato attraverso il plesso vertebrale; durante l'inspirazione, invece, la bassa pressione intratoracica fa sì che il sangue sia drenato liberamente sia dalle vene giugulari che dal plesso vertebrale. Durante l'espiazione forzata, l'elevata pressione intratoracica, blocca il ritorno di sangue attraverso le vene giugulari, così che tutto il flusso del sangue venoso cerebrale è ridiretto nel plesso vertebrale o fuori in altri letti venosi. Il plesso venoso vertebrale è stato descritto come un letto vascolare molto ampio, avvolto e a pareti sottili, contenuto all'interno del canale spinale, che decorre tra i corpi vertebrali e parallelo ad essi. Il

sangue è libero di fluire dentro e fuori questo plesso venoso senza collegarsi direttamente alla vena cava superiore, in modo tale da non essere sottoposto alle repentine variazioni della pressione intratoracica. Queste due uniche caratteristiche, la sua grande capacitanza e la sua connessione indiretta con la vena cava superiore, possono anche parzialmente spiegare il motivo per cui la pressione di trasmissione è meno efficace con la testa in posizione sollevata. Nel confluente dei seni, la pressione aumenta in seguito alla flessione posteriore del collo e diminuisce con la sua flessione anteriore. La rotazione a destra del collo determina un lieve incremento della pressione nel confluente dei seni, mentre una rotazione a sinistra non determina alcun cambiamento di rilievo. La causa di questa differenza non è chiara. Di straordinaria importanza è il fatto che la pressione nel confluente dei seni aumenta senza eccezioni in seguito alla compressione giugulare, soprattutto quando questa viene applicata bilateralmente. Nei pazienti in posizione supina, la pressione nel confluente dei seni passa da 6.6 ± 2 a 19.6 ± 3.6 mmHg in seguito alla compressione bilaterale. Nei pazienti in posizione seduta, la compressione giugulare bilaterale incrementa la pressione nel confluente dei seni da -5.5 ± 1.3 a $+6.7 \pm 4.2$ mmHg.

2.3 Emodinamica

Il funzionamento fisiologico del sistema venoso cerebrale [12] è indispensabile per il mantenimento della normale funzione cerebrale. Tuttavia, diversamente dal sistema arterioso cerebrale, il ritorno venoso cerebrale non è stato studiato in maniera approfondita. La combinazione dell' Echo-Colour-Doppler (ECD) ad alta risoluzione e della Transcranial Colour Coded Doppler Sonography (TCCS), rappresenta un metodo ideale per indagare l'emodinamica del ritorno venoso cerebrale. Il TCCS-ECD è un esame non invasivo, ripetibile e a basso costo che permette di valutare il deflusso venoso cerebrale in relazione ai cambiamenti posturali e ai gradienti pressori variabili della pompa toracica. Infatti, la postura e i movimenti respiratori giocano un ruolo fondamentale nell'insorgenza di un corretto deflusso venoso cerebrospinale. Come precedentemente detto, durante l'espiazione la pressione intratoracica è di circa -5 cm H_2O e l'inspirazione forzata induce una pressione intratoracica ancora più bassa, pari a circa -8 cm H_2O . I gradienti pressori favoriscono il ritorno venoso al cuore destro, cosa che può essere facilmente valutata con l'ECD e la TCCS ad alta risoluzione, i quali costituiscono quindi il metodo ideale per indagare l'emodinamica del ritorno venoso cerebrale.

Inoltre, ECD ha dimostrato, in relazione alla variazione posturale, diversi quadri di deflusso extracranico, in particolare: le vene giugulari interne (IJVs) rappresentano il principale sistema di deflusso venoso in posizione supina, fatto che è confermato dall'incremento del flusso ematico attraverso questi vasi, in questa posizione; al contrario, il sangue venoso viene principalmente ridiretto alle vene vertebrali (VVs) in ortostatismo, con una concomitante riduzione del flusso di sangue nelle IJVs.

A differenza del TCCS-ECD, altre indagini quali la RM e la venografia selettiva ad iniezione sono limitate nel valutare l'emodinamica venosa cerebrale in differenti condizioni posturali e respiratorie. Così, in particolare quest'ultima, fornisce eccellenti quadri morfologici, esclusivamente però di natura statica. Oggi, l'indagine dell'emodinamica venosa cerebrale, può essere eseguita mediante esame ultrasonografico attraverso un'unica analisi sia per il sistema venoso intracranico che per quello extracranico, utilizzando una sonda TCCS per la valutazione delle vene cerebrali profonde (deep cerebral veins, DCVs) e dei seni durali principali, e una sonda ECD per la valutazione delle vene giugulari interne e delle vene vertebrali (internal jugular veins, vertebral veins, IJVs-VVs). Il trasduttore utilizzato per l'indagine intracranica è a bassa frequenza, generalmente 2,5 Mhz, mentre quello utilizzato a livello cervicale è ad alta frequenza, 7,5-10 Mhz o maggiore, in relazione alla diversa profondità alla quale si trovano le vene rispetto alla superficie corporea sulla quale il trasduttore viene posizionato.

La postura del soggetto durante l'esame rappresenta, come già accennato, un elemento cruciale nel determinare la principale via di deflusso cerebrale. Per questo motivo, il soggetto deve essere esaminato sia in posizione supina che seduta (0° e 90°) ma è stato inoltre proposto di valutare il flusso venoso dal cervello con il corpo posizionato a 0° , $+15^\circ$, $+30^\circ$, $+45^\circ$, $+90^\circ$ sia per le IJVs che per le VVs. Questo obiettivo è realizzato eseguendo l'esame mediante l'utilizzo di un tilt bed.

2.3.1 Indagine venosa TCCS

I principali parametri delle vene intracraniche valutati durante l'*indagine TCCS* sono rappresentati dal diametro del III ventricolo e dai parametri legati al flusso, i quali includono la direzione, la velocità e l'indice di resistenza.

Valutazione del diametro del III ventricolo

Come detto sopra, in base alla legge di Monro-Kellie, la somma del volume del cervello più il liquido cerebrospinale (LCS) e il volume di sangue cerebrale (CBV) è sempre costante. Pertanto, un incremento di pressione/volume venosi determina una compensazione volumetrica che si ottiene con una variazione del volume del fluido cerebrale sia extra che intracellulare. Da questo punto di vista, la valutazione del diametro del III ventricolo è un parametro importante, strettamente correlato sia con il volume di sangue cerebrale (CBV) che con il volume del liquido cerebrospinale (LCS), di rapida e facile indagine attraverso la TCCS in modalità B-mode. Inoltre, la valutazione del III ventricolo con questa metodica ecografica, è in stretta e significativa correlazione con l'indagine RM.

Il trasduttore è posizionato a livello della finestra ossea trans-temporale, e la profondità dell'insonorizzazione è regolata a 10 cm. Ad una profondità di insonorizzazione di circa 7 cm è possibile identificare costantemente il III

ventricolo anecogeno, delimitato da due margini iperecogeni. Nei soggetti normali, il diametro del III ventricolo è di circa 4 mm in posizione supina, e di circa 2 mm in posizione seduta (Figura 2.8).

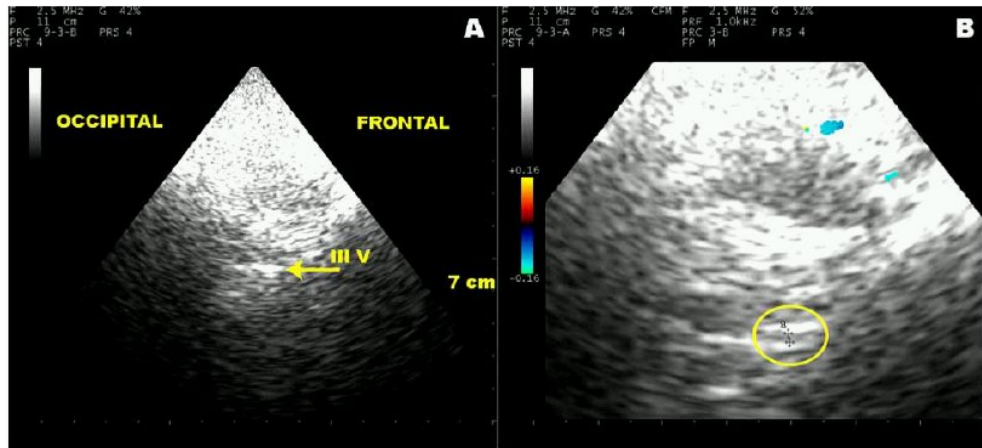


Figura 2.8: A) TCCS attraverso il piano ventricolare della finestra trans-temporale, sezione assiale. Ad una profondità di insonorizzazione di circa 7 cm è visibile il III ventricolo anecogeno (III V), delimitato da due margini iperecogeni; B) attraverso la funzione di zoom è più semplice misurare il diametro del III ventricolo con la magnificazione dell'immagine.

Direzione del flusso venoso intracranico

Il fisiologico flusso venoso intracranico è monodirezionale, e caratterizzato da una bassa velocità e da un basso indice di resistenza. Questo può essere registrato ancora attraverso l'approccio trans-temporale, ma possono essere utilizzate ugualmente anche le finestre trans-occipitale e trans-oftalmica. I soggetti vengono esaminati sia in posizione seduta che supina e il flusso venoso incrementa se si invita il soggetto a respirare. 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.

2.3.2 Indagine Doppler venosa extracranica

L'indagine viene eseguita utilizzando trasduttori ad alta frequenza. I soggetti vengono esaminati sia in posizione supina che in posizione seduta. Le vene giugulari interne (IJVs) e le vene vertebrali (VVs) possono essere valutate utilizzando sia l'accesso cervicale trasversale sia quello longitudinale. L'operatore esercita una pressione minima sulla cute al fine di prevenire la compressione delle vene ed evitando così un errore nella misurazione.

I parametri che possono essere valutati sono i seguenti: la direzione e la velocità del flusso, la competenza della valvola della IJV, l'area di sezione trasversa in relazione ai cambiamenti posturali, la flussimetria duplex derivata e le anomalie morfologiche.

Valutazione della direzione del flusso e parametri Doppler di flusso

La direzione del flusso, sia nelle IJVs che nelle VVs, può essere misurata durante l'inspirazione e/o l'espirazione, tuttavia si raccomanda la misurazione durante la pausa respiratoria; la direzione del flusso può essere valutata anche con il Valsalva per testare la competenza della valvola giugulare. La direzione del flusso può essere analizzata sia attraverso l'onda campione posizionata all'interno del vaso, con un angolo di 60° , sia con il Colour Coded Mode, confrontando il colore del flusso nelle IJVs/VVs con quello dell'arteria carotide o vertebrale satellite, rispettivamente (Figura 2.9)

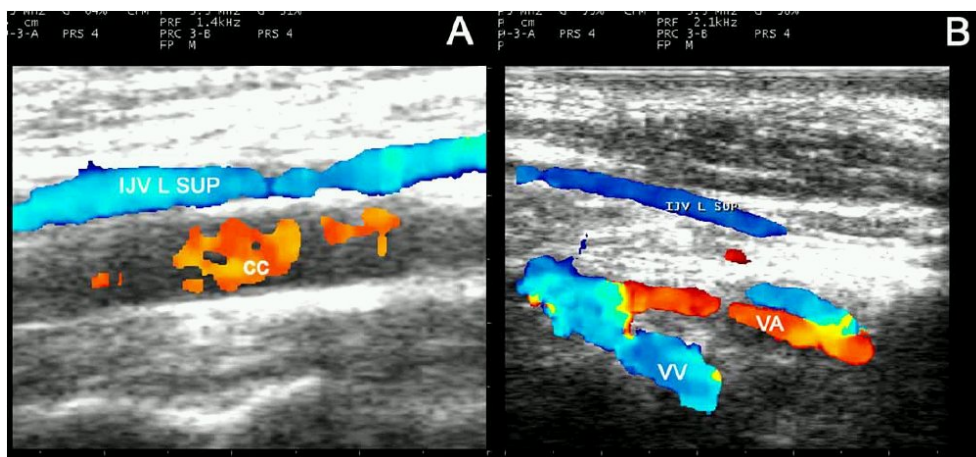


Figura 2.9: accesso longitudinale cervicale in posizione supina (SUP), lato sinistro (L); A: in rosso è raffigurato il flusso verso il cervello attraverso la carotide comune (CC), mentre in blu è raffigurato il deflusso attraverso la giugulare interna (IJV); B) con il trasduttore posizionato appena al di sopra della fossa sopraclavicolare, attraverso un accesso longitudinale più posteriore, sono insonorizzate la IJV sinistra insieme con, rispettivamente, l'arteria vertebrale in rosso (VA) e la vena vertebrale in blu (VV).

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*.

La valutazione della flussimetria Doppler in ml/min, attraverso l'utilizzo dei

	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.

softwares propri dell'ecografo, viene eseguita a livello della ghiandola tiroide per le IJVs e a livello di C5-C6 per le VVs. Pertanto, è stato suggerito di registrare la misurazione del flusso iniziale due minuti dopo il cambiamento di postura e dopo diversi respiri profondi in modo tale da permettere la ridistribuzione del sangue nel sistema venoso.

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.

Gli apparentemente inspiegabili 450 ml circa rimanenti in posizione eretta, 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.

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

Competenza della valvola giugulare

Sebbene la presenza di valvole nella porzione distale delle IJVs sia stata ampiamente descritta dagli anatomici e dai patologi, esse possono anche essere assenti. Valvole nelle IJVs sono state trovate nel 93% degli studi post-mortem e nell'87% dei pazienti mediante esame ultrasonografico B-mode ad alta risoluzione; la maggior parte delle valvole unilaterali sono state riscontrate a destra.

Per quanto riguarda la competenza delle valvole venose, è ben consolidato di testarla nella valutazione Doppler emodinamica, attraverso la manovra di Valsalva. In accordo con un recente studio sui valori di cut-off del tempo di reflusso, si può considerare reflusso un flusso inverso rispetto alla direzione

fisiologica della durata $>0,88$ sec attraverso la valvola della IJVs. E' stato riportato che il 33% degli individui sani presenta un' incompetenza unilaterale o bilaterale della valvola delle IJVs. Comunque, il reflusso registrato in accordo con questa condizione di misura è fortemente associato con un' amnesia globale transitoria, nel 68% dei casi, con una significativa maggiore prevalenza rispetto ai controlli.

Indagine B-mode delle anomalie morfologiche delle IJVs

E' stato riportato 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 (cross sectional area, 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 $0,4 \text{ cm}^2$ o inferiore è stata misurata del 23% dei casi.

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.

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. Nei soggetti normali, questo reperto non è mai stato rilevato indipendentemente dalla posizione della testa, mentre è stato osservato nel 6% dei casi in 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. Il cambiamento della CSA in risposta al cambiamento di postura, e la corrispondente ΔCSA , sono evidenziati in figura 2.10: 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. 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.

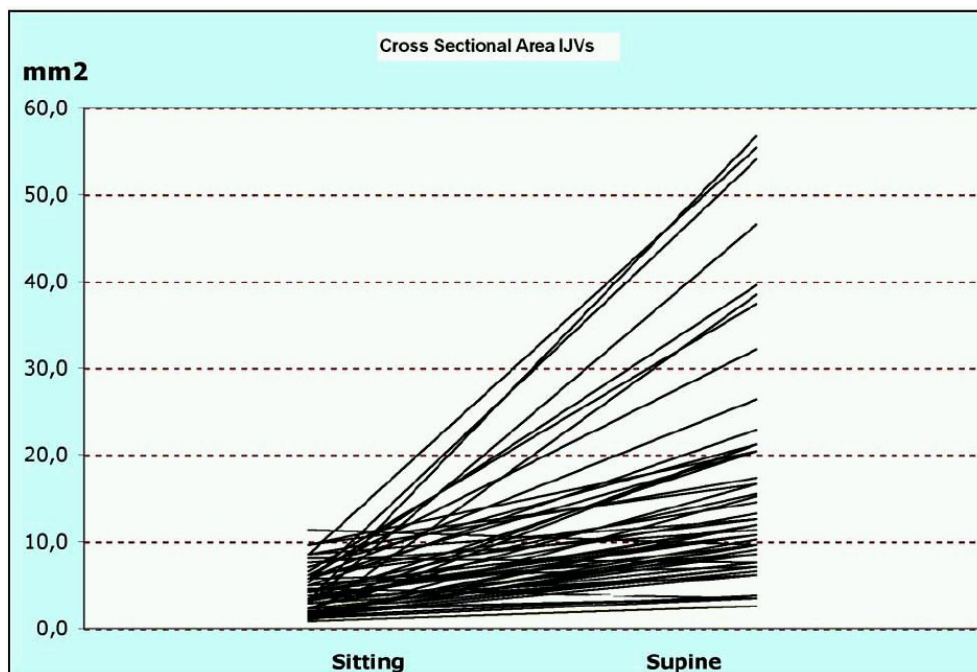


Figura 2.10: l'incremento della CSA che si osserva mentre si passa dalla posizione seduta alla posizione supina nella IJV, riflette la variazione del volume di sangue; quest'ultimo è massimo quando il soggetto è disteso e la pressione idrostatica è circa zero. Al contrario, in posizione eretta, è stata 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. (Dati ricavati dall'osservazione di 60 soggetti sani).

Capitolo 3

Parallelismo tra l'infiammazione Fe-dipendente nella malattia venosa cronica e la SM

La funzione venosa rappresenta un meccanismo centrale di regolazione della biologia delle cellule e dei tessuti, anche se non esistono studi sulla sua influenza a livello del sistema nervoso centrale (SNC).

Come già precedentemente accennato, il drenaggio venoso dipende principalmente da un importante parametro emodinamico, ovvero dalla pressione transmurale (TMP). La regolazione della TMP è essenziale per mantenere i tessuti vitali. Consente infatti di eliminare i cataboliti tossici per le cellule e gioca un ruolo nel bilanciare i liquidi presenti nei diversi compartimenti. L'assenza di drenaggio che si verifica nell'insufficienza venosa è dovuta ad un eccesso di TMP. Essa conduce alla sofferenza cellulare a causa dell'accumulo di metaboliti tossici. La TMP rappresenta quindi la chiave del meccanismo emodinamico di drenaggio, e si ricava dalla differenza tra due pressioni opposte: una è la così detta pressione esterna (EP) che agisce sul versante esterno della parete venosa, mentre l'altra è la così detta pressione interna (IP) o laterale che agisce invece sul versante interno della parete venosa. La TMP, la pressione oncotica e la permeabilità capillare costituiscono la triade dalla quale dipendono gli scambi tra il compartimento intra ed extra-vascolare. Quando la IP dei capillari è bassa e/o la pressione extra-capillare è alta, la TMP è bassa favorendo così il drenaggio. Il sistema venoso non può modificare la EP, ma può modificare la IP. In questo modo, il sistema venoso deve continuamente garantire una TMP ottimale per il drenaggio, mantenendo una bassa pressione venosa.

Tuttavia, con il passare del tempo, in una condizione di sovraccarico cronico di volume, la TMP aumenta, e così i liquidi e i metaboliti di scarto dei tessuti

non possono passare in circolo. L'accumulo intra-tissutale di metaboliti tossici associato al rallentamento del flusso capillare sono la chiave dei meccanismi emodinamici responsabili del possibile danno tissutale.

Nell'insufficienza venosa cronica il rallentamento degli eritrociti facilita la loro transmigrazione, e la successiva emolisi extravascolare porta ad un aumento del deposito di ferro pericapillare [3]. Da qui l'idea di studiare un possibile parallelismo tra l'infiammazione Fe-dipendente nella malattia venosa cronica e la SM [15].

3.1 L'infiammazione Fe-dipendente nella malattia venosa cronica

Il ridotto drenaggio venoso degli arti inferiori, causato principalmente dal reflusso venoso o da un'ostruzione al deflusso venoso, è responsabile di una cascata di eventi patologici clinicamente graduati per mezzo della classe clinica C della classificazione CEAP (Clinica, Eziologia, Anatomia, Patofisiologia) della malattia venosa cronica (CVD) [1]. Le vene varicose sono il più frequente segno clinico della classe C2. Quando le vene varicose sono complicate dall'edema, il quadro clinico è classificato come C3. La pigmentazione, la lipodermatosclerosi e le altre alterazioni cutanee vengono classificate come C4. Un ridotto ma significativo numero di pazienti sviluppa l'ulcera venosa. L'ulcera guarita è classificata come C5, mentre l'ulcera attiva come C6.

Le alterazioni dell'emodinamica venosa sono un elemento necessario ma non sufficiente per spiegare la progressione attraverso le classi cliniche fino a giungere alla lesione cutanea. Nel 1982, Browse e Burnand [2] osservarono depositi di fibrina peri-capillare, giungendo alla conclusione che queste cuffie agissero come una barriera alla diffusione dell'ossigeno e dei nutrienti, determinando la morte delle cellule dell'epidermide. Questo meccanismo di danno tissutale, però, non è ancora stato dimostrato. La cuffia di fibrina potrebbe essere più propriamente considerata come una struttura di sostegno per il processo di riparazione tissutale. La cuffia contiene fibrina, ma anche laminina, fibronectina, tenascina e collagene di tipo I e III, che circondano il capillare dilatato [3] (Figura 3.1 A). Il declino della teoria delle cuffie di fibrina nel corso degli ultimi vent'anni ha portato ad indagare su altri fattori, in particolar modo sui meccanismi infiammatori come amplificatori dell'insufficiente drenaggio venoso. Studi recenti hanno dimostrato un ruolo fondamentale dell'accumulo di ferro tissutale nell'indurre e mantenere l'infiammazione nella CVD [4-9].

I depositi di ferro nella CVD sono responsabili di un evidente imbrunimento delle aree cutanee coinvolte che a volte precede ma che costantemente circonda la zona di insorgenza delle ulcere. L'origine dell'incremento dei depositi di ferro negli arti inferiori è lo stravasamento degli eritrociti in condizioni di significativa stasi venosa. Gli eritrociti sono degradati dai macrofagi interstiziali, con rilascio di ferro che viene incorporato nella ferritina. Nel corso del

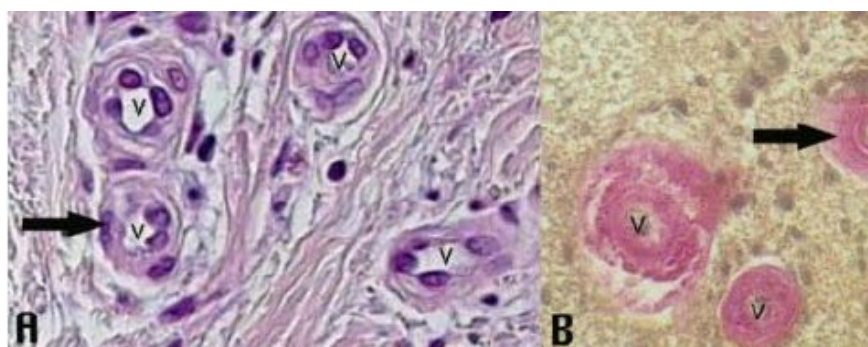


Figura 3.1: Quadro A: classiche cuffie di fibrina (freccia) che ispessiscono le vene (v) in un fondo di ulcera venosa, 40x. Quadro B: cuffie di fibrina (freccia) che circondano la parete ispessita delle vene in una placca di SM periventricolare, 30x.

tempo, con l'incremento del sovraccarico di ferro, la struttura della ferritina si modifica diventando emosiderina [4-9]. Nel 1988, Ackermann rilevò un aumento medio di venti volte della concentrazione del ferro negli arti inferiori nei pazienti affetti da ulcere venose rispetto agli arti superiori degli stessi soggetti [8]. Il fenomeno dei depositi di emosiderina agli arti inferiori sembra essere importante anche per il resto del corpo, dal momento che questa proteina è stata riscontrata nelle urine dei pazienti affetti da CVD [9].

L'incremento dei depositi di ferro e lo stravasamento delle proteine nell'interstizio sono dei potenti chemo-attrattori e probabilmente rappresentano il segnale infiammatorio iniziale responsabile del richiamo dei leucociti e della migrazione nella matrice (Figura 3.2 B). Nel 1988, Coleridge-Smith osservò, come conseguenza all'ipertensione venosa, dei leucociti intrappolati nel microcircolo venoso. Questo lavoro aprì la strada nell'indagine delle relazioni tra la CVD e l'infiammazione [10]. Il meccanismo della migrazione dei leucociti nella matrice sottocutanea è stato ulteriormente chiarito con gli studi sull'espressione delle molecole di adesione in un modello di ipertensione venosa. Numerosi studi confermano l'espressione di queste molecole che comprendono ICAM, VCAM e selectine [11,12]. Queste molecole di adesione bloccano i leucociti circolanti sulla parete venosa e facilitano la transmigrazione nei tessuti. La maggior parte delle cellule migranti nella matrice extracellulare sono costituite da macrofagi e linfociti T [12].

I macrofagi fagocitano il ferro accumulato nei tessuti e lo immagazzinano sotto forma di strutture ferritina-simili (Figura 3.3 B). Il sovraccarico di ferro intra ed extra-cellulare nei tessuti potrebbe essere potenzialmente pericoloso per la formazione di radicali liberi a causa del possibile rilascio di ferro libero dai depositi [4-9, 13, 14]. Wenk e al. [7] e Yeoh-Ellerton [13] rilevarono aumentati livelli di ferro nell'essudato delle ulcere croniche degli arti inferiori rispetto alle ferite acute. Osservarono inoltre significative concentrazioni di

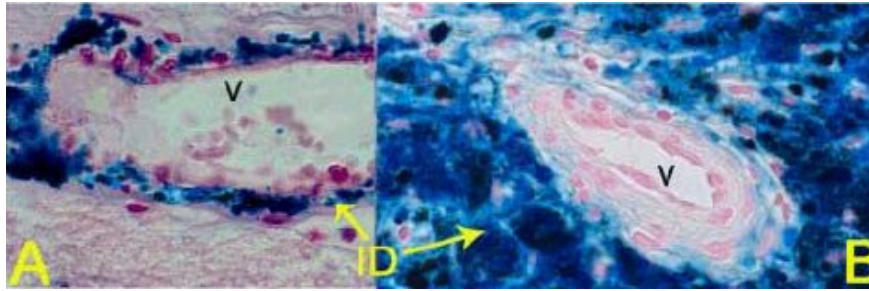


Figura 3.2: Quadro A: depositi di ferro intra ed extra-cellulari (ID) circondano una vena dilatata (V) in una placca cerebrale di SM, metodo di Perls 150x. Quadro B: depositi di ferro intra ed extra-cellulari (ID) circondano una vena dilatata (V) in un fondo di ulcera venosa, metodo di Perls 80x.

metaboliti dello stress ossidativo [7, 13].

L'ultimo anello della catena patogenetica che guida la distruzione della matrice e lo sviluppo delle ulcere comporta l'iperespressione delle metalloproteasi della matrice (MMPs), le quali non sono adeguatamente bilanciate dai loro fisiologici inibitori tissutali (TIMPs). Le MMPs causano una degradazione substrato-specifica dei componenti della matrice, che comprendono collagene, elastina e laminina. Una non regolata attività delle MMPs può portare ad una degenerazione della matrice e all'insorgenza dell'ulcera [4, 15]. Diversi esperimenti dimostrano che il sovraccarico locale di ferro può determinare l'iperattivazione delle MMPs attraverso il così detto pathway ferro-guidato delle MMPs [4,16]. Tuttavia, l'ipotesi del ferro non è facilmente spiegabile, perchè i depositi di ferro agli arti inferiori nella CVD producono lesioni soltanto in alcuni individui. E' stato ipotizzato che queste differenze individuali possano essere geneticamente determinate, perciò si è indagato il ruolo delle mutazioni C282Y e H63D del gene HFE, associato all'emocromatosi nelle popolazioni del Nord Europa. La mutazione C282Y aumenta il rischio di ulcera nella CVD primitiva di più di sei volte [6], mentre i pazienti portatori della variante H63D presentano un'età di insorgenza dell'ulcera più precoce di almeno 10 anni [5]. Le mutazioni del gene HFE sono associate ad un'aumentata fuoriuscita di ferro dai macrofagi. I risultati supportano l'ipotesi che le lesioni siano indotte da un aumentato rilascio di ferro e dalla generazione di ROS [4-9, 13, 14, 16].

3.2 Parallelismo tra l'infiammazione nella CVD e la SM

Le cuffie di fibrina non sono un reperto esclusivo della CVD, ma sono comunemente visibili attorno alle vene cerebrali in corso di SM e oggi queste vengono interpretate come processo riparativo in corso [20, 21] (Figura 3.1 B). La ve-

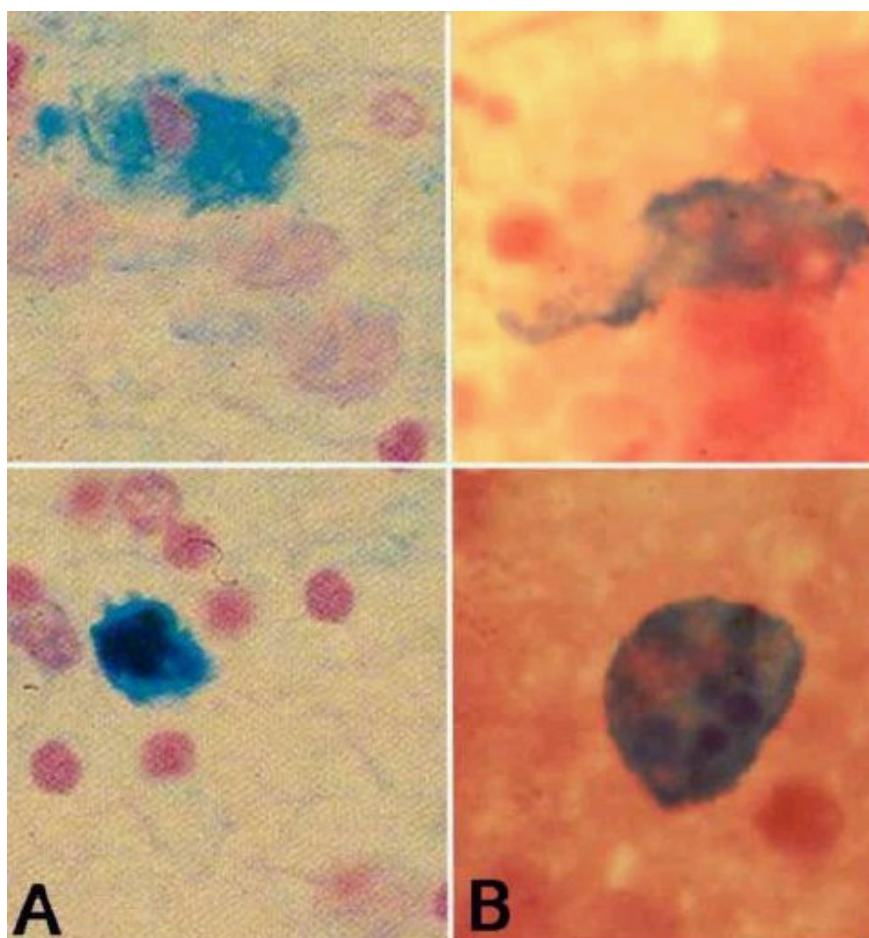


Figura 3.3: Quadro A, in alto e in basso: macrofagi carichi di ferro migrati nella matrice cerebrale extra-cellulare in corso di SM, colorazione di Perls 200x. Quadro B, in alto e in basso: macrofagi carichi di ferro migrati nella matrice extra-cellulare in corso di CVD, colorazione di Perls 400x.

nografia in RM conferma in vivo la stretta correlazione tra le principali vene cerebrali e le placche infiammatorie. In 94/95 lesioni di SM, è visibile una vena centrale [22]. Le lesioni corticali, si sviluppano in corrispondenza del decorso delle principali vene corticali [23, 24]. In un altro studio, la RM con contrasto ha consentito di documentare la rottura della barriera emato-encefalica (BEE). Questo tipo di lesione è precedente alle altre alterazioni riscontrabili alla RM e alla evidenza clinica della nuova lesione. Ciò è di supporto al fatto che un difetto della BEE, e spesso l'infiammazione, costituisce un precoce e possibile evento cruciale nella patogenesi delle nuove lesioni nella SM [25]. L'infiammazione nella SM è caratterizzata dall'espressione di molecole di adesione [26], seguita dalla migrazione di macrofagi e linfociti T attraverso la BEE. L'infiltrazione della matrice da parte dei macrofagi, così come nella CVD, è considerata una tappa cruciale [27] (Figura 3.3 A e B). In entrambi i casi, i macrofagi presentano considerevoli depositi di ferro intracellulare conseguenti alla fagocitosi degli eritrociti senescenti. Il sovraccarico di ferro nelle placche di SM è stato dimostrato in vivo per mezzo della RM [28]. Inoltre, l'emosiderina è stata ritrovata nelle urine dei pazienti SM con placche di infiammazione attive.

I macrofagi carichi di ferro portatori della mutazione HFE liberano una maggiore quantità di ferro, aumentando in questo modo il rischio di generare ferro libero e radicali liberi, con la possibilità di estendere le lesioni tissutali [5,6]. Come nell'ulcera venosa, un ruolo fondamentale nell'insulto tissutale è svolto dalla MMP9. Proprio come nella CVD, l'iperespressione della MMP9 non è sufficientemente controbilanciata dal suo inibitore tissutale TIMP-1. La MMP9 è in grado di attivare il passaggio transendoteliale dei leucociti attraverso la BEE alterata, e l'attività sierica MMP9/TIMP-1 è ora considerato un corretto indicatore dell'infiammazione attiva nella SM [30]. Nonostante i reperti istologici dimostrino depositi di emosiderina che circondano la vena centrale nelle lesioni di SM (Figura 3.2 A), il pathway di attivazione Fe-MMP non è ancora preso in considerazione nella letteratura relativa alla SM.

Il punto critico del parallelismo tra la CVD e la SM è costituito dall'emodinamica venosa. Nella CVD, le alterazioni dell'emodinamica venosa sono ritenute essere il meccanismo di attivazione della successiva infiammazione. Al contrario, le alterazioni dell'emodinamica venosa nella SM sono ancora scarsamente indagate. Anche il possibile ruolo del reflusso/ostruzione venosi nelle vene cerebrali e spinali richiede ulteriori indagini.

Tuttavia, sebbene gli studi sul ruolo del ferro nella SM siano ancora scarsi, alcune prove sostengono che proprio il ferro rivesta un ruolo fondamentale nell'infiammazione nella SM. L'effetto della manipolazione dei livelli del ferro è stato indagato nella EAE, una forma indotta di encefalomyelite autoimmune nel topo utilizzata come modello sperimentale di SM [31]. L'incidenza della EAE è stata del 60-70% nei topi con livelli di ferro normali o aumentati, ma dello 0% nei topi ferro-carenti. Questo suggerisce che il deficit di ferro costituisce un fattore di protezione nei confronti dello sviluppo della EAE,

ponendo inoltre un punto interrogativo su quello che viene tradizionalmente considerato il normale livello di ferro da deposito.

In un altro studio [32] si è indagata la concentrazione sierica dei recettori solubili della transferrina (sTFR) in un gruppo di pazienti con SM. I livelli che sono stati rilevati sono significativamente più alti nei pazienti con SM attiva, sia nella forma RR che nelle forme progressive, rispetto ai controlli. Questi dati confermano che il sovraccarico locale di ferro rappresenta il segnale iniziale della catena infiammatoria nella SM.

3.3 Emodinamica venosa intracranica nella SM

Nella SM, le placche hanno una distribuzione venocentrica, coinvolgendo quasi sempre le vene periventricolari o gli altri segmenti maggiori delle vene cerebrali medie profonde (dMCVs). Per mezzo dell'indagine TCCS (Transcranial Color-Coded duplex Sonography), utilizzata per studiare l'emodinamica dei principali circuiti venosi intracranici, si è potuto rilevare che le vene cerebrali che si trovano in prossimità delle lesioni presentano un'elevatissima percentuale di reflusso. Questa importante alterazione del flusso venoso, che normalmente è monodirezionale, caratterizzato da una bassa velocità e da un basso indice di resistenza, è responsabile di una reazione infiammatoria, e in particolare dell'espressione di molecole di adesione di superficie. Da questo punto di vista, il flusso oscillatorio riscontrato nelle dMCVs nei pazienti SM può essere considerato come uno stimolo pro-infiammatorio, contribuendo potenzialmente alla SM. L'espressione delle molecole di adesione sul versante endoteliale della BEE facilita l'adesione, la migrazione e l'infiltrazione dei macrofagi e dei linfociti T, ed è considerata un fattore vascolare fondamentale nello sviluppo della SM.

È stato dimostrato che il reflusso venoso cronico è in grado di determinare l'attivazione delle MMPs sia nella parete venosa che nel tessuto circostante, determinando uno squilibrio nella produzione/degradazione della matrice extracellulare. Tenendo conto di tutti questi aspetti, si potrebbe ipotizzare che il reflusso promuova il rimodellamento anche nelle vene cerebrali e nella sostanza bianca contigua. Nella SM, le MMPs degradano il collagene di tipo IV e la fibronectina della membrana basale, favorendo la migrazione delle cellule e delle proteine nel sistema nervoso centrale.

Pertanto, il reflusso venoso sovraccarica la microcircolazione ed incrementa la pressione trasmurale; nella SM, in uno studio sperimentale, si è dimostrato che i cambiamenti dei parametri perfusionali microcircolatori alla RM, precedono la formazione delle placche. Inoltre il reflusso venoso, con il conseguente sovraccarico microcircolatorio e l'incremento della pressione trasmurale, facilita la diapedesi degli eritrociti, portando ad un incremento dei depositi di ferro perivenosi che sono dimostrati istologicamente anche nelle lesioni di SM e confermati mediante tecniche di RM avanzate. Infine, l'eccesso di ferro accumulato nel cervello attiva una serie di eventi deleteri che portano alla

neurodegenerazione, con la possibilità di coinvolgere i meccanismi di produzione dei radicali liberi ferro-guidati e lo stress ossidativo.

Inoltre, le cuffie di fibrina pericapillari, largamente riconosciute come un marker istologico di insufficiente drenaggio venoso, sono costantemente riscontrate nei disordini venosi periferici così come nella SM. Nella formazione della cuffia, si ritiene che il maggior contributo sia apportato dal danno tissutale e si ritiene che nella SM il deposito di fibrina sia in grado di esacerbare il danno assonale.

Sebbene il *primum movens* della SM non sia ancora del tutto chiaro, questi studi suggeriscono che il meccanismo dell'infiammazione ferro-dipendente osservato nella CVD e l'alterazione dell'emodinamica venosa potrebbero rappresentare due aspetti rilevanti nella SM, contribuendo alla comprensione sia del processo di infiammazione che di neurodegenerazione.

Capitolo 4

Insufficienza venosa cronica cerebrospinale nei pazienti con SM

4.1 Introduzione

Come precedentemente detto, l'indagine ECD ha permesso di mettere in chiaro come la postura influisca sulle vie di deflusso extracraniche. Si può affermare che, in base a quanto rilevato:

- le IJVs rappresentano il principale sistema di deflusso in posizione supina, fatto che è confermato dall'aumento della CSA in relazione all'incremento del volume di sangue in questa posizione;
- il flusso venoso viene ridiretto alle VVs durante la posizione eretta, con una corrispondente riduzione della CSA nelle IJVs.

Partendo da questo assunto relativo alla fisiologica emodinamica venosa cerebrale, vengono qui presentati i risultati di uno studio che valuta le anomalie del deflusso venoso cerebrale nei pazienti con SM attraverso l'utilizzo del ECD-TCCS e della venografia selettiva.

4.2 Metodi: screening non invasivo

4.2.1 Pazienti

Sono stati studiati 65 pazienti affetti da Sclerosi Multipla Clinicamente Definita (CDMS) diagnosticata in base ai criteri di McDonald revisionati [20]. 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) [21-22]. Ad ogni gruppo è stato attribuito

il relativo EDSS (Expanded Disability Status Scale). 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 4.1.

4.2.2 Controlli

Come controlli sono stati valutati 235 soggetti suddivisi come segue (Tabella 4.2):

- 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) [21]; in questo secondo gruppo di controllo erano presenti anomalie emodinamiche, che non si sarebbe riusciti a sostenere avere un ruolo nella SM, dal momento che la malattia non è più prevista a questa età;
- 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 venografia (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.

4.2.3 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).

I pazienti e i controlli sono sottoposti ad uno studio non invasivo del ritorno venoso cerebrospinale in un ambulatorio vascolare; gli ecografisti e i medici nell'interpretare i dati non sono a conoscenza del gruppo al quale appartiene ciascun paziente.

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.*

	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 4.2: dati demografici delle popolazioni di controllo

	Gruppo HM-C (n=60)	Gruppo HA-C (n=82)	Gruppo HAV-C (n=48)	Gruppo OND (n=45)
Età media (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

4.2.4 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 [9-19]. 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 [8-15]. In accordo con un recente studio sui valori di cut-off del tempo di reflusso, si considera reflusso un flusso inverso di durata >0.88 sec rispetto alla sua direzione fisiologica [13]. Il flusso è stato valutato durante un breve periodo di apnea a seguito di una normale espirazione [9], e mai in condizioni forzate come per esempio con la manovra di Valsalva [13-14].

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 [19].

2. Reflusso nelle DCVs.

Il flusso venoso intracranico fisiologico è monodirezionale [16-19]. 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). 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 [18-19].

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 cervicali, e la misurazione della CSA delle IJV. Una $CSA \leq 0.3cm^2$, mai rilevata nei soggetti normali, è stata presa come valore di riferimento.

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. Nei soggetti normali questo reperto non è mai stato osservato, indipendentemente dalla posizione della testa [9], ma è stato riscontrato in posizione supina nel 6% dei casi [12].

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

La ΔCSA 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 [8-11, 19]. E' stata valutata l'insorgenza di un valore di ΔCSA negativo, che rappresenta la perdita del controllo posturale della principale via di deflusso in posizione supina.

4.2.5 Criteri ECD-TCCS per la venografia

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 venografia 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 venografia 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 venografia. 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 venografia (gruppo HAV-C).

4.2.6 Venografia 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 venografia 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 [24-28]. Inoltre, la venografia 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.

4.2.7 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 Screening non invasivo

La tabella 4.3 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 (Tabella 4.3); 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 (Figure 4.1a, 4.1b), (Tabella 4.3).

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.

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 costantemente presente nelle IJVs e/o nelle VVs con la testa a 0° e a +90°	27/35	15/20	4/10	46/65	0/235	1123	<
2. Reflusso nelle DCVs	77%	75%	40%	71%	0%	(67-19000)	0.0001
3. Evidenza all'indagine B-mode ad alta risoluzione di stenosi prossimali della IJV	19/35 54%	12/20 60%	9/10 90%	40/65 61%	0/235 0%	748 (45-12542)	< 0.0001
4. Assenza di flusso rilevabile all'indagine Doppler nelle IJVs e/o nelle VVs nonostante le numerose inspirazioni profonde con la testa a 0° e a +90°	9/35 26%	10/20 50%	5/10 50%	24/65 37%	1/235 0%	137 (18-1041)	< 0.0001
5. ΔCSA negativa nella IJV	22/35 63%	7/20 35%	5/10 50%	34/65 52%	7/235 3%	36 (15-88)	< 0.0001
	18/35 51%	13/20 65%	5/10 50%	36/65 55%	25/235 11%	10 (5-20)	< 0.0001

4.3.2 Venografia selettiva

La venografia 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 4.2A, 4.3A e 4.4A).

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%) (Figura 4.4).

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 (Figura 4.3).

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).

Pressione venosa

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 $3.9 cm/H_2O$ 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 $1.8 cm/H_2O$ maggiore rispetto alla pressione della vena cava ($p<0.04$; Mann-Whitney).

Patterns dell'insufficienza venosa cronica cerebrospinale

La venografia 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 (CC-

SVI) associata alla SM, per la quale sono stati individuati quattro patterns principali, come presentato in Figura 4.5.

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%).

Tabella 4.4: Patterns di ostruzione venosa secondo il decorso clinico

	RR	SP	PP	p Test del chi- quadrato
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%	

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. Nei vari controlli presi in esame, la venografia fornisce un normale imaging delle vene extracraniche cerebrospinali abbastanza simile [25]. L'ostracolato 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 regolazione posturale del deflusso venoso cerebrale.

Il meccanismo alla base di questo reflusso differisce rispetto al reflusso causato dall'incompetenza della valvola giugulare. Nel secondo caso infatti, l'insufficienza valvolare testata con il Valsalva può essere correlata ad un quadro di amnesia globale transitoria [14]. Nel seguente studio il reflusso ricorre in qualsiasi posizione corporea senza che ci sia la necessità di indurlo per mezzo di

un movimento forzato, suggerendo che questo non è espressione di un'incompetenza valvolare ma piuttosto di lesioni stenosanti che non possono essere vinte attraverso meccanismi posturali o respiratori, facendo così assumere al flusso una direzione inversa prolungata.

I cicoli collaterali rappresentano percorsi alternativi o shunts venosi vicari [28] (Figura 4.5) 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 (Figura 4.5).

Il protocollo ECD-TCCS viene effettuato da un unico team di esaminatori (EM e PZ, rispettivamente tecnico vascolare e medico diagnosta) cosa che non consente una valutazione del coefficiente di variabilità intra-observer e inter observer. Questo rappresenta un limite, perchè la valutazione della riproducibilità del protocollo proposto, anche se aldilà dell'obiettivo del presente studio, merita certamente ulteriori approfondimenti. Tuttavia, è da rilevare che questa indagine ultrasonografica può essere facilmente eseguita in ambito ambulatoriale, e, nonostante l'ecografia sia un'esame operatore-dipendente, vi è un generale accordo sulla tecnica proposta [9-19].

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) 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 [20, 30-32], è strettamente associata all'ostruzione a diversi livelli della vena azygos e del plesso lombare (pattern di tipo D, Figura 4.5, Tabella 4.4). 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 (Figure 4.5, 4.6), contribuendo a spiegare la correlazione tra il tipo D e il coinvolgimento del midollo spinale nei pazienti PP.

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 4.4). Il decorso clinico più favorevole potrebbe essere spiegato in questi ultimi dalla presenza di una IJV coinvolta (Figura 4.5), con una funzione compensatoria di deflusso 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 avanzata [3] 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 [27-28].

L'ipertensione venosa è stata ipotizzata essere una causa della SM [33-34], 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 $2.2 \text{ cm}/H_2O$ corrisponde ad una riduzione della CSA maggiore del 50% [35]. 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 $3.9 \text{ cm}/H_2O$ (Figura 4.2). Il gradiente tra le IJVs stenotiche e la cava superiore è minore, $1.8 \text{ cm}/H_2O$, ma comunque significativamente diverso.

Inoltre, l'assenza delle tipiche caratteristiche Doppler e venografiche nei controlli suggerisce che le ostruzioni venose possono essere responsabili di SM piuttosto che essere considerate delle semplici coincidenze.

È interessante notare che, stenosi venose simili 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 [27-28]. Queste ostruzioni venose sono responsabili di un insufficiente drenaggio venoso, rispettivamente a livello del fegato e del tessuto cutaneo, determinando di conseguenza infiammazione, sclerosi e lesioni degenerative [24-25, 36].

Contrariamente rispetto all'ipotesi malformativa, sono stati riscontrati casi con infiltrazione di leucociti ed endofleboipertrofia nelle valvole venose dove è presente un'endocardite [37].

Anche se tale correlazione non è mai stata studiata nella SM, la presenza di valvuliti nel decorso di importanti malattie infiammatorie dovrebbe certamente essere presa in considerazione dal momento che supporta l'ipotesi che queste

malformazioni siano un risultato della CDMS piuttosto che una causa. D'altra parte, se le alterazioni dei vasi sono 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 potrebbe essere connessa agli effetti collaterali dei farmaci utilizzati nella SM sulla parete venosa, anche se questi non sono mai stati segnalati [38].

L'ipotesi di malformazioni venose di origine congenita o di sviluppo associate con la CDMS sembra essere plausibile. Ciò nonostante, sono necessari ulteriori studi longitudinali per confermare questa ipotesi, in modo tale da comprendere il contributo dell'insufficiente drenaggio venoso cronico del SNC al processo di infiammazione e neurodegenerazione. Infine, sulla base di questo studio, si potrebbe proporre l'introduzione del protocollo ECD-TCCS nel momento in cui un paziente presenti il 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.

4.5 Legenda delle figure

Figura 4.1A, 4.1B: indagine B-mode di una stenosi venosa.

A) Lato cervicale destro, immagine B-mode ad alta risoluzione, accesso trasversale: l'arteria carotide comune (CC) con l'afflusso cerebrale (in rosso), e la vena giugulare interna destra (IJVr) con un deflusso cerebrale normale (in blu).

B) Stesso paziente, lato sinistro: stenosi della vena giugulare interna sinistra (IJVl) causata da un annulus (freccie nere) con reflusso (in rosso) e una importante riduzione del lume.

Figura 4.2: venografia 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.

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 prossimale.

Figura 4.3: venografia selettiva della IJV in HAV-C (A2) 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.

Figura 4.4: venografia selettiva delle vene lombari in HAV-C (A3) e in alcuni casi di SM (B, C, D).

- A) Venografia 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.

Figura 4.5: 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 (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 (frecce rosse). Il drenaggio venoso cerebrale per oltrepassare le IJVs stenotiche rientra nel cuore principalmente attraverso circoli collaterali cervicali (Figura ??; per l'ostacolo 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 (frece 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 (frece 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.

Figura 4.6: venografia selettiva e RM in un caso di CDMS con pattern D di CCSVI.

Sinistra: la venografia 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.

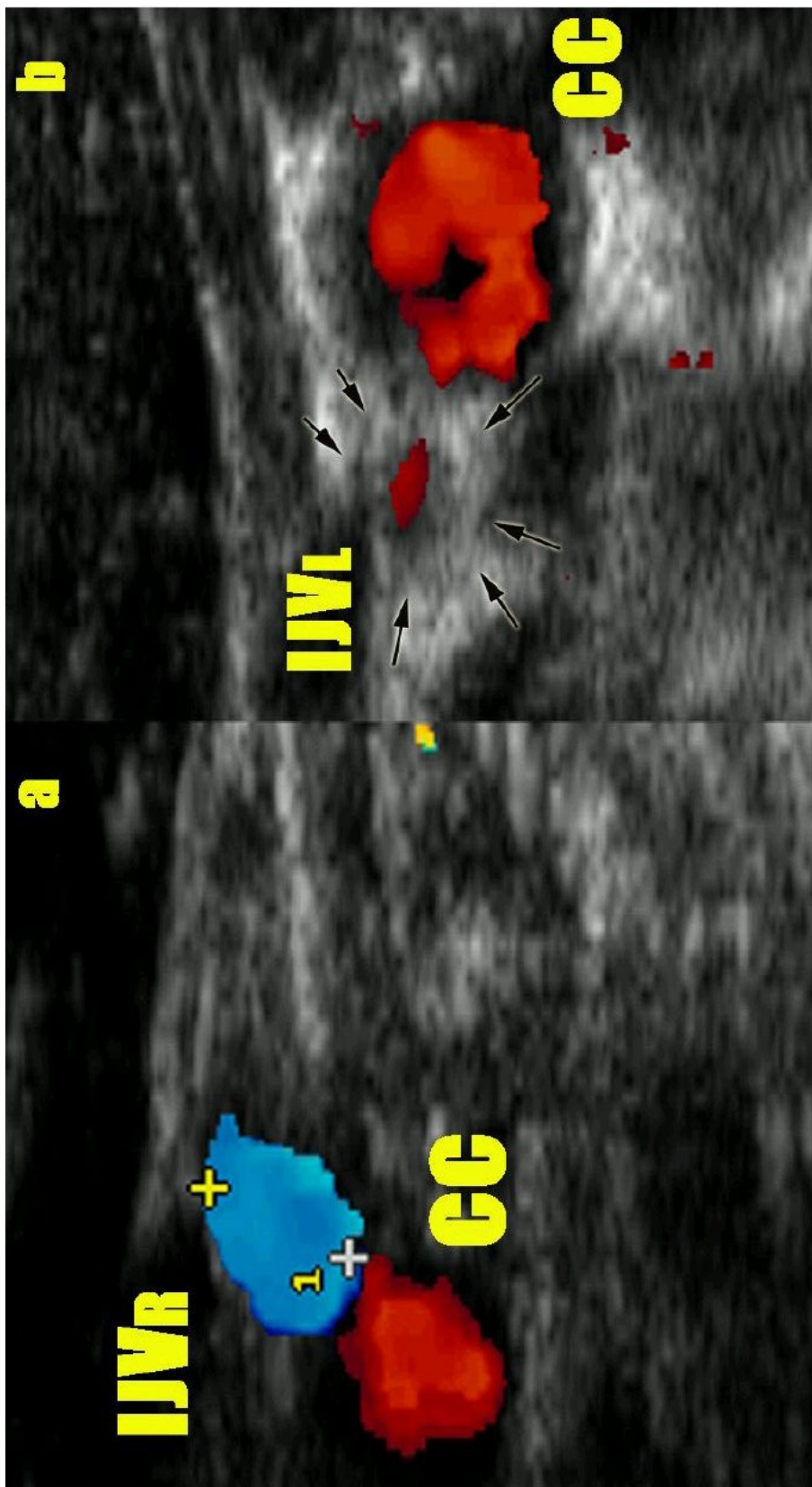


Figura 4.1: Figura 1a, 1b: indagine B-mode di una stenosi venosa.

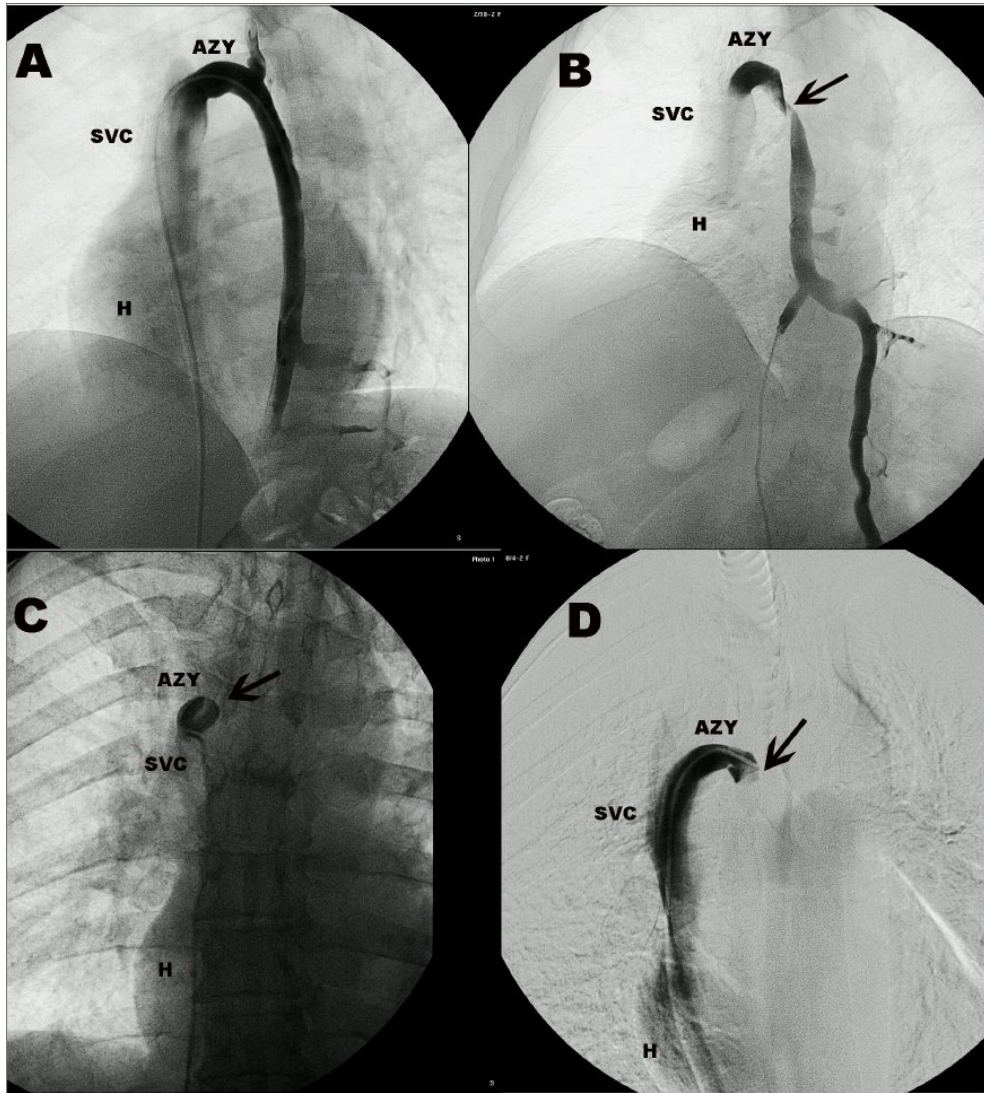


Figura 4.2: venografia selettiva della vena azygos in HAV-C (A1) e in alcuni casi di SM (B1, C1, D1).

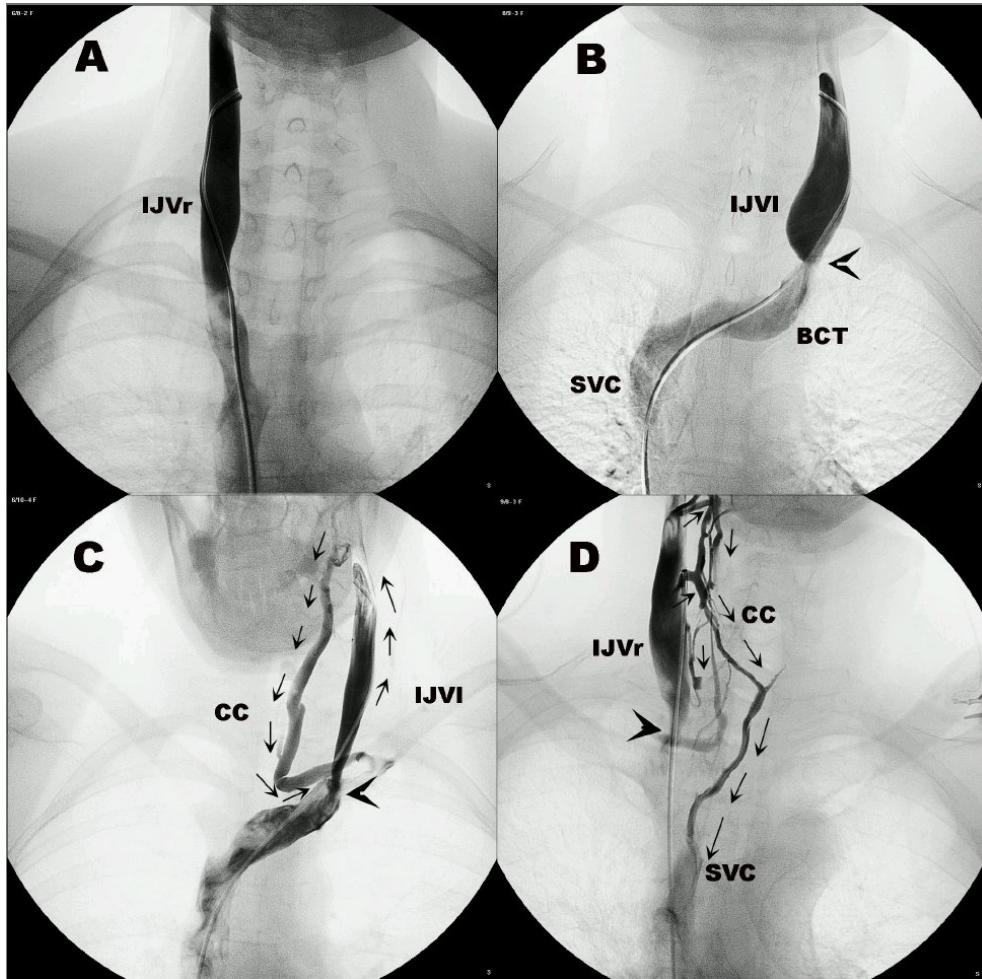


Figura 4.3: venografia selettiva della IJV in HAV-C (A2) e in alcuni casi di SM (B2, C2, D2).

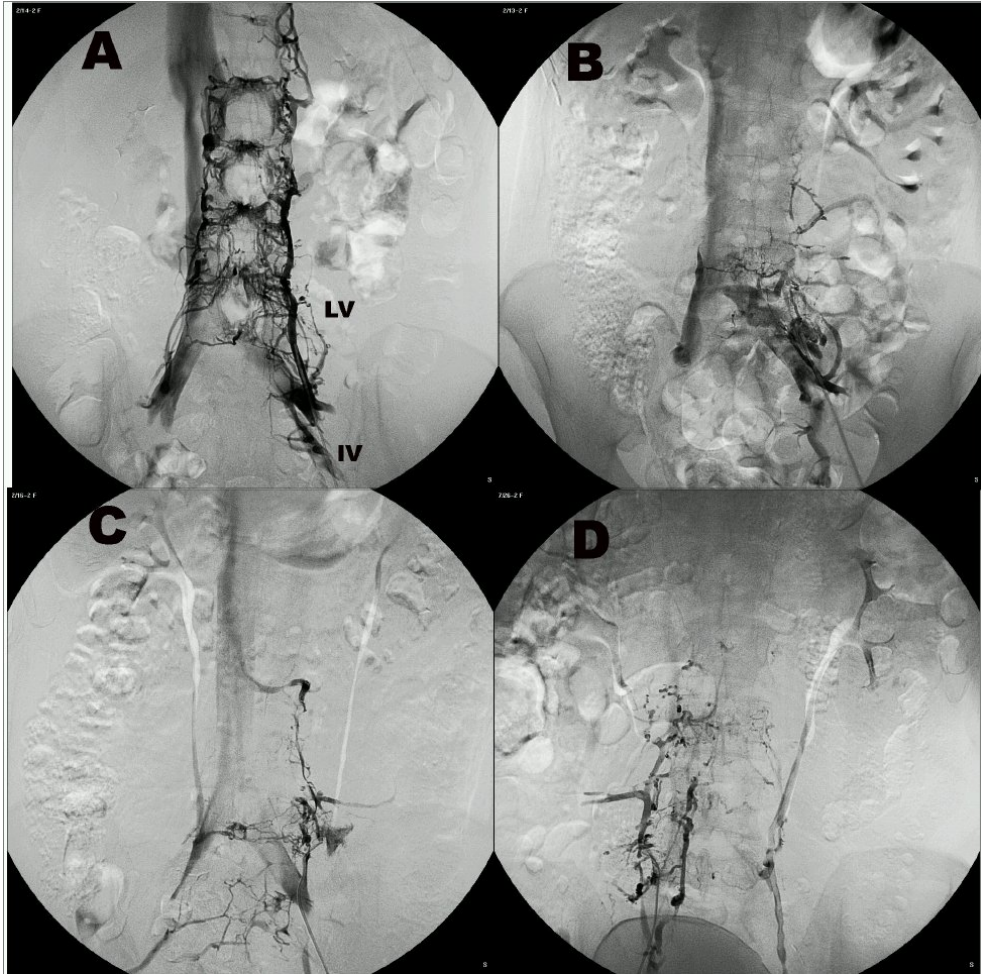


Figura 4.4: venografia selettiva delle vene lombari in HAV-C (A3) e in alcuni casi di SM (B3, C3, D3).

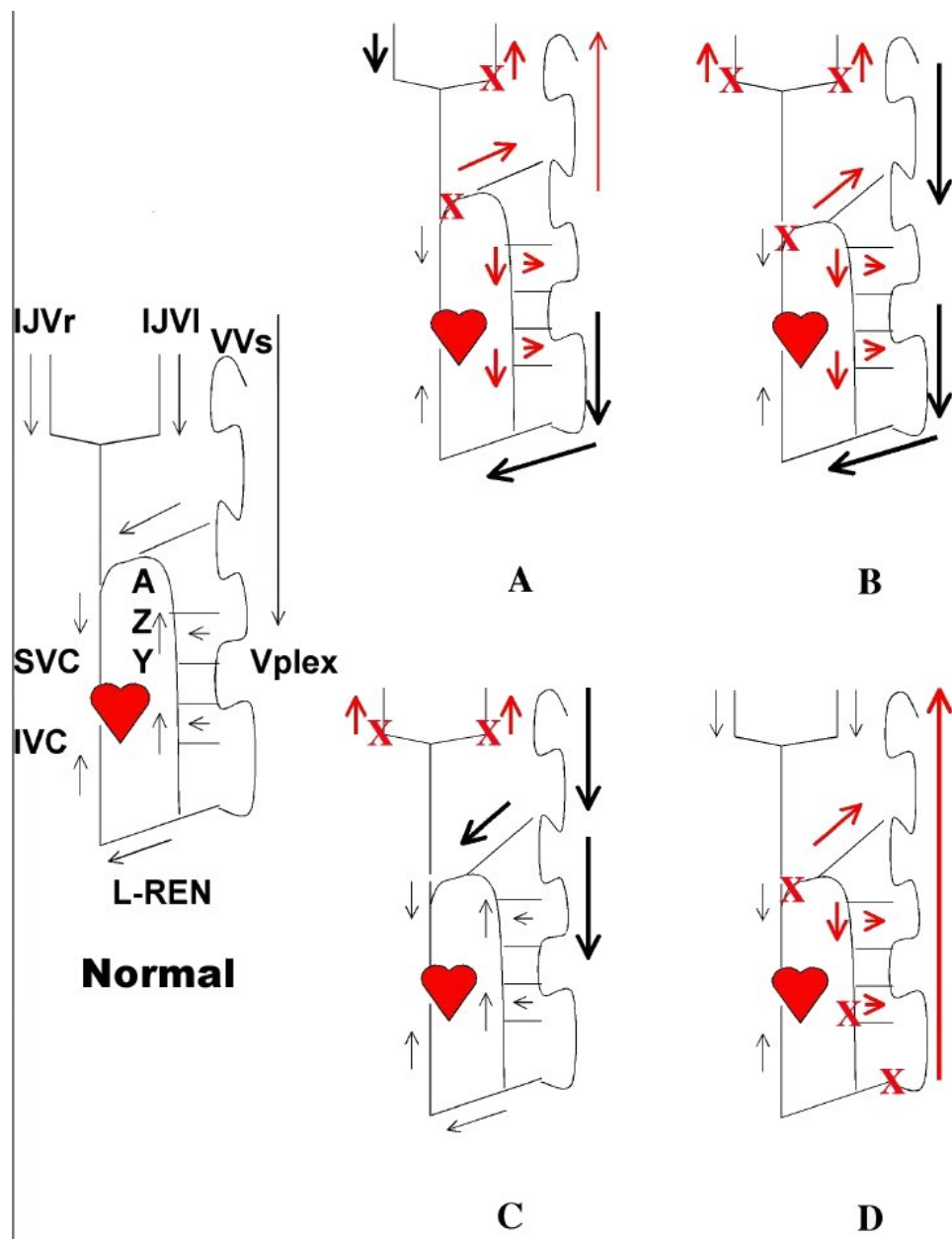


Figura 4.5: patterns di CCSVI osservati in corso di SM.

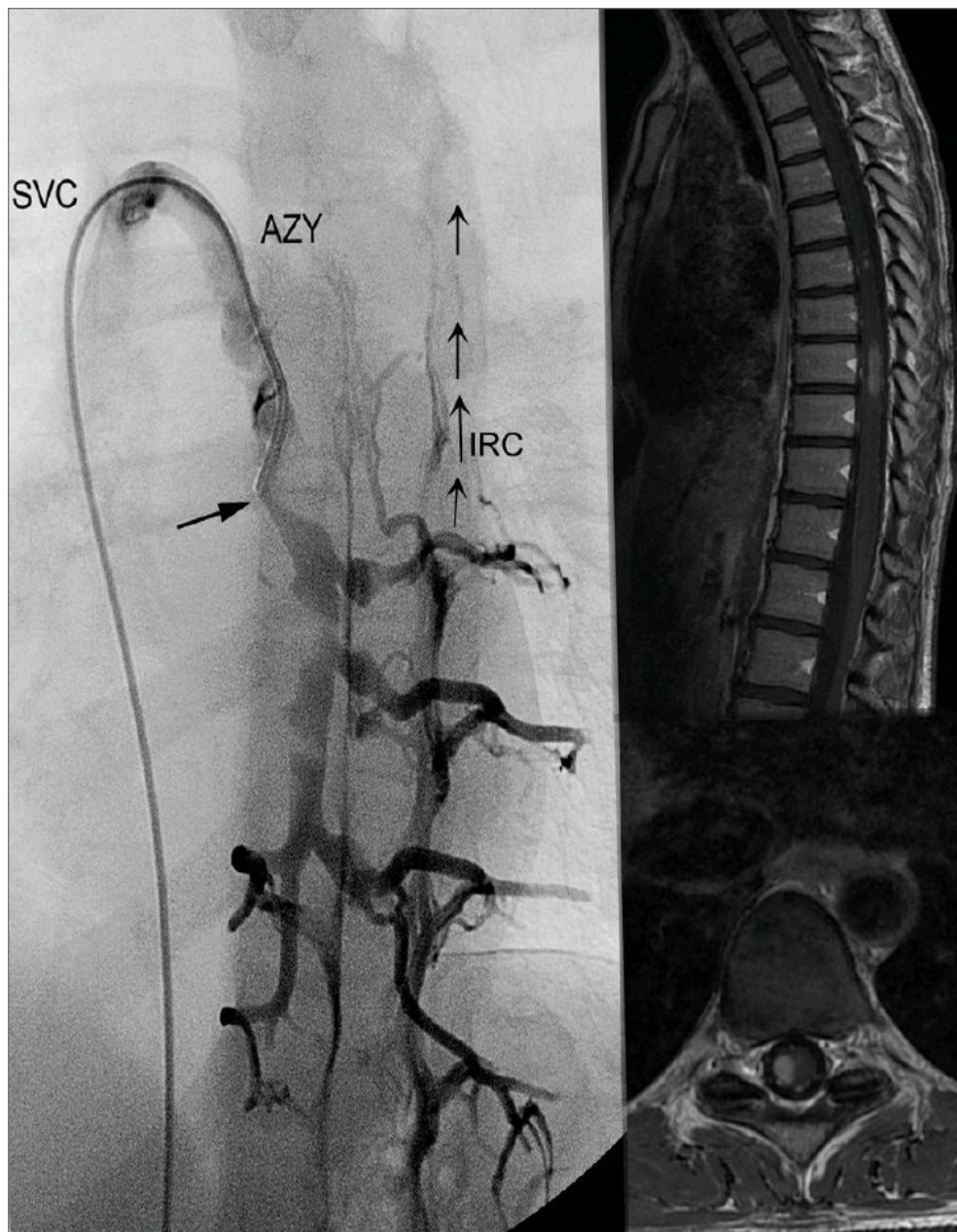


Figura 4.6: venografia selettiva e RM in un caso di CDMS con pattern D di CCSVI.

Bibliografia

- [1] B. Bergamasco, R. Mutani, *La neurologia di Bergamini*, Edizioni Libreria Cortina, Torino 2007, pag 425-451.
- [2] Rosati, G., *Descriptive epidemiology of multiple sclerosis in Europe in the 1980s: a critical overview*, Ann Neurol, 1994. 36 Suppl 2: p. S164-74.
- [3] Wasay M., Khatri I.A., Khealani B., Sheerani M., *MS in Asian countries*, Int MS J. 2006 May; 13 (2): 58-65. Review.
- [4] Poser, C.M., *The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview*, Ann Neurol, 1994. 36 Suppl 2: p. S180-93.
- [5] Compston, A., *The epidemiology of multiple sclerosis: principles, achievements, and recommendations*, Ann Neurol, 1994. 36 Suppl 2: p. S211-7.
- [6] Chris H. Polman, S.C.R, Gilles Edan, MD, Massimo Filippi, et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria"*. Ann Neurol, 2005. 58: p. 840-846.
- [7] Hawkins C.P. & Wolinsky JS., *Principles of treatments in multiple sclerosis*, Butterworth-Heinemann, Oxford, 2000, 324.
- [8] 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.
- [9] Moore, K.L. Dalley, A.F., *Anatomia umana con riferimenti clinici*, Casa Editrice Ambrosiana 2001.
- [10] Netter, F.H., *Atlante di anatomia umana.*, Masson 2001.
- [11] Franzi, A.T., *Commento ragionato all'atlante di anatomia umana di Frank H. Netter.*, Novartis Edizioni 2000.
- [12] Epstein, H.M. Linde, H.W. Crampton, A.R et al., *The vertebral venous plexus as a major cerebral venous outflow tract*, Anesthesiology 32 (1970) 332-338.

- [13] Eckenhoff, J.E., *The physiologic significance of the vertebral venous plexus*, Surg. Gynecol. Obstet 131 (1970) 72-78.
- [14] Menegatti, E. Zamboni, P., *Doppler haemodynamics of cerebral venous return*, Current Neurovascular Research 2008, 5, 260-265.
- [15] Bergan JJ, Schimed-Schonbein GW, Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B., *Chronic venous disease*, N Engl J Med. 2006; 355: 488-98.
- [16] Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al, *For the American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement*, J Vasc Surg 2004;40:1248-52.
- [17] Browse NL, Burnand KG., *The cause of venous ulceration*, Lancet 1982;2:243-5.
- [18] Joshi A, Sloan P., *Role of fibrin cuffs in chronic nonspecific oral ulceration*, Wound Repair and Regeneration 2004;12:18.
- [19] Zamboni P, Scapoli G, Lanzara V, et al., *Serum iron and MMP-9 variations in limbs affected by chronic venous disease and venous leg ulcers*, Dermatol Surg 2005;31:644-9.
- [20] Zamboni P, Izzo M, Tognazzo S, et al., *The overlapping of local iron overload and HFE mutation in venous leg ulcer pathogenesis*, Free Radic Biol Med 2006;40:1869-73.
- [21] Zamboni P, Tognazzo S, Izzo M, et al, *Hemochromatosis C282Y gene mutation increases the risk of venous leg ulceration*, J Vasc Surg 2005;42:309-14.
- [22] Wenk J, Foitzik A, Achterberg V, et al., *Selective pick-up of increased iron by deferoxamine-coupled cellulose abrogates the iron-driven induction of matrix degrading metalloproteinase 1 and lipid peroxidation in human dermal fibroblasts in vitro: a new dressing*, Concept J Invest Dermatol 2001;116:833-9.
- [23] Ackerman Z, Seidenbaum M, Loewenthal E, Rubinow A., *Overload of iron in the skin of patients with varicose ulcers. Possible contributing role of iron accumulation in progression of the disease*, Arch Dermatol 1988;124:1376-8.
- [24] Zamboni P, Izzo M, Fogato L, Carandina S, Lanzara V., *Urine haemosiderin: a novel marker to assess the severity of chronic venous disease*, J Vasc Surg 2003;37:132-6.
- [25] Coleridge Smith PD, Thomas P, Scurr JH, Dormandy JA., *Causes of venous ulceration: a new hypothesis*, BMJ 1988;296:1726-7.

- [26] Takase S, Pascarella L, Lerond L, Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, *Venous hypertension, inflammation and valve remodeling*, Eur J Vasc Endovasc Surg 2004;28:484-93.
- [27] Wilkinson LS, Bunker C, Edwards JC, Scurr JH, Smith PD, *Leukocytes: their role in the etiopathogenesis of skin damage in venous disease*, J Vasc Surg 1993;17:669-75.
- [28] Yeoh-Ellerton S, Stacey MC., *Iron and 8-isoprostane levels in acute and chronic wounds*, J Invest Dermatol 2003;121:918-25.
- [29] Sullivan JL., *Is stored iron safe?*, J Lab Clin Med 2004;144:280-4.
- [30] Herouy Y, Mellios P, Banderir E, et al., *Inflammation in stasis dermatitis upregulates MMP-1, MMP-2 and MMP-13 expression*, J Dermat Science 2001;25:198-205.
- [31] Gurjar MV, Deleon J, Sharma RV, Bhalla RC., *Role of reactive oxygen species in IL-1-stimulated sustained ERK activation and MMP-9 induction*, Am J Phys 2001;281:H2568-H2574.
- [32] Adams CW., *Vascular aspects of multiple sclerosis*, In: A Colour Atlas of Multiple Sclerosis and Other Myelin Disorders. London. Wolfe Medical Publication, 1989:184-187.
- [33] Adams CW, Poston RN, Buk SJ., *Pathology, histochemistry and immunocytochemistry of lesions in acute multiple sclerosis*, J Neurol Sci 1989;92:291-306.
- [34] Tan IL, van Schijndel RA, Pouwels PJ, et al., *MR venography of multiple sclerosis*, AJNR Am J Neuroradiol 2000;21:1039-42.
- [35] Horowitz AL, Kaplan RD, Grewe G, White RT, Salberg LM., *The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis*, AJNR Am J Neuroradiol 1989;10:303-5.
- [36] Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T., *Cortical lesions in multiple sclerosis*, Brain 1999;122:17-26.
- [37] Kermode AG, Thompson AJ, Tofts P, et al., *Breakdown of the blood-brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis. Pathogenetic and clinical implications*, Brain 1990;113:1477-89.
- [38] Kuenz B, Lutterotti A, Khalil M, et al., *Plasma levels of soluble adhesion molecules sPECAM-1, sP-selectin and sE-selectin are associated with relapsing-remitting disease course of multiple sclerosis*, J Neuroimmunol 2005;167:143-9.

- [39] Martino G, Adorini L, Rieckmann P, et al., *Inflammation in multiple sclerosis: the good, the bad, and the complex*, Lancet Neurol 2002;1:499-509.
- [40] Haacke EM, Cheng NY, House MJ, et al., *Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging*, Magn Reson Imaging 2005;23:1-25.
- [41] Fainardi E, Castellazzi M, Bellini T, et al., *Cerebrospinal fluid and serum levels and intrathecal production of active matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as markers of disease activity in patients with multiple sclerosis*, Mult Scler 2006;12:294-301.
- [42] Grant SM, Wiesinger JA, Beard JL, Cantorna MT., *Iron-deficient mice fail to develop autoimmune encephalomyelitis*, J Nutr 2003;133:2635-8.
- [43] Sfagos C, Makis AC, Chaidos A, et al., *Serum ferritin, transferrin and soluble transferrin receptor levels in multiple sclerosis patients*, Mult Scler 2005;11:272-5.
- [44] Adams, CW., (1988) *Perivascular iron deposition and other vascular damage in multiple sclerosis*, J Neurol Neurosurg Psychiatry 51: 260-5.
- [45] Barnett, MH, Sutton, I., (2006) *The pathology of multiple sclerosis: a paradigm shift*, Curr Opin Neurol 19: 242-247.
- [46] Baumgartner, RW, Nirkko, AC, Muri, RM, Gonner, F., (1997) *Transoccipital power-based color-coded duplex sonography of cerebral sinuses and veins*, Stroke 28: 1319-1323.
- [47] Bergan, JJ, Schmid-Schonbein, GW, Smith, PD, Nicolaides, AN, Boisseau, MR, Eklof, B., (2006) *Chronic venous disease*, N Engl J Med 355: 488-98.
- [48] Brass, SD, Chen, NK, Mulkern, RV, Bakshi, R., (2006) *Magnetic resonance imaging of iron deposition in neurological disorders*, Top Magn Reson Imaging 17: 31-40.
- [49] Fog, T., (1965) *The topography of plaques in multiple sclerosis with special reference to cerebral plaques*, Acta Neurol Scand Suppl 15: 1-161.
- [50] Frohman, EM, Racke, MK, Raine, CS., (2006) *Multiple sclerosis: the plaque and its Pathogenesis*, N Engl J Med 354: 942-55.
- [51] Gveric, D, Hanemaaijer, R, Newcombe, J, van, Lent, NA, Sier, CF, Cuzner, ML., (2001) *Plasminogen activators in multiple sclerosis lesions. Implications for the inflammatory response and axonal damage*, Brain 124: 1978-88.

- [52] Haacke, EM, Cheng, NY, House, MJ, Liu, Q, Neelavalli, J, Ogg, RJ, Khan, A, Ayaz, M, Kirsch, W, Obenaus, A., (2005) *Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging*, Magn Reson Imaging 23: 1-25.
- [53] Ke, Y, Ming, Qian, Z., (2003) *Iron misregulation in the brain: a primary cause of neurodegenerative disorders*, Lancet Neurol 4: 246-53.
- [54] Losy, J, Niezgoda, A, Wender, M., (1999) *Increased serum levels of soluble PECAM-1 in multiple sclerosis patients with brain gadolinium enhancing lesions*, J Neuroimmunol 99: 169-1728.
- [55] Minagar, A, Jy, W, Jimenez, JJ, Alexander, JS., (2006) *Multiple sclerosis as a vascular disease*, Neurol Res 28: 230-5.
- [56] Sansilvestri-Morel, P, Fioretti, F, Rupin, A, Senni, K, Fabiani, JN, Goddeau, G, Verbeuren, TJ., (2007) *Comparison of extracellular matrix in skin and saphenous veins from patients with varicose veins: does the skin reflect venous matrix changes?*, Clin Sci (Lond) 112: 229-39.
- [57] Schelling, F., (1986) *Damaging venous reflux into the skull or spine: relevance to multiple sclerosis*, Med Hypotheses 21: 141-148.
- [58] Stolz, DE, Kaps, M, Kern, A, Babacan, SS., (1999) *Reference data from 130 volunteers transcranial color-coded duplex sonography of intracranial veins and sinuses*, Stroke 30: 1070-1075.
- [59] Tjoa, CW, Benedict, RH, Weinstock-Guttman, B, Fabiano, AJ, Bakshi, R., (2005) *MRI T2 hypointensity of the dentate nucleus is related to ambulatory impairment in multiple sclerosis*, J Neurol Sci 234: 17-24.
- [60] Thomas, M, Jankovic, J., (2004) *Neurodegenerative disease and iron storage in the brain*, Curr Opin Neurol 4: 437-42.
- [61] Valdueza, JM, Schmierer, K, Mehraein, S, Einhaupl, KM., (1996) *Assessment of normal flow velocity in basal cerebral veins: a transcranial Doppler ultrasound study*, Stroke 27: 1221-1225.
- [62] Van de Scheur, M, Falanga, V., (1997) *Pericapillary fibrin cuffs. A reappraisal*, Dermatol Surg 10: 955-9.
- [63] Wuerfel, J, Bellmann-Strobl, J, Brunecker, P, Aktas, O, McFarland, H, Villringer, A, Zipp, F., (2004) *Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study*, Brain 127: 111-119.
- [64] Zamboni, P., (2006) *Iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis*, J R Soc Med 99: 589-93.

- [65] Zamboni, P, Lanzara, S, Mascoli, F, Caggiati, A, Liboni, A., (2007) *Inflammation in venous disease*, Int Angiol in press.
- [66] Zipper, SG, Stolz, E., (2002) *Clinical application of transcranial colourcoded duplex sonography: a review*, Eur J Neurol 9: 1-8.