



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**КАРАКТЕРИСТИКЕ ВЕНСКЕ ДРЕНАЖЕ
ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА
КОД ОБОЛЕЛИХ ОД МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Др Жељко Крсмановић

Крагујевац , 2014. година

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
1.1. УВОД.....	2
1.2. МУЛТИПЛА СКЛЕРОЗА	2
1.2.1. ДЕФИНИЦИЈА.....	2
1.2.2. ЕТИОЛОГИЈА, ПАТОГЕНЕЗА, ПАТОЛОГИЈА.....	2
1.2.3. КЛИНИЧКА СЛИКА	3
1.2.4. ДИЈАГНОЗА.....	4
1.2.5. ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА.....	6
1.2.6. ТЕРАПИЈА.....	6
1.2.6.1. ТЕРАПИЈА АКУТНИХ ПОГОРШАЊА БОЛЕСТИ (РЕЛАПСА)	6
1.2.6.2. ТЕРАПИЈА КОЈА МОДИФИКУЈЕ ПРИРОДНИ ТОК БОЛЕСТИ.....	7
1.2.6.2.1. ПРВА ТЕРАПИЈСКА ЛИНИЈА.....	7
1.2.6.2.2. ДРУГА ТЕРАПИЈСКА ЛИНИЈА	7
1.2.6.2.3. ПОТЕНЦИЈАЛНЕ ТЕРАПИЈСКЕ ОПЦИЈЕ	8
1.2.6.3. СИМПТОМАТСКА ТЕРАПИЈА ЗНАКОВА ПОСТОЈЕЋЕГ НЕУРОЛОШКОГ ДЕФИЦИТА..	8
1.2.7. ВАСКУЛАРНИ АСПЕКТ МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ.....	9
1.3. ВЕНЕ И ВЕНСКА ДРЕНАЖА.....	9
1.3.1. ДЕФИНИЦИЈА.....	9
1.3.2. ХИСТОЛОГИЈА	9
1.3.3. ФИЗИОЛОГИЈА ВЕНСКОГ СИСТЕМА.....	11
1.3.3.1. ВЕНСКИ ТОНУС.....	11
1.3.3.2. ПРИТИСАК У ВЕНСКОМ СИСТЕМУ	15
1.3.4 ВЕНСКЕ МАЛФОРМАЦИЈЕ	16
1.4 ОДВОЂЕЊЕ ВЕНСКЕ КРВИ ИЗ ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА.....	18
1.4.1. ЗАНеМАРИВАЊЕ ВЕНСКЕ ДРЕНАЖЕ ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА	18
1.4.2. ЕКСТРАКРАНИЈАЛНА ВЕНСКА ЦИРКУЛАЦИЈА.....	18
1.4.3. ИНТРАКРАНИЈАЛНА ВЕНСКА АНАТОМИЈА.....	22
1.4.4. ПРЕГЛЕД ВЕНСКЕ ДРЕНАЖЕ ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА	24
1.4.4.1. УЛТРАЗВУЧНИ ПРЕГЛЕД.....	24

1.4.4.2. БВФ – У ВЈИ И ВВ.....	25
1.4.4.3. ДРУГЕ МЕТОДЕ ПРЕГЛЕДА ВЕНСКЕ ДРЕНАЖЕ ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА (АНАТОМСКЕ СТУДИЈЕ, ТЕРМОДИЛУЦИЈА, МР ВЕНОГРАФИЈА, ЦТ ВЕНОГРАФИЈА, ИНВАЗИВНА ВЕНОГРАФИЈА)	26
1.4.4.3.1. МР ВЕНОГРАФИЈА.....	27
1.4.4.3.2. ИНВАЗИВНА ВЕНОГРАФИЈА	27
1.4.4.3.3. ДРУГЕ ТЕХНИКЕ	28
1.5. НЕДОВОЉНА ВЕНСКА ДРЕНАЖА ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА.....	28
1.5.1. ОСНОВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ.....	28
1.5.2. РЕФЛУКС У ВЕНИ ЈУГУЛАРИС ИНТЕРНИ.....	28
1.5.3. СЕГМЕНТНО СТЕНОЗИРАНА И МАЛА ВЕНА ЈУГУЛАРИС ИНТЕРНА	31
1.5.4. ХРОНИЧНА ЦЕРЕБРОСПИНАЛНА ВЕНСКА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА	31
1.5.5. ГВОЖЂЕ	35
1.5.6. МР ПРЕГЛЕД ГЛАВЕ И ВЕНСКА ДРЕНАЖА ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА КОД ОБОЛЕЛИХ ОД МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ	36
2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА.....	38
2.1. ГЛАВНИ ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА	39
2.2. ПОЈЕДИНАЧНИ ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	39
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	41
3.1. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ.....	42
3.1.1. БРОЈ ИСПИТАНИКА.....	42
3.1.2. КРИТЕРИЈУМИ ЗА УКЉУЧИВАЊЕ У ИСТРАЖИВАЊЕ	42
3.2. ПРОТОКОЛ.....	43
3.2.1. ВРСТА СТУДИЈЕ	43
3.2.2. УЗОРКОВАЊЕ	43
3.2.3. ПРЕГЛЕД УЛТРАЗВУКОМ	44
3.2.4. КРИТЕРИЈУМИ ЗА ХЦСВИ.....	44
3.2.5. МЕРЕЊЕ ЗАПРЕМИНЕ КРВИ (ЦБФ И БВФ)	45
3.2.6. РЕФЛУКС У ВЕНИ ЈУГУЛАРИС ИНТЕРНИ ПРИ ВАЛАСАЛВИНОМ МАНЕВРУ	45
3.2.7. ПРИСУСТВО МАЛЕ ВЈИ.....	45
3.2.8. ПРИСУСТВО СЕГМЕНТНЕ СТЕНОЗЕ ВЈИ.....	45
3.3. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ ПРАТЕ У СТУДИЈИ.....	46
3.4. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАКА.....	46

4. РЕЗУЛТАТИ 47

4.1. ОСНОВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНОГ
УЗОРКА.....48

4.2. ХРОНИЧНА ЦЕРЕБРОСПИНАЛНА ВЕНСКА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА 49

4.3. СЕГМЕНТНА СТЕНОЗА ВЕНЕ ЈУГУЛАРИС ИНТЕРНЕ..... 52

4.4. МАЛА ВЕНА ЈУГУЛАРИС ИНТЕРНА 54

4.5. ПРОТОК КРВИ КРОЗ ВЕНЕ ЈУГУЛАРИС ИНТЕРНЕ И ВЕРТЕБРАЛНЕ ВЕНЕ..... 55

4.6. РЕФЛУКС У ВЕНИ ЈУГУЛАРИС ИНТЕРНИ ПРИ ВАЛСАЛВИНОМ МАНЕВРУ 59

4.7. НЕДОВОЉНА ВЕНСКА ДРЕНАЖА ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА – КОМПОЗИТНИ
ПРИСТУП..... 60

5. ДИСКУСИЈА 62

5.1. ХРОНИЧНА ЦЕРЕБРОСПИНАЛНА ВЕНСКА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА..... 63

5.2. МАЛА И/ИЛИ СЕГМЕНТНО СТЕНОЗИРАНА ВЕНА ЈУГУЛАРИС ИНТЕРНА..... 66

5.3. ПРОТОК КРВИ КРОЗ ВЕНЕ ЈУГУЛАРИС ИНТЕРНЕ И ВЕРТЕБРАЛНЕ ВЕНЕ..... 70

5.4. РЕФЛУКС У ВЕНИ ЈУГУЛАРИС ИНТЕРНИ ПРИ ВАЛСАЛВИНОМ МАНЕВРУ..... 72

5.5. НЕДОВОЉНА ВЕНСКА ДРЕНАЖА ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА.....73

6. ЗАКЉУЧЦИ 76

7. ЛИТЕРАТУРА..... 79

БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ

Жељко Крсмановић, рођен 08. 11.1970. године у Краљеву. Уписао Медицински факултет у Београду 1989. године а дипломирао 1996. У служби опште медицине радио у Здравственом центру “Студеница“ у Краљеву до 1999. године. Након тога као професионални официр запошљава се у Војномедицинском центру “Славија“ у Београду и ради у служби опште медицине. Започео специјализацију из неурологије 2003.године на Војномедицинској академији у Београду. Специјализацију завршава 2007. године са одличним успехом. Од тада запошљен у Клиници за неурологију Војномедицинске академије као лекар одељења. Од 2014. санитетски потпуковник др Жељко Крсмановић године налази се на дужности Начелника Кабинета за неурологију, Специјалистичке поликлинике, Војномедицинске академије.

Од стране Националне Школе за неуроангиологију, Удружења за Неуроангиологију Србије, након положених испита у јуну 2009. стекао уверење о оспособљености за самосталну примену, интерпретацију и формирање закључака у неуроангиолошкој ултразвучној дијагностици.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписао 2009. године - смер неуронауке.

У оквиру стручног усавршавања активно учествовао на бројним научним скуповима, конгресима и симпозијумима, у земљи и иностранству.

Члан Неуролошке секције Српског лекарског друштва, Друштва неуролога Србије, Удружења за неуроангиологију Србије, ЕФНС ("European Federation of Neurological Societies").

Учесник је неколико међународних клиничких студија из области мултипле склерозе, акутног исхемијског можданог удара и епилепсије . У студији, у којој се испитује употреба интерферона бета 1 б код оболелих од мултипле склерозе, налази се на позицији главног истраживача центра у Војномедицинској академији, а у осталим студијама на месту коистраживача..

Одржао је више предавања на домаћим и међународним стручним скуповима из области цереброваскуларних обољења , мултипле склерозе, неуросонологије од којих је већина акредитована од стране Здравственог савета Србије.

Жељко Крсмановић је аутор и коаутор већег броја стручних радова презентованих у часописима, на међународним и домаћим стручним састанцима и конгресима .

БИБЛИОГРАФСКИ ПОДАЦИ

РАДОВИ ОБЈАВЉЕНИ У ЧАСОПИСИМА

1. **Krsmanovic Z**, Zivkovic M, Lepic T, Stankovic A, Raicevic R, Dincic E. Small internal jugular veins with restricted outflow are associated with severe multiple sclerosis: a sonographer-blinded, case-control ultrasound study. BMC NEUROLOGY 2013; 13: 90.

M22 - 5 бодова

2. **Krsmanovic Z**, Dincic E, Kostic S, Lackovic V, Bajcetic M, Lackovic M, Boskovic Z, Raicevic R. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. VOJNOSANITETSKI PREGLED 2011; 68 (5): 455-459.

M23 - 3 бода

3. Lukic N, Stankovic A, Dincic E, Bundalo M, **Krsmanovic Z**, Alavantic D, Zivkovic M. The Ala/Ala Genotype of Ppary Pro12 Ala Polymorphism Is Associated with Late Onset of Multiple Sclerosis. ARCHIVES OF BIOLOGICAL SCIENCES 2013; 65 (2): 447-453.

M23 - 3 бода

РАДОВИ ШТАМПАНИ КАО АПСТРАКТИ СА ИНОСТРАНИХ КОНГРЕСА:

1. Veljancic D, Lepic T, Jekic D, **Krsmanovic Z**, Raicevic R: Oxidative modified LDL particles in asymptomatic carotid stenosis. EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY, (2009), vol. 16 br. , str. 131-13

2. Dincic E. **Krsmanovic Z**. Lepic T. Zivkovic M. Raicevic R. European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics: Hypoplastic internal jugular vein and high functional disability in multiple sclerosis. CEREBROVASCULAR DISEASES – BASEL.(2011.) 31; P29

3. Lepic T, Ristic G, Veljancic D, Labovic B, **Krsmanovic Z**, Lepic M Glisic B, Petronijevic M, Stefanovic D, Raicevic R: Carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. CEREBROVASCULAR DISEASES, (2013), vol. 35 str. 36-37

4. Lepic T, Loncar G, Bozic B, Veljancic D, Lebovic B **Krsmanovic Z**, Lepic M Raicevic R: Reduced Cerebral Blood Flow in the Chronic Heart Failure Patients. CEREBROVASCULAR DISEASES, (2013), vol. 35 br. , str. 496-496

5. Veljancic D, Lepic T, **Krsmanovic Z**, Labovic B, Raicevic R: Dyslipoproteinemia and asymptomatic carotid stenosis. CEREBROVASCULAR DISEASES, (2013), vol. 35 br. , str. 612-612

I
УВОД

1.1. УВОД

Процењује се да интракранијалној венској циркулацији припада 60 - 70 % глобалне моздане запремине крви (1,2). Са напредовањем дијагностичких могућности значај венске дренаже централног нервног система (ЦНС) постаје незаобилазна научна чињеница у бројним обољењима као што су транзиторна глобална амнезија, идиопатска интракранијална хипертензија, примарна главобоља при напрезању...(3,4). У светлу нових сазнања су карактеристике венске дренаже ЦНС код оболелих од мултипле склерозе тема нашег истраживања.

1.2. МУЛТИПЛА СКЛЕРОЗА

1.2.1. ДЕФИНИЦИЈА

Мултипла склероза (МС) је доминантно инфламаторно обољење централног ЦНС у коме фокална лимфоцитна инфилтрација доводи до оштећења мијелина и аксона (5).

1.2.2. ЕТИОЛОГИЈА, ПАТОГЕНЕЗА, ПАТОЛОГИЈА

Болест није последица појединачног етиолошког фактора. Досадашња сазнања о етиопатогенези мултипле склерозе најбоље одликује тврдња Оксенберга да је оштећење ткива у мултиплој склерози последица абнормалног имуног одговора на један или више антигена мијелина, који се дешава код генетски предиспонираних особа, после излагања факторима спољне средине (6). Дакле, патогенетски процес у МС је покренут факторима средине у комбинацији са генетском предиспозицијом. Између осталих недвосмислено потврђени фактори средине који утичу на настанак и развој мултипле склерозе су пушење, инфекције Епштајн Баровим вирусом (ЕБВ - "Epstein Barг Virus"), недостатак витамина Д. Мултипла склероза је типична комплексна генетска болест која укључује присуство више независних интерагујућих полиморфних гена који се уобичајено срећу у популацији, који остварују мали или највише умерени ефекат на целокупни ризик, те да би се болест десила неопходно је присуство додатног етиолошког чиниоца из окружења (7). Хистолошки знак болести је перивенски плак, кога карактеришу знаци инфламације, оштећења олигодендроцита, астроцитоза, демиелинизација и ремиелинизација, као и следствена аксонална дегенерација (8).

1.2.3. КЛИНИЧКА СЛИКА

Просечна старост, када се јављају први симптоми и знаци МС је око 30 године. Процењује се да око 70% оболелих прве клинички јасне симптоме болести испољава између 20 и 40 године, док у око 10 % случајева болест почиње раније а код 20% после 40. године (9). Почетак болести пре 15. и после 50. године старости је реткост, међутим по неким статистичким подацима 2% оболелих је млађе од 10 година на почетку болести а 5% има мање од 16 година (10). Болест се може јавити и у старости од 60 и више година, али је тада тешко закључити да знаци и симптоми болести нису постојали и раније. МС касног почетка (после 50 -те године старости) показује лако повећање преваленце, са преминацијом примарно прогресивне форме болести (11).

Код 80% оболелих прва манифестација болести је по типу клинички изолованог синдрома (КИС) сугестивног за МС, који се дефинише као први неуролошки догађај са опсервираном демјелинизацијом у ЦНС (12).

По резултатима опсежног интернационалног испитивања публикованог 1996. године издвајају се четири главна типа болести – релапсно-ремитентна форма (РРМС), примарно прогресивна (ППМС), секундарно прогресивна (СПМС) и прогресивно релапсна (ПРМС) (13), иако се прогресивно релапсна форма може сматрати само варијантом примарно прогресивне МС. Релапсно ремитентна форма МС је јасно дефинисана акутним погоршањима која су праћена потпуним или делимичним опоравком новонасталог функционалног неуролошког дефицита и епизодама клиничке ремисије у периодима између акутних напада. Секундарно прогресивна МС настаје после иницијалне релапсно ремитентне фазе болести и карактерише је континуирана прогресија болести са или без појаве случајних релапса, кратки периоди ремисија. Примарно прогресивну МС карактерише прогресија болести од самог почетка, случајни платои или привремена минимална побољшања, са значајно нижим степеном инфламације и подједнаком заступљеношћу полова. Прогресивно релапсна МС окарактерисана је прогресијом болести од самог почетка али уз јасне епизоде релапса са потпуним или делимичним опоравком стеченог дефицита током њих. Наиме код ове форме болест најчешће почиње као типична прогресивна форма да би касније ови пацијенти имали и клиничке егзацербације болести (14).

Степен функционалне онеспособљености код болесника са МС се најчешће изражава помоћу ЕДСС ("Expanded Disability Status Scale"-ЕДСС). Та скала са распоном

результата од 0 до 10 одражава растући функционални дефицит (ЕДСС 6.0 – болесник не може да пређе без помоћи и одмора 100 m ; ЕДСС 9.0 - за кревет "везан" болесник који може да се храни и да комуницира...) (15).

Постоје и друге скале које се употребљавају за процену функционалног дефицита код болесника са МС а једна од њих је и МССС ("Multiple Sclerosis Severity Score"– МССС). Ова скала се односи на степен прогресије болести – који представља ЕДСС коригован за дужину трајања болести. МССС је алгоритам који повезује ниво ЕДСС са упоредивим трајањима болести (16).

По брзини прогресије болести, се издвајају два најмање заступљена, крајња ентитета-бенигна односно малигна форма МС.

Има више дефиниција бенигне МС. По Pittock-у бенигна МС се дефинише као болест која траје дуже од десет година а функционално оштећење остане мање од 2 на ЕДСС. (17). Малигна форма МС карактерише се рапидном прогресијом болести, тако да се достиже врло значајан степен функционалног дефицита изражен као ЕДСС > 6 унутар 5 година (18).

Брзина којом прогредира функционални дефицит код оболелих од МС је врло варијабилна. По резултатима бројних дугорочних студија може се закључити да се просечно после 10 година трајања болести достиже степен дефицита који отежава ход, за 15 до 20 година онеспособљеност је тог степена да је потребна унилатерална помоћ при ходу, а за просечно 30 година болести практично може да се пређе само неколико корака (19).

1.2.4. ДИЈАГНОЗА

Клиничка дијагноза МС традиционално укључује постојање више неуролошких догађаја одвојених у простору(анатомски) и у времену. Искључиво клиничка дијагноза МС захтева постојање најмање два, временски раздвојена, атака болести и објективно клиничке показатеље за две или више лезија различитих делова мијелинизованих региона ЦНС (20). Дијагнозу МС могуће је поставити после само једног клиничког атака болести ако се параклиничким прегледима објективизирају и друге, клинички мирне, лезије унутар ЦНС-а, односно документује дисеминација лезија у времену и простору.

Дијагностички критеријуми које је поставио Poser iz 1983. ревидирани су од групе МС експерата 2001. године када је створена прва верзија Мек Доналд критеријума. Године 2010. године од стране Интернационалног панела за дијагнозу МС презентована је нова ревизија, актуелно важећа верзија Мек Доналдових критеријума која омогућава рано постављање дијагнозе (20).

Табела 1. "Мек Доналдови критеријуми из 2010. за дијагнозу МС".

Клиничка презентација	Додатни критеријуми за дијагнозу
2 или више напада; објективни клинички докази за две или више лезија или објективни клинички доказ за једну лезију са доказом о предходном нападу	Клинички докази су довољни сами; додатни параклинички докази - пре свега преглед ендокранијума магнетном резонанцом (МР) су пожељни и морају да буду у складу са МС
2 или више напада; објективни клинички доказ за једну лезију	<u>Дисеминација у простору</u> , доказана присуством Т2 лезија прегледом МР у најмање 2 региона ЦНС типична за МС (перивентрикуларно, јукстакортикално, инфратенторијално, кичмена мождина); ИЛИ , чекање следећег клиничког напада који подразумева другачију ЦНС локализацију
1 атак ; објективни клинички докази за две или више лезија	<u>Дисеминација у времену</u> , показана симултаним присуством асимптоматске контраст позитивне Т1 лезије прегледом МР и лезије која се не пребојава контрастом у било ком тренутку, ИЛИ , нова Т2 и / или контраст позитивна Т1 лезија(лезије) на прегледу МР , без обзира на време снимања ИЛИ , чекање следећег клиничког напада
1 атак ; објективни клинички докази за једну лезију (клинички изоловани синдром)	дисеминација у простору и времену на прегледу МР како је већ горе објашњено
Прогресија од самог почетка сугестивна за МС (ПП МС)	Годину дана прогресије болести (ретроспективно или проспективно) и најмање 2 од 3 критеријума: 1.најмање 1 Т2 лезија у најмање 1 регији карактеристичној за МС (перивентрикуларно, јукстакортикално или инфратенторијално); 2.дисеминација у простору у кичменој мождини на основу 2 или више Т2 лезије прегледом МР; 3.Позитиван налаз ликвора (олигоклоналне траке или индекс имуноглобулина Г)

1.2.5. ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

Пре одлуке о започињању лечења МС мора се искључити читав спектар обољења који је могу клинички имитирати . То се односи на инфективна обољења (неуроборелиоза, ХИВ инфекција...), интоксикације (хероин, кокаин...), тумори, трауме, неуродегенеративна обољења, васкуларна обољења (лакунарне исхемије, васкулитис, "CADASIL"...), метаболички поремећаји (недостатак витамина Б12...), аутоимуна обољења (саркоидоза ...), урођена обољења (леукодистрофије ...) ... (21).

1.2.6. ТЕРАПИЈА

Општи терапијски концепт мултипле склерозе подразумева:

1. терапју акутних погоршања болести (релапса),
2. терапију која модификује природни ток болести,
3. симптоматску терапију знакова постојећег неуролошког дефицита (22).

1.2.6.1. ТЕРАПИЈА АКУТНИХ ПОГОРШАЊА БОЛЕСТИ (РЕЛАПСА)

Терапија акутних погоршања болести (релапса) се спроводи кортикостероидима, терапијским изменама плазме (22). Основни циљ терапије акутних погоршања је опоравак новонасталог функционалног неуролошког дефицита и превенција акумулације дефицита која се стиче током релапса. Актуелно најуспешнија опција су кортикостероиди који врло потентно супримирају и превенирају инфламацију. Третман акутних погоршања МС високим, краткорочним дозама кортикостероида (интравенско давање метилпреднизолона у дози од 0,5 до 2 грама на дан у току 3 до 5 дана) што пре и унутар 8 недеља од почетка новонасталог функционалног поремећаја, скраћује трајање тегоба, утиче на опоравак и превенира дефицит који може остати због релапса МС.

Терапијска измена плазме се примењује када изостане опоравак на примењену пулсну кортикостероидну терапију (22).

1.2.6.2 . ТЕРАПИЈА КОЈА МОДИФИКУЈЕ ПРИРОДНИ ТОК БОЛЕСТИ

Постоје јасни патогенетски показатељи да се у РРМС оштећење аксона, које је корелат трајног клиничког дефицита, дешава од најранијих стадијума болести. У циљу превенције релапса, заустављања односно успорења прогресије онеспособљености, успорења субклиничке прогресије болести, сматра се оправданим рано започињање третмана МС са лековима који модификују болест (ДМТ -"Disease modifying drugs") (22,23,24)...

1.2.6.2 .1 ПРВА ТЕРАПИЈСКА ЛИНИЈА

Прва терапијска линија укључује ДМТ препарате који су одобрени за примену по постављању дијагнозе: интерферон (ИНФ) бета 1б, ИФН бета 1а, Глатирамер Ацетат (ГА), Финголимод (у САД) (25).

Наведени лекови припадају групи ДМТ са имуномодулаторним ефектом и представљају најшире примењивану терапију МС, која је у употреби од 1993. године када је регистрован Бетаферон, први препарат за лечење РРМС (22).

Америчка (ФДА-"Food and Drug Administration") и европска (ЕМА-"European Medicines Agency") регулаторна агенција су одобриле за третман КИС препарате : ИНФ бета 1б, ИФН бета 1а, Глатирамер Ацетат (26). Препарати ИНФ бета 1-б и 1-а су регистровани и за лечење СП форме МС са релапсима. Ипак се превенција дефицита који се стиче током прогресије показала могућом по резултатима Европске студије о ефектима ИФН бета1-б код СПМС (27,28). Док студија у САД такође са препаратом ИФН бета 1б код оболелих од СПМС и студија где је коришћен препарат ИФН бета 1а (29,30) нису показале ефекат на функционални неуролошки дефицит оболелих.

1.2.6.2 .2 ДРУГА ТЕРАПИЈСКА ЛИНИЈА

Када изостане одговор на примењени третман прве терапијске линије, или се и терапија лоше подноси препоручује се примена лекова друге терапијске линије: Митоксантрон(31), Натализумаб(32,33), Финголимод (34).

У 2013. години регистровани су нови препарати за лечење МС: Диметил Фумарат (35), Терифлуномид (36), Алемтузумаб (37).

1.2.6.2.3 ПОТЕНЦИЈАЛНЕ ТЕРАПИЈСКЕ ОПЦИЈЕ

Од нових терапијских опција за МС тражи се достизање нових терапијских циљева који би подразумевали потпуну контролу болести, потврђену клиничким и радиолошким параметрима. Потпуна контрола болести, била би потврђена уколико на МР прегледу нема нових постконтрастних (гадолинијум) позитивних ни нових T2 лезија уз изостанак клиничких релапса и прогресије дефицита (35).

Генерално у напредовању лечења МС посебно место заузима приступ персонализоване терапије, обзиром на изразиту хетерогеност болести и интериндивидуалну различитост оболелих (22).

1.2.6.3. СИМПТОМАТСКА ТЕРАПИЈА ЗНАКОВА ПОСТОЈЕЋЕГ НЕУРОЛОШКОГ ДЕФИЦИТА

Примена симптоматске терапије, процедура физикалне рехабилитације, као и адекватна психосоцијална подршка од стране породице и друштва је од изузетној значаја у третману болесника са МС. Симптоматска терапија подразумева фармаколошки и нефармаколошки приступ са циљем ублажавања или елиминисања симптома болести који смањују функционалност и ремете квалитет живота болесника са МС (38). Симптоми које треба покушати третирати симптоматском терапијом код болесника са МС су моторни знаци, поремећаји координације, симптоми услед ошећења кранијалних нерава, поремећаји функције сфинктера и сексуални поремећаји, когнитивни, психолошке и психијатријске патолошке манифестације, бол, пароксизмални симптоми и епилептички напади (39). Када је појава одређених симптома јасно везана за релапс болести, симптоматску терапију треба примењивати у случају да симптоми заостану након претходно примењене терапије релапса. Ова терапија подразумева примену мултидисциплинарног приступа усмереног на поправљање квалитета живота и функционалних способности.... (40).

1.2.7 ВАСКУЛАРНИ АСПЕКТ МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ

У 2006. години, васкуларни хирург Паоло Замбони уводи патофизиолошки концепт по коме примарна венска патологија доводи до мултипле склерозе (МС) (41). Овај концепт или "велика идеја" је изазвала праву буру у научној јавности, са следственом реакцијом болесника и њихових удужења, медија... Појавило се и мноштво нових научних радова о васкуларном аспекту мултипле склерозе(42, 43, 44).

Три форме васкуларних абнормалности се повезују са МС: повећан ризик за исхемијску болест, глобална церебрална хипоперфузија, и хронично стање оштећене венске дренаже ЦНС. Васкуларна дисфункција је вероватно још један фактор у комплексној патогенези МС. Остаје да се види да ли три васкуларна аспекта представљају континуитет истог процеса, вероватно секундарног познатим имунолошким абнормалностима МС, или су одвојени ентитети што остаје да се дефинитивно разјасни. Унапређење знања у области васкуларних аспеката МС је важно јер може да промени начин како лечимо болесника и методе којима би се пратило напредовање болести (43,44).

1.3. ВЕНЕ И ВЕНСКА ДРЕНАЖА

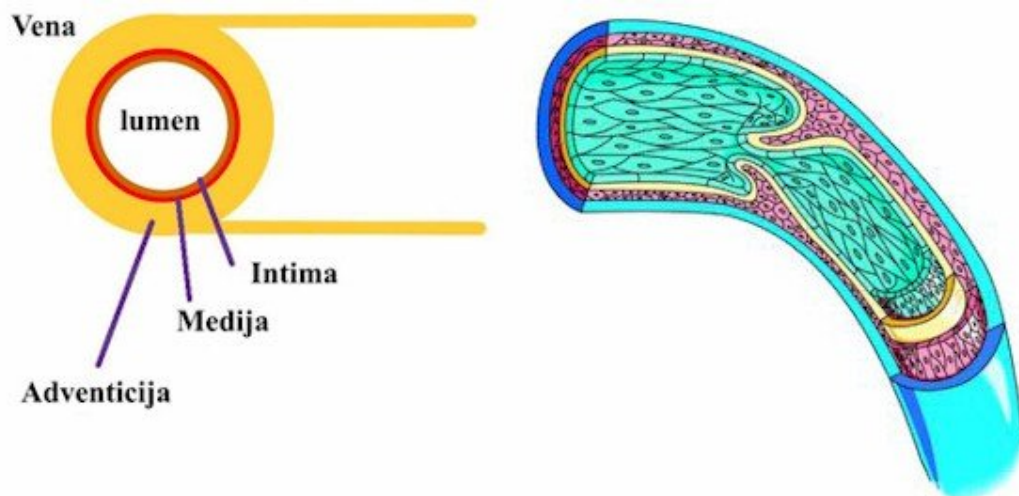
1.3.1 ДЕФИНИЦИЈА

Вене су магистрални крвни судови које служе за транспорт крви из ткива према срцу. Више од 60 процената целокупне крви у циркулаторном систему је обично у венама. Венски систем је због тога резервоар крви (1).

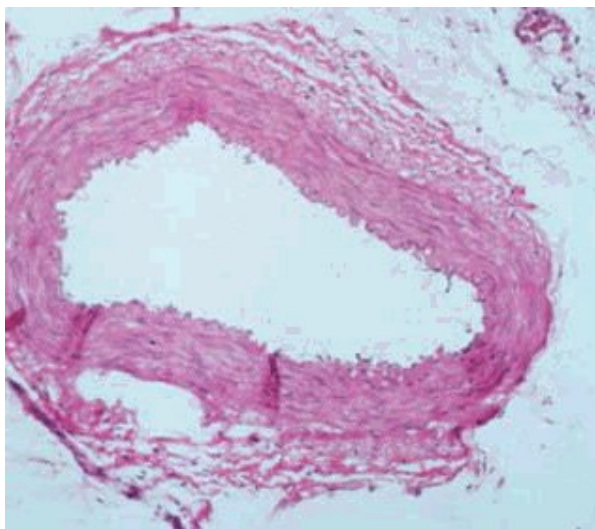
1.3.2 . ХИСТОЛОГИЈА

Зид вене је грађен из три слоја :туника интима, туника медија и адвентиција. Туника интима се састоји од ендотелних ћелија које леже на базалној мембрани. Туника медија се састоји од глатких мишићних ћелија, колагена и еластина. Растегљивост и еластичност зависи од тунике медије чија еластична влакана и глатке мишићне ћелије доприносе тонусу, односно констрикцији или дилатацији вена. Туника адвентиција осим епителних ћелија, везивног ткива има и васкуларне нерве који омогућавају констрикцију и дилатацију вена (1).

Венуле су мали крвни судови венског система намењене за сакупљање крви из капилара. Венуле и мале вене, имају глатке мишићне ћелије. Њихов зид се састоји из трослојног ткива (интима, медија, адвентиција). Оне се затим спајају у све веће вене.

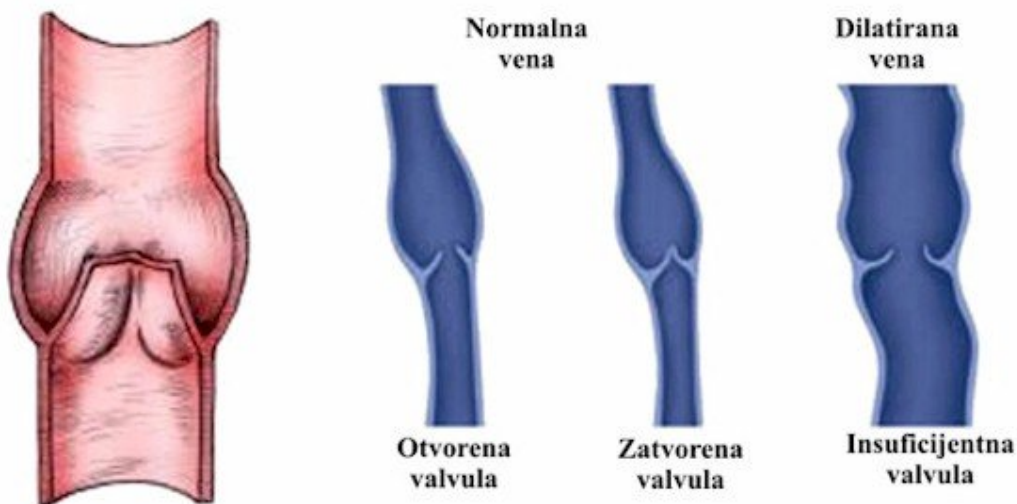


Слика1. Грађа венског зида.



Слика2. Хистопатолошки изглед попречног пресека вене.

Венски залисци- валвуле су јако битан део венског система који омогућава проток венске крви у једном смеру, према срцу. Валвуле се састоје од два листића . Они се отварају само када су разлике у притисцима такве да се венска крв креће према срцу. У следећој фази залисци се затварају тако да онемогућавају ретроградни ток крви. Осим тога, венски залисци спречавају ретроградни проток крви при кашљу, напињању и другим стањима када расте централни венски притисак. Валвуле имају једну од кључних улога у спречавању настајања венске инсуфицијенције. Валвуле венског система често постају некомпетентне, ретко буду и потпуно уништене (1). У интракранијалним венским крвним судовима не постоје венски залисци (2).



Слика 3. Венски залисци.

1.3.3 . ФИЗИОЛОГИЈА ВЕНСКОГ СИСТЕМА

1.3.3.1 ВЕНСКИ ТОНУС

Венски тонус зависи од степена контракције мишићних ћелија а тиме се одређује и количина крви која се налази у вени. Уколико је венски тонус нижи, утолико је зид растегљивији, а количина крви у вени већа. Неки лекови (диосмин , хесперидин) појачавају венски тонус и примењују се у лечењу венске инсуфицијенције доњих екстремитета (45).

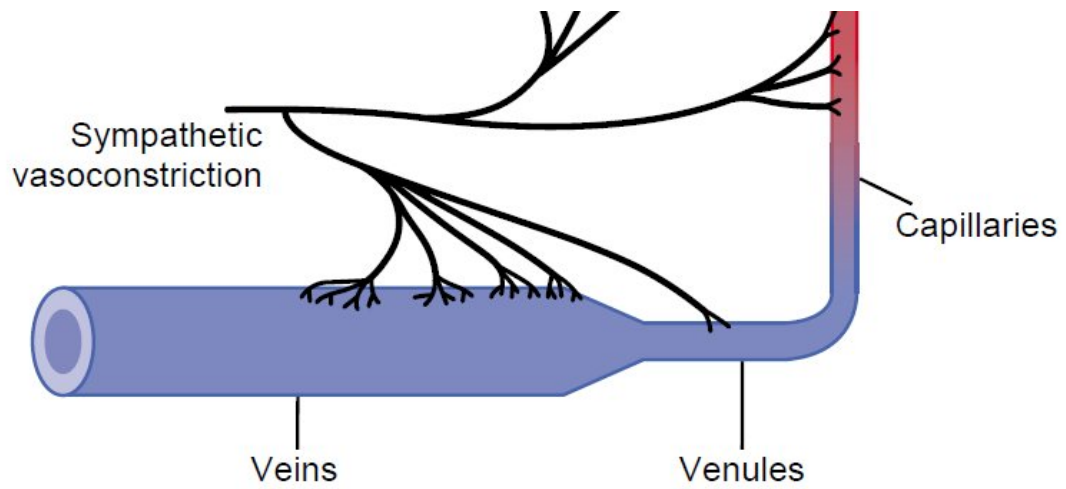
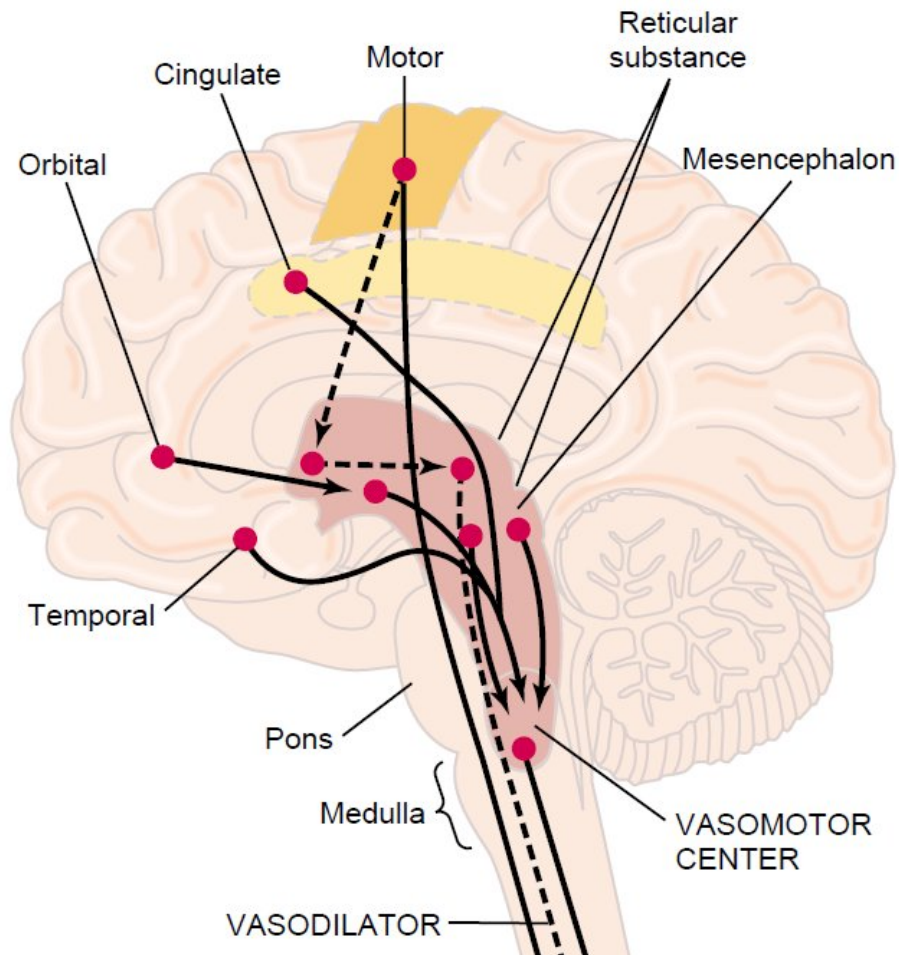


Figure 18-2

Sympathetic innervation of the systemic circulation.

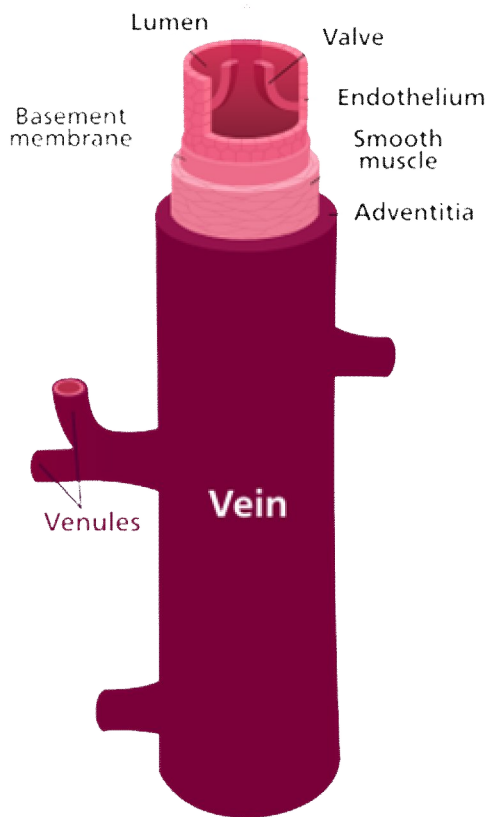
Слика4. Инервација крвних судова (1).



Слика 5. Контрола тонуса крвних судова ЦНС (1).

Главни возомоторни центар је локализован у ретикуларној формацији продужене мождине и доњој трећини понса. Симпатичком стимулацијом, у огромној већини случајева, изазива се сужавање вена док је само мањи број симпатичких влакана у функцији вазодилатације (1). Овај центар шаље парасимпатичке импулсе кроз вагус у срце а симпатичке импулсе кроз кичмену мождину и симпатичка влакна периферних нерава у артерије и вене циркулације. У вазомоторном центру можданог стабла постоје вазоконстрикторне зоне и вазодилаторне зоне, као и сензитивни центри који примају импулсе о стању циркулације на периферији углавном преко нервуса вагуса и нервуса глософарингеуса. Ове сензитивне зоне су повезане са вазоконстрикторним и вазодилаторним деловима центра успостављајући неки вид рефлексне контроле циркулације. Главна супстанца која се секретује на крају вазоконстрикторних нерава је норепинефрин који делује на алфа адренергичке рецепторе глатких васкуларних мишићних влакана изазивајући вазоконстрикцију (1).

Овај вазомоторни центар је повезан са другим структурама ЦНС: лимбички систем, неокортекс, мезенцефалон, кичмена можина (46)...



Слика 6. Шематски приказ вене

Како је притисак у венском систему низак, њихови зидови су танки. Али и поред тога зидови вена садрже и мишићна влакна која им омогућавају да сузе или прошире свој лумен, односно да складиште малу или велику количину крви, а све у складу са потребама организма (1).

Артерије су 8 пута мање растегљиве од вена. Венски систем је велики резервоар крви. Постоји могућност да се контрахују или прошире у зависности од потреба циркулације. Већ је истакнута чињеница да је више од 60 процената целокупне крви у циркулаторном систему обично у венама. Појачањем тонуса посредством симпатикуса, може да се редукује дијаметар вена, самим тим се истискује крв у артеријски систем.

Тако да губитак 25% тоталне запремине крви може бити поднет а преостала запремина теоретски довољна за одржавање основних животних функција (1).

1.3.3.2.ПРИТИСАК У ВЕНСКОМ СИСТЕМУ

Крв из венског система, се усмерава ка десној срчаној преткомори. Стога притисак у десној преткомори, се зове централни венски притисак.

Пораст вредности централног венског притиска може бити узрокован слабошћу срца, повећаним волуменом крви, повећаним венским притиском у системској циркулацији, дилатацијом артериола са смањењем периферне резистенције која омогућава брз прелазак крви из артеријског у венски систем ...

Нормална вредност централног венског притиска је 0 mmHg. Доња граница притиска у десној преткомори је од -3 до -5 mmHg испод атмосферског притиска. То је уједно и притисак у грудној дупљи која окружује срце.

Проток крви ка десној преткомори је изложен бројним сметњама као што је притисак околних ткива на велике вене.

Када је особа у лежећем положају притисак у већини периферних вена је за 4 до 6 mm Hg већи од онога у десној преткомори.

Када притисак у десној преткомори расте изнад 0 mm Hg, крв почиње да се враћа у велике вене, доводећи до повећања венског притиска на периферији.

Када особа стоји, вене врата готово потпуно колабирају, због утицаја атмосферског притиска. Тај колапс омогућава да притисак у њима буде 0 mm Hg дуж целе вене и да крв несметано тече. Вене у лобањи не могу да колабирају тако да је притисак у горњем сагиталном синусу -10 mm Hg. То омогућава несметан проток ка бази лобање где је притисак нула.

Када централни венски притисак порасте за +10 mm Hg вене врата почињу да се шире а на +15 mm Hg све вене врата постају дистендиране.

Изражено негативан централни венски притисак не може да повећа значајно количину венске крви која долази у десну преткомору од количине која долази када је тај притисак нула.

Срце и системска циркулација делују координисано. Тачка равнотеже је количина крви коју срце избаци у циркулацију у минуту (5 литара крви у минуту) и централни венски притисак од 0 mm Hg (1).

1.3.4 ВЕНСКЕ МАЛФОРМАЦИЈЕ

Венске малформације су развојне аномалије венског система. Оне су резултат поремећаја или прекида развоја венског система (47).

Модификована Хамбуршка класификација васкуларних малформација је несавршена и будуће модификације су неопходне а употпуњене знањима из генетике, анатомије, ембриологије, патохистологије, хемодинамике (47,48).

Модификована Хамбуршка класификација конгениталних васкуларних малформација:

1. Артеријске малформације;
2. Венске малформације;
3. Артериовенске малформације;
4. Лимфатичке малформације;
5. Капиларне малформације;
6. Комбиноване васкуларне малформације.

Анатомска ембриолошка/субкласификација:

1.екстратрункуларне:

Инфилтративне, дифузне, ограничене, локализоване.

2.трункуларне:

Опструкција или сужење

- Аплазија, хипоплазија, хиперплазија;
- Опструкција због атрезије или мембранозне оклузије;
- Стеноза због коарктације, мембране.

Дилатација

- Локализована (анеуризма);
- Дифузна(ектазија).

Трункуларне малформације настају када застој у развоју настане када се васкуларно стабло већ формирало док екстратрункуларне настају пре тог момента. Најчешће трункуларне венске малформације су сегментне хипоплазије или интралуминални дефекти. Трункуларне лезије су последица застоја у каснијој фази формирања крвног суда током феталног живота. Незрео, некомплетан развој вене доводи до аплазија, хипоплазија, хиперплазија или до интралуминалних опструкција или дилатација (анеуризме, ектазије).

Хронична венска инсуфицијенција може да се развија у територији коју дренира трункуларна вена ако је она стенотична, опструисана, хипопластична, инкомпетентних валвула (47,49).

Трункуларне лезије доводе до венских опструкција и воде у редуковану венску дренажу. Опструкција вене у примарном Бад – Кијари синдрому је пример васкуларне малформације и венске инсуфицијенције (47,49).

1.4 ОДВОЂЕЊЕ ВЕНСКЕ КРВИ ИЗ ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА

1.4.1. ЗАНЕМАРИВАЊЕ ВЕНСКЕ ДРЕНАЖЕ ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА

Процењује се да интракранијалној венској циркулацији припада 60- 70 % глобалне мождане запремине крви (2). Разлог што вековима постоји занемаривање већег дела циркулације мозга, коју представља венски део, је релативно мали број до сада познатих чисто венских обољења, велики број анатомских варијација вена и венских синуса, технички проблеми везани за преглед крвних судова у којима је мали проток (4)...

1.4.2. ЕКСТРАКРАНИЈАЛНА ВЕНСКА ЦИРКУЛАЦИЈА

Вена југуларис интерна (ВЈИ) се пуни крвљу од горњег југуларног булбуса. На свом путу прво лежи иза и бочно од унутрашње каротидне артерије (АЦИ-"arteria carotis interna"), затим обилази напред и долази испред заједничке каротидне артерије (АЦЦ-"arteria carotis communis"). ВЈИ добија крв од притока : лингвалне вене, фацијалне вене, горње и средње тироидне вене, понекад окципиталне вене. Пре него што се споји са веном субклавијом у брахиоцефаличну вену шири се и прави доњи југуларни булбус у којем најчешће постоји пар валвула које спречавају ретроградни проток крви (2,50).

Налази сугеришу да је код трећине одраслих (34 %) лева ВЈИ значајно мања него десна (51).

По анатомским и ангиографским испитивањима дренажа мождане крви је најчешће асиметрична са преминацијом десне стране у одвођењу. Крв из обе ВЈИ и ВВ коначно завршава у брахиоцефаличним венама. Делом је вертебрални венски систем повезан и са лумбалним и азигогос –хемиазигогос венама (у које се дренира) (4).

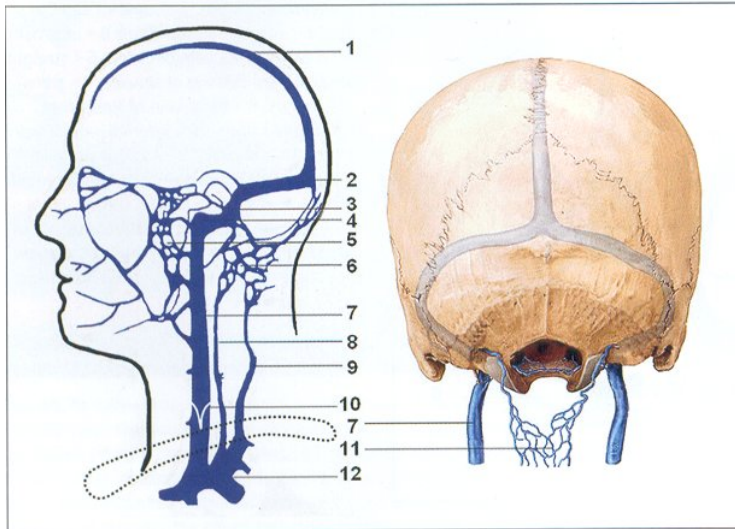
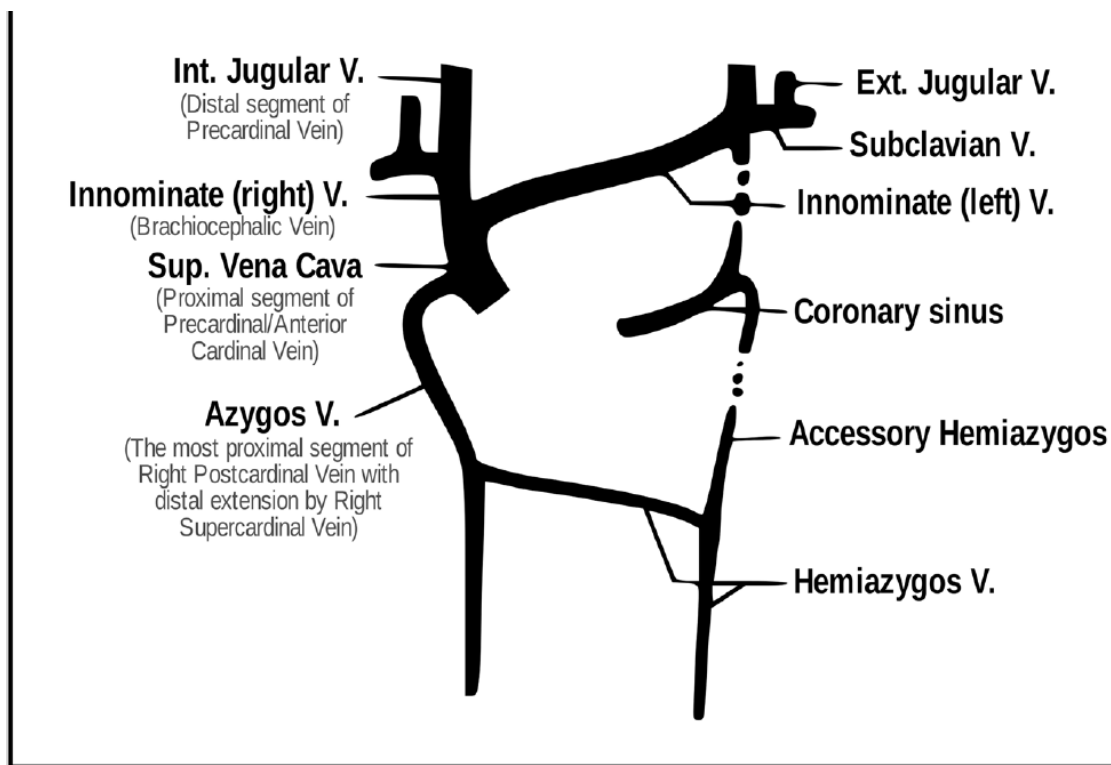


Fig. A2.73 Schematic drawing of the jugular drainage system (Right: adapted from Schünke et al. 2006): 1 = superior sagittal sinus; 2 = confluence of sinuses; 3 = sigmoid sinus; 4 = superior bulb of the internal jugular vein; 5 = pterygoid plexus; 6 = suboccipital plexus; 7 = internal jugular vein; 8 = vertebral vein; 9 = deep cervical vein; 10 = valves of the inferior bulb of the internal jugular vein; 11 = anterior intraspinal segment of the vertebral venous system; 12 = subclavian vein.

Слика7. Шематски приказ венског југуларног дренажног система (2).



Слика8. Формирање вене каве супериор (52).

Вертебрални венски систем је комплекс крвних судова који су међу собом везани бројним анастомозама подсећајући на лестве од конопца. Он се састоји од интравертебралног и екстравертебралног дела а сваки тај део има свој предњи и

задњи сегмент. Предњи интравертебрални сегмент величине до неколико милиметара има велики капацитет за одвођење крви, епидурално је смештен и није колапсибилан. Задњи интравертебрални и предњи екстравертебрални сегмент су обично неразвијени. Много је битнији задњи екстравертебрални сегмент кога сачињавају вертебралне вене и дубоке вене врата које су најчешће притоке вене субклавије али могу се уливати у ВЈИ, уз комуникацију са азигос- хемиазигос системом, лумбалним венским системом. Вертебралне вене (ВВ) захваљујући свом интрафораминалном положају не колабирају као ВЈИ у усправном положају и најчешће имају пар валвула (2, 53).

ВВ се ултразвуком најлакше идентификују као крвни судови који прате вертебралне артерије(ВА) у В2 сегменту (део ВА током којег пролазе кроз трансверзалне наставке вратних пршљенова), тако да су лако доступне ултразвучном прегледу. Најчешће у око 80 % случајева може се детектовати сигнал протока у ВВ (2). Билатерална компресија ВЈИ најчешће повећава проток у обе ВВ за преко 100% (53).

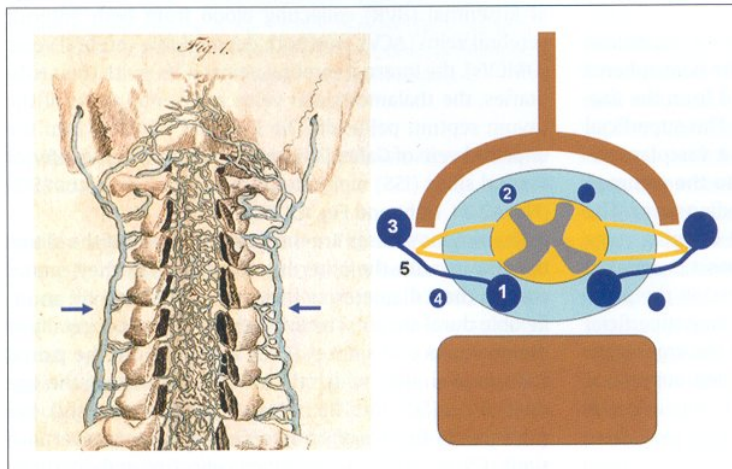


Fig. A2.74 Schematic drawing of the vertebral venous system. Left: The ramified intraspinal segment of the vertebral venous system is nicely demonstrated in this historical picture (adapted from Bock 1823). Right: Schematic drawing of the cervical spine (brown), cervical myelon and roots (yellow), transverse plane: Vertebral venous system. 1 = anterior intraspinal segment; 2 = posterior intraspinal segment; 3 = vertebral vein as part of the posterior extraspinal segment; 4 = anterior extraspinal segment; 5 = transverse run of a spinal vein communicating between the extraspinal and intraspinal veins.

Слика 9. Шематски приказ вертебралног венског система(2).

Јединствена карактеристика церебралне венске дренаже је да постоји различити образац одвођења крви у зависности од положаја тела. У лежећем положају проток кроз обе ВЈИ је доминантан док у усправном положају оне колабирају и проток се преусмерава на вене вертебралног канала и дубоке вене врата (2,50).

Ипак у око 30% здравих постоји у лежећем положају "екстрајугуларни тип дренаже" када обе ВЈИ не одводе више од 2/3 крви која долази у мозак (а у укупно 6% здравих испитаника тај проценат је мањи од 1/3) (50).

При преласку из лежећег положаја у седећи проток у ВЈИ физиолошки пада а најизразитији пад је са 0° на 15° . Валдуеза претпоставља да смањење површине попречног пресека или ЦСА ("cross-sectional area"-ЦСА) ВЈИ у усправном положају се догађа као неопходан физиолошки одговор којим се спречава нарушавање хомеостазе у мозгу услед претераног обима крви који би се одвијао када ВЈИ не би колабирале (4,54).

Супротно, проток (БВФ) кроз вертебралне вене у лежећем положају има најчешће релативно малу вредност која расте у седећем положају. Вертебралне вене су повезане са венама које су унутар вертебралног канала.

Сматра се да епидуралне вене у вертебралном каналу чине главни додатни пут за одвођење крви у седећем положају. Негативан епидурални притисак и чињеница да те вене не колабирају могу подстаћи проток у усправном положају (54).

1.4.3.ИНТРАКРАНИЈАЛНА ВЕНСКА АНАТОМИЈА

Интракранијални венски систем је подељен на површински и дубоки .

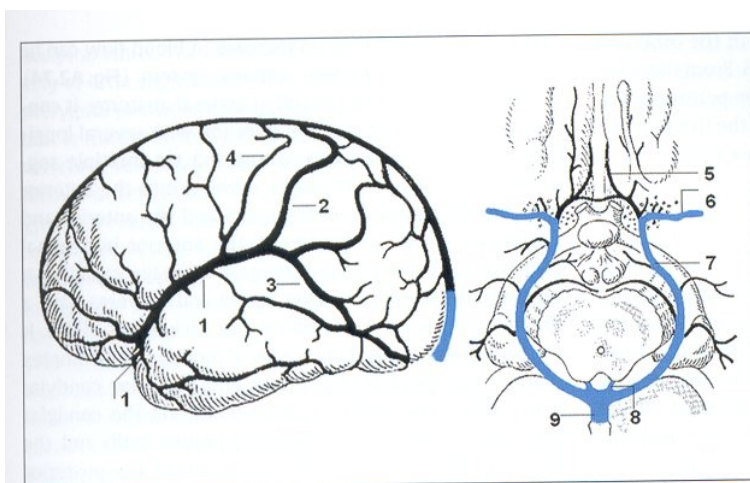


Fig. A2.71 Schematic drawing of the cerebral venous system. 1 = sylvian vein (superficial middle cerebral vein); 2 = vein of Trolard (postcentral vein); 3 = vein of Labbé; 4 = Rolandic vein (central vein) 5: anterior cerebral vein; 6 = deep middle cerebral vein; 7 = basal vein of Rosenthal; 8 = internal cerebral vein; 9 = vein of Galen. Venous vessel segments accessible with duplex sonography are shown in blue. (Adapted from Feneis 1970.)

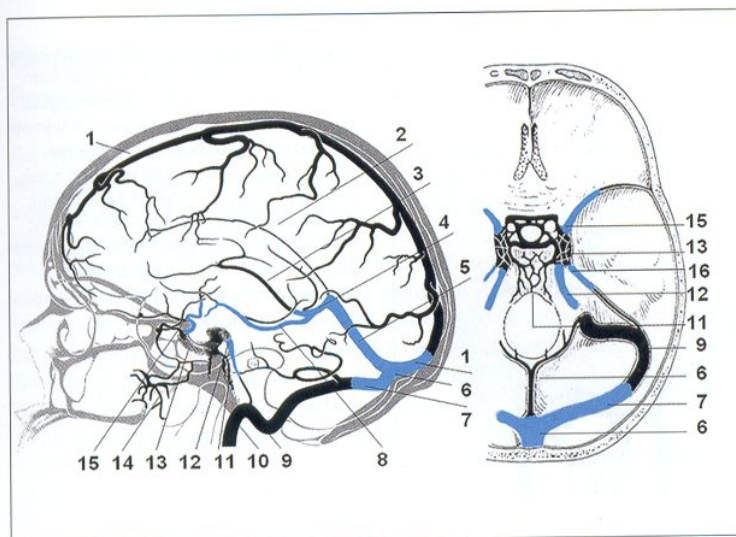


Fig. A2.72 Schematic drawing of the cerebral venous system. 1 = superior sagittal sinus; 2 = inferior sagittal sinus; 3 = internal cerebral vein; 4 = vein of Galen; 5 = straight sinus; 6 = confluence of sinuses; 7 = transverse sinus; 8 = basal vein of Rosenthal; 9 = sigmoid sinus; 10 = internal jugular vein; 11 = basilar plexus; 12 = inferior petrosal sinus; 13 = cavernous sinus; 14 = pterygoid plexus; 15 = sphenoparietal sinus; 16 = superior petrosal sinus. Venous vessel segments accessible with duplex sonography are shown in blue. (Adapted from Feneis 1970 and Huber 1982.)

Слика 10. Шематски приказ церебралног венског система (2).

Главне дубоке вене мозга су: парна вена базалис (Розенталова вена) која највећим својим делом најчешће прати П2 и П3 сегмент артерије церебри постериор; парна вена церебри интерна која се налази на крову треће коморе; непарна вена церебри магна (Галенова вена). Розенталове и вене церебри интерне се стапају у непарну Галенову вену која заједно са синусом сагиталис инфериором прави непарни синус ректус (2, 56).

Венски синуси су коначни примаоци интракранијалне венске крви. Синусе гради тврда можданица која се раставља на два фиброзна листа између којих се налази шупљина са венском крвљу. Они за разлику од осталих интракранијалних вена и не могу мењати свој дијаметар. Синус ректус и синус сагиталис супериор се уједињују у конфлуенс синус који се дели на трансверзалне синусе који кроз сигмоидне синусе одводе крв у ВЈИ. Пар кавернозних синуса скупља венску крв из орбита, Силвијевих вена и одводи их кроз инфериорне и супериорне петрозне синусе у ВЈИ или у птеригоидне плексусе (2,56,57).

Кондиларне вене на нивоу базе лобање представљају главни вид комуникације између дуралних синуса и екстрајугуларних вена. Задња и латерална кондиларна вена повезује горњи југуларни булбус са делом екстрајугуларних крвних судова који нису у вертебралном каналу (дубоке вратне вене, вертебралне вене). Предња кондиларна вена дренира крв из горњег југуларног булбуса у вене вертебралног канала и вертебралне вене. ВВ, иако нису у вертебралном каналу, са венским крвним судовима у њему праве читав низ анастомоза тако да цео тај систем изгледа као лестве од конопца. Вене у лобањи и вертебралном каналу не колабирају у вертикалном положају па са правом можемо рећи да постоји један "краниовертебрални систем" (2,50).

Дубоке вене врата добијају интракранијалну крв из сигмоидних и трансверзалних синуса преко окципиталних и мастоидних емисарних вена. Из доњих петрозних, кавернозних, конфлуенс синуса преко базиларног плексуса, окципиталног и маргиналног синуса крв доспева у вене које су у и ван вертебралног канала (2,50). Церебралне вене немају валвуле што је разлика у односу на венске крвне судове у другим деловима тела. Оне немају капацитет да се шире као вене у другим деловима тела. Крв напушта мозак потискивана резидуалним артеријским притиском са једне стране, док је са друге вуче према десној преткомори дејство негативног интраторакалног притиска. Негативност притиска у апсолутном смислу расте у току удисаја и самим тим дренажа венске крви из ЦНС се појачава (1,58).

1.4.4. ПРЕГЛЕД ВЕНСКЕ ДРЕНАЖЕ ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА

1.4.4.1. Ултразвучни преглед

Идентификација вена ултразвучним прегледом се врши на основу очекиване локализације и односа према околним структурама, дубини инсонације, типичним хемодинамским параметарима за одређену вену(укључујући и брзине).

ВЈИ се ултразвуком може прегледати као и АЦЦ, АЦИ, АЦЕ ("arteria carotis externa"- АЦЕ) у трансверзалној и лонгитудиналној равни.

Ултразвучним прегледом се у дисталном делу ВЈИ уочавају валвуле које постоје на основу анатомских анализа у 93 % (2,59). Искуство у ултразвучном испитивању венског система је ограничено упркос чињеници да техника прегледа није компликована. Ултразвучни преглед венског протока (БВФ-" blood volume flow ") је једноставан, безбедан, лако поновљив метод, који је компатибилан са другим техникама прегледа венског система (МР венографија, инвазивне венографија...) Ипак, преглед вена захтева опрез: спонтане варијације површине попречног пресека (ЦСА-"cross sectional area") и БВФ, артефакти, неопрезна техника извођења прегледа,могу да доведу до погрешне интерпретације резултата (4).

Табела 2. Идентификација интракранијалних вена и венских синуса – дубина инсонације.

Вена /синус	дубина инсонације
Розенталова вена	65-70 mm
Синус ректус	85-95 mm
Синус трансверсус	110-115 mm
Галенова вена	77-85 mm
Вена церебри интерна	69-79 mm

(2,56)

Табела 3. Идентификација интракранијалних вена и венских синуса- хемодинамски показатељи.

вена синус	највиша брзина cm/s	најнижа брзина cm/s	индекс пулзатилности
Дубоке вене мозга	8.5-10.5	5.5-7.0	0.3-0.4
Розенталова вена	12.5-14.0	9.00-10.0	0.25-0.35
Вена церебри интерна	5.00-9.00	4.00-6.00	0.25-0.35
Галенова вена	8.00-16.00	5.00-11.00	0.30-0.40
Синус ректус	15.0-20.0	10.00-15.00	0.30-0.35
Синус трансверсус	15.0-20.0	10.0-14.0	0.35-0.40
Синус сагиталис супериор	10.0-15.0	7.00-10.0	0.30-0.35

(2,56)

Притиском на нехипопастичну ВЈИ добија се убрзање протока у другој. То значи да су оба трансверзална синусна проходна и да је добра ауторегулација. У здравој популацији то се дешава у 63 % при компресији десне ВЈИ а при компресији леве ВЈИ у 48 % случајева. Убрзање протока контралатерално од компримоване вене у ВЈИ је од 15 % до 80 %. Ултразвучним прегледом пре радикалне операције на врату која подразумева и подвезивање ВЈИ могло би да се установи који ће болесници да имају, знаке интракранијалне хипертензије која се јавља када ова ауторегулација није добра (53,54).

1.4.4.2. БВФ - у ВЈИ и ВВ

У бројним ултразвучним студијама анализирано је како се крв одводи из мозга . Доерр и сарадници су поредили однос запремине крви која долази у мозак (ЦБФ- "cerebral blood flow") је збир запремина протока кроз обе артерије каротис интерне и обе веребралне артерије) која је износила 752 ± 133 ml/min и са друге стране запремину крви која одлази из мозга (Укупан БВФ-"blood volume flow" је збир запремина протока кроз обе ВЈИ и обе ВВ) која је била 669 ± 240 ml/min (50). Аутори овог рада

су поделили венску дренажу код здравих испитаника на три типа према уделу протока кроз обе ВЈИ у лежећем положају у односу на ЦБФ: тип 1- Када више од 2/3 ЦБФ одлази кроз обе ВЈИ ; тип 2 - Када између 1/3 и 2/3 ЦБФ одлази кроз обе ВЈИ; тип 3- када мање од 1/3 ЦБФ одлази кроз обе ВЈИ. Тип 1 је схваћен као југуларни тип дренаже док су тип 2 и 3 одвођења венске крви разматрани као не- југуларни тип дренаже. Заступљеност типа 1 је била 72 %, типа 2 у 22 % и типа 3 у 6% здравих испитаника (50). Измерени средњи укупан БВФ разних ултразвучних студија је износио: 656±113 ml/min (60), 839±226 ml/min (61), 740±209 ml/min (62) и 740± 310 ml/min (55).

Табела 4. Измерени БВФ ултразвучним испитивањем.

	Обе ВЈИ проток	Обе ВВ проток	Обе ВЈИ ЦСА	Обе ВВ ЦСА
	ml/min	ml/min	mm²	mm²
Лежећи положај (средња ± СД)	700±270	40±20	106±37	10.6±2.8
Седећи положај (средња± СД)	70±100	210±120	17±8	11.9±3.6

(55)

Замбони и сарадници су код здравих испитаника поредили однос крви која долази у мозак по другачијем алгоритму ("НВinF – head blood inflow" представља запремину протока кроз обе артерије каротис комунис и обе веребралне артерије) и износио је 956±105ml/min и запремину крви која одлази из мозга ("НВoutF- head blood outflow volume" је запремину протока кроз обе ВЈИ и обе ВВ али мерену на њиховим ушћима) и била је преко > 90% од " НВinF". Ови аутори су дефинисали и количину крви која одлази колатералним путем ("collateral flow index"- ЦФИ) и то су поредили између здравих испитаника и оболелих од МС (63).

1.4.4.3. Друге методе прегледа венске дренаже централног нервног система (Анатомске студије, термодилуција, МР венографија, ЦТ венографија, инвазивна венографија ...)

У нивоу базе лобање анатомским анализама величина ЦСА не-југуларних венских путева надмашује збир обе ЦСА ВЈИ (64). А капацитет не-југуларних одводних путева се процењује на 1,000 ml што је довољно за целокупну венску дренажу мозга (65). Користећи методу термодилуције добијени су следећи резултати за БВФ кроз обе ВЈИ 180–630 ml/min (66), 660 ± 200 ml/min (67), а кроз једну ВЈИ 390 ± 190 ml/min (68). Разноликост добијених резултата указује на велике физиолошке варијације југуларне дренаже и наглашавају значај не-југуларних путева за одвођење венске крви. Резултати ових аутора су у сагласности са добијеним резултатима на основу МР ангиографије (69), па се наметнуо закључак да осим ВВ и други не-југуларни одводни путеви имају велики значај у одвођењу венске крви а пре свега вене унутар вертебралног канала и дубоке вене врата.

1.4.4.3.1. МР венографија

МР венографија (МРВ) је екстензивна, неинвазивна, релативно оператор–независна техника која обезбеђује тродимензионалне анализе структуре интра и екстракранијалних вена и хемодинамске анализе протока у великим крвним судовима (70).

Изузетно је корисна у детекцији колатералних екстракранијалних вена које представљају физиолошке варијације венског система која може да игра улогу када су компензаторни механизми одвођења крви потребни (71).

Постоје разне стандардне конвенционалне и неконвенционалне МРВ технике али се највише користе "3D-TOF", "TRICKS" ангиографија (70).

Обећавајуће технике МРВ као што је "velocity encoded phase-contrast 4D" помоћу којих могу да се боље процене не само анатомске варијације већ и хемодинамске последице су значајан помак (70).

Ипак МРВ није изборила примат над ултразвучним прегледима због ограничене могућности праћења динамике у реалном времену и у различитим положајима тела,

отежаног регистравања рефлукса у венским крвним судовима, лошије резолуције за интралуминалне промене, дужине прегледа, давања контраста, доступности (4,72-75)...

1.4.4.3.2. Инвазивна венографија

Катетер венографију (КВ) неки аутори сматрају "златни стандардом" за дефинисање степена стенозе крвних судова у вези са измењеним протоком крви. КВ има неколико важних предности - непосредност, способност мерења градијента притисака унутар крвног суда, преглед у реалном времену (59). Међутим, њена инвазивност, коришћење контраста, зрачење, зависиност од оператера довели су до тога да је субоптимална за рутински скрининг у клиничким условима (70).

1.4.4.3.3. Друге технике

Дијагностичке методе попут ЦТВ (Computed tomography venography" - ЦТВ), плетизмографије, интраваскуларна сонографије, се разматрају и нису део рутинске клиничке праксе али могу бити део неког будућег мултимодалног алгоритма за преглед венске дренаже ЦНС (70, 71,76,77).

1.5. НЕДОВОЉНА ВЕНСКА ДРЕНАЖА ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА

1.5.1. ОСНОВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ

Недовољна венска дренажа ЦНС (Церебрална венска инсуфицијенција) се доводи у везу са следећим болестима: тромбоза венских синуса, транзиторна глобална амнезија, транзиторно монокуларно слепило, леукоарајоза, примарна главобоља при напору, примарна интракранијална хипертензија, хронична опструктивна болест плућа (3)... Подаци из истраживања указују на то да аномалије венског система могу имати значајну улогу у артеријском можданог удару (78) и вероватно бројним другим неуролошким обољењима (79-82).

Предмет научне дебате је да ли је недовољна венска дренажа ЦНС повезана са МС, одређеном формом болести, односно да ли је повезана са степеном функционалне онеспособљености и брзином прогресије болести. Знакови церебралне венске инсуфицијенције који се најчешће у литератури помињу су рефлукс у ВЈИ при

Валсалвином маневру и стеноза ВЈИ, а стање (група знакова) недовољне венске дренаже ЦНС је дефинисано као хронична церебрспинална венска инсуфицијенција.

1.5.2 РЕФЛУКС У ВЕНИ ЈУГУЛАРИС ИНТЕРНИ

Ретроградни ток крви у ВЈИ спречавају валвуле које се налазе у њеном доњем булбусу. До оваквог протока може доћи у току физичке активности, кашља, других активност које изазивају Валсалвин маневар, односно изненадни раст централног венског притиска, што удружено са аплазијом валвула или њиховом инкомпетенцијом доводи до рефлукса и следственог повећања интракранијалног притиска. Валсалвин маневар се у дијагностичке сврхе изазива покушајем снажног издисања против затворених дисајних путева. Валвуларну инсуфицијенцију могу да изазову стања као што је хронично повишен централни венски притисак узрокован пулмоналном хипертензијом или трикуспидалном инсуфицијенцијом (83).

У анатомској студији код 40 кадавера истраживачи су нашли 7% некомпетентних валвула које би могле бити узрок венског рефлукса (84).

Авалвулија или недостатак валвула, је форма хипоплазије и један од узрока који доводи до венског рефлукса. И други узроци (упални процес, проширење вена...) могу довести до рефлукса. Фреквенција рефлукса у ВЈИ расте са годинама код здравих испитаника. Показано је код здравих испитаника да са старењем расте преваленца рефлукса у ВЈИ при Валсалвином маневру, повећава се величина лумена ВЈИ, док се брзине протока снижавају (85).

Табела 5. Стања где постоји значајно рефлукс у ВЈИ при Валсалвином маневру (ВМ).

БОЛЕСТ	БРОЈ БОЛЕСНИКА	Проц. рефлукс у вји (ВМ)	БРОЈ КОНТРОЛА	Проц. рефлукс у вји (ВМ)	P ≤	РЕФЕРЕНЦА
Транзиторна Глобална амнезија	25	68%	84	33%	0.0025	S J Schreiber J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76
Идиопатска Интракраниј. Хипертензија	20	70%	20%	30%	0.05	Max Nedelmann J Neurol (2009)
Транзиторно Монокуларно Слепило	31	71%	31	0%		Chih-Ping Chung Cerebrovasc Dis 2010
Примарна Пулмонална хипертензија	5	100%	100	27%	0.0001	Doepf F : J.CI Ultrasound 2008
Хронична Опструктивн Болест Плућа	30	60%	100	27%	0.005	Doepf F :J. CI Ultrasound 2008
Примарна Главобоља При Напрезању	20	70%	40	20%	0.0004	DoepfF. Cephalalgia 2008
Леукоарајоза у старијих од 75 година						Chih-Ping Chung, Annals of neurology 2011;

(86-90)

Досадашња испитивања нису пронашла повећану учесталост рефлукса у ВЈИ при Валсалвином маневру код оболелих од МС у односу на здраве контролне испитанике сличних демографских карактеристика.

1.5.3. СЕГМЕНТНО СТЕНОЗИРАНА И МАЛА ВЕНА ЈУГУЛАРИС ИНТЕРНА

Испитивања истражују и присуство стеногичне вене југуларис интерне(ВЈИ) као једног од критеријума за ХЦСВИ са такође неконзистентним резултатима. Део резултата упућује да је стенозирана ВЈИ чешће присутна код СПМС (секундарно прогресивна мултипла склероза) и код оболелих са високим степеном функционалног дефицита уз отворено питање да ли се ради о узрочном чиниоцу или секундарном феномену саме болести (91-94).

Мале ВЈИ са ЦСА мањом од 0.4cm² су описане као непогодне за пласирање централног венског катетера и њихово присуство може потенцијално утицати на цереброспиналну венску дренажу (95,96).

Закључак студије са малим бројем испитаника је да болесници са хипоплазијом или оклузијом ипсилатералних венских одводних путева развијају рани смртоносни едем мозга код великог инфаркта у зони иригације артерије церебри медије (78).

1.5.4 ХРОНИЧНА ЦЕРЕБРОСПИНАЛНА ВЕНСКА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА

Као што је већ речено трункуларне венске малформације су развојне аномалије венског система. Хронична венска инсуфицијенција може да се развија у територији коју дренира трункуларна вена уколико је она стеногична, опструисана, хипопластична, инкомпетентних валвула (47,49)... Промовисана је хипотеза да оштећена венска дренажа централног нервног система (ЦНС), дефинисана као хронична цереброспинална венска инсуфицијенција (ХЦСВИ), представља узрок мултипле склерозе (41,97). Са друге стране бројне студије доводе у питање присуство и значај ХЦСВИ код оболелих од мултипле склерозе (98-101).

Теорија поремећаја венске дренаже ЦНС која се повезује са МС помиње се још из времена Шарко-а. Он је у 1868. години хистопатолошким анализом плакова код МС, запазио присуство перивенског запаљења (102-104). Путнам, верујући да је тромбоза можданих вена чест налаз код болесника са МС, 1947. године објављује прелиминарне резултате лечења применом дикумарина ("dicoumarin") без убедљивих доказа о

његовој ефикасности (105,106). Томе је предходио експеримент у којем су индуковане тромбозе синуса код примата (105). Међутим, његови налази нису потврђени или поновљени од тог времена (4).

Scheinker је 1954. године објавио да се МС развија као последица вазопаралитичких реакција малих вена и капилара у ЦНС (106), док је Schelling 1986. године поставио хипотезу да венски интракранијални или интраспинални рефлукс има значајну улогу у развоју МС (108).

У 2006-ој, васкуларни хирург др Замбони уводи патофизиолошки концепт по коме венска патологија главних екстракранијалних одводних путева доводи до мултипле склерозе (МС). Овај концепт (или "велика идеја") је заснован на познатој хистопатолошкој карактеристици да су плакови код МС перивенски локализовани (41,97). Замбони концепту даје име "хронична цереброспинална венска инсуфицијенција" (ХЦСВИ), по аналогији са перивенским запаљенским процесом код хроничне венске инсуфицијенције у ногама (4), а карактерише се аномалијама главних екстракранијалних венских путева: ВЈИ, ВВ, вена азигос (97). ХЦСВИ је дефинисана и као васкуларно стање које карактерише присуство аномалија главних екстракранијалних венских путева које ремете нормално одвођење крви код болесника са МС (92).

Замбонијев приступ не оспорава уобичајено прихваћено разумевање имунохистопатологије код МС (109), али те процесе потискује ка каснијој фази каскаде болести. Према ХЦСВИ концепту, патолошки процес код МС почиње са интракранијалним венским застојем због опструкције главних дренажних венских путева ЦНС на нивоу врата и грудне дупље. То доводи до перивенске екстравазације еритроцита у белу масу ЦНС са потоњим отпуштањем гвожђа које покреће запаљењску каскаду (41,110). "Darcy law and Ficks law of diffusion" су физички закони који могу да објасне како венска стеноза доводи до венске хипертензије и екстравазације еритроцита са гвожђем кроз крвно мождану баријеру (111).

Промотери хипотезе о ХЦСВИ објавили су консензус 2011. године како се ултразвуком поставља дијагноза исте и да ендоваскуларну венографију не треба радити пацијентима са нормалним ултразвучним налазом (58).

Табела 6. Заступљеност ХЦСВИ код оболелих од МС и контролних испитаника на основу ултразвучног испитивања.

АУТОР	МС испитаници	ХЦСВИ %	КОНТРОЛ	ХЦСВИ %	P ≤	РЕФЕРЕНЦА
Zamboni	65	100 %	235	0 %		J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:392-399
Zivadinov	289	56,1%	163	22,7%	p ≤0.001	Neurology 2011;77:138-144
Doepf	56	0%	20	0%	ns	Ann Neurol 2010;68:173-183
Baracchini	50	16%	50	2%	ns	Ann Neurol 2011;69:90-99
BMA	67	11,9 %	21	0%	0.1	BMC Neurology 2013, 13:90
Mayer	20	0%	20	5%	ns	J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;
Rodger IW	100	1%	99	0%	ns	PLoS One. 2013 Aug 14;8(8):
Brod SA	206	3,88%	70	7,14%	p = 0.266	Mult Scler. 2013 Jul 16
Leone MA	68	30,9%	68	33,8%	p = 0.7	. PLoS Onc. 2013;8
Barreto AD	206	3,88%	70	7,14%	p= 0,266	Annals of Neurology. 2013 ;73
Comi G	1165	3,26% (14,9%)	376	2,13% (12%)	p = 0.30	Neurol Sci. 2013
Van den Berg PJ	90	9%	41	0%	0.1	Eur J Neurol. 2013
Traboulsee AL	79	44%	38	45%	p = 0.98	Lancet neurology 2013.

(92,95,97-101, 112-117)

Велика хетерогеност резултата ултразвучним прегледом изнудила је бројне покушаје да се и друге технике снимања укључе у одређивању места и значаја ХЦСВИ. Иако је ултразвучни преглед сензитивнији у идентификацији венске патологије повезане са ХЦСВИ коришћењем МР венографије уочено је више абнормалности протока код болесника са прогресивним формама болести (ПП и СП) у односу на непрогресивне (РР ток болести) и нађен је већи број венских колатерала у целој групи оболелих у односу на здраве контролне испитанике (118). У једном истраживању уочено је да је сужење ВЈИ >80%, на прегледу МРВ, праћено хемодинамским последицама током ултразвучног прегледа и да су болесници са СП формом чешће имали већи степен стенозе (91). Постоје мишљења да би мултимодални приступ у коме би се користило више техника (пре свега неинвазивних) повећала сензитивност прегледа и да би се тако јасније уочиле разлике у венској дренажи ЦНС између оболелих од МС и контролних здравих испитаника (70,71,72).

Због некритичне употребе инвазивних дијагностичких техника и постојања значајног броја нежељених догађаја током њих, могућност мултимодалне примене неинвазивних техника је од есенцијалног значаја за утврђивање места и значаја церебралне венске инсуфицијенције код МС и других неуролошких ентитета. Осим поменутог стандардног ултразвучног прегледа и конвенционалних МРВ у дијагностичком алгоритму се може наћи место за ЦТ венографију, нове МР технике ("4D flow imaging"), плетизмографију (70,71,72)...

Замбони са сарадницима објављује неколико студија од којих се очекивало да подрже "ХЦСВИ" хипотезу. Они примењују ултразвучно испитивање и катетер ангиографију да покажу различите екстракранијалне венске препреке на ВЈИ или азигос вени. Осим у дијагностичке сврхе катетер ангиографија са балон дилатацијом и евентуално пласирањем стентова коришћена је и у терапијске сврхе (59, 119). Аутори су пријавили побољшање стања пацијената мерена помоћу МСФЦ ("The Multiple Sclerosis Functional Composite"-МСФЦ) и ЕДСС ("Expanded Disability Status Scale"-ЕДСС), код РР болесника као и смањење појављивања гадолинијум позитивних оштећења на МР прегледима као знак умањене активности болести (59,119). Овај револуционарни приступ и лечење ХЦСВИ путем "liberation treatment" изазвали су велико интересовање у научној јавности, удружењима болесника те заинтересованост медија. Након објављивања Замбонијевих резултата слична клиничка испитивања, која

подразумевају перкутану транслуминалну ангиопластику у терапији МС, се спроводе широм света (120-124)...

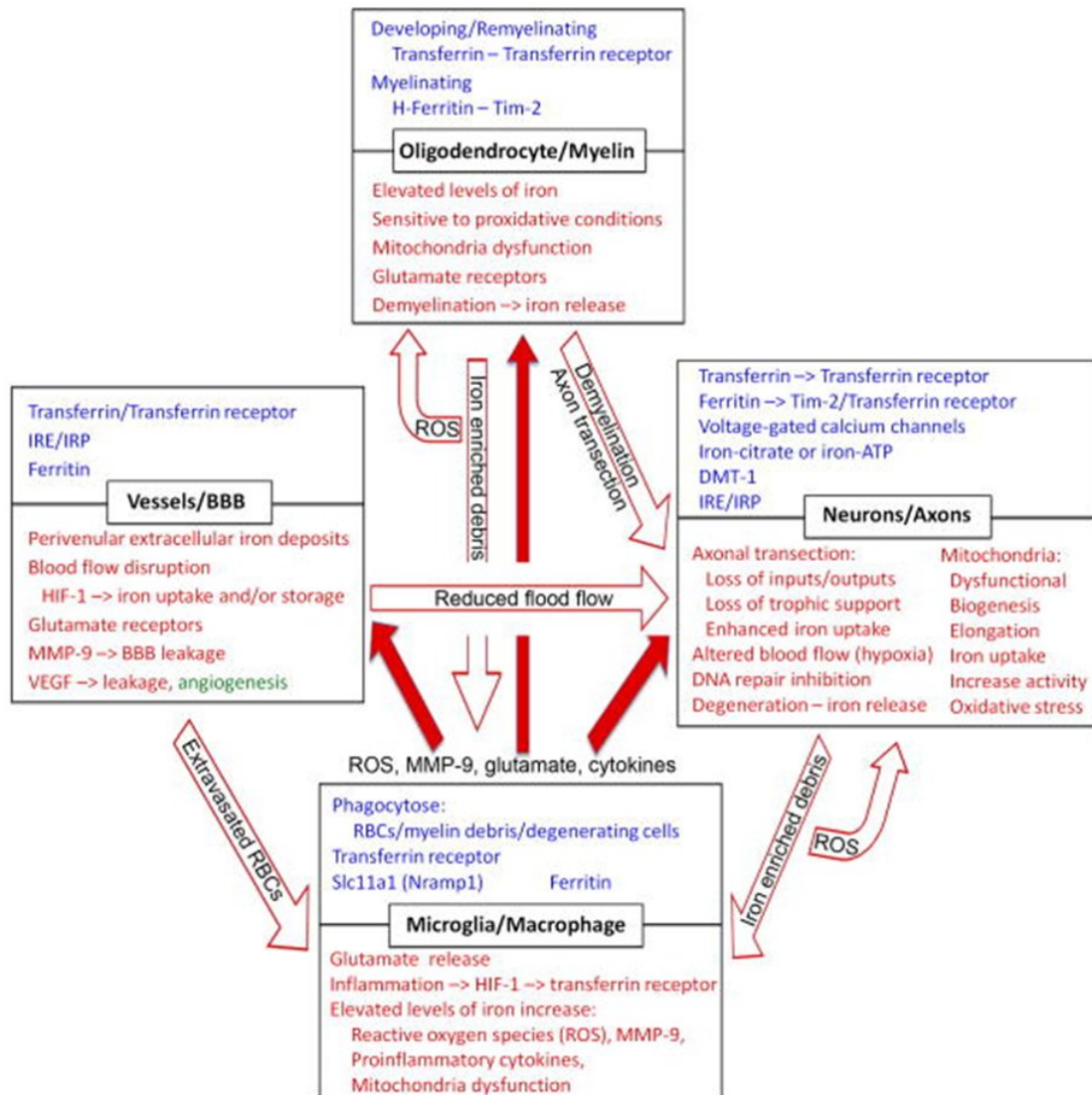
У исто време расте број научних радова, саопштења струковних удружења, регулаторних агенција које оповргавају место и значај ХЦСВИ код МС (3,4,99,100,125-129)... Нижу се истраживачке студије које објављују резултате флебографија или лечења ХЦСВИ код оболелих од МС путем ПТА чији је заједнички закључак да интервенција не доноси објективну клиничку корист а да постоји значајан ризик од озбиљних нежељених догађаја са друге стране (98,101,130-140)... Наглашава се да је изузетно важно да дизајн истраживачких студија дели исте стандарде квалитета који су потребни за данас потенцијална лечења лековима у МС (4). Коми истиче да је и у интервентним, инвазивним истраживачким процедурама неопходна заштићеност слепошћу проценитеља (100).

1.5.5 ГВОЖЂЕ

Према ХЦСВИ концепту, венски застој због опструкције главних дренажних венских путева ЦНС на нивоу врата и грудне дупље, доводи до перивенске екстравазације еритроцита у белу масу ЦНС са отпуштањем гвожђа које покреће запаљењску каскаду (41)

Ендотелне ћелије, микроглија/макрофаги преузимају гвожђе посредством трансферин рецептора. Поред тога, фагоцитоза гвожђа може бити механизам појачаног преузимања гвожђа. Накупљање гвожђа у неуронима се дешава преко трансферина или ха-феритина. Гвожђем обогаћена микроглија и/или макрофаги могу да ослободе реактивне метаболите кисеоника ("reactive oxygen species" -РОС), ММП – 9 ("Matrix metalloproteinases" – ММП), глутамат и проинфламаторне цитокине, што може довести до оштећења крвно моздане баријере ("blood brain barrier"-БББ), лезија олигодендроцита и/или неурона. Акумулација гвожђа промовише ослобађање глутамата који посредује у ексцитотоксичним ефектима. Демиелинизација или аксонално оштећење воде губитку трофичке подршке неуронима те енергетској неравнотежи, компензаторним механизмима као што су усходна регулација активности митохондрија и акумулирање гвожђа. Висок ниво гвожђа у олигодендроцитима чине их осетљивим према РОС и доводи до митохондријалне дисфункције. Увећана активност митохондрија и повишен ниво гвожђа може узроковати РОС посредована оштећења ДНК. Поремећај продукције ВЕГФ ("Vascular endothelial growth factor"-

VEGF) у астроцитима могу довести до дисфункције БББ и ангиогенезе. Ови догађаји се сматрају и реакцијом на хиперфузију која постоји у МС (141) а шематски је приказано на слици 11.



Слика 11. Гвожђе и индукована токсичност који могу имати потенцијални значај у патогенези МС. Плави текст означава путеве преузимања гвожђа. Црвеним су означени патогенетски механизми индуковани присуством гвожђа. Стрелице показују како патогене промене у вези с таложењем гвожђа утичу на различите типова ћелија. Зелени текст указује на вероватне заштитне механизме.

1.5.6 МР ПРЕГЛЕД ГЛАВЕ И ВЕНСКА ДРЕНАЖА ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА КОД ОБОЛЕЛИХ ОД МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ

Прегледи МР техникама имају водећу улогу у оцењивању стања болести и у истраживању МС. Све више се истражују показатељи МС за које је раније постојало занемаривање као што су кортикалне и васкуларне промене ЦНС (142).

Показано је да венска хипертензија доводи до хидродинамских промена код перивентрикуларних вена што читав тај простор чини осетљивим према исхемији или формирању плакова. Последишно, венска хипертензија доводи до поремећаја и у динамици цереброспиналног ликвора повећавајући између осталог његову пулсатилност у нивоу Силвијевог акведукта што је мерљиво МР техникама (76).

Живадинов и сарадници тврде, по показатељима SWI технике прегледа МР, да су параметри који показују присуство нефизиолошке количине гвожђа у базалним ганглијама, таламусу, можданом стаблу присутни у грубо речено код 2/3 болесника са МС (143,144). Неспорно акумулација гвожђа код оболелих од МС постоји али се истраживачи споре око тога да ли је то последица недовољне венске дренаже ЦНС (41,143,144, 145) или је је то секундаран феномен већ познатих имунолошких догађаја (4,43,146). Код експерименталног аутоимуног енцефаломијелитиса (ЕАЕ), анимални модела за истраживање МС, није показано присуство венске стазе. Не постоје демиелинизационе лезије код бројних неуродегенеративних обољења које прати висок степен накупљања гвожђа у ЦНС као ни код тромбозе венских синуса (4,43).

Користећи 7Т МР заједно са "susceptibility mapping" добијено је веће присуство гвожђа код болесника са КИС у базалним ганглијама у поређењу са контролним здравим испитаницима (147). Показана је значајна асоцијација између испуњених ултразвучних критеријума за ХЦСВИ са концентрацијом гвожђа у базалним ганглијама мерених са SWI техником. Депозити гвожђа су били умерени до јак предиктор за прогресију болести, акумулацију лезија, развој атрофије код болесника са МС (144, 148).

II
ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

2.1. ГЛАВНИ ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

Главни циљ рада био је да се утврди да ли постоји разлика у присуству стања и знакова недовољне венске дренаже ЦНС код оболелих од мултипле склерозе у односу на групу здравих испитаника и да ли је стање недовољне венске дренаже ЦНС у групи оболелих повезано са одређеном формом болести, односно да ли је повезано са степеном функционалне онеспособљености и брзином прогресије оболелих, који нису добијали терапију која модификује природни ток МС.

2.2 ПОЈЕДИНАЧНО ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Циљеви истраживања били су:

1. Утврдити да ли постоји ХЦСВИ у посматраној групи оболелих од МС који нису добијали терапију која модификује природни ток болести и групи контролних испитаника, на основу модификованих критеријума за ХЦСВИ.
2. Утврдити да ли је ХЦСВИ повезана са одређеном формом болести (КИС– клинички изоловани синдром; РР–релапсно ремитентна форма; СП–секундарно прогресивна форма) код оболелих који нису добијали терапију која модификује природни ток болести.
3. Утврдити да ли је ХЦСВИ повезана са степеном функционалне онеспособљености који је изражен као ЕДСС (скала са распоном резултата од 0 до 10 који одражава растући функционални дефицит), односно степеном прогресије болести – изражен као МССС (који представља ЕДСС коригован за дужину трајања болести) и/или временски период протекао од почетка болести до достизања резултата 6 на ЕДСС.
4. Утврдити да ли постоји сегментна стеноза ВЈИ у посматраној групи оболелих од МС који нису добијали терапију која модификује природни ток болести, односно у групи контролних испитаника.
5. Утврдити да ли је сегментна стеноза ВЈИ повезана са одређеном формом болести, (КИС, РР, СП) код оболелих који нису добијали терапију која модификује природни ток болести.

6. Утврдити да ли је сегментна стеноза ВЈИ повезана са степеном функционалне онеспособљености (ЕДСС), односно степеном прогресије болести који је изражен као МССС и/или временски период протекао од почетка болести до достигања резултата 6 на ЕДСС.

7. Утврдити да ли у сегментно стенозираној ВЈИ пролази значајно нижа запремина крви (БВФ - "blood volume flow ") од просечних вредности.

8. Утврдити да ли постоји повезаност запремине крви која пролази кроз обе ВЈИ и обе вертебралне вене (ВВ) са степеном функционалне онеспособљености (ЕДСС), односно степеном прогресије болести који је изражен као МССС и/или временски период протекао од почетка болести до достигања резултата 6 на ЕДСС, оболелих од мултипле склерозе који нису добијали терапију која модификује природни ток болести.

9. Утврдити да ли је рефлукс у ВЈИ при Валсалвином маневру чешћи код оболелих од мултипле склерозе који нису добијали терапију која модификује природни ток болести у односу на групу контролних испитаника.

10. Утврдити да ли је рефлукс у ВЈИ при Валсалвином маневру, повезан са одређеном формом болести (КИС, РР односно СП форма МС) код оболелих који нису добијали терапију која модификује природни ток болести.

11. Утврдити да ли је рефлукс у ВЈИ при Валсалвином маневру повезан са степеном функционалне онеспособљености (ЕДСС), односно степеном прогресије болести који је изражен као МССС и/или временски период протекао од почетка болести до достигања резултата 6 на ЕДСС.

III

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1 ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ

3.1.1 БРОЈ ИСПИТАНИКА

Етички комитет Војномедицинске академије (ВМА) из Београда одобрио је ову студију. Сваки учесник је потписао је информисани пристанак за учешће у студији. Истраживањем је обухваћено 157 оболелих од мултипле склерозе који нису добијали терапију која модификује природни ток болести и 56 контролних испитаника сличних демографских карактеристика. У студију је укључен 21 болесник са клинички изолованим синдромом сугестивним за МС, који имају велику вероватноћу да ће развити болест обзиром да на прегледу ендокранијума магнетном резонанцом имају радиолошке знаке МС; 136 болесника са дијагнозом МС постављеном на основу Мек Доналдових критеријума из 2010. године (85 оболелих са релапсно ремитентном формом болести, 51 са секундарно прогресививном формом). Испитаници су били истог етничког порекла, регрутовани међу болесницима који се испитују у Клиници за неурологију ВМА.

3.1.2 КРИТЕРИЈУМИ ЗА УКЉУЧИВАЊЕ У ИСТРАЖИВАЊЕ

Укључујући критеријуми за оболеле од МС били су:

- Старосна доб између 18 и 55 година;
- Потписан образац информисаног пристанка;
- Дијагноза МС је постављена на основу ревидираних Мек Доналд-ових критеријума из 2010. године;
- Могућност да испуне све захтеве ултразвучног прегледа крвних судова главе и врата;
- Урађен конвенционални МР преглед главе са контрастом а резултат снимања задовољава радиолошке критеријуме за дијагнозу МС.

Искључујући критеријуми за оболеле од МС били су:

- Епизода транзиторне глобалне амнезије;
- Постојање било када тромбоза југуларних или других вена и венских синуса;
- Тешко срчано или плућно обољење;
- Било када учињена хируршка интервенција на структурама врата и главе или пласиран централни венски катетер;
- Патолошки налаз, који није знак мултипле склерозе на прегледу ендокранијума магнетном резонанцом (тумор, артерио-венске малформације...);
- Примена терапије која модификује природни ток болести;

- Трудноћа испититаника.

Укључујући критеријуми за контролне испитанике били су:

- Старосна доб између 18 и 55 година;
- Потписан образац информисаног пристанка;
- Уредан соматски и неуролошки клинички налаз;
- Могућност да испуне све захтеве ултразвучног прегледа крвних судова главе и врата;
- Нормалан налаз на конвенционалном МР прегледу главе са контрастом.

Искључујући критеријуми за контролне испитанике били су:

- Епизода транзиторне глобалне амнезије;
- Постојање било када тромбоза југуларних или других вена и венских синуса;
- Тешко компензовано срчано или плућно обољење;
- Било када учињена хируршка интервенција на структурама врата и главе или пласиран централни венски катетер;
- Патолошки налаз на прегледу ендокранијума магнетном резонанцом;
- Трудноћа испититаника.

3.2 ПРОТОКОЛ

3.2.1 ВРСТА СТУДИЈЕ

Спроведена је клиничка опсервациона студија.

3.2.2 УЗОРКОВАЊЕ

Испитаници су упућивани од изабраних неуролога на екстракранијални и транскранијални ултразвучни преглед вена врата и дубоких вена мозга док се није испунило планирано регрутовање.

Интервју са испитаницима ради добијања демографских података и клинички неуролошки преглед болесника са одређивањем ЕДСС и МССС обављао је исти клинички неуролог.

Контролни испитаници су регрутовани од особа којима је МР преглед ендокранијума са контрастом показао уредан налаз уз одсуство објективних клиничких знакова неуролошке или соматске болести.

3.2.3 ПРЕГЛЕД УЛТРАЗВУКОМ

Сви учесници у студији су прегледани употребом 7.5 MHz сонде за екстракранијални ултразвучни преглед вена и артерија врата и сондом од 2.5 MHz за транскранијални преглед дубоких вена мозга на истом апарату ("Power vision 6000 , Toshiba", Токио, Јапан). Мерења су рађена најмање по три пута од стране два независна, едукована неуросонолога и коришћена је средња вредност као валидна. Проценитељи (Ж.К. и Д.В.) су квалификовани неуросонолози и нису имали податке о болеснику пре и за време прегледа. Сви ултразвучни прегледи су обављени унутар 7 дана. Да би се обезбедило да проценитељи буду заштићени слепомошћу, за болеснике са тешким неуролошким инвалидитетом током студије, морали су да прегледају још десетине испитаника са тешком неуролошком онеспособљеношћу због неуролошких болести (Амиотрофична латерална склероза, Мождани удар, Мијастенија гравис...) а ови испитаници нису убрајани у контролну групу. На овај начин смо пружили непристрасност мерења чак и за тешке пацијенте.

Сваки субјект је прегледан по истом протоколу и под истим условима у лежећем и седећем положају (0° и 90°).

3.2.4 КРИТЕРИЈУМИ ЗА ХЦСВИ

• За ХЦСВИ су коришћени препоручени критеријуми (58, 97,149), уз допуне како би се избегла могућност погрешне интерпретације резултата (95,98,99). Критеријуми за ХЦСВИ су:

1 - Рефлукс (време > 0.88 секунди) у ВЈИ и/или у ВВ (вертебралној вени) у седећем и лежећем положају. Обавезно се закључак доносио на основу коришћења триплекс мода. Додатно ради разјашњења се користио и Валсалвин маневар али рефлукс при Валсалвином маневру се није убрајао као испуњење критеријума;

2- Рефлукс (време> 0.5 секунди) у макар једној дубокој вени мозга;

3- Стеноза дефинисана као површина попречног пресека ВЈИ испод 30 mm² у лежећем положају, свуда изнад доњег булбуса ВЈИ до 15 mm изнад крикоидне хрскавице. Услов је да површина не расте при Валсалвином маневру учињеном на крају прегледа у том положају.

4- Не регистровање протока у унутрашњим југуларним венама или у вертебралним венама упркос промени положаја тела и бројним дубоким инспиријумима;

5- Нарушена постурална контрола церебралне венске дренаже.

Присуство 2 испуњена од 5 наведених критеријума било је довољно за дијагнозу ХЦСВИ.

3.2.5 МЕРЕЊЕ ЗАПРЕМИНЕ КРВИ (ЦБФ и БВФ)

Артеријски проток крви у мозгу ("Cerebral blood flow"- ЦБФ) оцењиван је на почетку испитивања у лежећем положају тела мерењем запремина крви која пролази кроз обе артерије каротис интерне и обе вертебралне артерије. Софтвер инкорпоран у опрему нашег апарата је запремину крви рачунао користећи површину попречног пресека крвног суда и просечне брзине током 4 срчана циклуса (50). На сличан начин вршено је хемодинамско испитивање и мерење запремина крви ("blood volume flow "-БВФ) која протиче кроз обе ВЈИ и ВВ у лежећем и седећем положају. Збир протока кроз обе ВЈИ је поређен са укупним ЦБФ. Додатно је праћена запремина крви која протиче кроз мању вену југуларис интерну јер се очекивало да у сегментно стенозираној или малој вени у дужем сегменту треба да буде значајно мања. Праћен је и износ БВФ кроз обе ВЈИ у односу на ЦБФ јер ако је та вредност мања од 2/3 рачунали смо да се ради о не-југуларном типу одвођена крви из ЦНС (50).

3.2.6 РЕФЛУКС У ВЕНИ ЈУГУЛАРИС ИНТЕРНИ ПРИ ВАЛАСАЛВИНОМ МАНЕВРУ

Испитивано је присуство рефлукса у ВЈИ при Валсалвином маневру(86,89,99). Мерење је вршено око 2 cm изнад валвула унутрашњих југуларних вена. Коришћењем ултразвучног триплекс мода уз максимални Валсалвин маневар (ВМ) у трајању од најмање 5 секунди, мерења су извршена најмање два пута за сваку страну. ВМ је адекватан када се повећање ЦСА ВЈИ било јасно видљиво током прегледа. Постојање рефлукса или инкомпентенције валвула је дефинисано ретроградним протоком у ВЈИ у трајању од најмање 0,88 секунди. Смањење протока или проток нула говори у прилог компетентности југуларних валвула. Ретроградни проток у ВЈИ током ВМ краћи од 0,88 секунди се сматрао физиолошким (86,89,99).

3.2.7 ПРИСУСТВО МАЛЕ ВЈИ

Испитивано је постојање мале ВЈИ мерењем површине попречног пресека ВЈИ користећи трансверзални приступ. То подразумева да свуда изнад доњег булбуса до 15 mm изнад крикоидне хрскавице површина попречног пресека ВЈИ буде испод 40 mm² (95,96) .

3.2.8 ПРИСУСТВО СЕГМЕНТНЕ СТЕНОЗЕ ВЈИ

Испитивано је постојање сегментне стенозе ВЈИ мерењем површине попречног пресека ВЈИ користећи трансверзални приступ. То подразумева да свуда изнад доњег булбуса ВЈИ до 15 mm изнад крикоидне хрскавице површина попречног пресека ВЈИ буде испод 30 mm² (58, 95, 97, 149) .

3.3 ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ ПРАТЕ У СТУДИЈИ

Независне варијабле су:

- присуство ХЦСВИ;
- присуство сегментне стенозе ВЈИ;
- присуство рефлукса у ВЈИ при Валсалвином маневру.

Зависне варијабле су:

- КИС , РР, СП форма МС;
- степен функционалне онеспособљености оцењен са ЕДСС - са распоном скорa 0 до 10 који одражава растући функционални дефицит; ЕДСС \geq 6 била је граница за тешку функционалну онеспособљеност.
- степен прогресије болести процењиван је са МССС, а након мулти варијантне логистичке регресије кориговане за пол и ток болести, одређена је гранична вредност на медијани – 5,4. Изнад ове вредности сматрано је да болесници имају тежи степен прогресије болести. Други параметар на основу кога је процењиван степен прогресија болести било је време које је било потребно да се достигне ЕДСС 6.0 (време протекло од почетка болести до достизања скорa 6 на ЕДСС).

3.4. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Учесталост фенотипова категоријских варијабли одређене су методом пребројавања (engl. gene counting method). За испитивање слагања дистрибуција добијених фреквенција у испитиваном узорку оболелих и контрола примењен је χ^2 тест. Нормална дистрибуција вредности континуалних варијабли тестирана је Колмогоров-Смирнов тестом. Релација између вредности категоријских и континуалних варијабли тестирана је анализом варијансе (ANOVA) уколико су вредности континуалних варијабли биле у нормалној расподели, или применом Kruskal-Wallis непараметријске ANOVA-е уколико вредности континуалних варијабли нису биле у нормалној расподели. Вредности фенотипских варијабли представљене су као бројеви и проценти, или као средња вредност са стандардном девијацијом (\pm SD). Логистичка регресија је коришћена за израчунавање односа шанси (коэффициент регресије) OR (engl. Odds Ratio), са интервалом поузданости (интервал поверења) 95% (\pm 95% CI, engl. Confidence Interval), који је мера асоцијације категоријских варијабли. У свим статистичким тестовима, вредност вероватноће $p < 0.05$ сматрана је значајном. Све статистичке анализе урађене су коришћењем програма "Statistica Software" верзија 5.0 ("Stat Soft Inc.").

IV

РЕЗУЛТАТИ

4.1 ОСНОВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНОГ УЗОРКА

У табели 7. су представљене основне карактеристике испитаног узорка.

Табела 7. Основне карактеристике болесника са МС и контролних испитаника

	Пацијенти (n=157)	Контроле (n=56)	p
Жене/мушкарци, n (%)	92 (58.6) /65 (41.4)	35 (62.5) /21 (37.5)	ns*
Доб(± SD)	36.7 ± 9.0	36.6 ± 8.9	ns [‡]
Старост на почетку болести	28.6± 8.0	-	
Ток болести, n (%)			
КИС	21 (13.4)	-	
РР	89 (56.7)	-	
СП	47 (29.9)	-	
ПП			
Трајање болести	9.1 ± 6.3	-	
ЕДСС	4.1 ± 2.3 3.5 [§]	-	
МССС	5.5 ± 2.4 5.4 [§]	-	
У РР групи	4.4± 1.9		0.0000 [#]
У СП групи	7.5± 1.7		

Вредности континуалних параметара су представљене као средња вредност ± стандардна девијација (SD); n- укупан број контрола / пацијената, КИС- клинички изоловани синдром, РР-релапсно-ремитентни ток МС, СП-секундарно-прогресивни ток МС, ПП - примарно-прогресивни ток МС. ЕДСС- "Expanded Disability Status Scale"; МССС-"Multiple Sclerosis Severity Score"; * χ^2 ; [§] гранична вредност на медијани; [‡] ANOVA; [#] ANOVA за РР против СП пацијената

Демографски параметри, доб и однос полова се не разликују статистички значајно између групе болесника са МС и контрола. Средње вредности МССС су статистички значајно веће код оболелих са СП током болести у односу на пацијенте са РР током (p=0.0000).

4.2 ХРОНИЧНА ЦЕРЕБРОСПИНАЛНА ВЕНСКА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА

У табели 8. су представљени демографски и клинички параметри болесника са МС и испитаника контролног узорка у односу на присуство или одсуство хроничне цереброспиналне венске инсуфицијенције (ХЦСВИ).

Табела 8. Карактеристике испитаника и вредности клиничких параметара према статусу ХЦСВИ.

Параметар	Болесници (n =157)		Контроле (n =56)		p
	ХЦСВИ-	ХЦСВИ +	ХЦСВИ -	ХЦСВИ +	
n (%)	137 (87.3)	20 (12.7)	55(98.2)	1 (1.8)	0.02*
Жене/мушкарци (%)	58.1/41.9	60.0/40.0	63/37	0/100	ns*
Старост на почетку болести	28.8 ± 7.9	27.7± 8.2	-	-	0.5 [#]
Трајање болести	8.1±6.0	13.3± 6.4	-	-	0.0005 [#]
Ток болести, n (%)					
КИС	21 (100.0)	0			РР против
РР	82 (92.1)	7 (7.9)	-	-	СП
СП	34 (72.3)	13 (27.7)			0.001*
МССС	5.2± 2.2	6.7± 2.8	-	-	0.01 [¥]
ЕДСС	3.7±2.2	6.3±2.2			0.000 [¥]

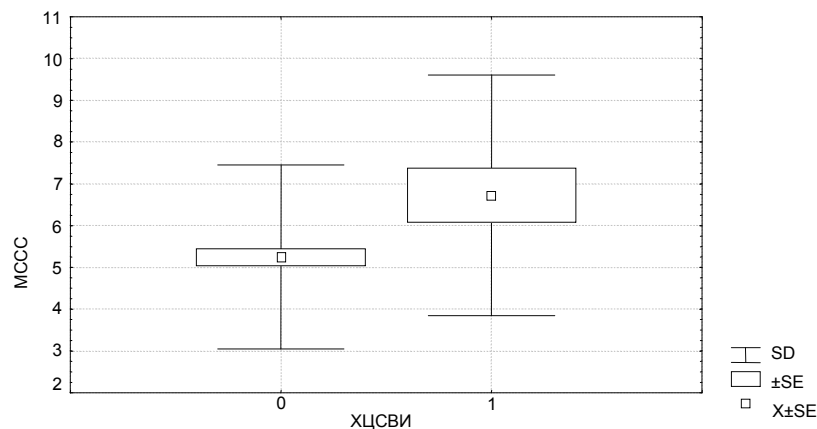
Вредности континуалних параметара су представљене као средња вредност ± стандардна девијација (SD); n- укупан број контрола / пацијената, КИС- клинички изоловани синдром, РР-релапсно-ремитентни ток МС, СП-секундарно-прогресивни ток МС, ПП - примарно-прогресивни ток МС. ЕДСС- "Expanded Disability Status Scale"; МССС-"Multiple Sclerosis Severity Score"; * χ^2 ; [#] ANOVA; [¥] Kruskal-Wallis ANOVA; ns: није статистички значајно.

Утврђена је статистички значајна разлика у заступљености ХЦСВИ код болесника са МС у односу на испитанике контролне групе (p=0.02). У анализи појединачних критеријума за ХЦСВИ, само је учесталост критеријума 5 (нарушена постурална контрола церебралне венске дренаже) статистички значајно чешћа код болесника са МС у односу на контролне испитанике (14.3% против 3.6%, p=0.03). Такође, код болесника са СП формом овај критеријум је присутан у 25.5%, што је значајно више од

11.5% детектованих код оболелих у РР фази болести ($p=0.04$). Заступљеност остала 4 критеријума за ХЦСВИ се није статистички значајно разликовала код болесника са МС у односу на испитанике контролне групе.

Болесници који су испунили критеријуме за ХЦСВИ имају значајно дуже трајање МС од оних који немају ХЦСВИ. Учесталост ХЦСВИ је значајно већа у групи болесника са СП током у односу на оне са РР током и у односу на болеснике са КИС ($p=0.001$). Средње вредности ЕДСС и МССС су значајно веће код оболелих који имају ХЦСВИ. Обзиром да МССС представља ЕДСС коригован на дужину трајања болести на графику је представљена само асоцијација МССС са ХЦСВИ (График 1.). На графику су приказане средње вредности МССС у односу на присуство или одсуство ХЦСВИ. Болесници који имају ХЦСВИ имају статистички значајно веће вредности МССС ($p=0.01$).

График 1. Средње вредности МССС у односу на ХЦСВИ.

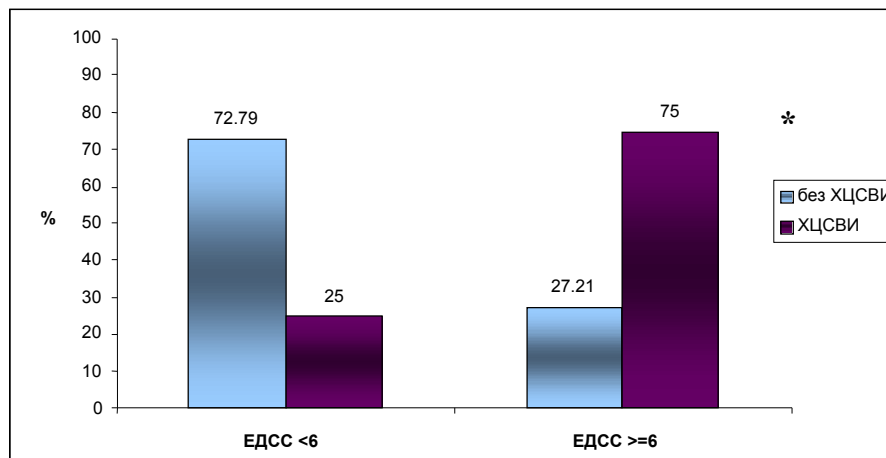


(0- нема ХЦСВИ; 1- има ХЦСВИ). Kruskal-Wallis ANOVA, $p<0.05$

Болесници са ХЦСВИ имају статистички значајно чешће ЕДСС ≥ 6 (График 2.) у односу на оне који немају ХЦСВИ ($p<0.0001$). Оболели са ХЦСВИ имају статистички значајно већи однос шанси да достигну ЕДСС 6, и то кориговано на пол и ток болести

(OR=6.5, CI: 1.3-33.5, p=0.02). Ретроспективно израчуната снага студије, за утврђену асоцијацију ХЦСВИ и достигања резултата 6 на ЕДСС у испитаном узорку пацијената са МС, износи 0.95. Ипак, није утврђена значајна асоцијација ХЦСВИ са временом достигања неуролошког дефицита израженог као ЕДСС ≥ 6 (p=0.11).

График 2. Учесталост неуролошког дефицита израженог као ЕДСС ≥ 6 у односу на присуство или одсуство ХЦСВИ код болесника са МС.



*-p (χ^2)=0.00002

4.3 СЕГМЕНТНА СТЕНОЗА ВЕНЕ ЈУГУЛАРИС ИНТЕРНЕ

У табели 9. су представљени демографски и клинички параметри оболелих од МС и контролног узорка у односу на присуство или одсуство сегментне стенозе (СС) бар у једној ВЈИ.

Табела 9. Карактеристике испитаника и вредности клиничких параметара према статусу сегментне стенозе ВЈИ.

	Болесници (n=157)		Контроле (n=56)		p
	ссВЈИ-	ссВЈИ+	ссВЈИ-	ссВЈИ+	
n (%)	129 (82.2)	28 (17.8)	51 (91)	5 (9)	ns*
Жене/мушкарци (%)	80.4/19.6	84.6/15.4	65/35	40/60	ns*, ns*
Старост на почетку болести	28.6 ± 7.8	28.0 ± 8.6	-	-	0.8 [#]
Трајање болести	8.0 ± 6.0	13.0 ± 5.9	-	-	0.0001 [#]
Ток болести n (%)					
КИС	20 (95.2)	1 (4.8)	-	-	PP против
PP	80 (89.9)	9 (10.1)	-	-	СП
СП	29 (61.7)	18 (38.3)	-	-	0.00006*
МССС	4.8 ± 2.1	6.8 ± 2.2	-	-	0.002 [‡]
ЕДСС	3.2 ± 1.8	5.6 ± 1.9	-	-	0.00003 [‡]

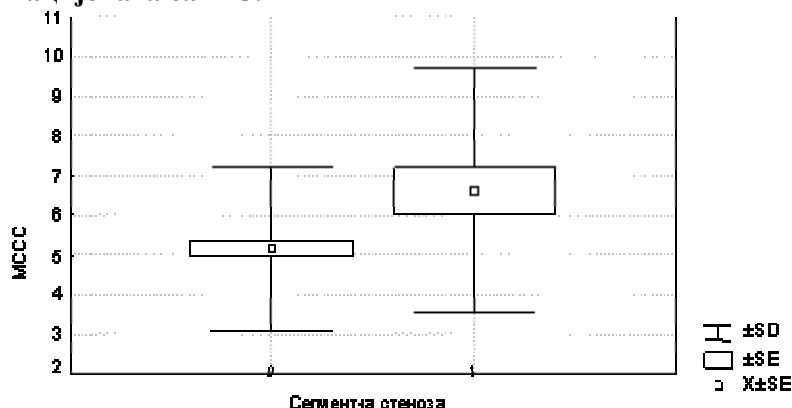
Вредности континуалних параметара су представљене као средња вредност ± стандардна девијација (SD); n-укупан број контрола / пацијената, КИС-клинички изоловани синдром, PP-релапсно-ремитентни ток МС, СП - секундарно-прогресивни ток МС, ПП - примарно-прогресивни ток МС. СС-сегментна стеноза, ЕДСС- "Expanded Disability Status Scale"; МССС- "Multiple Sclerosis Severity Score"; * χ^2 ; [#] ANOVA; [‡] Kruskal-Wallis ANOVA

Није утврђена статистички значајна разлика у заступљености сегментне стенозе код болесника са МС у односу на испитанике контролне групе. Оболели код којих је детектована сегментна стеноза ВЈИ имају значајно дуже трајање МС од оних који је немају. Учесталост сегментне стенозе ВЈИ је значајно већа у групи болесника са СП током у односу на оболеле са PP током болести и у односу на оне са КИС (p=0.00006). Средње вредности ЕДСС и МССС су значајно веће код болесника који имају сегментну стенозу, бар у једној ВЈИ.

На графику 3. су приказане средње вредности МССС у односу на присуство сегментне стенозе код оболелих од МС. Болесници који имају сегментну стенозу ВЈИ имају статистички значајно веће вредности МССС ($p=0.003$).

График 3.

Средње вредности МССС у односу на присуство сегментне стенозе ВЈИ код пацијената са МС.

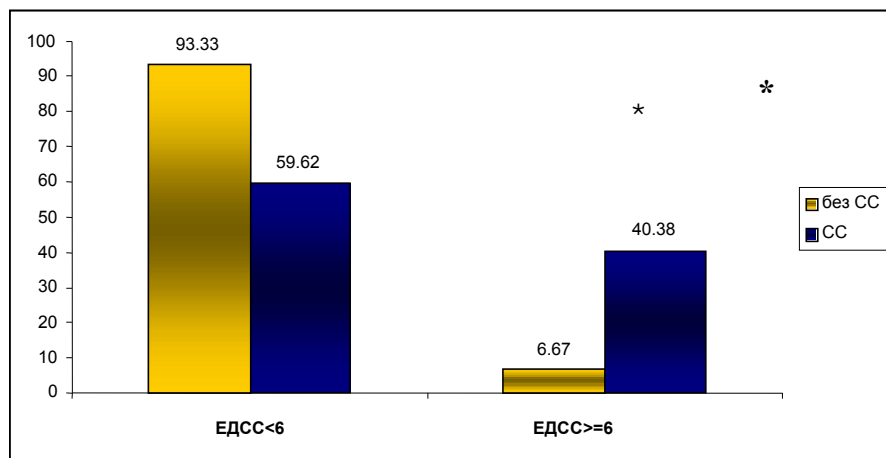


(0- нема ссВЈИ; 1- има ссВЈИ)

Kruskal-Wallis ANOVA, $p<0.01$

Болесници са ссВЈИ имају статистички значајно чешће ЕДСС ≥ 6 у односу на оне који немају ссВЈИ ($p<0.0001$). Оболели са ссВЈИ имају статистички значајно већи однос шанси да достигну ЕДСС 6, и то кориговано на пол и ток болести ($OR=10.6$, $CI: 2.5-45.8$, $p=0.001$). Ретроспективно израчуната снага студије, за утврђену асоцијацију ссВЈИ и достизања резултата 6 на ЕДСС у испитаном узорку болесника са МС, износи 0.99. Ипак, није утврђена значајна асоцијација ссВЈИ са временом достизања неуролошког дефицита израженог као ЕДСС ≥ 6 ($p=0.1$).

График 4. Учесталост неуролошког дефицита израженог као ЕДСС ≥ 6 у односу на присуство или одсуство ссВЈИ код болесника са МС.

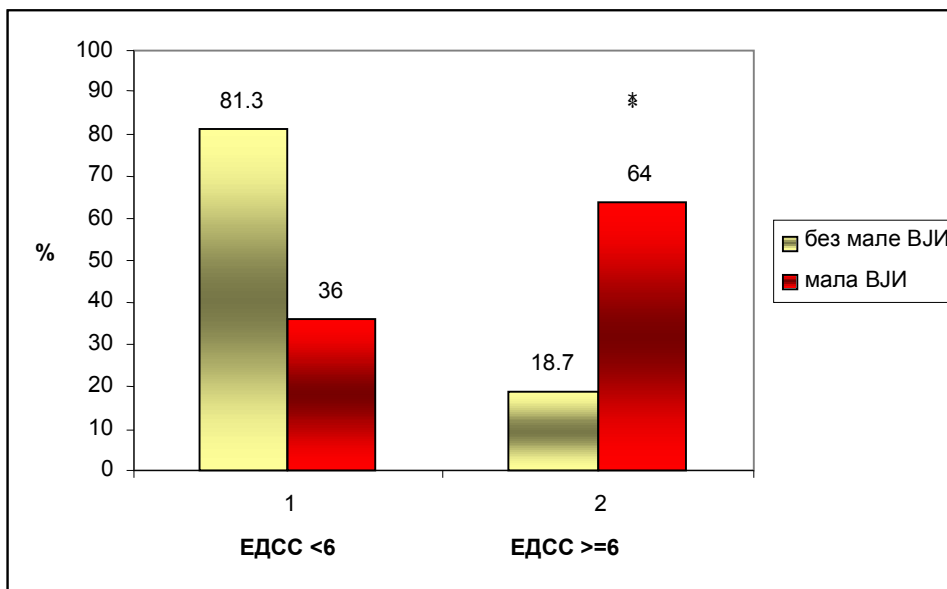


*- $p(\chi^2)=0.00000$

4.4 МАЛА ВЕНА ЈУГУЛАРИС ИНТЕРНА

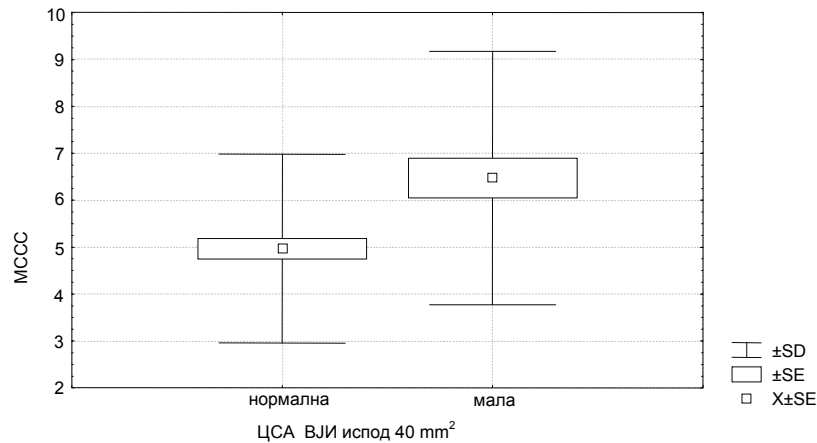
Болесници који имају малу ВЈИ(мВЈИ), односно површину попречног пресека (ЦСА) ВЈИ $\leq 40 \text{ mm}^2$ свуда изнад доњег булбуса до нивоа 15 mm изнад крикоидне хрскавице, имају статистички значајно чешће ЕДСС ≥ 6 у односу на оболеле који немају мВЈИ ($p < 0.0001$). Болесници са малом ВЈИ имају статистички значајно већи однос шанси да достигну ЕДСС 6 и то кориговано на пол и ток болести (OR=10.6, CI: 3.0-36.7, $p=0.0002$). Ретроспективно израчуната снага студије, за утврђену асоцијацију мале ВЈИ и достизања резултата 6 на ЕДСС у испитаном узорку оболелих од МС, износи 0.99. Ипак, није утврђена значајна асоцијација мале ВЈИ са временом достизања неуролошког дефицита израженог као ЕДСС ≥ 6 .

График 5 . Учесталост неуролошког дефицита израженог као ЕДСС ≥ 6 у односу на присуство или одсуство мале(м) ВЈИ са ЦСА $\leq 40 \text{ mm}^2$ код пацијената са МС.



*- $p(\chi^2)=0.00000$

График 6. Средње вредности МССС у односу на присуство мале вене са ЦСА испод 40 mm².



Kruskal-Wallis ANOVA, $p < 0.01$

На графику 6. су приказане средње вредности МССС у односу на присуство мВЈИ. Болесници који имају мале вене са ЦСА ВЈИ испод 40мм² имају статистички значајно веће вредности МССС (мВЈИ позитивни 6.5; мВЈИ негативни 5.0; $p=0.0003$).

4.5 ПРОТОК КРВИ КРОЗ ВЕНЕ ЈУГУЛАРИС ИНТЕРНЕ И ВЕРТЕБРАЛНЕ ВЕНЕ

Није утврђена статистички значајна разлика у измереним протоцима крви кроз вене између контролне групе и пацијената са мултиплом склерозом.

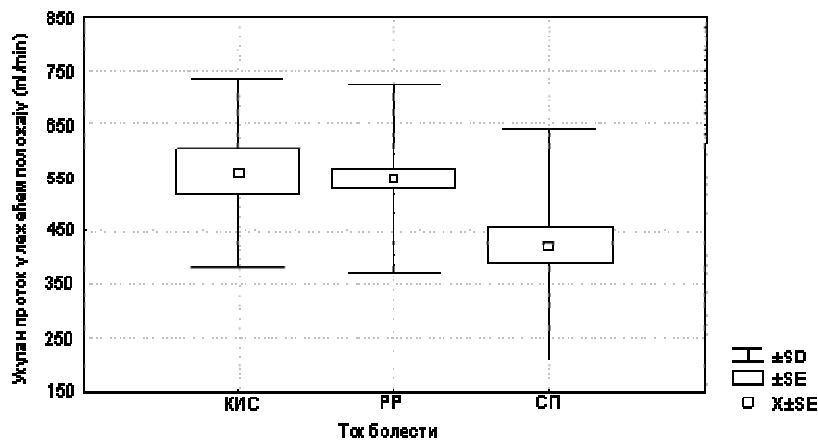
Табела10. Проток крви кроз вене у контролној групи и групи болесника са мултиплом склерозом.

	Укупан проток лежећи(ml/min)	Проток у ужој ВЈИ лежећи (ml/min)	Укупан проток седећи(ml/min)	Проток у ужој ВЈИ седећи (ml/min)
	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
Контроле n=56	530.3±157.4	167.7±92.5	339.4±121.9	80.7±67.1
Болесници n=157	512.4±197.3	163.5±102.6	330.9±144.5	90.7±76.5

Укупан проток крви кроз обе ВЈИ и обе ВВ у лежећем положају се статистички значајно разликује у односу на ток мултипле склерозе ($p=0.004$). Пацијенти са СП формом болести имају значајно мањи проток у односу на пацијенте са РР формом

болести ($p=0.001$) а вредности се не разликују између пацијента са КИС формом у односу на РР форму МС ($p=0.8$).

График 7. Укупан проток у лежећем положају у односу на ток мултипле склерозе.



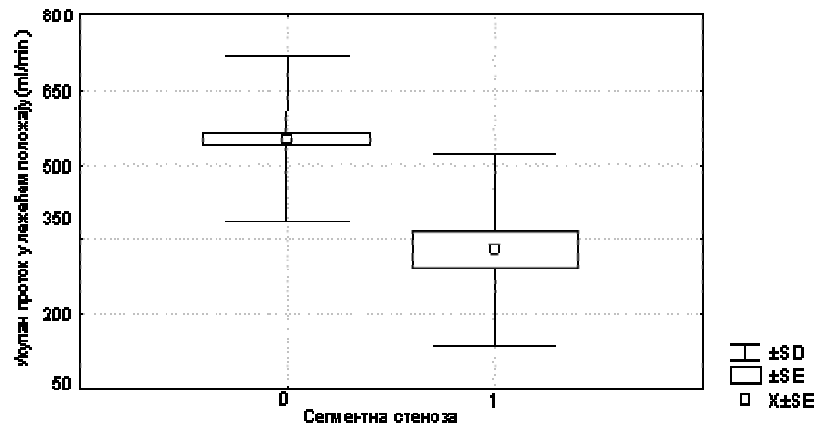
* Kruskal-Wallis ANOVA, $p=0.004$

Утврђена је значајна обрнуто пропорционална корелација укупног протока крви кроз обе ВЈИ и обе ВВ у лежећем положају са тежом функционалном онеспособљеношћу оболелих од МС израженом на ЕДСС (Spearman $R= -0.30$, $p=0.001$). Утврђена је и значајна обрнуто пропорционална корелација укупног протока крви кроз обе ВЈИ и обе ВВ у лежећем положају са бржим степеном прогресије болести израженим преко МССС (Spearman $R= -0.32$, $p=0.0004$), односно временом до достизања функционалног оштећења 6 на ЕДСС (Spearman $R=0.44$, $p=0.0007$).

Није утврђена статистички значајна корелација укупног протока крви кроз обе ВЈИ и обе ВВ у седећем положају са функционалном онеспособљеношћу оболелих од МС, израженом са ЕДСС (Spearman $R= -0.14$, $p=0.15$). Није утврђена статистички значајна корелација укупног протока крви кроз обе ВЈИ и обе ВВ у седећем положају са бржим степеном прогресије болести израженим преко МССС (Spearman $R= -0.16$, $p=0.1$), као ни са временом до достизања функционалног оштећења 6 на ЕДСС (Spearman $R=0.04$, $p=0.84$).

Испитаници са сс ВЈИ имају статистички значајно мањи укупан проток крви у лежећем положају у односу на испитанике који је немају (сс ВЈИ : 332.0 ± 195.5 ; Без ссВЈИ 548.0 ± 166.6 ; $p=0.0000$).

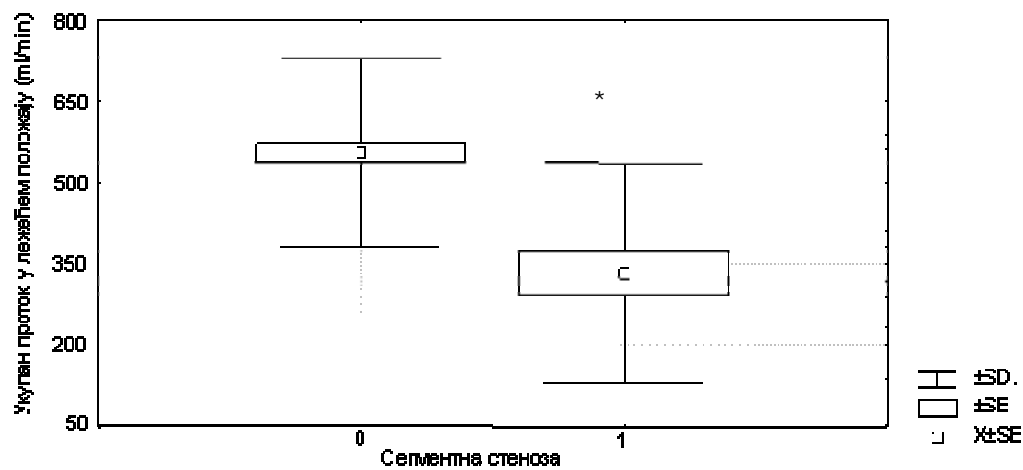
График 8. Укупан проток у лежећем положају у односу на присуство или одсуство сегментне стенозе ВЈИ у целокупном испитаном узорку (контролна група и група пацијента са МС).



* Kruskal-Wallis ANOVA, $p=0.0000$

Болесници са ссВЈИ имају статистички значајно мањи укупан проток крви у лежећем положају односу на пацијенте који немају ссВЈИ (са ссВЈИ : 333.1 ± 202.0 ; без ссВЈИ 553.1 ± 172.7 $p=0.0000$).

График 9. Укупан проток у лежећем положају у односу на присуство или одсуство сегментне стенозе код болесника са МС.

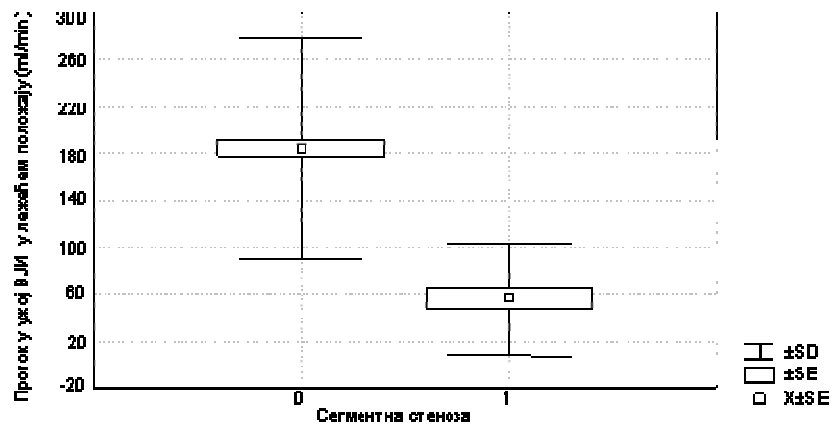


* Kruskal-Wallis ANOVA, $p=0.0000$

Испитаници са ссВЈИ имају статистички значајно мањи проток крви у ужој ВЈИ у лежећем положају у односу на испитанике који немају ссВЈИ (са ссВЈИ: 56.1 ± 48.9 ; без ссВЈИ : 188.7 ± 96.3 ; $p=0.0000$) (график10.).

Болесници са ссВЈИ имају статистички значајно мањи проток у ужој ВЈИ у лежећем положају у односу на болеснике који немају ссВЈИ (са ссВЈИ : 57.3 ± 48.9 ; без ссВЈИ: 188.1 ± 95.9 ; $p=0.0000$).

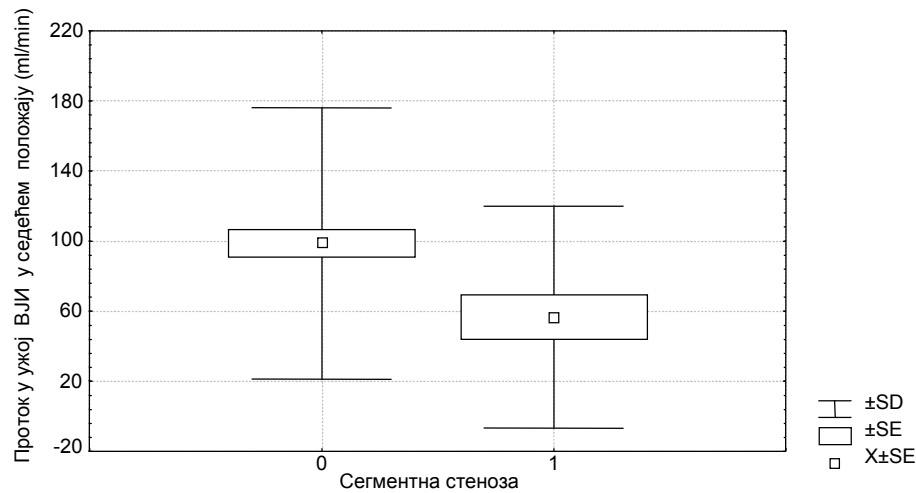
График 10. Проток у ужој југуларној вени у лежећем положају у односу на присуство или одсуство сегментне стенозе ВЈИ у целокупном испитаном узорку (контролна група и група пацијента са МС).



* Kruskal-Wallis ANOVA, $p=0.0000$

Средње вредности укупног протока крви у седећем положају у односу на присуство ссВЈИ се нису значајно разликовале, али су средње вредности истих протока у стенозираној ВЈИ биле статистички значајно мање (график 11, ссВЈИ : 56.5 ± 63.4 ; без ссВЈИ : 98.7 ± 77.4 ; $p=0.004$).

График 11. Проток у ужој југуларној вени у седећем положају у односу на присуство или одсуство сегментне стенозе код пацијента са МС.



* Kruskal-Wallis ANOVA, $p < 0.01$

Проток у ужој ВЈИ у седећем положају код свих испитаника је статистички значајно мањи ако имају ссВЈИ у односу на оне који је немају (са ссВЈИ 62.4 ; без ссВЈИ 99.7, Kruskal-Wallis ANOVA, $p = 0.0004$).

4.6 РЕФЛУКС У ВЕНИ ЈУГУЛАРИС ИНТЕРНИ ПРИ ВАЛСАЛВИНОМ МАНЕВРУ

Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости рефлукса у ВЈИ при Валсалвином маневру између оболелих од МС и контролних испитаника (пацијенти: 31.3%; контроле: 25% , $p = 0.5$). Није детектована ни разлика у фреквенцији присуства испитаног рефлукса у односу на пол пацијента са МС ($p = 0.08$) или ток мултипле склерозе ($p = 0.9$). Учесталост присуства рефлукса није била значајно различита ни у односу на неуролошки дефицит изражен као ЕДСС ≥ 6 . Клинички параметри старост на почетку болести, трајање болести, ЕДСС и МССС се нису значајно разликовали у односу на присуство или одсуство рефлукса у ВЈИ при Валсалвином маневру.

Средње вредности свих испитаних протока у ВЈИ и ВВ , укупних у лежећем и седећем положају, се нису статистички значајно разликовале у односу на присуство или одсуство рефлукса у ВЈИ при Валсалвином маневру.

4.7 НЕДОВОЉНА ВЕНСКА ДРЕНАЖА ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА – КОМПОЗИТНИ ПРИСТУП

Статистичком анализом је утврђено да пацијенти са МС немају значајно чешће присуство бар једног од три испитана фенотипа: ХЦСВИ, сегментну стенозу ВЈИ или рефлукс у ВЈИ при Валсалвином маневру, у односу на контролне испитанике у овој студији.

Табела 11. Карактеристике испитаника и вредности клиничких параметара према композитном приступу.

Параметар	Болесници (n =157)		Контроле (n =56)		p
	Композ-	Композ+	Композ-	Композ+	
n (%)	106 (67.5)	51 (32.5)	42 (75.0)	14 (25.0)	0.3*
Жене/мушкарци (%)	60.4/39.6	54.9/45.1	59.5/40.5	71.4/28.6	ns*
Старост на почетку болести	28.9 ± 7.8	28.17± 8.3	-	-	0.6 [#]
Трајање болести	8.1±6.0	10.6± 6.7	-	-	0.02 [#]
Ток болести, n (%)					
КИС	15 (71.4)	6 (28.6)			RR vs. SP
РР	66 (74.2)	23 (25.8)	-	-	0.006*
СП	25 (53.2)	22 (46.8)			
МССС	5.1± 2.1	6.1± 2.7	-	-	0.03 [¥]
ЕДСС	3.7±2.1	4.8±2.7			0.01 [¥]

Вредности континуалних параметара су представљене као средња вредност ± стандардна девијација (SD); n-укупан број контрола / пацијената, КИС-клинички изоловани синдром, РР-релапсно-ремитентни ток МС, СП - секундарно-прогресивни ток МС, ЕДСС- "Expanded Disability Status Scale"; МССС-"Multiple Sclerosis Severity Score;" * χ^2 ; [#] ANOVA; [¥] Kruskal-Wallis ANOVA; ns: није статистички значајно.

Пацијенти код којих је детектован један од испитиваних фенотипова имају значајно дуже трајање МС. Фреквенција присуства бар једног од фенотипова је значајно већа у групи пацијената са СП током у односу на пацијенте са РР током (p = 0.006). Средње вредности ЕДСС и МССС су значајно веће код пацијената који имају бар један од испитаних фенотипова. Утврђена је и значајно већа учесталост оболелих са ЕДСС ≥ 6 у групи болесника који су позитивни на бар један од фенотипова у односу на оне који су

негативни за све (ЕДСС ≥ 6 49.0 %; ЕДСС ≤ 6 25.5% ; $p=0.003$). Пацијенти са минимум једним од три испитана фенотипа имају статистички значајно већи однос шанси да достигну ЕДСС ≥ 6 и то кориговано на пол и ток болести (OR=4, CI: 1.3-12.4, $p=0.01$). Ипак, све статистички значајне разлике које су детектоване овим присупом су израженије када су се ХЦСВИ и сегментна стеноза ВЈИ анализирали као засебан фенотипа од значаја.

V
ДИСКУСИЈА

5.1 ХРОНИЧНА ЦЕРЕБРОСПИНАЛНА ВЕНСКА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА

Закључци истраживања која испитују учесталост ХЦСВИ код оболелих од МС су веома двосмислени. Резултати неколико студија код болесника са клинички дефинитивном МС су довели до става да више од 50% болесника са МС испуњава критеријуме за ХЦСВИ (92,97,150,151). Други аутори су објавили апсолутни недостатак повезаности између ових ентитета, чак доводећи у питање постојање ХЦСВИ. Ови аутори критикују избор критеријума за дијагнозу ХЦСВИ, начин извођења ултразвучног прегледа, дизајн примењених истраживања - најједноставније речено имају концептуалне и методолошке замерке (4,99,100,112).

У нашем истраживању коришћен је ултразвучни преглед за утврђивање повезаности ХЦСВИ и МС (у уводу је детаљније објашњен коришћени протокол). Резултати показују да је ХЦСВИ статистички значајно чешће присутна код оболелих од МС у односу на групу здравих испитаника ($p=0.02$). Битно је рећи да подгрупа болесника који имају МС и испунили су критеријуме за ХЦСВИ, је релативно мала (12,7%) у односу на "ХЦСВИ" - негативне пацијенте, а значајност учесталости у целој групи је постигнута захваљујући болесницима са СП формом болести који су испунили критеријуме у 27,7% случајева (РР против СП; $p=0.001$). Важно је истаћи да ХЦСВИ није регистрована код наших испитаника са КИС – могуће због малог броја испитаника са тим ентитетом (21 учесник нашег истраживања). У контролној групи само је један испитаник (1,8%) испунио потребна два критеријума за ХЦСВИ. Оболели од МС који су испунили критеријуме за ХЦСВИ значајно чешће имају секундарно прогресивни (СП) ток болести, дуже трајање обољења, тежу функционалну онеспособљеност ($EDSS \geq 6$). Болесници са ХЦСВИ имају статистички значајно веће вредности МССС што је показатељ брже прогресије болести. Док се наведена повезаност не одржава када брзину прогресије болести процењујемо на основу времена протеклог од почетка болести до достизања резултата 6 на ЕДСС. Закључак који намећу резултати нашег истраживања је да ХЦСВИ вероватно нема примарну улогу у МС већ је последица патолошког процеса који доводи до прогресије болести. Могућност да ХЦСВИ доприноси тежини и прогресији болести није искључена. Готово исти став су изнели и поједини аутори закључујући да је ХЦСВИ пре последица него узрок МС, односно да је пре последица њене прогресије, али да улога ХЦСВИ у напредовању болести мора да се испита (92,152). Наши резултати су

у складу са студијама у којима је већа преваленција ХЦСВИ код болесника са секундарно прогресивним током МС (92,153,154), са тежим степеном функционалне онеспособљености (117) односно дужим трајањем болести (94)...

У својој мета анализи Симка је наше објављене прелиминарне резултате уврстио у групу оних истраживања у којима се не може са сигурношћу рећи да постоји повезаност ХЦСВИ и МС. Односно у групу истраживања која је између две групе студија које или снажно заступају или одбацују повезаност између ХЦСВИ и МС (155).

Доерр и сарадници уочили су да постоји извесна разлика у одвођењу венске крви из ЦНС код оболелих од МС у односу на здраве контролне испитанике (значајно је већи БВФ био у седећем положају код оболелих у односу на здраве). То је узето као аргумент против повезаности ХЦСВИ са МС поставивши хипотезу да се ради о последици поремећаја васкуларне регулације вероватно због дисфункције аутономног нервног система (99). До сада су у литератури описане и бројне друге манифестације МС које су последица поремећаја функционисања аутономног нервног система (поремећаји срчаног рада, контроле сфинктера, сексуална дисфункција ...) (156-160). Ми у нашем истраживању нисмо уочили тај евентуални знак аутономне дисфункције – укупни БВФ у седећем положају значајно већи код оболелих у односу на контролне испитанике.

Од пет промовисаних критеријума чије испуњење (најмање 2 критеријума) је било потребно да би се поставила дијагноза ХЦСВИ најчешће је у нашем испитивању био задовољен критеријум који се односио на стенозу ВЈИ (3.критеријум) али та заступљеност се није статистички значајно разликовала код целе групе МС болесника у односу на контролне испитанике (МС болесници :17,8 % ; контролни испитаници : 9.0%; $p = ns$). Другачији однос статистичке значајности је добијен кад је стеноза ВЈИ посматрана у односу на форму болести, степен функционалне онеспособљености и брзину прогресије болести (о чему ће нешто касније бити речи).

У анализи појединачних ултразвучних критеријума за ХЦСВИ, само је критеријум који се односио на нарушену постуралну контролу церебралне венске дренаже (5.критеријум) статистички чешће заступљен код пацијената са МС у поређењу са контролним испитаницима (14,3% према 3,6%, $p = 0,03$). Код пацијената са СП формом болести овај критеријум (недостатак смањења ЦСА ВЈИ у седећем

положају) је присутан у 25,5% болесника, што је статистички значајно више од 11,5% колико је утврђено код болесника са РР током болести ($p=0,04$). Постоји могућност да је ово последица васкуларне дисфункције као манифестацији поремећаја функционисања аутономног нервног система оболелих од мултипле склерозе. Значајну заступљеност измењене постуралне контроле церебралне венске дренаже код болесника са МС у односу на контролне здраве испитанике је уочена и код других истраживача (59, 97). Чешће је испуњен овај критеријум и код болесника са СП током болести у односу на све друге форме болести (59,97,118).

Присуство других критеријума за ХЦСВИ у нашем истраживању (1. критеријум - рефлукс у ВЈИ или ВВ без Валсалвиног маневра; 2. Критеријум- рефлукс у дубоким венама мозга; 4. Критеријум- не регистровање протока у унутрашњим југуларним венама или у вертебралним венама упркос промени положаја тела и бројним дубоким инспиријумима) код болесника са МС и контролних испитаника било је спорадично и без статистичке значајности.

Само је један испитаник у нашој контролној групи испунио критеријуме за ХЦСВИ. Присуство ХЦСВИ код здравих испитаника било је спорадично и у већини других објављених истраживања (59,97-100,117).

Присуство ХЦСВИ није виђено само код МС већ и код других неуролошких болести што умањује специфичност ХЦСВИ за МС и отвара нову димензију места и значаја овог стања и уопште недовољне венске дренаже ЦНС (52,72,79,80,92,155).

Објављене студије показују велике разлике у учесталости ХЦСВИ код оболелих од МС, било да је у питању коришћење ултразвучног прегледа, МР венографије, селективне интравенске венографије (4, 52,72, 155).

Постоји могућност да због недовољне сензитивности прегледа ултразвуком нису показани неки поремећаји венске дренаже ЦНС, како у болесника тако и код здравих испитаника. Познато је да се ултразвуком не може прегледати азигос вена већ се закључак доноси на основу индиректних знакова – процене стања венске дренаже у вертебралним венама, испуњености критеријума за ХЦСВИ (72). По мишљењу одређених аутора ултразвучни преглед има ограничену дијагностичку вредност за потврду венских морфолошких промена (117,155,161,162). Други ипак тврде да ултразвучни преглед, кога промовише и ревидирани протокол за постављање

дијагнозе ХЦСВИ, има посебну предност због своје неинвазивне природе и безбедности, могућности прегледа болесника у различитим положајима тела, одређивања компетентности валвула ВЈИ, могућности одређивања хемодинамских карактеристика протока у реалном времену, лакоће извођења, доступности, могућности провере резултата од стране више процењивача (99,161,163). Ревидирани протокол за откривање ХЦСВИ каже и да не треба радити болесницима инвазивну дијагностику уколико је ултразвучни налаз без критеријума за ХЦСВИ - што је у досадашњим истраживањима широм света по свему судећи поштовано (58,72,98, 139).

Постоји више разлога којима може да се објасни оваква хетерогеност резултата када су у питању ултразвучна испитивања. Један од разлога је у техници ултразвучног прегледа. Најочитији пример је одређивање рефлука у ВЈИ, ВВ и дубоким венама мозга (први и други ултразвучни критеријуми за ХЦСВИ) и различитост у приступу како га треба установити (92,97,98,99). Поједини аутори тврде да је могуће утврдити постојање рефлука у венама без коришћења триплекс ("В"- мод, колор приказ и спектрална анализа) мода (97,149) док наше и искуство већине других каже да то није могуће (4,95,98,99).

Различита обученост неуросонолога делом доводи до хетерогености добијених резултата у различитим истраживањима (4,52,100).

Разлог за хетерогеност резултата је и непрецизна дефиниција свих раније наведених ултразвучних критеријума за ХЦСВИ што је делом исправљено у ревидираном протоколу (58).

Узрок значајних разлика у резултатима су и различите техничке и софтверске карактеристика ултразвучних апарата који су коришћени (100).

5.2 МАЛА И/ИЛИ СЕГМЕНТНО СТЕНОЗИРАНА ВЕНА ЈУГУЛАРИС ИНТЕРНА

Постоји велика хетерогеност резултата када је у питању присуство стенозе ВЈИ код оболелих од МС делом и због непрецизности у њеном дефинисању. Стеноза ВЈИ је прво дефинисана као локално смањење дијаметра ВЈИ за $\geq 50\%$ (149) што су Доерр и сарадници користили у свом иницијалном раду којим су одбацили било

какову везу између ХЦСВИ и МС (99). Исте године Замбонијева група је предложила нову дефиницију стенозе ВЈИ са износом ЦСА $\leq 0,3 \text{ cm}^2$ (97), при чему се величина мери у J2 сегменту. Та дефиниција је прихваћена од стране других истраживача али су неки (98), вршили мерење у проксималном делу ВЈИ што не одговара месту прегледа Замбонијевог групе. Посебно је интресантно да је ова граница за стенозирану ВЈИ (ЦСА $\leq 0,3 \text{ cm}^2$) настала коришћењем границе за мале вене (ЦСА $\leq 0,4 \text{ cm}^2$) (96) што су као неконзистентност констатовали и други аутори (4,95,112). Живадинов објашњава да сужење ВЈИ за $\geq 50\%$ одговара величини проксималне ВЈИ од ЦСА $\leq 0,3 \text{ cm}^2$ у лежећем положају (52). Узимајући у обзир све дискрепанце ми смо прегледали ВЈИ на свим нивоима (J1, J2 и J3) али смо мерење ЦСА вршили на средњем нивоу (J2), који се налази изнад доњег булбуса ВЈИ у нивоу тироидеје, као што је предложено у ревидираном протоколу (58) који је много прецизнији од претходног у дефинисању критеријума за ХЦСВИ. Критеријум коришћен у нашем истраживању је да је стеноза дефинисана као површина попречног пресека ВЈИ испод 30 mm^2 у лежећем положају, свуда изнад доњег булбуса ВЈИ до 15 мм изнад крикоидне хрскавице. Услов је да површина не расте при Валсалвином маневру учињеном на крају прегледа у том положају.

У нашем истраживању испитивана је учесталост сегментно стенозиране ВЈИ (сВЈИ = ЦСА $\leq 0,3 \text{ cm}^2$) и/или мале ВЈИ (мВЈИ = ЦСА $\leq 0,4 \text{ cm}^2$) код : болесника са МС; оболелих са одређеним формама болести (КИС, РР, СП); пацијената са различитим степеном функционалне онеспособљености; болесника са различитим степеном прогресије болести; контролне групе здравих испитаника. По нама доступним подацима ни једно истраживање које је пратило наведене параметре до сада није спроведено (4,52,155).

Показано је да су мВЈИ непогодне за пласирање централног венског катетера (96). Дефинисање мВЈИ код оболелих од МС има још један додатни значај када се планира спровођења терапијских измена плазме у склопу лечења тешких релапса болести.

У нашем истраживању добијена је учесталост мВЈИ од око 30% у обе групе испитаника (МС и група здравих испитаника) што се не разликује значајно од учесталости добијене код болесника који су из различитих разлога примљени у јединицу интензивне неге (96). Већина налаза сВЈИ и мВЈИ је откривено на левој

страни, код обе групе испитаника, слично налазима у општој популацији одраслих (96,164,165,166,167,168) као и већина васкуларних малформација код ХЦСВИ (134).

У нашем истраживању преваленција ссВЈИ и/или мВЈИ код оболелих од МС и у контролној групи здравих испитаника се није значајно разликовала. Међутим у групи оболелих од МС учесталост ссВЈИ и/или мВЈИ је статистички значајно чешће код болесника са дужим трајањем болести, прогресивним (СП) током болести, са тежом функционалном онеспособљеношћу ($ЕДСС \geq 6$). Пацијенти са ссВЈИ и/или мВЈИ имају статистички значајно већи однос шанси да достигну ЕДСС 6 и то кориговано на пол и ток болести.

Фенотипови ссВЈИ и/или мВЈИ су чешће присутни код болесника са бржом прогресијом болести када је процењена на основу износа $МССС \geq 5,4$. Болесници који имају ссВЈИ и /или мВЈИ имају статистички значајно веће вредности МССС. Али, није утврђена значајна асоцијација присуства ссВЈИ и/или мВЈИ код оболелих са временским периодом до достизања неуролошког дефицита израженог као $ЕДСС \geq 6$ као показатељем степена прогресије болести.

Резултати који су приказани су у сагласности са истраживањем које је користећи ултразвук и МР венографију показало да су дуже трајање болести и већи ЕДСС заступљенији у групи МС болесника са највећим степеном вратног сужења ВЈИ (91). У студији код оболелих у финској популацији 3. критеријум за ХЦСВИ (ЦСА ВЈИ $\leq 0,3 \text{ cm}^2$ у лежећем положају) је био значајно чешћи код оних који су имали МС преко 10 година у односу на контролну групу здравих испитаника (93). Већа заступљеност стенозираних ВЈИ код болесника прогресивног тока болести (68,4%) је био закључак велике студије Живадинова и сарадника који су користили ултразвук као технику прегледа на начин како је то предложио Замбони (92,97). Значајна повезаност између дужине трајања болести и стеноза ВЈИ при флебографији је такође уочена (94).

Обзиром да су ссВЈИ и/или мВЈИ подједнако заступљене у целој групи оболелих од МС и групи контролних испитаника, а да их значајно чешће налазимо код оболелих са СП формом болести, односно болесника који имају већи ЕДСС и МССС, њихово присуство би могло бити последица патолошког процеса који доводи до прогресије болести. Могућност да ссВЈИ и/или мВЈИ доприносе тежини и прогресији болести

није искључена. Потпунији одговор за место ссВЈИ и/или мВЈИ у патофизиолошком ланцу МС би дала лонгитудинална опсервациона студија.

Сугерисано је да васкуларне малформације имају генетску етиологију (47,49,169). Асиметрије и урођене анатомске разлике су забележене испитивањем венског система (47,49) нарочито током катетеризација/интервентних процедура у различитим групама болесника. Као што је објављено трункуларне малформације могу се манифестовати и као урођена хипоплазија (47,49). Постоји могућност да нека сужења вена могу бити изазвана мишићном компресијом (170) или продужетком асиметричног модела трансверзалних и сигмоидних интракранијалних синуса (171). Венске аномалије могу бити стечене због инфламаторних, кардиоваскуларних, дегенеративних, као и процеса старења (79). У патохистолошкој студији упоређивани су налази ВЈИ оболелих од МС и испитаника који нису имали МС (172). Оцењивано је присуство колагена I и III, протеина ("α-smooth muscle actin and smooth muscle myosin heavy chains"), инфламаторних маркера("CD3, CD68"). Одсуство инфламаторних ћелија, поремећен однос колагена I и III у ВЈИ оболелих од МС говорило је у прилог чињеници да промене у ВЈИ нису последица инфламаторног обољења већ да припадају великој групи обољења у којима постоји поремећај односа колагена I и III. Слична дистрибуција колагена је описана у неколико наизглед неповезаних стања : проширена вена сафена, хемороиди...

Заговорници ХЦСВИ теорије тврде да она са МС дели три главна срединска фактора ризика : пушење и Епштајн-Бар вирус инфекција доприносе оштећењу ендотелних ћелија, док недостатком витамина Д исте бивају лишене његове заштитне улоге а са друге стране дефицијенција доводи и до спазма крвних судова (173). Значај ових фактора средине у развоју венске патологије негиран је од стране других аутора (174,175,176).

Међутим уочена повећана учесталост ссВЈИ и мВЈИ свакако може бити секундарна, последица МС. Једна од теорија је да се ради о секундарном феномену у склопу аутономне дисфункције која се манифестује било у анатомским или функционалним особинама ВЈИ. Односно због оштећења аутономног нервног система, настају кардиоваскуларни поремећаји и дисфункција норадренергичких неурона у инервацији васкуларног система што може довести до оштећења церебралне ауторегулатиције и поремећаја артеријског и венског тонуса (177).

Са друге стране услед поремећаја условљених болешћу у ЦНС- у ослобађају се метаболитички активне супстанце које могу имати вазоактивно дејство. D'haeseleer претпоставља да је могуће да услед лезија код МС се ослобађају инфламаторни цитокини или вазоактивне супстанце као што је ЕТ-1 (ендотелин -1), које могу имати вазоконстриктивно дејство и довести до венске стенозе (43). Претпостављени модел код МС је да хронична упала хипотетички може довести до ослобађања одређених запаљенских медијатора који евентуално мењају венски ендотел или доводе до валвулитиса и последичне венске стенозе (94). Сличан пример постоји код мигрене где активација "l-arginine/NO" пута који доводи до појаве азотних метаболита, простагландина, тригеминалних вазоактивних пептида који су доказани у крви из ВЈИ током спонтаног напада мигрене (178).

Неки аутори заступају идеју да хронична дегенеративна обољења мозга доводе до значајне атрофије мозга и смањења обима венске дренаже, што доводи на крају до венске стенозе (94).

Постоји теорија да интра -луминалне абнормалности постоје примарно праћене функционалним последицама и развијањем компензаторних механизма у смислу коришћења колатералне мреже. Када компензаторни могућности постану недовољне онда настају екстра-луминалне абнормалности (сужења,анулуси) ВЈИ (118). Неки аутори тврде да су патолошке промене на венском систему последица старења (4,52,152) .

5.3. ПРОТОК КРВИ КРОЗ ВЕНЕ ЈУГУЛАРИС ИНТЕРНЕ И ВЕРТЕБРАЛНЕ ВЕНЕ

Подаци које пружа запремина крви – БВФ ("blood volume flow") на нивоу појединачног крвног суда или глобално обезбеђују свеобухватнију анализу венске дренаже ЦНС. Не може се мерити само ЦСА већ мора и БВФ (уз праћење других хемодинамски показатеља попут локалних промена брзина, постојање рефлукс ...) у одређеном крвном суду да би се боље проценило какав је проток у том венском суду (на пример да ли постоји застој, стеноза). Значајне морфолошке и структуралне промене на крвним судовима (ВЈИ и ВВ) морале би имати и значајне функционалне

и хемодинамске последице у протоку крви (63,91,95,99). Нижи укупни БВФ би говорио у прилог недовољне венске дренаже ЦНС (91,99).

У групи наших испитаника показана је статистички значајна и обрнуто пропорционална повезаност између запремине крви која пролази кроз обе ВЈИ и обе ВВ у лежећем положају са вишим степеном функционалне онеспособљености ($ЕДСС \geq 6$), односно бржим степеном прогресије болести било да је процењена на основу износа $МССС \geq 5,4$ (вредност МССС од 5,4 је медијана код наших испитаника и оболели који су имали више вредности имају бржи степен прогресије болести) или краћим временским периодом протеклим од почетка болести до достизања резултата на $ЕДСС \geq 6$. Што значи да код ових болесника доминира не-југуларни тип дренаже у лежећем положају, односно крв значајно одлази кроз дубоке вене врата и вене унутар вертебралног канала... Међутим никакву значајност нисмо добили када смо наведене протокеу седећем положају, поредили са степеном функционалне онеспособљености, односно степеном прогресије болести. Ово нам даје за право да низак БВФ у лежећем положају користимо само као подржавајући знак недовољне венске дренаже ЦНС узимајући у обзир и чињеницу да одређени проценат здравих испитаника има не-југуларни тип дренаж и да је капацитет не-југуларних путева довољан за дренажу целокупне количине крви која долази у мозак (50).

Деп и сарадници су допунили преглед за ХЦСВИ хемодинамском анализом како би прецизније проценили ефекат претпостављеног венског застоја. Ови аутори, као што показују и резултати нашег истраживања, нису нашли значајну разлику у укупном БВФ између оболелих и испитаника у контролној групи у лежећем положају. Међутим, на супрот нашим резултатима, они су показали да оболели од МС имају значајно већу вредност укупног БВФ у седећем положају у односу на испитанике из контролне групе. Као што је већ раније речено претпоставило се да се ради о аутономној дисфункцији (99). Примењујући другачији методолошки приступ Замбони и сарадници добијају, упркос подједнакој количини крви која долази у мозак, значајну разлику када је у питању количина крви која се одводи на нивоу ушћа ВЈИ у лежећем положају, између здравих и болесника са МС и ХЦСВИ. Наиме БВФ је био нижи док су параметри активације колатералне циркулације били значајно повишени код болесника (63).

Наши резултати показују да у сегментно стенозираној ВЈИ и мВЈИ пролази значајно мања запремина крви (БВФ - "blood volume flow ") од просечних вредности. То је забележено код свих испитаника са сс ВЈИ што није случај код мВЈИ што значи да је граница од $\leq 30 \text{ mm}^2$ за ЦСА ВЈИ у J2 сегменту сензитивнији показатељ инсуфицијентне венске дренаже него граница од $\leq 40 \text{ mm}^2$. И други аутори су уочили да је чешће одсутан проток у ВЈИ, нарочито код болесника са примарно или секундарно прогресивном формом болести у поређењу са болесницима који имају не-прогресивни облик болести односно налазе се у релапсно ремитентној фази болести (153).

Хетерогеност резултата се и овде може тумачити концептуално и методолошки.

5.4 РЕФЛУКС У ВЕНИ ЈУГУЛАРИС ИНТЕРНИ ПРИ ВАЛСАЛВИНОМ МАНЕВРУ

И раније је указивано да постоји церебрална венска инсуфицијенција у другим неуролошким обољењима што се доминантно односило на постојање рефлукса у ВЈИ при Валсалвином маневру који представља кофактор у мултифакторијалном патогенетском механизму код разних ентитета (3,4,52). Резултати нашег истраживања нису показали да је постојање рефлукса у ВЈИ при Валсалвином маневру чешће код оболелих од мултипле склерозе који нису добијали терапију која модификује природни ток болести у односу на испитанике из контролне групе. Присуство рефлукса у ВЈИ при ВМ није повезано са одређеном формом болести (КИС, РР односно СП форма МС), или са степеном функционалне онеспособљености, односно степеном прогресије болести.

Показано у нашем истраживању је у сагласности са резултатима других истраживача (98,99).

5.5 НЕДОВОЉНА ВЕНСКА ДРЕНАЖА ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА

Прорачун заснован на композитном приступу (присуство минимум једног од три наведена показатеља церебралне венске инсуфицијенције - ссВЈИ, рефлукс у ВЈИ при Валсалвином маневру, ХЦСВИ) показује да недовољна венска дренажа ЦНС не представља позитиван показатељ постојања мултипле склерозе код оболелих у односу на контролну групу. Међутим, оваквим приступом добија се статистички значајно присуство недовољне венске дренаже код болесника са СП током болести, са тежим степеном функционалне онеспособљености (изражен као ЕДСС ≥ 6), у односу на друге болеснике са МС који такође нису добијали терапију која модификује природни ток болести и здраве испитанике. Резултати засновани на учесталости композитног исхода показују да је недовољна венска дренажа значајно учесталија код оболелих са бржом прогресијом болести када је процењена на основу износа МССС $\geq 5,4$. Та значајност се не одржава када се брзина прогресије процењује временским периодом протеклим од почетка болести до достизања резултата на ЕДСС ≥ 6 . Ипак, све статистички значајне разлике које су детектоване овим приступом су израженије када су се ХЦСВИ и сегментна стеноза ВЈИ анализирали као засебан фенотип од значаја.

Стиче се утисак да су стање и знакови недовољне венске дренаже код наших МС испитаника углавном настали секундарно. Могуће је да већина болесника добро подноси накнадни настанак стања и знакова недовољне венске дренаже а да поједини се клинички погоршавају слично као и код болесника код којих је рађено искључење ВЈИ из циркулације услед радикалне хируршке интервенције на врату (53,54). Наиме, код одређених болесника који су били мањина и који су имали лоше адаптационе могућности развили су се знакови оштећене венске дренаже и повишеног интракранијалног притиска. Овакви докази говоре у прилог да секундарно настала оштећена венска дренажа може довести до нарушавања хомеостазе у ЦНС. Аутори ових радова су показали да након компресије ВЈИ ултразвучним праћењем карактеристика протока у контралатералној ВЈИ и вертебралним венама се може предвидети ко ће бити болесници који ће након интервенције имати знакове повишеног интракранијалног притиска услед лоше адаптационе могућности преузимања венске дренаже од стране других крвних судова (53,54).

Раније смо помињали хипотезе секундарног настанка недовољне венске дренаже као последицу поремећаја васкуларне регулације вероватно због надражаја аутономног

нервног система (99), због ослобађања одређених медијатора који мењају венски ендотел (43), старости болесника (4,152) атрофије мозга и губитка племенитог нервног ткива (94). Поједини аутори захтевају опрезнији приступ и много више пажње према венској ендотелној дисфункцији која је последица васкуларних промена о којима говоримо. Сматрају да услед морфолошких и функционалних поремећаја у венама постоје услови за повећану склоност њиховог ендотела према инфламацији, венско ремоделирање, поремећаје на нивоу крвно моздане баријере, те у томе виде простор за терапијске интервенције (дексаметазон, доксициклин, миноциклин, статини...) и то не ексклузивно код МС (179).

По сличном механизму, као што код мањине оперисаних искључена ВЈИ из циркулације током радикалне хируршке интервенције на врату доводи до знакова интракранијалне хипертензије, код оболелих од МС секундарно настали знакови и стање недовољне венске дренаже могу утицати на поремећај хомеостазе у ЦНС. Недовољна венска дренажа ЦНС као кофактор познатим патогенетским механизмима МС могла би код дела оболелих утицати на прогресију болести. Ако су добри адаптациони механизми недовољна венска дренажа ЦНС неће давати манифестације неуролошке болести (53,54). Хипотетички у једном моменту код оболелих од МС и код неких других неуролошких обољења када фактори који утичу на адаптационе механизме адекватне венске дренаже (аутономна функција; утицаји који могу довести до фокалних, дифузних, дисеминованих, или обољења појединих система ЦНС; централни венски притисак, ...) доведу до њиховог слома испољиће се и клиничке или параклиничке манифестације неуролошког обољења (1,53,54,78).

Дакле, уколико постоје знакови и стање недовољне венске дренаже ЦНС које смо ми посматрали код оболелих од МС и контролних испитаника, примарно или секундарно, субјективне или објективне манифестације неуролошких поремећаја могу се али и не морају испољити.

Са прогресијом МС повећава и број фактора који могу утицати на способност адаптације венске дренаже те се може извести закључак да би церебрална венска инсуфицијенција могла бити последица МС али да она заједно са свим другим утицајима који отежавају успостављање складног функционисања ЦНС може водити у прогресију патолошког процеса.

Има се утисак да су ХЦСВИ и/или ссВЈИ независни кофактори у мултифакторијалном патогенетском механизму МС али њихово место достиже значајност у учесталости при крају патофизиолошког ланца догађаја. Изоловано мВЈИ и низак укупан БВФ у лежећем положају су независно повезане са дужим трајањем болести, СП током болести, са већим степеном функционалне онеспособљености ($ЕДСС \geq 6$), са бржом прогресијом болести када је процењена на основу износа $МССС \geq 5,4$ (а за БВФ и краћим временским периодом протеклим од почетка болести до достизања резултата на $ЕДСС \geq 6$). Међутим чињеница да поједини болесници са мВЈИ имају нормалан БВФ у посматраној вени и да са друге стране укупан БВФ у седећем положају се није разликовао у испитаним подгрупама није нам дало за право да мВЈИ и укупан БВФ третирамо као независне патогенетске кофакторе у МС. Узимајући у обзир високу преваленцију мВЈИ код болесника са тежом формом МС (висок ниво функционалног дефицита, односно прогресивнији ток болести), поред ссВЈИ коју апсолутно прати пад протока кроз њу, мВЈИ са редукованим протоком би могла да буде независан патогенетски кофактор.

У нашем истраживању је уочено да присуство недовољне венске дренаже је повезано са тежим степеном функционалне онеспособљености и прогресијом болести. Остаје остворено питање да ли недовољна венска дренажа ЦНС утиче или прати напредовање болести.

VI
ЗАКЉУЧЦИ

6. ЗАКЉУЧЦИ

На основу свега изложеног у нашем истраживању можемо у односу на главни циљ нашег рада донети следеће закључке:

Посматрајући целу групу испитаника са МС статистички није показано значајно чешће присуство минимум једаног од три наведена показатеља недовољне венске дренаже ЦНС (ХЦСВИ, сегментна стеноза ВЈИ, рефлукс у ВЈИ при Валсалвином маневру) у односу на испитанике из контролне групе. Међутим, код болесника са СП током болести, са тежим степеном функционалне онеспособљености ($ЕДСС \geq 6$), са бржом прогресијом болести ($МССС \geq 5,4$), присуство минимум једног од три наведена показатеља недовољне венске дренаже ЦНС је статистички значајно чешће у односу на друге болеснике са МС. Та значајност се не одржава када се брзина прогресије болести процењује временским периодом протеклим од почетка болести до достизања резултата 6 на ЕДСС. Ипак, све статистички значајне разлике које су детектоване овим присупом су израженије када су се ХЦСВИ и сегментна стеноза ВЈИ анализирали као засебан фенотип од значаја.

У односу на појединачно изнесене циљеве можемо извести следеће закључке:

1. Учесталост ХЦСВИ је статистички значајно већа у посматраној групи оболелих од МС, пре свега захваљујући већем присуству код испитаника са СП током болести, у односу на групу контролних испитаника.

2. Присуство ХЦСВИ је статистички значајно чешће у групи болесника са СП формом болести у поређењу са болесницима који имају РР форму болести, док није регистрована код наших испитаника са КИС.

3. Учесталост ХЦСВИ је статистички значајно већа код оболелих од МС са тежим степеном функционалне онеспособљености ($ЕДСС \geq 6$), са бржим степеном прогресије болести ($МССС \geq 5,4$). Та корелација не постоји ако се посматра временски период

протекао од почетка болести до достигања резултата 6 на ЕДСС што је такође био параметар брзине прогресије болести.

4. Учесталост сегментне стенозе ВЈИ у посматраној групи оболелих од МС, у односу на групу контролних испитаника, се статистички значајно не разликује.

5. Учесталост сегментне стенозе ВЈИ је статистички значајно већа у групи болесника са СП формом болести у поређењу са болесницима који имају КИС или РР ток болести.

6. Учесталост ссВЈИ је статистички значајно већа код оболелих од МС са тежим степеном функционалне онеспособљености ($ЕДСС \geq 6$), са бржим степеном прогресије болести ($МССС \geq 5,4$). Та корелација не постоји ако се посматра временски период протекао од почетка болести до достигања резултата 6 на ЕДСС што је такође био параметар брзине прогресије болести.

7. У сегментно стенозираној ВЈИ пролази значајно нижа запремина крви (БВФ - "blood volume flow ") од просечних вредности без обзира да ли је мерење извршено у лежећем или седећем положају, да ли су у питању оболели или испитаници из контролне групе.

8. Утврђена је значајна обрнуто пропорционална корелација укупног протока крви кроз обе ВЈИ и обе ВВ у лежећем положају са већом функционалном онеспособљеношћу оболелих од МС ($ЕДСС \geq 6$). Утврђена је и значајна обрнуто пропорционална корелација укупног протока крви кроз обе ВЈИ и обе ВВ у лежећем положају са бржим степеном прогресије болести ($МССС \geq 5,4$), односно временом до достигања функционалног оштећења 6 на ЕДСС.

9. Рефлукс у ВЈИ при Валсалвином маневру није значајно чешћи код оболелих од мултипле склерозе у односу на групу контролних испитаника. Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости рефлукса у ВЈИ при Валсалвином маневру између оболелих са одређеном формом болести (КИС, РР односно СП форма МС), са различитим степеном функционалне онеспособљености (ЕДСС), односно различитим степеном прогресије болести израженим на основу МССС или временским периодом протеклим од почетка болести до достигања резултата 6 на ЕДСС.

VII
ЛИТЕРАТУРА

ЛИТЕРАТУРА:

1. Guyton AC ,Hall JE: Textbook of Medical Physiology. 11th ed Philadelphia: Elsevier Saunders 2006. p.176-215 .
2. Valdueza J.M et al: Neurosonology and neuroimaging of stroke . Vascular anatomy and structure of ultrasound examination. Stuttgart Germany:Georg Thieme Verlag 2008. p. 40- 49.
3. Krogias C, Clanet M, Comi G, Gold R, Lenzi GL, Montalban X, Sørensen PS: Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency (CCSVI) in Multiple Sclerosis From "The Big Idea" to "The Perfect Crime"? 2011. URL: http://www.efns.org/uploads/media/CCSVI_in_MS_ECTRIMS_EFNS_ENS_02.pdf .
4. Valdueza JM et al. What went wrong? The flawed concept of cerebrospinal venous Insufficiency. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (2013) 33, 657–668.
5. Compston A and Coles A: Multiple Sclerosis. *Lancet* 2008,372:1502-1517.
6. Oksenberg JR, Baranzini SE, Barcellos LF, Hauser SL : Multiple sclerosis: genomic rewards. *J Neuroimmunol* 2001, 113:171–184 .
7. Dincić E, Zivković M, Stanković A, Obradović D, Alavantić D, Kostić V, Raicević R: Association of polymorphisms in CTLA-4, IL-1ra and IL-1beta genes with multiple sclerosis in Serbian population. *Journal of neuroimmunology*. 2006 177(1-2):146-50.
8. Lucchinetti C, Bruck W et al. (2000): Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47:707-717.
9. Vukusic S, Confavreux C: The natural history of multiple sclerosis. In Cook SD, ed. *Handbook of multiple sclerosis*. 3rd ed. New York:Marcel Dekker,2001 : 433-447.
10. Compston A, Coles A: Multiple sclerosis. *Lancet* 2002, 359:1221–1231.
11. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M: New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 2010 ;74(24):2004-15.
12. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M: Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurology* 2005 ;4(5):281-8.
13. Lublin D, Reingold SC: Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on clinical trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996, 46:907–911.
14. Frohman EM: Multiple sclerosis. *Medical Clinics of North America* 2003 ;87(4):867-897.
15. Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983, 33:1444–1452.

16. Roxburgh RH, Seaman SR, Masterman T, Hensiek AE, Sawcer SJ, Vukusic S, Achiti I, Confavreux C, Coustans M, le Page E, Edan G, McDonnell GV, Hawkins S, Trojano M, Liguori M, Cocco E, Marrosu MG, Tesser F, Leone MA, Weber A, Zipp F, Milterski B, Epplen JT, Oturai A, Sørensen PS, Celius EG, Lara NT, Montalban X, Villoslada P, Silva AM, Marta M, Leite I, Dubois B, Rubio J, Butzkueven H, Kilpatrick T, Mycko MP, Selmaj KW, Rio ME, Sá M, Salemi G, Savettieri G, Hillert J, Compston DA: Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology* 2005, 64:1144–1151.
17. Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, Jorgensen NW, Weinshenker BG, Noseworthy J, Rodriguez M: Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up study. *Annals of neurology* 2004 ;56(2):303-6.
18. DeLuca GC, Ramagopalan SV, Herrera BM, Dyment DA, Lincoln MR, Montpetit A, Pugliatti M, Barnardo MC, Risch NJ, Sadovnick AD, Chao M, Sotgiu S, Hudson TJ, Ebers GC: An extremes of outcome strategy provides evidence that multiple sclerosis severity is determined by alleles at the HLA-DRB1 locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(52):20896-901.
19. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 4. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials. *Brain*. 1991 ;114 (Pt 2):1057-67.
20. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011, 69:292–302.
21. Dinčić E, Tončev G : Diferencijalna dijagnoza adultnih leukoencefalopatija.U: Raičević R, Kostić VS : Klasifikacije i kriterijumi u neurologiji. Inpress Beograd. 2006; 63–94.
22. Dinčić E, Živković M:Geni i multpla skleroza. Beograd:Calibris;2012; 80-81.
23. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje multiple skleroze. Jelena Drulović, rukovodilac radne grupe. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2013.
24. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008;255: 1449-63.
25. Río J, Comabella M, Montalban X: Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Current opinion in neurology*; 2011 ;(3):230-7Alikhani K, Kremenschutzky MC. Magnetic resonance findings of the cervicalveins in patients followed at the MS clinic in London, Ontario. *Mult Scler* 2010;16: S270.
26. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, Pelayo R, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X: Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006 ;67(6):968-72.

27. Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K, Polman C, McFarland H; European (EU-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board; North American (NA-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1779-87.
28. Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Thompson A, Beckmann K, Dahlke F; European Study Group in Interferon beta-1b in Secondary-Progressive MS: Final analysis of the European multicenter trial on IFNbeta-1b in secondary-progressive MS. *Neurology*. 2001;57(11):1969-75.
29. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B; North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS: Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004 ;63(10):1788-95.
30. Andersen O, Elovaara I, Färkkilä M, Hansen HJ, Mellgren SI, Myhr KM, Sandberg-Wollheim M, Soelberg Sørensen P: Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(5):706-10
31. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010 ;74(18):1463-70.
32. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, O'Connor PW, Giovannoni G, Phillips JT, Lublin FD, Pace A, Kim R, Hyde R: Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009;8(3):254-60.
33. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899-910.
34. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Izquierdo G, Khatri B, Montalban X, Pelletier J, Eckert B, Häring DA, Francis G. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS *J Neurol*. 2013 ;260(8):2023-32.
35. Havrdova E, Hutchinson M, Kurukulasuriya NC, Raghupathi K, Sweetser MT, Dawson KT, Gold R: Oral BG-12 (dimethyl fumarate) for relapsing-remitting multiple sclerosis: a review of DEFINE and CONFIRM Evaluation of: Gold R, Kappos L, Arnold D, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1098-107; and Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled

- phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087-97. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 ;14(15):2145-56.
36. O'Connor PW, Lublin FD, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, Miller AE, Dive-Pouletty C, B ego-Le-Bagousse G, Kappos L. Teriflunomide reduces relapse-related neurological sequelae, hospitalizations and steroid use. *J Neurol*. 2013. 260(10):2472-80.
 37. Kousin-Ezewu O, Coles A: Alemtuzumab in multiple sclerosis: latest evidence and clinical prospects. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013 (3):97-103.
 38. Cohen BA et al: Identification, causation, alleviation, and prevention of complications (ICAP): an approach to symptom and disability management in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008 9;71(24 Suppl 3):S14-20.
 39. Henze T : What is new in symptom management? *International MS Journal/MS Forum* . 2007;14(1):22-27.
 40. Frohman TC, Castro W, Shah A, Courtney A, Ortstadt J, Davis SL, Logan D, Abraham T, Abraham J, Remington G, Treadaway K, Graves D, Hart J, Stuve O, Lemack G, Greenberg B, Frohman EM. Symptomatic therapy in multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2011 Mar;4(2):83-98.
 41. Zamboni P. The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J R Soc Med* 2006; 99: 589–593.
 42. Inglese M, Park SJ, Johnson G, et al. Deep gray matter perfusion in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion magnetic resonance imaging at 3 T. *Arch Neurol* 2007; 64: 196–202.
 43. D'haeseleer M, Cambron M, Vanopdenbosch L, De Keyser J. Vascular aspects of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 657–66.
 44. Filippi M, Rocca M: The multiple sclerosis mystery: is there a vascular component? *The lancet neurology* 2011; 10 (7):597-8.
 45. Pokrovsky AV, Saveljev VS, Kirienko AI, Bogachev VY, Zolotukhin IA, Sapelkin SV, Shvalb PG, Zhukov BN, Vozyublyeny SI, Sabelnikov VV, Voskanyan YE, Katelnitsky II, Burleva EP, Tolstikhin VY: Surgical correction of varicose vein disease under micronized diosmin protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANS). *Angiology and vascular surgery*. 2007;13(2):47-55
 46. Marinković S, Miisavljević M, Kostić V: *Funkcionalna i topografska neuroanatomija*. Beograd:IP"Nauka"; 1998.
 47. Lee BB, Bergan J, Głowiczki P, Laredo J, Loose DA, Mattassi R, Parsi K, Villavicencio JL, Zamboni P. International Union of Phlebology (IUP): Diagnosis and treatment of venous malformations. Consensus document of the International Union of Phlebology (IUP)-2009. *Int Angiol* 2009, 28:434-451.
 48. Maksimovic Z, Maksimovic M, Maksimovic M, Koncar I, Ilic N, Dragas M: Second look at congenital vascular malformations: current classification, diagnostic and treatment principles. *International angiology*. 2013 32(4):424-32.

49. Lee BB, Laredo J, Neville R: Embryological background of truncular venous malformation in the extracranial venous pathways as the cause of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *Int Angiol* 2010, 29:95–108.
50. Doepp F, Schreiber SJ, von Münster T, Rademacher J, Klingebiel R, Valdueza JM: How does the blood leave the brain? A systematic ultrasound analysis of cerebral venous drainage patterns. *Neuroradiology* 2004, 46:565–570.
51. Lobato EB, Sulek CA, Moody RL, Morey TE: Cross-sectional area of the right and left internal jugular veins. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999, 13:136–138.
52. Zivadinov R, Chung CP: Potential involvement of the extracranial venous system in central nervous system disorders and aging. *BMC Med.* 2013;11(1):260.
53. Doepp F, Hoffmann, Schreiber S, Lammert I, Einheupl KM, ValduezaJM: Venous collateral blood flow assessed by Doppler ultrasound after unilateral radical neck dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:1055-1058.
54. Doepp F, Schreiber S, Bandorf G, Radtke A, Gallinat J, ValduezaJM: Venous Drainage Patterns in a Case of Pseudotumor Cerebri Following Unilateral Radical Neck Dissection. *Acta Otolaryngol* 2003; 123: 994- 997.
55. Valdueza JM, von Münster T, Hoffman O, Schreiber S, Einhäupl KM: Postural dependency of the cerebral venous outflow. *Lancet* 2000, 355:200–201.
56. Stolz E, Kaps M, Kern A, et al. Transcranial color-coded duplex sonography of intracranial veins and sinuses in adults. Reference data from 130 volunteers. *Stroke* 1999;30:1070–1075.
57. Menegatti E, Zamboni P: Doppler Haemodynamics of Cerebral Venous Return. *Current Neurovascular Research*, 2008, 5, 260-265.
58. Nicolaidis AN, Morovic S, Menegatti E, Viselner G, Zamboni P: Screening for chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) using ultrasound: recommendations for a protocol. *Funct Neurol* 2011, 26:229-248.
59. 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, 50:1348-1358.
60. Mueller HR et al: Quantitative Bestimmungdes Blutflusses in der Vena jugularis interna mittels Ultraschall. *Ultraschall* 1985; 6:51–54.
61. Mueller HR, Casty M, Buser M, Haefele M Ultrasonic jugular venous flow measurement. *J Cardiovasc Ultrasonogr* 1988: 7:25–29.
62. Mueller HR, Hinn G, Buser MW Internal jugular venous flow measurement by means of a Duplex scanner. *J Ultrasound Med* 1990:9:261–265.
63. Zamboni P, Sisini F, Menegatti E, Taibi A, Malagoni AM, Morovic S, Gambaccini M. An ultrasound model to calculate the brain blood outflow through collateral vessels: a pilot study. *BMC Neurology* 2013 ,13:81.

64. Batson OV et al : Anatomical problems concerned in the study of cerebral blood flow. *Fed Proc* 1944; 3:139–144.
65. Eckenhoff JE et al) :The physiologic significance of the vertebral venous plexus. *Surg Gynecol Obst* 1970 ; 131:72–78.
66. Wilson EM, Halsey JH et al : Bilateral jugular venous blood flow by thermal dilution. *Stroke* 1970: 1:348–355.
67. Wilson EM, Halsey JH, Vitek JJ et al: Validation of jugular venous flow as an index of total cerebral blood flow. *Stroke* 1972; 3:300–321.
68. Melot C, Berre J, Moraine JJ, Kahn RJ :Estimation of cerebral blood flow at bedside by continuous jugular thermodilution. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16:1263–1270.
69. Bhadelia RA, Bogdan AR, Wolpert SM: Cerebrospinal fluid flow waveforms: effect of altered cranialvenous outflow. A phase-contrast MR flow imaging study. *Neuroradiology* 1998; 40:283–292.
70. Dolic K, Siddiqui AH, Karmon Y, Marr K, Zivadinov R. The role of noninvasive and invasive diagnostic imaging techniques for detection of extra-cranial venous system anomalies and developmental variants. *BMC Med.* 2013 ;11:155.
71. Dolic K, Marr K, Valnarov V, Dwyer MG, Carl E, Hagemeyer J, Kennedy C, Brooks C, Kilanowski C, Hunt K, Hojnacki D, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R: Sensitivity and specificity for screening of chronic cerebrospinal venous insufficiency using a multimodal non-invasive imaging approach in patients with multiple sclerosis. *Funct Neurol* 2011, 26:205-214.
72. Zivadinov R, Karmon Y, Dolic K, Hagemeyer J, Marr K, Valnarov V, Kennedy CL, Hojnacki D, Carl EM, Hopkins LN, Levy EI, Weinstock-Guttman B, Siddiqui AH: Multimodal noninvasive and invasive imaging of extracranial venous abnormalities indicative of CCSVI: results of the PREMise pilot study. *BMC Neurology.* 2013 ;13(1):151 *Annals of neurology* 2011, 69 (6) : 1062-1063.
73. Zivadinov R, Galeotti R, Hojnacki D, Menegatti E, Dwyer MG, Schirda C et al. Value of MR venography for the detection of jugular vein abnormalities in multiple sclerosis: a pilot longitudinal study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 938–946.
74. Wattjes MP, van Oosten BW, de Graaf WL, Alexandra Seewann A, Bot JCJ, van den Berg R, Uitdehaag BMJ, Polman CH, Barkhof F : No association of abnormal cranial venous drainage with multiple sclerosis: a magnetic resonance venography and flow-quantification study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:429-435.
75. Hojnacki D, Zamboni P, Lopez-Soriano A, Galleotti R, Menegatti E, Weinstock – Guttman B, Schirda C, Magnano C, Malagoni AM, Kennedy C, Bartolomei I, Salvi F, 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. *International Angiology;* Apr 2010; 29(2):127-39
76. Beggs CB. Venous hemodynamics in neurological disorders: an analytical review with hydrodynamic analysis. *BMC Med.* 2013 ;11:142.

77. Beggs C, Shepherd S, Zamboni P. Cerebral venous outflow resistance and interpretation of cervical plethysmography data with respect to the diagnosis of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *Phlebology*. 2014;29(3):191-99.
78. Yu W, Rives J, Welch B, White J, Stehel E, Samson D: Hypoplasia or Occlusion of the Ipsilateral Cranial Venous Drainage Is Associated With Early Fatal Edema of Middle Cerebral Artery Infarction. *Stroke*. 2009;40:3736-3739.
79. Chuang YM, Hu HH: Cough headache and thoracic inlet valvular competence in uremia. *Eur Neurol* 2005, 53:78–80.
80. Zivadinov R : Is there a link between the extracranial venous system and central nervous system pathology? *BMC Medicine* 2013, 11:259.
81. Chung CP, Cheng CY, Zivadinov R, Chen WC, Sheng WY, Lee YC, Hu HH, Hsu HY, Yang KY: Jugular venous reflux and plasma endothelin-1 are associated with cough syncope: a case control pilot study. *BMC Neurol* 2013, 13:9.
82. Chung CP, Beggs C, Wang PN, Bergsland N, Shepherd S, Cheng CY, Ramasamy DP, Dwyer MG, Hu HH, Zivadinov R: Jugular venous reflux and white matter abnormalities in Alzheimer's disease: a pilot study. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(3):601-9.
83. Doepp F. et al. Internal Jugular Vein Valve Incompetence in COPD and Primary Pulmonary Hypertension . *Journal of clinical ultrasound* . Vol. 36, No. 8; 2008. 36(8):480-4.
84. Silva MA, Deen KI, Fernando DJS and Shariffedeen AH. The internal jugular vein valve may have a significant role in prevention of venous reflux: evidence from live and cadaveric human subjects. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002; 22: 202–205.
85. Chih-Ping Chung et al. Jugular Venous Hemodynamic Changes with Aging . *Ultrasound in Medicine and Biology* 2010 ; 36 : 1776 – 1782.
86. Schreiber S. et al . Internal jugular vein valve incompetence and intracranial venous anatomy in transient global amnesia . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:509–513.
87. Nedelmann Max et al. Venous obstruction and jugular valve insufficiency in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol* (2009) 256:964–969.
88. Chih-Ping Chung et al. Jugular Venous Reflux Affects Ocular Venous System in Transient Monocular Blindness. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:122–129.
89. Doepp F et al. Incompetence of internal jugular valve in patients with primary exertional headache: a risk factor? *Cephalalgia*, 2007, 28, 182–185.
90. Chih-Ping Chung et al. More Severe White Matter Changes in the Elderly with Jugular Venous Reflux *Annals of neurology*, 2011;69:553–559.
91. Doepp F, Würfel JT, Pfueller CF, Valdueza JM, Petersen D, Paul F, Schreiber SJ: Venous drainage in multiple sclerosis: A combined MRI and ultrasound study. *Neurology* 2011, 77:1745-1751.

92. 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: Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. *Neurology* 2011, 77:138–144.
93. Laukontaus SJ, Kagayama T, Lepäntalo M, Atula S, Färkkilä M, Albäck A, Inoue Y, Tienari P, Venermo M: Doppler Ultrasound Examination of Multiple Sclerosis Patients and Control Participants: Inter-observer Agreement and Association with Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46(4):466-72.
94. Yamout B, Herlopian A, Issa Z, et al. Extracranial venous stenosis is an unlikely cause of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 1341–48.
95. Krsmanović Ž, Živković M, Lepić T, Stanković A, Raičević R, Dinčić E: Small internal jugular veins with restricted outflow are associated with severe multiple sclerosis: a sonographer-blinded, case–control ultrasound study. *BMC Neurology* 2013,13:90.
96. Lichtenstein D, Saifi R, Augarde R, Prin S, Schmitt JM, Page B, Pipien I, Jardin F: The internal jugular veins are asymmetric- Usefulness of ultrasound before catheterization. *Intens Care Med* 2001, 27:301–305.
97. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, Bartolomei I, Salvi F: Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009, 80:392–399.
98. Baracchini C, Perini P, Calabrese M, Rinaldi F, Gallo P: No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset. *Ann Neurol* 2011, 69:90–99.
99. Doepp F, Valdueza JM, Schreiber SJ. No Cerebrocervical Venous Congestion in Patients with Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2010;68:173-183.
100. Comi G, Battaglia MA, Bertolotto A, Del Sette M, Ghezzi A, Malferrari G, Salvetti M, Sormani MP, Tesio L, Stolz E, Mancardi G. Italian multicentre observational study of the prevalence of CCSVI in multiple sclerosis (CoSMo study): rationale, design, and methodology. *Neurol Sci.* 2013 Aug;34(8):1297-307.
101. Traboulsee AL, Knox KB, Machan L, Zhao Y, Yee I, Rauscher A, Klass D, Szkup P, Otani R, Kopriva D, Lala S, Li DK, Sadovnick D: Prevalence of extracranial venous narrowing on catheter venography in people with multiple sclerosis, their siblings, and unrelated healthy controls: a blinded, case-control study. *Lancet.* 2014 ;383(9912):138-45.
102. Compston A. The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1249–1252.
103. Dake M, Zivadinov R. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: a historical perspective. *Functional Neurology* 2011; 26(4): 181-195.
104. Dake MD. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: history and background. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2012 ;15(2):94-100.

105. Putnam TJ, Chiavacci LY, Hoff H, Weitzen HG. Results of treatment of multiple sclerosis with dicoumarin. *Arch Neurol Psychiatry*. 1947;57:1–13.
106. Fox RJ, Rae-Grant A: Chronic cerebrospinal venous insufficiency: have we found the cause and cure of MS? *Neurology* 2011, 77:98–100.
107. Scheinker IM: Circulatory disturbances and management of multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1954; 58: 582–594.
108. Schelling F. Damaging venous reflux into the skull or spine: relevance to multiplesclerosis. *Med Hypotheses* 1986; 21: 141–148.
109. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol* 2007; 9: 913–917.
110. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007; 17: 210–18.
111. Tucker TW: A physics link between venous stenosis and multiple sclerosis. *Medical hypothesis* 2011, 77 : 1074-1078.
112. Mayer CA, Pfeilschifter W, Lorenz MW, Nedelmann M, Bechmann I, Steinmetz H, Ziemann U: The perfect crime? CCSVI not leaving a trace in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011, 82:436–440.
113. Rodger IW, Dilar D, Dwyer J, Bienenstock J, Coret A, Coret-Simon J, Foster G, Franchetto A, Franic S, Goldsmith CH, Koff D, Konyer NB, Levine M, McDonald E, Noseworthy MD, Paulseth J, Ribeiro L, Sayles MJ, Thabane L. Evidence against the Involvement of Chronic Cerebrospinal Venous Abnormalities in Multiple Sclerosis. A Case-Control Study. *PLoS One*. 2013 Aug 14;8(8):e72495.
114. Brod SA, Kramer LA, Cohen AM, Barreto AD, Bui TT, Jemelka JR, Ton K, Lindsey JW, Nelson F, Narayana PA, Wolinsky JS: Chronic cerebrospinal venous insufficiency: masked multimodal imaging assessment. *Mult Scler*. *Mult Scler*. 2013;19(11):1499-507.
115. Leone MA, Raymkulova O, Naldi P, Lochner P, Bolamperti L, Coppo L, Stecco A, Liboni W. Chronic cerebrospinal venous insufficiency is not associated with multiple sclerosis and its severity: a blind-verified study. *PLoS One*. 2013;8(2):e56031.
116. Barreto AD, Brod SA, Bui TT, Jemelka JR, Kramer LA, Ton K, Cohen AM, Lindsey JW, Nelson F, Narayana PA, Wolinsky JS: Chronic cerebrospinal venous insufficiency: Case-control neurosonography results. *Annals of Neurology*. 2013 ;73(6):721-8.
117. Van den Berg PJ, Van den Berg GB, Westerhuis LW, Visser LH. Occurrence of CCSVI in patients with MS and its relationship with iron metabolism and varicose veins. *European journal of neurology*. 2013 ;20(3):519-26.
118. Dolic K. et al: Intra – and extraluminal structural and functional venous anomalies in Multiple Sclerosis, as evidence by 2 noninvasive imaging techniques. *American journal of neuroradiology* 2012 . 33: 16-23.

119. Zamboni P, Galeotti R, Weinstock-Guttman B, Kennedy C, Salvi F, Zivadinov R: Venous angioplasty in patients with multiple sclerosis: results of a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43: 116–122.
120. Simka M, Latacz P, Ludyga T, Kazibudzki M, Swierad M, Janas P, Piegza J: Prevalence of extracranial venous abnormalities: results from a sample of 586 multiple sclerosis patients. *Funct Neurol* 2011, 26:197–203.
121. Radak D, Kolar J, Sagic D, Ilijevski N, Tanaskovic S, Aleksic N, Marinkovic J, Mitrasinovic A, Radak S, Babic S, Matic P, Vlajinac H: Percutaneous angioplasty of internal jugular and azygous veins in patients with chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: early and mid-term results. *Phlebology* 2013. May 3;29(6):367-375. [Epub ahead of print].
122. Lupattelli T, Bellagamba G, Righi E, Di Donna V, Flaishman I, Fazioli R, Garaci F, Onorati P. Feasibility and safety of endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Vasc Surg.* 2013 ;58(6):1609-18.
123. Denislic M, Milosevic Z, Zorc M, Ravnik IZ, Mendiz O: Disability caused by multiple sclerosis is associated with the number of extra cranial venous stenoses: possible improvement by venous angioplasty. Results of a prospective study. *Phlebology.* 2013.(7):353-60.
124. Zamboni P, Bertolotto A, Boldrini P, Cenni P, D'Alessandro R, D'Amico R, Del Sette M, Galeotti R, Galimberti S, Liberati A, Massacesi L, Papini D, Salvi F, Simi S, Stella A, Tesio L, Valsecchi MG, Filippini G; Chair of the Steering Committee. Efficacy and safety of venous angioplasty of the extracranial veins for multiple sclerosis. Brave dreams study (brain venous drainage exploited against multiple sclerosis): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2012 ;13:183.
125. Baracchini C, Valdueza JM, Del Sette M, Baltgaile G, Bartels E, Bornstein NM, Klingelhofer J, Molina C, Niederkorn K, Siebler M, Sturzenegger M, Ringelstein BE, Russell D, Csiba L. CCSVI and MS: a statement from the European Society of neurosonology and cerebral hemodynamics. *Journal of Neurology*;2012.259(12):2585-9.
126. FDA news release : FDA issues alert on potential dangers of unproven treatment for multiplesclerosis. May/10/2012. URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm303538.htm>
127. Centonze D et al: Proposed Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency Criteria Do Not Predict Multiple Sclerosis Risk or Severity. *Annals of neurology* 2011;70:51–58.
128. Mayer C.A. Ziemann U. CCSVI: Is Blinding the Key. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012 ;43(1):124-5.

129. Auriel E. et al. Extra-cranial venous flow in patients with multiple sclerosis . *Journal of the Neurological Sciences* 309 (2011) 102–104.
130. Samson K. Experimental multiple sclerosis vascular shunting procedure halted at Stanford. *Ann Neurol* 2010; 67: A13–A15.
131. Baracchini C , Perini P, Causin F, Calabrese M, Rinaldi F, Gallo P : Progressive multiple sclerosis is not associated with chronic cerebrospinal venous insufficiency. *Neurology* 2011;77:844–850.
132. Burton JM, Alikhani K, Goyal M, Costello F, White C, Patry D et al. Complications in MS patients after CCSVI procedures abroad. *Can J Neurol Sci* 2011; 38:741–746.
133. Petrov I, Grozdinski L, Kaninski G, Iliev N, Iloska M, Radev A. Safety profile of endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Endovasc Ther* 2011; 18: 314–323.
134. Mandato KD, Hegener PF, Siskin GP, Haskal ZJ, Englander MJ, Garla S et al. Safety of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency:a report of 240 patients with multiple sclerosis. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23:55–59.
135. Doležal O,Horáková D, Gdovinová Z, Szilasiová J:Serious complication of percutaneous angioplasty with stent implantation in so called "chronic cerebrospinal venous insufficiency" in multiple sclerosis patient.*Prague Med Rep.*2012;113(4):289-93.
136. Zagaglia S, Balestrini S, Perticaroli E, Danni MC, Luzzi S, Silvestrini M, Provinciali L. Percutaneous transluminal angioplasty for chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: dichotomy between subjective and objective outcome scores. *Neurol Sci.* 2013 ;34(12):2205-10.
137. Alroughani R, Lamdhade S, Thussu A: Endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: a retrospective study. *International Journal of Neuroscience* 2013;123(5):324-8.
138. Ludyga T, Kazibudzki 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.
139. Ghezzi A, Annovazzi P, Cocco E, Coarelli G, Lugaresi A, Rovaris M, Patti F, Capello E, Rodegher ME, Muiola L, Malucchi S, Salemi G, De Rossi N, Provinciali L, Perini P, Bergamaschi R, Scarpini E, Lus G, Gallo A, Tola MR, Amato MP, Rottoli MR, Bianchi A, Comi G; The MS Study Group-Italian Society of Neurology. Endovascular treatment of CCSVI in patients with multiple sclerosis: clinical outcome of 462 cases. *Neurol Sci.* 2013 ;34(9):1633-7.

140. Ghezzi A, Annovazzi P, Amato MP, Capello E, Cavalla P, Cocco E, Falcini M, Gallo A, Patti F, Perini P, Rodegher ME, Rovaris M, Rottoli MR, Comi G; MS Study Group-Italian Society of Neurology. Adverse events after endovascular treatment of chronic cerebro-spinal venous insufficiency (CCSVI) in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013 ;19(7):961-3.
141. Williams R, Buchheit CL, Berman NE, LeVine SM : Pathogenic implications of iron accumulation in multiple sclerosis. *J Neurochem.* 2012 Jan;120(1):7-25.
142. Filipi M et al: Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *The Lancet neurology* 2012; 11 :349- 360.
143. Habiba CA, Liua B, Bawanya N, Garbernc J, Krumbeind I, Mentzele HJ, Reichenbachd J, MagnanofC, Zivadinov R , Haackea EM: Assessing Abnormal Iron Content in the Deep Gray Matter of Patients with Multiple Sclerosis versus Healthy Controls. *American Journal of neuroradiology.* 2012;33(2):252-8.
144. Zivadinov et al: Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility – weighted imaging in patients with multiple sclerosis: a pilot case-control study. *International angiology* 2010;29,2.
145. Haacke EM, Gabern J, Miao Y, Habib C, Liu M: Iron stores and cerebral veins in MS studied by susceptibility weighted imaging . *International Angiology*; 2010; 29, 2; 149-57.
146. Filippi M, Rocca MA, Barkhof F, Bakshi R, Fazekas F, Khan O, Pelletier D, Rovira A, Simon J: Multiple Sclerosis and Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency: The Neuroimaging Perspective. *Am J Neuroradiol* 2011 , 32:423–29.
147. LeVine SM, Bilgen M Lynch SG: Iron accumulation in multiple sclerosis: an early pathogenic event *Expert Rev. Neurother.* 2013 , 13(3), 247-250.
148. Hagemeyer J, Weinstock-Guttman B, Bergsland N, Heininen-Brown M, Carl E, Kennedy C, Magnano C, Hojnacki H, Dwyer M.G, Zivadinov R: Iron Deposition on SWI-Filtered Phase in the Subcortical Deep Gray Matter of Patients with Clinically Isolated Syndrome May Precede Structure-Specific Atrophy. *American journal of neuroradiology .* 2012 ;33:1596–601.
149. Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, Bartolomei I, Salvi F: The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009; 282(1-2):21-7
150. Zaniewski M, Kostecki J, Kuczmik W, Ziaja D, Opala G, Swiat M, Korzeniowski T, Majewski E, Urbanek T, Pawlicki K: Neck duplex Doppler ultrasound evaluation for assessing chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis patients. *Phlebology.* 2013 ;28(1):24-31.

151. Simka M, Kostecki J, Zaniewski M, Majewski E, Hartel M. Extracranial Doppler sonographic criteria of chronic cerebrospinal venous insufficiency in the patients with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010;29:109-114.
152. Fox RJ, Rae-Grant A: Chronic cerebrospinal venous insufficiency: have we found the cause and cure of MS? *Neurology* 2011, 77:98–100.
153. Lanzillo R, Mancini M, Liuzzi R, Di Donato O, Salvatore E, Maglio V, Vacca G, Amato L, D'Anna G, Brunetti A, Brescia Morra V. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: a highly prevalent age-dependent phenomenon. *BMC Neurol.* 2013 ,13;13:20.
154. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Marr K, Hojnacki D, Benedict RH, Morgan C, Yeh EA, Carl E, Kennedy C, Reuther J, Brooks C, Hunt K, Elfadil M, Andrews M, Zivadinov R: Clinical correlates of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2012, 12:26.
155. SimkaM:What is the relationship between chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis? *Reviews in Vascular Medicine*1(2013)66–70.
156. Flachenecker P, Wolf A, Krauser M, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with orthostatic intolerance. *J Neurol* 1999;246:578–586.
157. Flachenecker P, Reiners K, Krauser M, Wolf A, Toyka KV: Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability. *Multiple Sclerosis.* 2001 Oct;7(5):327-34.
158. Haensch CA, Jörg J: Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006 Feb;253 Suppl 1:I3-9.
159. Merkelbach S, Haensch CA, Hemmer B, Koehler J, König NH, Ziemssen T: Multiple sclerosis and the autonomic nervous system. *J Neurol.* 2006 Feb;253 Suppl 1:I21-5.
160. Acevedo AR, Nava C, Arriada N, Violante A, Corona T: Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2000;101(2):85-8.
161. Simka M, Ludyga T, Latacz P, Kazibudzki M: Diagnostic accuracy of current sonographic criteria for the detection of outflow abnormalities in the internal jugular veins. *Phlebology.* 2013 ;28(6):285-92.
162. Van den Berg PJ, Visser LH: The Fluctuating Natural Course of CCSVI in MS Patients and Controls, a Prospective Follow-Up. *PLoS One.* 2013;8(11):e78166.
163. Ciccone MM, Galeandro AI, Scicchitano P, Zito A, Gesualdo M, Sassara M, Cortese F, Dachille A, Carbonara R, Federico F, Livrea P, Trojano M: Multigate quality Doppler profiles and morphological/hemodynamic alterations in multiple sclerosis patients. *Curr Neurovasc Res* 2012, 9(2):120-7.

164. Denys BG, Uretsky BF, Reddy PS: Ultrasound-assisted cannulation of the internal jugular vein: a perspective comparison to the external landmark-guided technique. *Circulation* 1993, 87:1557–1562.
165. Tartière D, Seguin P, Juhel C, Laviolle B, Mallédant Y: Estimation of the diameter and cross-sectional area of the internal jugular veins in adult patients. *Crit Care* 2009, 13:R197.
166. Troianos CA, Kuwik RJ, Pasqual JR, Lim AJ, Odasso DP: Internal jugular vein and carotid artery anatomic relation as determined by ultrasonography. *Anesthesiology* 1996, 85:43–48.
167. Lin BS, Kong CW, Tarng DC, Huang TP, Tang GJ: Anatomical variation of the internal jugular vein and its impact on temporary haemodialysis vascular access: an ultrasonographic survey in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13:134–138.
168. Valecchi D, Bacci D, Gulisano M, Sgambati E, Sibilio M, Lipomas M, Macchi C: Internal jugular vein valves: an assessment of prevalence, morphology and competence by color Doppler echography in 240 healthy subjects. *Ital J Anat Embryol* 2010, 115:185–189.
169. Hu HT, Huang YH, Chang YA, Lee CK, Jiang MJ, et al. (2008) Tie2-R849W mutant in venous malformations chronically activates a functional STAT1 to modulate gene expression. *J Invest Dermatol* 128: 2325–2333.
170. Patra P, Gunness TK, Robert R, Rogez JM, Heloury Y, Le Hur PA, Leborgne J, Laude M, Barbin JY: Physiologic variations of the internal jugular vein surface, role of the omohyoid muscle, a preliminary echographic study. *Surg Radiol Anat.* 1988;10(2):107-12
171. Metz C, Holzschuh M, Bein T, Woertgen C, Rothoerl R, Kallenbach B, Taeger K, Brawanski A: Monitoring of cerebral oxygen metabolism in the jugular bulb: reliability of unilateral measurements in severe head injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998, 18:332–343.
172. Coen M, Menegatti E, Salvi F, Mascoli F, Zamboni P, Gabbiani G, Bochaton-Piallat ML: Altered collagen expression in jugular veins in multiple sclerosis. *CardiovasPathol* 2013, 22(1) : 33–38 .
173. Morovic S, Zamboni P: CCSVI is associated with multiple sclerosis. *Neurological Research.* 2012;34(8):770-9.
174. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, Okuda DT, Evangelista AA, Lincoln RR et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2012; 72: 234–240.

175. Otto C, Oltmann A, Stein A, Frenzel K, Schroeter J, Habel P et al. Intrathecal EBV antibodies are part of the polyspecific immune response in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76: 1316–1321.
176. Smolders J, Thewissen M, Peelen E, Menheere P, Tervaert JW, Damoiseaux J et al. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis. *PLoS ONE* 2009; 4: e6635.
177. Sternberg Z: Autonomic dysfunction: A unifying multiple sclerosis theory, linking chronic cerebrospinal venous insufficiency, vitamin D(3), and Epstein-Barr virus. *Autoimmun Rev* 2012, 12:250–259.
178. Sarchielli P, Alberti A, Codini M, Floridi A, Gallai V: Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks. *Cephalalgia* 2000, 20:907–918.
179. Alexander et al: Venous endothelial injury in central nervous system diseases. *BMC Medicine* 2013, 11:219

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ, ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА**

Редни број - РБ:

Идентификациони број – ИБР:

Тип документације-ТД: Монографска публикација

Тип записа - ТЗ: Текстуални штампани материјал

Врста рада - ВР: Докторска дисертација

Аутор - АУ: др Жељко Крсмановић

Ментор/коментор -МН: проф. др сц. мед. Евица Динчић

Наслов рада-НР: Карактеристике венске дренаже централног нервног система код оболелих од мултипле склерозе

Језик публикације –ЈП: Српски (ћирилица)

Језик извода- ЈИ: Српски/Енглески

Земља публиковања-ЗП: Србија

Уже географско подручје –УГП: Шумадијски округ

Година-ГО: 2014

Издавач - ИЗ: ауторски репринт

Место и адреса – МС: 34000 Крагујевац, Улица Светозара Марковића број 69

Физичи опис рада-ФО: 94/11/11/11/ 179

Научна област-НО: Медицина

Научна дисциплина-ДИ: Неурологија

Предметна одредница/ кључне речи-ПО: мултипла склероза, ЦЦСВИ, ултразвук, МССС, ЕДСС

УДК

Чува се- ЧУ: У библиотеци Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Србија

Важна напомена – ВН:

Важна напомена -ВН:

Извод- ИД:

Увод: О хипотези да је недовољна венска дренажа централног нервног система (ЦНС) повезана са мултиплом склерозом (МС) у научној јавности постоје контрадикторни ставови.

Циљ: Главни циљ рада био је да се утврди да ли постоји разлика у присуству стања и знакова недовољне венске дренаже ЦНС код оболелих од мултипле склерозе у односу на групу здравих испитаника и да ли је недовољна венска дренажа ЦНС у групи оболелих повезана са одређеном формом болести, односно да ли утиче на степен функционалне онеспособљености и брзину прогресије болести.

Метод: У клиничку опсервациону студију укључено је 157 оболелих од МС који нису добијали терапију која модификује природни ток болести и 56 здравих испитаника који су чинили контролну групу. Код свих испитаника урађен је ултразвучни преглед крвних судова врата и дубоких вена мозга, по дефинисаном протоколу, да би се утврдило евентуално присуство недовољне венске дренаже ЦНС дефинисане постојањем (независне варијабле):

- хроничне цереброспиналне венске инсуфицијенције (ХЦСВИ);
- и/или сегментне стенозе вене југуларис интерне (ВЈИ);
- и/или рефлукса у ВЈИ при Валсалвином маневру.

У групи оболелих су одређиване (зависне варијабле):

- форма болести (клинички изолован синдром-КИС, релапсно ремитентна - РР, секундарно прогресивна - СП);
- функционална онеспособљеност утврђена помоћу ЕДСС ("Expanded Disability Status Scale"-ЕДСС);
- брзина прогресије болести одређена на основу МССС ("Multiple Sclerosis Severity Score"- МССС) и времена које је протекло до достизања вредности 6 на ЕДСС.

Резултати: Резултати добијени композитним приступом су показали да болесници са МС немају значајно чешће присуство бар једног од три испитивана фенотипа (ХЦСВИ, сегментна стеноза ВЈИ или рефлукс у ВЈИ при Валсалвином маневру) у односу на контролне испитанике у овој студији. Оболели код којих је детектован минимум један од испитиваних фенотипова имају значајно дуже трајање МС. Фреквенција присуства бар једног од фенотипова композитним приступом је значајно већа у групи болесника са СП током у односу на пацијенте са РР током ($p = 0.006$). Средње вредности ЕДСС и МССС су значајно веће код пацијената који имају бар један од испитаних фенотипова. Утврђена је и значајно већа учесталост оболелих са ЕДСС ≥ 6 у групи болесника који су позитивни на бар један од фенотипова у односу на оне који су негативни за све (ЕДСС ≥ 6 49.0 %; ЕДСС ≤ 6 25.5% ; $p=0.003$). Болесници са минимум једним од три испитивана фенотипа имали су статистички значајно већи однос шанси да достигну ЕДСС 6, и то кориговано на пол и ток болести (OR=4, CI: 1.3-12.4, $p=0.01$). Све статистички значајне разлике које су показане овим приступом су израженије када су се ХЦСВИ и сегментна стеноза ВЈИ анализирале као засебан фенотип од значаја.

Закључак: Сегментно стенозирана ВЈИ и ХЦСВИ су статистички значајно чешће присутне код оболелих од МС са брзом прогресијом болести, већим степеном функционалне онеспособљености и секундарно прогресивним током болести. Добијени резултати сугеришу да би присуство сегментно стенозиране ВЈИ могао бити лако доступан параклинички показатељ тока и прогресије болести.

Датум прихватања теме од стране ННВ- ДП: 14.05.2013.

Датум одбране-ДО:

Чланови комисије- КО:

**проф. др Гордана Тончев, председник
Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу**

**проф. др Ивана Живановић Мачужић,
Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу**

**проф. др Ранко Раичевић,члан
Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду**

8.2 KEY WORDS DOCUMENTATION

**UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICINE KRAGUJEVAC**

Accession number –ANO:

Identification number –INO:

Documentation type-DT: Monographic publication

Type of record –TR: Printed text material

Contents code – CC: PhD Thesis

Author – AU: dr Željko Krsmanović

Menthor/co-mentor – MN: prof. dr sc. med. Evica Dinčić

Title - TI : Characteristics of the venous drainage of the central nervous system in patients with multiple sclerosis

Language of text – LT: Serbian

Language of abstract-LA: Serbian/English

Country of publication – CP: Serbia

Locality of publication-LP: Šumadia Municipality

Publication year –PY: 2014

Publisher-PU: Author's reprint

Publication place-PP: 34000 Kragujevac, Svetozara Markovica, Street, 69

Physical description-PD: 94/11/11/11/179

Scientific field -SF: Medicine

Scientific discipline-SD: Neurology

Subject/key words-SKW: Multiple sclerosis, Echo-color Doppler, EDSS, CCSVI, internal jugular vein

UDC:

**Holding data: Faculty of Medical Sciences Library
University of Kragujevac, Serbia**

Note –N:

Abstract -AB:

Introduction: There are a lot of contradictory data about the hypothesis that insufficient venous drainage of central nervous system (CNS) could lead to multiple sclerosis (MS).

Aim: The main goal of this study was to determine if there is a difference in signs and symptoms of insufficient venous drainage of CNS in patients with MS in comparison to the group of healthy participants. Also, to determine if there is an association of insufficient venous drainage of the CNS with clinical course of MS, grade of functional disability and disease progression.

Methodology: In this clinical observational study 157 patients with MS, without disease modifying therapy, and 56 healthy participants were included. The ultrasonographic examination of the neck blood vessels and deep brain veins was performed according to strictly defined protocol, to investigate the potential presence of insufficient vein drainage of the CNS. Insufficient vein drainage of the CNS was defined by presence of:

- chronic cerebrospinal vein insufficiency (CCSVI)
- and/or segmental stenosis of internal jugular vein (IJV)
- and/or reflux in IJV during Valsava maneuver

In the patient group we determined:

- course of the disease (clinically isolated syndrome-CIS, relapse remitting-RR, secondary progressive-SP form of MS)
- functional disability determined by EDSS ("Expanded Disability Status Scale")

- **disease progression determined by MSSS ("Multiple Sclerosis Severity Score") and by time up to EDSS \geq 6**

The results: Results obtained by using the composite approach showed that patients with MS did not have significantly more frequent presence of at least one of three investigated phenotypes (CCSVI, segmental stenosis of IJV and reflux in IJV) compared to control subjects in the study. Patients with presence of at least one of the phenotypes had significantly longer MS duration. The frequency of at least one of the phenotypes was significantly higher in patients with SP form compared to patients with RR MS (p = 0.006). Mean values of EDSS and MSSS were significantly higher in patients with at least one of investigated phenotypes compared to patients without the presence of these phenotypes. We found significantly higher frequency of patients with EDSS \geq 6 in the group with presence of at least one phenotype compared to those without investigated phenotypes (EDSS \geq 6: 49.0 %; EDSS \leq 6: 25.5% ; p=0.003). Patients with presence of minimum one of the phenotypes had a significant odds ratio for reaching the EDSS 6 (OR=4, CI: 1.3-12.4, p=0.01). All significant differences found in this study are more pronounced in the CCSVI or segmental stenosis as the phenotype of interest.

Conclusion: Segmental stenosis of IJV and CCSVI were significantly more frequent in patients with MS with higher disease progression, higher grade of functional disability and secondary progressive form of disease. The results of this study suggest that the presence of segmental stenosis of IJV could be the easily available paraclinical indicator of disease course and progression.

Accepted by the Scientific Board on -ASB: 14.05.2013.

Defended on - DE:

Thesis defended board-DB: Prof. dr sc. med. Gordana Tončev, president

Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

Prof. dr sc med. Ivana Živanović Mačužić, member

Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

Prof. dr sc med. Ranko Raičević, member

Medical Faculty of Military Medical Academy,

University of Defence Belgrade

ИНДЕТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I Аутор</i>	
Име и презиме	Жељко Крсмановић
Датум и место рођења	08.11.1970. Краљево
Садашње запослење	Начелник Кабинета за неурологију. Специјалистичке поликлинике, Војномедицинске академије у Београду.
<i>II Докторска дисертација</i>	
Наслов	Карактеристике венске дренаже централног нервног система код оболелих од мултипле склерозе
Број страница	94
Број слика	11 слика, 11 графикона, 11 табела
Број библиографских података	179
Установа и место где је рад израђен	Клиника за неурологију ВМА
Научна област (УДК)	Медицина (неурологија)
Ментор	Проф. др сц. мед. Евица Динчић
<i>III Оцена и одбрана</i>	
Датум пријаве теме	05.11.2012.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације	251/11 14.05.2013.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата	проф. др сц. мед. Гордана Тончев, председник
	доц. др сц.мед. Ивана Живановић Мачужић, члан
	проф. др сц. мед. Евица Динчић, члан
Комисија за одбрану докторске Дисертације	проф. др сц. мед. Гордана Тончев, председник
	проф. др сц.мед. Ивана Живановић Мачужић, члан
	проф.др сц.мед. Ранко Раичевић, члан
Датум одбране дисертације	

ОБРАЗАЦ 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а ЖЕЉКО КРСМАНОВИЋ
број уписа 99/2009

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

КАРАКТЕРИСТИКЕ ВЕНСКЕ ДРЕНАЖЕ
ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА КОД
ОБОЛЕЛИХ ОД МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

у Крагујевцу, 16/06/2014

Крсмановић

ОБРАЗАЦ 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора ЖЕЉКО КРСМАНОВИЋ
Број уписа 99/2009
Студијски програм НЕУРОНАУКЕ
Наслов рада КАРАКТЕРИСТИКЕ ВЕНСКЕ ДРЕНАЖЕ ЦЕНТРАЛНОГ
Ментор НЕРВНОГ СИСТЕМА КОД ОБОЛЕЛИХ ОД МУЛТИПЛЕ
СКЛЕРОЗЕ
Проф. др сц. мед. ЕВИЦА ДИНЧИЋ
Потписани ЖЕЉКО КРСМАНОВИЋ

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Крагујевцу.

Потпис аутора

у Крагујевцу, 16/06/2014

Жељко Крсмановић

ОБРАЗАЦ 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом:

КАРАКТЕРИСТИКЕ ВЕНСКЕ ДРЕНАЖЕ ЦЕНТРАЛНОГ
НЕРВНОГ СИСТЕМА КОД ОБОЛЕЛИХ ОД
која је моје ауторско дело. МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство - некомерцијално - без прераде
4. Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
5. Ауторство - без прераде
6. Ауторство - делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат је на обрасцу број 4.).

Потпис аутора

У Крагујевцу, 16/06/2014

Илија Чоковић