

### **1863 - Rindfleisch**

Il Dr. E. Rindfleisch notò che, in modo coerente e in tutti gli esempi di autopsia del cervello di malati di SM, si vedeva con il microscopio una vena gonfia di sangue al centro di ogni lesione.

Rindfleisch ha scritto:

*"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 E. - "Histologisches zu der dettaglio Grauen degenerazione ruckenmark Gehirn von und". Archivi di Anatomia Patologica e Fisiologia. 1863; 26:474-483

### **1930 - Putnam**

Il Dr. TJ Putnam, studiando le lesioni, rilevò che la trombosi delle piccole vene di piccole dimensioni poteva essere il meccanismo alla base della formazione della placca.

Putnam, T.J. (1937), Prove di occlusione vascolare nella sclerosi multipla

### **1942 - Dow e Berglund**

Il Dr. Robert Dow e il Dr. George Berglund proseguirono con la ricerca del Dott. Putnam e continuarono a trovare collegamenti venosi a lesioni della SM.

PATTERN VASCOLARE DELLE LESIONI DELLA SCLEROSI MULTIPLA Arch Neurol Psychiatry. 1942; 47 (1) :1-18

### **1950 - Zimmermann e Netsky**

Il Dr. Zimmerman e Netsky portarono avanti le ricerche di Dow e Berglund, e notarono che le lesioni erano di natura venosa, ma non causate da piccole trombosi come Putnam aveva ipotizzato.

Zimmerman, HM, Netsky, MG: La patologia della sclerosi multipla. Res. Publ. Asino. Nerv. Ment. Dis. New York, 28, 271 - 312 (1950)

### **1960 - Fog**

Il Dr. Torben Fog, professore Danese, osservò che le lesioni della SM erano prevalentemente intorno alle piccole vene. Il suo successivo studio di 51 placche in due tipici casi di SM, facendo delle sottili sezioni delle placche e seguendo la loro forma e il loro corso con disegni di ogni sezione, ha fatto emergere che la maggior parte erano prolungamenti delle placche periventricolari e che le placche avevano seguito il corso del sistema venoso.

La topografia delle placche nella sclerosi multipla, con particolare riferimento alle placche cerebrali. Acta Neurol Scand, 41, Suppl. 15:1, (1965)

Fog T., Relazione fra i vasi e le placche nel cervello nella sclerosi multipla. Acta Psychiat Neurol Scand. 1963; 39, suppl. 4:258

### **1980 - Schelling**

La storia inizia nel 1973, presso l'Università di Innsbruck, quando F. Alfons Schelling, MD ha iniziato le indagini sulle cause e le conseguenze delle enormi differenze individuali nelle larghezze degli sbocchi venosi del cranio umano. I risultati di questo studio apparvero nel 1978, in "Anatomischer Anzeiger", organo ufficiale della Società di Anatomia di lingua tedesca.

La scoperta di F.A. Schelling del 1981, presso l'Ospedale per malattie nervose a Salisburgo, di un ampliamento notevole dei principali circoli venosi attraverso i crani di vittime della sclerosi multipla, ha occupato i pensieri dell'autore nei decenni successivi della sua diversificata carriera medica.

Nel mettere insieme, pezzo per pezzo, tutte le osservazioni sul coinvolgimento venoso nei casi di specifiche e particolari lesioni cerebrali di sclerosi multipla, è stato in grado di riconoscere le loro cause.

*"La differenza di propagazione della pressione venosa centrale in eccesso nel sistema di drenaggio delle vene cerebrali e spinali, è la regola piuttosto che l'eccezione. È sconosciuta l'intensità delle forze esercitate sulle fragili strutture cerebrospinale dal grado di pressione nello spazio craniovertebrale. Vi è la necessità di prendere in considerazione le diverse condizioni che possono causare propensione individuale al più pesante reflusso, in particolare nei compartimenti venosi cerebrali, così come in quelli epi e sub-durali spinali. Un tentativo è stato fatto per indicare eventuali conseguenze di una eccessiva dilatazione retrograda in particolare delle vene cerebrali interne. L'importanza di chiarire le implicazioni neuropatologiche e cliniche del non corretto reflusso nel cranio o alla colonna vertebrale, si deduce dalla probabilità di relazione tra reflusso localizzato nello spazio craniovertebrale e malattie cerebro-spinale non ancora chiarite. A questo proposito le caratteristiche della sclerosi multipla sono in discussione."*

**Damaging venous reflux into the skull or spine: relevance to multiple sclerosis. (Danni da reflusso venoso nel cranio o nella colonna vertebrale: rilevanza per la sclerosi multipla) - F. Schelling.**

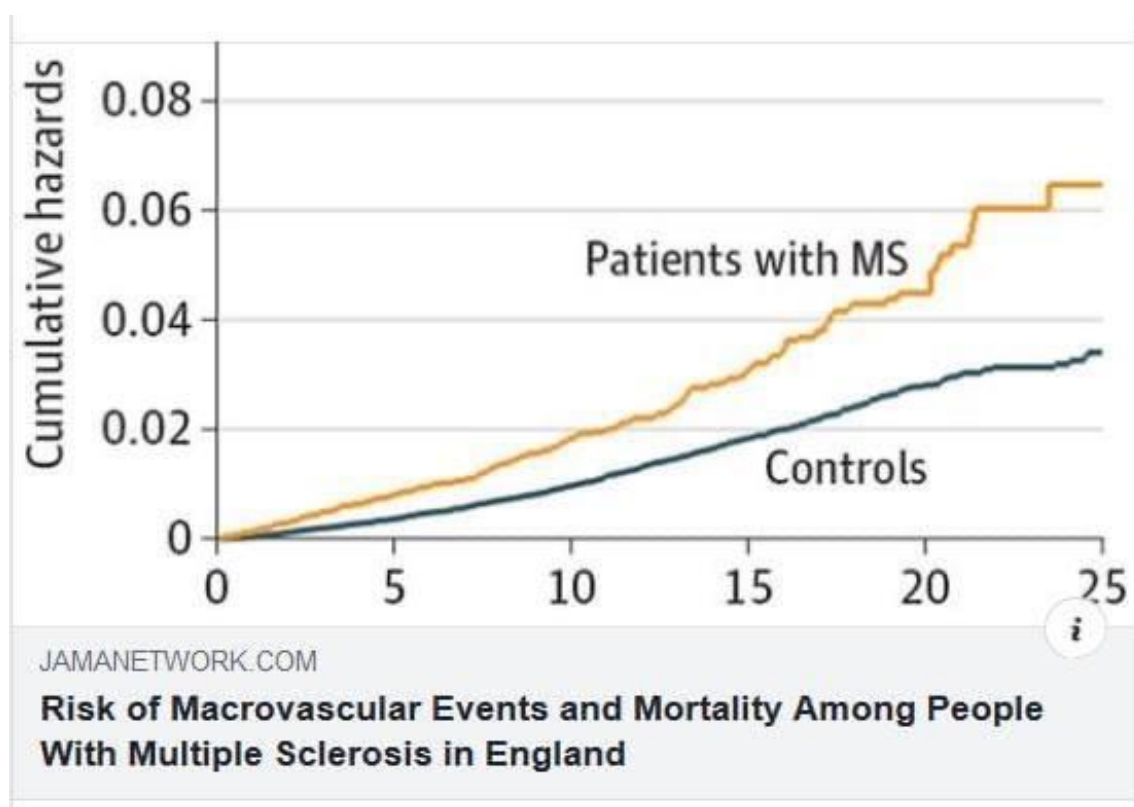
Di seguito potete visionare il sito del Dott. Schelling:

<http://www.ms-info.net/evo/msmanu/984.htm>

Il suo libro (disponibile gratuitamente sul suo sito), delinea la storia della connessione fra SM e sistema venoso.

## 2020 - Zamboni

Nell'estate del 2020 il professor Paolo Zamboni tornava a spiegare la correlazione tra CCSVI e sclerosi multipla commentando uno studio inglese (Evaluating the Risk of Macrovascular Events and Mortality Among People With Multiple Sclerosis in England - Valutazione del rischio di eventi macrovascolari e mortalità tra le persone con sclerosi multipla in Inghilterra) che, nelle sue conclusioni, così recitava: Questo studio suggerisce che la SM è associata ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari e cerebrovascolari che non sono completamente spiegate dai tradizionali fattori di rischio vascolare. Dati gli effetti avversi di queste comorbidità sugli esiti nei pazienti con SM, sono necessarie ulteriori indagini.



Il professor Paolo Zamboni interveniva, successivamente, per rendere a tutti comprensibile questo grafico che ci rivela che la Sclerosi Multipla è una malattia vascolare.

La linea rossa che cresce esprime su oltre 12.000 pazienti inglesi dell'età media di 44 anni quanti ne sono morti nel corso di 25 anni per malattie delle grandi arterie. La linea blu, molto più bassa, indica invece quanti ne sono morti della stessa età e sesso fra le persone senza sclerosi multipla. La differenza è vertiginosa e conduce ad un aumento di rischio di morte vascolare di una volta e mezzo più grande a carico dei pazienti con sclerosi multipla. Le grandi arterie sono l'aorta, le coronarie, le carotidi. Questa curva sta dunque a significare che con la sclerosi multipla si muore giovani principalmente per infarto ed ictus.

*“Ed ora una riflessione. La sclerosi multipla è una malattia che, senza che sia stato provato, viene considerata autoimmunitaria. Su questa scorta viene esclusivamente curata con farmaci immunosoppressori. Ma come vedete è assolutamente chiaro che si muoia per cause vascolari, senza che vengano adottate misure preventive come l'esercizio, il cibo, ed i farmaci cardiovascolari. Inoltre noi sappiamo bene, nonostante l'improvvida censura subita dalla comunità neurologica, che oltre alle grandi arterie sono ammalate anche le grandi vene. E sappiamo anche che in un certo numero di casi queste vene potrebbero essere curate con beneficio. Se fosse disponibile un allenatore in panchina sicuramente chiederebbe un time-out. Così il gioco non va ragazzi....”*

**Prof. Paolo Zamboni**

## **2021 - Il Manifesto che invita a proseguire l'indagine sul sistema venoso cerebrale nella sclerosi multipla**

Nel settembre dell'anno 2021 è stato pubblicato sul sito:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034821005010?dgid=coauthor>

un manifesto scientifico che, intitolato “L'indagine sul sistema venoso cerebrale nella sclerosi multipla”, invita i ricercatori a non tralasciare di indagare il sistema venoso cerebrale nella Sclerosi Multipla.

“Tra i vari fattori che hanno una ricaduta Nell'innescare il processo autoimmune nella sclerosi multipla può essere annoverata anche la CCSVI?” A riproporre la vexata quaestio, quindi, un Manifesto scientifico sottoscritto da questi Ricercatori: Bateman, G.A., Lechner-Schott, J., Carey, M.F., Bateman, A.R. e Lea, R.A.

Il coinvolgimento del sistema venoso nella progressione della sclerosi multipla (SM), si afferma in questo Manifesto, è una questione controversa da oltre un decennio, con molti articoli pro e contro pubblicati sull'argomento. Sfortunatamente questa diatriba è stata tale da oscurare alcuni eccellenti lavori che sono stati fatti negli ultimi anni sul ruolo che il sistema venoso cerebrale svolge nella regolazione della fluidodinamica dello spazio intracranico, e le implicazioni di questo sui disturbi neurologici come la SM. In questo contesto, accogliamo con favore lo studio di Grant Bateman e colleghi che è stato recentemente pubblicato su MSARD (Bateman et al., 2021) che ha rilevato che la SM è fortemente associata all'aumento della pressione venosa nel seno sagittale superiore (SSS) e anche all'aumento bulbo giugolare (JB) altezza sopra il seno sigmoideo. Come tali, i risultati di Bateman et al rafforzano l'opinione che la SM sia associata a ridotta compliance intracranica (Bateman et al., 2016) e anche che le anomalie delle vene giugulari interne (IJV) potrebbero contribuire all'ipertensione venosa nel SSS (Beggs, 2013). Le implicazioni dell'aumento della pressione sanguigna venosa nella SSS sono troppo spesso ignorate perché la misura in cui questa importante metrica influenza la dinamica del sistema del fluido intracranico non è completamente apprezzata. Non solo una pressione venosa elevata riduce la compliance dei seni durali, ma compromette anche le prestazioni delle vene corticali a monte, che agiscono come un resistore di Starling regolando il flusso di sangue attraverso il parenchima cerebrale e anche il movimento del liquido cerebrospinale (CSF) nello spazio subaracnoideo (Lagana et al., 2017). Quindi, una pressione elevata nel SSS ridurrà la compliance intracranica complessiva e tenderà anche ad aumentare l'ampiezza del polso del CSF nell'Acquedotto di Silvio (AoS) (Lagana et al., 2017), entrambi fenomeni che sono stati osservati nei pazienti con SM (Bateman et al., 2016, Magnano et al., 2012). Infatti, Bateman e colleghi hanno osservato una riduzione del 35% del ritardo arterovenoso nei pazienti con SM rispetto ai controlli sani, indicando che la SM è associata a una compliance intracranica significativamente ridotta (Bateman et al., 2016). Inoltre, l'aumento della pressione venosa nel SSS tenderà a inibire l'assorbimento del liquido cerebrospinale nell'intera rete di vie parenchimali para-

venose (Iliff et al., 2013), cosa che ha un impatto sul flusso del liquido cerebrospinale (Beggs, 2013) ed è stata osservata anche in quelli con SM (Magnano et al., 2012). Pertanto, le recenti scoperte di Bateman (Bateman et al., 2021) supportano quelli di noi stessi e degli altri e rafforzano l'opinione che la SM sia associata a profondi cambiamenti nel sistema fluidico intracranico derivanti dall'elevata pressione venosa nel SSS. Sebbene le implicazioni cliniche di ciò non siano chiare, incoraggiamo la Comunità scientifica di ricerca sulla sclerosi multipla a prendere in considerazione il lavoro di Bateman e altri che studiano le anomalie nel deflusso venoso cerebrale, in modo da poter ottenere una migliore comprensione di eventuali meccanismi fisiopatologici e neurodegenerativi alla base della malattia. La scoperta di Bateman et al è di grande interesse, perché suggerisce che variazioni morfologiche nelle IJV possono aumentare la resistenza idraulica di questi vasi, elevando la pressione venosa nei seni durali. In quanto tale, ciò evidenzia l'importanza di considerare le vie di drenaggio venoso cerebrale come un sistema completo, piuttosto che considerare singolarmente le varie parti componenti. L'elevata pressione nel SSS può essere causata da molti fattori (es. stenosi delle vene, trombosi dei seni trasversi, granulazioni aracnoidee ingrossate, ecc.), che possono agire individualmente o in associazione tra loro. Pertanto, è importante considerare il sistema nel suo insieme, come abbiamo tentato di fare quando abbiamo intrapreso uno studio che coinvolgeva la pletismografia cervicale di 44 pazienti con SM e 40 controlli sani (Zamboni et al., 2012, Beggs et al., 2014). Ciò ha rivelato che la resistenza idraulica del sistema di drenaggio venoso extracranico era in media del 63,5% maggiore nei pazienti con SM rispetto ai controlli. Nel complesso, ciò suggerisce che l'elevata pressione venosa osservata nella SSS dei pazienti con SM potrebbe essere dovuta a una combinazione di fattori, sia intra che extracranici, che aumentano quella resistenza idraulica delle vie di drenaggio cerebrale, inibendo il flusso di sangue dietro al cuore. L'interazione tra le vie venose intra ed extracraniche è perfettamente illustrato dal JB, che si trova alla confluenza del seno sigmoideo e dell'IJV ed è situato nella fossa giugulare. In quanto tale, è influenzato sia dalle onde pressorie provenienti dal cuore che dalla contropressione venosa (Zamboni et al., 2020). Come affermano giustamente Bateman et al, poiché la dimensione e la posizione del JB è influenzata dalla dinamica del flusso sanguigno venoso, esiste la probabilità di un ciclo di feedback positivo essendo impostato in cui un JB più alto aumenta la contropressione nel sistema venoso, e l'aumento della contropressione venosa fa aumentare ulteriormente l'altezza del JB. Tuttavia, questa non è l'intera storia, perché la stenosi venosa nella IJV a valle della JB tenderebbe anche ad aumentare la pressione statica nella JB, causandone forse un aumento in altezza. Quindi anomalie extracraniche nel sistema di drenaggio venoso cerebrale possono anche contribuire a cambiamenti morfologici nel sistema venoso intracranico. Infatti, in un recente studio di Wu et al. (2021) è stato riscontrato che la stenosi dell'IJV era fortemente associata alla trombosi nei seni durali e/o nelle vene cerebrali. Sebbene i meccanismi responsabili di questa associazione non siano completamente compresi, gli autori hanno ipotizzato che potrebbe essere dovuto all'ostruzione del deflusso venoso che causa aberrazioni emodinamiche e forse anche stasi. Per ricapitolare, accogliamo con favore le recenti scoperte di Bateman et al (Bateman et al., 2021), che insieme al lavoro nostro e di altri ricercatori, suggeriscono collettivamente che le anomalie venose sono associate alla SM e che queste probabilmente si traducono in una pressione elevata nel SSS. Questo a sua volta avrà un impatto sulla compliance intracranica e sul polso del liquido cerebrospinale nell'AoS. Tuttavia, la misura in cui questi cambiamenti sono implicati nella progressione della SM non è stata ancora stabilita ed è quindi urgentemente necessario ulteriore lavoro per determinare quale ruolo, se del caso, potrebbero svolgere questi cambiamenti nel sistema fluidico intracranico nella patologia della SM.

*Conflitto d'interessi: Clive Beggs ha recensito l'articolo originale (Bateman et al., 2021) per MSARD. Oltre a questo, il Prof. Beggs non ha conflitti di interesse.*

*Il Prof. Paolo Zamboni non ha conflitti di interesse.*