



Anomalie del deflusso venoso cerebrale in pazienti affetti da Sclerosi Multipla: valutazione con Doppler venoso e correlazioni cliniche

Elena Colombo¹, Giulia Berzero¹, Roberto Bergamaschi², Mauro Ceroni³, Arrigo Moglia³

¹Reparto di Neurologia Generale, ²Centro di Ricerca Interdipartimentale per la Sclerosi Multipla, e ³Dipartimento di Sanità Pubblica e Neuroscienze, Sezione di Scienze Neurologiche, Fondazione Istituto Neurologico Nazionale Casimiro Mondino, Pavia, Italia

Anomalie del deflusso venoso cerebrale in pazienti affetti da Sclerosi Multipla: valutazione con Doppler venoso e correlazioni cliniche

Introduzione. L'Insufficienza Venosa CerebroSpinale Cronica (CCSVI), un complesso quadro emodinamico caratterizzato da circoli sostitutivi e multiple stenosi nel decorso delle vie di drenaggio extracranico venoso, responsabili della presenza di reflussi nei segmenti intra ed extracranici venosi e della perdita della regolazione posturale dello scarico cerebrale venoso, è stata recentemente associata alla Sclerosi Multipla (SM), quale fattore causale o cofattore di malattia. Tuttavia, l'effettiva prevalenza di CCSVI, la sua eventuale associazione con specifici fenotipi di SM e il potenziale ruolo eziopatogenetico, sono fortemente dibattuti.

Metodi. Sono stati analizzati i dati clinici di 710 pazienti affetti da Sclerosi Multipla; tutti sono stati sottoposti ad esame EcoColorDoppler venoso transcranico ed extracranico, secondo il metodo messo a punto da Zamboni *et al.*

Risultati. È stato possibile porre diagnosi di CCSVI nell'86% dei pazienti, pur con una importante variabilità intercentro. Differenze intercentro ancor più marcate si riscontrano analizzando le percentuali di positività sul singolo criterio. Nonostante la variabilità, sono state riscontrate associazioni statisticamente significative con alcuni parametri clinici; in particolare: l'età d'esordio (di cinque anni maggiore nei soggetti CCSVI positivi) e la severità clinica (punteggio EDSS medio di circa un punto più elevato in pazienti CCSVI positivi). Inoltre la positività per CCSVI sembra correlare più strettamente con le forme progressive di SM.

Discussione. L'importante variabilità intercentro dei risultati dell'esame EcoColorDoppler, in particolare sul singolo criterio, suggerisce la necessità di una ridefinizione dei metodi diagnostici per CCSVI. Tuttavia, la correlazione con i dati clinici suggerisce che la presenza di CCSVI potrebbe favorire lo sviluppo di SM in pazienti con una minore suscettibilità a patologie autoimmuni e potrebbe incrementare la severità di malattia.

Chronic cerebrospinal venous insufficiency in Multiple Sclerosis: venous Doppler sonography and clinical correlations

Background. Chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) has recently been reported to be associated with multiple sclerosis (MS). However, its actual prevalence, possible association with specific MS phenotypes, and potential pathophysiological role are debated.

Method. We analysed the clinical data of 710 MS patients attending six different centres. All were submitted to transcranial and extracranial venous Doppler sonography and diagnosed as having or not having CCSVI according to the criteria of Zamboni *et al.*

Findings. CCSVI was diagnosed in 86% of the patients, but the frequency varied greatly between the centres. Greater differences were found when considering singly the five diagnostic criteria proposed by Zamboni *et al.* Significant associations with clinical data were found, the most striking being age at disease onset (about five years greater in CCSVI-positive patients) and clinical severity (mean EDSS score about one point higher in CCSVI-positive patients). Patients with progressive MS were more likely to have CCSVI than those with relapsing-remitting MS.

Interpretation. The methods for diagnosing CCSVI need to be refined, as the between-centre differences, particularly in single criteria, were excessively high. Despite these discrepancies, the strong associations between CCSVI and MS phenotype suggest that the presence of CCSVI may favour a later development of MS in patients with a lower susceptibility to autoimmune diseases and may increase its severity.

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia demielinizzante del Sistema Nervoso Centrale, caratterizzata da una componente infiammatoria e una neurodegenerativa. Allo stato attuale la SM è considerata una patologia ad origine multifattoriale, al cui sviluppo contribuiscono fattori ambientali e genetici; in particolare si ritiene che, in individui geneticamente predisposti, un primo fattore causale (non ancora individuato), agisca determinando una reazione autoimmune mediante un meccanismo di mimetismo molecolare. Tra i numerosi fattori implicati nell'eziopatogenesi di SM, recentemente un nuovo attore è comparso sulla scena: l'insufficienza venosa cerebrospinale cronica (CCSVI) [1], definita come un complesso quadro emodinamico caratterizzato da circoli sostitutivi e multiple stenosi nel decorso delle vie di drenaggio extracranico venoso, responsabili della presenza di reflussi nei segmenti intra ed extracranici venosi e della perdita della regolazione posturale dello scarico cerebrale venoso.

Già dagli anni '80 numerosi studi hanno dimostrato la presenza di depositi di ferro nelle lesioni encefaliche e spinali dei pazienti con SM [2]. Studi istopatologici hanno rilevato un particolare pattern di distribuzione di tali depositi, concentrati attorno alla parete venosa [3]. Nel 2006, per la prima volta, Zamboni e colleghi [4] ponevano in risalto alcune caratteristiche comuni a malattie venose croniche e SM: su tutte la peculiare localizzazione perivenosa dei depositi di ferro, costituiti, nel dettaglio, da emosiderina extracellulare e macrofagi carichi in ferro. Di qui la definizione della cosiddetta ipotesi vascolare: alterazioni del deflusso venoso cerebrospinale, determinando uno stravasamento perivenulare di eritrociti, destinati ad un processo di degradazione, determinerebbero la formazione di depositi di ferro, responsabili di uno stress ossidativo che darebbe origine ad una reazione tossica con attivazione di linfociti T e migrazione in loco dei macrofagi, responsabili della risposta infiammatoria patogena alla base della malattia. Non c'è tuttavia consenso generale circa l'effettiva esistenza di CCSVI nei pazienti affetti da SM e, di conseguenza, circa il supposto ruolo eziopatogenetico dell'insufficienza venosa nella malattia. Molti studi, eseguiti sottoponendo i pazienti ad esame sonografico ECD-TCCS secondo i criteri messi a punto da Zamboni e colleghi, hanno mostrato differenze significative nella prevalenza di CCSVI tra pazienti affetti da SM e controlli sani [4-6]. Al contrario, due studi tedeschi [7-8], il primo dei quali eseguito utilizzando un differente approccio sonologico, non hanno riscontrato evidenza di CCSVI in alcun paziente affetto da SM. Due ulteriori studi hanno fortemente messo in discussione la possibile relazione causale tra CCSVI e SM: in particolare il CTEVD *study* pubblicato da Zivadinov e colleghi [9] ha mostrato una associazione statisticamente significativa tra CCSVI e SM, ma i tassi di prevalenza di CCSVI nei controlli sani ed affetti da altre patologie neurologiche, comunque significativi, hanno portato a supporre che la CCSVI possa essere solo un cofattore di malattia. Inoltre la maggiore prevalenza di CCSVI nelle forme secondariamente progressive di malattia ha posto il dubbio che le anomalie venose possano essere una conseguenza della SM.

Baracchini e colleghi [10] hanno invece sottoposto a sonografia Doppler 50 pazienti affetti da Sindrome Clinica Isolata (CIS), riscontrando positività per CCSVI nel solo 16% del campione, dimostrando così come la CCSVI sia una condizione infrequente nelle forme precoci di SM.

Scopo del lavoro

Ancora poco esplorata è la possibilità che i pazienti affetti da SM con CCSVI possano, differenzialmente da quelli senza, avere un fenotipo caratteristico di malattia. Il nostro studio si propone di esaminare una coorte di pazienti affetti da SM, afferenti a 6 diversi Centri, allo scopo di valutare, mediante esecuzione di esame Doppler ECD-TCCS secondo il metodo Zamboni, la variabilità dei dati relativi alla diagnosi di CCSVI tra i vari Centri e l'eventuale presenza di correlazioni significative tra alcuni parametri clinici e la positività per CCSVI. In particolare sono stati presi in esame: lo score di disabilità (EDSS), lo score di severità (MSSS), l'età di esordio, la durata di malattia ed il fenotipo.

Materiali e metodi

Gli esami sonografici sono stati eseguiti presso sei diversi Centri, di cui 5 italiani e 1 canadese:

- centro 1: Dipartimento di Salute Pubblica e Neuroscienze della IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Mondino di Pavia;
- centro 2: *Barrie Vascular Imaging* di Barrie;
- centro 3: Ospedale di Civitanova Marche;
- centro 4: Dipartimento di Neuroscienze dell'Università Federico II di Napoli;
- centro 5: Centro Sclerosi Multipla dell'IRCCS Don Gnocchi di Milano;
- centro 6: Unità Operativa di Neurologia del Policlinico di Monza.

I pazienti arruolati per lo studio sono stati 805. Tutti soddisfacevano i criteri rivisti di McDonald per la diagnosi di Sclerosi Multipla e tutti sono stati sottoposti a sonografia Doppler nel periodo compreso tra il 02 gennaio 2010 e il 17 gennaio 2011. Non sono stati definiti particolari criteri di inclusione, eccetto la diagnosi di Sclerosi Multipla; in questo modo è stato possibile ottenere una valutazione di pazienti consecutivamente afferiti ai Centri e che avessero accettato di sottoporsi all'esame.

Degli originali 805 pazienti 95 sono stati esclusi dallo studio per l'impossibilità di ricostruire l'esatta storia clinica. Di conseguenza il campione finale dello studio è risultato costituito da 710 pazienti, divisi per sesso in 466 donne e 244 uomini.

Per ciascun soggetto sono stati presi in esame i seguenti parametri clinici:

- età del paziente al tempo della valutazione Doppler;
- età del paziente all'esordio di SM;
- durata di SM al tempo della valutazione Doppler;
- grado di disabilità calcolato secondo l'EDSS score.

Sulla base dei parametri EDSS e durata di malattia, è stato inoltre calcolato lo score MSSS.

L'esame EcoColorDoppler del drenaggio venoso cerebrospinale è stato eseguito da nove operatori esperti e opportunamente istruiti all'esecuzione dell'esame secondo il protocollo di Zamboni.

Sono state utilizzati tre differenti sistemi ad ultrasuoni:

- scanner ECD Esaote-Biosound MyLabVincio 25, dotato di sonda lineare a 3.5-10 MHz, e sonda microconvessa a 5.0-8.0 MHz, entrambe utilizzate per le misurazioni extracraniche, ed *array* di sonda a 2.0-3.3 MHz per l'analisi transcranica (utilizzato nei centri 1, 3, 5, 6);
- macchina a ultrasuoni P5 General, equipaggiata con sonda lineare a 3.5-10 MHz per l'esame extracranico e sonda sector a 2.0-3.0 MHz per l'esame transcranico (centro 2);
- sistema Philips iU22 dotato di trasduttore a banda larga a 3.0-9.0 MHz, sonda microconvessa a 5.0-8.0 MHz e *array* di sonda transcranica a 1.0-5.0 MHz (centro 4).

Ogni soggetto è stato valutato dapprima in posizione supina e successivamente in posizione seduta, usando un lettino da TILT-test. Tutti i soggetti sono stati esaminati seguendo il protocollo di Zamboni, per la diagnosi di CCSVI, che è basato sul riscontro di cinque parametri:

1. reflusso nelle vene giugulari interne (IJVs) e nelle vene vertebrali (VVs) in posizione supina e seduta.
2. Reflusso nelle vene intracraniche. Il reflusso viene definito una inversione della normale direzione del flusso nelle fasi inspiratoria ed espiratoria durante una normale respirazione a bocca chiusa. Gli studi di sonografia transcranica (TCCD) sono stati portati a termine utilizzando un approccio attraverso la finestra transcondilare. Tale finestra consente la valutazione della direzione del flusso nei seni cavernoso e petroso. Il trasduttore è stato posizionato a livello del condilo mandibolare, inclinando la coda di 10 gradi verso il basso. La profondità di insonazione è stata settata a 11 cm.
3. Evidenza, valutata mediante tecnica *B-mode*, di anomalie nelle vene giugulari interne, quali stenosi, valvole malformate, anelli, setti, etc.
4. Flusso Doppler non valutabile nelle vene giugulari interne e/o nelle vene vertebrali, nonostante le numerose inspirazioni profonde.
5. Controllo posturale invertito delle principali vie di deflusso cerebrale, ricercato misurando la differenza dell'area di sezione trasversa (*cross sectional area*, CSA) delle vene giugulari interne tra le posizioni supina ed ortostatica. Il Δ CSA nelle vene giugulari, ottenuto sottraendo il valore di CSA misurato in posizione seduta da quello misurato in posizione supina, è un valore positivo nei soggetti normali. Un Δ CSA negativo indica quindi perdita del controllo posturale della via di deflusso predominante in posizione supina. Tale parametro è stato valutato in *B-mode*, in accesso trasversale, al punto J2, che corrisponde al livello della ghiandola tiroidea, e ponendo particolare attenzione ad evitare ogni compressione sul vaso da parte della sonda.

Il test Kolmogorov-Smirnoff è stato utilizzato per controllare la distribuzione delle variabili quantitative per la deviazione dalla norma. I dati sono stati sottoposti ad analisi multivariata della varianza (UNIANOVA), a test χ^2 (CROSS-TABS), e a regressione logistica usando una procedura di *stepwise forward* (NOMREG). La significatività statistica è stata assunta tutte le volte in cui veniva soddisfatta la condizione di *p value* <0.01. Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il *software* SPSSPC+.

Risultati

Valutazione del campione

Tutti i dati clinici (Tabella 1) mostrano differenze significative tra i diversi centri, eccezion fatta per la durata di malattia. Le differenze inter-centro nei valori medi delle variabili cliniche quantitative non possono essere attribuite soltanto alla differente distribuzione delle forme di SM nei diversi centri. L'analisi separata dei dati sul singolo sottotipo di malattia infatti mostra differenze sovrapponibili, eccezion fatta per i parametri età ed EDSS nel gruppo primariamente progressivo (PP), che non mostrano differenze significative tra i centri.

Valutazione sonologica

I risultati dell'esame ECD-TCCS, eseguito sul totale dei pazienti (Figura 1) mostrano differenze statisticamente altamente significative tra i centri nelle percentuali di positività di ciascuno dei 5 criteri di CCSVI. Tale significatività si conferma anche per le percentuali di diagnosi di CCSVI, ovvero positività di almeno due criteri (Figura 2). In seguito al riscontro di elevate differenze inter-centro sia nella presenza di CCSVI (trovata nell'86.2% di tutti i pazienti, con *range* compreso tra 74% e 96%) sia nei valori medi dei parametri clinici dei pazienti, è stata testata mediante analisi di regressione logistica la presenza di una possibile associazione tra CCSVI e dati clinici. L'analisi è stata condotta utilizzando una procedura *stepwise forward*, forzando il fattore di identificazione del singolo centro, e successivamente i dati clinici. Il modello finale (Tabella 2) si è dimostrato adeguato: $\chi^2=89.5$ e $p<0.001$. I parametri clinici inclusi nel modello finale sono (in aggiunta al fattore identificante il centro) l'EDSS e l'età di esordio, a significare che un maggiore EDSS o una età più avanzata all'esordio di SM determinano una più alta probabilità di diagnosi di CCSVI.

Per quel che riguarda i differenti fenotipi di SM sono state riscontrate le seguenti percentuali di positività per CCSVI sull'intero campione: 82% delle forme RR, 91% delle forme SP, 92% delle forme PP ($p<0.001$). Con la sola eccezione del centro 6, i pazienti con forme progressive (SP+PP) sono più frequentemente CCSVI positivi: tale riscontro assume una significatività statistica nei centri 3 e 4, nel centro 2 si rileva invece una significatività *borderline*, con $p=0.055$.

Le associazioni dimostrate tra variabili cliniche e CCSVI sono molto strette nel sottogruppo di pazienti con forma RR (Tabella 3); negli altri due gruppi (SP e PP) invece nessuna variabile raggiunge una significatività statistica, sebbene le differenze nei valori medi tendano, senza eccezioni, nella medesima direzione di quelle registrate nel sottogruppo RR.

Discussione

La recente ipotesi di un meccanismo di alterato deflusso venoso cerebrale, la CCSVI, come possibile fattore causale, o cofattore di SM, ha suscitato moltissimo interesse nella comunità scientifica internazionale e tra i mass-media, alimentando inoltre enormi aspettative e speranze tra i pazienti che vedono nell'intervento chirurgico di disostruzione venosa la soluzione della loro malattia. Purtroppo, l'ipotesi venosa presenta ancora numerosi punti oscuri. La letteratura finora pubblicata su questo argomento mostra infatti una notevole variabilità nel riscontro di CCSVI in pazienti affetti da SM: ciò ha portato a riconsiderare con prudenza l'effettivo ruolo della CCSVI nella SM.

Nella maggioranza degli studi, la frequenza di CCSVI in pazienti SM supera in modo significativo quella riscontrata nei controlli sani, suggerendo che una qualche correlazione dell'insufficienza venosa con la SM (e potenzialmente anche con altre patologie neurologiche) possa esistere.

I risultati di questo studio multicentrico confermano la variabilità appena descritta. Molti fattori potrebbero spiegare le significative differenze inter-centro dei nostri risultati, tra cui l'utilizzo di tecniche differenti, di differenti dispositivi ad ultrasuoni, la relativa dipendenza del test dall'operatore, nonché le variabili clinico-demografiche della popolazione di pazienti analizzata.

Le differenze inter-centro divengono ancora più marcate analizzando le percentuali di positività di ciascun criterio, sebbene in tutti i centri le frequenze del primo e del terzo criterio tendano ad essere maggiori degli altri tre. In particolare, il terzo criterio, ovvero l'evidenza di anomalie nelle vene giugulari interne quali ad esempio stenosi o valvole invertite, è il più frequentemente riscontrato in tutta la coorte di pazienti. Questo riscontro deve considerarsi particolarmente significativo: il terzo criterio è infatti definito dalla visualizzazione diretta di una anomalia anatomica venosa; conseguentemente la sua rilevazione è meno operatore dipendente rispetto a quella dei restanti criteri.

Tutti gli operatori che hanno partecipato allo studio sono stati opportunamente istruiti all'esecuzione del metodo proposto da Zamboni, in modo da ridurre il più possibile le differenze inter-operatore. Di conseguenza la considerevole variabilità dei nostri dati può essere ricondotta essenzialmente all'utilizzo di diversi macchinari e alle differenze clinico-demografiche interne alla popolazione analizzata.

Frequenze più alte di CCSVI sono state registrate nei centri in cui sono stati esaminati pazienti più severamente affetti, evidenziando una associazione con i valori di disabilità espressi con la EDSS. L'associazione tra CCSVI ed EDSS (dimostrata dall'analisi di regressione logistica) non si rileva soltanto nell'analisi complessiva dei dati, ma viene confermata dalle analisi eseguite sui dati del singolo Centro. Sono stati infatti riscontrati valori di EDSS consistentemente più alti nei pazienti CCSVI positivi rispetto a quelli CCSVI negativi, rilevando una significatività statistica in due centri su sei ed un *trend* nei restanti quattro centri. Tale riscontro, già esplicitato in altri lavori [11], è stato confermato dal maggiore valore di MSSS riscontrato nel nostro studio nei pazienti CCSVI positivi.

L'altra variabile consistentemente associata con la CCSVI è risultata essere l'età di esordio di SM e ciò costituisce un altro riscontro rilevante: i pazienti positivi per CCSVI sono risultati circa di cinque anni più vecchi all'esordio dei pazienti CCSVI negativi. Tale associazione, finora mai riscontrata, merita particolare attenzione. Infatti non può essere attribuita soltanto al fenotipo di malattia (i soggetti con forma PP generalmente hanno un'età di esordio più tardiva e contemporaneamente una maggiore frequenza di positività per CCSVI) dal momento che risulta evidente anche nel solo sottogruppo della forma RR.

L'associazione tra età più avanzata all'esordio e peggior decorso di malattia nei pazienti con forma RR è stata riportata in uno studio di popolazione [12]. Inoltre uno studio sulla distribuzione della SM ha recentemente posto in evidenza il possibile effetto di fattori esogeni nel determinare una età più avanzata di esordio [13]. In questo quadro, la CCSVI potrebbe agire quale fattore esogeno nell'aumentare l'età media di esordio di SM, favorendo lo sviluppo di malattia in soggetti più anziani e meno suscettibili a patologie autoimmuni, alcuni dei quali potrebbero altrimenti non ammalarsi mai. La recente assunzione che la CCSVI non sia correlata con l'aplotipo HLA DRB1*1501 [14] conferma che l'insufficienza venosa potrebbe agire indipendentemente dal cosiddetto tratto autoimmune. Al contrario, questi stessi risultati sono più difficili da integrare in un modello alternativo in cui la CCSVI rappresenti un fenomeno secondario di malattia, come proposto da Zivadinov [9] e Yamout [15].

I nostri dati, benché abbastanza robusti provenendo da un campione ampio, necessitano comunque di essere confermati e le nostre ipotesi ulteriormente approfondite. Per esempio, in accordo con il nostro modello, i pazienti SM senza CCSVI dovrebbero mostrare una prevalenza maggiore di patologie autoimmuni SM-correlate e dovrebbero meglio rispondere alle terapie immunomodulanti

In conclusione i nostri dati confermano che la CCSVI è correlata con la SM. Il riscontro di associazione tra disabilità legata alla SM e CCSVI sembrerebbe indicare che la CCSVI sia un fenomeno secondario. Tuttavia, la maggiore età di esordio di SM in pazienti con CCSVI potrebbe suggerire un ruolo dell'insufficienza venosa come fattore favorente lo sviluppo di malattia in soggetti relativamente poco predisposti.

Tabelle e figure

Tabella 1. Dati clinici dei pazienti SM afferenti ai 6 Centri: medie e (deviazioni standard).

Centro SM	Centro 1	Centro 2	Centro 3	Centro 4	Centro 5	Centro 6	Tutti i centri
<i>Età</i>	43(10)	49(11)	43(10)	45(10)	43(10)	44(11)	45(11)
<i>Età d'esordio</i>	31(10)	36(10)	32(10)	32(8)	29(10)	34(10)	33(10)
<i>Durata di malattia</i>	12(8)	14(8)	11(8)	13(8)	14(9)	10(6)	12(8)
<i>EDSS</i>	3.5(2.3)	5(2.3)	4.4(2.2)	5.7(1.5)	4.5(1.9)	4.4(2.2)	4.4(2.2)
<i>MSSS</i>	4.1(2.9)	6(2.7)	5.4(2.7)	4.8(1.7)	6.1()	5.3(2.6)	5.3(2.6)

Tabella 2. Stime dei parametri derivanti dal modello finale dell'analisi di regressione logistica effettuata utilizzando la positività per CCSVI come variabile dipendente. Valori positivi di B identificano una più alta probabilità di riscontro di CCSVI; al contrario valori negativi di B conferiscono un valore protettivo.

CCSVI	B	Std Error	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% Intervallo di confidenza per Exp(B)		
							Limite inferiore	Limite superiore	
1	<i>Intercetta</i>	1.204	1.153	1.089	1	0.20625			
	<i>Centro 1</i>	-2.199	1.056	4.338	1	0.037	0.0770833	0.014	0.6097222
	<i>Centro 2</i>	0.2472222	1.190	0.089	1	0.53125	1.427	0.0965278	14.695
	<i>Centro 3</i>	-0.183	1.260	0.021	1	0.6145833	0.5784722	0.070	9.844
	<i>Centro 4</i>	-2.534	1.056	5.764	1	0.016	0.079	0.010	0.4361111
	<i>Centro 5</i>	-2.217	1.157	3.671	1	0.055	0.0756944	0.011	1.052
	<i>Centro 6</i>	0 ^b			0				
	<i>EDSS</i>	0.1583333	0.080	8.066	1	0.005	1.256	1.073	1.470
	<i>Età</i>	0.047	0.018	6.778	1	0.009	1.049	1.012	1.087

Tabella 3. Valori medi di età, età di esordio, durata di malattia, EDSS e MSSS nei soggetti CCSVI+ e CCSVI- nel sottogruppo RR. Sono riportati anche i valori di significatività.

	Età	Età all'esordio	Durata di malattia	EDSS	MSSS
CCSVI +	42	32	10	3.2	4.4
CCSVI -	39	27	11	2.5	3.2
<i>p</i> <	0.05	0.001	ns	0.001	0.001

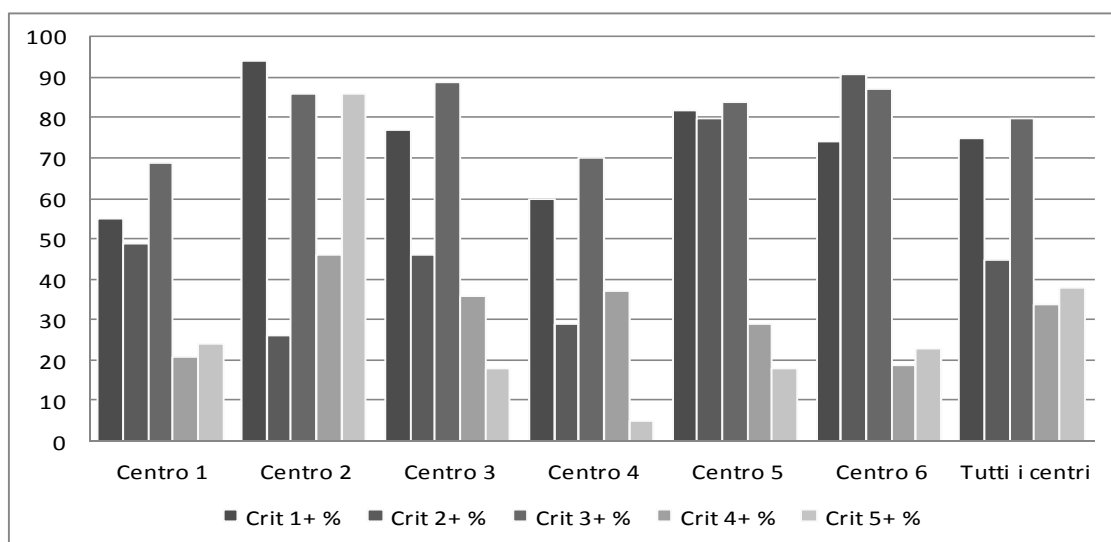


Figura 1. Percentuali di positività dei singoli criteri di CCSVI per ciascun centro e sulla totalità dei soggetti analizzati.

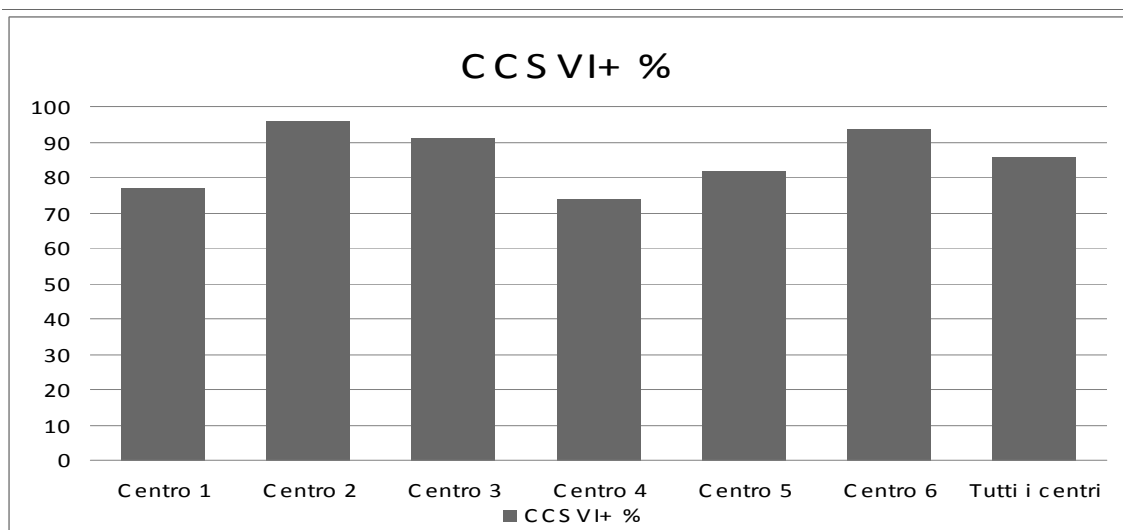


Figura 2. Percentuali di positività per CCSVI valutate sul singolo centro e sul totale del campione.

Bibliografia

1. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2009;80(4):392-399.
2. Craelius W, Migdal MW, Luessenhop CP et al. Iron deposits surrounding Multiple Sclerosis plaques. *Arch Pathol Lab Med* 1982;106(8):397-399.
3. Adams CWM. Perivascular iron deposition and other vascular damage in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1988;51:260-265.
4. Zamboni P. The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *Journal of the royal society of medicine* 2006;99:11.
5. Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R et al. The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis *Journal of Neurological Sciences* 2009;282:21-27.
6. Simka M, Kostecki J, Zaniewski M et al. Extracranial Doppler sonographic criteria of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis. *Int. Angiol* 2010;29:109-114.
7. Doepf F, Paul F, Valdueza JM et al. No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;68:173-183.
8. Mayer CA, Pfeilschifter W, Lorenz MW et al. Mayer CA et al. The perfect crime? CCSVI not leaving a trace in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:436-440.
9. Zivadinov R, Marr K, Cutter G et al. Prevalence, sensitivity and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. *Neurology* 2011;77:12.
10. Baracchini C, Perini P, Calabrese M et al. No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset. *Ann Neurology* 2011;69:90-99.
11. Zivadinov R, Schirda c, Dwyer MG et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: a pilot case-control study. *Int Angiol* 2010;29(2):158-175.
12. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S et al. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol* 2008;15:916-921.
13. Pugliatti M, Cossu P, Sotgiu S et al. Clustering of multiple sclerosis, age of onset and gender in Sardinia *J Neurol Sci* 2009;286:6-13.
14. Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Cutter G et al. Chronic Cerebrospinal Vascular Insufficiency Is Not Associated with HLA DRB1*1501 Status in Multiple Sclerosis Patients. *PLoS One* 2011;6:e16802.
15. Yamout B, Herlopian A, Issa Z et al. Extracranial venous stenosis is an unlikely cause of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2010;16:1341-1348.