

Kronična cerebrospinalna venska insuficienca in multipla skleroza – CONTRA

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

Uroš Rot

Center za multiplo sklerozo, Klinični oddelek za bolezni živčevja, SPS Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center

Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Uroš Rot, dr. med.
Center za multiplo sklerozo
Klinični oddelek za bolezni živčevja
SPS Nevrološka klinika
Univerzitetni klinični Center, Zaloška 2
1525 Ljubljana
e-naslov: uros.rot@guest.arnes.si

Ključne besede:

multipla skleroza, venska insuficienca, patogeneza, zdravljenje

Key words:

multiple sclerosis, venous insufficiency, pathogenesis, treatment

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011;
80: 635–640

Multipla skleroza (MS) je kronična vnetna, domnevno avtoimunska demielinizacijska bolezen, v kasnejših obdobjih pa tudi degenerativna bolezen osrednjega živčevja. MS se pojavlja v zmernem podnebnem pasu in je najpogostejši vzrok invalidnosti pri mladih ljudeh. Ženske zbolijo približno trikrat pogostejše kot moški. Vzroka bolezni ne poznamo, vemo pa, da na pojavnost MS vplivajo dejavniki okolja in dednost. Med okoljskimi dejavniki tveganja za MS so najpomembnejši pomanjkanje vitamina D, okužba z virusom Epstein-Barr in kajenje. Da na nastanek MS pomembno vplivajo tudi dedni dejavniki, dokazujejo raziskave o pojavnosti MS v družinah. V Sloveniji je tveganje za pojav MS 0,1 % in se poveča na približno 5 % pri sorodnikih bolnikov v prvem kolenu ter celo na 30 % pri enojajčnih dvojčkih. Že precej časa je znano, da je tveganje za MS večje pri nosilcih alela HLA DR2.¹

Pred kratkim je strokovno in laično javnost presenetila raziskava Zambonija in sodelavcev, ki so našli zožitve vratnih in znotrajlobanjskih ven pri bolnikih z MS. V študiji so bolnikom z MS in kontrolnim preiskovancem s skozilobanjsko (transkranialno) in z zunajlobanjsko dopplersko ultrazvočno preiskavo in kasneje še s selektivno venografijo pregledali jugularni veni in veno

azygos. Zožitve ven so ugotovili pri vseh bolnikih z MS in pri nobenem kontrolnem preiskovancu. Kombinacija obeh preiskovalnih metod je prikazala izjemni 100-odstotno občutljivost in 100-odstotno specifičnost za diagnozo MS. Avtorji so predpostavili, da razvojne anomalije vratnih ven povzročajo zastajanje krvi v možganih in hrbtenjači ter posledično prehajanje krvi v parenhim osrednjega živčevja s kopičenjem železa, ki naj bi sprožilo intenzivni vnetni odziv ter tvorbo plakov MS. Pojav so poimenovali kronična cerebrospinalna venska insuficienca (CCSVI).²

Raziskavi je sledila interventna študija, v kateri so 65 bolnikom z MS z balonsko angioplastiko »razširili vene«, kar so avtorji poimenovali »osvobodilno zdravljenje«.³ Novica o novi hipotezi glede nastanka MS in učinkoviti metodi zdravljenja je, razumljivo, hitro prišla v javnost. Navdušeni bolniki so v ambulantah za MS pričeli zahtevati, da jih napotijo na diagnostični pregled venskega žilja ter na posege, ki so jih hitro pričeli izvajati (zunaj obsega kliničnih raziskav) v komercialnih centrih v Italiji, Bolgariji, Srbiji in na Poljskem. V Sloveniji so maja 2010 pričeli s klinično raziskavo v zasebnem centru Medicor, ki so jo bolniki pozdravili z zadovoljstvom, v strokovnih krogih pa je zbudila precej pomislekov.

Večina strokovnjakov za MS je namreč skeptična do ugotovitev in hipotez Zambonija in sodelavcev. V prispevku navajam splošne medicinske zadržke ter tolmačim rezultate raziskav Zambonijeve skupine in raziskav, ki so ji sledile. Na koncu obravnavam tudi temeljne pomanjkljivosti študije, ki jo izvajajo v centru Medicor.

Ugotovitev Zambonija in sodelavcev je v precejšnjem neskladju z dosedanjim razumevanjem patogeneze MS. Dolžnost raziskovalcev in kliničnih nevrologov je seveda kritično analiziranje nove informacije v luči dosedanjega znanja o nevroloških boleznih in MS.

Odločilni dejavnik v patogenezi MS naj bi bila po Zambonijevem mnenju motnja v venski drenaži osrednjega živčevja. Znano je, da lahko pri zapori venskih poti pričakujemo dva temeljna tipa nevroloških bolezni. Prvi tip bolezni je venski infarkt, ki najpogosteje nastane zaradi tromboze venskih sinusov. Klinična slika bolezni je pogosto težka in se kaže s hudim glavobolom, z motnjami zavesti in žariščnimi nevrološkimi izpadi. Drugi tip bolezni, ki je včasih povezan z motnjami v venskem odtoku, je sindrom idiopatske znotrajlobanjske hipertenzije. Bolezen se izraža s hudim in z napredujočim glavobolom, bruhanjem, motnjami vida in drugimi simptomi povišanega znotrajlobanjskega tlaka. Simptomi idiopatske znotrajlobanjske hipertenzije napredujejo; če jih ne zdravimo, povzročijo celo slepoto.

Za oba tipa bolezni je značilen glavobol, ki ga pri MS srečujemo zelo redko. Pri MS prav tako ne ugotavljamo primerov hemoragične ali ishemične kapi, simptome povišanega znotrajlobanjskega tlaka pa le izjemoma, in sicer pri t. i. tumorski obliki MS.

Običajnega poteka MS z zagoni in izboljšanjem nevroloških sindromov, ki po nekaj letih preidejo v napredujočo fazo bolezni (pri približno 85 % bolnikov z MS), torej z dosedanjim poznavanjem bolezenskih procesov še ne znamo povezati z zaporo venskih poti (CCSVI).

Kopičenje železa, ki naj bi igralo pomembno vlogo pri povezanosti med CCSVI in MS, je prisotno pri pogostih degenerativnih boleznih osrednjega živčevja, kot sta Alzheimerjeva in Parkinsonova bolezen.

Da bi bilo pri teh boleznih prisotno tudi večje tveganje za MS, ne opažamo, prav tako tudi ne ugotavljamo povečanega tveganja za Alzheimerjevo in Parkinsonovo bolezen pri bolnikih z MS.⁴

MS se skoraj trikrat pogosteje pojavlja pri ženskah kot pri moških, kar velja tudi nekatere druge sistemske avtoimunske bolezni. Le zakaj naj bi bile motnje v venskem odtoku bistveno pogostejše pri ženskah? Do danes nimamo nobenih dokazov o morebitni povezanosti med vensko stazo in patogenezo pogostih sistemskih bolezni, npr. sistemskega lupusa in revmatoidnega artritis.⁴

Kot sem omenil na primeru idiopatske znotrajlobanjske hipertenzije, motnje v venskem odtoku povzročajo napredujoče nevrološke težave, ki so z leti lahko le hujše, v populaciji pa vse bolj pogoste. V praksi se MS po 50. letu starosti pojavi zelo redko.

Prisotnost polimorfizma alela HLA-DR2 poveča tveganje za nastanek MS, kar povežemo z aktiviranim T-celičnim imunskim odzivom. Doslej nimamo nobenih podatkov o tem, da bi izraženost omenjenega alela vplivala na bolezni ven.⁴

Le kako naj povežemo dobro opredeljene okoljske dejavnike tveganja za nastanek MS, ki sem jih omenil v uvodu, s CCSVI? Pa z domnevnimi epidemijami MS na Ferskih in Shetlandskih otokih? In z migracijskim študijami, ki so pokazale, da oseba, ki se preseli z območja z visokim tveganjem za MS na območje z nizkim tveganjem (in obratno) pred 15. letom starosti privzame tveganje za pojav bolezni novega okolja?

Blažja motnja v venskem odtoku z venskimi zastojem lahko poveča prehajanje vnetnih celic v osrednje živčevje in okrepi vnetje. Če bi imele motnje v venski drenaži pomembno vlogo v etiologiji MS, bi morale patološke študije z naraščanjem starosti in daljšim trajanjem bolezni pokazati izrazitejša vnetna spremembe. Zadnje raziskave pa kažejo drugače! V poznem obdobju MS vnetje praktično izzveni do stopnje, ki jo vidimo pri kontrolnih preiskovancih.⁴

Eden od pomembnih zgodnjih simptomov MS je optični nevritis, po drugi strani pa MS ni povezana z retinopatijo zaradi venskega zastoja. Mar ne bi retinopatije zaradi

venskega zastoja pričakovali prav pri bolnikih z zožitvami znotrajlobanjskih in vratnih ven? Povečan znotrajlobanjski venski tlak opazamo tudi pri trombozi venskih sinusov in idiopatski znotrajlobanjski hipertenziji pa tudi pri pljučni hipertenziji in kronični obstruktivni pljučni bolezni. Nobenih dokazov nimamo, da bi bilo tveganje za MS večje pri omenjenih boleznih.⁴

Radikalna operacija na vratu, ki je včasih potrebna pri tumorjih glave in vratu, obsega odstranitev tumorskega tkiva, bezgavk in jugularnih ven. V literaturi ne opisujejo niti enega primera, da bi se MS pojavila po radikalni operaciji na vratu, čeprav so prvi postopek opisali že leta 1906.⁴

Zgoraj navedena dejstva o razumevanju nevroloških bolezni in dosedanje znanje o MS močno nasprotujejo prepričanju, da CCSVI igra pomembno vzročno vlogo v etiologiji in patogenezi MS. To seveda ne izključuje možnosti, da gre za novo in revolucionarno odkritje.

Ali obstajajo metodološke pomanjkljivosti raziskav, ki so jih predstavili Zamboni in sodelavci, in kaj so pokazali rezultati študij, ki so sledile Zambonijevi?

Zamboni in sodelavci so v raziskavo vključili 65 bolnikov z MS in 235 kontrolnih preiskovancev, pri katerih so s skozi-lobanjsko (transkranialno) in zunajlobanjsko (ekstrakranialno) dopplersko ultrazvočno preiskavo pregledali jugularni veni in veni azygos. Za pozitiven dokaz motnje v venskem obtoku so morali bolniki izpolnjevati najmanj dve od petih ultrazvočnih meril, ki so jih potrdili z vsaj 50-odstotnim zmanjšanjem svetline ven na izvidih selektivne venografije.² S kombinacijo ultrazvočnih meril in venografije so avtorji ugotovili prisotnost CCSVI pri vseh bolnikih z MS in pri nobenem kontrolnem preiskovancu, kar predstavlja 100-odstotno občutljivost in 100-odstotno specifičnost ter pozitivno in negativno napovedno vrednost za CCSVI pri MS.²

V raziskavah v medicini so podobni rezultati praktično nemogoči, zato je strokovna javnost z nestrpnostjo čakala rezultate dodatnih raziskav, ki pa so precej drugačni. V raziskavo Živadinova in sodelavcev, v kateri so uporabili enako kombinacijo preiskovalnih metod in enaka diagnostična merila,

so vključili 500 bolnikov. Značke CCSVI so ugotovili pri 25 % zdravih preiskovancev, pri 45 % bolnikov z drugimi nevrološkimi boleznimi in pri 62 % bolnikov z MS.⁵

Zelo velike razlike v rezultatih obeh študij so posledica metodoloških in tehničnih razlogov. Standardnih meril za opredelitev normalnih ultrazvočnih parametrov venskega žilja zaenkrat ni. Vedeti pa moramo, da je ultrazvočno merjenje pretoka skozi globoke znotrajlobanjske vene in vene na vratu že samo po sebi težavno. Na izjemne rezultate v Zambonijevi raziskavi je zanesljivo vplivala tudi nezadostna »oslepitev« preiskovalcev.

Rezultati študij, v katerih ugotavljajo prisotnost sprememb na venah pri bolnikih z MS, prihajajo tudi od drugod. V raziskavi Sundstroema in sodelavcev so za oceno pretoka uporabili fazno kontrastno magnetno-rezonančno slikanje in kontrastno MR-angiografijo. V študijo so vključili 21 bolnikov z recidivno-remitentno MS in 20 zdravih kontrolnih preiskovancev. Le pri 3 bolnikih z MS so ugotovili zožitve na notranjih jugularnih venah.⁶ Omenjeni trije preiskovanci so imeli tudi zmanjšan venski pretok, določen s faznokontrastnim magnetno-rezonančnim slikanjem.

Doepp in sodelavci so motnje v venskemu pretoku raziskovali z zunaj- in skozi-lobanjsko dopplersko ultrazvočno preiskavo. V študijo so vključili 65 bolnikov z MS in 20 zdravih preiskovancev. Nihče od bolnikov z MS ni izpolnjeval Zambonijevih meril za CCSVI.⁷ Krogias in sodelavci so v raziskavo vključili 10 bolnikov z MS in 7 kontrolnih preiskovancev, 2 zdrava preiskovanca, 2 preiskovanca s tranzitorno globalno amnezijo, enega z migreno in dva s somatizacijsko motnjo ter jih pregledali z zunaj- in skozi-lobanjsko dopplersko preiskavo. Zambonijeva merila za CCSVI je izpolnjevalo le 20 % bolnikov z MS.⁸

Rezultati dodatnih raziskav torej še zdaleč ne pokažejo tako visoke prisotnosti motenj v venskem obtoku pri bolnikih z MS kot Zambonijeva raziskava.

Zamboni in sodelavci predpostavljajo, da imajo zožitve na vratnih venah pomembno vlogo v etiologiji MS. Če naj bi omenjena predpostavka držala, bi morali imeti spre-

membe na venah že bolniki v najzgodnejših obdobjih MS in bolniki s klinično izoliranim sindromom (CIS). Yamout in sodelavci so v raziskavo vključili bolnike v različnih obdobjih MS. Selektivno vensko angiografijo so opravili pri 42 bolnikih z MS, pri 29 bolnikih z zgodnjo MS 11 bolnikih s CIS, pri 18 bolnikih z recidivno-remitentno MS (s trajanjem bolezni manj kot 5 let) in pri 13 bolnikih z MS, ki imajo bolezen že več kot 10 let. Zožitve vratnih ven so ugotovili le pri 1 bolniku s CIS, pri 6 bolnikih (33 %) z zgodnjo recidivno-remitentno MS in kar pri 12 bolnikih (92 %) s pozno MS.⁹ Avtorji so zaključili, da zožitve vratnih ven zelo verjetno niso povezane z etiologijo MS, saj so spremembe v najzgodnejših obdobjih MS našli pri majhnem številu preiskovancev.

Spremembe na venah v najzgodnejšem obdobju MS so raziskali tudi Baracchini in sodelavci iz Padove.¹⁰ V raziskavo so vključili 50 bolnikov s CIS. Spremembe, ugotovljene z dopplersko ultrazvočno preiskavo venskega žilja, so našli pri 26 bolnikih s CIS (52 %), pa tudi pri 32 % zdravih preiskovancev in pri kar 68 % bolnikov s tranzitorno globalno amnezijo.¹⁰ Le 8 bolnikov s CIS (16 %) je izpolnjevalo Zambonijeva ultrazvočna merila za CCSVI, pri 7 pa so opravili venografijo, ustrezno stopnjo zožitve našli le pri enem bolniku. Rezultati Barrachinijeve raziskave torej prav tako ne potrjujejo povezave med spremembami na venah in etiologijo MS.

Tudi študija Weinstock-Guttmanove in sodelavcev je potrdila, da so spremembe na venah pogostejše pri bolnikih z napredovalo MS in s hujšo prizadetostjo zaradi bolezni.¹¹

Zožitve ven naj bi povzročile zastoj venske krvi v možganih, prehajanje krvnih celic v osrednje živčevje ter odlaganje in kopičenje železa, ki naj bi sprožilo intenziven vnetni odziv ter tvorbo plakov MS.² Znano je, da prisotnost železa v osrednjem živčevju spodbudi intratekalno sintezo feritina, ki ga zato lahko uporabljamo kot biološki označevalec kopičenja železa. V nizozemski študiji so določili koncentracijo feritina v likvorju pri zdravih preiskovancih ($n = 1071$), bolnikih z MS ($n = 51$) in pri bolnikih z drugimi nevrološkiimi boleznimi ($n = 286$). Patološke koncentracije feritina so našli pri 4 % zdra-

vih preiskovancev, pri 10–23 % bolnikov z MS (odvisno od tipa in stadija bolezni) ter, pričakovano, pri 91 % bolnikov s superficialno siderozo in pri več kot 70 % bolnikov s subarahnoidno krvavitvijo.¹² Omenjeni rezultati ne podpirajo domneve o pomembni vlogi kopičenja železa zaradi CCSVI v etiologiji MS.

Rezultati raziskav kažejo, da so zožitve vratnih ven povezane s trajanjem MS, zato bolj verjetno predstavljajo spremljajoči dejavnik bolezni, kot pa dejavnik, pomemben v etiologiji MS. Ker ga srečujemo tudi pri drugih kroničnih nevroloških boleznih in pri zdravih preiskovancih, Yamout in sodelavci sumijo na povezavo med spremembami na venah in kronično nevrološko boleznijo ali celo normalnim staranjem. Predpostavljajo, da atrofijo možganov pri kroničnih degenerativnih nevroloških boleznih, kar MS v napredujevali fazi je, spremlja propad ožilja z zmanjšano vensko drenažo.⁹

Kakšni pa so rezultati interventnih raziskav? Zamboni in sodelavci so za širjenje venskih zožitev uporabljali metodo balonske širitve. V raziskavo so vključili 65 bolnikov z MS, 35 bolnikov z recidivno-remitentno MS, 20 bolnikov s sekundarno napredujočo MS in 10 bolnikov s primarno napredujočo MS; opazovali so jih 18 mesecev.³ Ugotovili so, da so se pri bolnikih z recidivno-remitentno MS klinični in radiološki parametri izboljšali. Slednji so imeli manj zagonov in manj aktivnih sprememb, ugotovljenih z MR glave, kot pred ukrepom, pa tudi boljšo kakovost življenja. Pri bolnikih z napreduvalimi oblikami MS izboljšanja niso opazili. Pri skoraj 50 % bolnikov z zožitvijo jugularne vene je po posegu prišlo do ponovne zožitve.³ Na podlagi rezultatov so avtorji zaključili, da bi bila potrebna še randomizirana in kontrolirana raziskava.

Rezultate omenjene raziskave je težko objektivno ovrednotiti, saj je vključevala majhno število bolnikov z različnimi oblikami MS, brez kontrolnih preiskovancev in z ne povsem jasnim diagnostičnim protokolom MR. Nekateri bolniki so med raziskavo celo nadaljevali z imunomodulatornim zdravljenjem, kar dodatno onemogoča ustrezno tolmačenje rezultatov.

Trenutno v ZDA (Buffalo) poteka raziskava EVTMS Živadinova in sodelavcev, ki vključuje 15 bolnikov z MS in s CCSVI. Osem bolnikov so randomizirali v skupino s takojšnjo balonsko angioplastiko, pri 7 pa so poseg odložili za 6 mesecev. Po enem letu sledenja avtorji niso opazili resnih stranskih učinkov posega. Statistično značilnih razlik v številu zagonov bolezni ali izvidih MR niso ugotovili. Pri približno 30 % bolnikov z zožitvijo jugularnih ven je po posegu prišlo do ponovnih zožitev, ki jih avtorji po posegih na venah azygos niso opazili.¹³

Od interventnih raziskav velja omeniti še raziskavo, ki so jo opravili v Stanfordu. Zožitve ven so poizkusili razširiti z vstavitvijo žilne opornice, a so raziskavo prekinili, ker je eden od bolnikov umrl zaradi možganske krvavitve, drugi pa je potreboval obsežno operacijo na srcu zaradi zdrsa žilne opornice v srčne votline. Simka in sodelavci so v zasebnem centru v Katowicach opravili 587 endovaskularnih posegov, med drugim 173 vstavitev žilnih opornic. Med pomembnimi stranskimi učinki so pri dveh bolnikih opazili asimptomatsko trombozo na mestu vstavitve žilne opornice v jugularno veno, pri dveh bolnikih pooperacijsko psevdonevrizmo v dimljah, pri enem bolniku pa je bil potreben operacijski poseg na femoralni veni zaradi odstranitve angioplastičnega balona.¹⁴

Rezultati interventnih raziskav zaenkrat kažejo, da je balonska angioplastika manj nevarna metoda s sicer visokim tveganjem ponovnih zožitev po posegih, posebej na jugularnih venah, vstavitev žilnih opornic pa je bolj tvegan postopek, ki lahko povzroči resne zaplete. Zadovoljivih dokazov o vplivu ukrepov na potek MS zaenkrat ni!

Seveda so rezultate omenjenih raziskav natančno proučili tudi mednarodno uveljavljeni strokovnjaki za MS. Vodilni eksperti treh evropskih nevroloških združenj (Evropskega nevrološkega združenja (ENS), Zveze evropskih nevroloških združenj (EFNS) in Evropskega odbora za zdravljenje in raziskovanje multiple skleroze (ECTRIMS)) so v skupnem poročilu jasno zapisali, da dosežani rezultati ne kažejo, da bi CCSVI imela pomembno vlogo v patogenezi MS. Opozarjajo na visoko tveganje interventnih posegov

in jih odsvetujejo zaradi nedokazane učinkovitosti.¹⁵ Poročilo je povsem v skladu tudi s priporočilom Mednarodnega združenja za multiplo sklerozo.¹⁶

Interventne raziskave so se maja letos lotili tudi zdravniki v našem znanem zasebnem centru. Natančnega protokola raziskave sicer ne poznam, zato študije ne morem celovito tolmačiti. Ker raziskava zelo odmeva v laični javnosti, bi želel podati svoje mnenje o nekaterih znanih dejstvih. V raziskavo v okviru centra Medicor naj bi vključili 100 bolnikov z napredujočo obliko MS in jih spremljali vsaj 1 leto. Raziskava je odprtega tipa in ne vključuje kontrolne skupine. Bolnike vodi in ocenjuje le en nevrolog. Rezultati interventne raziskave Zambonija in sodelavcev so bili objavljeni lansko leto, o CCSVI pa se je veliko govorilo že na kongresu Ameriške akademije za nevrologijo aprila lani v Torontu. Avtorji raziskave so tako morali vedeti, da je v tem trenutku edini sprejemljiv način izvedbe raziskave randomizirana, kontrolirana in slepa študija. Raziskava odprtega tipa, kakršna poteka v centru Medicor, žal ne more bistveno prispevati k dodatnemu znanju na tem področju. Poskus izvedbe terapevtske raziskave pri bolnikih z napredujočimi oblikami MS je sicer hvalevreden, vendar pa so avtorji, kot je razvidno tudi iz prispevka, ki so ga predstavili na mednarodnem kongresu v Ljubljani, opravili posege tudi pri bolnikih z recidivno-remitentno MS z blago prizadetostjo.¹⁷ Terapevtski pristop pri bolnikih z recidivno-remitentno MS je povsem drugačen kot pri bolnikih s kronično napredujočo MS. V interventne raziskave zato ne vključujemo bolnikov z različnimi oblikami MS.

Značilnost MS so precejšnja nihanja v klinični sliki bolezni. Pri bolnikih opazamo zagone bolezni z izboljšanji in tudi dnevna nihanja, ki so odvisna od telesnih naporov in telesne temperature. Značilnost MS so tudi objektivnemu opazovalcu manj vidni simptomi, kot so utrujenost, motnje v razpoloženju, bolečine in senzorni simptomi. Zaradi omenjenih kliničnih značilnosti bolezni lahko učinkovitost različnih ukrepov, kot so zdravljenje z zdravili ali s posegom, ocenimo šele po daljšem obdobju sledenja. Zlati standard je 2-letno spremljanje prei-

skovancev, kar še posebej velja za bolnike z napredujočo obliko MS. Poročanje o uspešnosti zdravljenja 1–3 mesece po posegu, kar so storili kolegi iz centra Medicor, je neprofesionalno. Pri tem velja tudi, da rezultatov raziskav običajno ne predstavljamo v javnih občilih, temveč na strokovnih konferencah in v člankih v revijah z recenzijo. Razkrievanje identitete bolnikov, ki so sodelovali v študiji, in skupna fotografiranje za popularne revije ter komercialne televizije so seveda etično povsem nesprejemljiva.

Dosedanje znanje o bolezenskih procesih in MS ter rezultati raziskav, ki so sledili študiji Zambonija in sodelavcev, torej ne podpirajo pomembnosti CCSVI v etiologiji MS. Venske zožitve očitno so prisotne pri nekaterih bolnikih v kasnejših obdobjih MS, vendar zaradi različnih rezultatov raziskav in različnih uporabljenih preiskovalnih metod natančna prevalenca še ni znana. Zanesljivo pa spremembe niso specifične za MS, saj jih ugotavljamo tudi pri zdravih preiskovanih in pri bolnikih z drugimi nevrološkimi boleznimi, pri nekaterih (npr. pri tranzitorni globalni amneziji) celo pogostejše kot pri MS. Zaradi omenjenih dejstev je strokovna javnost do ugotovitev zadržana. Posege na venah v sklopu medicinskega turizma, ki se je razmahnil v lanskem in letošnjem letu, strokovnjaki za MS odsvetujemo. Ta hip so na mestu dodatne prevalenčne raziskave, patološke raziskave in študije, s katerimi želimo primerjati občutljivost in specifičnost posameznih preiskovalnih metod. Jasne informacije o učinkovitosti posegov na venah lahko dobimo le z randomizirano, dvojno slepo raziskavo na večji in enotni skupini bolnikov z MS. Strokovna javnost je prepričana, da je potrebno več pozornosti nameniti študijam, s katerimi bomo skušali opredeliti prisotnost sprememb na venah pri bolnikih z različnimi nevrološkimi boleznimi.

Literatura

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502–1517.
2. 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: 392–399.

3. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Giancesini S, Bartolomei I, et al. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2009; 50: 1348–1358. e1–3.
4. Khan O, Filippi M, Freedman MS, Barkhof F, Dore-Duffy P, Lassmann H, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67: 286–290.
5. Zivadinov R, Marr K, Ramanathan M, Zamboni P, Benedict RRHB, Cutter G, et al. Combined transcranial and extracranial venous doppler evaluation (CTEVD STUDY). Description of the design and interim results of epidemiological study of the prevalence of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS and related diseases. *Neurology* 2010; 74: A545.
6. Sundstroem P, Wahlin 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: 255–259.
7. Doepp F, Friedmann P, Valdueza JM, Schmierer K, Schreiber SJ. No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68: 173–183.
8. Krogias C, Schroeder A, Wiendl H, Hohlfeld R, Gold R. "Chronische zerebrospinale venöse Insuffizienz" and Multiple Sklerose. Kritische Analyse und erste Untersuchungen an einem unselektierten MS-Kollektiv. *Nervenarzt* 2010; 81: 740–746.
9. Yamout B, Herlopian A, Issa Z, Habib RH, Fawaz A, Salame J, et al. Extracranial venous stenosis is unlikely cause of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 1341–1348.
10. Barrachini C, Perini P, Calabrese M, Causin F, Farina F, Rinaldi F, et al. No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency in clinically isolated syndrome -suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: S24.
11. Weinstock-Guttman B, Cutter G, Marr D, Hohnacki D, Ramanathan M, Benedict RHB, et al. Clinical correlates of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: S224.
12. Worthington V, Killestein J, Eikelenboom MJ, Teunissen CE, Barkhof F, Polman CH, et al. Normal CSF ferritin levels in MS suggest against etiologic role of chronic venous insufficiency. *Neurology* 2010; 75: 1617–1622.
13. Zamboni P, Galeotti R, Weinstock-Guttman B, Cutter G, Menegatti E, Malagoni AM, et al. Endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis. A longitudinal pilot study. *Mult Scler* 2010; 16: S171–S172.
14. Simka M, Ludyga T, Kazibudzki M, Hartel M, Swierad M, Piegza J, et al. Safety and complications related to endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2010; 16: S323.
15. Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency (CCSVI) in Multiple Sclerosis: from the big idea to the perfect crime? Dosegljivo na: http://www.efns.org/uploads/media/CCSVI_in_MS_EC-TRIMS_EFNS_ENS_02.pdf.
16. World of MS Research CCSVI MSIF statement. Dosegljivo na: http://www.msif.org/en/research/msif_on_ccsvi.html
17. Denišlić M, Milošević Z, Zorc M. Cerebrospinal venous outflow and eye movements. In: Breclj J, Zidar J, eds. Symposium on electrophysiology of vision and on eye movements with the 26th Janez Faganel memorial lecture. Proceedings; Sep 17–18 2010; Ljubljana, Slovenia.