

Kronična cerebrospinalna venska insuficienca in multipla skleroza – PRO

Chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) and multiple sclerosis – PRO

Miro Denislić

Nevrit d. o. o.,
Peričeva ulica 7,
1000 Ljubljana

**Korespondenca/
Correspondence:**
miro.denislic@gmail.com

Ključne besede:
multipla skleroza, venska
insuficienca, patogeneza,
zdravljenje

Key words:
multiple sclerosis,
venous insufficiency,
pathogenesis, treatment

Citirajte kot/Cite as:
Zdrav Vestn 2011;
80: 632–4

V zadnjem letu je vse več poročil, ki ponovno obujajo možnost, da gre pri nastanku in razvoju multiple skleroze (MS) morda za žilno etiologijo. Možnost, da venske spremembe vplivajo na avtoimunski proces pri MS, je zbudil veliko zanimanje laične javnosti, nevrologov in zdravnikov, ki jih zanima žilna patologija.

Francoski nevrolog J. M. Charcot je že leta 1866 opisal za MS značilne patohistološke spremembe, ki se kažejo s propadanjem mielinskih ovojníc in aksonov ter z zadebelitvijo malih žil.¹ Tudi kasneje so bili objavljeni članki, ki poudarjajo spremembe na stenah venul in nastanek žarišč demielinizacije ob venulah.^{2,3} Žarišča so pogosto razporejena zlasti periventrikularno, kjer je gostota venul velika. Z magnetnoresonančnim slikanjem (MR 7 tesla) so uspeli prikazati spremembe sten venul, ki so lahko posledica zgodnjega žilnega dogajanja, ki povzroči drobne krvavitve in vdor imunskih celic v osrednje živčevje.⁴ Tudi z magnetno venografijo so v vseh pregledanih periventrikularnih žariščih demielinizacije uspeli prikazati središčno veno.⁵ Opisane so značilne ultrazvočne spremembe zunajlobanjskih ven in najpogostejša mesta zožitev, ki povzročijo kronično možgansko-hrbtenjačno vensko insuficienco. V skupini bolnikov z MS so našli zožitev vene azygos v 86 %, zožitev ene ali obeh jugularnih ven

pa v 91 %. Zožitev vene azygos naj bi bila prisotna predvsem pri bolnikih s primarno napredujočo MS.⁶ Ultrazvočne spremembe na vratnih venah so našli tudi pri 25,9 % zdravih oseb in tudi pri bolnikih z drugimi nevrološkimi boleznimi (Parkinsonova bolezen, Alzheimerjeva bolezen). S posebno magnetnoresonančno tehniko so uspeli prikazati kopičenje železa v belini možganov, ki pomembno vpliva na prizadetost bolnikov. Pomanjkljiva venska drenaža vpliva na venski pretok in pritisk znotraj venskega sistema. Zaradi motene venske drenaže pa vdoro imunokompetetne celice v osrednje živčevje. Nastajajo prosti radikali in nastopi oksidativni stres.⁷

Menim, da je žilna etiologija nastanka MS **le pogojno** sprejemljiva, saj ne more razložiti vseh dejavnikov, povezanih z MS, kot so dednost, vpliv zemljepisne širine, večja pojavnost MS pri ženskah in drugo. Ali pa je na drugi strani mogoče z avtoimunskim dogajanjem razložiti prav vse dejavnike za razvoj MS? Mislim, da tudi ne.

Kljub pomislekom nevrologov sem sam pod vtisom sprememb, ki so prisotne na venah bolnikov in jih vidimo pri selektivni venografiji.

Ali so te spremembe res le anatomsko različica posameznikov? Morda.

Ali pa gre mogoče za spremembe, ki nastanejo z leti? Morda.

Zakaj jih potem najdemo že pri mladih osebah s komaj nekaj let trajajočo boleznijo? V naši skupini bolnikov smo našli spremembe na venah pri vseh, razen pri dveh.

Zakaj nastanejo nove zožitve na mestih, kjer jih pri prvi preiskavi nismo ugotovili?

Kakšne pa so zunajlobanjske vene pri zdravih osebah?

Ali lahko izboljšanja, ki trajajo še 9 mesecev po posegu, res lahko ocenimo kot učinek placeba?

Vse to so vprašanja, na katera bo v prihodnosti potrebno odgovoriti. Nikoli nisem trdil, da so spremembe na venah vzrok za razvoj MS. Zanesljivo so spremembe na venah pogostejše pri napredovali MS, kar smo predstavili tudi na kongresu v Bologni marca letos. Za natančno oceno pa so potrebne nadaljnje raziskave. Prav zato smo hkrati pričeli raziskovati širjenje zunajlobanjskih ven na Inštitutu za anatomijo ter na Inštitutu za histologijo in embriologijo MF v Ljubljani.

Sam menim, da je raziskovanje vpliva venskih sprememb pri MS, seveda ob soglasju etične komisije, smiselno, saj **brez raziskav ni mogoče odgovoriti** na zastavljena vprašanja.

Na začetku smo pozornost namenili predvsem **bolnikom, ki nimajo druge možnosti zdravljenja**. To so bolniki s sekundarno in primarno napredujočo MS brez kliničnih zagonov bolezni. Ker smo spremembe ugotovili tudi pri bolnikih z recidivno-remitentno obliko bolezni, je utemeljeno razmisliti tudi o posegih pri tej skupini bolnikov. Skupina zdravnikov v MC Medicor, ki sodeluje v raziskavi, tudi **vztraja, da bolniki, ki že prejemajo imunomodulacijska zdravila, tovrstno zdravljenje nadaljujejo**. Tako še naprej prejemajo priznana in vsaj delno učinkovita zdravila.

O domnevah glede kronične možgansko-hrbtenjačne venske insuficience pa imajo številni nevrologi, tako domači kot tudi tuji (pa tudi mednarodna nevrološka združenja), določene pomisleke, mnogi pa jih celo zavračajo.⁸⁻¹⁰ Poudarjajo, da so potrebne načrtovane raziskave, s katerimi bomo lahko potrdili ali ovrgli domnevo o vplivu in nastanku venskih sprememb na zunajlobanjskih venah pri bolnikih z MS. Z raziskovanjem želimo ugotoviti prav to. Veseli smo, da skupina nevrologov z Nevro-

loške klinike to področje želi raziskovati. Na bližajoči se najpomembnejši sestanek o MS (ECTRIMS) so na program uvrstili tudi obravnavo venskih motenj. Brez raziskav namreč ni napredka. Koliko raziskav poteka na področju uvajanja novih zdravil? Ali bi prišlo do napredka pri zdravljenju številnih bolezni brez raziskav? Številne raziskave na mnogih področjih potekajo več let, na koncu pa jih morda prekinemo zaradi vprašljivih učinkov. Ali tem raziskovalcem to njihovi kolegi očitajo? Mednarodno združenje navaja, da je poseg širitve ven **drag in lahko nevaren**. Vendar pa so stroški, povezani z angioplastiko, zanemarljivi v primerjavi z dolgoletnim zdravljenjem z zdravili, ki pa je le delno uspešno.

Naše vodilo je, da bolnikov ne izpostavimo nevarnostim oziroma jim ne škodimo. V raziskavo so vključeni bolniki, ki so se za sodelovanje odločili prostovoljno ter po natančni pojasnitvi načrtovanih posegov in možnih zapletih, ki so objavljeni v literaturi. Večina nasprotovanj temelji na razhajanjih glede obstoja sprememb venskega sistema, (ne)ugotovljenih z ultrazvočno preiskavo.^{6,11} V osebnih razgovorih z »nasprotniki« venskih sprememb pri MS nam ti niso znali pojasniti, kako je mogoče, da hudih zožitev vratnih ven, tudi če so le anatomska različica, ni mogoče videti z ultrazvočno preiskavo. So omenjena razhajanja dovolj močan argument, da z raziskovanjem prenehamo? Zdi se, da je diagnosticiranje tovrstnih žilnih sprememb še pomanjkljivo in zahteva dodatne, izboljšane metode za njihovo prepoznavanje.

Selektivno venografijo opisujejo kot preiskavo, ki je **nevarna**, kar potrjujejo z navajanjem redkih zapletov ob uporabi opornic v zgornji votli veni. Prav te zaplete najpogostejše citirani prispevek, ki nasprotuje posegom širjenja vratnih ven, še posebej poudarja.⁸ **Poudariti pa moramo, da v tem prispevku ni šlo za bolnike z MS.**^{12,13} Je podatek izpuščen namenoma ali le slučajno, naj bralec presodi sam. Poznamo dva primera resnih zapletov, ki jih navajajo raziskovalci s klinike Stanford: en bolnik je umrl zaradi možganske krvavitve, ki je bila **posledica** antikoagulantnega zdravljenja, pri drugem bolniku pa je prišlo do zdrsa opornice v srce, kar je zahtevalo operativni poseg na srcu. Poljski avtorji pri posegih na 331 bolnikih niso opisali

resnejšega zapleta, razen tromboze opornice pri hipoplastični veni, ki pa ni pustila kliničnih posledic.¹⁴ Ob tem se sprašujemo, ali sta koronarografija z vstavljanjem žilnih opornic in širjenje vratnih arterij popolnoma nenevarni žilni preiskavi? Nevarnost selektivne venografije je primerljiva z drugimi invazivnimi žilnimi preiskavami. Ali je zdravljenje bolnikov z MS z zdravili res povsem nenevarno? **Ali pri tem pozabljammo na smrtne primere in hudo nevrolško prizadetost** po progresivni multifokalni encefalopatiji, ki je nastopila kot posledica zdravljenja z monoklonskimi protitelesi?¹⁵ Na spletni strani lahko najdemo poročila o 20 smrtnih primerih in več kot 100 primerih bolnikov s PML. Zdravilo je sicer nedvomno učinkovito in preprečuje napredovanje stopnje prizadetosti, vendar je prav, da se tudi pri tej obliki zdravljenja zavedamo možnosti zapletov, ki jih to lahko prinaša.

Pri bolnikih z napredovalo obliko bolezni prvi rezultati kažejo pomembno **izboljšanje kakovosti** življenja. Smo lahko zadovoljni z izboljšanjem le kakovosti življenja teh bolnikov? Osebo sem zadovoljen, pa tudi moji sodelavci v skupini so enakega mnenja. Podpiram raziskavo, ker vem, da je zdravljenje z imunomodulacijskimi zdravili le delno uspešno in poznam tudi neželene učinke, ki lahko nastopijo ob tovrstnem zdravljenju. Zato smo dolžni iskati nove poti. Morda pa se nam ponuja možnost **dopolnilnega zdravljenja**.

Zanimanje za rezultate skupine raziskovalcev v MC Medicor kažejo številna povabila iz tujine in uspešne predstavitve na simpozijih.

Imamo srce in znanje, zavedamo pa se tudi svetosti življenja in meja zdravniške zmogljivosti. Raziskava poteka v visoko usposobljeni ustanovi ob sodelovanju vrhunskih domačih in tujih strokovnjakov. Kolegi, ki sodelujejo v raziskavi, opravljajo delo v svojem prostem času, ob koncih tedna ter med dopustom. Zakaj naj bi torej z raziskovanjem prenehali, čeprav smo/bomo pri določeni skupini bolnikov dosegli **le boljše kakovost življenja**, kot pravijo nekateri kolegi!?!

Pri presojanju smiselnosti tovrstnega raziskovanja pa ni zanemarljivo dejstvo, da **raziskav ne podpirajo farmacevtski proizvajalci**.

Zaključim naj z izjavo pomembnega bazičnega raziskovalca na področju MS, ki je na moje vprašanje, kaj on misli o spremembah ven pri MS, odgovoril: **»Ne vem, potrebne so raziskave.«**

Literatura

1. Clanet M, Jean-Martin Charcot. 1825 to 1893. *Int MS J* 2008; 15: 59–61.
2. Putnam TJ. *Arch Neurol Psychiatry* 1935; 33: 929–40.
3. Fog T. The topography of plaques in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1965; 15: 1–161.
4. Yulin Ge, Zohrabian VM, Grossman RI. Seven-Tesla magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2008; 65: 812–16.
5. Tan L, van Schijndel RA, Pouwels PJW, Marianne AA, van Walderveen A, Reichenbach JR, et al. MR venography of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1039–42.
6. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Tacconi G Dall'Ara S, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 392–9.
7. Zivadinov R, Schirda C, Dwyer MG, Haacke ME, Weinstock-Guttman B, Menegatti E, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: a pilot case-control study. *Int Angiol* 2010; 29: 158–74.
8. Khan O, Filippi M, Freedman MS, Barkhof F, Dore-Duffy P, Lassman H, et al. Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency and Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67: 286–90.
9. Khan O, Tselis A. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: science or science fiction? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 355.
10. Mayer CA, Pfeilschifter W, Lorenz MW, Nedelmann M, Bechmann I, Steinmetz H, et al. The perfect crime? CCSVI not leaving a trace in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 436–40.
11. Doepp F, Paul F, Valdueza JM, Schmierer K, Schreiber SJ. No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68: 173–83.
12. Taylor JD, Lehman ED, Belli AM, Nicholson AA, Kessel D, Robertson IR. Strategies for the management of SCV migration into the right atrium. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 1003–9.
13. Kappert U, Schulz CG, Waldow T, Tugtekin SM, Alexiou C, Matschke K. Perforation of the ascending aorta: a late complication of superior vena cava stenting. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54: 63–5.
14. Ludyga T, Kazibudski M, Simka M, Hartel M, Swierad M, Piegza J, et al. Endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency: is the procedure safe? *Phlebology* 2010; 25: 286–295.
15. Tornatore C, Clifford DB. Clinical vigilance for progressive multifocal leukoencephalopathy in the context of natalizumab use. *Mult Scler* 2009; 15: 16–25.