



Chronická cerebrospinálna venózna insuficiencia (CCSVI) - skúsenosti NÚSCH

J.Maďarič, I.Vulev, V.Neuschl

Oddelenie intenzívnej angiologie, Kardiologická klinika, NÚSCH, a.s. Bratislava

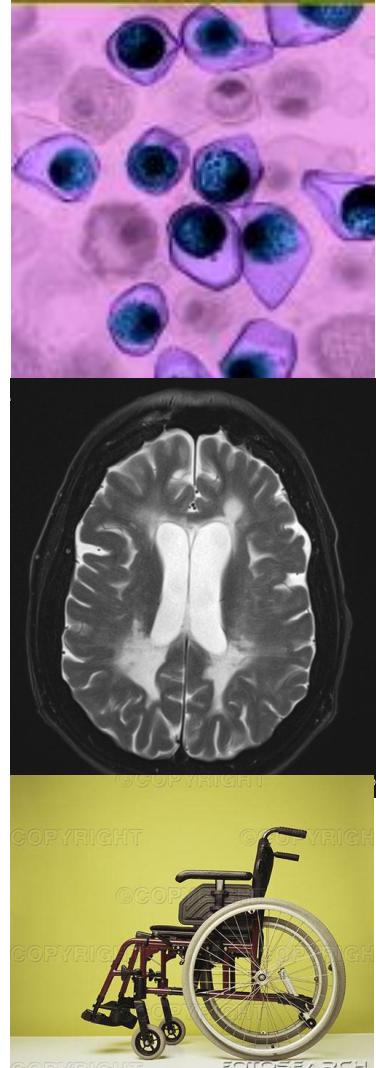
Oddelenie diagnostickej a intervenčnej rádiologie, NÚSCH, a.s. Bratislava

Inštitút zobrazovacej diagnostiky, Trnava



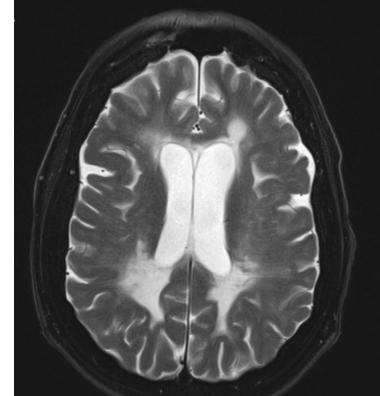
Skleróza multiplex

- chronické zápalové autoimunitné neurodegeneratívne ochorenie centrálneho nervového systému s poruchou prenosu signálov nervovými dráhami
- prejavuje sa svalovou slabosťou, stratou koordinácie, poruchou zvieračov, poruchami reči a zraku
- ochorenie „mladých dospelých“ – vzniká najčastejšie vo veku 20 až 40 rokov, postihuje dvakrát častejšie ženy ako mužov



Skleróza multiplex

- **prevalencia** 5-120/100.000 obyvateľov
 - na Slovensku cca. 8.000 pacientov so sklerózou multiplex
- **etiológia nie je známa**
 - v súčasnosti prevláda názor, že za deštrukciu myelínu sú zodpovedné predovšetkým **autoimunitné mechanizmy**
- SM je v súčasnosti **nevyliečiteľnou chorobou**
 - lieky modifikujúce priebeh ochorenia





Skleróza multiplex a CCSVI

- Skleróza multiplex je významne asociovaná s tzv. **chronickou cerebrospinálnou venóznou insuficienciou – CCSVI!**

*Zamboni P, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009
Zamboni P, et al. J Neurol Sci 2009*

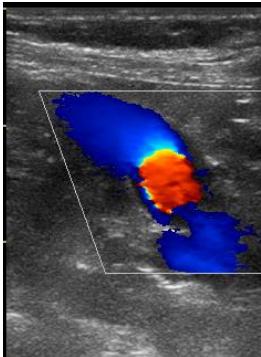
- CCSVI je vaskulárny syndróm charakterizovaný **stenózami v. jugularis interna a/alebo v.azygos**
 - vede k vzniku refluxu, rozvoju kolaterálneho riečiska a zhoršeniu odtoku krvi z mozgu a miechy
- **CCSVI** – chronické venózne ochorenie zadefinované Medzinárodnou Flebologickou Úniou v roku 2009

Consensus Document of the International Union of Phlebology - IUP

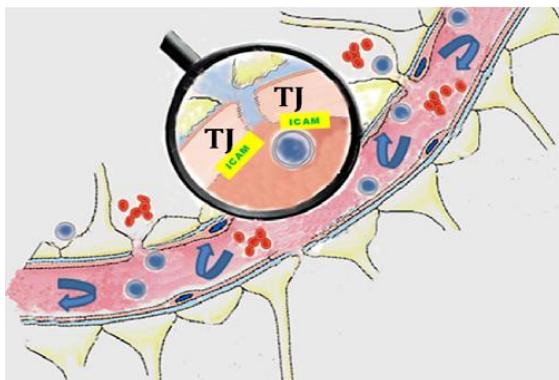
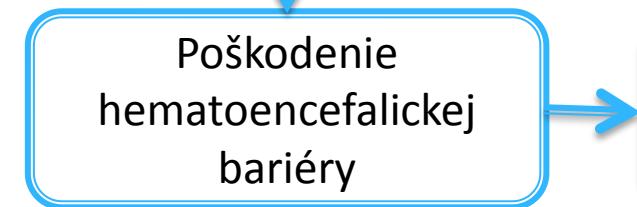




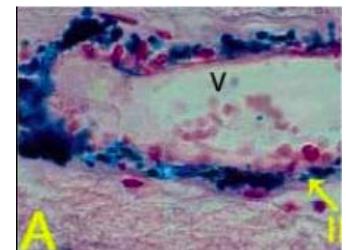
Hypotéza patogenézy CCSVI a SM



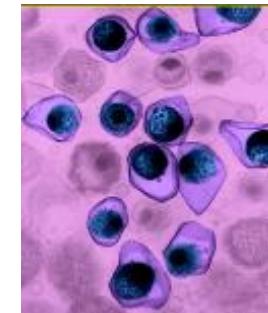
Reflux venóznej krvi z perfiérie do CNS
(zvýšenie venóznego tlaku, stáza)



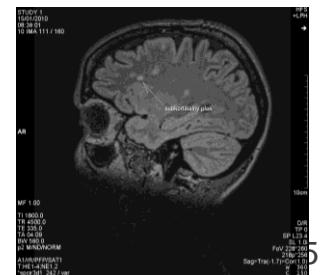
Extravazácia Ery do mozgového parenchýmu
Depozícia Fe v mozgu



Aktivácia imunologickej odpovede – T-bunky



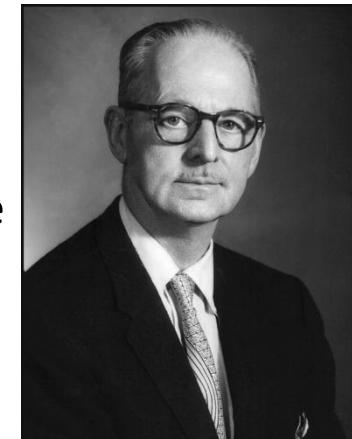
Skleróza multiplex (plaky)





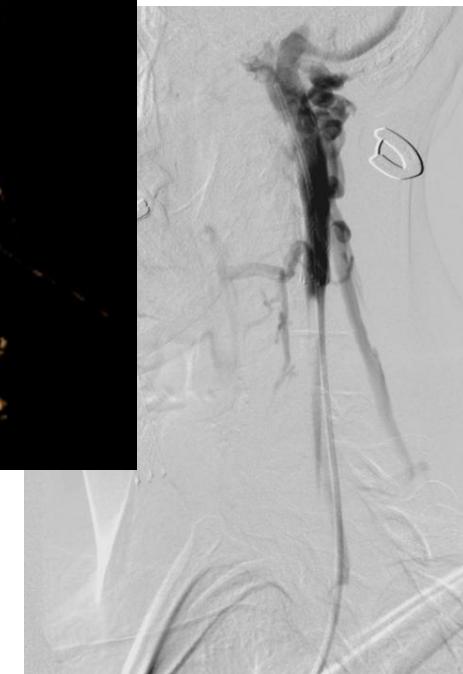
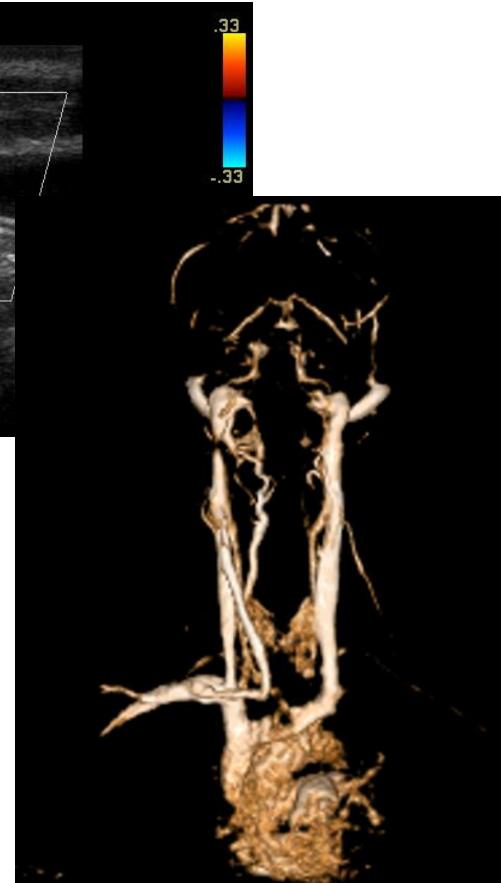
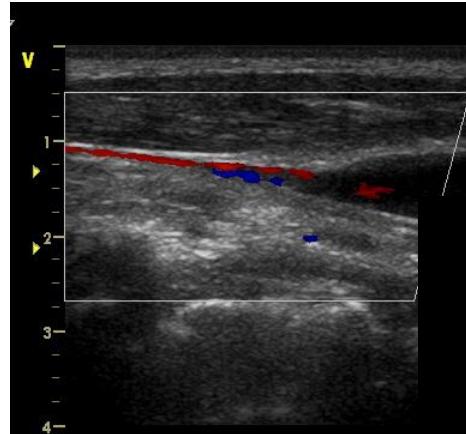
História Skleróza multiplex a CCSVI

- 1863 mikroskopický nález vén preplnených krvou v centre každej SM lézie.
 - Rindfleisch E. - "Histologisches detail zu der grauen degeneration von gehirn und ruckenmark". Archives of Pathological Anatomy and Physiology. 1863;26:474–483
- 1930 Putnam T.J.: Trombóza malých vén môže byť príčinou formácie SM plakov.
 - 1937 Putnam T.J.: Evidence of vascular occlusion in multiple sclerosis
- 1986 Schelling: Damaging venous reflux into the skull or spine: relevance to multiple sclerosis. Med Hypotheses. 1986 Oct;21(2):141-8.
- Zamboni et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009. 80:392–399



Diagnostika CCSVI

- CDUS
- TCD
- MR flebografia
- Katéetrová flebografia

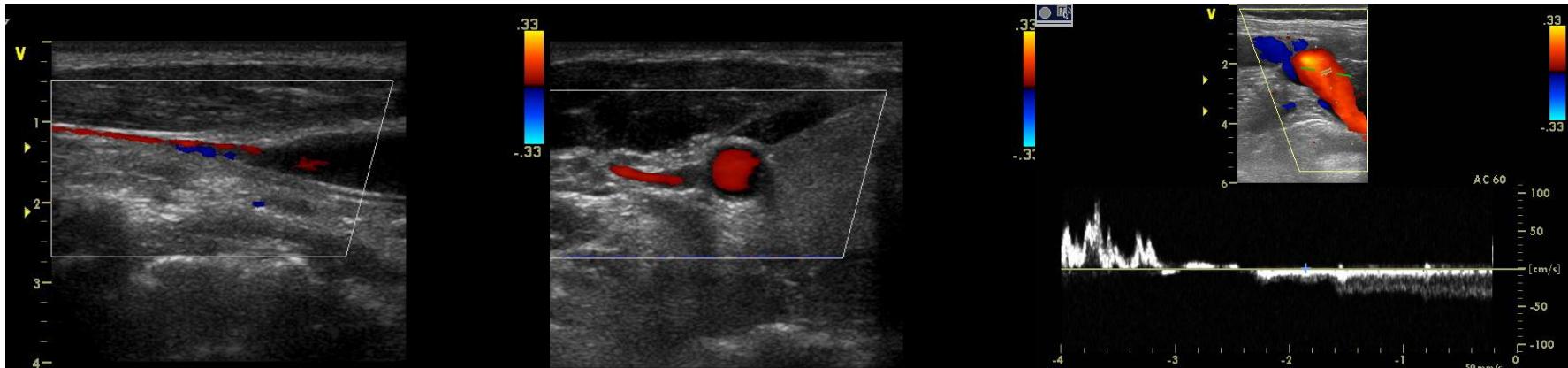


Diagnostika CCSVI - Zamboniho USG kritériá

1. Reflux vo VJI a/alebo v.vertebralis v ležiacej aj sediacej polohe
2. Reflux v hlbokých cerebrálnych vénach
3. Detekcia stenózy VJI v B-mode
4. Absencia dopplerovského signálu vo VJI a/alebo VV
5. Negatívny rozdiel v priečnom priemere VJI (pokles diametra pri zmene polohy zo sediacej do vodorovnej)

$VH \geq 2$ patologický nález

Zamboni et al. JNNP 2009





Endovaskulárna liečba CCSVI

A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency

Paolo Zamboni, MD,^a Roberto Galeotti, MD,^a Erica Menegatti, RVT,^a Anna Maria Malagoni, MD,^a Sergio Gianesini, MD,^a Ilaria Bartolomei, MD,^b Francesco Mascoli, MD,^a and Fabrizio Salvi, MD,^b *Ferrara and Bologna, Italy*

JOURNAL OF VASCULAR SURGERY
December 2009

- prospektívna unicentrická štúdia u 65 pacientov s SM
- PTA stenózy $\geq 50\%$ v oblasti VJI a vazygos
- **neurologické parametre:** kognitívne a motorické funkcie, MS relapsy, stupeň MR aktívnych lézií CNS, QOL



Endovaskulárna liečba CCSVI

- u všetkých pacientov závažná stenóza jednej alebo oboch VJI +/- AZY
- **vysoko povzbudivé výsledky:**
- zníženie pravdepodobnosti ochorenia a zlepšenie QOL

Kľúčová limitácia: nezaslepená štúdia, bez kontrolnej skupiny

- priečnosť 90% azygos a 55% VJI

Endovaskulárna liečba CCSVI je bezpečná metóda s pozitívnym vplyvom na klinický vývoj SM hlavne u pacientov s relaps-remitujúcou formou ochorenia

CCSVI + SM – medicína dôkazov

pre



A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency

Paolo Zamboni, MD,^a Roberto Galeotti, MD,^a Erica Menegatti, RVT,^a Anna Maria Malagoni, MD,^a Sergio Gianesini, MD,^a Ilaria Bartolomei, MD,^b Francesco Mascoli, MD,^a and Fabrizio Salvi, MD,^b *Ferrara and Bologna, Italy*

Journal of the Neurological Sciences 282 (2009) 21–27

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns



The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis

Paolo Zamboni ^{*}, Erica Menegatti, Roberto Galeotti, Anna Maria Malagoni, Giovanna Tacconi, Sergio Dall'Ara, Ilaria Bartolomei ¹, Fabrizio Salvi ¹

Vascular Diseases Center, University of Ferrara, Italy

Funct Neurol. 2011 Oct-Dec;26(4):197-203.

Prevalence of extracranial venous abnormalities: results from a sample of 586 multiple sclerosis patients.

Simka M, Latacz P, Ludyga T, Kazibudzki M, Swierad M, Janas P, Piegza J.

Department of Vascular and Endovascular Surgery, EUROMEDIC Specialist Clinics, Katowice, Poland. mariansimka@poczta.onet.pl

Phlebology. 2012 Apr 23. [Epub ahead of print]

Diagnostic accuracy of current sonographic criteria for the detection of outflow abnormalities in the internal jugular veins.

Simka M, Ludyga T, Latacz P, Kazibudzki M.

EUROMEDIC Specialist Clinics, Department of Vascular & Endovascular Surgery, Katowice, Poland.

CONCLUSIONS: Our research has shown that currently used extracranial sonographic criteria for the detection of obstructive venous abnormalities in the IJVs are of limited diagnostic value. For the time being, diagnosis of this vascular pathology should be given using catheter venography.

DUS 25 SM pac. / 25 kontrol

84% pacientov s SM má CCSVI a žiadny pacient v kontrolnej skupine

Al-Omari MH, et al., Int. Angiol 2010

CCSVI + SM – medicína dôkazov

pre



Neurology. 2011 Jul 12;77(2):138-44. Epub 2011 Apr 13.

Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS.

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.

Department of Neurology, School of Medicine and Biomedical Sciences Buffalo Neuroimaging Analysis Center, Buffalo, NY 14203, USA. rzivadinov@bnac.net

Bastianello et al. *BMC Neurology* 2011, **11**:132
<http://www.biomedcentral.com/1471-2377/11/132>

RESEARCH ARTICLE



Open Access

Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: clinical correlates from a multicentre study

Stefano Bastianello^{1*}, Alfredo Romani², Gisela Viselner¹, Enrico Colli Tibaldi¹, Elisabetta Giugni³, Marta Altieri³, Pietro Cecconi⁴, Laura Mendozzi⁴, Massimiliano Farina⁵, Donatella Mariani⁵, Antonio Galassi⁶, Claudio Quattrini⁶, Marcello Mancini⁷, Vincenzo Bresciamorra⁷, Angela Lagace⁸, Sandy McDonald⁸, Giorgio Bono⁹ and Roberto Bergamaschi²

RESULTS: CCSVI prevalence with borderline cases included in the "no CCSVI" group was 56.1% in MS, 42.3% in OND, 38.1% in CIS, and 22.7% in HC ($p < 0.001$). The CCSVI prevalence figures were 62.5% for MS, 45.8% for OND, 42.1% for CIS, and 25.5% for HC when borderline cases were excluded ($p < 0.001$). The prevalence of one or more positive VH criteria was the highest in MS (81.3%), followed by CIS (76.2%), OND (65.4%), and HC (55.2%) ($p < 0.001$). CCSVI prevalence was higher in patients with progressive than in nonprogressive MS ($p = 0.004$).

CONCLUSIONS: Our findings are consistent with an increased prevalence of CCSVI in MS but with modest sensitivity/specificity. Our findings point against CCSVI having a primary causative role in the development of MS.

- Sekhar KP, Mandato K, Rucker W, et al. Short-term outcomes after endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) in patients with multiple sclerosis. Presented at: Society of Interventional Radiology Scientific Meeting; March 25, 2012; San Francisco, CA.
 - 213 SM + CCSVI pts – PTA
 - 192 pts MSQOL-54 (čas sledovania 109 dní) – významné zlepšenie QOL

- Magnano M. QoLS and EDSS variations after PTA in 170 MS-CCSVI patients. Presented at: International Symposium on Endovascular Therapy; January 16, 2012; Miami Beach, FL.

CCSVI + SM – medicína dôkazov proti



No Cerebrocervical Venous Congestion in Patients with Multiple Sclerosis

Florian Doepp, MD,¹ Friedemann Paul, MD,^{1,2} José M. Valdueza, MD,³
Klaus Schmierer, PhD,^{4,5} and Stephan J. Schreiber, MD¹

ANN NEUROL 2010;68:173–183

Arch Neurol. 2011 Dec;68(12):1521-5. Epub 2011 Aug 8.

No cerebral or cervical venous insufficiency in US

viacero nezávislých skupín nebolo schopných zopakovať Zamboniho výsledky (hlavne DUS kritériá), resp. odmietli model patogenézy CCSVI a SM

No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset.

Baracchini C, Perini P, Calabrese M, Causin F, Rinaldi F, Gallo P.

First Neurology Clinic, University Hospital, Padova, Italy. claudiobaracchini@tin.it

No association of abnormal cranial venous drainage with multiple sclerosis: a magnetic resonance venography and flow-quantification study. Mike P Wattjes et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010.

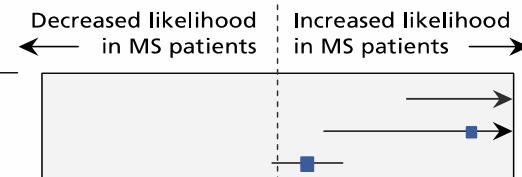
CCSVI + SM – medicína dôkazov meta-analýza



MS patients v. healthy controls

No. with chronic cerebrospinal venous insufficiency, n/N

Study	MS patients	Controls	OR (95% CI)
Al-Omari et al. ¹¹	21/25	0/25	243.7 (12.4–4785.6)
Baracchini et al. ¹²	8/50	0/110	44.2 (2.5–782.7)
Centonze et al. ¹³	42/84	20/56	1.8 (0.9–3.6)



- CCSVI sa významne častejšie vyskytuje u pacientov s SM ako v zdravej populácii (OR 13.5, 95% CI 2.6-71.4)
 - Asociácia ostáva významná aj bez inicálnej štúdie Zamboniho et al. (OR 3.7, 95%CI 1.2-11)
 - Výrazná heterogenita štúdií a absencia zaslepených štúdií

Kroglus et al.	2/10	0/5	3.2 (0.7–31.8)
Zamboni et al. ⁴	109/109	0/45	19 929.0 (389.5–1 019 755.6)
Zivadinov et al. ¹⁶	170/278	11/24	1.9 (0.8–4.3)
Overall	289/447	11/134	32.5 (0.6–1 775.7)
Heterogeneity: $I^2 = 90\%$			

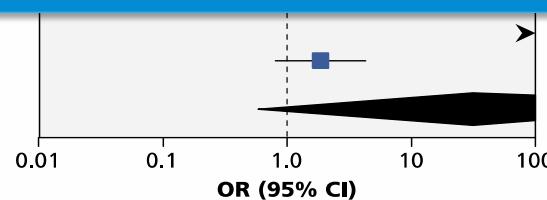


Figure 2: Meta-analysis of diagnosis of chronic cerebrospinal venous insufficiency (presence of at least two parameters) in patients with multiple sclerosis (MS) versus healthy controls (top panel) and controls with other neurologic diseases (bottom panel). An odds ratio greater than 1.0 indicates an increased likelihood of a diagnosis of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS patients versus controls. CI = confidence interval, OR = odds ratio.



CCSVI + SM – medicína dôkazov

- **FDA stanovisko k „liberačnej liečbe“ CCSVI – 10.05.2012**
 - Výsledky štúdií skúmajúcich spojitosť medzi SM a CCSVI sú nejednoznačné a kritériá diagnostiky CCSVI nie sú adekvátne preukázané
 - Neexistujú spoločné dôkazy z kontrolovaných štúdií, že metodika je efektívna v liečbe SM, preto FDA odporúča realizáciu výkonov len v rámci adekvátne zameraného výskumu na zistenie vzťahov medzi SM a CCSVI



CCSVI + SM - prebiehajúce štúdie

- PREMiSe (Prospective Randomized Endovascular therapy in Multiple Sclerosis), a study to determine if using endovascular intervention via balloon angioplasty to open the narrowed veins improves MS symptoms or progression
- Evaluation of Angioplasty in the Treatment of Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency (CCSVI) in Multiple Sclerosis
 - US, Principal Investigator: Gary Siskin, MD, Albany Medical College, 2010-2013, 130 pts
- Multi-center Registry for CCSVI Testing and Treatment
 - US, Principal Investigator: James McGuckin, MD (2010-2015, 1000 pacientov)
- Study To Evaluate Treating Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency (CCSVI) in Multiple Sclerosis Patients
 - US, Principal Investigator: Manish Mehta, MD, Center for Vascular Awareness, Albany, New York



Štúdia CCSVI – BA

- NÚSCH, a.s. (OKaA + ODIR)
- I.neurologická klinika UNB LFUK (klinické sledovanie)
- IZD Trnava (MR diagnostika)

- Klinická štúdia schválená Etickou komisiou a Vedeckou radou NÚSCH, a.s.
- Nábor pacientov od 2010

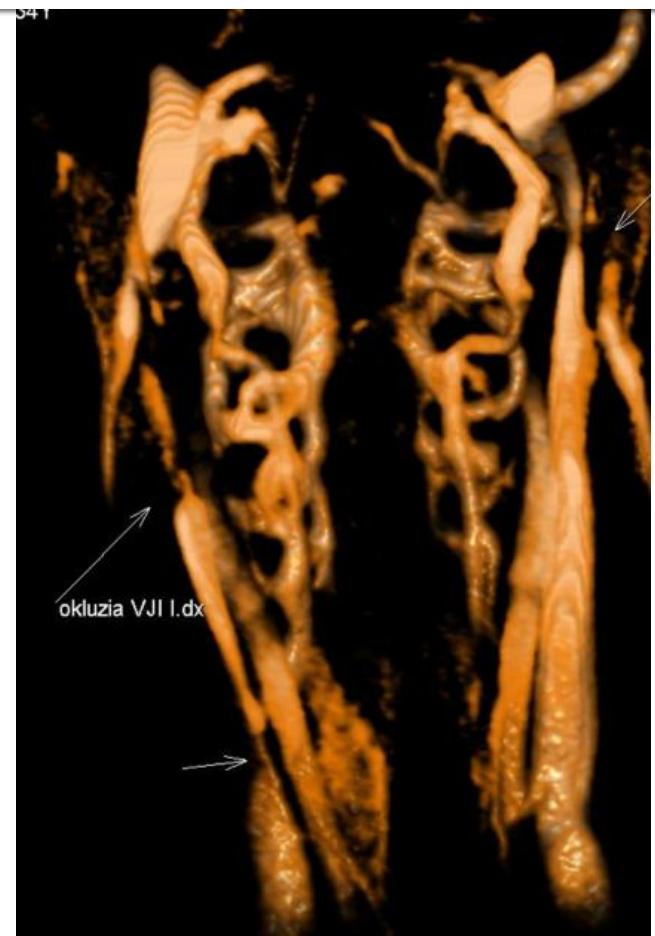
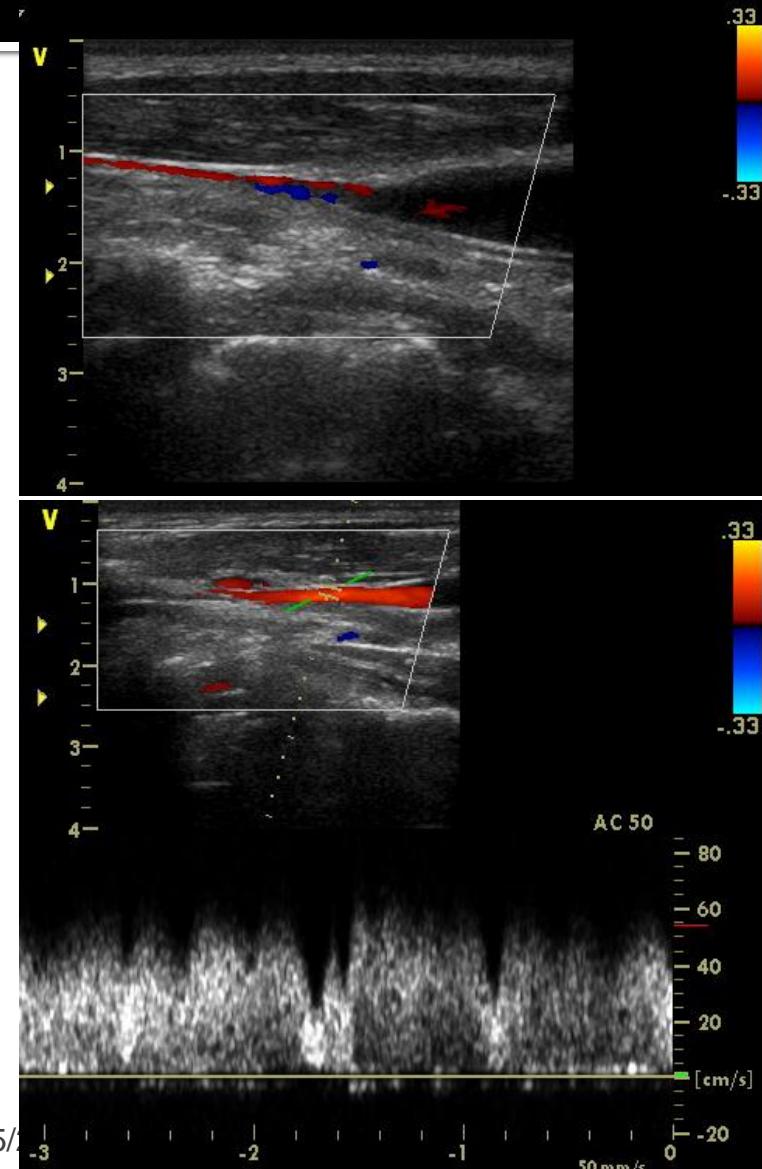
1. DUS extrakran.ven.syst.
2. MRI extrakran.ven.syst. (IZD Trnava)
3. Katétrová flebografia extrakran.ven.syst.
4. PTA/stenting (pri flebografickom potvrdení dg.)
5. Klinické sledovanie neurológom



Súbor

Pacienti	n=50
RR forma	32
SP forma	18
M:F	15:35
Vek (roky)	38±10
Anamnéza SM (roky)	8±5
EDSS	3.7±2.4

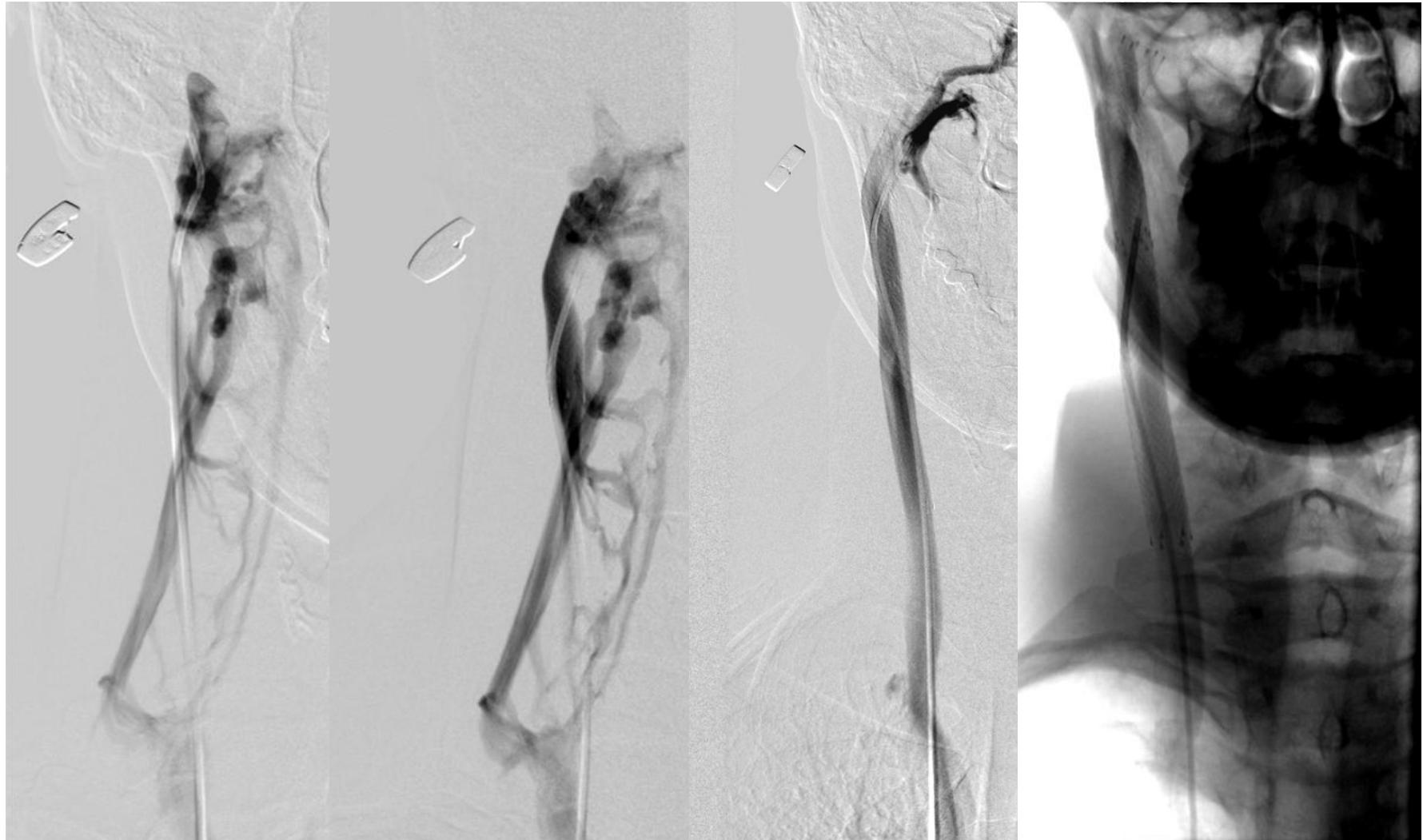
34-ročná pacientka s RR formou SM, EDSS 5



3D rekonštrukcia MR kontrastnej venografie VJI
 – vpravo viacpočetné subtotálne stenózy VJI
 – vľavo subkraniálne HD závažná stenóza VJI



34-ročná pacientka s RR formou SM, EDSS 5





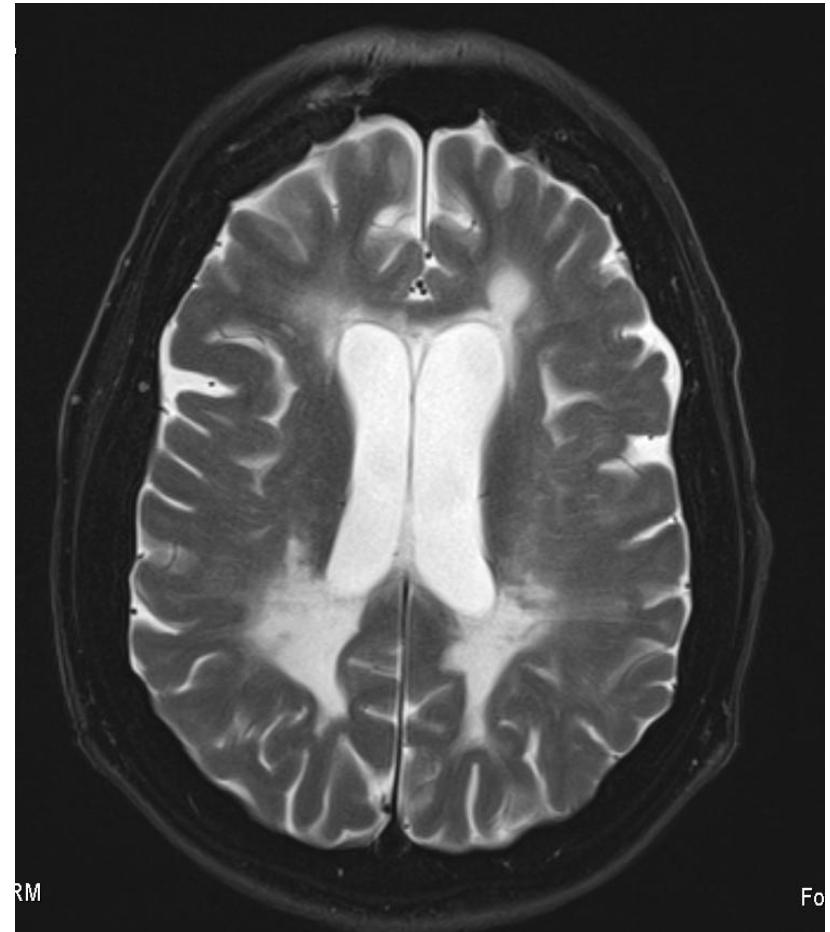
34-ročná pacientka s RR formou SM, EDSS 5



57-ročná pacientka s SP formou SM, EDSS 9



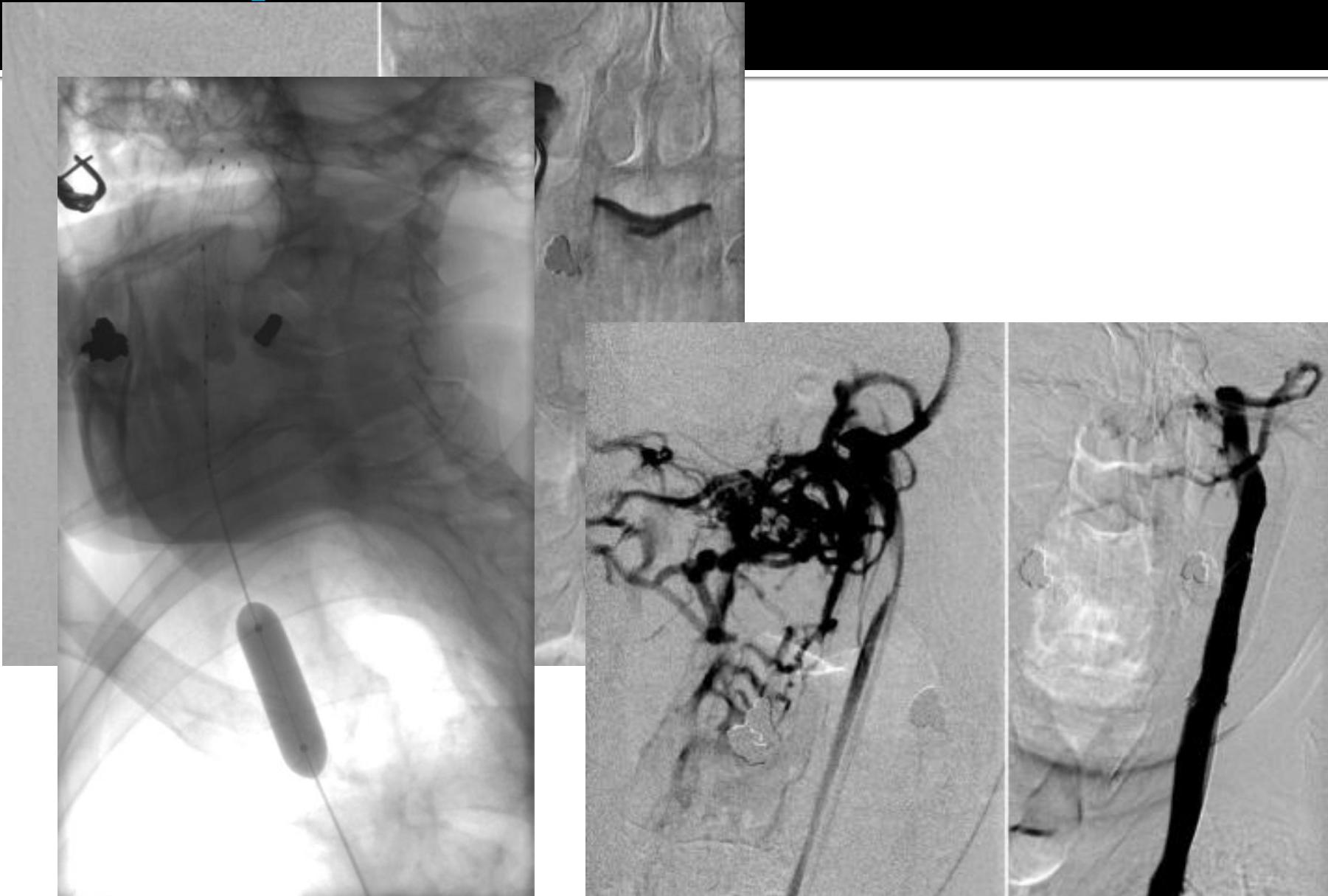
3T kontrastné MRAG - bilat. subkraniálne
stenózy VCI



MR mozgu - periventrikulárne chronické
splývajúce ložiská pri SM



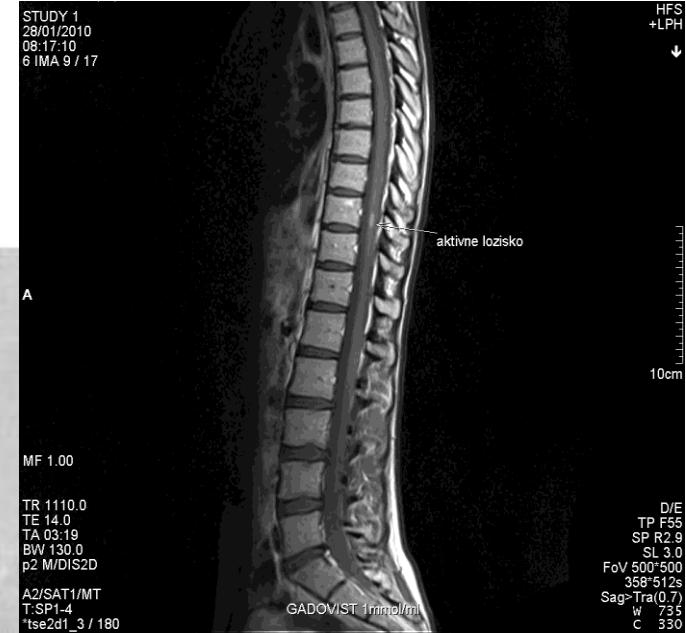
57-ročná pacientka s SP formou SM, EDSS 9



33-ročná pacientka s RR formou SM, EDSS 2



stenóza v.azygos





Súbor - flebografický nález

Katéetrová flebografia (n=50)	N (%)
Negat. flebografia	10 (20%)
Unilaterálna/fokálna ven.patol.	16 (32%)
Bilaterálna/multifokálna ven. patol.	24 (48%)



Súbor – EVL (endovaskulárna liečba)

Pozit. flebografia/DUS (n=40)	N (%)
PTA	20
PTA + stenting	14
Stenting VJI (počet stentov/pac.)	24/11
Stenting AZY (počet stentov/pac.)	4/3
Bez PVI hypoplázia-agenéza splavov/hraničná stenóza AZY bez lézií v mieche	6

- Heparin periprocedurálne
- LMWH – antiagregačná dávka 3 dni po PVI
- ANP 100mg 30 dní po PTA, ANP + clopidogrel 30 dní po stentingu, Vessel Due 12 mes.
- DUS kontrola o 1 mesiac, 3., 6., 12. mesiac
- MR flebografia/CT flebografia v 3.mesiaci
- Klinické sledovanie neurológom do 12m



Rozsah venóznej patológie versus SM klinické štádium

	N (%)	Vek (roky)	Dĺžka anamnézy SM (roky)	EDSS
Negat. flebografia	10 (20%)	26±6	5	1.8±1.3
Unilaterálna/fokálna ven.patol.	16 (32%)	40±12	7	3.0±2.2 ★
Bilaterálna/multifokálna ven. patol.	24 (48%)	41±7	10	5.0±2.2 ★★

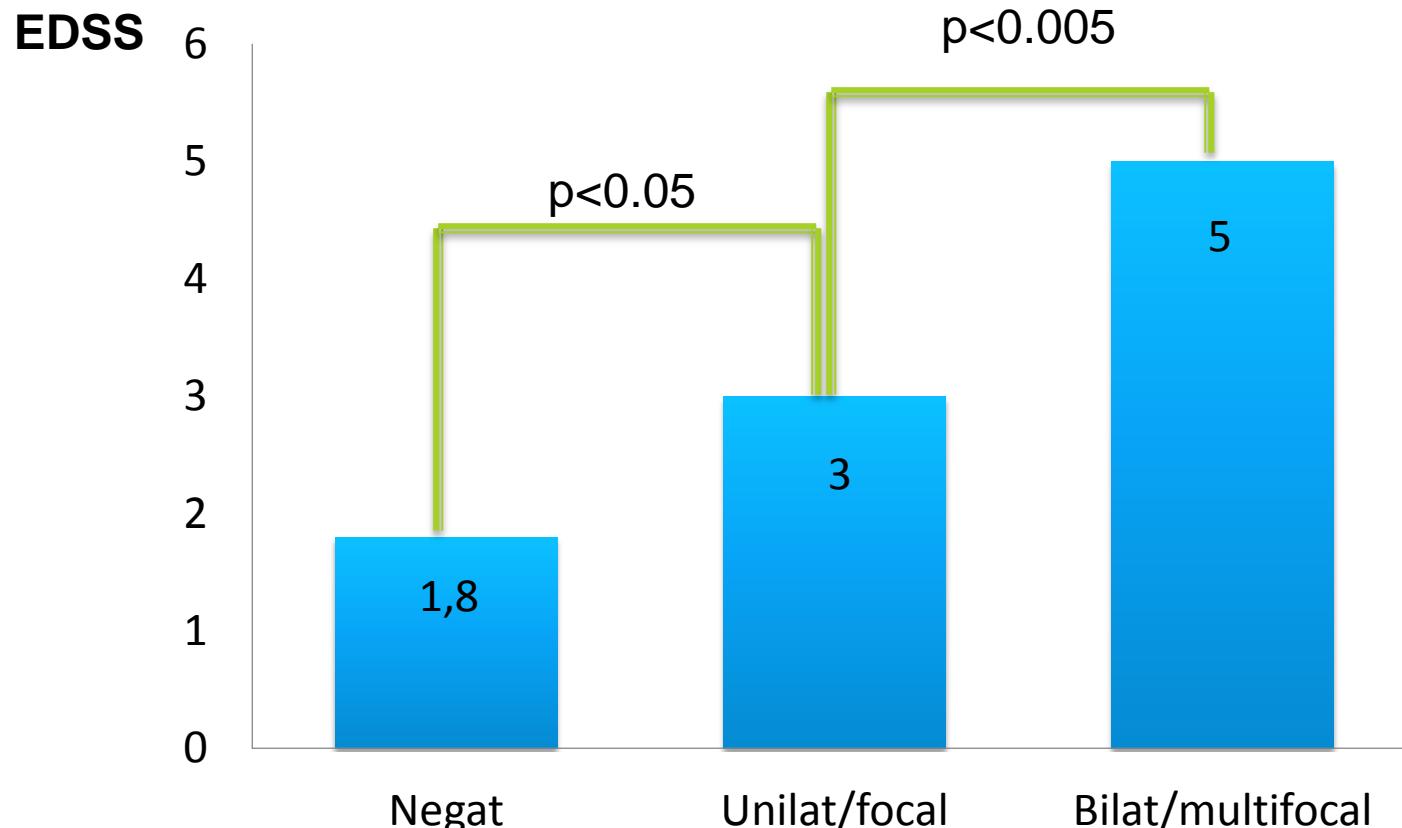
★ p<0.05 versus A

★★ p<0.005 versus B

- EDSS 1.0-3.0: normálne pravidelné aktivity
- EDSS 3.5-4.5: mierne postihnutie denných funkcií
- EDSS 5.0-5.5: neschopnosť plnohodnotnej dennej aktivity
- EDSS 6.0-6.6: potreba dopomoci pri chôdzi
- EDSS 7.0-8.0: potreba invalid.vozíka väčšinu dňa
- EDSS 8.5-9.5: upútanie na lôžko
- EDSS 10.0: Exitus pre SM

- **EDSS 1.0-5.5: plne mobilní pacienti**
- **EDSS 6.0-9.5: postihnutie mobility**

Rozsah venóznej patológie verzu SM klinické štádium





Súbor – klinické hodnotenie

- Subj.hodnotenie pacientami počas kontrolných vyšetrení na angiologickej ambulancii:
 - Individuálna odpoveď na PVI, nie konzistentná
 - Zlepšenie vnímania celkovej únavy, zlepšenie stability postoja a chôdze, vnímania tepla, zlepšenie imperatívneho močenia, zlepšenie spánku, bolestí hlavy
 - ***subjektívne hodnotenia, nie konzistentne u všetkých pacientov***
 - Bez rozdielu v reakciách medzi pacientami s ľahším a ťažším klinickým postihnutím
 - Počas sledovaného obdobia relaps SM u 2 pacientov (1x novozistená stenóza VA – ošetrená, následne stabilizovaný stav)

Súbor - komplikácie EVL

PVI (n=34)	N (%)
Migrácia stentu VJI	2/24 (8%)
In-stent trombóza VJI	4/24 (17%)
PTA VJI	0
PTA/stenting AZY	0

- Asymptomatický priebeh všetkých komplikácií

Záver

- Výskyt CCSVI je spojený s prítomnosťou sklerózy multiplex – CCSVI prítomná u 80% pacientov s SM v našom súbore
- Klinická závažnosť SM (EDSS) sa zdá byť asociovaná s rozsahom patologickej venóznej drenáže CNS
- Vzhľadom k súčasnému vzťahu s vekom pacientov a dĺžkou anamnézy SM, nemožno vylúčiť CCSVI ako sprievodný druhotný znak prebiehajúceho neurodegeneratívneho procesu
- Vzhľadom k vyššiemu riziku komplikácií nemá byť stenting VJI metódou voľby
- Na zodpovedanie otázky, či je CCSVI podkladom SM, alebo niektornej jej podskupiny, bude potrebná dvojito slepá randomizovaná štúdia



Otázniky CCSVI

- Spolupodiela sa CCSVI na vzniku/progresii SM, alebo je jej sprievodným prejavom?
- Môže EVL CCSVI modifikovať symptómy SM?
- Mení EVL CCSVI progresiu SM?
- Aké sú najlepšie parametre na objektivizáciu efektu EVL CCSVI?
- Existuje podskupina SM pacientov, ktorá profituje z EVL CCSVI výraznejšie?
- Aká je optimálna metóda na diagnostiku CCSVI?
- EVL = PTA/stenting?
- Ako sledovať výsledky EVL? (CT, MR, DUS?)
- Aká je optimálna antitrombotická liečba?
- Aké je postavenie reologickej liečby CCSVI?



Ďakujem za pozornosť

