

**Università degli Studi dell'Insubria
Facoltà di Medicina e Chirurgia**

**Scuola di Dottorato in
Chirurgia e Biotecnologie chirurgiche
Direttore: Prof. L.Dominioni**

**Struttura ed ultrastruttura della dura
madre umana:
osservazioni sperimentali**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Giustino Tomei

Tesi di dottorato di:

Simone Sangiorgi

Anno Accademico 2011-2012

A Mamma, Babbo, Francesco e Gloria

INDICE

ASPETTI MACROSCOPICI DELLA DURA MADRE

- Dissezione anatomica
 - Aspetti macroscopici 1
 - Vascolarizzazione 11

ASPETTI MICROSCOPICI DELLA DURA MADRE

- Materiali e metodi 23
 - Microscopia ottica 24
 - Microscopia elettronica a scansione 25
 - Microscopia elettronica a trasmissione 26
- Risultati 27
- Tecnica di macerazione in NaOH 1N
 - Introduzione 35
 - Strato basale osseo 38
 - Strato intermedio esterno 40
 - Strato intermedio vascolare 42
 - Strato intermedio interno 43
 - Strato basale aracnoideale 45
 - Analisi direzionale delle fibre collagene 47

DISCUSSIONE 49

BIBLIOGRAFIA 52

Aspetti macroscopici della dura madre umana

Dissezione anatomica

E' stata condotta una valutazione morfologica macroscopica mediante dissezione anatomica di 10 preparati resi disponibili dall'Istituto di Anatomia della Siddansk University di Odense in Danimarca.

I preparati sono stati inoltre sottoposti ad iniezione intravascolare di resina acrilica di colore rosso e blu per rendere meglio visibili e differenziabili le strutture arteriose e venose del compartimento intracranico.

La dissezione si è rivolta principalmente ad evidenziare i rapporti tra dura madre e tavolato osseo interno sia in corrispondenza della convessità che della base cranica, dei sepimenti durali mediani, del tentorio e dei seni venosi.

La dura madre, alla valutazione macroscopica su preparato perfuso con formaldeide, si presenta come un involucro fibroso, molto resistente ai fenomeni di pressione e trazione, che avvolge l'intero nevrasso: si considerano distintamente la dura madre encefalica (della convessità – Tav.1 e di tutta la base cranica – Tav.2) e la dura madre spinale (Tav.3), che si continuano l'una nell'altra in corrispondenza del forame occipitale.

Lo spessore della dura madre risulta essere alquanto variabile, aumentando in corrispondenza dei seni venosi e dell'origine dei sepimenti.

Questi ultimi, identificati anche con il nome di setti, suddividono la cavità cranica in compartimenti incompleti e comunicanti tra loro; tali estensioni sono denominate, a seconda del decorso:

- falci se presentano un orientamento rostro-caudale (ossia se si sviluppano su un piano sagittale),
- tentori o tende se presentano un orientamento antero-posteriore o latero-laterale (ossia se si sviluppano su un piano assiale).

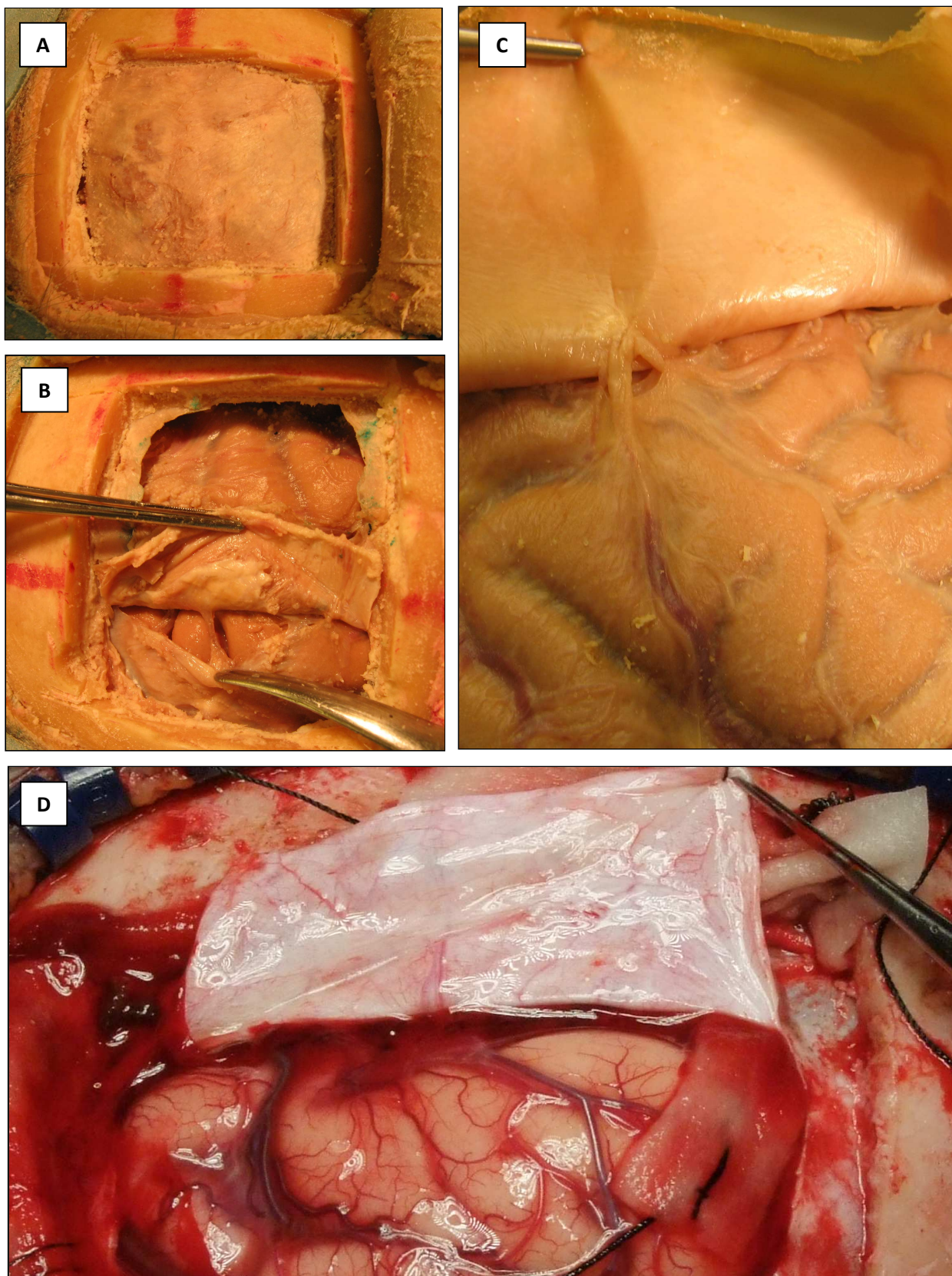
Si riconoscono pertanto le seguenti dipendenze durali:

- la falce cerebrale (Tav.4) che si estende sagittalmente sulla linea mediana dall'osso frontale, con margine di inserzione in corrispondenza della lamina ossea verticale dell'osso etmoide denominata anche crista galli, fino a giungere a livello del tentorio del cervelletto e alla protuberanza occipitale interna. Lungo tutto il suo decorso si addentra nella fessura interemisferica del cervello senza entrare in contatto, se non a livello dello splenio, con il corpo calloso. Nello sdoppiamento del suo margine superiore è accolto il seno longitudinale superiore, in quello del suo margine inferiore il seno longitudinale inferiore.
- Il tentorio del cervelletto (Tav.5) si presenta come uno spesso sepimento trasversale esteso al di sopra della fossa cranica

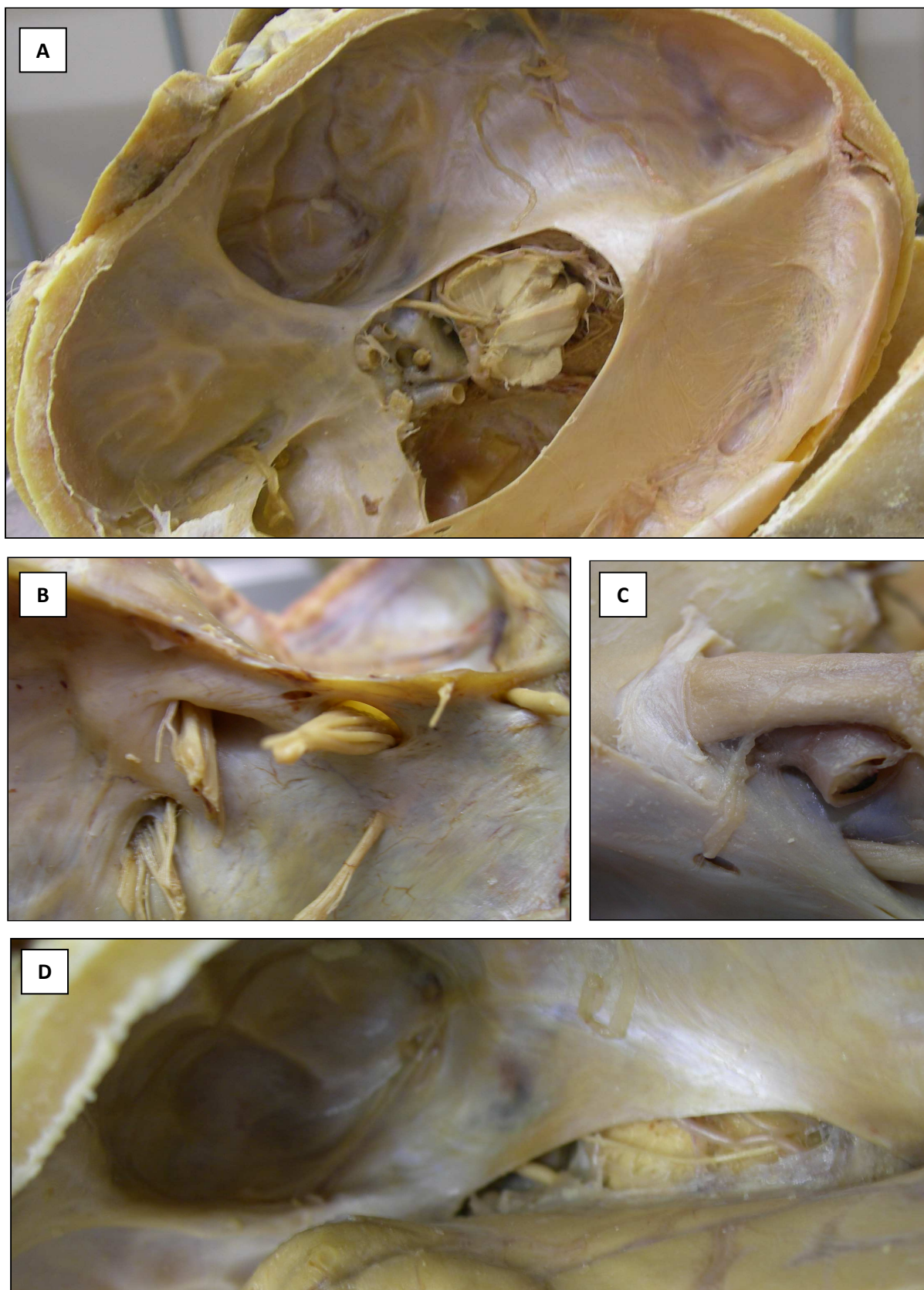
posteriore e teso fra i margini posteromediali delle due rocche petrose e i margini del solco trasverso dell'osso occipitale; esso divide il compartimento intracranico in una porzione denominata sopratentoriale, che viene occupata dal telencefalo ed in una porzione sottotentoriale in cui è alloggiato il cervelletto ed il tronco encefalico. La sua faccia superiore ha la forma di tetto spiovente sulla cui linea mediana si inserisce il margine postero-inferiore della falce cerebrale formando a tale livello e grazie ad un suo sdoppiamento il seno retto; il suo margine posteriore, o grande circonferenza, si presenta convesso e si sdoppia a livello dei suoi attacchi ossei sul solco trasverso dell'occipite e sul margine posteromediale della rocca petrosa così formando rispettivamente il seno trasverso posteriormente e quello petroso superiore anteriormente. A livello dell'estremità anteriore della sua inserzione petrosa, si sdoppia ulteriormente per formare il cavo di Meckel che crea l'alloggiamento per il ganglio di Gasser in corrispondenza del terzo interno del pavimento della fossa cranica media. Tale disposizione costituisce così una comunicazione tra la fossa cranica posteriore e quella media. Il margine anteriore del tentorio del cervelletto è libero e si estende dai processi clinoidi posteriori (dal legamento petroclinoideo) causalmente sino a raggiungere sulla linea mediana l'inserzione della falce del cervello con il tentorio stesso. Il suo decorso, circondando lateralmente e

posteriormente il tronco dell'encefalo, descrive un emielisse indicato come forame del Pacchioni.

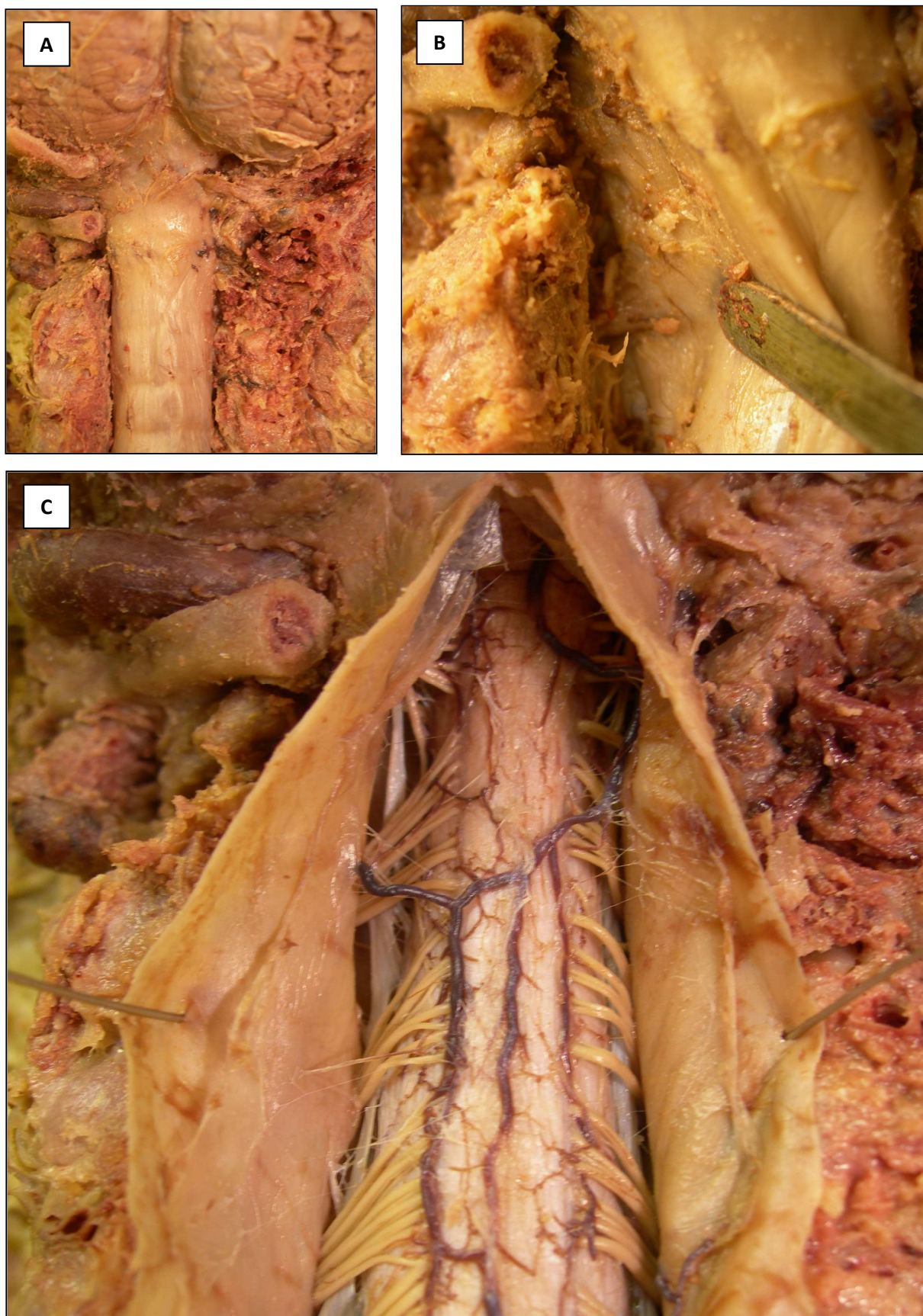
- Il diaframma della sella: si estende tra i processi clinoidi anteriori e posteriori al di sopra della sella turcica delimitando superiormente l'alloggiamento della ghiandola ipofisaria; presenta al centro una piccola apertura che permette il passaggio del peduncolo ipofisario. A tale livello la dura si inflette verso il fondo della sella per formare il sacco durale che avvolge l'ipofisi.
- La falce del cervelletto: è un sottile sepimento verticale mediano che accenna a dividere i due emisferi cerebellari, teso fra il terzo posteriore della faccia inferiore del tentorio del cervelletto, la protuberanza occipitale interna ed il margine posteriore del forame occipitale;
- La tenda del bulbo olfattorio: è un piccolo sepimento trasversale che si estende al di sopra della lamina cribrosa dell'etmoide, ricoprendo a tale livello il bulbo olfattorio (Tav.6).



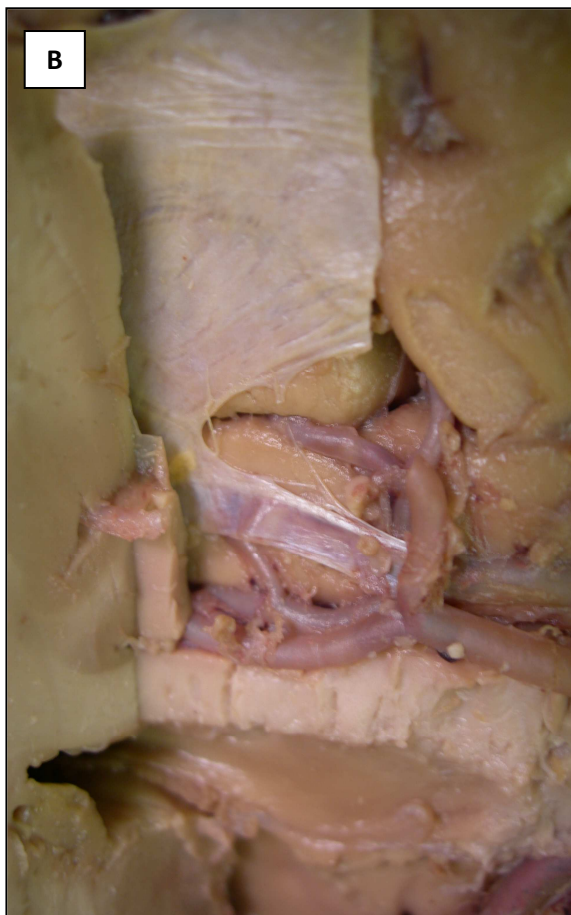
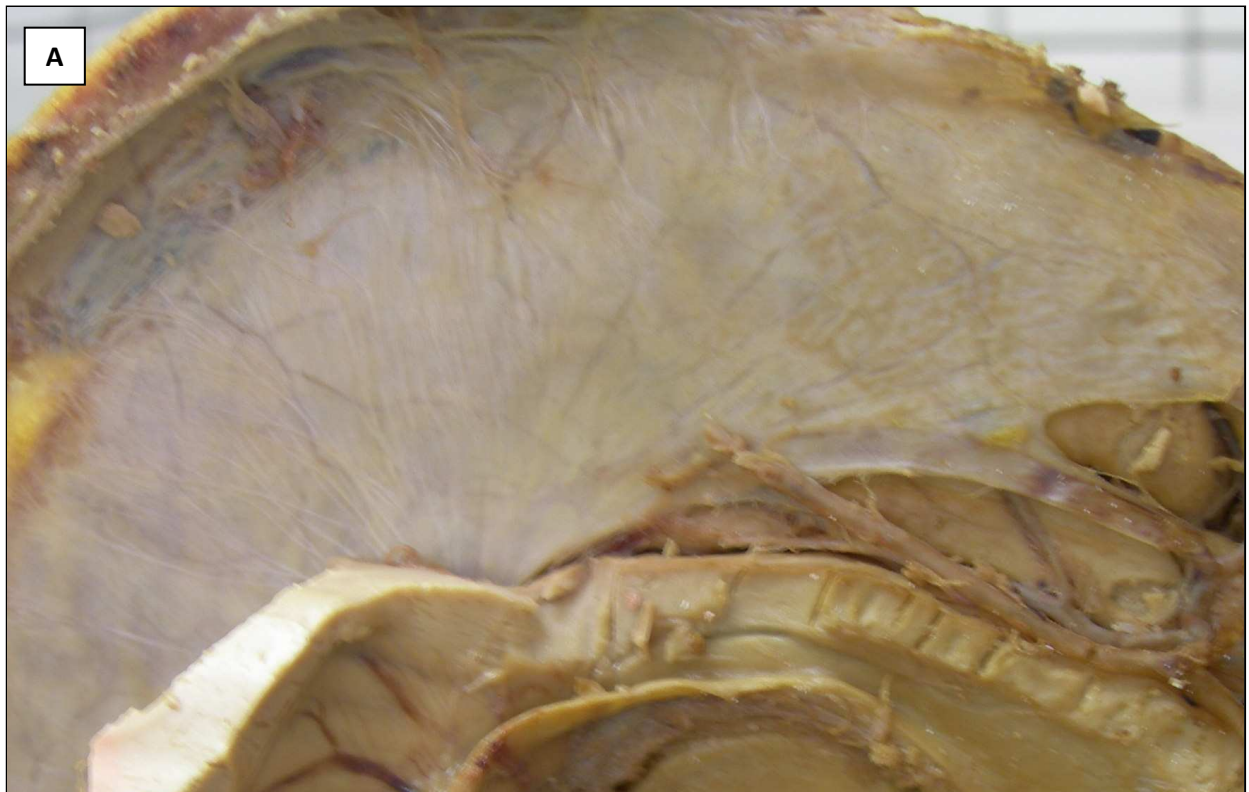
Tav.1: (A) Aspetto della dura madre umana della convessità in regione frontale mediana; (B) apertura della dura madre della convessità; (C) versante aracnoideale della dura madre in corrispondenza della convessità. Si apprezza punto di affluenza venosa di una vena a ponte nel seno sagittale superiore. (D) Aspetto della dura madre umana in vivo, versante aracnoideale



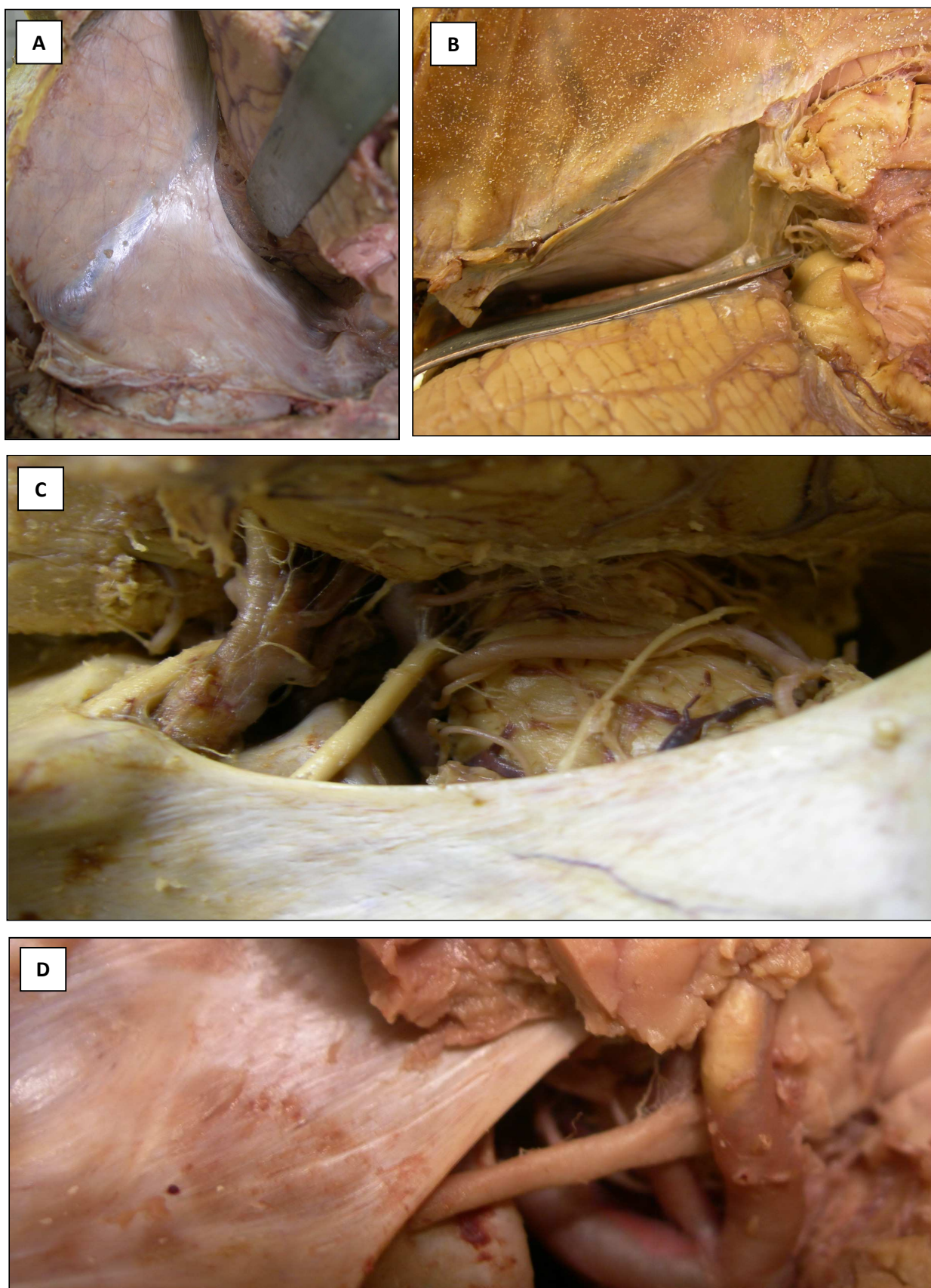
Tav.2: (A) Aspetto della dura madre umana della base cranica nella regione sovratentoriale; (B) dura madre di rivestimento del versante posteromediale della rocca petrosa con i forami di uscita dei nervi cranici; (C) legamento falciforme, propaggine della dura madre del tetto del canale ottico (D) Dettaglio della dura madre della fossa cranica media. Visibile il margine libero del tentorio



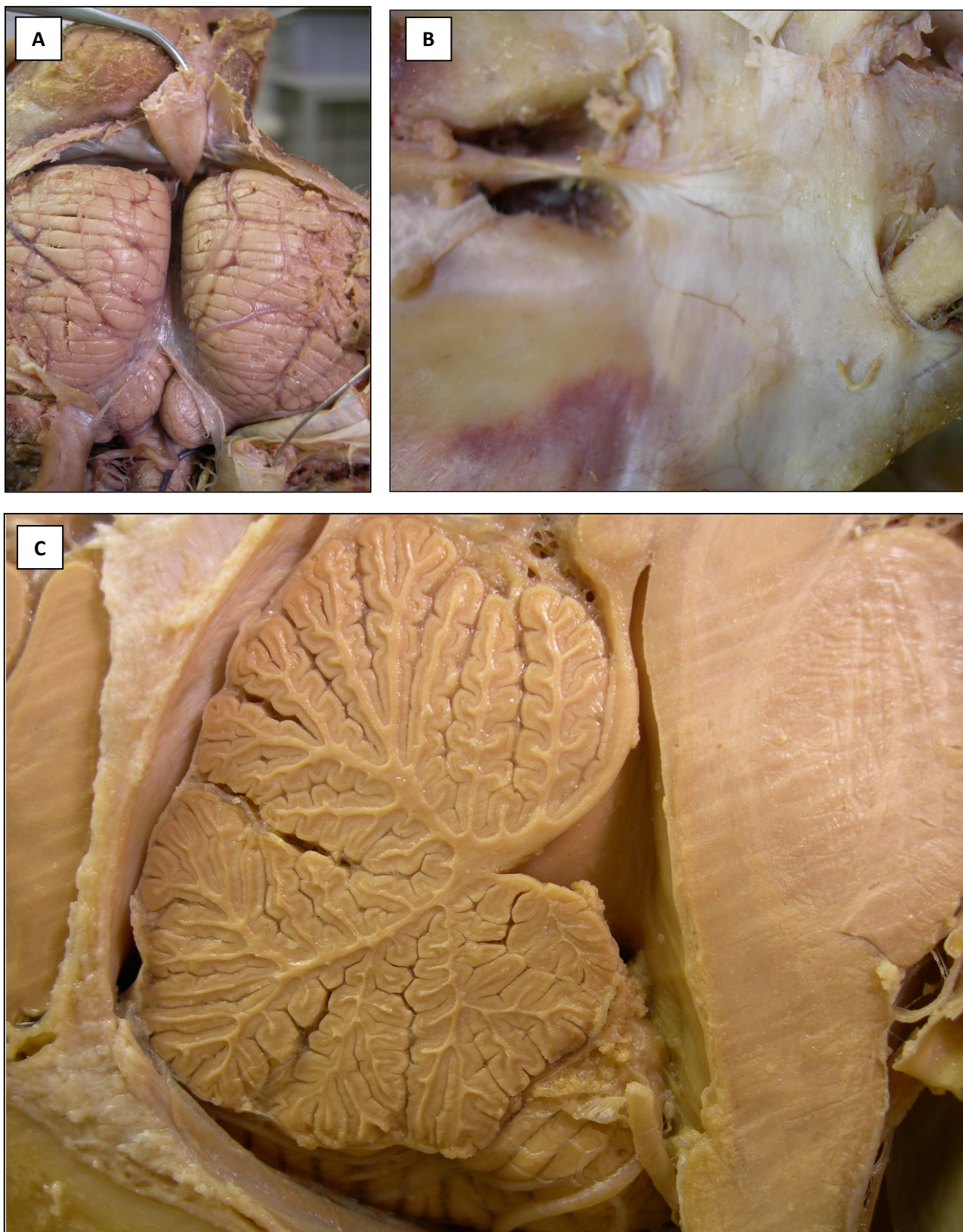
Tav.3: (A) Aspetto della dura madre umana spinale al passaggio cranio cervicale; (B) dettaglio in corrispondenza di un canale radicolare (C) apertura della dura madre spinale nel tratto midollare cervicale che viene pertanto esposto con le emergenze radicolari posteriori e i legamenti falciformi



Tav.4: (A) Falce cerebrale sovrastante il corpo calloso che appare sezionato. Ben visibile il seno sagittale inferiore. (B) dettaglio della falce cerebrale dopo sezione per permettere di visualizzare il parenchima cerebrale mesiale controlaterale. (C) falce cerebrale nel suo terzo posteriore e rapporti con la regione pineale e con il tentorio del cervelletto



Tav.5: (A) Dura madre alla giunzione cella falce cerebrale con il tentorio del cervelletto, versante di sinistra in corrispondenza del seno retto (B) versante inferiore del tentorio del cervelletto (C) Dettaglio del margine libero del tentorio del cervelletto e rapporti con il processo clinoido anteriore, II e III nervo cranico (D) zona di ingresso del III nervo cranico nel seno cavernoso sottostante il margine libero della porzione più anteriore del tentorio del cervelletto.



Tav.6: (A) Falce del cervelletto sezionata e trazionata cranialmente; (B) dettaglio della dura madre di rivestimento delle docce olfattorie (C) tentorio del cervelletto e dura madre di rivestimento della fossa cranica posteriore in regione mediana

Vascolarizzazione della dura madre

La maggior parte della dura madre che ricopre la volta cranica viene irrorata dall'arteria meningea media, ramo dell'arteria mascellare che entra nella fossa cranica media attraverso il forame spinoso. Una piccola porzione viene vascolarizzata dalle branche interossee di due arterie dello scalpo: l'arteria occipitale e l'auricolare posteriore. L'arteria meningea media risale lungo il solco osseo che forma nel tavolato interno della diploe e si divide quindi in quattro branche principali, di circa 400-800 µm di diametro: frontale inferiore, frontale, parieto-occipitale e temporale posteriore (Shukla et al, 2002).

La dura madre che ricopre la base cranica riceve apporto arterioso a partire da tre afferenze principali: la carotide interna, la vertebrale e la carotide esterna.

Alla carotide interna compete la vascolarizzazione delle regioni sellare e parasellare, tramite i rami meningo-ipofisari. La sua branca oftalmica emette i rami etmoidali, che irrorano la regione cribiforme, ed il ramo meningeo etmoidale anteriore, che irroro la dura della fossa cranica anteriore.

L'arteria vertebrale contribuisce alla vascolarizzazione dura madre della fossa posteriore direttamente attraverso due rami, la meningea anteriore e posteriore, ed indirettamente attraverso l'arteria subarcuata. L'arteria meningea posteriore si porta al margine posteriore del forame occipitale e fornisce un contributo variabile alla fossa posteriore mentre la

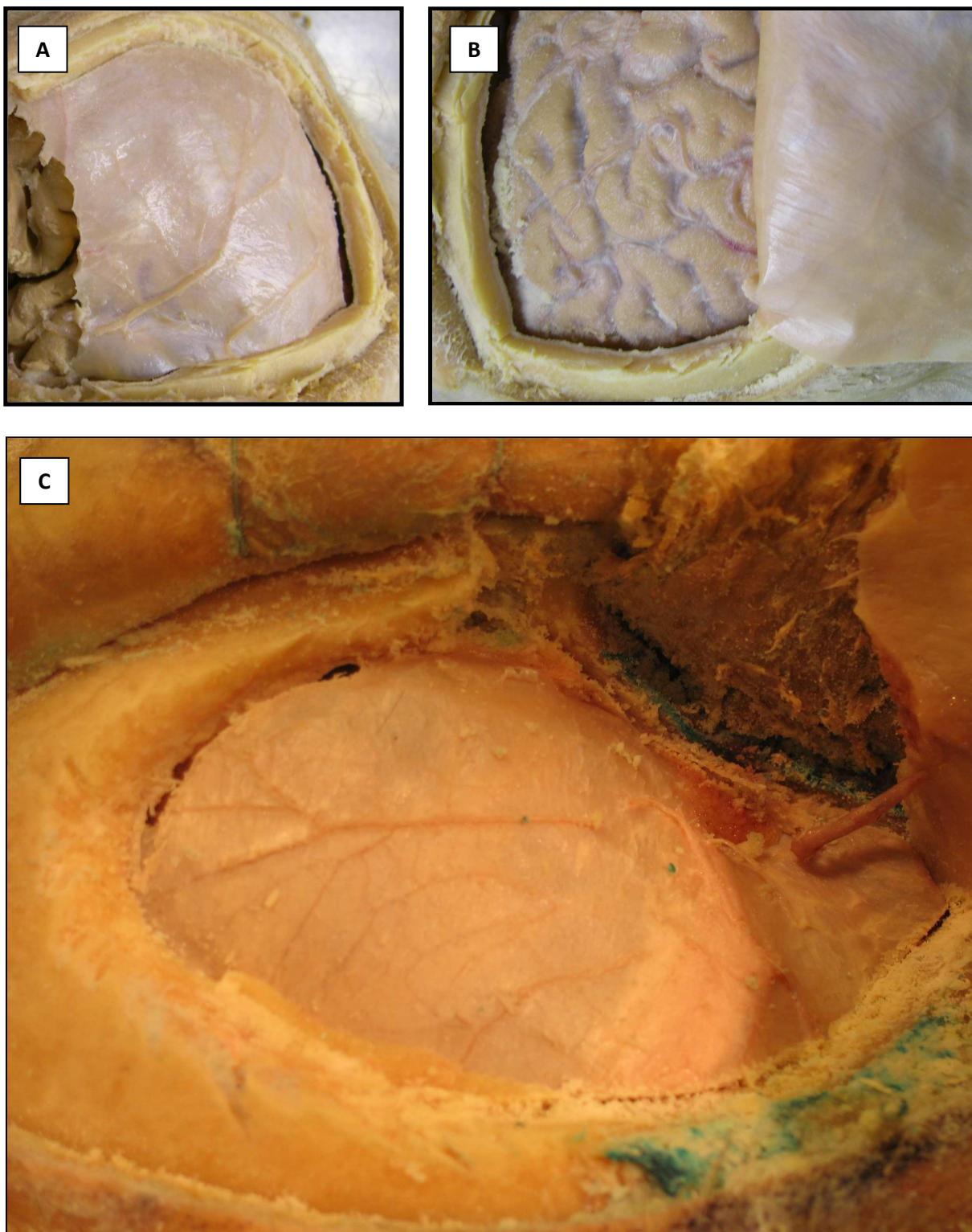
porzione anteriore del forame è di competenza dell'arteria meningea anteriore. L'arteria subarcuata nasce dall'arteria cerebellare antero-inferiore, ramo dell'arteria basilare, e vascolarizza inoltre la regione del meato acustico interno.

La carotide esterna contribuisce alla vascolarizzazione durale emettendo tre rami: l'arteria faringea ascendente, la mascellare e l'occipitale. La faringea ascendente irroro la dura che circonda il foro giugulare contribuendo inoltre alla vascolarizzazione della dura madre del clivus e quella della cerniera atlo-occipitale. Dall'arteria mascellare nasce l'arteria meningea media, che vascolarizza la fossa cranica anteriore e media tramite i rami postero-temporale (petrosquamosa), infero-frontale. All'arteria occipitale compete la vascolarizzazione di una regione variabile della dura madre della fossa posteriore, tramite le sue branche meningee. I vasi sanguigni della falce cerebellare, della falce cerebrale e del tentorio decorrono all'interno del loro spessore.

Il margine inferiore della falce cerebrale è irrorato dalle arterie collaterali delle arterie cerebrali anteriori e posteriori; l'arteria oftalmica emette l'arteria etmoidale che raggiunge, irrorandolo, il margine di attacco anteriore della falce del cervello sulla crista galli. Dall'arteria vertebrale si dipartono l'arteria meningea posteriore e le sue branche terminali destinate alla vascolarizzazione della falce cerebellare e di parte della falce cerebrale nel suo margine posteriore.

La vascolarizzazione del tentorio del cervelletto è complessa e deriva da diversi rami provenienti da sei arterie principali, che creano

interconnessioni anastomotiche tra differenti territori: l'arteria cerebrale posteriore (tramite branche innominate), la carotide interna (con le sue branche tentoriali marginale e basale e l'arteria di Bernasconi Cassinari a partenza dal tronco meningo ipofisario), la vertebrale (tramite il ramo meningeo posteriore), la faringea ascendente (con la meningea posteriore), la mascellare (tramite i rami dell'arteria meningea media) e l'occipitale.



Tav.7: (A) Vasi sanguigni durali della convessità; (B) vasi piali visibili dopo apertura della dura madre. (C) punto di ingresso e canale osseo della arteria meningea media ben visibile sulla base della squama dell'osso temporale

Seni venosi e vene durali

I seni venosi durali sono canali vascolari formati dallo sdoppiamento della dura madre.

Sono rivestiti internamente da endotelio e vi scorre sangue venoso; ad essi, oltre alle vene meningeae, a quelle dell'orecchio interno e alle vene diploiche comprese nello spessore delle ossa piatte della volta del cranio, mettono capo le vene encefaliche attraverso le vene a ponte e le vene oftalmiche. I seni scaricano il loro sangue nelle vene giugulare interna, anche se alcuni di essi comunicano con altre vene extracraniche, mediante le così dette vene emissarie che passano attraverso forami della cavità del cranio.

I seni della dura madre si dividono in seni impari e seni pari; alcuni di essi presentano dei diverticoli laterali, chiamati laghi sanguiferi.

I seni impari sono rappresentati da:

- seno sagittale superiore: è un lungo seno che decorre cranio caudalmente in corrispondenza del margine superiore della falce, descrivendo un'ampia convessità a contatto con il tavolato interno della volta cranica. Trae origine a livello del foro cieco dell'osso frontale da una vena che si forma per la convergenza di alcune venule durali; si porta in addietro e superiormente. Fattosi maggiormente voluminoso nel suo terzo medio, decorre entro la doccia sagittale dell'osso frontale, delle

ossa parietali e dell'osso occipitale. Raggiunta la protuberanza occipitale interna, si apre nel confluente dei seni (o torcolare di Erofilo);

- seno sagittale inferiore: relativamente esiguo, decorre lungo il margine inferiore della falce. Tale seno origina dalla confluenza di alcune venule della falce cerebrale e portandosi addietro, in corrispondenza della giunzione falcotentoriale anteriore, continua nel seno retto;
- seno retto: alquanto voluminoso, decorre cranio caudalmente e antero posteriormente, seguendo l'impianto della base della falce cerebrale sul tentorio del cervelletto in regione sagittale mediana. Anteriormente esso è in diretta continuità con il seno sagittale inferiore ricevendo inoltre afferenze dalla grande vena di Galeno e dalle vene basali di Rosenthal; posteriormente si apre nel confluente dei seni.

I seni pari della dura madre si dividono in:

- seno traverso (o seno laterale): nasce dalla confluenza dei seni e decorre su un piano assiale in corrispondenza dell'impianto tensoriale. Raggiunta l'origine posteriore della rocca alla giunzione con la squama del temporale, continua con il seno sigmoide.

- seno sigmoide: è la diretta continuazione del seno traverso; in corrispondenza del punto in cui il tentorio del cervelletto si inserisce sul margine posteromediale della piramide dell'osso temporale, il seno traverso abbandona il tentorio dirigendosi cranio caudalmente sino al forame lacero posteriore;
- seno occipitale: è un sottile seno che origina dalla confluenza delle venule del margine laterale del foro occipitale. Si dirige caudalmente e rostralmente, risalendo lungo il margine aderente della falce del cervelletto, aprendosi infine nel confluente dei seni;
- seno petroso superiore: è un sottile seno che decorre lungo l'impianto del tentorio del cervelletto sul margine superiore della piramide del temporale. Medio cranialmente esso comunica con l'estremità posteriore del seno cavernoso; latero caudalmente si apre alla giunzione del seno traverso con il seno sigmoide;
- seno petroso inferiore: è più ampio e più stretto del superiore; decorre lungo il solco petroclivale. Origina dall'estremità posteriore del seno cavernoso e si porta caudalmente e inferiormente sino a raggiungere il bulbo della giugulare prossimamente al foro lacero posteriore
- seno cavernoso: è un ampio seno posto a lato della sella turcica dello sfenoide, estendendosi dalla fessura orbitaria superiore fino all'apice della piramide dell'osso temporale. I seni cavernosi sono collegati tra di loro da due brevi seni, impari, che decorrono

sotto al diaframma della sella turcica tra le coppie di clinoidi, anteriori e posteriori, e che sono detti seni intercavernosi anteriore e posteriore. Il seno cavernoso accoglie entro la sua cavità importanti strutture anatomiche: l'arteria carotide interna, il nervo oculomotore, il nervo trocleare, la prima branca del nervo trigemino e il nervo abducente;

- seno sfeno-parietale (del Brechet): è un lungo e sottile seno che discende dalla volta del cranio poco dietro alla sutura coronale, dove è in connessione con le vene meningee medie. Decorre quindi al di sotto della piccola ala dello sfenoide congiungendosi terminalmente all'estremità anteriore del seno cavernoso in corrispondenza della fessura orbitaria superiore.

Lungo il decorso di ognuna delle quattro branche arteriose che irrorano la dura madre della volta cranica decorre parallelamente una vena, di dimensioni solitamente superiori a quelle dell'adiacente arteria (Shukla et al, 2003).

La maggior parte delle vene meningee della convessità si immette nel seno sagittale superiore o nel trasverso; alcune formano plessi di 1-2 cm di profondità, le lacune laterali, che possono essere riscontrati lungo la parete laterale del seno sagittale superiore. Questi plessi ricevono vene emissarie dallo scalpo, dalla diploe e occasionalmente da vene cerebrali tramite le vene a ponte.

Le vene diploiche non sono mai visualizzabili sulle normali angiografie, ma i loro laghi venosi possono assumere aspetto lucente alle radiografie del cranio.

Le loro connessioni con i seni venosi e con le vene extracraniche si possono riassumere come segue:

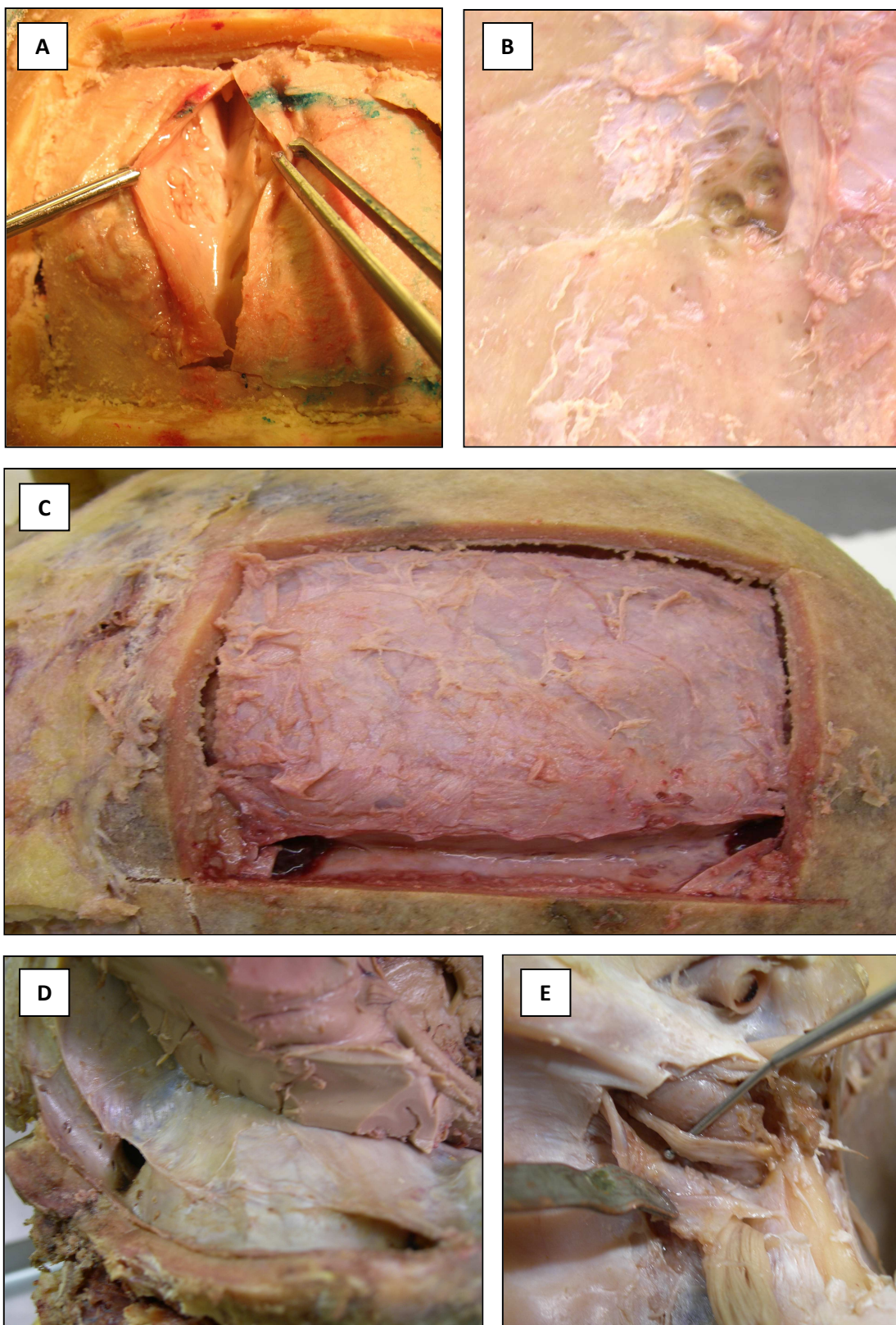
- la vena frontale anteriore afferisce al seno sagittale superiore e al seno cavernoso tramite la vena oftalmica superiore;
- la vena temporale anteriore drena nel seno sfenoparietale e nella vena temporale profonda;
- la vena temporale posteriore drena nel seno laterale, nella vena occipitale, nelle vene cervicali profonde (dei muscoli cervicali) e nel seno sigmoideo;
- la vena durale occipitale drena nel seno petroso inferiore, nel bulbo della giugulare, nel seno sigmoideo, nel torcolare di Erofilo, nel seno traverso, nella vena occipitale e nelle vene cervicali profonde.

Oltre a queste, ci sono connessioni addizionali tra il sistema della diploe e le vene durali che scorrono nel tavolato interno.

Le vene meningee che drenano il sangue refluo dalle falci cerebellare e cerebrale sono innominate e non sono costanti, ma si inosculano nei seni adiacenti. Le caratteristiche principali di questa regione sono rappresentate dalla presenza di una larga vena che connette

il seno sagittale superiore al seno sagittale inferiore prossimale e un largo lago venoso in corrispondenza della porzione dorsale del seno sagittale inferiore.

Il versante venoso del tentorio del cervelletto è particolarmente complesso e variabile: consiste in una rete o in un plesso di laghi e fenditure nello spessore della dura madre.



Tav.8: (A) Seno sagittale superiore sezionato longitudinalmente per visionarne l'aspetto interno; (B) impronta ossea delle granulazioni di Pacchioni in corrispondenza della convessità in regione parasagittale; (C) apertura del seno sagittale superiore nel suo terzo posteriore (D) Dettaglio del passaggio tra seno sagittale superiore e seno trasverso di destra; (E) Seno cavernoso con dettaglio del suo contenuto, carotide intracavernosa e I branca trigeminale.

Aspetti microscopici della dura madre

Considerando i dati presenti in letteratura riguardanti la struttura microscopica della dura madre, sono stati identificati in sezione trasversale tre principali strati: esterno, intermedio ed interno.

La natura prevalentemente fibrosa dello strato intermedio della dura madre, e le sue caratteristiche di resistenza, impermeabilità ed elasticità, ha interessato le nostre indagini, volte a studiarne la precisa organizzazione strutturale nelle tre dimensioni dello spazio.

A tale fine, ci siamo proposti di utilizzare la tecnica di macerazione in NaOH 1N secondo il protocollo di Ohtani, al fine di eliminare qualsiasi interferenza data dalla matrice organica cellulare ed amorfa cercando di ottenere la maggior quantità di dettagli morfologici relativi alle sole fibre collagene per meglio interpretare la rappresentazione tridimensionale fornita dalla microscopia elettronica a scansione.

Sino ad ora infatti, le fibre collagene della dura madre sono state studiate in relazione ad un microambiente costituito da sostanza amorfa (acido ialuronico, proteoglicani, proteine della matrice extracellulare), fibre elastiche ed una componente cellulare costituita da fibroblasti e cellule costituenti vasi sanguigni e terminazioni nervose. Tale approccio ha sì permesso di meglio precisare la struttura morfo-topografica della dura madre, ma allo stesso tempo ne ha celato la componente primaria, fibrosa, sulla quale la dura madre, intesa come vero e proprio organo, fonda le sue caratteristiche fisiche e biologiche.

Le fibre collagene rappresentano così un vero e proprio scheletro organico che può modellarsi fisiologicamente in risposta a molti stimoli sia di tipo biochimico che meccanico.

Materiali e metodi

Quaranta campioni di dura madre cranica normali sono stati prelevati intraoperatoriamente in corso di interventi di decompressione osteodurale con dura a perdere, non riposizionata.

Ogni campione è stato prelevato mantenendone l'orientamento ed è stato processato secondo i comuni protocolli di:

- Microscopia ottica:
 - Colorazione con Ematossilina-eosina
- Microscopia elettronica a scansione:
 - Macerazione in NaOH 1N
- Microscopia elettronica a trasmissione

Microscopia ottica

I campioni ottenuti intraoperatoriamente sono stati immediatamente fissati in soluzione di Karnowsky 1% in tampone cacodilato di sodio 0.1 M per 6 ore a 4°C e successivamente sottoposti a lavaggio in tampone cacodilato 0.1M addizionato di saccarosio.

I preparati sono stati quindi disidratati nella scala ascendente di etanolo, diafanizzati in xilolo e quindi inclusi in paraffina in modo tale da ottenere al taglio sezioni trasversali del campione che offrirono all'osservazione l'intero spessore del campione.

Con un microtomo PFM Slide 2002 sono state ottenute sezioni di spessore variabile tra i 3 ed i 5 µm, che sono state raccolte su vetrini portaoggetto.

Tutte le sezioni sono state sparaffinate in xilolo, reidratate nella scala discendente degli etanoli e successivamente colorate con ematossilina-eosina. Dopo la colorazione le sezioni sono state disidratate nella scala ascendente degli etanoli, diafanizzate in xilolo e montate con coprioggetto utilizzando il balsamo eukitt.

I campioni sono stati quindi osservati con un microscopio Nikon Eclipse 600 dotato di fotocamera digitale Nikon digital sight DS-U1. Le immagini sono state quindi acquisite ed elaborate con un programma di analisi di immagine (NIS-Elements F).

Microscopia elettronica a scansione

Una volta ottenuti i campioni sono stati orientati ed immediatamente immersi in soluzione di Karnovsky (paraformaldeide 4% + glutaraldeide 2.5% in tampone cacodilato 0.1M a pH 7.2-7.4) e successivamente in formaldeide (4%) per sei giorni e refrigerati.

I campioni sono stati quindi tagliati a fette di 1 mm di spessore mediante controllo stereo microscopico e ridotti a 0,4 mm mediante criostato Leica HM560 (Leica Microsystem AG, Wetzlar, Germania).

Le fette ottenute sono state trattate con tecnica di macerazione di Ohtani: questa metodica, descritta dall'autore nel 1987, prevede la digestione in NaOH 1N per almeno cinque giorni. I campioni risultanti sono stati quindi risciacquati con acqua distillata, disidratati in soluzioni con gradazione di etanolo crescente e essiccati al punto critico in CO₂; infine sono stati montati su pellicole adesive applicate su supporto standard di alluminio e metallizzati con 10 nm di oro in un Emitech K550 sputter-coater (Emitech Products, Houston, Texas).

Una volta allestiti tutti i campioni, si è proceduto all'osservazione a microscopio elettronico a scansione Philips XL-30 FEG (FEI, Eindhoven, Paesi Bassi) a 10 keV.

Microscopia elettronica a trasmissione

I campioni sono stati dapprima postfissati in una soluzione di tetrossido di osmio (OsO_4) al 1% in tampone cacodilato, successivamente lavato nel medesimo tampone, infine disidratato nella scala ascendente degli etanoli, preparato per l'inclusione mediante imbibizione in epossipropano ed incluso in epon.

Le inclusioni sono state quindi tagliate con un ultramicrotomo RMC MTX e le sezioni ottenute raccolte su retini a 150 mesh. Le sezioni sono state quindi sovracolorate con acetato di uranile e citrato di piombo ed osservate con un microscopio elettronico a trasmissione Philips Morgagni.

Risultati

Dai dati ottenuti grazie ad indagini di microscopia ottica, elettronica a scansione e trasmissione, e da quelli derivanti dalla letteratura, possiamo desumere che la dura madre è fundamentalmente composta da fibroblasti inframezzati da collagene extracellulare, sostanza amorfa e fibre elastiche; nel suo spessore possono essere identificati tre distinti strati (Vandenabeele et al, 1996).

Il più esterno e sottile (denominato "*outer dural border layer*" e con spessore di circa 2 μm) è costituito da collagene extracellulare, poche fibre elastiche e lunghi e sinuosi processi cellulari che si estendono per distanze considerevoli, paralleli all'asse della dura; simili estensioni cellulari si possono notare anche nello strato più esterno di questa porzione, dove formano una netta linea di demarcazione con lo spazio epidurale. Le cellule dello strato esterno sono ben visualizzabili all'osservazione diretta con microscopia elettronica a scansione già a basso ingrandimento, caratterizzate dalle tipiche estroflessioni fibrocitiche e la morfologia stellata. Ad alto ingrandimento grazie alla presenza di alcune zone di soluzione di continuità del lining cellulare di superficie è possibile apprezzare la trama collagenica sottostante costituita da fasci di fibre ordinate parallelamente a formare una vera e propria membrana basale. E' inoltre possibile osservare la presenza di nicchie corrispondenti all'alloggiamento di tali cellule nella matrice interstiziale extracellulare.

Lo strato intermedio (denominato "*fibrous dura*" e con spessore variabile a seconda della regione analizzata) è riccamente vascolarizzato ed è composto fondamentalmente da collagene extracellulare, intrecciato in lamine orientato in varie direzioni. In sezione trasversale le singole fibrille hanno uniforme diametro (20-55 nm); in sezione longitudinale presentano la caratteristica bandeggiatura con periodicità di 67 nm. Il collagene extracellulare è costituente della matrice extracellulare che comprende inoltre fibre elastiche e rari fibrociti. Ogni fibra elastica è composta da un core amorfo circondato da un sottile strato di 10 nm di diametro di microfibrille. I fibrociti sono orientati parallelamente all'asse durale, presentano estensioni citoplasmatiche sinuose e sono caratterizzati da una spiccata specializzazione del reticolo endoplasmatico rugoso: al microscopio elettronico a trasmissione si possono infatti notare larghe cisterne che occupano gran parte del citoplasma del corpo cellulare, delimitate da un cospicuo numero di granuli di RNA, ai quali si deve la spiccata basofilia alla colorazione con ematossilina-eosina.

I nuclei dei fibrociti appaiono densi e frequentemente mostrano al loro interno raggruppamenti di cromatina intensamente basofila.

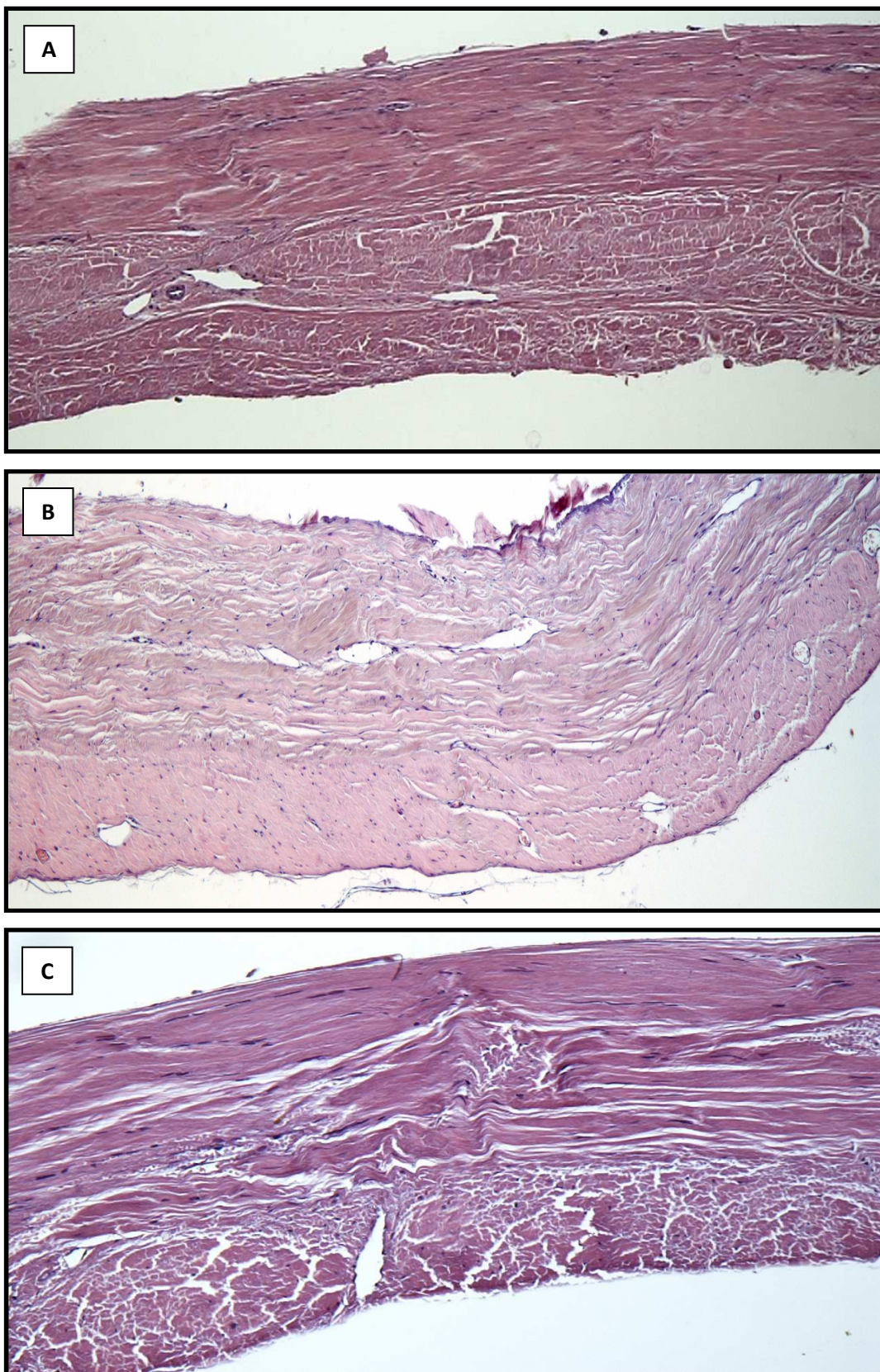
Questa porzione di dura manca di terminazioni nervose.

Lo strato interno ("*dural border cell layer*", come è stato definito da Nabeshima nel 1975), dello spessore di circa 8 μm , è costituito da cellule che sono strettamente accostate con l'aracnoide sottostante e con il collagene extracellulare della porzione media soprastante, senza un significativo spazio extracellulare. Comunque, pur essendo le cellule di

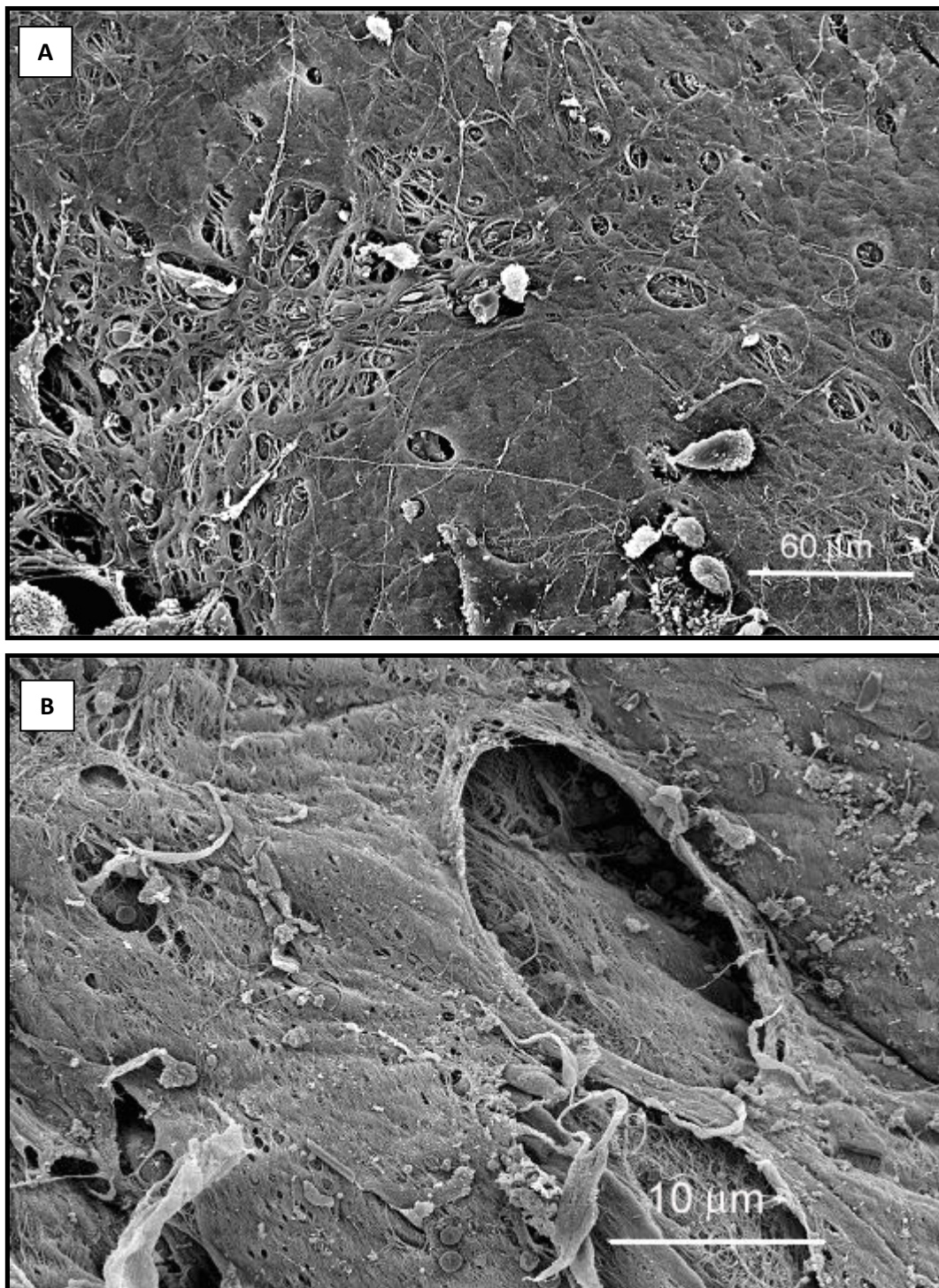
questa porzione saldamente aderenti alle cellule aracnoidee tramite giunzioni cellulari morfologicamente distinte, la relazione anatomica tra i due strati è frequentemente interrotta, così come può essere interrotto lo strato medesimo. Nel punto di separazione tra la dura e l'aracnoide, è regolarmente osservabile del materiale elettron-denso filamentoso accompagnato da globuli rossi; anche la zona di transizione con la porzione media della dura è caratterizzata dalla presenza di materiale filamentoso di media densità elettronica.

Le cellule di questo strato sono dense e mostrano lunghe e piatte estensioni citoplasmatiche interdigitate; i loro nuclei sono ovoidali o allungati e sono molto scuri. Le propaggini citoplasmatiche formano spazi extracellulari di varie dimensioni che contengono materiale amorfo non fibrillare; il collagene, le microfibrille e le fibre elastiche sono assenti. A questo livello sono presenti pochi desmosomi e qualche giunzione occludente.

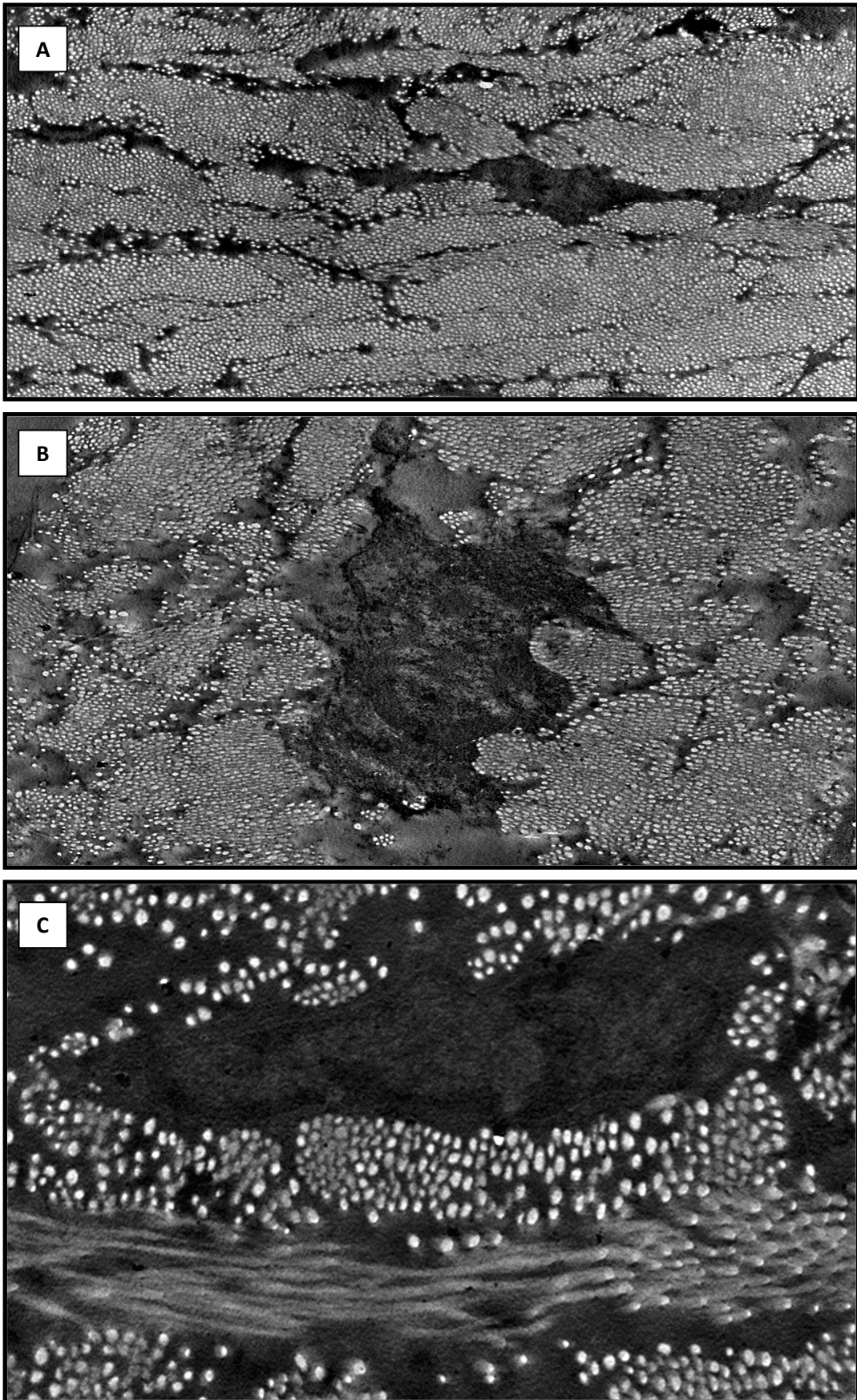
Giunzioni specializzate o una distinta lamina basale non si osservano all'interfaccia tra la *fibrous dura* e le *dural border cells*; comunque, il materiale filamentoso della zona di transizione tra la porzione media e la interna appare regolarmente organizzato in una struttura simil membrana basale, con uno spessore di circa 20-40 nm. (Tav.9-10-11)



Tav.9: (A) (B) (C) Sezioni trasversali di dura madre con colorazione Ematossilina - Eosina



Tav.10: (A) Basso ingrandimento alla microscopia elettronica a scansione del versante osseo della dura madre della convessità. (B) Dettaglio a maggior ingrandimento di una lacuna, probabile alloggiamento di un fibroblasto

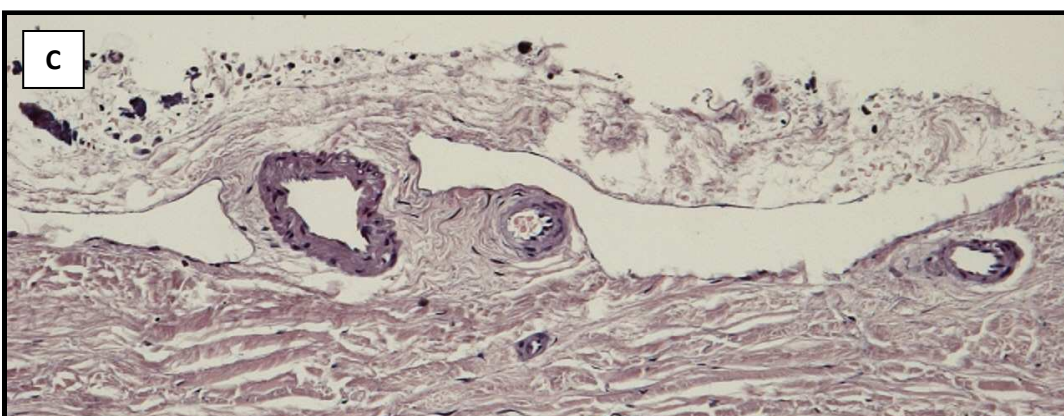
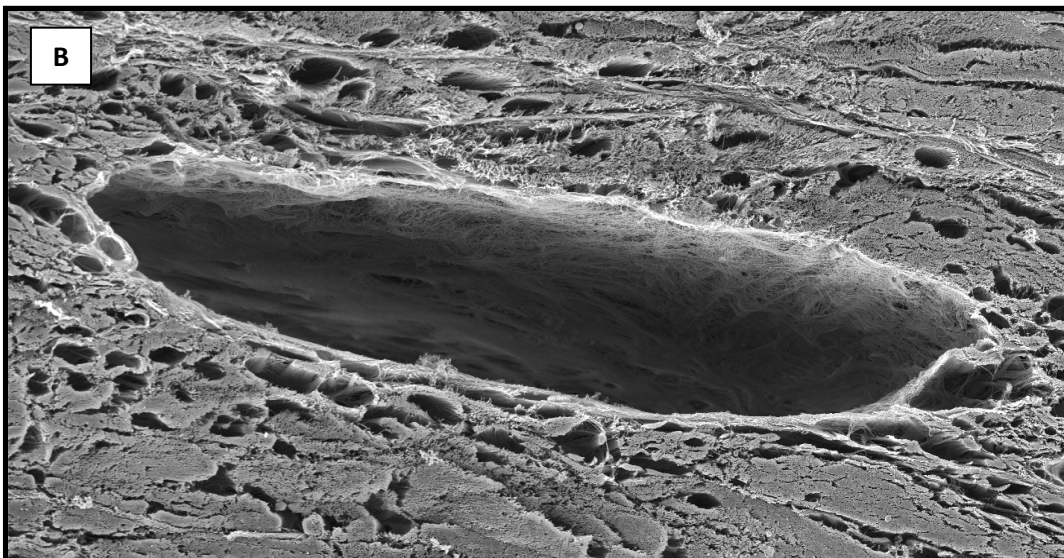
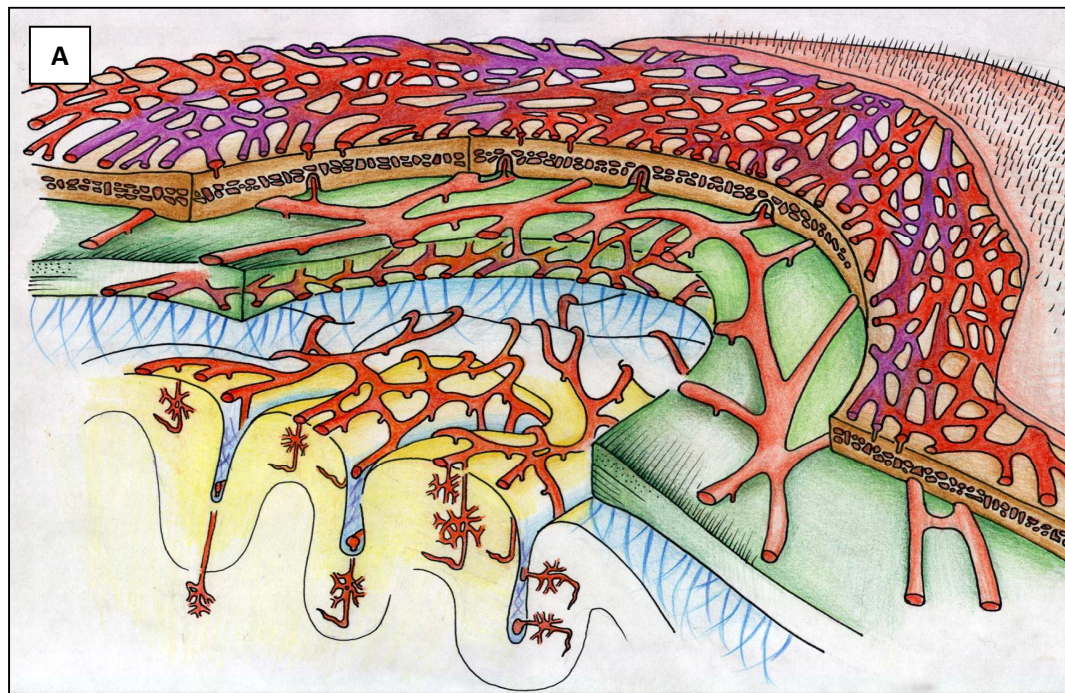


Tav.11: (A) fibre collagene della dura madre visibili alla microscopia elettronica a trasmissione (B) fibroblasto nella compagine delle fibre collagene nello spessore della dura madre; (C) alto ingrandimento della disposizione delle fibre collagene in sezione trasversale e longitudinale della dura madre

Microvascolarizzazione

La microvascolarizzazione della dura madre può essere suddivisa in 3 differenti strati, distinguibili grazie alla disposizione tridimensionale dei vasi al loro interno:

- strato plessiforme esterno: è rappresentato da una rete vascolare originata direttamente dalle arterie meningehe e risulta essere costituito da vasi di grosso-medio calibro (40-50 μm) che si insinuano parzialmente nella componente fibrosa della dura madre del versante osseo, creando tunnel superficiali nella compagine collagenica. Da tale strato prendono inoltre origine vasi perforanti diretti verso la diploe soprastante deputati al suo nutrimento, in particolare a quello del tavolo interno.
- strato vascolare intermedio: è costituito da capillari perforanti, lunghi circa 100 μm , emessi dai vasi dello strato esterno in direzione centripeta;
- strato plessiforme interno: è generato dalla suddivisione terminale dei vasi perforanti dello strato intermedio che, una volta raggiunta la superficie interna della dura madre, si anastomizzano creando una rete capillare distribuita prevalentemente nelle due dimensioni dello spazio distribuita a seguire l'intera convessità durale.



Tav.12: (A) Schema rappresentante la vascolarizzazione dei piani superficiali e profondi della convessità cranica (B) sezione trasversale di un vaso venoso della dura madre osservato in microscopia elettronica a scansione; (C) venule e arteriole durali visibili alla colorazione ematossilina ed eosina.

Tecnica di macerazione in NaOH 1N

Dai risultati precedentemente ottenuti e da quelli desunti dalla letteratura, si è potuta ottenere una descrizione completa della morfologia durale, che ci ha permesso di apprezzare la prevalenza della componente collagenica alla quale abbiamo voluto rivolgere la nostra attenzione.

Osservando selettivamente la componente fibrosa della dura madre, grazie alla tecnica di macerazione in NaOH 1N è stato possibile distinguerne, in sezione trasversale, diversi strati nei quali le fibre collagene si organizzano a formare il suo scheletro organico e l'alloggiamento per la sua componente cellulare.

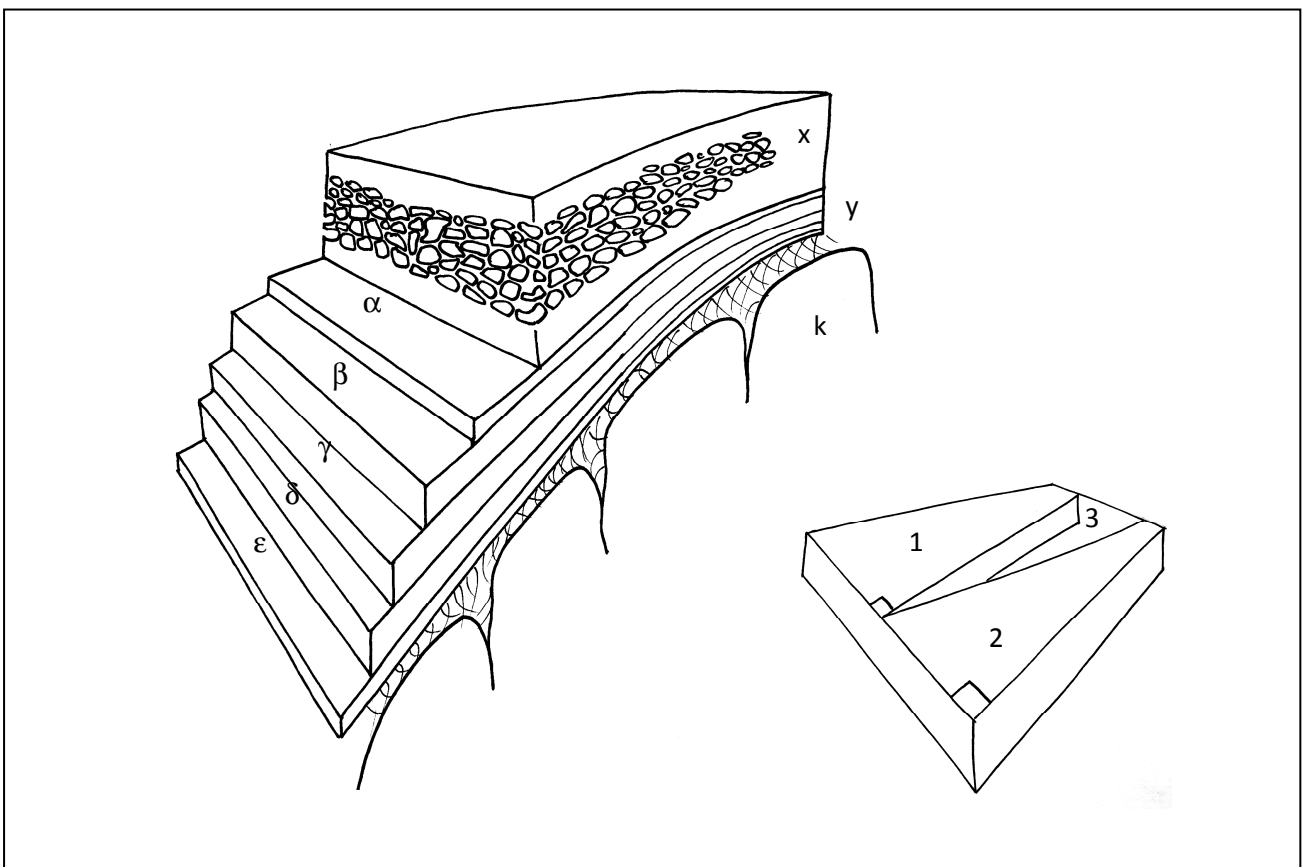
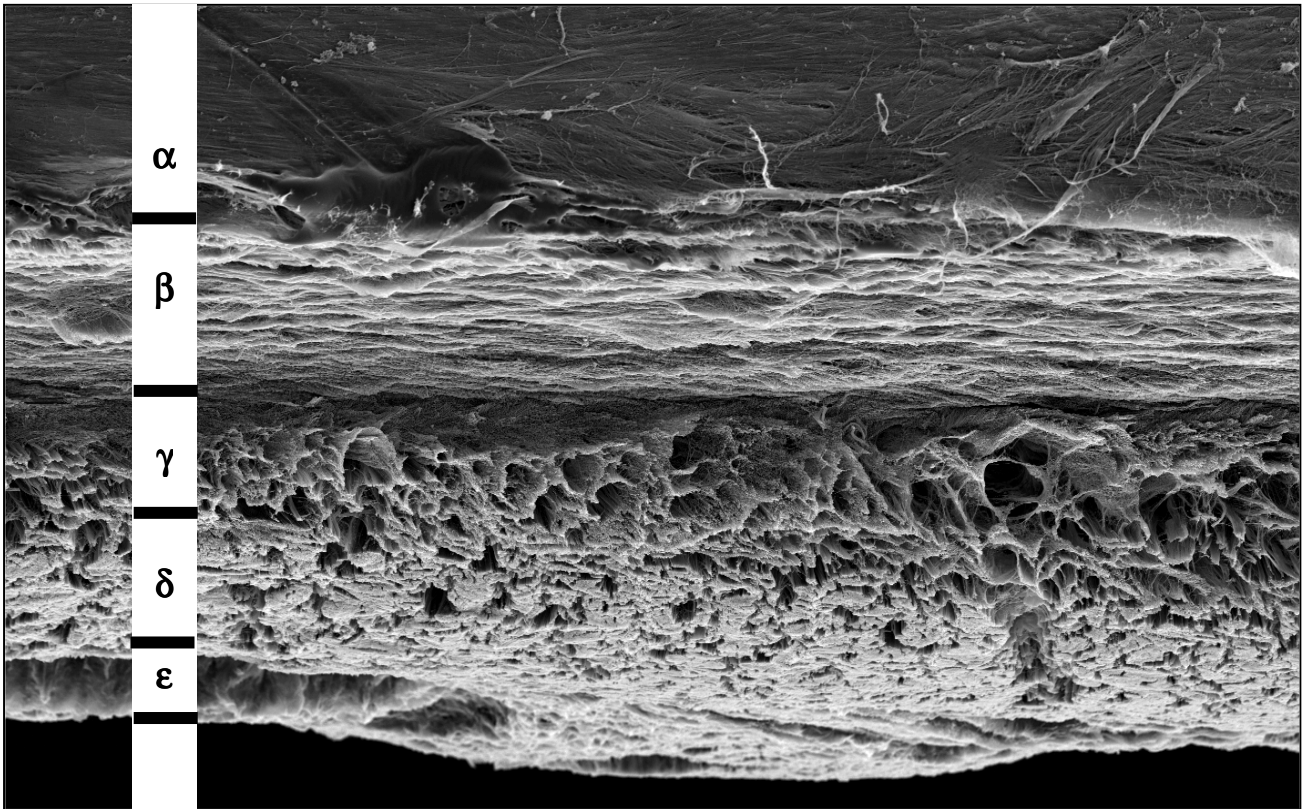
Distinguiamo:

- strato basale osseo
- strato intermedio esterno
- strato intermedio vascolare
- strato intermedio interno
- strato basale aracnoideale

La principale caratteristica che ci permette di distinguere gli strati è la disposizione tridimensionale delle fibre collagene. In sezione trasversale, fatta eccezione per lo strato basale osseo e quello aracnoideale che hanno un spessore esiguo e che si avvicinano molto alla composizione e architettura di una membrana basale, lo strato intermedio esterno e quello intermedio vascolare hanno un decorso di fibre simile,

orientate nella medesima direzione, mentre lo strato intermedio interno è caratterizzato dalla presenza di fibre orientate trasversalmente rispetto a quelle degli strati superiori ma sempre parallele tra di loro.

Il limite tra lo strato intermedio esterno e quello vascolare è rappresentato dalla presenza di venule o arteriole e da un sottile strato di collagene più lasso. Indirettamente lo si può apprezzare grazie ai fenomeni di shrinkage dovuti alla tensione aria-acqua nei processi di disidratazione ed essiccazione dei campioni che tendono a separare le componenti di un tessuto secondo i piani a resistenza inferiore.



Tav.13: (A) Sezione trasversale rappresentante strati ben distinguibili costituenti la dura madre: strato basale osseo (α), strato intermedio esterno (β), strato intermedio vascolare (γ), strato intermedio interno (δ), strato basale aracnoideale (ϵ). (B) Schema grafico rappresentante la suddivisione degli strati nello spessore della dura madre

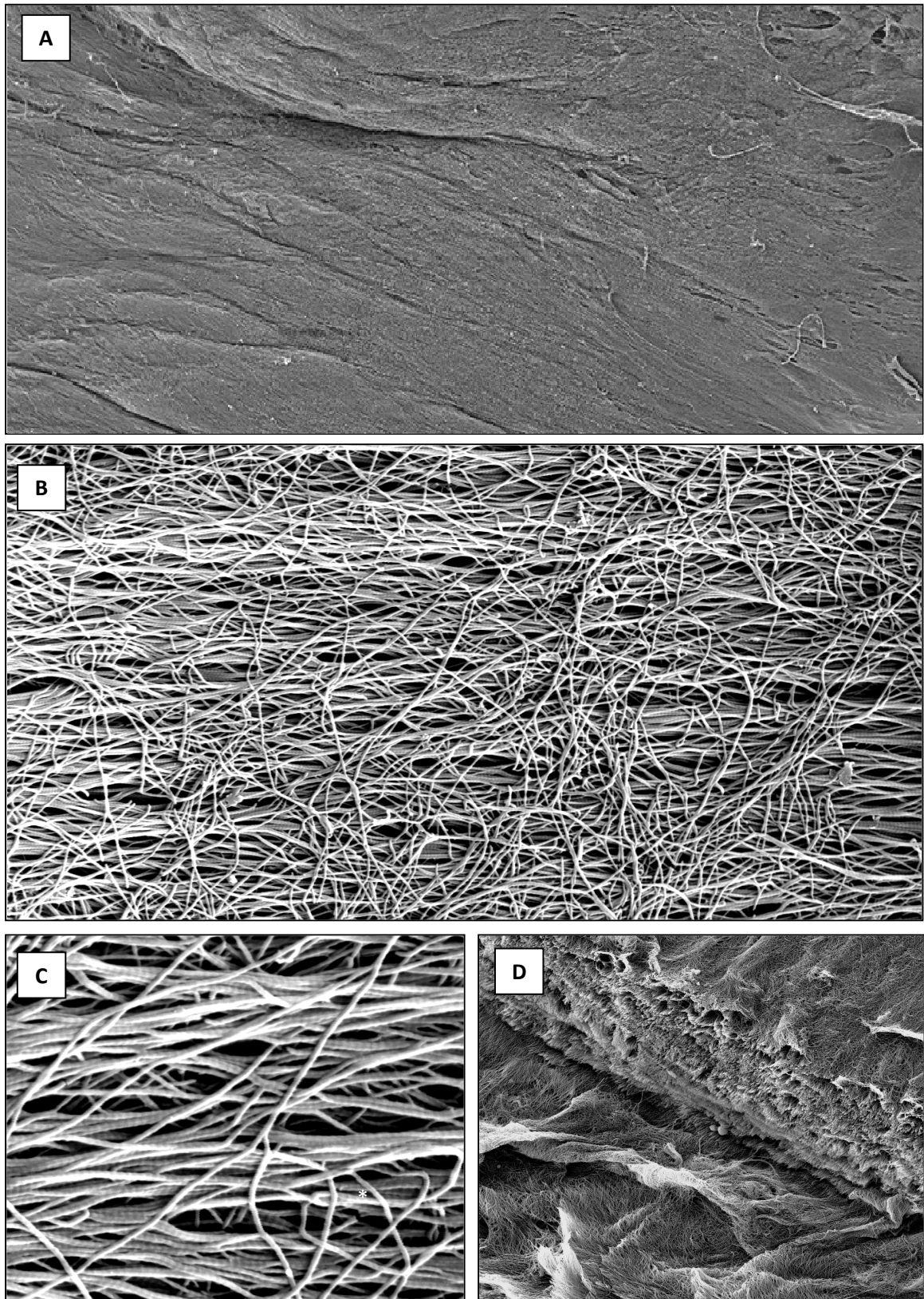
Strato basale osseo

Corrisponde alla membrana basale delle cellule dell'”outer dural border layer” e al tessuto connettivo immediatamente sottostante. In sezione trasversale presenta uno spessore che si aggira intorno ai 20 micron.

All'osservazione della superficie dei campioni macerati in NaOH 1N con microscopia elettronica a scansione è possibile distinguere già a basso ingrandimento due componenti: una più esterna caratterizzata da fibre collagene singole ad andamento sinuoso, a costituire una rete collagenica disorganizzata a maglie ampie ed una più profonda costituita da spessi fasci di fibre collagene orientati parallelamente uno rispetto all'altro di diametro costante.

A tale livello è possibile inoltre riscontrare sia la presenza di lacune del diametro di circa 10-12 micron, corrispondenti alle nicchie precedentemente occupate dai fibrociti e altre di dimensioni inferiori e sezione ovoidale corrispondenti ai vasi propri durali che vi decorrono all'interno. In particolare a tale livello sono visibili i segni indiretti dei vasi perforanti orientati verso la diploe che costituiscono parte dell'apporto arterioso del tavolo interno di pertinenza anch'esso del circolo extracranico.

Ad alto ingrandimento è possibile apprezzare i dettagli strutturali ed ultrastrutturali delle fibre collagene osservandone la classica bandeggiatura periodica a 67 nm.



Tav.14: (A) Strato basale osseo visibile alla microscopia elettronica a scansione a basso ingrandimento (B) maggior ingrandimento con dettaglio (C) sulle fibre collagene. (D) zona di passaggio tra strato basale osseo e intermedio esterno

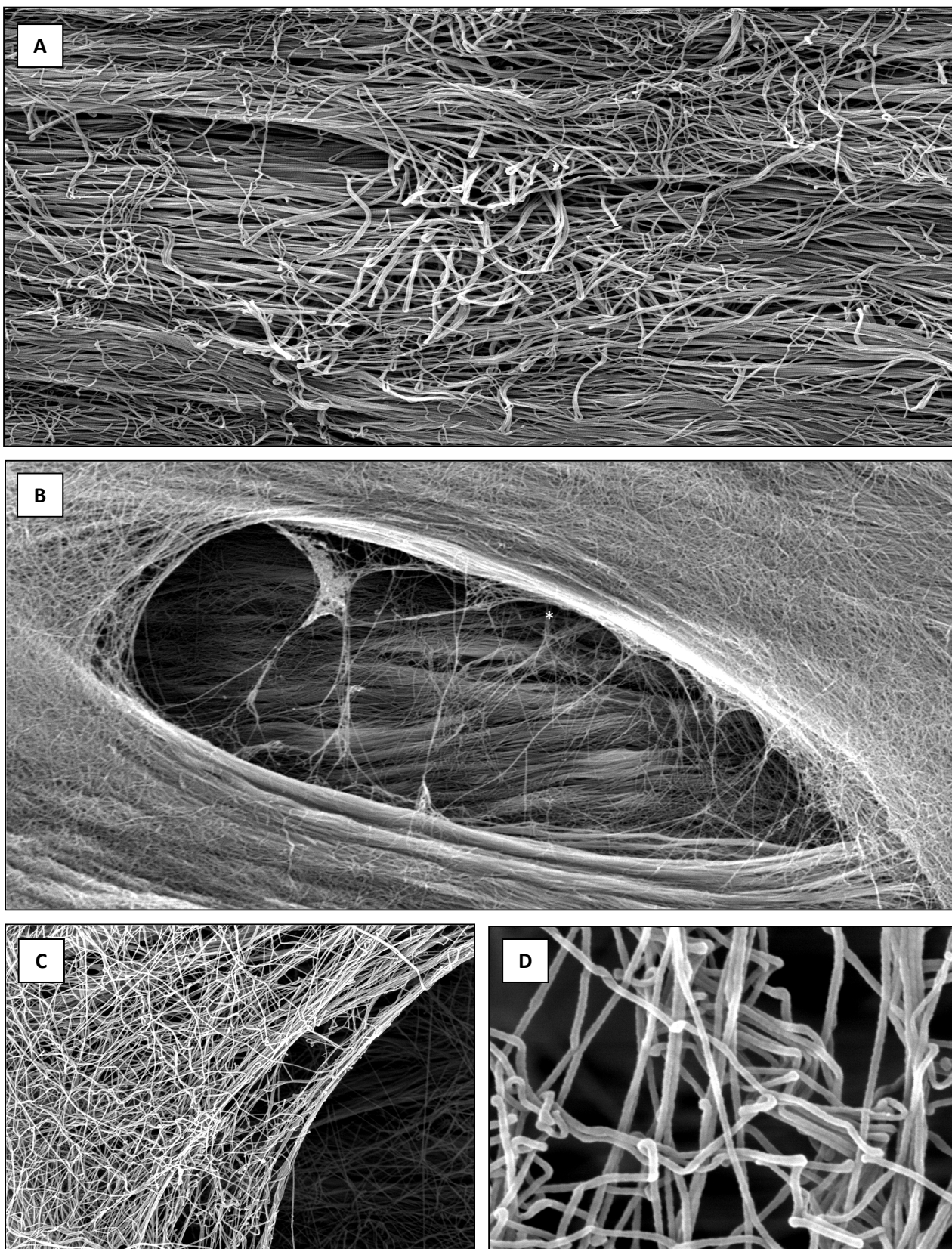
Strato intermedio esterno

Lo strato intermedio esterno continua con lo strato basale esterno con il quale contrae stretti rapporti che in alcuni casi in sezione trasversale li rendono impossibili da distinguere.

L'andamento dei fasci di fibre collagene dello strato intermedio esterno infatti ricalca quello della parte profonda dello strato basale esterno. Lo spessore di tale strato è però molto maggiore e, pur variando a seconda dello spessore totale della dura, ne rappresenta con buona approssimazione circa 1/3.

Ad alto ingrandimento è possibile apprezzare bene la sua composizione collagenica a multistrati nei quali le fibre collagene decorrono molto ordinatamente parallele tra di loro.

Nella loro compagine raro è il riscontro di lacune o formazioni tubulari ascrivibili alla presenza di fibrociti o al passaggio di strutture vascolari.



Tav.15: (A) Strato intermedio esterno visibile alla microscopia elettronica a scansione; (B) lacuna nella compagine delle fibre collagene, sito di alloggiamento di fibroblasti; (C) (D) ingrandimenti maggiori con dettaglio sulle fibre collagene

Strato intermedio vascolare

Lo strato intermedio vascolare costituisce circa 1/3 dello spessore totale della dura madre ed è posto immediatamente al di sotto dello strato intermedio esterno, distinto da esso grazie alla presenza di evidenti strutture vascolari sia di natura arteriosa che venosa e di un corrispondente sottile strato di connettivo lasso. In alcuni campioni è possibile osservare le strutture vascolari anche nella compagine dello strato intermedio esterno.

Abbiamo identificato tale strato intermedio come vascolare non solo per la presenza di tali strutture, ma soprattutto per il suo indubbio coinvolgimento in situazioni patologiche quali i fenomeni infiltrativi da parte dei meningiomi che descriveremo in dettaglio successivamente.

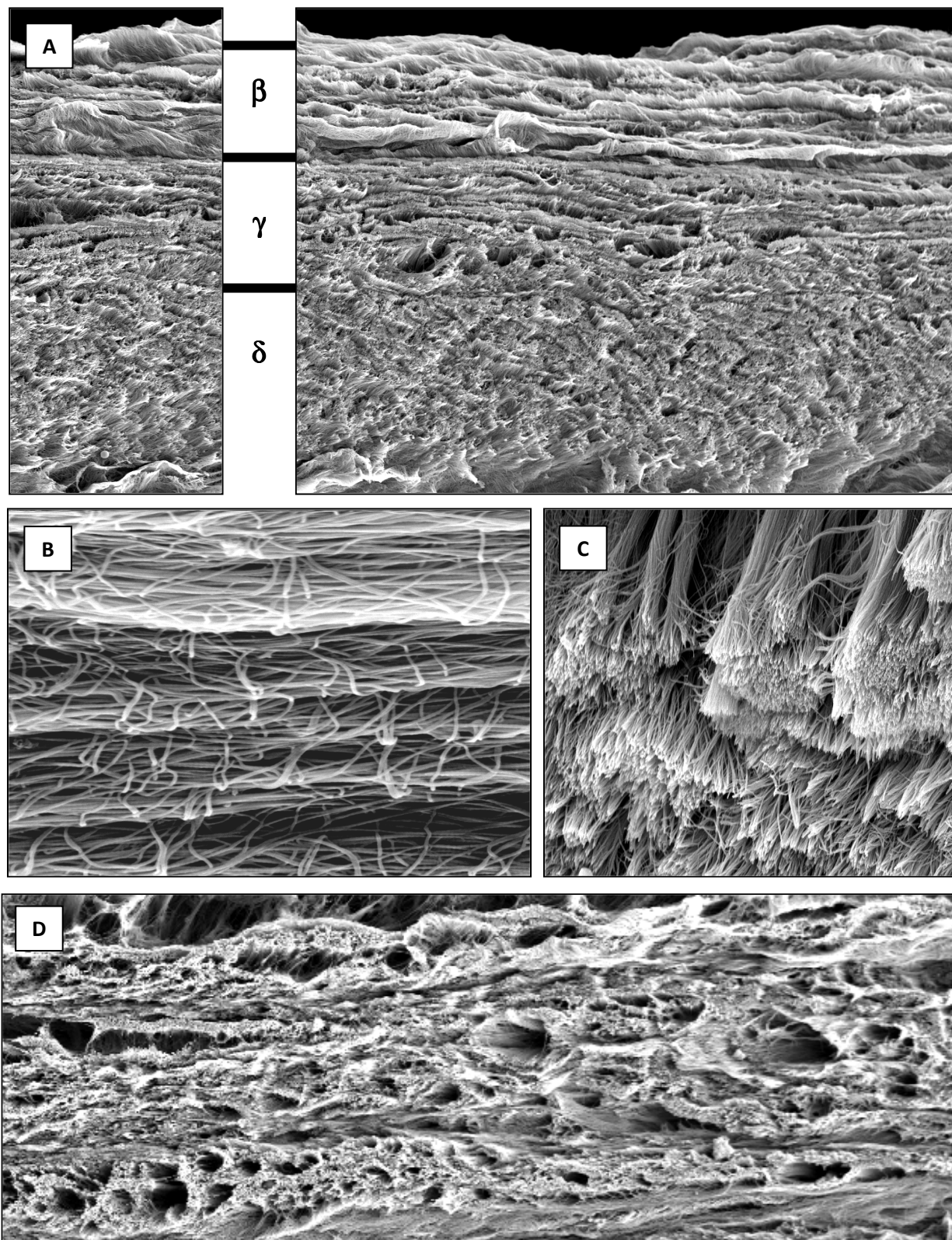
Le fibre collagene di tale strato decorrono parallele ed organizzate in multistrati seguendo la disposizione dello strato intermedio esterno.

Saltuariamente è possibile osservare un decorso maggiormente obliquo delle fibre collagene di tale strato che ancora conferma l'effettiva natura singola ed indipendente di tale strato connettivale.

Strato intermedio interno

Lo strato intermedio interno costituisce approssimativamente 1/3 dello spessore durale e si presenta distinto dallo strato vascolare soprastante per la differente disposizione delle fibre collagene che appaiono orientate trasversalmente rispetto a quelle dei due strati intermedi superiori.

Lo strato intermedio interno contrae stretti rapporti con lo strato basale interno a formare il sito di attacco per le cellule durali del margine aracnoideale.



Tav.16: (A) Strato intermedio ben suddivisibile in intermedio esterno che risulta prosecuzione dello strato basale osseo (β), intermedio vascolare che contiene la maggior parte dei vasi sanguigni intramurali (γ) e intermedio interno (δ) che prosegue nello strato basale aracnoideale; (B) disposizione delle fibre collagene nello strato intermedio esterno, (C) interno in sezione trasversale, (D) e nello strato vascolare.

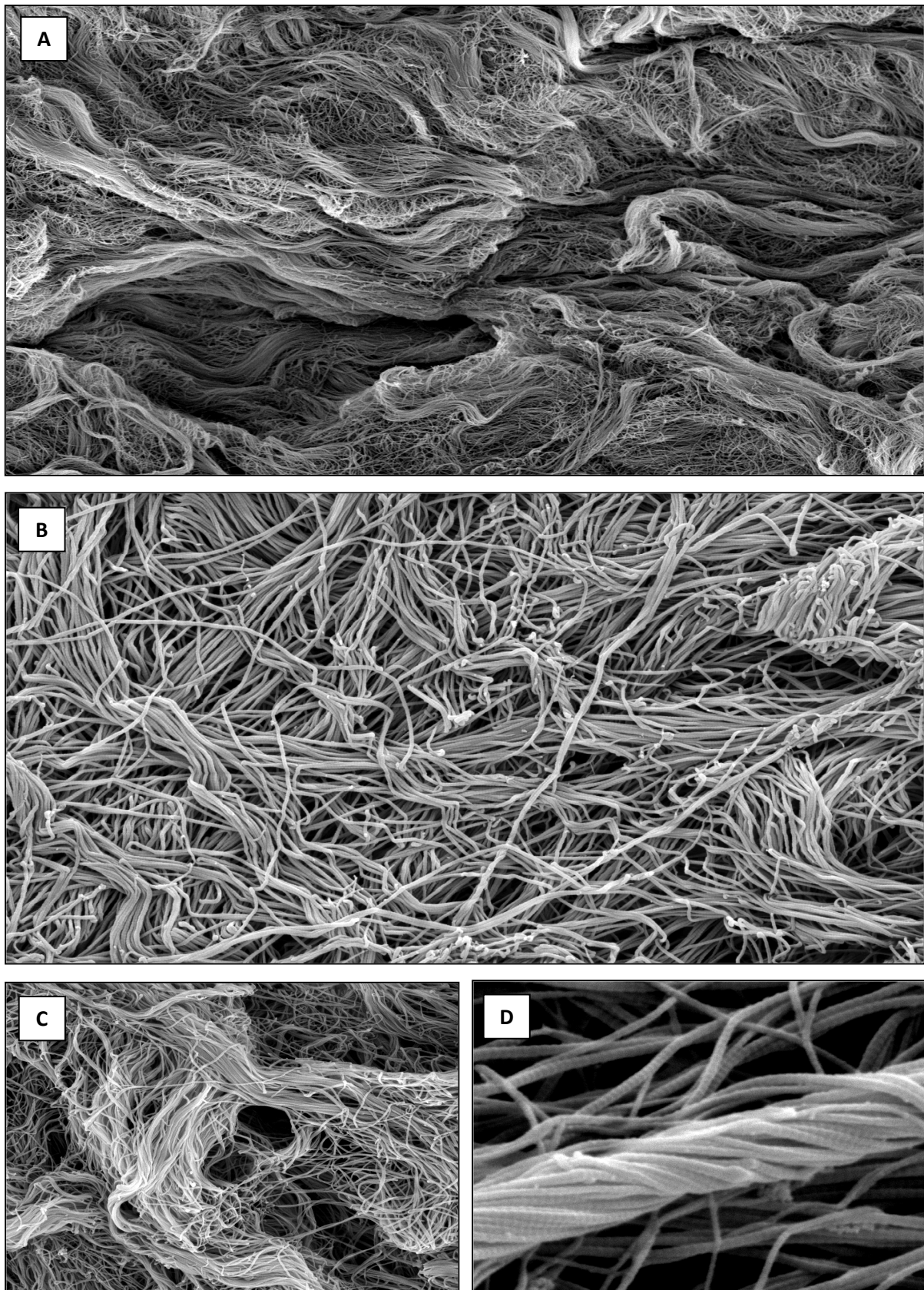
Strato basale aracnoideale

Lo strato basale aracnoideale è l'ultimo strato collagenico della dura madre, di spessore sovrapponibile a quello basale osseo del quale assume le medesime funzioni, servendo da membrana basale per le cellule durali a diretto contatto con le cellule aracnoideali.

Tale strato basale aracnoideale, quando osservato in superficie, si presenta differente rispetto al corrispondente osseo per la presenza di una importante disorganizzazione delle fibre collagene. Si osservano già a basso ingrandimento fibre di grosso calibro orientate casualmente sulla superficie, forse a rappresentare i siti di attacco delle cellule durali.

Ad alto ingrandimento è inoltre possibile osservare la presenza di formazioni ovoidali delle dimensioni di 20-15 nm, che corrispondono con buona probabilità ai siti di attacco dei fibrociti. In tale area le fibre collagene appaiono fuse le une con le altre a formare una placca collagenica ellissoidale che alle sue estremità continua con il collagene interstiziale. In tale zona di passaggio sono osservabili piccole lacune sferiche, probabile sito di passaggio delle estroflessioni di membrana dei fibrociti ivi localizzati.

Ad alto ingrandimento è inoltre possibile osservare la tipica bandeggiatura con periodicità di 67 nm di tali fibre collagene.

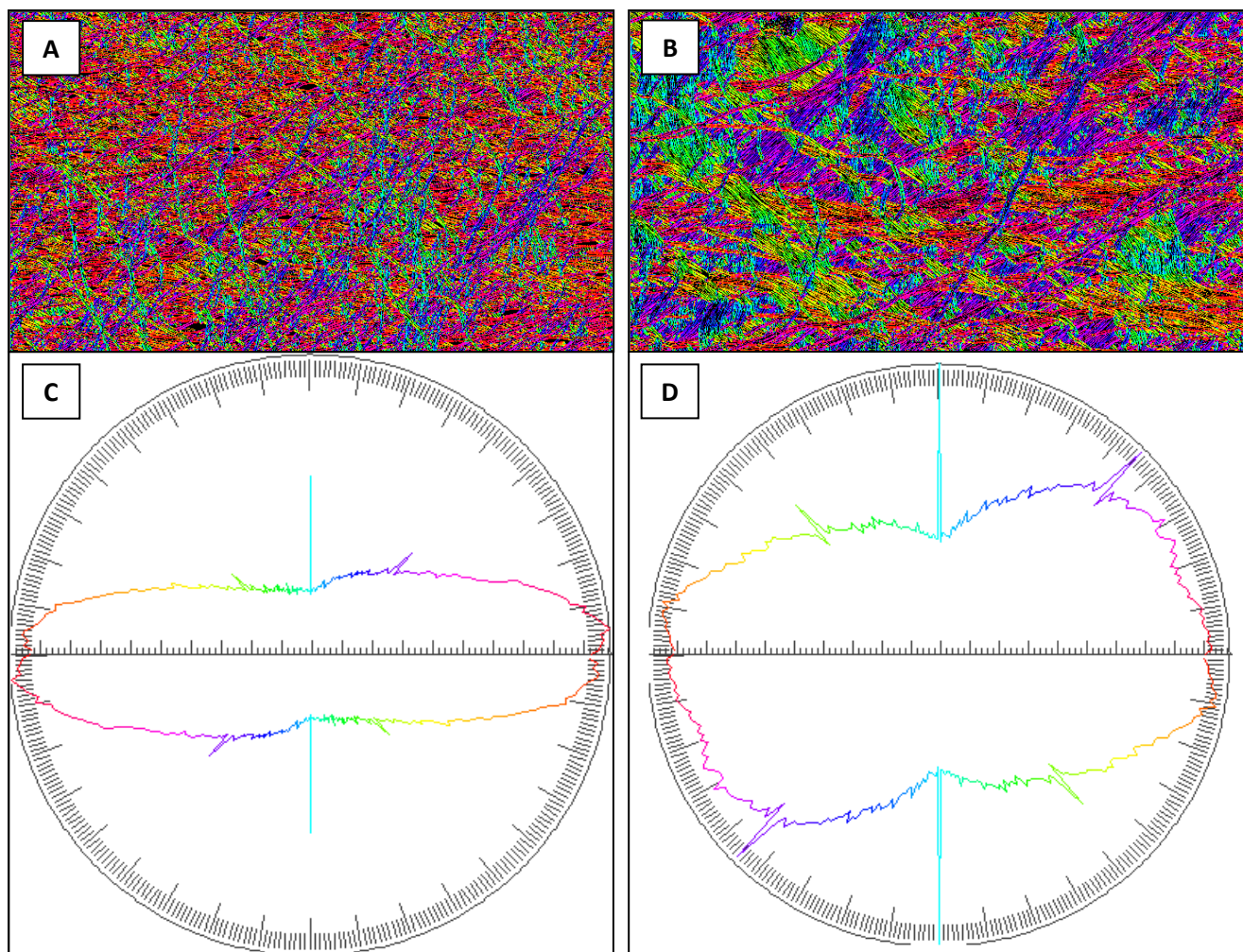


Tav.17: (A) Strato basale aracnoideale visibile con microscopia elettronica a scansione, (B) distribuzione delle fibre collagene, (C) canali vascolari, (d) alto ingrandimento dei fasci di fibre collagene

Analisi direzionale delle fibre collagene

Grazie ad un software informatico in grado di identificare con un metodo colorimetrico le fibre con la medesima direzione nelle due dimensioni dello spazio è stato possibile dimostrarne il differente orientamento negli strati basali osseo e aracnoideale.

Lo strato basale osseo è caratterizzato da fibre a decorso prevalentemente parallelo secondo una direzione principale prevalente, mentre a livello dello strato aracnoideale le fibre tendono ad assumere due direzioni prevalenti inclinate circa di 45°.



Tav.16: (A) analisi colorimetrica del versante durale basale osseo e (B) basale aracnoideale con corrispondente studio direzionale della fibre (C), (D)

Discussione

Le osservazioni sperimentali condotte in questa tesi hanno permesso di integrare i dati già presenti nella letteratura scientifica con nuove acquisizioni, perfezionando la conoscenza della composizione, della morfologia e della distribuzione tridimensionale delle fibre collagene che compongono la dura madre umana.

Tale conoscenza risulta utile per lo studio preliminare nella formulazione di nuovi sostituti durali che ricalchino fedelmente le caratteristiche morfologiche e fisiche della dura madre umana, quali la resistenza, l'impermeabilità e l'elasticità.

Da sempre è stato posto l'interesse nei confronti dello studio della morfologia della dura madre umana ottenendo dettagli sulla componente cellulare, microvascolarizzazione ed innervazione.

In particolare la distribuzione arteriolare nella compagine durale, presenta aspetti di specializzazione determinanti sia in condizioni fisiologiche che in condizioni patologiche.

La presenza dei vasi perforanti a direzione centrifuga e partenza dai vasi meningei superficiali, crea infatti un fondamentale apporto di sangue arterioso alla diploe cranica. Durante le craniotomie, quando la dura madre deve essere scollata dal tavolato interno si osserva un sanguinamento diffuso a nappo proveniente da tali piccoli capillari perforanti. Durante il riposizionamento dell'opercolo, tale connessioni non possono più avvenire, rendendolo così privo di apporti arteriosi capillari.

La difficile rigenerazione ed osteointegrazione degli opercoli craniotomici trova le sue basi in tale processo.

Tali osservazioni condotte con le comuni tecniche di indagine microscopica ottica, elettronica a scansione e trasmissione hanno però permesso di osservare solo indistintamente la presenza di materiale fibroso collagenico a livello dello spessore durale senza meglio precisarne l'architettura tridimensionale.

Con la tecnica di macerazione dei campioni in NaOH 1 N è stato invece possibile osservare una peculiare disposizione e distribuzione in strati delle fibre collagene nello spessore fibroso della dura madre, distinguendone cinque differenti con ciascuno peculiari caratteristiche di orientamento e composizione.

I dati ottenuti dallo studio elettivo della disposizione forma e orientamento delle fibre collagene della dura madre umana, potranno in primo luogo essere di utilità nel raffronto della dura madre umana con la struttura e la composizione dei sostituti durali attualmente in uso nella pratica clinica. In secondo luogo, grazie alla sensibilità delle tecniche di microscopia utilizzate, si potranno definire, in condizioni sperimentali, i processi di integrazione e di adattamento di tali sostituti durali.



Bibliografia

1. Acar F, Naderi S, Guvencer M. and Arda M. N, *Herophilus of Chalcedon: a pioneer in neuroscience*. Neurosurgery (2005) **56**, pp. 861-867
2. Allen M. B. and Miller R. H, *Essentials of neurosurgery – A guide to clinical practice*. Mc Graw Hill (1995) cap. 11, pp. 184-190
3. Andres K. H, Düring M. Von, Muszynski K, Schmidt R. F, *Nerve fibers and their terminals of the dura mater encephali of the rat*. Anat. Embryol. (1987) **175**, pp. 289-301
4. Aoki S, Sasaki Y, Machida T. and Tanioka H, *Contrast-enhanced MR images in patients with meningioma: importance of enhancement of the dura adjacent to the tumor*. AJNR Am J Neuroradiol (1990) **11**, pp. 935-938
5. Arana E, Martì-Bonmatì L, Ricart V. and Pérez-Ebrì M, *Dural enhancement with primary calvarian lesions*. Neuroradiology (2004) **46**, pp. 900-905
6. Bashkatov A. N, Genina E. A, Sinichkin Y. P. and Kochubey V. I. *Glucose and mannitol diffusion in human dura mater*. Biophys. J. (2003) **85**, pp. 3310-3318
7. Benini A. and Bonar S, *Andreas Vesalius: 1514-1564*. Spine (1996) **21**, pp. 1388-1393
8. Cattaneo L, *Sistema nervoso centrale e periferico dell'uomo*. Monduzzi Editore (1989) pp. 196-208
9. Conegero C. I. and Chopard R. P, *Tridimensional architecture of the collagen element in the arachnoid granulation in humans*. Arq. Neuropsiquiatr. (2003) **61**, pp. 561-565
10. Cotran R. S, Kumar V. and Collins T, *Robbins – Le basi patologiche delle malattie*. Piccin (1999) vol. 2, cap. 30, pp. 1556-1557
11. Ebersberger A, *Physiology of meningeal innervations: aspects and consequences of chemosensitivity of meningeal nociceptors*. Microsc. Res. Tech. (2001) **53**, pp. 138-146

12. Frati A, Pichierri A, Salvati M, Lenzi J, Piccirilli M, Raco A, Santoro A. and Delfini R. *Neuroanatomia – Manuale, schemi e tavole sinottiche*. Mario Roberti Editore (2005) pp. 1-4
13. Fricke B, Andres K. H. and Von Düring M, *Nerve fibers innervating the cranial and spinal meninges: morphology of the nerve fiber terminals and their structural integration*. *Microsc. Res. Tech* (2001) **53**, pp. 96-105
14. Goldsher D, Litt A. W, Pinto R. S, Bannon K. R. and Kricheff I, *Dural “tail” associated with meningiomas on Gd-DTPA-enhanced MR images: characteristic, differential diagnostic value, and possible implications for treatment*. *Radiology* (1990) **176**, pp. 447-450
15. Greenberg M. S, *Handbook of neurosurgery*, Thieme Medical Publisher (2006) pp. 426-429
16. Guerhazi A, Lafitte F, Miaux Y, Adem C, Boneville J. and Chiras J, *The dural tail sign – beyond meningioma*. *Clin. Radiol.* (2005) **60**, pp. 171-188
17. Haines D, Harkey L. and Ossama A, *The subdural space: a new look at an outdated concept*. *Neurosurg.* (1993) **32**, pp. 111-120
18. Kawahara Y, Niino M, Yokoyama S. and Kuratsu J, *Dural congestion accompanying meningioma invasion into vessels: the dural tail sign*. *Neuroradiology* (2001) **43**, pp.462-465
19. Krisch B, Leonhardt H. and Oksche A, *Compartments and perivascular arrangement of the meninges covering the cerebral cortex of the rat*. *Cell. Tissue Res.* (1984) **238**, pp. 459-474
20. Loewenstein W. R. and Shalak R, *Mechanical transmission in a Pacinian corpuscle*. *J. Physiol.* (1966) **182**, pp. 346-378
21. McMinn R. M. H, Hutchings R. T, Pegington J. and Abrahams P, *Atlante a colori di anatomia umana*. Casa Editrice Ambrosiana (1995) pp. 60-79
22. Nabeshima S, Reese T.S. and Landis D. M, *Junctions in the meninges and marginal glia*. *J. Comp. Neurol.* (1975) **166**, pp. 127-170
23. Nagele T, Petersen D, Klose U, Grodd W, Opitz H. and Voigt K, *The “dural tail” adjacent to meningiomas studied by dynamic contrast-enhanced MRI: a comparison with histopathology*. *Neuroradiology* (1994) **43**, pp. 462-465

24. Nonaka H, Akima M, Nagayama T, Hatori T, Zhang Z. and Ihara F, *Microvasculature of the human cerebral meninges*. Neurophatol. (2003) **23**, pp. 129-135
25. Ohtani O, *The maceration technique in scanning electron microscopy of collagen fiber frameworks: its application in the study of human livers*. Arch. Histol. Cytol. (1992) **55**, pp. 225-232
26. Ohtani O, *Three-dimensional organization of the connective tissue fibers of the human pancreas: a scanning electron microscopic study of NaOH treated-tissue*. Arch. Histol. Jap. (1987) **50**, pp. 557-566
27. Ohtani O, Ushiki T, Taguchi T. and Kikuta A, *Collagen fibrillar networks as skeletal frameworks: a demonstration by cell-maceration/scanning electron microscope method*. Arch. Histol. Cytol. (1988) **51**, pp. 249-261
28. Osborn A. G, *Diagnostic neuroradiology*. Mosby (1994) cap. 14, pp. 584-602
29. Pease D. C. and Schultz R. L, *Electron Microscopy of rat cranial meninges*. Am. J. Anat. (1958) **102**, pp. 301-321
30. Runza M, Pietrabissa R, Mantero S, Albani A, Quaglini V. and Contro R. *Lumbar dura mater biomechanics: experimental characterization and scanning electron microscopy observation*. Anesth. Analg. (1999) **88**, pp. 1317-1321
31. Sangiorgi S, Manelli A, Dell'Orbo C. and Congiu T, *A new method for the joint visualization of the vascular structures and connective tissue: corrosion casting and 1N NaOH maceration*. Microsc. Res. Tech. (2006) **69**, pp. 919-923
32. Sangiorgi S, Manelli A, Protasoni M, Ronga M. and Raspanti M, *The collagenic structure of human digital skin seen by scanning electron microscopy after Ohtani maceration technique*. Ann. Anat. (2005) **187**, pp. 13-22
33. Shukla V, Hayman L. A, Ly C, Fuller G. and Taber K. H, *Adult cranial dura I: intrinsic vessels*. J. Comput. Assist. Tomogr. (2002) **26**, pp. 1069-1074
34. Shukla V, Hayman L. A, Ly C, Fuller G. and Taber K. H, *Adult cranial dura II: venous sinuses and their extrameningeal contributions*. J. Comput. Assist. Tomogr. (2003) **27**, pp. 98-102

35. Spalteholz W. and Spanner R, *Manuale atlante di anatomia umana*. Società editrice libraria – Milano (1962) pp. 344-349
36. Takeguchi T, Miki H, Shimizu T, Kikuchi K, Ohue S. and Ohnishi T, *The dural tail of intracranial meningiomas on fluid-attenuated inversion-recovery images*. *Neuroradiology* (2004) **46**, pp. 130-135
37. Tokumaru A, O'Uchi T. and Eguchi T, *Prominent meningeal enhancement adjacent to meningioma on Gd-DTPA- enhanced MR images: histopatologic correlation*. *Radiology* (1990) **175**, pp. 431-433
38. Vandenabeele F, Creemers J. and Lambrichts I, *Ultrastructure of the Human spinal arachnoid mater and dura mater*. *J. Anat.* (1996) **189**, pp. 417-430
39. Weller R. O, *Microscopic morphology and histology of the human meninges*. *Morphologie* (2005) **89**, pp. 22-34
40. Wills A, *Herophilus, Erasistratus, and the birth of neuroscience*. *Lancet* (1999) **354**, pp. 1719-1720
41. Wilms G, Lammens M. and Marchal G, *Thickening of dura surrounding meningiomas: MR features*. *J. Comput. Assist. Tomogr.* (1989) **13**, pp. 763-768