

TAMPONARE IL PROBLEMA TRA L'INSUFFICIENZA VENOSA CEREBRO SPINALE CRONICA E LA SINDROME DI MÉNIÈRE

Dario C. Alpini,¹ Pietro M. Bavera,² Federica Di Bernardino,³ Stefania Barozzi,¹

Piero Cecconi,⁴ Mario Farabola,⁴ Valentina Mattei,¹ Laura Mendozzi,⁵

Luigi Pugnetti,⁶ Antonio Cesaranì⁴

¹ Ear Nose Throat-Otoneurology Service, IRCCS S. Maria Nascente don Carlo Gnocchi Foundation, Milano; ² Vascular Imaging Diagnostician for Medick-Up Vascular Lab, Milano; ³ Department of Clinical and Community Sciences, University of Milan and Audiology Unit, IRCCS Foundation Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ⁴ Neuro-Radiology, IRCCS S. Maria Nascente don Carlo Gnocchi Foundation, Milano; ⁵ Department of Neurology-Multiple Sclerosis, IRCCS S. Maria Nascente don Carlo Gnocchi Foundation, Milano; ⁶ Neurophysiology Service, IRCCS S. Maria Nascente don Carlo Gnocchi Foundation, Milano, Italy

CORRISPONDENZA: Dario Carlo Alpini, Ear Nose Throat-Otoneurology Service, IRCCS S. Maria Nascente don Carlo Gnocchi Foundation, Vertigo School, via Lomellina 58, 20133 Milano, Italy. E-mail: dario.alpini@fastwebnet.it

PAROLE CHIAVE: Sindrome di Ménière; Insufficienza Venosa Cerebro Spinale Cronica; Sistema Glinfatico; Sistema Linfatico del cervello; perdita dell'udito; Sclerosi Multipla; vena giugulare; vertigine.

Questo articolo è stato approvato per la pubblicazione e sottoposto interamente ad una revisione paritaria ma non è passato attraverso il processo di revisione, composizione, paginazione e correzione, il che potrebbe condurre a differenze tra questa versione e quella finale. Per favore citare questo articolo come doi: 10.4081/vl.2016.5687

CONFLITTO DI INTERESSI: L'autore non dichiara potenziali conflitti di interessi.

CONTRIBUTI: DCA and PMB conceived and designed the paper; SB and VM selected the appropriate Definite MD patients; FDB analyzed the data regarding MD patients; DCA and AC drafted the article; PC and MF analyzed the data regarding MRI in MD patients; LM and LP critically revised the paper for important intellectual content.

Documento parzialmente presentato al trentacinquesimo congresso della *Società Italiana Audiologia e Foniatria* (SIAF), Milano, Italia, 16 Dicembre 2015.

Poster presentato al sesto Incontro Annuale ISNVD, New York City, USA, 29 Aprile 2016.

La Sindrome di Ménière (MD) è una malattia cronica dell'orecchio interno che riguarda un numero sostanziale di pazienti all'anno in tutto il mondo. A causa della scarsità di studi ben controllati, la gestione medica e chirurgica della MD rimane abbastanza sperimentale. La principale ragione è che è molto difficile indagare su pazienti toccati dalla certa MD a causa dei criteri post-mortem necessari per questo grado diagnostico. Sebbene l'Idrope Endolinfatico (EH) sia il meccanismo della MD globalmente accettato, la causa che l'ha indotto non è ancora chiara. Infatti la MD è stata soprattutto correlata a larghi e diversi disordini che variano dal trauma al disturbo del sonno. Oggigiorno è sufficientemente dimostrato che l'Insufficienza Venosa Cerebro Spinale Cronica (CCSVI) è molto frequente nella MD. Anche se l'CCSVI potrebbe potenzialmente indurre l'EH attraverso un puro meccanismo idraulico, non spiega come i vari disordini correlati alla MD possano interagire con l'CCSVI e provocare l'EH. L'obiettivo di questa revisione è un tentativo di approcciare la MD nel contesto delle più recenti scoperte riguardanti il sistema globale di liberazione dai rifiuti del cervello, al quale l'interno dell'orecchio è anatomicamente e funzionalmente connesso, al fine di costruire un modello ragionevole della patogenesi della MD. La maggior parte dei disordini correlati alla MD potrebbe agire sull'interno dell'orecchio disturbando l'attività del Sistema Glinfatico (GS) e/o del Sistema Linfatico del Cervello (BLS). Il sistema venoso interagisce con il GS e il BLS. Su questo modello l'CCSVI è considerata molto più di una causa diretta della MD piuttosto che una disposizione anatomica per lo sviluppo della malattia. Su questo modello l'EH, e quindi la MD, è la conseguenza di un fallimento della compensazione tra anomalie congenite venose, compensazione anatomica come sentiero collaterale e/o compensazione funzionale come GS e BLS. Su questo modello la maggior parte dei disturbi correlati alla MD e i vari trattamenti proposti trovano la loro ubicazione appropriata.

INTRODUZIONE

La Sindrome di Ménière (MD) è una malattia cronica dell'orecchio interno che riguarda un numero sostanziale di pazienti all'anno in tutto il mondo. In Europa la frequenza è intorno a 50-200/100.000 all'anno.¹ La malattia è caratterizzata da episodi alternati di vertigini che durano da minuti a ore, con attività neuronali-sensoriali, solitamente oscillazioni, perdita dell'udito, fischio nelle orecchie e pressione uditiva. Attacchi di vertigini potrebbero venire all'improvviso o dopo un breve periodo di fischi alle orecchie oppure un udito smorzato.

Malattie dell'orecchio interno, inclusa la MD, sono solitamente considerate *malattie*

periferiche ma, specialmente per la ragione che riguarda questo documento, è necessario sottolineare almeno tre aspetti che obbligano i clinici, almeno dal punto di vista terapeutico, ad approcciare l'interno dell'orecchio come se fosse un *organo centrale*: le strutture dell'orecchio interno sono profondamente incorporate nella parte dell'osso temporale petroso, l'unica parte ossuta d'avorio del cranio: i) la vascolarizzazione dell'interno dell'orecchio è data da un ramo sottile dell'arteria cerebellare anteriore inferiore (>85% dei casi) o dell'arteria basilare (<15% dei casi) attraverso l'arteria labirintica (anche chiamata arteria uditiva o arteria uditiva interna), che accompagna il nervo vestibolo-cocleare attraverso l'apertura acustica interna; ii) il drenaggio dell'orecchio interno è formato dalle vene labirintiche che accompagnano i rami dell'arteria uditiva dal vestibolo e dai canali semicircolari attraverso i seni petrosi nelle Vene Giugulari Interne (IJVs). La SM potrebbe essere classificata, a detta della ancora globalmente accettata linea-guida pubblicata nel 1995 dal Committee on Hearing and Equilibrium of the American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery, in differenti gradi di sicurezza (Tabella I)².

A causa della scarsità di studi ben controllati, la gestione medica e chirurgica della MD rimane abbastanza sperimentale. La principale ragione è che è molto difficile indagare su pazienti toccati dalla *Certa MD* a causa dei criteri post-mortem necessari per questo grado diagnostico. Di conseguenza ogni ricerca è condotta sostanzialmente su pazienti a basso grado diagnostico a causa dell'impossibilità di condurre studi sulla *Certa MD*. Ogni ricerca sulla MD è perciò condizionata dal pregiudizio. Per questo motivo, nella nostra opinione, ogni ricerca deve essere sostanzialmente considerata come una *speculazione di alto livello con un grado ragionevole di certezza*.

L'obiettivo di questa revisione è un tentativo di approcciare la MD nel contesto delle più recenti scoperte riguardanti il sistema globale di liberazione dai rifiuti del cervello, al quale l'interno dell'orecchio è anatomicamente e funzionalmente connesso, al fine di costruire un modello ragionevole della patogenesi della MD.

La MD è sostanzialmente caratterizzata da tre sintomi, vertigini, perdita dell'udito e fischi all'orecchio, ed è generalmente correlata a molte *cause* e sostenuta solo da un meccanismo patogeno idraulico in tutto il mondo: l'Idrope Endolinfatico (EH). Paparella³ ha utilizzato la nozione *lago-fiume-stagno* per spiegare l'occorrenza di malassorbimento dell'endolinfa che conduce all'idrope. Questa nozione descrive la Sacca Endolinfatica (ES) come uno stagno, con l'acquedotto vestibolare (il fiume) che lo connette con lo spazio del liquido endolinfatico che è come un lago. Quando c'è un'ostruzione vicino alla ES o al dotto, un arretrato di fluido endolinfatico viene creato, portando verso l'idrope. Le cause di questo tipo di *malassorbimento dell'endolinfa verso l'idrope* sono ancora discusse.

All'inizio delle nostre esperienze personali sull'Insufficienza Venosa Cerebro Spinale Cronica (CCSVI) abbiamo notato, abbastanza accidentalmente, una possibile correlazione tra la CCSVI e i disturbi dell'orecchio interno.⁴ Infatti, mettendo a confronto le scoperte dell'Echo-Colour Doppler (ECD) sulla Sclerosi Multipla (MS) e su un gruppo controllato di pazienti affetti dai diversi disturbi abbiamo trovato solo tre controlli su sessanta che mostravano anomalie del flusso venoso: tutti erano stati toccati da una perdita improvvisa dell'udito. Per questo motivo abbiamo iniziato ad investigare estensivamente sulla CCSVI su un largo campione di soggetti affetti da disordini audio-vestibolari, inclusa la MD.

Nel 2013 Alpini e colleghi hanno descritto un paziente affetto da⁵ CCSVI bilaterale e da Perdita Improvvisa Neurosensoriale dell'Udito (SSHL) bilaterale. Nel 2013 Alpini e colleghi⁶ hanno comparato test arteriosi e venosi con l'ECD su pazienti affetti da disturbi cocleo-vestibolari suddivisi in tre gruppi: MD definita unilaterale, invalidità coclea-vestibolare non-MD e pazienti affetti da Vertigini Parossistiche Posizionali Benigne (BPPV) con perdita cocleare dell'udito. Questo documento ha mostrato che il flusso venoso asimmetrico era più frequente in pazienti affetti da MD che negli altri. Successivamente Di Bernardino e colleghi⁷ hanno indagato sulla CCSVI nella MD usando entrambi l'ECD e la MRI (Risonanza Magnetica) confermando che vi è un'alta correlazione tra CCSVI e MD. Questa correlazione è ulteriormente supportata da Filipo e colleghi.⁸ Bruno e colleghi⁹ hanno eseguito un'Angioplastica Percutanea Transluminale (PTA) in 20 pazienti positivi all'CCSVI ottenendo nei sei mesi successivi significanti miglioramenti sui sintomi (perdita dell'udito e momenti di vertigine acuta) in 19. Nel 2015 Bavera e colleghi hanno presentato al V Incontro Annuale ISNVD a Napoli una comparazione tra le caratteristiche dell'CCSVI nei tre gruppi di pazienti: MD, MS e altri disturbi cocleo-vestibolari non-MD. La frequenza di CCSVI nella MD e la MS era, come ci si aspettava, alta, secondo le scoperte della

letteratura precedente.¹⁰ Comparando le scoperte sulla CCSVI nella MD e la MS gli autori hanno mostrato che il livello delle anomalie venose era differente: J1 in MS e J3 in MD (Figura 1).

Le alterazioni venose sono distribuite in modo differente in base al tipo di disturbo. La distribuzione è espressa in % di visite anormali. J3 è il livello più coinvolto nella MD (MD, 27 pazienti affetti da Ménière definita); J1 è il livello più coinvolto nella MS (70 pazienti clinicamente definiti); nel gruppo degli Altri Disordini Vestibolari (OVD, 51 pazienti) alterazioni venose sono rare ma J3 è comunque il livello più rappresentato. Questa figura è stata ridisegnata da quella presentata da Bavera e colleghi al V Incontro ISNVD.

Anche Filippo e colleghi⁸ hanno osservato che i pazienti affetti da MD hanno mostrato una prevalenza di anomalie venose prossimali con il 76% di ritorno venoso unidirezionale nel seno petroso. I seni petrosi sono coinvolti direttamente nel drenaggio dell'orecchio interno.

Nel 2016 Vannini e colleghi hanno presentato al VI Incontro ISNVD¹¹ una comparazione tra pazienti affetti da SSSL e da MD riguardante la presenza e le caratteristiche delle valvole di IJVs mostrando differenze sostanziali nei due gruppi e confermando, in questo modo, una certa specificità nel disturbo della CCSVI.

Per questo motivo, oggi sembra ragionevole constatare che la CCSVI potrebbe essere lo sfondo anatomico per lo sviluppo dell'EH nella MD, almeno nei pazienti affetti da MD definiti e probabili.

Modello di circolazione del cervello nell'Insufficienza Venosa Cerebro Spinale Cronica e la sua correlazione con la Sindrome di Ménière

Il meccanismo che porta dalla CCSVI alla MD è ancora discusso. Entrambi Di Bernardino e colleghi⁷ e Filippo e colleghi⁸ hanno ipotizzato un'anomalia *idraulica*, o vasculite venosa o cambiamenti microangiopatici solitamente associati all'Insufficienza Venosa Cronica.

La barriera emato-labirintica è compromessa in associazione con l'EH.¹² Il compartimento luminale dell'interno dell'orecchio, lo spazio endolinfatico, è separato dal compartimento adluminale, lo spazio perilinfatico, da delle cellule epiteliali altamente specializzate nelle giunzioni cellulari. Lo spazio endolinfatico contiene fluido luminale con un'alta concentrazione di potassio (K⁺) e una bassa concentrazione di sodio (Na⁺), che fornisce l'ambiente ionico necessario a sostenere la trasduzione del suono e l'accelerazione della

testa negli impulsi dell'VIII nervo craniale. Il volume del fluido dentro il labirinto osseo rimane costante. Cambiamenti nel volume dei compartimenti endolinfatico e perilinfatico sono reazioni ai gradienti osmotici tra i compartimenti stessi.¹³ La Perilinfia è equamente connessa direttamente con la via del fluido spinale attraverso il canale cocleare. Quando la pressione del fluido spinale cambia, la pressione della perilinfia cambia nel giro di 10 secondi circa. La composizione dell'endolinfia è mantenuta dalla stria vascolare, ovvero la sede della secrezione di K^+ . La stria vascolare è densamente vascolarizzata se comparata alla membrana avascolare di Reissner e alla fornitura metabolica del singolo vaso sanguigno del Solco Esterno. Si pensa che la membrana di Reissner sia primariamente responsabile dell'omeostasi di Na^+ dell'endolinfia cocleare. L'epitelio del Solco Esterno si trova nella parete cocleare laterale, è in grado di assorbire Na^+ e fornisce la deviazione parasensoriale per l'efflusso di K^+ .¹⁴ L'endolinfia è accoppiata più indirettamente con la pressione del Fluido Cerebro Spinale (CSF) e con la pressione dell'aria, attraverso membrane. Una via si ha attraverso il dotto endolinfatico, alla sacca, e la membrana durale. Un'altra via si ha attraverso le membrane che separano i compartimenti endolinfatico e perilinfatico. Normalmente, c'è un piccolo lusso di endolinfia sia radialmente che longitudinalmente. Se il volume endolinfatico diventa eccessivo è riassorbito nella stria vascolare mediante flusso radiale. Quando c'è un alto incremento di volume l'endolinfia si muove longitudinalmente nell'ES. L'ES è un sacchetto cieco, le sue cellule epiteliali sono primariamente di due tipi: cellule ricche di mitocondri e cellule ricche di ribosomi ma si sa poco sulle proprietà di trasporto degli ioni di ogni tipo di cellula. ES si trova sulla superficie posteriore della porzione petrosa dell'osso temporale, dove è in contatto con la dura madre e rappresenta entrambi assorbimento e secrezione, oltre alle funzioni fagocitarie e di difesa immunitaria.

In questo modo il meccanismo sottostante l'EH è ancora discusso, con alcune ricerche a favore del meccanismo puramente idraulico e altri ipotizzano un meccanismo di controllo dell'equilibrio ionico. Le ipotesi idrauliche supportano la chirurgia dell'ES, mentre le ipotesi di Controllo il trattamento farmacologico. Dall'altro lato, molti studi che analizzano l'anatomia dell'osso temporale in pazienti con MD hanno trovato consistenti alterazioni nella disposizione del seno sigmoideo, anteriormente o medialmente rimpiazzato, e Anormalità del Bulbo Giugulare (JBA).¹⁵ Per queste ragioni la decompressione della Sacca-Venosa¹⁶ sembra essere più efficace della sola Decompressione della Sacca.

Se il ruolo delle vene intracraniche nel causare anormalità al metabolismo dell'interno dell'orecchio e poi alla funzione del labirinto è facile da capire, più complesso è correlare

alterazioni delle strutture della vena del collo all'emodinamica venosa cerebrale.

Müller e Toro¹⁷ hanno descritto un modello matematico per il sistema cardiovascolare al fine di spiegare la complessa interazione tra la pressione intracranica e la vascolatura cerebrale e il resistore di Starling come comportamento delle vene intracraniche.

La cavità cranica è uno spazio di volume fisso che contiene parenchima, il cervello, e i fluidi, CSF e sangue, fluidi connessi funzionalmente: variazioni del volume del sangue intracranico producono fluttuazione della pressione intracranica e, di conseguenza, scambi di CSF tra gli spazi intracranico e spinale subaracnoideo. In questo modo¹⁸ il volume sanguigno può regolare il sistema Glinfatico.¹⁹ Inoltre, variazioni nel volume sanguigno intracranico²⁰ potrebbero potenzialmente influenzare il Sistema Linfatico del Cervello.²¹

Le vene intracraniche sono tubi flessibili che drenano nei vari seni durali, si trovano nella dura madre e di conseguenza sono più rigide delle vene cerebrali.

Il resistore di Starling è un dispositivo sperimentale nel quale un tubo pieghevole, come una vena intracranica o IJV, è connesso a due tubi rigidi, come i seni durali, alle sue estremità e si trova in uno scomparto di volume fisso con pressione dell'ambiente variabile, come la cavità cranica.

La differenza di pressione che regola il flusso sanguigno cerebrale (CBF) sia per nutrire la parenchima del cervello e per drenare i prodotti di scarto del metabolismo della parenchima del cervello, dipende dalla differenza tra la pressione arteriosa e intracranica, così chiamata Pressione di Perfusion Cerebrale (CPP). CBF è considerato un fenomeno di flusso governato dal resistore di Starling.¹⁸

La filtrazione di CSF dallo spazio subaracnoideo verso i seni durali varia linearmente con la differenza tra la pressione intracranica e la pressione del seno sagittale superiore.

Il modello proposto dagli Autori indica che il meccanismo direzionale del resistore di Starling come il comportamento delle vene intracraniche è nel punto dove si uniscono ai seni durali.

Strutturale, come JBA, o funzionale, come nella CCSVI, anomalie delle vene cervico-cefaliche potrebbero compromettere il drenaggio dei seni petrosi inferiori attraverso la pressione aumentata o il reflusso di sangue nei seni.⁸ In questo modo, il drenaggio del labirinto nei seni petrosi attraverso il flusso radiale endolinfatico, per mezzo delle vene dell'acquedotto cocleare e vestibolare, e il flusso longitudinale, per mezzo dell'ED, è

compromesso. Questi fenomeni aumentano la pressione dell'interno dell'orecchio, portando all'EH, e/o inducono alterazioni di equilibrio di K^+/Na^+ nei fluidi dell'orecchio interno, provocando attacchi di MD.

Inoltre, siccome molti vasi sanguigni nella *scala timpanica* hanno poco o per niente copertura ossea e sono essenzialmente esposti allo spazio perilinfatico,²² il sistema venoso freddo diventa un percorso di entrata per le cellule che partecipano al processo infiammatorio dell'interno dell'orecchio specialmente rallentando o riflussando il flusso venoso come osservato nella CCSVI, prolunga la persistenza di tossine, autoanticorpi o patogeni nell'orecchio interno come *virus*²³⁻²⁵ *radicali liberi*²⁶ e autoanticorpi cocleari, come *HSP 70*.²⁷

MD è stata correlata anche all'*emicrania*^{28,29} ma la CCSVI è stata riscontrata anche in pazienti che soffrono di emicrania cronica.³⁰ Siccome, generalmente parlando, il flusso venoso potrebbe dipendere anche dal volume globale della circolazione sanguigna, è possibile che la *dieta iposodica*³¹ frequentemente proposta ai pazienti di MD, potrebbe agire direttamente facilitando il drenaggio venoso cerebrale dell'interno dell'orecchio.

Alcuni aspetti della MD potrebbero essere spiegati anche senza considerare la CCSVI. Per esempio, i cambiamenti nello stile di vita e il trattamento dell'*ipertensione*³², inclusa la *limitazione del sale*,³³ uno dei regimi di trattamento più popolare nell'MD e CPAP nella *Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno*,³⁴ potrebbe agire direttamente sulla vascolarizzazione dell'interno dell'orecchio³⁵ e quindi sulla produzione dell'endolinfia, *ipoglicemia*³⁶ e *iperinsulinemia*, piuttosto che sul diabete,³⁷⁻³⁹ è conosciuta per alterare la pompa di Na^+/K^+ dell'interno dell'orecchio, la stessa pompa sulla quale dovrebbe agire l'*Inibitore della Pompa Protonica*.⁴⁰

Siccome la MD è stata soprattutto correlata a vasti e differenti disordini e trattamenti in aggiunta a quelli menzionati sopra,⁴¹ CCSVI potrebbe essere considerata più che una causa della MD di per sé, piuttosto che una predisposizione anatomica che sviluppa la malattia.

Il ruolo di IJVs nella MD è stato investigato ampiamente e le anomalie di IJVs sono sostanzialmente considerate le maggiori alterazioni che potrebbero condizionare il principio della malattia. Dall'altro lato, IJV è conosciuto per essere il passaggio principale del drenaggio venoso in posizione supina. La circolazione venosa extracranica è influenzata fortemente dalla postura come dimostrato da Gadda e colleghi⁴² che ha

correlato, in un modello simulato, l'area a sezione trasversale (CSA) e il perimetro dell'Analisi della Vibrazione Articolare (JVA) durante il ciclo cardiaco. Gli Autori hanno mostrato che IJV è completamente dilatato in posizione supina e collassato in posizione eretta. In entrambe le posture le vene vertebrali drenano il cervello, in generale, e, particolarmente, il tronco encefalico e il cervelletto.

Una revisione retrospettiva della MRI eseguita nei pazienti affetti da MD che abbiamo studiato per il documento precedente sulla CCSVI nella MD,^{6,7,10} ha mostrato ipertrofia *compensativa* del plesso vertebrale o delle vene vertebrali o entrambe in tutti i pazienti che hanno presentato anomalie IJVs.

La complessa connessione tra l'interno dell'orecchio e il collo⁴³ supporta l'idea che un labirinto disturbato porta a un disturbo del controllo della posizione dalla testa al collo e difficoltà nell'aumento del drenaggio delle funzioni del collo attraverso una profonda compressione dei muscoli cervicali del plesso vertebrale. Inoltre, l'idea che IJVs non *compensino* primariamente la disfunzione del drenaggio vertebrale compromesso deve essere chiamata in causa.

Mülle e Toro hanno osservato¹⁷ l'asimmetria della distribuzione del flusso tra i seni trasversali di destra e di sinistra e, conseguentemente, tra gli IJV di destra e di sinistra. È interessante notare che Simka e colleghi⁴⁴ hanno mostrato che nella MS le malformazioni venose erano molto più frequentemente riscontrate nella parte sinistra. La prevalenza delle malformazioni della vena giugulare interna di sinistra era dell'81.7% vs 64.0% nella parte di destra. Analogamente, i blocchi venivano trovati solo nella vena baciocefalica di sinistra e non di destra. Gli stessi ritrovamenti della MS sono stati recentemente riportati da Bavera.⁴⁵ Herman,⁴⁶ nel 1993 ha riportato una predominanza dell'orecchio sinistro nella MD, sordità improvvisa, e danneggiamento dell'interno dell'orecchio. Successivamente, nel 2014 Reiss e Reiss⁴⁷ hanno confermato la prevalenza della SSHL a sinistra almeno nelle donne.

Abbiamo condotto una valutazione retrospettiva di 135 pazienti (età 43±6) affetti da MD Definita Unilaterale. MD ha interessato il lato destro in 57 pazienti e il lato sinistro in 78 con una leggera prevalenza quindi nel lato sinistro (57%). Ma, la MD a destra ha riguardato 29 donne (51%) mentre a sinistra solo 17 uomini con una prevalenza del 78% di donne (Figura 2). Nella nostra esperienza la correlazione tra il lato della MD e il lato delle anomalie venose prevalenti è dell'87%. Per questo motivo la nostra esperienza conferma la prevalenza a sinistra sia per la CCSVI che per la MD. CCSVI è considerata

una malformazione venosa congenita. Negli adulti, IJVs che drenano il cervello si sviluppano dalle vene pre cardinali nell'embrione.⁴⁸ Queste vene pre cardinali prendono più comunemente parte alle vene cardinali, nell'area dove, in un adulto, si trova la valvola giugulare. Come constatato da Simka e colleghi⁴⁴ è plausibile immaginare che questo processo possa essere non sempre perfetto, specialmente nel lato sinistro, dove parti della vena cardinale di sinistra sono naturalmente involute. Anche la prevalenza a sinistra non è così alta come nella MS e questo fatto è almeno intrigante.

La MD a sinistra presenta una leggera prevalenza (57%) ma non è per sottolineare che la distribuzione delle donne è della MD a sinistra mentre la MD a destra è rappresentata da entrambi i sessi in modo equo.

Comunque, nonostante il lato, la MD è stata correlata ad una vasta gamma di disordini molto differenti: *nevralgia erpetica*,²⁵ *patologie autoimmuni non cocleari*,^{49,50} *disordini metabolici*,³⁷ *disturbi del sonno*,⁵¹ *squilibrio di acqua/sale*,⁵² *disturbi cervicali*,⁵³ *allergie*⁵⁴ e *intolleranze alimentari* con speciale riguardo per la sensibilità al glutine.^{55,56}

I

L'argomento precedente è la nostra opinione che c'è un buco tra i così vari e così diversi disturbi connessi alla MD e al meccanismo unico e specifico patogenetico (EH). La stagnazione di per sé della stenosi giugulare e/o del reflusso intratemporale o la persistenza di patogeni nelle vene dell'interno dell'orecchio precisamente a causa della stagnazione venosa non ci sembra abbastanza.

Considerando il sistema di drenaggio venoso cervico-cefalico nel contesto del più complesso apparato di sgombero dei rifiuti del cervello, costituito anche dai sistemi glinfatico e linfatico, potrebbe coprire i buchi.

Sindrome di Ménière, Insufficienza Venosa Cerebro Spinale Cronica e Sistema Glinfatico

Le vene del vestibolo e i canali semicircolari accompagnano le arterie, e, ricevendo quelle della coclea alla base del modiollo, si uniscono per formare le vene auditive interne (o vene del labirinto) che finiscono in una parte posteriore del seno petroso superiore o nel seno trasversale. La vena modiolare entra nel canale osseo immediatamente adiacente all'acquedotto per diventare la vena dell'acquedotto cocleare, che a turno drena attraverso il

seno petroso inferiore negli IJVs. L'acquedotto cocleare e il canale auditivo interno comunicano con lo spazio subaracnoideo⁵⁷ da dove il CSF è guidato negli spazi Virchow-Robin da una combinazione di pulsazioni arteriose, respirazione, lento movimento dei vasi e gradiente di pressione del CSF.⁵⁸ Le forze che guidano il CSF verso il tessuto parenchimatico del cervello sono le stesse che regolano il drenaggio venoso cervico-cefalico.⁵⁹ Come risaputo, il sistema di liberazione che utilizza i tunnel perivascolari formati da cellule astrogliali è il Sistema Glinfatico (GS).¹⁹

Conseguentemente, a causa dell'anatomia delle sue strutture, l'interno dell'orecchio è quindi connesso sia al sistema venoso cervico-cefalico che al GS. Il GS facilita anche la distribuzione di glucosio, amminoacidi, lipidi e neuromodulatori.⁶⁰ Allo stesso modo, attraverso il canale auditivo interno, la stessa sostanza potrebbe ricevere lo spazio perilinfatico. L'*Acetazolamide*, un inibitore del carbonato deidratasi, è vastamente utilizzato nei trattamenti della MD⁶¹ per ridurre l'EH. Comunque, l'*Acetazolamide* è conosciuto per avere un effetto forte nella riduzione della formazione del CSF. Pensiamo che la connessione tra l'interno dell'orecchio e il GS possa spiegare gli effetti terapeutici dell'*Acetazolamide* nella MD: la riduzione del CSF potrebbe indurre il recupero della perilinfatica riducendo la pressione dell'interno dell'orecchio.

Il movimento del CSF nella parenchima guida i flussi del fluido connettivo interstiziale nel tessuto verso gli spazi perivenosi circondando le larghe e profonde vene. Il fluido interstiziale è collezionato nello spazio perivenoso da dove drena fuori dal cervello verso il sistema cervicale linfatico.

Il GS funziona maggiormente durante il sonno ed è largamente dismesso quando si è svegli.⁶² Nakayama e colleghi⁵¹ hanno trovato in 35 Definiti MD che il tempo totale durante il sonno era più alto in modo significativo che nei controlli. Nonostante ciò, hanno anche mostrato, per la prima volta, una *povera quantità di sonno* con decrescente sonno profondo e un elevato indice di risveglio. Ancora, i maggiori disturbi del sonno come la Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS) erano rare e non specifiche nella MD: 4 casi in un gruppo di MD e 3 casi nei controlli. Perciò, è improbabile che la MD sia causa di una ridotta ossigenazione del cervello o disturbi vascolari come osservato nella OSAS, mentre, nella nostra opinione, questi dati supportano il ruolo di un disturbo del GS nella patogenesi della MD, almeno per i pazienti affetti da una povera qualità del sonno. Allo stesso modo il ruolo dello stress, che è considerato come un grilletto degli attacchi della MD,^{63,64} potrebbe essere interpretato: lo stress aumenta i livelli di norepinefrina che è nota

per essere responsabile della soppressione del GS.⁶⁵

Il disturbo supposto del GS potrebbe non essere, per esempio, gliosi reattiva dell' invecchiamento perché c'è una correlazione inversa tra età e MD.⁶⁶ la MD inizia tipicamente in un'età compresa tra i 20 e i 50 anni. In aggiunta, la MD non è un disturbo neurodegenerativo. Conseguentemente, i disturbi attesi del GS sono improbabili da essere connessi alla glia e agli astrociti. È più ragionevole il coinvolgimento delle Acquaporine (AQP): regolano sia la produzione del CSF che dell'endolinfa. Le AQP sono proteine delle membrane anche conosciute come canali acquei che formano i pori nelle membrane delle cellule biologiche. Le AQP conducono selettivamente le molecole d'acqua dentro e fuori le celle, mentre prevengono il passaggio degli ioni e di altri soluti. Alcune di loro, conosciute come le Acquagliceroporine, trasportano attraverso le membrane anche altri soluti piccoli e scarichi, come urea, CO₂, ammoniaca e glicerolo, in base alla grandezza del poro. Il così chiamato test al glicerolo (GT) è ancora un test utilizzato a livello mondiale per la diagnosi della MD.⁶⁷ L'ingestione di glicerolo, 1.5 g/kg peso corporeo, causa una riduzione transitoria della perdita dell'udito nei primi stadi della MD. In alcuni casi i miglioramenti avvengono con l'ottenimento di una considerevole discriminazione della conversazione. Nessun effetto del glicerolo si vede normalmente in casi di sordità cocleare o di altri tipi. Il GT è stato recentemente revisionato utilizzando i Potenziali Evocati Vestibolari⁶⁸ al posto dell'Audiometria Tonale Pura al fine di avere un test più oggettivo. L'azione del glicerolo è puramente osmotica e l'effetto nella MD è dovuto alla riduzione della pressione intralabirintica per mezzo delle specifiche AQP. È interessante notare però, che l'AQP1 è espressa sia nel plesso coroideo, che produce il CSF, sia nella stria vascolare della coclea, che produce endolinfa⁶⁹ nei topi. Negli umani l'AQP1 è localizzata nella fibrociti e nei vasi sanguigni dello stroma sottostante e del tessuto perilinfatico trabecolare:⁷⁰ i vasi sanguigni venosi sono connessi allo spazio perilinfatico, perciò è più probabile che il glicerolo agisca sulla pressione endolinfatica attraverso le connessioni funzionali tra il sistema venoso e il GS piuttosto che direttamente sull'interno dell'orecchio.

Nell'*ipertensione*, un'altra presunta causa della disregolazione vasopressina⁷¹ della MD³² potrebbe essere affermata e l'ormone anti-diuretico risulta essere coinvolto sia nel GS⁷² sia nell'EH.⁷³

In conclusione, possiamo constatare che un sistema venoso difettoso come nella CCSVI interferisce con la regolare funzione del GS. Quando ci sono altri fattori della disfunzione del GS, come stress o ipertensione o irregolarità del ciclo del sonno, l'interno dell'orecchio potrebbe diventare incapace di eliminare i prodotti di scarto del suo metabolismo sia

attraverso lo spazio subaracnoideo sia del GS e il sistema fiume-lago-stagno si blocca portando all'Idrope Endolinfatica.

Sindrome di Ménière, Insufficienza Venosa Cerebro Spinale Cronica e Sistema Linfatico

Un normale sistema vascolare linfatico (LS) che drena i fluidi interstiziali del cervello e le macromolecole è stato recentemente descritto.^{21,74} Generalmente parlando, LS è costituito da una rete di vasi linfatici nella dura madre del CNS che drena fuori dal cranio attraverso la foramina della base del cranio stesso al fianco delle arterie (i maggiori rami delle arterie meningei centrali e anteriori e l'arteria pterigopalatina), dei nervi cranici (I, V, IX, X e XI) e delle vene. I vasi linfatici sono stati osservati nel rivestimento durale della lamina cribrosa, dove alcuni vasi passano attraverso il cranio nella mucosa nasale.

I vasi linfatici della dura madre drenano l'ISF del cervello nei profondi linfonodi cervicali e gli esperimenti condotti sui topi⁶⁰ hanno mostrato che il danneggiamento del LS compromette lo spazio delle macromolecole del CNS. Come constatato anche da Zamboni⁷⁵ l'interconnessione della linfa del cervello con entrambi mucosa nasale e linfonodi profondi cervicali permettono alle cellule T e ai virus di circolare facilmente nel cervello e quindi anche nell'interno dell'orecchio.

Nella MD sia le infezioni virali dal virus dell'Herpes⁷⁶ o attivazione virale autoimmune⁷⁷ o disturbi autoimmuni come la tiroide⁷⁸ sono stati considerati come probabili cause del disturbo. I vasi linfatici vanno verso la base del cranio lungo il seno trasversale, il seno sigmoideo, la vena retrosigmoidea e la vena rostrale. L'ES, lo stagno nel *modello di Paparella*, si trova sulla superficie posteriore della porzione petrosa dell'osso temporale, dove è in contatto con la dura madre. Il dotto endolinfatico e l'ES rappresentano l'assorbimento e la secrezione, e anche le funzioni fagocitarie e immunodifensive: l'ES è in grado di riconoscere gli antigeni e di processare per l'iniziazione di un responso immune.^{79,80}

Il reflusso del flusso sanguigno venoso nelle vene petrose, e, come conseguenza lungo le vene modiolari, potrebbe alterare la capacità della sacca endolinfatica di drenare attraverso i vari linfatici durali con un'alterazione della sua immunocompetenza dell'ES nell'indurre episodi ricorrenti di EH flogistica.⁸¹

Un altro gruppo di disturbi rivendicato come causa della MD sono le *allergie*, in generale, allergie al cibo, in particolare. Per almeno un secolo le inalazioni e le allergie al cibo sono

state associate ai sintomi della MD.⁸² La prevalenza di allergie in pazienti affetti da MD è almeno tre volte che nella popolazione generale.⁸³

Il grano è uno degli allergeni del cibo più comuni trovati nei pazienti con MD, 68.2% secondo Derebery e colleghi.⁸⁴ Nel 2010 Derebery e colleghi⁸⁵ hanno definito la relazione tra allergia e MD. Nel 2012 Di Berardino e Cesarani⁸⁵ hanno confermato la relazione tra responso immune alla frazione delle proteine acide della *gliadina* nella MD e nel 2013 Di Berardino e colleghi⁸⁶ hanno riportato la guarigione dalla MD dopo una *dieta senza glutine*.

Recentemente, Di Berardino e colleghi⁸⁶ in un gruppo di 116 pazienti con definita MD (52 uomini, anni 49,5±12 – 63 donne, anni 49,8±13) hanno mostrato un'incidenza del 96% di soggetti atopici per mezzo di un batterio allergo-immunologico inclusi test sulla pelle (test della puntura, puntura dalla puntura e/o reazione intradermica) test della permeabilità intestinale e pulizia mucociliare nasale (NMC).⁸⁷ Nella MD la NMC è stata rallentata in modo significativo.

Si conosce bene la correlazione tra MD e disturbi al naso, generalmente letti per essere sostenuti dai disturbi della Tromba di Eustachio.⁸⁸ Nella nostra opinione, la correlazione tra il naso e l'EH passa attraverso il LS: rallentando la NMC nei pazienti atopici si potrebbe arrivare al rallentamento della pulizia degli allergeni nei linfonodi cervicali e perciò ad una sensibilizzazione dell'interno dell'orecchio che diventa un bersaglio ipersensibile dei responsi immuni agli antigeni.^{89,90}

Disturbi venosi potrebbero ostacolare il drenaggio linfatico dell'interno dell'orecchio attraverso i vasi linfatici perivenosi. La presunta correlazione tra regolazione venosa cervico-cefalica e funzione nasale potrebbe essere sostenuta perché il naso non è solo un organo di pulizia ma anche un sistema di condizionamento sofisticato dell'aria respirata. Regola sia l'umidità che la temperatura dell'aria inalata al fine di mantenere abbastanza costanti le caratteristiche fisiche dell'aria che raggiunge i polmoni nonostante le condizioni ambientali. Questo condizionamento è dovuto alla regolazione del flusso sanguigno del corpo spugnoso contenuto in ogni conca nasale (tre ad ogni lato). Come nel corpo cavernoso, il rigonfiamenti dei turbinati dipende dall'influsso arterioso e dall'efflusso venoso. L'ingorgo del naso è anche associata alla posizione del corpo, per essere massimo sul lato nel quale il soggetto è sdraiato, con un'angolazione della testa rispetto al tronco in posizione supina, per essere massimo sotto i 20°, ed un'eventuale pressione esercitata sulla vena ascellare con rigonfiamento dello stesso lato.⁹¹ Il sollevamento della testa di più di 20° durante il sonno da un lato facilita la pervietà nasale, dall'altro lato è solitamente

suggerito ad un paziente affetto da CCSVI (così chiamata la terapia del letto inclinato). Inoltre, esercizi per la Tromba di Eustachio usano un piccolo palloncino che va gonfiato usando il naso ed è solitamente consigliato a pazienti con MD al fine di alleviare la pienezza uditiva: questo non è altro che la ripetizione della Manovra di Valsalva che di fatto facilita il drenaggio venoso dal cervello al torace.

In conclusione, possiamo constatare che un sistema venoso difettoso come nella CCSVI interferisce con la regolare funzione del LS. Quando ci sono altri fattori della disfunzione del LS, come infezioni virali o reazioni allergiche o malattie autoimmuni, l'ES potrebbe diventare incapace di liberarsi attraverso i vasi linfatici e il sistema fiume-lago-stagno si blocca portando all'infiammazione dell'EH.

Per chiudere i buchi

La presenza di Disturbi Venosi in un'alta percentuale di pazienti affetti da Definita MD è stata stabilita. Queste anomalie sembrano essere *specifici disturbi* dovuti a specifici risultati anatomici¹¹ e funzionali^{7,8} osservati. Inoltre, l'interpretazione di organi specifici di Bavera e colleghi¹⁰ porta un'esperienza che, nonostante il numero di casi positivi sia molto basso, ha trovato J3 come il livello disfunzionale più rappresentativo anche in disturbi vestibolari non-MD. Ovviamente, quest'ultima osservazione necessita di una conferma in un largo numero di pazienti.

Questo documento rappresenta un presunto modello dell'interpretazione degli effetti che la CCSVI ha sull'interno dell'orecchio sotto la luce del GS e del LS del cervello. Da un punto di vista epistemologico, una teoria è una serie di passi logici che sono validi tanto quanto sono veri durante un modello, la forma di presentazione che abbiamo scelto è una serie di passi logici validi tanto quanto utili. L'utilità del nostro modello è quella di allocare i vari disordini e le varie patologie considerate per essere coinvolte nella MD in una spiegazione logica e unitaria e, conseguentemente, di facilitare il piano terapeutico.

La CCSVI potrebbe portare all'Idrope Endolinfatica attraverso un meccanismo puramente idraulico e perciò sia un'accurata storia del caso che una completa valutazione del paziente sono necessarie al fine di identificare quale circuito compensativo sia stato bloccato e abbia quindi causato le anomalie congenite. Sulla base della Letteratura pensiamo che i circuiti bloccati più probabili nella MD siano il plesso vertebrale,^{9,2} la vena tiroidea⁷⁸ e la confluenza condilare anteriore (ACC).^{93,94}

Il fallimento nella compensazione potrebbe riguardare anche il Sistema Glinfatico e/o Linfatico. Ancora, un'accurata storia del caso e una completa valutazione del paziente sono necessarie al fine di capire perché il GS e/o il LS non sono in grado di compensare la pulizia venosa.

Sulla base della Letteratura pensiamo che le cause più probabili di un GS bloccato nella MD siano disturbi del sonno, stress,⁹⁵ nicotina⁹⁵ e abuso di eccitanti⁹⁶ disregolazione dell'equilibrio acqua/sale,⁹⁷ disturbi intestinali.⁹⁸

Sulla base della Letteratura pensiamo che le cause più probabili di un LS bloccato nella MD siano infezioni virali,⁹⁹ riattivazioni virali,¹⁰⁰ attivazione degli epitopi virali dell'interno dell'orecchio,¹⁰¹ disturbi del sistema autoimmune,¹⁰² disturbi del centro dell'orecchio,^{103,105} allergie,¹⁰⁶ disturbi del naso,¹⁰⁷ intolleranze alimentari.¹⁰⁸

In conclusione, la terapia della MD richiede un'identificazione accurata e un trattamento di ogni strutturale, metabolico orecchio, naso, gola e disordini generici del paziente specifico in relazione ad un modello che possiamo definire come *Modello Globale della Sindrome di Ménière*. Questo Modello Globale suggerisce di suddividere la MD in due gruppi principali: i) *MD strutturale*, nel quale la JBS strutturale potrebbe agire direttamente al danneggiamento del metabolismo dell'interno dell'orecchio; ii) *MD congiunta*, nel quale due su tre dei sistemi di drenaggio del cervello sono danneggiati o le vie venose compensative sono danneggiate nei pazienti affetti da MD positivi alla CCSVI.

Considerando che la PTA induce immediatamente al sollievo significativo dai sintomi nei pazienti affetti da MS ma richiede almeno tre mesi¹⁰⁹ per l'ottenimento di miglioramenti sull'udito e per la riduzione degli attacchi di vertigine nei pazienti affetti da MD, ricerche successive sulla correlazione tra CCSVI e MD dovranno essere prese in considerazione dal punto di vista del possibile ruolo causativo della VV di per sé sui disturbi dell'interno dell'orecchio.

Figura 1. Distribuzione dei livelli delle anomalie venose indagate in tre gruppi di pazienti.

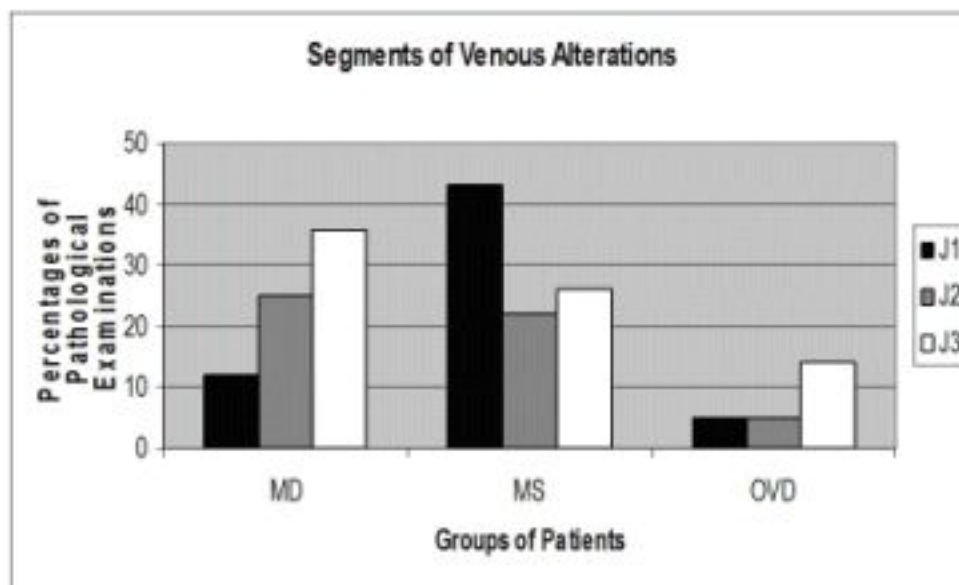


Figura 2. Distribuzione del lato della Sindrome di Ménière in relazione al sesso.

Right MD vs Left MD

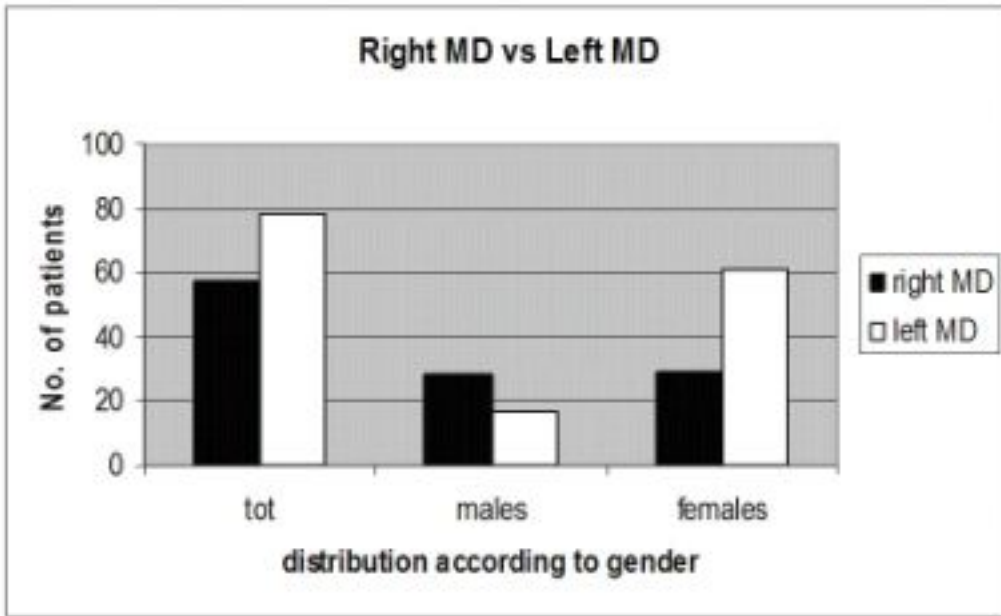


Tabella 1. Sono state accetate e utilizzate le linee guida per la Sindrome di Ménière diagnosticata. È molto interessante sottolineare che il grado di certezza è stabilito come possibile solo con la conferma post mortem.

The American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery Criteria for diagnosis of Meniere's disease	
La definizione del disturbo richiede la combinazione di	
1. Episodi di vertigini ricorrenti e spontanei. Un momento definitivo di vertigini che durano almeno 20 minuti, spesso prolungato, accompagnato da disequilibrio che può durare diversi giorni; di solito nausea o vomito, o entrambi; nessuna perdita di conoscenza. Il nistagmo rotatorio orizzontale è sempre presente 2. Perdita dell'udito (non necessariamente fluttuante) 3. Pienezza uditiva o fischio alle orecchie, o entrambi	
La classificazione del disturbo è graduata come segue	
Sindrome di Ménière Certa	Sindrome definita più conferma post mortem
Sindrome di Ménière Definita	Due o più episodi definitivi di vertigini più la perdita dell'udito senso neuronale confermata dall'audiometria, più fischio alle orecchie, pienezza uditiva, o entrambi.
Sindrome di Ménière Probabile	Un episodio definitivo di vertigini più la perdita dell'udito senso neuronale confermata dall'audiometria più fischi alle orecchie, pienezza uditiva, o entrambi; altre cause escluse.
Sindrome di Ménière Possibile	Episodi di vertigini con nessuna associazione alla perdita dell'udito o ad un disequilibrio non definitivo dell'udito; altre cause escluse.