

# Chronická žilní cerebrospinální insuficience u roztroušené sklerózy – staronový koncept, nové otázky?

## Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency in Multiple Sclerosis – Old-New Concept, New Questions?

### Souhrn

Koncept cerebrospinální žilní insuficience (CCSVI) se v poslední době stal opět studovaným „staronovým“ etiologickým faktorem roztroušené sklerózy. V této práci se autor pokusil shrnout dosavadní znalosti, použité metody a výsledky a přednест kritické připomínky. Dosavadní výzkum a směřování problematiky CCSVI je ukázkou nejenom mylných či neověřených postulátů, ale zejména nesprávného postupu a pořadí jednotlivých kroků klinického výzkumu. Koncept CCSVI nelze ignorovat a je nutné jej studovat i nadále. Nelze však pomítnout neospravedlnitelnost a chybrou indikaci PTA (perkutánní transluminální angioplastika) a aplikace stentu u žilní insuficience nerespektující charakter a fyziologicko-anatomické zákonitosti žilního řečiště ani povolené indikace „Food and Drug Administration“.

### Abstract

The concept of chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) as one of the crucial etiological factors in multiple sclerosis (MS) has begun to emerge recently. This study is a review summarizing all that is known and published about CCSVI, together with the author's long-term experience in the fields of multiple sclerosis and stroke, providing groundwork for critical discussion. In the light of our experience, the concept of CCSVI cannot be ignored and it is essential that extensive future studies into it be performed. We feel that recently-published expectations are overestimated (based upon our own ultrasound examination results in 10 MS subjects and 10 healthy controls). Use of PTA (percutaneous transluminal angioplasty) and stenting as a therapeutical approach in venous insufficiency, without taking physiological and anatomical findings into account, has not to date proved objectively beneficial and is not indicated in MS patients. Neither is it approved by acknowledged authorities such as the Food and Drug Administration of the USA.



MUDr. Ondřej Doležal, Ph.D.  
RS centrum, Neurologická  
klinika 1. LF UK a VFN v Praze  
Kateřinská 30  
120 00 Praha 2  
e-mail: odol.cuni.cz@gmail.com

Přijato k recenzi: 11. 2. 2010

Přijato do tisku: 6. 1. 2011

### Klíčová slova

cerebrospinální žilní insuficience –  
roztroušená skleróza – perkutánní  
transluminální angioplastika – stent –  
ultrazvukové vyšetření

### Key words

chronic cerebrospinal venous  
insufficiency – multiple sclerosis –  
percutaneous transluminal angioplasty –  
stenting – ultrasound examination

## Úvod

V roce 2008 a 2009 se ve světové literatuře objevily zmíny o významné asociaci mezi venózní insuficiencí a roztroušenou sklerózou (RS). Tento koncept není úplná novinka. Vztah mezi poruchou žilní drenáže centrálního nervového systému, zvýšením nitrožilního tlaku a RS byl navrhován již v 19. století (např. E. Rindfleisch s tématem „Histologisches Detail zu der grauen Degeneration von Gehirn und Rückenmark“) [1] a nadále byl „objevován“ i během 20. století, kdy výzkum iniciovali např. Putnam a Fog ve 30. a 60. letech [2,3]. Všechny tyto práce se opíraly o předpoklad, že porucha žilní drenáže, např. žilní trombóza, způsobuje poruchu hematoencefalické bariéry a je zodpovědná za vznik ložisek zánětu v centrálním nervovém systému (CNS) u nemocných s RS. Specifický mechanismus, který by byl za dané procesy zodpovědný, nebyl nikdy uspokojivě definován. Teorie, které byly publikovány, se dají retrospektivně rozdělit na mechanistické a imunologické modely. Mechanistické modely předpokládají vzestup nitrožilního tlaku, který vede k mechanickému rozrušení intercelulárních spojů endotelu, v našem případě „tight junctions“, a tím k poruše hematoencefalické bariéry [4,5]. Zvýšení žilního tlaku intrakraniálně či extrakraniálně se však objektivně neprokázalo [6]. Modely imunologické se opírají o myšlenku, že vzhledem k městnání krve v žilním kompartmentu se prodlužuje doba kontaktu imunitních elementů, zejména T lymfocytů, popř. nespecifikovaných toxinů (např. volných radikálů apod.) či jiných patogenů (virů apod.) s endotelem, a je tak usnadněn jejich přestup přes hematoencefalickou bariéru s následnými toxicckými a zánětlivými komplikacemi [7]. Obecně lze však říci, že v různých praxích se oba pohledy různou měrou pře-

krývají a doplňují. Důkazem těchto teorií se staly sekání nálezy a posléze i nálezy na magnetické rezonanci (MR), kde zánětlivá ložiska svým výskytem kopírovala průběh žilního systému [8–10] a byla popisována významná kumulace depozit železa v CNS (zejména v bazálních gangliích) u pacientů s roztroušenou sklerózou [11,12]. Dalším aspektem, který se v literatuře objevuje, je vliv tlaku v žilním řečišti na cirkulaci mozkomíšního moku. Tyto práce hovoří o refluxu mozkomíšního moku v likvorových cestách (zejména v aqueductus mesencephali) a přetlaku likvoru v komorovém systému. Následkem by byla disrupce ependymální výstelky (tight junctions), a tím opět narušení bariéry, tentokráté likvoroencefalické. Tento nález by vysvětloval periventrikulární distribuci ložisek u RS. Přesvědčivé důkazy pro toto tvrzení se zatím nalézt nepodařilo [13,14].

Posledními autory, kteří tuto myšlenku oživili, se stali italští lékaři. Ve své práci z roku 2009 popsali výskyt alespoň dvou kritérií žilní insuficience u 100 % pacientů s RS a nulový výskyt známek žilní nedostatečnosti u zdravých kontrol a pacientů s jinými neurologickými onemocněními. Ultrazvuková kritéria zahrnovala:

1. morfologickou anomálii v B modu (atypicky umístěné chlopně, septa, stenózy);
2. přítomnost žilního refluxu;
3. přítomnost paradoxního kolapsu žily v horizontální poloze;
4. nepřítomnost toku v některé ze žil (kritéria CCSVI použitá v této práci, s komentářem v tab. 1).

K objektivizaci nálezů autoři použili ultrazvukové vyšetření, včetně transkraniálního zobrazení (vyšetření bylo provedeno vždy v horizontální poloze – vleže a ve vertikální poloze – vsedě) [15].

Autorský tým se nespokojil pouze s překvapivými výsledky ultrazvukových nálezů a ve druhé fázi použil invazivní (a autoři

věřili, že i kurativní) intravaskulární zákrok v podobě balónkové angioplastiky (perkutánní transluminální angioplastika, PTA) vena jugularis interna a vena azygos. Zákrok byl indikován na podkladě ultrazvukového vyšetření a klasické angiografie, která předcházela samotnému zákroku [16]. Zákroku se podrobilo 65 pacientů (35 pacientů s relaps remitentní formou RS (RR RS), 20 se sekundárně progresivní (SP RS) a 10 s primárně progresivní RS (PP RS)). Klinický dopad procedury byl výrazný. Počet relapsů u RR skupiny klesl pooperačně o 50 %, stejně tak došlo ke zlepšení „Quality of Life“ skóre (QoL) a „Multiple Sclerosis Functional Composite“ skóre (MSFC). U pacientů došlo i k redukci počtu ložisek na MR mozku vychytávající gadolinium o 38 %. Autory byl endovaskulární zákrok hodnocen jako bezpečný s minimem nežádoucích účinků a s výborným klinickým dopadem.

## Diskuze a komentář

Po přečtení předcházejících řádků si každý neurolog dokáže představit, jak mocně daná fakta působí nejen na odbornou veřejnost, ale zejména na pacienty. Na scéně se tak objevil zdánlivě životaschopný koncept postihující problém etiologie roztroušené sklerózy od úrovně makroskopické po úrovně mikroskopickou, nabízející do konce terapeutické řešení.

### 1. Koncept CCSVI a současné slabiny

Jak jsme již nastínili, koncept žilní insuficience není nový [1–3], ale dosud nikdy neměl terapeutický rozměr. I rozsah studovaného vzorku pacientů je zatím největší. Přístupy kombinují několik zobrazovacích metod – sonografii, magnetickorezonanční angiografii (MRA), digitální subtraktivní angiografii (DSA) [6,13,16]. Problém však nastává právě

**Tab. 1. Kritéria CCSVI dle Zamboni 2009 [6] s komentářem, více viz text.**

Zamboni 2009 kritéria	Komentář
reflux stále přítomný v žilách (v poloze vsedě i vleže)	použito pouze příčné zobrazení (CFM), ne s použitím PW, v našem souboru nenalezeno u žádného subjektu
reflux v hlubokých cévách intrakraniálně	nepřítomnost chlopní, kolísání toku; nelze jednoznačně považovat za patologii
patologie v B módu (chlopeň, septum, stenóza)	definice stenózy?, atypicky umístěná chlopeň může mít fyziologickou funkci
nulový tok v některé z hlavních žil krku	úloha kolaterálního řečiště?, špatná dostupnost vertebrálních žil vleže
negativní rozdíl v průměru jugulárních žil v poloze vleže oproti poloze vsedě	paradoxní reakci nelze při suficientní chlopni a kolaterálním řečištěm hodnotit jako patologickou

v použití tolka vyšetřovacích modalit. Pro vyšetřování žilní insuficience je nutné používat dynamické vyšetřovací metody, což znamená dopplerovskou sonografii, popř. vysoce invazivní DSA [17,18]. MRA se jeví dle praxe jako nepříliš spolehlivá [19].

Další otázkou je definice patologického stavu žilního systému a refluxu samotného. Autoři pracují s pojmem žilní stenózy a atypicky umístěných chlopňí, popř. sept. Pojem žilní stenóza je velmi těžko uchopitelný, a to nejen vzhledem k histologické stavbě žil, ale i vzhledem k fyziologické variabilitě žilního průtoku (přítomnost kolaterálního řečiště reprezentovaného vena jugularis externa, popř. anterior, kterou dosavadní práce pomíjely). O to více diskutabilní je pojem atypicky umístěné chlopny, přičemž nebyla zkoumána jejich funkčnost, popř. insuficience. Samotná přítomnost chlopenního aparátu je vzhledem k tomu, že se jedná o pasivní (nízkotlaký) cévní systém, zcela nezbytná ke správné funkci, a nelze ji tedy označovat za patologii. Lokalizace chlopňí v žilním systému je velmi variabilní [20]. Reflux není a nebude přítomen, právě pokud jsou přítomné funkční chlopny. K diagnóze refluxu byla navíc použita pouze transverzální sonografická projekce s použitím „color flow mapping“ (CFM), nikoliv spektrální analýza za použití pulzní vlny („pulse wave“, PW), což je vzhledem k dosavadním zvyklostem vyšetření žilní insuficience nedostatečné [17,18]. Dalším kritériem autoři jmenovali negativní rozdíl v průměru jugulární žily při srovnání polohy vleže a vsedě. Průměr cévy byl paradoxně menší v poloze vleže než v poloze vsedě. Toto kritérium je relativně pochopitelné, ale opět nepříliš instruktivní, neboť vzhledem k bohatosti kolaterálního řečiště a možné dominanci vertebrální drenáže (drenáže z CNS cestou vv. vertebrales) nemusí takové paradoxní chování jugulární žily přinášet žádoucí informaci. Posledním z kritérií je přítomnost refluxu u hlubokých intrakraniálních žil. Slabina tohoto kritéria spočívá nejen ve špatné dostupnosti těchto žil pro ultrazvukové vyšetření, ale opět i v anatomických poměrech. Intrakraniální řečiště neobsahuje chlopny, a tudíž přechodné obrácení toku kolísající s respiračním cyklem nemusí být patologický nález (regulační funkci má zřejmě spojení hlubokých žil se sinus sagitalis superior a sinus rectus, v jehož spojení s vena Galeni byla ne-

dávno popsána přítomnost i hladké svaloviny umožňující regulaci toku [21,22], pozn. autor). Dalším problémem současných prací je objektivizace klinické odpovědi na případný zákon. Nebylo použito obvyklé mezinárodně uznané objektivní škály (Expanded Disability Status Scale, EDSS), jejíž následné dlouhodobé výsledky u intervenovaných pacientů nebyly dosud publikovány. Autoři se spokojili pouze se subjektivním hodnocením stavu (ústup únavy, cefaley, zlepšení QoL). Dospod nebyly publikovány ani výsledky konvenčních zobrazovacích metod (objem leží na MR zobrazení („lesion load“ apod.) v období po zákuromu.

## 2. Naše zkušenosti

Při zkoumání této hypotézy jsme vyšetřili jednoho zdravého jedince ultrasongraficky (B mode, CFM, PW) a vyšetření jsme opakovali celkem třikrát po dobu tří dnů. Získané příčné rozměry žil krku výrazně kolísaly (od  $4 \times 3$  mm do  $10 \times 4$  mm u levé jugulární žily a od  $3,5 \times 1,4$  mm do  $6,8 \times 2,3$  mm u pravé jugulární žily v poloze vsedě a u vertebrální žily anteroposteriorní rozdíl kolísal od 1,8 mm do 3,8 mm). Pro srovnání jsme vyšetřili 10 pacientů s relaps remitentní RS ( $n = 10$ ; průměrné EDSS 3,0; věkový průměr 35,3 let; průměrná doba trvání nemoci 7,1 let) a 10 zdravých kontrol ( $n = 10$ ; věkový průměr 29,3 let). Očekávali jsme podobné výsledky jako v původní práci. Oproti očekávání jsme u čtyř zdravých kontrol z 10 subjektů nalezli alespoň jednu žilní patologii (hraniční nález) a u jednoho zdravého jedince naplnili dvě kritéria CCSVI (falešně pozitivní nález). Z 10 pacientů s RS dva nesplnili ani jedno kritérium (falešně negativní) a pět pacientů naplnilo pouze jedno kritérium (hraniční případy). Tři pacienti splnili dvě kritéria (pozitivní případy). Není možné na podkladě tohoto velmi malého souboru vyvozovat obecně platné principy, ale určité zpochybňení předchozích závěrů tyto výsledky umožňují a ukazují slabiny konceptu CCSVI. Podobný design studie zvolili již i další autoři s podobnými výsledky, kdy byly známky žilní insuficience nalezeny dokonce pouze v jednom, resp. třech případech ve studovaném vzorku [14,23].

## 3. Intervence (PTA) u CCSVI

Vzhledem k dosud uvedeným faktům je zřejmé, že použití PTA je u CCSVI problematické. Procedura spočívá v zave-

dení balónkového katétru do místa zúžení cévy a její následné dilataci expanzí balónku. Procedura PTA byla velmi často indikována bez předchozího ultrasongrafického vyšetření, pouze na podkladě MRA. Tento postup není vzhledem k dynamickému charakteru CCSVI vhodný. Představa o dilataci stenotických úseků žily je vzhledem k histologické stavbě žil nepřesná. Nemluvě o tom, že například dilatace atypicky umístěné chlopny vede k poškození chlopny a spíše k vytvoření žilní insuficience. V zajetí vědeckého entuziazmu byl dokonce v několika desítkách případů aplikován stent do takto dilatovaného úseku v kombinaci s antiagregacní terapií klopidogrelom, popř. warfarinizací. Na mezinárodní scéně byl přijat mezi cévními chirurgi a flebology konsenzus popisující kongenitální patologii zejména jugulární žily a její kauzální souvislost s roztroušenou sklerózou (Diagnosis and treatment of venous malformations Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP), 2009) [24,25]. Pomineme-li fakt, že k projednávání problematiky nebyl přizván nikdo z odborníků zaměřených na problematiku roztroušené sklerózy, musíme objektivně konstatovat, že závěry „International Union of Phlebology“ vycházejí z extrapolace zkušeností z dolních končetin a výsledků jedné již zmíněné práce [6] a v současnosti je nelze akceptovat.

## Závěr

Vzhledem k nastíněným faktům a historii je zřejmé, že dosavadní výzkum a směrování problematiky CCSVI je ukázkou nejenom mylných či neověřených postulátů, ale zejména nevhodného postupu a pořadí jednotlivých kroků klinického výzkumu. Závěry našich zahraničních kolegů vedly ke vzbuzení více než neoprávněných nadějí v řadách našich pacientů i kolegů. Koncept CCSVI nelze ignorovat a je nutné jej studovat i nadále, avšak nyní s použitím obvyklých postupů výzkumu. Další směrování výzkumu jsme naznačili i v naší práci, kdy těžiště naší činnosti musí spočívat ve studiu zdravých kontrolních subjektů a až posléze ve studiu pacientů s roztroušenou sklerózou a pacientů s dalšími neurologickými nemocemi. Cestu v tomto případě ukazují i týmy fyziologů, patologů a histologů, jejichž práce jsme zde citovali [14,21–23]. Uvedení zvířecího modelu bude v tomto

případě komplikovaný, ale ne nemožný úkol [26]. Dalším krokem bude zdokonalení diagnostických metod, studium různých pacientských populací s RS (relaps remitentní, primárně progresivní, „Clinically Isolated Syndroms“ – CIS atd.). Závěrem nelze pominout neospravedlnitelnost a chybnou indikaci PTA u žilní insuficienze, která postrádá hlubší úvahu o charakteru a fyziologicko-anatomických zákonitostech žilního řečítstě. Také si nelze nepovšimnout rychlosti, s jakou byl přijat konsenzus o existenci patologie žilního řečítstě a intervenci u CCSVI a současně absence objektivních ukazatelů klinického a radiologického stavu RS pacientů po PTA. Těžitě naší práce tedy musí i nadále spočívat v důsledné a včas indikované farmakoterapii na principu imuno-modulace a imunosuprese, ve které jsme za poslední dvě dekády výrazně pokročili. Nelze tedy v zaujetí pro nové opouštět bez uvážení staré, jak se v posledním roce zvláště v zahraničí stávalo. K závěrům publikovaným v tomto sdělení mne opravňuje naše dlouhodobá klinická praxe, a to jak v rámci práce v RS centru Všeobecné fakultní nemocnice (VFN v Praze), tak zkušenosti s vaskulární a ultrazvukovou diagnostikou v rámci iktového centra (tamtéž), tak v rámci studia CCSVI v Buffalo Neuroimaging Analysis Center (University Buffalo, USA).

## Literatura

1. von Rindfleisch GE. Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre. Zur Einführung in das Studium der pathologischen Anatomie. Erste Lieferung: Leipzig 1866.
2. Putnam TJ. The biological significance of the lesions of multiple sclerosis. Science 1934; 80(2074): 295–296.
3. Fog T. On the Vessel-Plaque Relations in the Brain in Multiple Sclerosis. Acta Neurol Scand Suppl 1963; 39 (Suppl 4): 258–262.
4. Talbert DG. Raised venous pressure as a factor in multiple sclerosis. Med Hypotheses 2008; 70(6): 1112–1117.
5. Schelling F. Damaging venous reflux into the skull or spine: relevance to multiple sclerosis. Med Hypotheses 1986; 21(2): 141–148.
6. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Bartolomei I, Salvi F. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80(4): 392–399.
7. Zamboni P. The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. J R Soc Med 2006; 99(11): 589–593.
8. Tallantyre EC, Morgan PS, Dixon JE, Al-Radaideh A, Brookes MJ, Morris PG. A comparison of 3T and 7T in the detection of small parenchymal veins within MS lesions. Invest Radiol 2009; 44(9): 491–494.
9. Tallantyre EC, Brookes MJ, Dixon JE, Morgan PS, Evangelou N, Morris PG. Demonstrating the perivascular distribution of MS lesions *in vivo* with 7-Tesla MRI. Neurology 2008; 70(22): 2076–2078.
10. Qiu W, Raven S, Wu JS, Carroll WM, Mastaglia FL, Kermode AG. Wedge-shaped medullary lesions in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2010; 290(1–2): 190–193.
11. Zivadinov R, Schirda C, Dwyer MG, Haacke ME, Weinstock-Guttman B, Zamboni P. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: a pilot case-control study. Int Angiol 2010; 29(2): 158–175.
12. Singh AV, Zamboni P. Anomalous venous blood flow and iron deposition in multiple sclerosis. J Cereb Blood Flow Metab 2009; 29(12): 1867–1878.
13. Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Schirda C, Cox JL, Zivadinov R. The severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis is related to altered cerebrospinal fluid dynamics. Funct Neurol 2009; 24(3): 133–138.
14. Sundstrom P, Wahlin A, Ambarki K, Bergander R, Eklund A, Malm J. Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: a case-control study. Ann Neurol 2010; 68(2): 255–259.
15. Zamboni P, Consorti G, Galeotti R, Gianesini S, Menegatti E, Carinci F. Venous collateral circulation of the extracranial cerebrospinal outflow routes. Curr Neurovasc Res 2009; 6(3): 204–212.
16. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Gianesini S, Salvi F. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. J Vasc Surg 2009; 50(6): 1348–1358.
17. Coleridge-Smith P, Labropoulos N, Partsch H, Myers K, Nicolaides A, Cavezzi A. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs – IUP consensus document. Part I. Basic principles. Vasa 2007; 36(1): 53–61.
18. Cavezzi A, Labropoulos N, Partsch H, Ricci S, Caggiano A, Smith PC. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs – IUP consensus document. Part II. Anatomy. Vasa 2007; 36(1): 62–71.
19. Hojnacki D, Zamboni P, Lopez-Soriano A, Galleotti R, Menegatti E, Zivadinov R. Use of neck magnetic resonance venography, Doppler sonography and selective venography for diagnosis of chronic cerebrospinal venous insufficiency: a pilot study in multiple sclerosis patients and healthy controls. Int Angiol 2010; 29(2): 127–139.
20. Muhliberger D, Morandini L, Brenner E. An anatomical study of femoral vein valves near the sapheno-femoral junction. J Vasc Surg 2008; 48(4): 994–999.
21. Vignes JR, Dagain A, Guerin J, Liguoro D. A hypothesis of cerebral venous system regulation based on a study of the junction between the cortical bridging veins and the superior sagittal sinus. Laboratory investigation. J Neurosurg 2007; 107(6): 1205–1210.
22. Dagain A, Vignes JR, Dulou R, Dutertre G, Delmas JM, Liguoro D. Junction between the great cerebral vein and the straight sinus: an anatomical, immunohistochemical, and ultrastructural study on 25 human brain cadaveric dissections. Clin Anat 2008; 21(5): 389–397.
23. Doepp F, Paul F, Valdueza JM, Schmierer K, Schreiber SJ. No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. Ann Neurol 2010; 68(2): 173–183.
24. Lee BB, Bergan J, Głowiczki P, Laredo J, Loose DA, Zamboni P. Diagnosis and treatment of venous malformations Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP) – 2009. Int Angiol 2009; 28(6): 434–451.
25. Lee AB, Laredo J, Neville R. Embryological background of truncular venous malformation in the extracranial venous pathways as the cause of chronic cerebro spinal venous insufficiency. Int Angiol 2010; 29(2): 95–108.
26. Pasarella L, Schmid-Schonbein GW, Bergan J. An animal model of venous hypertension: the role of inflammation in venous valve failure. J Vasc Surg 2005; 41(2): 303–311.