

Czy zaburzenia krążenia żylnego mogą odgrywać rolę w patogenezie stwardnienia rozsianego?

Beata Zakrzewska-Pniewska

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med.
Beata Zakrzewska-Pniewska
Katedra i Klinika Neurologii
Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a
e-mail:
beata.zakrzewska-pniewska@
wum.edu.pl

Neurologia po Dyplomie 2010;
5 (5): 19-22

Wprowadzenie

Od niespełna dwóch lat wiele kontrowersji w świecie naukowym, jak również w środowisku mediów oraz wśród samych chorych ze stwardnieniem rozsianym (SM), budzi nieoczekiwane odkrycie profesora Paolo Zamboniego z Ferrary oraz jego współpracowników. Ci włoscy badacze sformułowali śmiałą hipotezę, w myśl której u podstaw etiopatogenezy SM leży przewlekła niewydolność krążenia w mózgowo-rdzeniowym układzie żylnym (chronic cerebrospinal venous insufficiency, CCSVI).^{1,2} Jak narodziła się ta nowa teoria? Jakie dowody naukowe za nią przemawiają, a jakie jej przeczą? Czy to odkrycie zasługuje na miano rewolucyjnego? Na te pytania spróbowano odpowiedzieć w poniższym artykule. Odkrycie Zamboniego zapoczątkowało próby leczenia CCSVI za pomocą zabiegów wewnątrznaczyniowych. Należy jednak podkreślić, że na obecnym etapie wiedzy stosowanie jakichkolwiek metod terapii, w warunkach innych niż badania doświadczalne, nie ma żadnego uzasadnienia i jest niezgodne z dobrą praktyką lekarską i medycyną opartą na dowodach naukowych (EBM).

Układ żylny w SM

Ocena ewentualnej roli układu żylnego w powstawaniu zmian demielinizacyjno-zapalnych w SM nie jest zagadnieniem nowym. Już pierwsze badania histopatologiczne mózgowia w SM wykazały obecność nacieków okołozyłnych w obrębie typowych plak, które często powiększały się, wzdłuż naczyń żylnych. Takie wydłużenia plaki określane są terminem Dawson's fingers.³⁻⁶ Także nowsze badania poświęcono temu zagadnieniu. Na przykład Tan i wsp. przeprowadzili na oddziałach radiologii szpitali uniwersyteckich w Amsterdamie i Jenie szczegółowe badania dotyczące analizy lokalizacji typowych ognisk SM za pomocą obrazowania przy użyciu wenografii rezonansu magnetycznego (MR) o dużej rozdzielczości.⁷ Wykazano, że typowy owalny kształt ognisk demielinizacyjno-zapalnych oraz ich charakterystyczny układ okołokomorowy wynikają z ich lokalizacji wzdłuż osi drobnych żył, czyli wiążą się z anatomią układu żylnego. Wenografia MR jest precyzyjnym narzędziem pozwalającym dokładnie zobrazować układ żylny *in vivo*.

Przewlekła niewydolność krążenia w mózgowo-rdzeniowym układzie żylnym w SM oraz metody jej oceny

Zamboni i wsp. dokonali odkrycia dotyczącego przewlekłej niewydolności krążenia w mózgowo-rdzeniowym układzie żylnym (CCSVI) u chorych z SM przyjmując za podstawowe narzędzie badawcze metody neurosonologii: przezczaszkowe ultrasonograficzne dopplerowskie badanie

przepływu żylnego oraz badanie dopplerowskie z kolorowym obrazowaniem przepływu żył szyjnych wewnętrznych i żył kręgowych (transcranial color-coded doppler sonography – echo color doppler, TCCS-ECD).^{8,9} Wobec braku standardów i norm w zakresie analizowanych parametrów przepływu pokusili się o zdefiniowanie pięciu podstawowych powtarzalnych parametrów, które ich zdaniem pozwalają na obiektywne zdefiniowanie zaburzeń krążenia żylnego.⁹ Badania TCCS-ECD wykonano u 109 chorych z SM oraz u 177 osób zdrowych lub z innymi chorobami neurologicznymi, którzy stanowili grupę kontrolną. Wykazano, że w grupie kontrolnej 861 parametrów było prawidłowych, a 24 – nieprawidłowe, natomiast w grupie SM te wskaźniki wynosiły odpowiednio 288 vs 257 (co stanowi około 47%). Jeżeli u badanej osoby stwierdzano co najmniej dwa nieprawidłowe parametry, zawsze był to pacjent z SM, nigdy z grupy kontrolnej. Według autorów uzyskane wyniki wskazują na 100% czułość i 100% swoistość stosowanych metod neurosonologicznych.

W kolejnych badaniach zespołu włoskiego próbowano wykazać zależność między profilem zaburzeń przepływu żylnego a przebiegiem SM.¹⁰ Uzyskane wyniki badań neurosonologicznych skłoniły autorów do wyodrębnienia pięciu rodzajów malformacji w układzie żylnym oraz czterech (A-D) głównych profili w zakresie zaburzeń przepływu w naczyniach żylnych zewnątrzczaszkowych i zewnątrzrdzeniowych. Porównano obraz kliniczny SM i wyniki TCCS-ECD u 65 pacjentów z SM. Profile zaburzeń przepływu korelowały ściśle ($p < 0,0001$) z obrazem klinicznym: profil A i B stwierdzano częściej u chorych z początkiem SM pod postacią pozagalkowego zapalenia nerwu wzrokowego, a rzadko, gdy pierwsze objawy sugerowały zajęcie rdzenia (w tym ostatnim przypadku stwierdzano zaburzenia przepływu typu D). Profil A i B był typowy dla przebiegu rzutowo-ustępującego, a profil D – dla przebiegu pierwotnie postępującego.

Podkreślając rolę badań TCCS-ECD jako narzędzia z wyboru w diagnostyce CCSVI autorzy włoscy i amerykańscy porównywali przydatność tych badań w porównaniu z innymi metodami obrazowania układu żylnego.¹¹ Analizowano wyniki uzyskane przy zastosowaniu badań dopplerowskich przepływu żylnego (DS), rezonansu magnetycznego szyi z oceną żył zewnątrzczaszkowych (MRV) oraz wybiórczej wenografii rentgenowskiej (SV). Wykazano, że wybiórcza wenografia powinna być złotym standardem w ocenie układu żylnego u chorych z SM. Badanie MRV ma ograniczone znaczenie. W celu rzetelnej oceny ewentualnych zaburzeń przepływu żylnego w SM zaleca się wykonywanie badań ultrasonograficznych oraz wybiórczej wenografii rentgenowskiej.

Poszerzając analizę zaburzeń hemodynamicznych w SM, Zamboni i wsp. badali zależność między zaburzeniami przepływu żylnego ocenianymi za pomocą metod ultrasonograficznych a zaburzeniami przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego ocenianego za pomocą technik MR o wysokiej rozdzielczości.¹² Wykazano, że u chorych z SM i CCSVI współistnieje zwolnienie przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego.

Alessandra Ferlini we współpracy z grupą prof. Zamboniego przeprowadziła badania genetyczne w grupie chorych ze

stwardnieniem rozsianym i CCSVI. Wykazała, że istnieje zależność między grupą genów szlaku angiogenezy związanych z obecnością malformacji żylnych a genów związanych z układem HLA (obie grupy są zlokalizowane w obrębie chromosomu 6p21.32 [locus HLA]).¹³

Polskie badania nad CCSVI

Pierwsza polska publikacja dotycząca niewydolności żylnych w SM ukazała się w *Przeglądzie Flebologicznym* w 2009 r.¹⁴ Autorem tej pracy był dr Marian Simka i miała ona charakter przede wszystkim poglądowy, podsumowujący wyniki uzyskane przez grupę Zamboniego. Wkrótce Simka i wsp.¹⁵ przedstawili wyniki własnych badań. Zbadali oni ośmiu chorych z SM, wykonując – podobne jak grupa Zamboniego – opisane powyżej badania neurosonologiczne. U wszystkich chorych stwierdzono nieprawidłowości w badanych żyłach „nie wykazując jednak obecności jednej uniwersalnej anatomicznej odmiany patologii”. Autorzy wnioskowali, że „Chociaż konieczne są dalsze badania w celu określenia rzeczywistej roli patologicznych zmian w żyłach zewnątrzczaszkowych w etiopatogenezie stwardnienia rozsianego, odkrycia te otwierają nowy rozdział w postępowaniu w tej jednostce chorobowej”. „Hemodynamiczne” podejście do etiopatogenezy SM Simka rozwija dalej,¹⁶ postulując nawet, że zaburzenia przepływu żylnego wpływają na aspekt immunopatogenetyczny SM. Autor sugeruje, że refluks w ośrodkowym układzie żylnym aktywuje cząsteczki adhezyjne śródbłonna, co prowadzi do zwiększenia przepuszczalności bariery krew-mózg i zapoczątkowuje proces autoimmunologiczny.

Simka i wsp. opublikowali w 2010 r. wyniki otwartego badania, które miało na celu wykazanie częstości występowania niewydolności żylnych w badaniu ultrasonograficznym u chorych z SM. Nieprawidłowe parametry sugerujące zaburzony przepływ żylny zarejestrowano u 90% chorych z SM.¹⁷ Simka i Zaniewski uważają także, że wykazane w badaniu MR u chorych z SM zaburzenia perfuzji potwierdzają „hemodynamiczną” teorię rozwoju SM.¹⁸ W polskim piśmiennictwie również opublikowano wstępne wyniki leczenia za pomocą zabiegów wewnątrzczaszkowych CCSVI w SM, przy czym badanie miało charakter otwarty i objęło jedynie czterech pacjentów.¹⁹

Jak leczyć CCSVI?

Wstępne wyniki badań ultrasonograficznych w SM, wykazujące bardzo dużą częstość zaburzeń przepływu w układzie żylnym zewnątrzczaszkowym i kręgowym, skłoniły Zamboniego i wsp. do rozważań na temat ewentualnych prób terapii.²⁰ Wychoząc z założenia, że zaburzenia przepływu żylnego wynikają ze zwężenia w odcinku zewnątrzczaszkowym żył podjęto próbę ich leczenia metodą endowaskularną. Zamboni i wsp. opublikowali wstępne wyniki zabiegów przeszkórnej angioplastyki wykonanej u 65 chorych z SM w ramach prospektywne-

go badania otwartego. Nie obserwowano poważnych objawów niepożądanych w 18-miesięcznej obserwacji. Ryzyko re-stenozy było wysokie dla żyły szyjnej wewnętrznej i nieco mniejsze dla żyły nieparzystej. Zaobserwowano poprawę kliniczną, zwłaszcza u pacjentów z rzutowo-ustępującą postacią SM, w zakresie takich parametrów klinicznych, jak sprawność funkcjonalna oceniana za pomocą baterii testów MSFC oraz w zakresie oceny jakości życia. W pojedynczym przypadku udokumentowano poprawę kliniczną za pomocą badań elektrofizjologicznych: ruchowych potencjałów wywołanych stymulacją magnetoelektryczną (TMS).²¹

Czy badania ultrasonograficzne rzeczywiście właściwie oceniają układ żylny?

Hipoteza badawcza weryfikowana przez Zamboniego i wsp. dotycząca roli zaburzeń przepływu żylnego w etiopatogenezie SM zakładała zastosowanie badań dopplerowskich w ocenie przepływów w żyłach wewnątrzczaszkowych i kręgowych. Autorzy tej hipotezy podkreślali niezwykle 100% czułość i swoistość tego narzędzia, mimo że nie przeprowadzili metodologicznie poprawnej próby oceny tych metod. Doepp i wsp. z Oddziału Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego Charité w Berlinie przeprowadzili podobne badania dopplerowskie przepływów żylnych u 56 chorych z SM i u 20 osób z grupy kontrolnej.²² Analizowali oni m.in. parametry pozwalające zdefiniować ewentualną CCSVI. Autorzy tej pracy podważają przydatność tej metody, podkreślając, że oceniany metodą dopplerowską przepływ w żyłach szyjnych może zmieniać się, a nawet zanikać w zależności od technicznych warunków badania, np. sposobu przyłożenia sondy, ucisku ściany naczynia, przebiegu naczynia badanego w stosunku do otaczających elementów anatomicznych, takich jak mięśnie czy tętnice zewnątrzczaszkowe, te ostatnie są źródłem sygnału mogącego interferować z rejestrowanym przepływem żylnym. Istotne znaczenie mają również fazowość oddechowa przepływu i jego zależność od czynności prawego serca. Zmniejszenie przepływu było definiowane przez grupę Zamboniego jako stenoza żylna. Budzi to jednak wątpliwości z metodycznego punktu widzenia.²² Wydaje się, że dla pełnego potwierdzenia zaburzeń krążenia żylnego niezbędne jest wykonywanie obok badań dopplerowskich także badań neuroobrazowych, takich jak MR, wenografia MR i wybiórcza wenografia rentgenowska.

Czy CCSVI jest częstym zjawiskiem u chorych ze stwardnieniem rozsianym?

Zamboni i wsp. wykazali bardzo dużą częstość zaburzeń krążenia żylnego u chorych z SM (w zależności od badanego materiału 90% lub więcej). Inne wyniki uzyskali Doepp i wsp.²²

Przeprowadzone badania dopplerowskie na materiale tych ostatnich autorów nie pozwoliły w żadnym przypadku na rozpoznanie CCSVI przy uwzględnieniu kryteriów proponowanych przez Zamboniego i wsp. Krogias i wsp.²³ z Kliniki Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Bochum, prowadząc podobne w założeniu ultrasonograficzne badania przepływu żylnego w SM, nieprawidłowości w zakresie co najmniej jednego parametru definiującego CCSVI zanotowali jedynie u 20% badanych.

Te duże rozbieżności na temat częstości występowania CCSVI nie pozwalają uznać częstego występowania CCSVI u osób z SM. Konieczne są dalsze badania z użyciem różnych metod diagnostycznych, przede wszystkim określenie jasnych, ogólnie akceptowalnych kryteriów rozpoznania tej patologii.

Czy istnieje zależność między typem zaburzeń krążenia żylnego a przebiegiem klinicznym SM?

Zamboni i wsp. zdefiniowali kilka „profilów zaburzeń przepływu żylnego” i próbowali korelować je z wybranymi parametrami klinicznymi. Uzyskane wyniki budzą jednak duże kontrowersje, ponieważ zarówno określonym profilom, jak i badanym parametrom klinicznym SM brakuje swoistości. Także w badaniu Simki i wsp., mimo że wzięło w nim udział tylko 8 chorych, nie wykazano jednej uniwersalnej anatomicznej odmiany patologii, a u wszystkich badanych stwierdzano nieprawidłowe przepływy.¹⁵

Wysunięte przez Zamboniego i wsp. wnioski mają więc mocno spekulatywny charakter. Należy je traktować jako wstępne i rozważyć przeprowadzenie precyzyjnych badań oceniających wybrane parametry analizujące krążenie żyłne (na podstawie wyników nie tylko badań dopplerowskich) oraz wielowymiarowo analizujących zależność ewentualnych zaburzeń od różnych, precyzyjnie zdefiniowanych parametrów klinicznych i wyników badań neuroobrazowych.

Czy wszystkie badania nad CCSVI są zgodne z EBM?

Niektóre z badań prowadzonych przez zespół Zamboniego obejmowały duże grupy pacjentów, ale nierzadkie są badania z udziałem niewielu chorych. Część z nich to badania otwarte, bez grupy kontrolnej. Opublikowana praca dotycząca analizy genetycznej¹³ dotyczyła także bardzo małej liczby chorych ($n=15$). Jedną z prac oceniających wpływ zabiegów endowaskularnych na parametry neurofizjologiczne dotyczyła jednego przypadku.

Należy zatem podkreślić, że z punktu widzenia rzetelności prowadzenia badań naukowych nie wszystkie projekty badawcze dotyczące CCSVI prowadzone są zgodnie z zasadami EBM.

Czy należy stosować zabiegi wewnątrznaczyniowe w leczeniu CCSVI?

Kolejnym kontrowersyjnym zagadnieniem jest sposób podejścia do prób terapii. Zespół Zamboniego podkreśla zupełną nieinwazyjność i dużą skuteczność zabiegów endowaskularnych w przypadku rozpoznania CCSVI. Wiele autorytetów zajmujących się m.in. terapią SM jest jednak przeciwnego zdania. Doepp i wsp., Krogias i wsp. oraz Khan i wsp., badacze z renomowanych ośrodków niemieckich i amerykańskich,²²⁻²⁴ podkreślają, że przy obecnym stanie wiedzy na temat CCSVI nie powinno się stosować żadnych prób terapii, w szczególności nie ma podstaw do przeprowadzania zabiegów endowaskularnych. Konieczne są dalsze badania samego zjawiska i ewentualne badania kliniczne zgodnie z zasadami EBM.

Podsumowanie

Nieoczekiwane odkrycie Zamboniego i wsp. pozwoliło spojrzeć w nowym świetle na etiopatogenezę SM, ale przypomniało także o konieczności postępowania zgodnie z zasadami EBM. Obecnie nie można negować wszelkich osiągnięć tej grupy badaczy, ale nie budzi wątpliwości fakt, że konieczne są dalsze badania, a przede wszystkim zdecydowanie przedwczesne i nieuzasadnione z naukowego punktu widzenia są wszelkie próby terapii nawiązujące do zjawiska CCSVI.^{23,24}

Odkrycie Zamboniego zapoczątkowało próby leczenia CCSVI pod postacią zabiegów wewnątrznaczyniowych. Należy jednak podkreślić, że na obecnym etapie wiedzy stosowanie jakichkolwiek metod terapii, w warunkach innych niż badania doświadczalne, nie ma żadnego uzasadnienia i jest niezgodne z dobrą praktyką lekarską i medycyną opartą na dowodach naukowych.

Konflikt interesów

Nie zgłoszono.

PIŚMIENNICTWO

1. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al.: Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 394-399.
2. Menegatti E, Zamboni P: Doppler Haemodynamics of Cerebral Venous Return. *Curr Neurovasc Res* 2008; 5: 260-265.

3. Selmaj K: Patologia SM. W: Stwardnienie rozsiane. Termedia, Poznań, 2006: 23-44.
4. Raine CS: The neuropathology of multiple sclerosis. W: Multiple sclerosis. Clinical and Pathogenetic Basis. Raine CS, Mc Farland HF, Tourtelotte WW. (red.). Chapman and Hall, London, 1997, str. 151-171.
5. Selmaj K, Losy J: Stwardnienie rozsiane. W: Neuroimmunologia kliniczna. Pod red. J. Losego i K. Selmaja. Wydawnictwo Czelej, wydanie I, Lublin 2007, str. 67-99.
6. Miller JR: Multiple sclerosis. W: Merrit's Neurology. LP Rowland (red). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, str. 773-292.
7. Tan IL, van Schijndel R, Pouwels PJW, et al.: MR venography of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000; 21: 1039-1042.
8. Zamboni P, Consorti G, Galeotti R, et al.: Venous collateral circulation of the extracranial cerebrospinal outflow routes. *Curr Neurovasc Res*. 2009; 6 (3): 204-212.
9. Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, et al.: The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009; 282: 21-27.
10. Bartolomei I, Salvi F, Galeotti R, et al.: Hemodynamic patterns of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis. Correlation with symptoms at onset and clinical course. *Int Angiol*. 2010; 29 (2): 183-188.
11. Hohnacki D, Zamboni P, Lopez-Soriano A, et al.: 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.
12. Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, et al.: 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.
13. Ferlini A, Bovolenta M, Neri M, et al.: Custom CGH array profiling of copy number variations (CNVs) on chromosome 6p21.32 (HLA locus) in patients with venous malformations associated with multiple sclerosis. *BMC Med Gen*. 2010; 11: 64-74.
14. Simka M: Reflaks w żyłach mózgu i rdzenia kręgowego jako potencjalna przyczyna stwardnienia rozsianego. *Przegląd Flebologiczny*. 2009; 17 (1): 51-56.
15. Simka M, Kostecki J, Zaniewski M, et al.: Preliminary report on pathologic flow patterns in the internal jugular and vertebral veins of patients with multiple sclerosis. *Przegląd Flebologiczny* 2009; 17 (2): 65-69.
16. Simka M: Blood brain barrier compromise with endothelial inflammation may lead to autoimmune loss of myelin during multiple sclerosis. *Curr Neurovasc Res*. 2009; 6 (2): 132-139.
17. Simka M, Kostecki J, Zaniewski M, et al.: Extracranial Doppler sonographic criteria of chronic cerebrospinal venous insufficiency in the patients with multiple sclerosis. *Int Angiol*. 2010; 29 (2): 109-114.
18. Simka M, Zaniewski M: Reinterpreting the magnetic resonance signs of hemodynamic impairment in the brains of multiple sclerosis patients from the perspective of a recent Discovery of outflow block in the extracranial veins. *J Neurosci Res*. 2010; 88 (9): 1841-1845.
19. Zaniewski M, Kostecki J, Ziąza K, et al.: Zabiegi wewnątrznaczyniowe w leczeniu objawów stwardnienia rozsianego. *Doniesienie wstępne. Chirurgia Polska*. 2010; 12 (1): 12-17.
20. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al.: A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg*. 2009; 50 (6): 1348-1358.
21. Plasmati R, Pastorelli F, Fini N, et al.: Chronic cerebro-spinal venous insufficiency: report of transcranial magnetic stimulation follow-up study in a patient with multiple sclerosis. *Int Angiol*. 2010; 29 (2): 189-192.
22. Doepp F, Friedemann P, Valdueza JM, et al.: No cerebro-cervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010; 68 (2): 173-183.
23. Krogias C, Schroder A, Wiendl H, et al.: Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: critical analysis and first observation in an unselected cohort of MS patients. *Nervenarzt*. 2010; 81 (6): 740-746.
24. Khan O, Filippi M, Freedman MS, et al.: Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010; 67 (3): 286-290.