

Chronická cerebrospinálna venózna insuficiencia a jej kontroverzná súvislosť so sclerosis multiplex

MUDr. Juraj Maďarič, PhD., MPH¹, MUDr. Ivan Vulev, PhD., MPH, FCIRSE²

¹Klinika kardiológie a angiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava

²Klinika diagnostickej a intervenčnej rádiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava

Úloha chronickej cerebrospinálnej venózne insuficiencie (CCSVI) v patogenéze a/alebo progresii sclerosis multiplex (SM) je jednou z najkontroverzných tém vaskulárnej medicíny posledného obdobia. Pritiahla na seba mimoriadnu pozornosť a viedla k realizácii venózných intervencií s cieľom odstránenia venózne cerebrálnej kongescie ako novej liečby pacientov so SM. Publikovaná literatúra je nejednoznačná v odpovedi na otázku, či je CCSVI dôležitým faktorom v rozvoji a/alebo progresii SM, a či je angioplastika alebo stenting venózných lézií klinicky prínosný. Výsledky posledných publikovaných štúdií tieto súvislosti nepodporujú. Autori predkladajú prehľad prác a súčasných pohľadov na tému CCSVI a jej spojitosti so SM.

Kľúčové slová: chronická cerebrospinálna venózna insuficiencia, sclerosis multiplex, angioplastika, stenóza, venografia.

Chronic cerebrospinal venous insufficiency and its controversial relationship with multiple sclerosis

The position of cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) in pathogenesis, and/or progression of multiple sclerosis (MS), is one of the most controversial topics of current vascular medicine. It attracted exceptional attention and resulted in increasing number of venous interventions aiming to eliminate cerebral venous congestion as the possible treatment strategy of patients with MS. The published literature is ambiguous in the role of CCSVI in development and/or progression of MS, and in clinical benefit of angioplasty or stenting of venous lesions. The results of the latest studies do not support these associations. Authors present the overview of publications and current views on the topic of CCSVI in relation to MS.

Key words: chronic cerebrospinal venous insufficiency, multiple sclerosis, angioplasty, stenosis, venography.

Vask. med., 2014, 6(1): 14–19

Úvod

Chronická cerebrospinálna venózna insuficiencia (CCSVI) je chronické venózne ochorenie s kontroverzným vzťahom k patogenéze sclerosis multiplex (SM) – neurodegeneratívneho ochorenia centrálneho nervového systému (CNS) prejavujúceho sa svalovou slabosťou, stratou koordinácie, poruchou zvieráčov, poruchami reči a zraku. Prevalencia SM je na Slovensku vysoká, 100 – 150/100 000 obyvateľov. Ide predovšetkým o ochorenie mladých dospelých vznikajúce najčastejšie vo veku 20 – 40 rokov, ktoré postihuje celosvetovo viac ako 2,5 milióna ľudí. Sclerosis multiplex je dnes charakterizovaná ako chronické zápalové autoimunitné ochorenie, v patogenéze ktorého zohrávajú kľúčovú úlohu T lymfocyty, ktorého príčina však ostáva nejasná (1, 2). Vaskulárna etiológia bola už v minulosti zvažovaná ako jedna z možných príčin a mechanizmov pôsobiacich pri vzniku a/alebo rozvoji SM. Túto spojitosť opätovne otvoril v roku 2009 taliansky cievny chirurg Paolo Zamboni (3). Poukázal na významné spojenie SM a stenóz extrakraniálnej venózne drenáže CNS, ktoré nazval CCSVI. Následne si táto hypotéza získala veľkú pozornosť nielen odbornej verejnosti a pacientov so SM, ale aj médií. Odštartovala tak celosvetovo snahu mnohých pracovníkov potvrdiť, respektíve vyvrátiť,

hypotézy formulované Zambonim a nárast intervencií na extrakraniálnom venóznom riečisku, nie vždy realizovaných v rámci štandardných klinických štúdií. Hypotéza súvislosti CCSVI a SM však ostáva výrazne kontroverzná a väčšine centier sa nepodarilo zopakovať výsledky prvých prác, poukazujúc okrem iného aj na metodologické otázky a nedostatky štúdií, na základe ktorých bola teória CCSVI postavená.

História

V 30-tych rokoch minulého storočia opísal Putnam prítomnosť vaskulárnych abnormalít u pacientov so SM a bol presvedčený o etiologickej súvislosti medzi SM a venóznym systémom (4). Testoval hypotézu súvislosti venózných cerebrálnych obštrukcií a SM pokusmi na psoch. U pokusných zvierat sa vyvinuli lézie podobné tým pri encefalitíde alebo SM. Podobnosti boli také výrazné, že Putnam považoval venulárne obštrukcie za nevyhnutný predpoklad vývoja SM plakov (5). Už v roku 1863 opísal Rindfleisch pri všetkých autopsiách mozgov postihnutých SM mikroskopicky nález vén v centre plakov, Borst pred vyše sto rokmi opísal vzťah medzi vaskulárnou obštrukciou až obliteráciou a hyalinnou transformáciou u pacientov so SM (6, 7). Neskôr Charcot opísal prítomnosť vaskulárnych obštrukcií u pacientov

so SM (8). Na základe sekčných štúdií Fog v roku 1963 pozoroval, že SM plaky sledujú priebeh cerebrálnych vén, respektíve, že venózna anatómia určuje anatómiu SM plakov. Vyjadril názor, že SM by mala byť z patologicko-anatomického hľadiska považovaná za periflebitídu (9). Zároveň autori už v dvadsiatych rokoch minulého storočia opísali kombináciu kongescie, perivaskulárnej hemorágie a prítomnosti pigmentu železa a prítomnosť hemosiderínu bola opísaná pri kadaverózných mozgoch so SM léziami (10, 11, 12).

Definícia a patofyziologický koncept CCSVI

Chronická cerebrospinálna venózna insuficiencia je chronické venózne ochorenie zafinované Medzinárodnou flebologickou úniou v roku 2009 (Consensus Document of the International Union of Phlebology). Syndróm CCSVI je charakterizovaný **stenózami vena jugularis interna (VJI) a/alebo vena azygos (VA) s otvorením kolaterál** a insuficientnou drenážou CNS. Hypotéza súvislosti SM s CCSVI je založená na dopplerovských USG štúdiách a katérových venografických štúdiách, kde extrakraniálna obštrukcia cerebrálnych vén a z nej vyplývajúce hemodynamické zmeny boli označené za významne senzitivné pre SM a neboli

zaznamenané u kontrolných zdravých jedincov ani u pacientov s inými neurodegeneratívnymi ochoreniami (3, 13, 14, 15).

Podľa tejto hypotézy sa SM môže vyvíjať sekundárne na podklade zhoršeného venózneho odtoku z CNS. Stenózy VJI a VA sú označované ako hlavný morfológický podklad venózne kongescie. Podľa Zamboniho vedie venózne reflux, ktorý by mal byť bežným nálezom u pacientov so SM, k akumulácii železa v CNS s následným spustením autoimunitného procesu vedúceho k samotnému vývoju SM (16), (obrázok 1). Zhoršená drenáž z CNS s predĺžením tranzitného času krvného prietoku vedie k redukcii perfúzie CNS s vplyvom na oligodendrocyty a s postihnutím preferenčne bielej hmoty s výslednou demyelinizáciou (17). Redukcia perfúzie mozgu u pacientov so SM bola potvrdená viacerými štúdiami (18 – 22). Topografická spojitosť medzi fokálnymi SM demyelinizačnými ložiskami a cerebrálnymi vénami vyplýva z narušenia hemato-encefalickej bariéry pri vyvíjajúcej sa venózne kongescii a venózne hypertenzii. Táto hypotéza je istým spôsobom paralelou s dôsledkami venózne insuficiencie v periférnom venóznom systéme dolných končatín s taktiež prítomnými hemorágiami a depozíciou železa v okolitom tkanive.

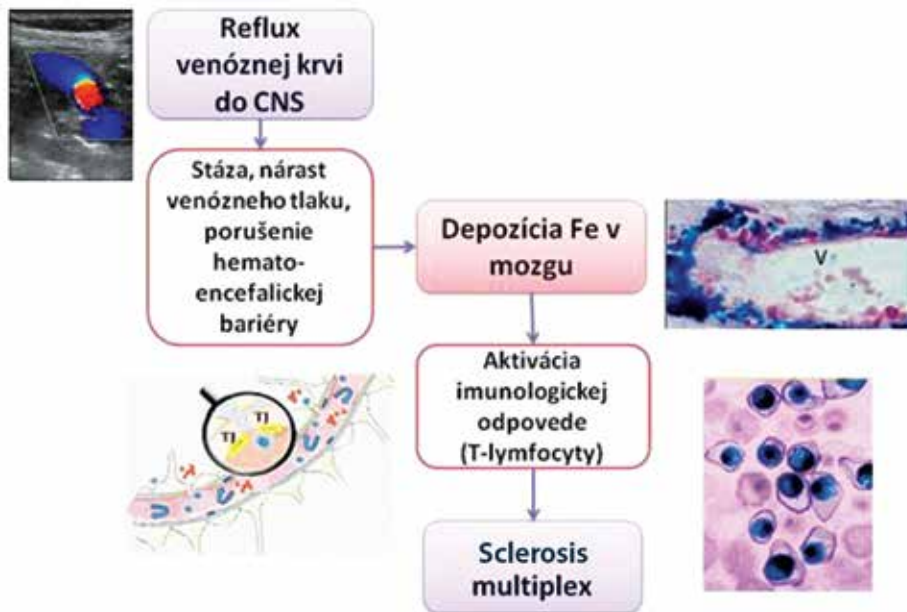
Od mechanickej zložky k imunitnej odpovedi

Zhoršenie venózne drenáže vedie k rozšíreniu venózných štruktúr a intermitentnému nárastu cerebrálneho tlaku (23). Venózna hypertenzia môže viesť k vaskulárnemu poškodeniu a up-regulácii adhezívnych molekúl – pri patologickom venóznom refluxe v cerebrálnych a spinálnych vénach bolo opísané zvýšenie expresie adhezívnych molekúl cerebrovaskulárnym endotelom, predovšetkým ICAM-1 (24). Zvýšený počet migrujúcich leukocytov cez cievnú stenu pri venózne oklúzii (25 – 27) rezultuje do infiltrácie mozgového parenchýmu leukocytmi s následnou produkciou voľných radikálov, vznikom zápalových lézií a imunitnej odpovede organizmu vedúcej k deštrukcii parenchýmových buniek. Podľa zástancov teórie CCSVI je teda perivenózna inflamácia, histopatologický znak SM, indukovaná cerebrálnou venóznou hypertenziou v dôsledku chronickej cerebrospinálnej venózne insuficiencie na podklade obštrukcie venózne drenáže v oblasti VJI alebo VA.

Diagnostické kritériá

Katétrová angiografia je v súčasnosti zlatým štandardom v diagnostike CCSVI. Keďže CCSVI je funkčná jednotka, musí byť venografické hodnotenie zamerané nielen na detekciu anatomických

Obrázok 1. Schéma teórie patogenetickej súvislosti CCSVI a SM



CCSVI – chronická cerebrospinálna venózna insuficiencia, CNS – centrálny nervový systém, Fe – železo, SM – sclerosis multiplex

stenoticko-obštrukčných zmien, ale aj na zmeny krvného prietoku v zmysle stagnácie kontrastu, respektíve predĺženia tranzitného času venózneho toku. Za abnormalitu sa považujú nasledovné angiografické nálezy: 1) spomalený venózne odtok (stáza, retencia injikovaného kontrastu vo vyšetrovanej véne > 4 sek. po podaní kontrastu; 2) reverzný smer toku (reflux, perzistentný retrográdny tok väčšiny kontrastu po bolusovom podaní; 3) prietok cestou kolaterál (jedna alebo viac vén s > 50 % diametrom primárnej kolateralizovanej vény alebo > 2 kolaterálne vény s diametrom < 50 % kolateralizovanej vény); 4) kompletná venózna oklúzia alebo agenéza; stenóza VJI a VA sú definované ako stenóza s redukciami diametra > 50 % v porovnaní s diametrom normálneho segmentu (28), (obrázok 2). Podrobnejšie kritériá pre hodnotenie VJI a VA katétrovou venografiou spracovala Medzinárodná spoločnosť pre neurovaskulárne ochorenia (29).

Intravaskulárny ultrazvuk. Ďalšou invazívnou modalitou v diagnostike CCSVI je intravaskulárny ultrazvuk. V porovnaní s konvenčnou venografiou, IVUS detekuje väčší počet abnormalít VA ako aj VJI (30). Jeho výhodou je možnosť stanovenia prítomnosti a charakteru intraluminálnych štruktúr ako sú septá, respektíve chlopne, s patologickou morfológiou, a presnejšie zhodnotenie redukcie diametra vény.

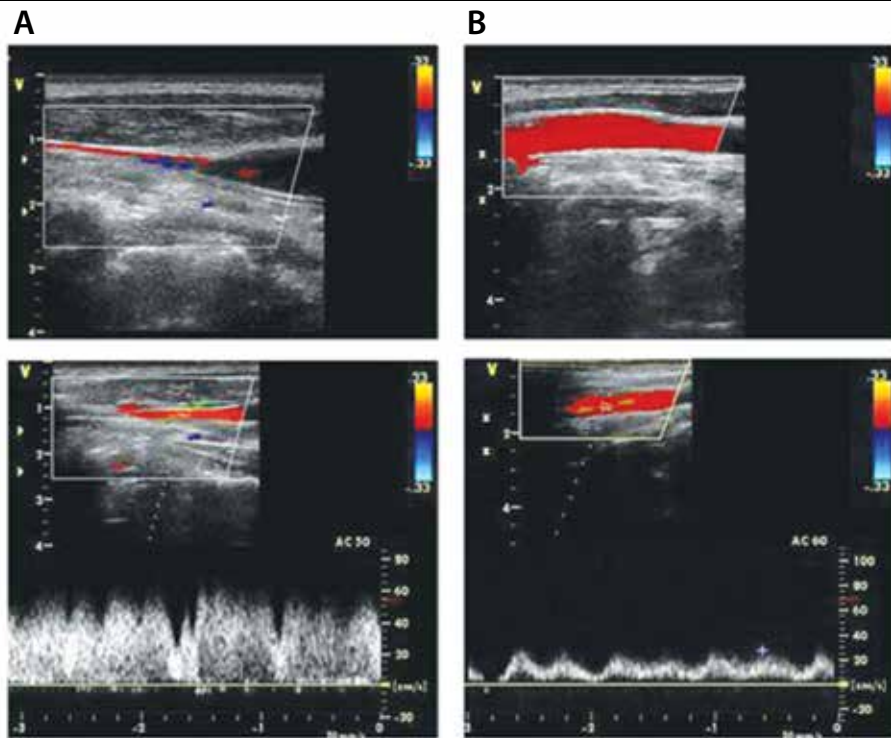
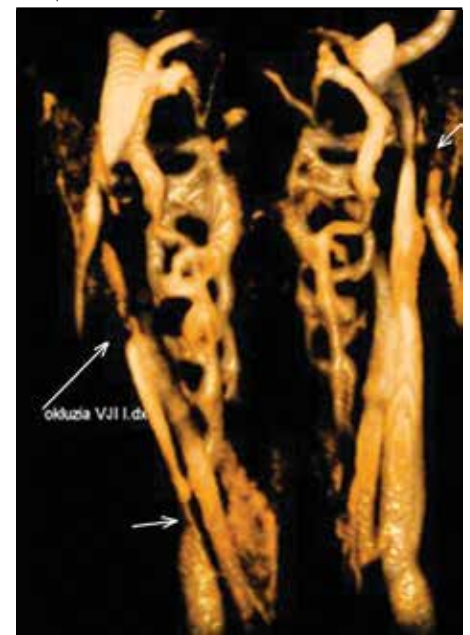
Duplexná sonografia. Na stanovenie diagnózy CCSVI pomocou duplexnej sonografie by malo byť potrebné podľa pôvodných štúdií Zamboniho splnenie dvoch alebo viacerých z nasledovných kritérií:

Obrázok 2. Katétrová venografia stenotickej vény jugularis interna s vývojom kolateralizácie pred (A) a po intervencii (B)



1. Reflux vo vena jugularis interna (VJI) alebo vertebrálnej véne (VV) v horizontálnej a vertikálnej polohe (> 0,8 sek.);
2. Reflux alebo absencia prietoku v intrakraniálnych vénach (> 0,5 sek.);
3. Prítomnosť stenózy alebo anomálie v proximálnom úseku VJI v B-mode vo vertikálnej a horizontálnej polohe; redukcia plochy (CSA – cross sectional area) VJI < 0,3 cm² alebo prítomnosť intraluminálnych defektov (malformovaná chlopňa, septum);
4. Absencia dopplerovského prietoku vo VJI a/alebo VV napriek opakovaným hlbokým inšpiráciám vo vertikálnej a horizontálnej polohe;
5. Negatívna hodnota DCSA VJI – väčšia hodnota plochy VJI v horizontálnej polohe ako vo vertikálnej alebo bez zmeny plochy napriek zmene polohy.

Tieto pôvodné kritériá boli následne prehodnocované do podoby odporúčaní pre ultrazvukový skrining CCSVI (31). Príklad sonografického

Obrázok 3. Dopplerovská sonografia stenózy vena jugularis interna pred (A) a po stentingu (B)**Obrázok 4.** 3D rekonštrukcia MR kontrastnej venografie VJI; viacpočetné subtotálne stenózy VJI vpravo, subkraniálne závažná stenóza VJI vľavo

MR – magnetická rezonancia, VJI – vena jugularis interna

nálezu stenózy VJI pred a po intervencii uvádza obrázok 3.

Magnetická rezonancia je ďalšou neinvazívnou metódou využívanou v diagnostike CCSVI. Poskytuje aj zobrazenie intrakraniálnych vén, vena azygos, vizualizáciu kolaterálnej cirkulácie, kvantifikáciu tranzitného času venózneho prietoku, ako aj hodnotenie možnej externej venózneho kompresie (obrázok 4). Výsledky MR štúdií potvrdili súvislosť medzi oblasťami mozgového parenchýmu s redukovanou venóznou drenážou, lokalizáciu demyelinizačných ložísk a depozitmi železa v perivaskulárnych priestoroch (32 – 34). Naopak, iné štúdie aj s použitím 3D kontrastnej MR venografie nepreukázali významné rozdiely v krvnom prietoku, respektíve výskyte refluxu vo VJI, medzi pacientmi so SM a zdravými kontrolnými subjektmi (35).

Duplexná sonografia, ako aj magnetická rezonancia boli použité v diagnostike CCSVI rôznymi centrami s rôznymi výsledkami, od vysokej

prevalencie obštrukčných lézií od 60 do 100 % u pacientov so SM a nízkou prevalenciou CCSVI u kontrolných pacientov (0 – 25 %) (3, 36 – 40), až po absenciu alebo nízku prevalenciu stenotických lézií u pacientov so SM (35, 41 – 47). Tieto rozdiely môžu vyplývať z rozdielnej techniky vyšetrovania, tréningu vyšetrojúcich alebo od použitých kritérií. Zároveň poukazujú na nejednoznačnosť týchto neinvazívnych metód v diagnostike CCSVI, respektíve na potrebu multimodálneho zobrazovacieho prístupu v diagnostike veľmi variabilného extrakraniálneho venózneho systému s možnosťou detekcie morfológických aj funkčných hemodynamických abnormalít. Súhrn niektorých diagnostických kritérií CCSVI uvádza tabuľka 1.

CCSVI a medicína založená na dôkazoch

V prácach skupiny Paola Zamboniho bola prítomnosť stenóz VJI, respektíve VA, detekovaných dopplerovskou sonografiou a následne ve-

nografiou opísaná u pacientov so SM s vysokým stupňom senzitivity, pričom venózný reflux a cerebrálna venózna hypertenzia boli bežným nálezom u pacientov so SM na rozdiel od zdravých, respektíve pacientov s inými neurologickými ochoreniami (3, 13, 14, 15, 16). Išlo o rôzne veľké súbory pacientov, 65 pacientov so SM verus 235 kontrolných subjektov (3) alebo 107 pacientov so SM verus 199 kontrol (15). Nález častejších anatomických a hemodynamických abnormalít venózneho toku u pacientov so SM, v porovnaní so zdravými jedincami alebo pacientmi s inými neurologickými ochoreniami, potvrdili aj niektoré ďalšie štúdie (37 – 40), avšak nie vždy s tak jednoznačnými závermi ako práce Zamboniho. Zivadinov analyzoval skupinu 499 pacientov (289 so SM, 163 zdravých kontrol, 26 s inými neurologickými ochoreniami, 21 s klinicky izolovaným syndrómom) pomocou špecifických dopplerovských USG kritérií pre CCSVI. Prevalencia CCSVI u pacientov so SM bola 63 %, 46 % u pacientov s inými neurologickými ochoreniami, 42 % u pacientov s klinicky izolovaným syndrómom a až 26 % u zdravých kontrol ($p < 0,001$). Tieto nálezy poukázali na možnú spojitosť CCSVI a SM, avšak vyvracali teóriu CCSVI ako príčiny vzniku a vývoja SM (40). Niektorí autori poukázali na metodologické otázky a nedostatky, na základe ktorých bola teória CCSVI postavená (48, 49) a viaceré štúdie, či už ultrazukové (41 – 44, 47) s použitím MR (35, 45), alebo katérové angiografické (44, 46), nepotvrdili spojitosť medzi SM a obštrukciou venózneho odtoku z CNS.

Tabuľka 1. Diagnostické kritériá CCSVI (upravené podľa 28, 29, 30)

Ultrazukové kritériá	Angiografické kritériá	IVUS
Reflux VJI alebo VV	Stáza vo vyšetrovanej véne	Redukcia CSA > 50 %
Reflux/absencia prietoku v intrakraniálnych vénach	Reflux po boluse kontrastu	Intraluminálne defekty (abnormálna chlopne, septum)
Stenóza VJI v B-mode	Kolaterálny prietok	Redukovaná pulzatilita vény
Absencia prietoku vo VJI/VV	Venózna oklúzia/agenéza VJI/VA	
Negatívny rozdiel v ploche VJI	Stenóza VJI/VA > 50 %	

CCSVI – chronická cerebrospinálna venózna insuficiencia, CSA – cross sectional area (plocha), IVUS – intravaskulárny ultrazvuk, VA – vena azygos, VJI – vena jugularis interna, VV – vertebrálna vena

V roku 2011 zrealizovaná metaanalýza 8 štúdií, ktoré zahŕňali vo svojom protokole aj kontrolnú skupinu zdravých, ako aj pacientov s inými neurologickými ochoreniami, konštatovala vyšší výskyt CCSVI u pacientov so SM v porovnaní so zdravými jedincami (OR 13,5; 95 % CI 2,6 – 71,4), avšak s výraznou heterogenitou medzi štúdiami a absenciou zaslepených štúdií. Štatisticky významná spojitosť medzi CCSVI a SM však ostala prítomná aj po vylúčení z analýzy pôvodnej štúdie Zamboniho a zaradení štúdie, ktorá nenašla prítomnosť CCSVI u žiadneho testovaného (OR 3,7; 95 % CI 1,2 – 11,0). Rozdiel vo výskyte CCSVI u pacientov so SM a u pacientov s inými neurologickými ochoreniami nebol štatisticky významný, hoci CCSVI sa u pacientov so SM vyskytovala častejšie (50). Prehľad štúdií porovnávajúcich výskyt CCSVI u pacientov so SM a u zdravej kontrolnej skupiny uvádza tabuľka 2.

K ďalším zaujímavým zisteniam v otázke súvislosti CCSVI a SM patria aj nálezy viacerých centier, ktoré poukázali na vzťah medzi klinickým stupňom SM postihnutia a rozsahom stenoticko-obliteračného procesu extrakraniálneho cerebrálneho venózneho systému (51, 52). U pacientov s rozsiahlym klinickým SM postihnutím sa častejšie možno stretnúť s rozsiahlejším a viacpočetným stenoticko-obliteračným venóznym poškodením.

Stanovisko ku kontroverznej situácii zaujala v roku 2012 aj Food and Drug Administration (FDA), ktorá zhodnotila štúdie skúmajúce súvislosť medzi SM a CCSVI ako zatiaľ nepreukazné a diagnostické kritériá stanovujúce CCSVI ako nedostatočne etablované. Angioplastika a stenting neboli FDA schválené v rutinej liečbe CCSVI + SM, keďže dôkazy z kontrolovaných štúdií o ich efektívnosti neboli dostatočné. FDA odporúčala realizáciu správne postavených klinických štúdií na dôslednejšie zhodnotenie vzťahu CCSVI so SM.

Multicentrická zaslepená štúdia publikovaná nedávno v prestížnom časopise Lancet priniesla výsledky, ktoré boli v komentári editora charakterizované ako „definitívny záver“ debaty o CCSVI ako príčine vzniku SM (28, 53). Traboulee et al., analyzovali s použitím katérovej venografie ako zlatého štandardu pre stanovenie stenózy VJI a VA, v kombinácii s USG diagnostikou, 79 pacientov so SM, ich 55 súrodencov bez SM a 43 kontrolných pacientov bez vzťahu k SM. Prevalencia CCSVI sa nelíšila medzi jednotlivými vyšetrovanými skupinami a pohybovala sa okolo 2 %. Naopak, stenóza veľkých extrakraniálnych vén > 50 % podľa katérovej venografie bola prítomná až u približne 70 % vyšetrovaných, opäť bez rozdielu medzi jednotlivými porovnanými skupinami. Napokon, USG kritériá CCSVI spĺňalo

Tabuľka 2. Prevalencia CCSVI u pacientov so sclerosis multiplex a kontrolných subjektov

	SM pacienti	Kontrolní pacienti	Diagnostická metóda
Zamboni ³	65/65 (100 %)	0/235 (0 %)	Duplex USG, katérová venografia
Traboulee ²⁸	1/65 (2 %) 35/79 (44 %)	1/32 (3 %) 17/38 (45 %)	Katérová venografia, duplex USG
Al-Omari ³⁷	21/25 (84 %)	0/25 (0 %)	Duplex USG
Simka ³⁸	64/70 (91 %)	–	Duplex USG
Zivadinov ³⁹	162/289 (56 %)	37/163 (23 %)	Duplex USG
Doepp ⁴⁰	0/56 (0 %)	0/20 (0 %)	Duplex USG
Baracchini ⁴¹	8/50 (16 %)	1/50 (2 %)	Duplex USG, katérová venografia
Mayer ⁴²	0/20 (0 %)	1/20 (5 %)	Duplex USG
McAuliffe ⁴³	0/30 (0 %)	0/10 (0 %)	Duplex USG
Yamout ⁴⁵	19/42 (45 %)	–	Venografia
Rodger ⁴⁶	1/98 (1 %)	0/100 (0 %)	Duplex USG
Centonze ⁵⁹	42/84 (50 %)	20/56 (36 %)	Duplex USG
Bastianello ⁶⁰	610/710 (86 %)	–	Duplex USG
Floris ⁶¹	22/40 (55 %)	12/34 (35 %)	Duplex USG

44 % pacientov so SM, 31 % ich súrodencov bez SM a 45 % kontrolných vyšetrovaných bez vzťahu k SM. Senzitivita a špecificita ultrazvukových kritérií detekcie stenóz > 50 % objektivizovaných katérovou venografiou bola nízka – senzitivita 0,406 (95 % CI 0,311 – 0,508), špecificita – 0,643 (0,480 – 0,780) v rovnakej miere u pacientov so SM, ako aj u kontrolných pacientov. Jedným zo zaujímavých a charakteristických náleзов v problematike CCSVI bolo zistenie, že počet pacientov s objektivizáciou stenóz > 50 % pri katérovej venografii sa medzi jednotlivými participujúcimi centrami výrazne líšil. Takisto výsledky zistené jednou diagnostickou modalitou, napríklad ultrazvukom, nekorelovali s výsledkami iných diagnostických modalít, napríklad katérovou venografiou (28).

Endovaskulárna liečba CCSVI

Štúdia Zamboniho si získala veľkú pozornosť, a napriek nedostatočnej evidencii v medicíne dôkazov odštartovala celosvetovo realizáciu angioplastík na extrakraniálnom cerebrálnom venóznom riečisku, hoci často mimo schválených klinických štúdií. Viaceré menšie prospektívne štúdie opísali zlepšenie kvality života pacientov so SM po ošetrovaní venózných stenóz balónikovou angioplastikou (14, 52, 54 – 57). Zamboniho nezaslepená intervenčná štúdia bez kontrolnej skupiny pacientov analyzujúca angioplastiku u 65 pacientov so SM ukázala zlepšenie objektívneho postihnutia SM, ako aj kvality života intervenovaných pacientov v 18-mesačnom sledovaní, predovšetkým s relaps-remitujúcou (RR) formou SM. Angioplastika VJI a VA bola hodnotená ako bezpečná, avšak výskyt restenóz po

18 mesiacoch bol až 47 %, väčšinou v dôsledku restenózy VJI (14). Hubbard et al., publikovali výsledky endovaskulárnej liečby u 259 pacientov so SM. Opísali významné klinické zlepšenie v MSIS-29 škále SM (Multiple Sclerosis Impact Scale – MSIS-29) mesiac a 6 mesiacov po liečbe extrakraniálnych lézií VJI a VA, pričom v 2,5 % bol realizovaný stenting. U žien, u pacientov s RR formou SM a u pacientov po intervencii viacerých lézií bolo zlepšenie výraznejšie. U 15 pacientov (6,3 %) prišlo k rekurencii symptómov po počiatocnom klinickom zlepšení (54). Skupina Zamboniho referovala 2-ročné sledovanie 29 pacientov so SM po endovaskulárnej liečbe CCSVI. U 13-tich pacientov (45 %) bola počas sledovaného obdobia potreba minimálne jednej opakovanej intervencie pre prítomnosť restenóz. Ročný výskyt relapsov SM počas 2-ročného obdobia po intervencii v porovnaní s dvojročným obdobím pred intervenciou bol významne nižší (0,45 ± 0,62 vs. 0,76 ± 0,99; p = 0,021) a súčasne bol pozorovaný významný pokles EDSS skóre (1,98 ± 0,92 vs. 2,27 ± 0,93; p = 0,037) (57). Ferra et al., hodnotili 30-dňovú morbiditu a mortalitu po endovaskulárnej liečbe 95 pacientov s CCSVI, pričom technická úspešnosť angioplastiky bola 97 %, trombóza VJI bola zaznamenaná u 3 pacientov po PTA (3 %) a nebol zaznamenaný výskyt úmrtí vo vzťahu k intervencii (58).

Z uvedeného vyplýva, že publikovaná literatúra je nejednoznačná v odpovedi na otázku, či je CCSVI dôležitým faktorom v rozvoji a/alebo progresii SM, a či je PTA a/alebo stenting venózných lézií pre liečbu SM klinicky prínosný. Fakt, že niektoré zmeny venózneho systému boli opísané v súvislosti so SM neznamena automaticky

ich kauzálny vzťah k tejto diagnóze. V údajoch o prevalencii CCSVI u pacientov so SM je veľká variabilita, ktorej príčinou je rozdielna metodológia jednotlivých štúdií, ako aj fakt, že samotná anatómia venózneho systému je veľmi variabilná.

Pre vaskulárnu medicínu je prínosné, že téma vzťahu SM a CCSVI okrem iného upozornila na oblasť tzv. vaskulárnej imunológie ako oblasti, ktorá si zaslúži našu budúcu pozornosť. V tejto súvislosti sa uvažuje aj o niektorých rizikových faktoroch, ktoré by mohli byť prepojením medzi CCSVI a SM na báze autoimunitných mechanizmov. Napríklad o fajčení ako dôležitom rizikovým faktore poškodenia endotelových buniek, o deficite vitamínu D ako ochranného faktora v imunitných procesoch alebo Epstein-Barrovej vírusu narušujúcom hemato-encefalickú bariéru inváziou cez endotelové bunky. Zároveň výskum CCSVI otvoril otázku úlohy extrakraniálneho venózneho systému v patofyziológii ochorení CNS v širšej súvislosti, nielen v spojitosti s SM.

Záver

Vzťah chronickej cerebrospinálnej venózne insuficiencie k vzniku a progresii SM je napriek výskumu posledných rokov naďalej nejasný a kontroverzný. Nie je dostatok údajov, ktoré by jasne dokazovali príčinnú súvislosť medzi venóznym refluxom a SM. Potrebné sú ďalšie randomizované kontrolované a zaslepené klinické štúdie na definitívne zhodnotenie súvislosti CCSVI so SM, ako aj vplyvu angioplastiky extrakraniálnych vén na symptomatológiu, respektíve priebeh, tohto devastujúceho ochorenia. Nádej, ktorú súčasná medicína ponúka pacientom musí mať faktický základ, ktorým je v našom svete tzv. medicína založená na dôkazoch. Musíme konštatovať, že v prípade vzťahu CCSVI a SM nemáme takýto podklad k dispozícii.

Literatúra

- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:938–52.
- Szilasiová J. Sclerosis multiplex – klinický obraz, diagnostika a liečba. *Medikom*. 2013;2:18–19.
- Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, Bartolomei I, Salvi F. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:392–99.
- Putnam T. Evidences of vascular occlusion in multiple sclerosis and encephalomyelitis. *Arch. Neurol. Psychiatry*. 1937;6:1298–1321.
- Putnam T. Studies in multiple sclerosis: encephalitis and sclerotic plaques produced by venular obstruction. *Arch. Neurol. Psych.* 1935;33:929–940.
- Rindfleisch E. Histological detail to the gray matter degeneration of brain and spine. *Arch. Path. Anat. Physiol. Klin. Med.* 1863;26:474.

- Borst M. Multiple sclerosis of the central nervous system. *Ergebnisse Allg. Path. Pathol. Anat.* 1903;9:67–187.
- Charcot J. Histology of sclerotic plaques. *Gaz. Hopit. Civils. Milit.* 1968;41:554–566.
- Fog T. On the vessel-plaque relations in the brain in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 1963;Suppl.39(Suppl.4):258–262.
- Spatz H. Concerning the question of iron, in particular with respect to progressive paralysis. *Neurolo. u. Psychiat.* 1921–1922;27:171.
- Wohlwill F. About encephalomyelitis. *Neurol. Psychiat.* 1928;12:20.
- Adams CW. Perivascular iron deposition and other vascular damage in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1988;51:260–265.
- Singh AV, Zamboni P. Anomalous venous blood flow and iron deposition in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29:1867–1878.
- Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Gianesini S, Bartolomei I, Mascoli F, Salvi F. A prospective openlabel study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg.* 2009;50:1348.e1–3–1358.e1–3.
- Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, Bartolomei I, Salvi F. The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009;282:21–7.
- Zamboni P. The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J R Soc Med.* 2006; 99: 589–93.
- Juurlink BH. The multiple sclerosis lesion: initiated by a localized hypoperfusion in a central nervous system where mechanisms allowing leukocyte infiltration are readily up-regulated? *Med. Hypotheses*. 1998;51:299–303.
- Law M, Saindane AM, Ge Y, Babb JS, Johnson G, Mannon LJ, Herbert J, Grossman RI. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. *Radiology*. 2004;231:645–652.
- Rashid W, Parkes LM, Ingle GT, Chard DT, Toosy AT, Altmann DR, Symms MR, Tofts PS, Thompson AJ, Miller DH. Abnormalities of cerebral perfusion in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004;75:1288–1293.
- Ge Y, Law M, Johnson G, Herbert J, Babb JS, Mannon LJ, Grossman RI. Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging of multiple sclerosis lesions: characterizing hemodynamic impairment and inflammatory activity. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2005;26:1539–1547.
- Adhya S, Johnson G, Herbert J, Jaggi H, Babb JS, Grossman RI, Inglese M. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T. *Neuroimage*. 2006;33:1029–1035.
- Varga AW, Johnson G, Babb JS, Herbert J, Grossman RI, Inglese M. White matter hemodynamic abnormalities precede sub-cortical gray matter changes in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2009;282:28–33.
- Allen IV. The pathology of multiple sclerosis – fact, fiction and hypothesis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1981;7:169–182.
- Simka M. Blood brain barrier compromise with endothelial inflammation may lead to autoimmune loss of myelin during multiple sclerosis. *Curr. Neurovasc. Res.* 2009;6:132–139.
- Bergan JJ, Pascarella L, Schmid-Schonbein GW. Pathogenesis of primary chronic venous disease: insights from animal models of venous hypertension. *J. Vasc. Surg.* 2008;47:183–192.
- Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Coleridge Smith PD, et al. Chronic venous disease. *Minerva Cardioangiol.* 2007;55:459–476.
- Ono T, Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Takase S. Monocyte infiltration into venous valves. *J. Vasc. Surg.* 1998;27:158–166.
- Traboulsi AL, Knox KB, Machan L, Zhao Y, Yee I, Rauscher A, Klass D, Szkup P, Otani R, Kopriva D, Lala S, Li DK, Sadovnick D. Prevalence of extracranial venous narrowing on catheter venography in people with multiple sclerosis, their siblings, and unrelated healthy controls: a blinded, case-control study. *Lancet*. 2014;383:138–45.

- Simka M, Hubbard D, Siddiqui AH, Dake MD, Sclafani SJ, Al-Omari M, Eisele CG, Haskal ZJ, Ludyga T, Milošević ZV, Sievert H, Stehling MK, Zapf S, Zorc M. International Society for Neurovascular Disease. Catheter venography for the assessment of internal jugular veins and azygous vein: position statement by expert panel of the International Society for Neurovascular Disease. *Vasa*. 2013;42:168–76.
- Karmon Y, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Marr K, Valnarov V, Dolic K, Kennedy CL, Hojnacki D, Carl EM, Hagemeyer J, Hopkins LN, Levy EI, Siddiqui AH. Comparison of intravascular ultrasound with conventional venography for detection of extracranial venous abnormalities indicative of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24:1487–98.
- Nicolaides AN, Morovic S, Menegatti E, Viselner G, Zamboni P. Screening for chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) using ultrasound: recommendations for a protocol. *Funct Neurol.* 2011;26:229–48.
- Haacke EM, Makki M, Ge Y, Maheshwari M, Sehgal V, Hu J, Selvan M, Wu Z, Latif Z, Xuan Y, Khan O, Garbern J, Grossman RI. Characterizing iron deposition in multiple sclerosis lesions using susceptibility weighted imaging. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2009;29:537–544.
- Hammond KE, Metcalf M, Carvajal L, Okuda DT, Srinivasan R, Vigneron D, Nelson SJ, Pelletier D. Quantitative *in vivo* magnetic resonance imaging of multiple sclerosis at 7 Tesla with sensitivity to iron. *Ann. Neurol.* 2008;64:707–713.
- Eissa A, Lebel RM, Korzan JR, Zavodni AE, Warren KG, Catz I, Emery DJ, Wilman AH. Detecting lesions in multiple sclerosis at 4.7 tesla using phase susceptibility-weighting and T2-weighting. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2009;30:737–742.
- Sundström P, Wählin A, Ambarki K, Birgander R, Eklund A, Malm J. Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: a case-control study. *Ann Neurol.* 2010;68:255–9.
- Zamboni P, Consorti G, Galeotti R, Gianesini S, Menegatti E, Tacconi G, Carinci F. Venous collateral circulation of the extracranial cerebrospinal outflow routes. *Curr Neurovasc Res.* 2009;6:204–12.
- Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Schirda C, Cox JL, Malagoni AM, Hojnacki D, Kennedy C, Carl E, Dwyer MG, Bergsland N, Galeotti R, Hussein S, Bartolomei I, Salvi F, Ramanathan M, Zivadinov R. CSF dynamics and brain volume in multiple sclerosis are associated with extracranial venous flow anomalies: a pilot study. *Int Angiol.* 2010; 29:140–148.
- Al-Omari MH, Rousan LA. Internal jugular vein morphology and hemodynamics in patients with multiple sclerosis. *Int Angiol.* 2010; 29:115–120.
- Simka M, Kostecki J, Zaniewski M, Majewski E, Hartel M. Extracranial Doppler sonographic criteria of chronic cerebrospinal venous insufficiency in the patients with multiple sclerosis. *Int Angiol.* 2010; 29:109–114.
- Zivadinov R, Marr K, Cutter G, Ramanathan M, Benedict RH, Kennedy C, Elfadil M, Yeh AE, Reuther J, Brooks C, Hunt K, Andrews M, Carl E, Dwyer MG, Hojnacki D, Weinstock-Guttman B. Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. *Neurology*. 2011;77:138–44.
- Doepf F, Paul F, Valdueza JM, Schmierer K, Schreiber SJ. No cerebro-cervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010;68:173–83.
- Baracchini C, Perini P, Calabrese M, Causin F, Rinaldi F, Gallo P. No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset. *Ann Neurol.* 2011;69:90–99.
- Mayer CA, Pfeilschifter W, Lorenz MW, Nedelmann M, Bechmann I, Steinmetz H, Ziemann U. The perfect crime? CCSVI not leaving a trace in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:436–40.
- McAuliffe W, Kermod AG. Mystery of chronic cerebrospinal venous insufficiency: identical venographic and ultrasound findings in patients with MS and controls. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:1370–4.
- Wattjes MP, van Oosten BW, de Graaf WL, Seewann A, Bot JC, van den Berg R, Uitdehaag BM, Polman CH, Barkhof F.

No association of abnormal cranial venous system drainage with multiple sclerosis: a MR venography and flow-quantification study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:429–35.

46. Yamout B, Herlopian A, Issa Z, Habib RH, Fawaz A, Salame J, Wadih A, Awdeh H, Muallem N, Raad R, Al-Kutoubi A. Extracranial venous stenosis is an unlikely cause of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16:1341–48.

47. Rodger IW, Dilar D, Dwyer J, Bienenstock J, Coret A, Co-ret-Simon J, Foster G, Franchetto A, Franic S, Goldsmith CH, Koff D, Konyer NB, Levine M, McDonald E, Noseworthy MD, Paulseth J, Ribeiro L, Sayles MJ, Thabane L. Evidence against the involvement of chronic cerebrospinal venous abnormalities in multiple sclerosis. A case-control study. *PLoS One*. 2013;8:e72495. doi: 10.1371/journal.pone.0072495. eCollection 2013.

48. Wattjes MP, Doepp F, Bendszus M, Fiehler J. "Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis" – is multiple sclerosis a disease of the cerebrospinal venous outflow system? *Rofo*. 2011;118:523–30.

49. Valdueza JM, Doepp F, Schreiber SJ, van Oosten BW, Schmierer K, Paul F, Wattjes MP. What went wrong? The flawed concept of cerebrospinal venous insufficiency. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33:657–68.

50. Laupacis A, Lillie E, Dueck A, Straus S, Perrier L, Burton JM, Aviv R, Thorpe K, Feasby T, Spears J. Association between chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: a meta-analysis. *CMAJ*. 2011;183:E1203–12.

51. Madaric J, Klepanec A, Bazik R, Toth M, Urandova T, Margitfalviova J, Mikulas J, Drangova E, Hladikova D, Balazs T, Neuschl V, Vulev I. Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency:

The Association Between the Extent Of Extracranial Venous Anomalies and Clinical Severity and Duration of Multiple Sclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(17–S):B57–B58.

52. Denislic M, Milosevic Z, Zorc M, Ravnik IZ, Mendiz O. Disability caused by multiple sclerosis is associated with the number of extra cranial venous stenoses: possible improvement by venous angioplasty. Results of a prospective study. *Phlebology*. 2013; 28:353–360.

53. Paul F, Wattjes MP. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: the final curtain. *Lancet*. 2014;383:106–8.

54. Hubbard D, Ponc D, Gooding J, Saxon R, Sauder H, Hacke M. Clinical improvement after extracranial venoplasty in multiple sclerosis. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23:1302–8.

55. Malagoni AM, Galeotti R, Menegatti E, Manfredini F, Basaglia N, Salvi F, Zamboni P: Is chronic fatigue the symptom of venous insufficiency associated with multiple sclerosis? A longitudinal pilot study. *Int Angiol*. 2010, 29:176–182.

56. Radak D, Kolar J, Sagic D, Ilijevski N, Tanaskovic S, Aleksic N, Marinkovic J, Mitrasinovic A, Radak S, Babic S, Matic P, Vljajinac H. Percutaneous angioplasty of internal jugular and azygous veins in patients with chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: early and mid-term results. *Phlebology*. 2013. Epub ahead of print.

57. Salvi F, Bartolomei I, Buccellato E, Galeotti R, Zamboni P. Venous angioplasty in multiple sclerosis: neurological outcome at two years in a cohort of relapsing-remitting patients. *Funct Neurol*. 2012;27:55–9.

58. Ferra H, Behrens G, Tumer Y, Riemenschneider M. Endovascular diagnosis and management of chronic cerebro-

spinal venous insufficiency: retrospective analysis of 30-day morbidity and mortality in 95 consecutive patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200:1358–64.

59. Centonze D, Floris R, Stefanini M, Rossi S, Fabiano S, Castelli M, Marziali S, Spinelli A, Motta C, Garaci FG, Bernardi G, Simonetti G. Proposed chronic cerebrospinal venous insufficiency criteria do not predict multiple sclerosis risk or severity. *Ann Neurol*. 2011;70:51–8.

60. Bastianello S, Romani A, Viselner G, Tibaldi EC, Giugni E, Altieri M, Cecconi P, Mendozzi L, Farina M, Mariani D, Galassi A, Quattrini C, Mancini M, Bresciamorra V, Lagace A, McDonald S, Bono G, Bergamaschi R. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: clinical correlates from a multicentre study. *BMC Neurol*. 2011;11:132. doi:10.1186/1471-2377-11-132.

61. Floris R, Centonze D, Fabiano S, Stefanini M, Marziali S, Del Giudice C, Reale CA, Castelli M, Garaci F, Melis M, Gandini R, Simonetti G. Prevalence study of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: preliminary data. *Radiol Med*. 2012;117:855–64.

MUDr. Juraj Maďarič, PhD., MPH

Klinika kardiologie a angiologie
Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s.

Pod Kráskou hôrkou 1, 833 48 Bratislava
madaric@nusch.sk

