

Diplomarbeit

**Ein Überblick über das aktuelle Wissen zur
ätiopathogenetischen Hypothese der chronisch
cerebrospinalen venösen Insuffizienz (CCSVI) bei
Multipler Sklerose in der Literatur**

eingereicht von

Christiane Dröge

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter Anleitung von Betreuer

Assoz. Professor Priv. Doz. Dr. Christian Enzinger

Univ. Professorin Drⁱⁿ Siegrid Fuchs

Graz, den 18. September. 2011

Eidesstattliche Erklärung:

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 18. September 2011

Anmerkung: Im Hinblick auf eine bessere Lesbarkeit des Textes wurde auf die durchgehende Anführung der weiblichen Formen und Endungen verzichtet. Es findet die gebräuchliche maskuline Bezeichnung Anwendung. Sinngemäß werden in einem solchen Fall jedoch stets beide Geschlechter erfasst.

gewidmet
Dr. Karl Georg Dröge

Danksagung:

Mein erster Dank gilt meinen beiden Betreuern Assoz.-Prof. Dr. Christian Enzinger und Frau Professorin Drⁱⁿ Fuchs, die es mir überhaupt ermöglicht haben, meine Diplomarbeit auf der Neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums zu Graz zu verfassen.

Assoz.-Prof. Christian Enzinger hat mich als ein guter Lehrmeister vorbildlich durch den gesamten Prozess des Verfassens der Arbeit geführt. Während des Schreibens fand er stets die Zeit, meine Fragen zu beantworten und Lösungen für Schwierigkeiten und Probleme zu finden.

Unterstützung hat mir weiters Dr. Günther Brand durch sein neurologisches Fachwissen angeboten.

Neben der fachlichen Begleitung war die moralische, motivationsorientierte Unterstützung meiner Familie bedeutend für die Erstellung der Arbeit.

Besonderer Dank gilt Elisabeth Dröge, die neben aller mütterlicher Unterstützung maßgeblichen Anteil an den in dieser Arbeit vorhandenen Tabellen hat.

Meine Schwester Claudia Dröge hat unermüdlich ihre germanistischen und orthographischen Kenntnisse in den Dienst dieser Arbeit gestellt.

Dipl.-Ing. Willi Gerlach danke ich für wegweisende Hinweise, ohne die diese Arbeit nicht so schnell gereift wäre.

Stefan Köneke danke ich für die kompetente Unterstützung in allen Fragen der Formatierung, besonders zum Ende der Erstellung der Arbeit.

Abstrakt (deutsch):

Hintergrund: Die Fachwelt geht bei der Entstehung der Multiplen Sklerose von einer autoimmunologisch mediierten, vorwiegend T- Zell getriggerten, Inflammation aus. In letzter Zeit wird diese Theorie durch das Konzept der chronisch cerebrospinal venösen Insuffizienz (CCSVI) in Frage gestellt. Als zentrales Dogma werden Stenosen in den drainierenden Venen des zentralen Nervensystems postuliert, die zu einem abnormen Blutabfluss führen und periventrikuläre Ablagerungen zur Folge haben. Die Diagnostik erfolgt primär dopplersonographisch nach einem fünf Phänomene umfassenden Protokoll von Zamboni et al. Aus der Diagnose erfolgen als Konsequenz invasive Eingriffe zur Dilatation vermeintlich stenosierter Venen, ein so genanntes „liberation treatment“. Zur weiteren Untersuchung des Phänomens wurden weiters MR- venographische Studien durchgeführt.

Besonders an diesem Phänomen ist das große Interesse in der Laienwelt, die ihr Wissen primär aus „testimonials“ im Internet bezieht. Ihr Ziel ist nicht nur der reine Wissensgewinn, sondern auch die Einflussnahme in die Gesundheitspolitik und die MS- Kommunität.

Methoden: Anhand bekannter Daten erfolgte eine Darstellung des aktuellen Wissens zur Multiplen Sklerose und der CCSVI. Weiterhin wurden Studien zur Dopplersonographie, MR-Venographie und invasiver Venographie hinsichtlich Population, Methodik, Ergebnissen und den daraus zu ziehenden Konsequenzen gegenübergestellt. Diese Daten wurden zusätzlich in Zusammenhang mit „Publikationen“ der neuen Medien gebracht und der Einfluss des Internets auf die Wissensgewinnung durch den Patienten beleuchtet.

Ergebnisse: Bei Betrachtung aller durchgeführten Studien konnte, trotz großer Unterschiede im Studiendesign, ein eindeutiger ätiopathogenetischer Zusammenhang zwischen CCSVI und MS ausgeschlossen werden. Das Internet spielt in der Verbreitung der Informationen über CCSVI eine wichtige Rolle. Patienten gehen durch das Internet vorinformiert zu ihrem behandelnden Arzt, was zu einem veränderten Ablauf der Arzt-Patienten-Kommunikation führt. Zudem erleichtert das Internet die Organisation von Aktionen, wie beispielsweise Demonstrationen. In Kanada führte dies soweit, dass das kanadische

Gesundheitsministerium die Durchführung interventioneller Studien erlaubt und eine Finanzierung zugesagt hat.

Diskussion: Zum einen ist es notwendig, das Konzept der CCSVI in Bezug auf die diagnostischen Kriterien und die Legitimation der Interventionen weiter wissenschaftlich zu prüfen.

Weiterhin ist es notwendig Konsequenzen im Hinblick auf die unterschiedlichen Zugangswege zu medizinischer Information zu ziehen. Patienten beziehen ihre Informationen meist ungefiltert von den ersten Websites, die ihnen nach Eingabe der Suchbegriffe angezeigt werden. Implementierte Qualitätslabel wie „Health on Net“, dem ältesten ethischen Verhaltenskodex für medizinische Websites, werden aus Unkenntnis meist nicht beachtet. Um eine offene Kommunikation zwischen Ärzten und Laien zu erreichen, bedarf es einer Aufklärung durch den Arzt über korrekte Suchstrategien. So ist eine intelligente Kommunikation auf Augenhöhe möglich, die zu einer gesteigerten Zufriedenheit bei Ärzten und Patienten führt.

Abstract (english):

Background: The medical fraternity assumes that Multiple Sclerosis is an inflammatory disease of the central nervous system, believed to be triggered by an autoimmune reaction. Mostly T- cells are involved in this process.

This theory is now challenged by the hypothesis of a chronic cerebrospinal venous congestion (CCSVI). Central point of this hypothesis is stenosis in both cerebral and cervical veins, which leads to venous congestion and periventricular plaques. Diagnostic is usually performed via Doppler sonography, due to a protocol of five criteria composed by Prof. Zamboni et al. As a consequence of the diagnosis invasive venography with dilatation of the veins which seem to show stenosis is performed. This intervention is also called “liberation treatment”. For further investigation MR- venography was performed.

What is special about this phenomenon is the enormous interest of the lay-MS- community, which gains their information mostly via testimonials from the internet. Using the internet is not only about gaining knowledge but also to exert influence on politics and the MS- community.

Methods: Including all published data a review about the recent knowledge of Multiple Sclerosis and CCSVI was pictured. Furthermore the performed Doppler sonography, MR-Venography and invasive venography studies were compared regarding to population, methods, results and consequences.

This data were referred to „publications“ in the new media and the influence of the internet in gaining medical knowledge was examined.

Results: Including all studies it was possible to point out that right now there is no evidence for an etiopathogenetic association between CCSVI and Multiple Sclerosis although the design of the studies was very different.

The internet is playing a major role in spreading information about CCSVI. Patients are informed when visiting their doctor, which leads to changes in the communication between doctors and patients. Apart from that the internet facilitates the organisation of events like demonstrations. In Canada and Italy the events and the resulting pressure on politics led to legalization and funding of interventional studies.

Discussion: On the one hand it is necessary to improve the study designs to get more evidence about a possible association of CCSVI with Multiple Sclerosis. On the other hand consequences need to be taken concerning the different ways of gaining information from the internet. Patients usually visit one of the first websites which are shown after search is done. Quality labels like “Health on Net”, one of the oldest ethic certificates for medical Websites, are usually disregarded due to ignorance. To create an improved discussion between laymen and the medical fraternity it needs an education of the patient about correct search strategies, which will lead to an intelligent communication and satisfaction of laymen and the medical fraternity.

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
Eidesstattliche Erklärung	I
Danksagung	III
Abstrakt auf Deutsch	IV
Abstract auf Englisch	VI
Abbildungsverzeichnis	XI
Tabellenverzeichnis	XII
1. Einleitung	1
2. Multiple Sklerose (MS)	2
2.1 Epidemiologie	2
2.2 Ätiopathogenetische Ansätze	3
2.2.1 Genetische Prädisposition	3
2.2.2 Immunologische Prozesse	4
2.2.3 Rolle von Infektionen	7
2.2.4 Umweltfaktoren	9
2.3 Krankheitsbild der MS	10
2.3.1 Histopathologische Merkmale	10
2.3.2 Verlaufsformen	11
2.3.3 Symptomatik	13
2.4 Diagnostik	14
2.5 Therapie	16

	Seite
3. Das Konzept der Chronisch cerebros spinal venösen Insuffizienz (CCSVI)	18
3.1 Physiologie und Anatomie des venösen Drainagesystems des Gehirns	18
3.2 Ätiologie	21
3.3 Pathologie	21
3.4 Pathogenese	22
3.5 Diagnostik	25
3.5.1 Echo-Farb-Doppler (ECD)	25
3.5.1.1 Definition der Doppler-sonographischen Kriterien nach Zamboni	25
3.5.1.2 Darstellung der Folgestudien	28
3.5.2 MR- Venographie	37
3.5.2.1 Einführung	37
3.5.2.2 Darstellung der Folgestudien	39
3.5.3 Minimal invasive Venographie	46
3.5.3.1 Einführung	46
3.5.3.2 Darstellung der Folgestudien	48
3.6 Therapie	50
3.6.1 Vorstellung der publizierten Studien zur Therapie der CCSVI	50
3.6.2 Weitere Erkenntnisse zur Therapie der CCSVI	57
3.6.3 Stellungnahmen von Fachgesellschaften	58
4. Einfluss des Internets auf die Arzt- Patienten Beziehung	59
4.1 Arzt- Patienten Modelle	59
4.2 Zugang der Fachwelt zu Informationen	61
4.3 Zugang der Patienten zu Informationen	62
4.4 Modell der Arzt-Patienten- Internet Beziehung nach Felt	63
4.5 Folgen der unterschiedlichen Zugänge im Rahmen der CCSVI Debatte	63

	Seite
5. Diskussion	67
5.1 Trunkuläre Malformation	67
5.2 Genetische Komponente der CCSVI	67
5.3 Vaskuläre Dysfunktionen bei MS	67
5.4 Pathologie	69
5.5 Rolle des Eisens in der Pathogenese	69
5.6 Doppler Sonographie	70
5.7 MR-Venographie	73
5.8 Invasive Venographie und Intervention	76
5.9 Veränderung der Arzt-Patienten-Kommunikation	80
6. Literaturverzeichnis	84
7. Curriculum vitae	100

Abbildungverzeichnis:

	Seite
Abb. 1: EAE Modell	4
Abb. 2: CD4-Zell-Differenzierung	6
Abb. 3: Periventrikuläre Plaques bei MS	10
Abb. 4: Darstellung des venösen Systems im zentralen Nervensystem	19
Abb. 5: Rechte V. jugularis interna ohne Stenose Linke V. jugularis interna mit vermeintlicher Stenose	27
Abb. 6: A: Obstruktion der V. azygos B: vermeintliche Hypoplasie (Pfeil) und daraus resultierender Reflux C: PTA D: Ergebnis der PTA	52
Abb. 7: Veränderung der venösen Druckwerte vor und nach Intervention	53
Abb. 8: Ironisch-zynische Darstellung des Konfliktes zwischen CCSVI Befürwortern und Gegnern	64

Tabellenverzeichnis:

	Seite
Tabelle 1. Darstellung der Doppler sonographischen Studien	29
Tabelle 2. Vergleich der CCSVI Ergebnisse von Zamboni et al mit den Folgestudien	35
Tabelle 3. Aufstellung über die Merkmalsausprägung bei Kontrollpersonen	38
Tabelle 4. Darstellung der MR-Venographie Studien	41
Tabelle 5. Invasive Venographie ohne Intervention	48
Tabelle 6. Invasive Venographie mit Intervention	51
Tabelle 7: Vergleich von Doppler Sonographie mit MRV in Bezug auf das Auffinden von Anomalien der VvJI in selektiver Venographie bei MS Patienten	74

1. Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine der häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter (1). Bis heute gibt es keine vollständige Erklärung der Krankheitsursache und –entstehung. Das am meisten Akzeptanz findende Modell geht von einer autoimmunologisch mediierten, vorwiegend T-Zell getriggerten Inflammation aus, die vor allem die Myelinscheiden und Axone betrifft. Eine Heilung bis jetzt nicht möglich. Die Therapie beschränkt sich daher auf Behandlungen, die antiinflammatorisch wirken, beziehungsweise in die immunologische Kaskade eingreifen. Ein weiterer Schwerpunkt in der Therapie liegt in der Symptombehandlung (2).

In letzter Zeit wird die bisher vertretene Theorie der Ätiopathogenese durch das Konzept der so genannten chronisch cerebrospinal venösen Insuffizienz (CCSVI) in Frage gestellt. Als zentrales Dogma werden Stenosen in den drainierenden Venen des zentralen Nervensystems (ZNS) postuliert, die zu einem abnormen Blutabfluss führen sollen und periventrikuläre, eisenhaltige Ablagerungen zur Folge haben könnten (3).

Die Diagnostik dieses Phänomens erfolgt primär dopplersonographisch nach einem Protokoll von Zamboni et al. Dabei werden die tiefen cerebralen Venen, sowie zervikale Venen auf fünf Kriterien hin untersucht. Lassen sich bei einem Patienten mehr als zwei dieser Kriterien nachweisen, so sehen die Autoren die Diagnose der CCSVI als gesichert an (4). Während Zamboni et al in ihren Studien eine Sensitivität und Spezifität von 100% zeigen konnten (4), war es unabhängigen Forschergruppen bislang meist nicht möglich diese Ergebnisse zu reproduzieren (5-7). Um das venöse System im weitgehend ZNS Untersucher-unabhängig zu betrachten wurden weiters MR-venographische Studien durchgeführt (8-10).

In dieser Arbeit wurde eine Gegenüberstellung publizierter Studien zur CCSVI bei MS hinsichtlich Population, Methodik, Ergebnissen vorgenommen und diese kritisch beleuchtet, sowie etwaig daraus zu ziehende Konsequenzen diskutiert. Trotz fraglicher Evidenz werden bereits invasive Eingriffe, wie Ballondilatationen und Implantationen von Stents in den vermeintlich stenosierten Venen, vorgenommen (11). Dies geschieht meist außerhalb von Studien in privaten Kliniken, sodass eine adäquate Risiko-Nutzen Evaluation zum derzeitigen Zeitpunkt nur schwerlich möglich ist.

Besonders an diesem Konzept ist das große Interesse und die gewaltige Akzeptanz der CCSVI als Konzept in der Laienwelt.

Diese bezieht ihr Wissen nicht primär aus wissenschaftlichen Publikationen, sondern aus „testimonials“ im Internet, etwa via YouTube, Selbsthilfeforen und privaten Websites.

Diese starke öffentliche Diskussion, hat die „MS-Welt“ scheinbar in zwei Lager gespalten- die CCSVI Befürworter und die CCSVI- Gegner. Dies beeinträchtigt vielfach die Arzt- Patienten Beziehung, was teilweise so weit führt, dass ein richtiger „Interventions-Tourismus“ in Länder und Kliniken eingesetzt hat, die diese Prozedur für sicher und gerechtfertigt halten, um von der MS „befreit“ zu werden. Demzufolge wurde diesem Vorgang sogar der Terminus der „liberation therapy“ zugeschrieben.

Ziel dieser Arbeit ist eine kritische Beleuchtung der vorliegenden Evidenz zur CCSVI bei MS, sowie auch eine Darstellung des geänderten Informationsbeschaffungs- und Kommunikationsverhaltens durch die neuen Medien.

2. Multiple Sklerose (MS)

2.1 Epidemiologie

Die Multiple Sklerose manifestiert sich vor allem im jungen Erwachsenenalter. In höherem Lebensalter sind Manifestationen selten und oftmals mit einem progredienten Verlauf assoziiert (1).

Die Prävalenz in Österreich beträgt circa 98,5/100.000 Einwohner (12) und liegt damit im zentraleuropäischen Durchschnitt.

Frauen sind in einem Verhältnis von 2:1 häufiger betroffen als Männer (1).

Beachtenswert ist die beobachtete steigende Inzidenz, insbesondere bei Frauen (13).

Beobachtet man die Häufigkeit der MS weltweit, so finden sich extreme Unterschiede. So nimmt die Inzidenz zum Äquator hin deutlich ab. MS Hochrisikogebiete (Prävalenz > 30/100.000) liegen wiederum in Nordamerika, Nord- und Mitteleuropa und Süd-Australien (14).

Diese weltweiten Unterschiede in Bezug auf die Prävalenz und Inzidenz der MS sind bis heute nicht verstanden, werden aber oft durch Umweltfaktoren und Migrationsaspekte, sowie genetische Umstände erklärt.

2.2 Ätiopathogenetische Ansätze

2.2.1 Genetische Prädisposition

Eine genetische Ursache der MS wird schon lange diskutiert und ist zumindest als prädisponierender Faktor seit 1973 nicht mehr zu leugnen. In diesem Jahr konnte Jersild beweisen, dass ein Vorhandensein von HLA-DR2 (HLA DRB1*) mit dem Auftreten der MS korreliert (15). Dieses Gen liegt auf Chromosom 6 und kodiert für Moleküle, die die T-Zell vermittelte Immunabwehr modulieren. Darauf hin hoffte man, weitere Genloci zu detektieren, die signifikant mit dem Ausbruch, oder auch dem Verlauf korrelieren. Diskutiert wurden und werden unter anderem Regionen auf Chromosom 1p, 17q und 19q. Allerdings konnte bisher bei keinem der Loci eine sichere Assoziation mit MS gefunden werden (16-18).

Wenngleich es möglich ist, eine Prädisposition für MS bei Personen mit HLA-DR2 festzustellen, ist eine Prognose bezüglich Verlaufsform und Schwere der Symptomatik daraus nicht ableitbar (19).

Das relative Risiko eines Verwandten ersten Grades auch an MS zu erkranken liegt bei 5% und ist damit 20-40fach höher als das Risiko in der Normalbevölkerung (20). Dies wurde durch eine Studie mit Familien in denen ein Elternteil an MS erkrankt war und die Kinder adoptiert haben bestätigt, da das Risiko dieser Kinder an MS zu erkranken genauso hoch war, wie das der Normalbevölkerung (21).

Der Umstand, dass Frauen häufiger an MS erkranken (1), kombiniert mit epidemiologischen Daten, lassen daran denken, dass eine mütterliche Genprägung eine Rolle spielen könnte.

Da in Genomstudien bisher keine MS assoziierten Gene auf dem X-Chromosom detektiert werden konnten (16), wurden Genomanalysen der mitochondrialen DNA angestrebt, die nur mütterlicherseits vererbt werden. Es findet sich dort eine Tendenz zur Häufung der Super-Haplogruppe U in MS Patienten (22).

2.2.2 Immunologische Prozesse

Der Krankheitsprozess der MS fokussiert sich auf die myelinisierten Areale im ZNS.

Versehentliche Impfungen mit Myelinbestandteilen lösten im Menschen akute Demyelinisierungen aus. Es existiert ein Tiermodell mit Ähnlichkeit zur MS, das experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis Modell (EAE), um diese Krankheit in vivo am Modell weiter zu erforschen (23).

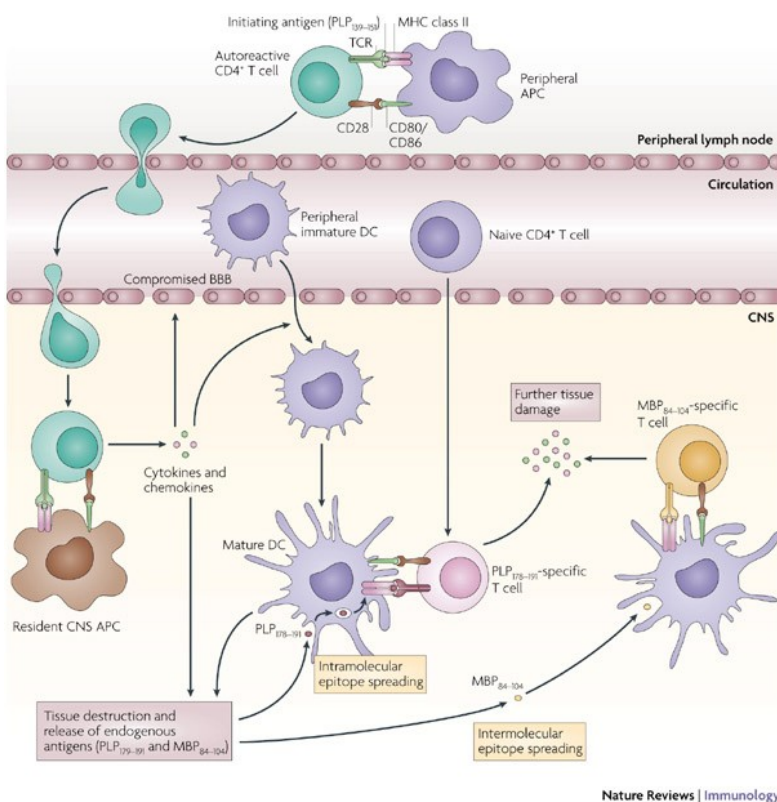


Abb. 1: EAE Modell(24)

Die EAE ist eine entzündliche Erkrankung, gepaart mit Demyelinisierungen. Ausgelöst wurde diese zunächst durch Immunisierung mit Myelin-Antigenen und Freund's Adjuvant, das zur Verstärkung der Immunogenität der Antigene verwendet wurde (25).

Der Verdacht, dass Autoimmunität eine entscheidende Rolle in der Pathogenese spielt, wurde dadurch bestätigt, dass der Transfer von Immunzellen aus erkrankten Tieren in gesunde Tiere die Erkrankung auslösen konnte (26).

Zellseparationen zeigten, dass vor allem CD4 + Zellen für die Krankheitsübertragung verantwortlich sind.

Weitere differenzierende Untersuchungen der CD4+ Zellen ergaben, dass es sich bei diesen Zellen vor allem um TNF α , Ify und Il 2 sezernierende Th1-Helferzellen handelt (27).

Die Ähnlichkeit von EAE im Modell und MS führte zu der Annahme, dass die MS eine autoimmune Erkrankung sei, in der vor allem CD4 + Th1 Helferzellen eine entscheidende Rolle spielen.

Die Forschung konzentriert sich insbesondere auf die Verifizierung der gefundenen Ergebnisse im EAE Modell in Patienten und die Ableitung von Therapiestrategien.

Entscheidend war anfangs die Frage, wie es den Immunzellen überhaupt möglich ist, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Grundsätzlich finden sich hier die gleichen Vorgänge, wie bei Entzündungen außerhalb des ZNS. Die Adhäsion und Migration der Zellen ist ein von Selektin abhängiger Prozess. Die Leukozyten rollen zunächst entlang des Endothels in der Nähe des Entzündungsherdes. Zytokine vermitteln eine erhöhte Expression von Integrinen und Adhäsionsmolekülen aus der Immunglobulin Superfamilie (z. B.: ICAM-1, das in MS-Gehirnen, nach Aktivierung von proinflammatorischen Zytokinen, vermehrt exprimiert wird). Chemotaktische Faktoren, rezente wurde Interleukin 17 in diesem Prozess als wichtiges Molekül identifiziert (28), und Metalloproteasen ermöglichen letztlich ein Durchdringen der Gefäßwand (29).

Da das auslösende Agens der EAE Myelinbestandteile sind, hat man Serum- und Liquorproben von MS Patienten auf Antikörper gegen Myelinbestandteile untersucht. Diese zeigten zwar leicht erhöhte Titer gegen Myelinbestandteile, allerdings wurden diese Antikörper auch in gesunden Probanden gefunden (30). Basierend auf dieser Beobachtung, dass vor allem CD4+ Zellen die Erkrankung medieren, wurde eine Anti-CD4-Antikörper Therapie implementiert. Diese führte allerdings zu keiner klinisch signifikanten Verbesserung (31).

Daraus entwickelte sich die Idee, dass es vor allem Th1-CD4+ Subgruppen sein könnten, die durch ihr unterschiedliches Zytokinmuster, das sie sezernieren, die MS triggern (28).

Wir unterscheiden im Folgenden Th1, Th2, Th17 und T reg Zellen.

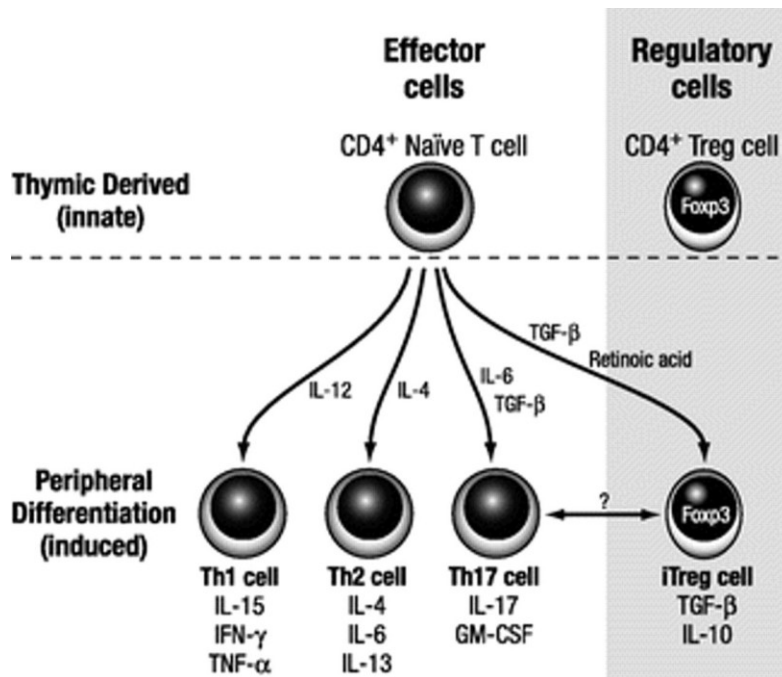


Abb. 2: CD4- Zell- Differenzierung (28)

Da die Population von Th1 Zellen im Verhältnis sehr groß ist und ihre Rolle in der Immunologie länger erforscht ist, lag es nahe, zunächst dort einen wirksamen Therapieansatz zu vermuten. Eine Therapie mit Antikörpern gegen Interleukin 12, dem zentralen Zytokin in der Th1- Zelldifferenzierung, brachte allerdings schon in Phase II der klinischen Studie nicht den gewünschten Therapieerfolg (32).

Eine weitere Subgruppe von T-Zellen, die sogenannten T reg Zellen sind CD4⁺CD25⁺ und exprimieren das Forkhead box protein P3 (FOXP3), einen Transkriptionsfaktor, der das Wachstum und die Differenzierung dieser Zellen reguliert. Sie scheinen eine essentielle Rolle im Erhalt des immunologischen Gleichgewichts zu spielen (2), indem sie Interleukin 17 produzierende Zellen und die Funktion von Th1/Th2 Zellen regulieren (28). Im peripheren Blut von MS Patienten findet man diese Zellen in gleicher Menge wie in der gesunden Normalbevölkerung, allerdings sind sie in ihrer Funktion eingeschränkt (33). Eine weitere Aufklärung, ob dies auch vor Ausbruch der MS schon der Fall ist, steht noch aus.

TH 17 Zellen sezernieren vermehrt Interleukin 17, welches sich nicht nur als essentiell in der Induktion von EAE zeigt (28) , sondern auch immunhistochemisch vermehrt in MS-Läsionen nachgewiesen werden konnte (34).

Nachdem also die Ergebnisse, die CD4+ Zellen betreffen, nicht dem lange gängigen Erklärungsmodell der MS entsprechen, eine CD4+ mediierte Autoimmunerkrankung zu sein, beschäftigt man sich in den letzten Jahren vermehrt mit der Definierung der Rolle anderer Immunzellen in MS. So findet man in MS Plaques mehr CD8+ als CD4+ Zellen, wobei CD8+ T-Memory Zellen den größten Anteil ausmachen (28). Schon bei Patienten mit dem Verdacht auf MS werden mehr CD8+ Zellen im Liquor als im Serum nachgewiesen (35).

Betrachtet man die humorale Immunabwehr des Menschen, so kommen den B-Zellen verschiedene Aufgaben zu. Sie können nach Antigenstimulation Antikörper synthetisieren und sezernieren. Weiters sind sie fähig, Antigene zu präsentieren und so mit T-Zellen zu interagieren, und sie sezernieren proinflammatorische, sowie regulative Zytokine (28).

In MS Patienten lässt eine intrathekale IgG Synthese, die die typischen oligoklonalen Banden im Liquor nach Auftrennung erscheinen lässt, auf gestörte B-Zell abhängige Prozesse schließen (36). Dazu passen die rezent veröffentlichten Ergebnisse, dass in Gehirnen von MS Patienten B Zell Follikel, die CD20 exprimieren, gefunden wurden (37).

So lässt sich zusammenfassend sagen, dass das Immunsystem in der Pathogenese und der Progression der MS eine entscheidende Rolle spielt. Das Zusammenspiel der einzelnen Zellen und Moleküle muss weiter erforscht werden, vor allem seitdem die Rolle der CD4+ Zellen bedeutungsloser zu sein scheint als vormals angenommen. Die Tatsache, dass eine antiinflammatorische Therapie, bzw. eine Therapie mit α -4-Integrin den Prozess der Erkrankung verlangsamt, stellt ein weiteres Argument für diese zunehmende Bedeutungslosigkeit der CD4+ Zellen dar. Weitere Ausführungen zur Therapie der MS finden sich unter Punkt 2.5.

2.2.3 Rolle von Infektionen

Die Rolle von Infektionen in der Entstehung der MS wird seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert. Im Folgenden werden die am häufigsten untersuchten Erreger mit den dazugehörigen Ergebnissen vorgestellt.

Epstein-Barr-Virus (EBV)

Eine Infektion mit dem Epstein- Barr- Virus (EBV) ist im Kindesalter häufig und meist asymptomatisch verlaufend. Im Jugend- und Erwachsenenalter kann sie eine infektiöse Mononucleose verursachen. Die ähnliche Epidemiologie von EBV und MS führte zur Hypothese, dass eine durchgemachte Infektion im Jugend- oder Erwachsenenalter Ursache für MS sein kann.

Ascherio et al. haben in ihrer Studie einen zeitlichen Zusammenhang zwischen der EBV-Infektion und MS festgestellt. Schon vor Ausbruch der MS wurden deutlich erhöhte Anti-EBV Titer gefunden, wobei eine vierfache höhere Antikörperkonzentration als in der Normalbevölkerung mit einem vierfach erhöhten Risiko verbunden ist, an MS zu erkranken (38). Eine erhöhte Assoziation von EBV-Infektionen mit MS konnte rezent bestätigt werden (39) und somit gilt das EBV momentan als wahrscheinlichster Erreger in Assoziation mit der Entstehung und Progression einer MS.

Humanes- Herpes- Virus 6 (HHV-6)

Schon 1995 wurde auf eine Assoziation von MS mit einer HHV- 6 Infektion hin untersucht. In histologischen Gehirnschnitten von MS Patienten wurde durch „Polymerase Chain Reaction (PCR)“ in bis zu 70% das HHV-6 Virus nachgewiesen (40) . Bei einer Studie, die Autopsiematerial von MS Plaques und normal aussehender weißer Substanz untersucht hat, waren vor allem Proben aus den MS Plaques vermehrt positiv für HHV 6 (41). Eine zuletzt veröffentlichte Zwillingsstudie in Finnland allerdings hat Serum und Liquorproben von MS Zwillingen in Remission untersucht und keine signifikanten Unterschiede zwischen gesunden und erkrankten Kindern bezüglich HHV 6 gefunden (42).

Chlamydia pneumoniae

Als weiterer Erreger wird seit 1999 Chlamydia pneumoniae im Zusammenhang mit MS diskutiert. In Liquorproben von Patienten mit verschiedenen MS Formen wurden erhöhte Antikörpertiter detektiert (43). Diese Ergebnisse haben sich in verschiedenen anderen Studien allerdings nicht bestätigen können (44,45).

Zusammenfassend gilt für alle diese Erreger, dass eine Assoziation mit MS möglich ist, sich aber keine klaren Aussagen bezüglich ihrer ätiopathogenetischen Rolle ableiten lassen. So ist unklar, ob diese Infektionen tatsächlich mit einem erhöhten Risiko einhergehen, später an MS zu erkranken, oder ob die MS Sekundärinfektionen begünstigt.

2.2.4 Umwelt- und erworbene Faktoren

In den letzten Jahre wurde eine klare Assoziation zwischen Umweltfaktoren und dem Risiko, an MS zu erkranken, gezeigt.

Rauchen

Schon im Kindesalter habe das Rauchen im Elternhaus einen negativen Effekt auf die Möglichkeit einer MS-Entstehung (46).

Patienten, die an MS leiden und selbst rauchen, haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, an einer primär progredienten Form der MS zu erkranken. Weiters ist der Übergang von einer Relapsing-Remitting Form in eine sekundär progrediente MS bei Rauchern in kürzerer Zeit zu erwarten, als bei Nichtrauchern (47).

Vitamin D und Sonnenlichtexposition

Sonnenlichtexposition und der korrelierende Vitamin D Status scheinen eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang zwischen Höhe des Breitengrades und MS Inzidenz zu liefern. So ist die Sonnenlichtexposition vor allem im Kindes- und Jugendalter umgekehrt proportional zur Anfälligkeit für MS (48).

Diese Erkenntnisse und das Wissen, dass Vitamin D in der Progression eher keinen protektiven Einfluss hat, lassen einzelne Wissenschaftler die Hypothese aufstellen, dass eine hochdosierte Vitamin D Substitution eine mögliche Prävention für MS darstellen könnte. Studien dazu liegen noch nicht vor (49) .

Geburtsmonat

Eine retrospektive Studie von Willer et al. hat den Zusammenhang zwischen Geburtsmonat und der familiären Häufung untersucht. Festgestellt wurde ein höheres Erkrankungsrisiko nördlich des Äquators, wenn man im Mai geboren

wurde, während es niedriger bei einer Geburt im November war. Diese Ergebnisse korrelieren mit einer familiären Häufung (50).

2.3 Krankheitsbild der MS

2.3.1 Histopathologische Merkmale

Aus der Histopathologie hat die MS ihren Namen bekommen. Charakteristikum sind die *multiplen*, meist rund/ovalen demyelinisierten Plaques.



Abb. 3: periventrikuläre Plaques bei MS (51)

Diese treten bevorzugt am N. opticus, in Ventrikelnähe, im Hirnstamm, Kleinhirn, sowie im Rückenmark auf und schwanken in ihrer Größe von wenigen mm bis einigen cm. Teilweise haben sie fingerähnliche Ausläufer, die sich entlang von kleinen Blutgefäßen befinden, sog. Dawson's fingers (1). Diese Demyelinisierungsherde können in gewissem Ausmaß durch Oligodendrozyten remyelinisiert werden. Patienten mit chronischer MS verlieren allerdings die Fähigkeit zur Regeneration. Mit welchen Faktoren dies zusammenhängt ist bisher unklar, es konnte jedoch gezeigt werden, dass auch in diesen Läsionen Precursorzellen der Oligodendrozyten auffindbar sind. Allerdings zeigen diese keine Teilungsaktivität (52). Im Laufe der Zeit schrumpfen die Herde allerdings, verhärten sich, werden also *sklerotisch* und führen zur Atrophie im ZNS (29). In der Histologie finden sich folgende Merkmale: perivaskuläre Rundzellinfiltrate, aktivierte Makrophagen und andere Entzündungszellen, Demyelinisierung mit verschiedenen Stadien der Remyelinisierung (29). Diese Remyelinisierung scheint

im Zusammenhang mit dem Abklingen eines entzündlichen Ödems die Ursache für die Rehabilitation der Patienten von der neurologischen Symptomatik, vor allem nach den ersten Schüben der Erkrankung, zu sein.

Neben der Demyelinisierung finden sich allerdings auch Axonschäden, definiert durch das Auftreten von Amyloid Precursor Protein (53), die in späteren Stadien der MS zu einem Verlust von Axonen führen.

Diese irreversiblen Schäden scheinen durch wiederholtes Auftreten von Krankheitsschüben zu entstehen.

Der Verlust von Axonen korreliert mit der ZNS Atrophie und folglich mit dem Grad der Behinderung der Patienten. Die Vermutung liegt nahe, dass dieser Verlust im ZNS bei MS die Ursache für chronische Behinderungen von Patienten darstellt (54), da die Reizweiterleitung durch den Schaden entweder verlangsamt ist, oder ganz zum Erliegen kommt (1).

Weiterhin wurde eine Korrelation des Axonschadens mit dem Auftreten von Makrophagen und CD8 + T-Lymphozyten in Läsionen gefunden.

Allerdings besteht kein Zusammenhang zu der Expression von TNF α oder iNOS.

Ein Axonschaden kann also auch unabhängig von einer Demyelinisierungsaktivität auftreten (53) .

Dies hat therapeutische Konsequenzen, ist es doch das Ziel in der Therapie, sowohl die Demyelinisierung, als auch den Verlust von Axonen aufzuhalten.

Der Axonverlust ist interindividuell sehr unterschiedlich und die diesbezügliche Pathogenese weiterhin weitestgehend unbekannt (1).

2.3.2 Verlaufsformen:

Patienten, bei denen eine MS diagnostiziert wird, schildern häufig auch retrospektiv Depressionen, Fatigue oder kognitive Einschränkungen. Meist kommen Sie zur Abklärung erst, wenn ein klinisch isoliertes Syndrom (CIS) vorliegt. Typische Symptome der Erstmanifestation sind unter anderem sensorische Ausfälle, Ataxie und eine unilaterale optische Neuritis (1). Rezente Forschungen zeigen allerdings, dass der Erkrankungsprozess schon sehr viel früher beginnen könnte (2). Dies lässt sich aus dem Auffinden des radiologisch isolierten Syndroms (RIS) ableiten. Eine rezent veröffentlichte, retrospektive Studie hat 30 Patienten mit RIS, also MRT- Veränderungen ohne auftretende

neurologische Symptome untersucht und 5 Jahre beobachtet. Elf Patienten haben im Laufe dieser Zeit ein CIS entwickelt (55). Daraus lässt sich schließen, dass Patienten mit einem RIS ein erhöhtes Risiko haben ein CIS, und nachfolgend eine MS zu entwickeln.

30-70% der Patienten entwickeln nach einem klinisch isolierten Syndrom (CIS) eine MS, das heißt, einem akuten Schub mit nachweisbarer Läsion im MRT folgt ein Übergang, zumeist in eine RR-MS. Bei 85% aller Patienten kann man ein solches Ereignis nachweisen (56) .

Um in der Klinik und Forschung eine einheitliche Sprache für die klinisch heterogenen Ausprägungen der MS zu etablieren, wurde 1995 eine internationale Befragung von erfahrenen Ärzten und Forschern durchgeführt. Auf Basis dieser Ergebnisse wurden Definitionen für die MS- Verlaufsformen implementiert (57). Es erfolgt eine Differenzierung in folgende Typen:

a) Relapsing- remitting MS (RR-MS) = schubförmige MS

Die RR- MS ist mit 80% betroffenen Patienten die häufigste Verlaufsform (58). Ein Schub ist definiert durch akute Verschlechterungen von neurologischen Funktionen, die mindestens 24 Stunden anhalten. Um einen Schub von einem nächsten abzugrenzen, sollte die Zeit zwischen den Schüben mindestens 30 Tage betragen (59). Es erfolgt entweder eine komplette, oder partielle Remission. Selten zeigt sich keine Rückbildung der neurologischen Symptome. Eine Progredienz der Erkrankung findet man in diesem Stadium nie. Allerdings geht die RR- MS nach Jahre häufig in eine SP- MS über.

b) Secondary- progressive MS (SP-MS) = sekundär progrediente MS

Die sekundär progrediente MS kann als Folge der RR- MS betrachtet werden. Sobald im Intervall zwischen zwei Schüben eine kontinuierliche Verschlechterung der neurologischen Symptomatik einhergeht, spricht man von einem Übergang in eine sekundär-progrediente MS. Diese sekundäre Progredienz kann weiterhin durch Schübe gekennzeichnet sein, muss sie aber nicht.

c) Primary- progressive MS (PP-MS) = primär progrediente MS:

Diese Form ist durch eine konstante Progredienz von Krankheitsbeginn an, gekennzeichnet. Leichte Verbesserungen oder Verschlechterungen können auftreten, allerdings weit weniger deutlich als bei der RR-MS.

d) Progressiv- relapsing MS (PR-MS) = progredient schubförmige MS:

Auch diese Verlaufsform ist von Beginn an progredient, jedoch treten zusätzlich klar definierte Schübe auf.

Weiterhin finden sich in der Literatur immer wieder die Begriffe der benignen, beziehungsweise malignen MS.

Als benigne bezeichnet man eine MS, die 15 Jahre nach Krankheitsausbruch noch keine höhergradigen neurologischen Verschlechterungen mit sich bringt (57).

Die maligne MS zeigt eine rasche Progredienz der Erkrankung, Verlust von neurologischen Funktionen, oder Tod in relativ kurzer Zeit nach Krankheitsausbruch (57).

2.3.3 Symptomatik:

Die Erkrankung beginnt meist im jungen Erwachsenenalter und imponiert bei 70% der Betroffenen monosymptomatisch (1).

Die Symptomatik unterscheidet sich abhängig von der Lokalisation der ersten Läsion. Häufig treten Ataxie, Parästhesien, Sehstörungen, wie Doppelbilder und zentralen Visusverminderung, sowie Paresen auf (29). Allerdings sind all diese Symptome nicht pathognomonisch. Typisch für die MS sind ein positives Lhermitte- und Uhthoff-Phänomen. Beim Lhermitte- Phänomen kommt es bei Nackenbeugung zu einem unangenehmen, teilweise schmerzhaft, elektrisierend beschriebenen Gefühl, das vom Nacken in Arme und den Rumpf ausstrahlt (60). Das Uhthoff Phänomen beschreibt eine Verschlechterung der MS- Symptomatik, einen Leistungsabfall bei erhöhter Raum- oder Körpertemperatur (60).

Eine Hauptursache für eine verminderte Lebensqualität stellt die Fatigue dar, circa 75 % der MS Patienten leiden darunter. Die Ursache dieser chronischen Ermüdungszustände scheint multifaktorieller Natur zu sein und ist noch weitestgehend ungeklärt (61). Da es sich um ein sehr subjektives Syndrom handelt, ist eine Diagnostik und Quantifizierung meist schwierig. Zu diesem Zweck wurden Skalen implementiert, von denen sich vor allem zwei im klinischen Alltag etabliert haben: die „Fatigue Severity Scale“ (FSS) mit einem eher physischen Fokus, sowie die „Modified Fatigue Impact Scale“ (MFIS), die physische, kognitive und psychosoziale Komponenten berücksichtigt (61).

Im Krankheitsverlauf kann es zudem zu urologischen und hirnorganischen Symptomen kommen. Die Ausprägung der Symptomatik ist sehr heterogen und auf die verschiedene Lokalisation der Läsionen, verbunden mit zunehmender Hirnatrophie, zurückzuführen.

Die Erkrankung ist häufig mit Depressionen assoziiert, womit sich die stark erhöhte Suizidrate im Vergleich zur altersgleichen Normalbevölkerung erklären lässt. Andere Todesursachen sind Folgen und Komplikationen der MS selbst: Herzinfarkte, Schlaganfälle und Malignome (62).

Zur Evaluierung des Schweregrades der Behinderung wurde 1983 von Kurtzke et al die „Expanded Disability status scale“ entwickelt (63). Die Skala geht von Null bis Zehn, wobei „0“ einem normalen neurologischen Status und „10“ dem Tod durch MS entspricht. Bei Werten unter vier werden acht neurologische Funktionssysteme untersucht, bei Werten über vier wird die noch mögliche Gehstrecke beurteilt (63). Die Skala ist heute immer noch klinisch etabliert, allerdings ist ein Nachteil, dass eine interindividuelle Vergleichbarkeit der Betroffenen nur schwer möglich ist, da die Erkrankungsdauer nicht mit einbezogen wird.

2.4 Diagnostik

Bildgebung

Ziel der Bildgebung in der Magnetresonanztomographie (MRT) ist die Darstellung der zeitlichen und räumlichen Dissemination von MS Läsionen.

Es gilt vor allem die T2 gewichtete Aufnahme als standardisiertes Verfahren, da die T2 Relaxationszeit in MS- Plaques im Vergleich zum Marklager verlängert ist. Somit wird eine Abgrenzung möglich (64).

International gelten die revidierten McDonald Kriterien als Standard zur MS-Diagnosestellung. Die folgenden Angaben zur Bildgebung beziehen sich alle auf diese Revision von 2010 (65).

Die Darstellung der zeitlichen Dimension erfolgt

- entweder durch eine neue T2 und/oder Gadolinium aufnehmende Läsion auf einem follow-up MRT, die auf einer ersten Aufnahme noch nicht erkennbar war

- oder durch gleichzeitiges Auftreten von asymptomatischen Gadolinium aufnehmenden oder nicht aufnehmenden Läsionen zu einem beliebigen Zeitpunkt

Die Kontrastmittelaufnahme der Plaques erfolgt durch die Störung der Blut- Hirn-Schranke.

Die Darstellung der örtlichen Dissemination erfolgt durch ≥ 1 T2 Läsion in mindestens zwei der vier folgenden ZNS-Areale:

- infratentorielle Läsion
- periventrikuläre Läsionen
- juxtacorticale Läsion
- Läsion im Rückenmark

Anmerkung: weist ein Patient Hirnstamm- oder Rückenmarkssymptome auf so dürfen diese Läsionen nicht zur Bestimmung der örtlichen Dissemination herangezogen werden.

Die periventrikulären Läsionen sind in der T2 Gewichtung nicht gut darstellbar, da der Liquor sich ebenfalls hyperintens zeigt. Protonengewichtete Aufnahmen, oder „Fluid attenuated inversion recovery“(FLAIR) Aufnahmen sind hier besser geeignet.

Labordiagnostik

Der Wert der Liquoranalyse in der MS Diagnostik ist umstritten. Die Basisparameter von leicht erhöhtem Gesamtprotein und einer leichten Pleozytose bis $50/\mu\text{l}$ sind wenig aussagekräftig. Sie helfen eher im Ausschluss von Differentialdiagnosen. So gehen infektiös entzündliche Erkrankungen mit einer deutlich höheren Zellzahl einher (29).

Bei über 95% der Patienten können mittels isoelektrischer Fokussierung oligoklonale Banden im Liquor nachgewiesen werden, die nicht im Serum aufscheinen (66). Über die Bedeutung derer, besteht bis heute keine Klarheit, jedoch scheinen sie einen prädiktiven Wert für den Übergang von einem CIS in eine klinisch manifeste MS zu haben (67).

Weiters ist man auf der Suche nach eindeutigen biologischen Markern, die nicht nur einen prädiktiven, sondern viel mehr einen diagnostischen Wert haben.

Diskutiert werden unter anderem das „soluble vascular cell adhesion molecule (sVCAM)“, dessen intrathekale Produktion in MS Patienten erhöht ist.

Elektrophysiologie

Die Elektrophysiologie hat mit der Zeit eine Nebenrolle in der MS Diagnostik eingenommen. Dies wird deutlich, da gezeigt wurde, dass vermutlich nur visuell evozierte Potentiale (VEP) eine Aussagekraft in der Diagnostik haben (68).

.

2.5 Therapie

Steroidtherapie

Im akuten Schub wird zur Symptomverbesserung hoch dosiert Methylprednisolon gegeben, das nach einigen Tagen langsam ausgeschlichen werden kann (69).

Immunmodulierende Therapie: Interferon beta und Glatiramer Acetat

Interferon beta wird subkutan oder intramuskulär gespritzt. Es aktiviert immunsupprimierende Zytokine und unterdrückt die Funktion von Metalloproteasen. Bei Patienten mit CIS konnte man mit Hilfe einer Interferontherapie die Konversionsrate in eine klinisch manifeste MS reduzieren (70). Allerdings entwickeln viele Patienten nach circa einem Jahr neutralisierende Antikörper gegen Interferon beta, die- falls persistierend- einen Wirkungsverlust nach sich ziehen (71). Weitere Nebenwirkungen der Therapie beschränken sich auf grippeähnliche Symptome, Reizungen an der Einstichstelle, sowie allgemeines Unwohlsein (60).

Glatiramer Acetat ist ein synthetisches Aminosäurengemisch. Die Wirksamkeit beruht auf einer induzierten Toleranz von aktivierten Lymphozyten gegen Myelin (72). Auch eine Therapie mit Glatiramer Acetat konnte die Konversionsrate von einem CIS in klinisch manifeste MS senken (60) .

Bei einer vorliegenden RR-MS zeigte sich in einer Kombinationstherapie von Interferon beta mit Glatiramer Acetat eine Reduktion der Schübe bei 30% der Patienten (60).

Bei anderen Verlaufsformen zeigte sich allerdings ein geringerer Nutzen einer Therapie von Interferon beta und/oder Glatiramer Acetate (60).

Monoklonale Antikörper:

Vielversprechende Ergebnisse zeigen Studien, die Patienten mit monoklonalen Antikörpern behandeln.

Der Antikörper Natalizumab hat als Zielmolekül $\alpha 4$ Integrin. Dieses wird auf den meisten Leukozyten exprimiert und dient der Adhäsion und Migration von Immunzellen aus Blut in Gewebe. Der Antikörper blockiert somit unter anderem den Eintritt der Leukozyten in das ZNS (73).

Daclizumab wirkt am Interleukin 2 Rezeptor α . Der Rezeptor wird auf aktivierten T-Zellen, Makrophagen, manchen natürlichen Killerzellen und FOXP3 positiven Treg Zellen exprimiert (74).

Alemtuzumab richtet sich gegen CD 52, welches auf T-,B-, natürlichen Killerzellen, Makrophagen und Granulozyten exprimiert wird. Die Gabe vermindert die Häufigkeit von Schüben und verbessert die Symptomatik (75) .

Rituximab, ein Antikörper, der bereits bei anderen Erkrankungen eingesetzt wird, richtet sich gegen CD20, ein B-Zell spezifischer Marker (76). Die Wirksamkeit bei MS ist noch nicht hinreichend geklärt und verbleibt bisher strittig (77).

Symptomatische Therapie

Oftmals ist während der Erkrankung aber auch eine symptomatische Therapie notwendig und für die Lebensqualität des Patienten entscheidend. Im Vordergrund stehen dabei die Behandlung von Inkontinenz, erektiler Dysfunktion, Spastik, Fatigue und Depression.

Je nach Symptomatik ist eine umfassende Therapie durch Ergo- und Physiotherapeuten, Sozialarbeiter und psychologische Betreuung erforderlich und hilfreich.

3. Das Konzept der Chronisch cerebrospinale venösen Insuffizienz (CCSVI)

Die chronisch cerebrospinale venöse Insuffizienz (CCSVI) wird momentan als mögliches Konzept zur Entstehung und Progression der MS diskutiert. Im folgenden Abschnitt soll dieses Konzept vorgestellt werden. Zu Zwecken der Gliederung wird das übliche Modell der Pathologie zur Vorstellung von Erkrankungen verwendet. Dies geschieht in vollem Bewusstsein darüber, dass die CCSVI keine Erkrankung darstellt, sondern lediglich eine Hypothese ist.

3.1 Physiologie und Anatomie des venösen Drainagesystems des Gehirns

Dieses Konzept der CCSVI beruht auf Stenosen in den Vv. jugulares interna (VvJI) und /oder der V. azygos zu sein. Bedingt durch diese Stenosen verweilt der Körper zunehmend Kollateralkreisläufe. Diese führen allerdings zu einer verlangsamten, inkompletten Drainage aus dem Gehirn(4). Die hauptsächlich genutzten Kollateralkreisläufe seien die V. thyroidea, der Plexus pterygoideus, sowie das condylare Venensystem(78).

Die Idee, dass die CCSVI eine Rolle in der Pathogenese der MS haben könnte, entstand während einer Duplex- Sonographie. Ein 55 jähriger MS- Patient hustete unwillkürlich während der Sonographie und ein pathologisch verlängerter Reflux in der Vena jugularis interna (VJI) wurde beobachtet. Dieser Reflux konnte auch bei wiederholter Untersuchung dargestellt werden (3) .

Der Erstbeschreiber dieses Phänomens ist ein ausgewiesener Experte auf dem Gebiet der chronisch venösen Erkrankung, vor allem die unteren Extremitäten betreffend. Diese Kombination verleitete ihn zu dem Versuch die MS mit der chronisch venösen Erkrankung zu vergleichen.

Die Idee, dass das vaskuläre System an der Pathogenese der MS beteiligt ist, ist schon so alt wie die Definition der Erkrankung. Schon in der Erstbeschreibung wurde die venozentrische Lage der Plaques beschrieben (79), MR-venographische Studien haben dieses später bestätigt(80).

In der primären Konzentration auf die Histologie konnten Merkmale identifiziert werden, die der MS und chronisch venösen Erkrankung gemein sind (78). Weitere Ausführungen dazu folgen unter Punkt 3.4.

Zunächst werden einleitend Erkenntnisse zum venösen System des Gehirns dargestellt:

Das Blut der beiden Systeme sammelt sich in den Sinus durae matris und wird vor allem über zwei Wege aus dem Gehirn abgeleitet. Hauptsächlich erfolgt die Drainage über die VvJI. Da der venöse Rückstrom von vielen physiologischen Gegebenheiten abhängt, wie zum Beispiel der Körperposition, erfolgt die Drainage zusätzlich über den Plexus vertebralis zur V. vertebralis (VV) hin. Wie viel Blut tatsächlich über die VvJI bzw. VV drainiert wird ist interindividuell verschieden (83).

Ausgehend von diesen Erkenntnissen und einer eigens angelegten Dopplersonographischen Studie über den venösen Rückstrom aus dem Gehirn schlägt Doepp et al. eine Einteilung in drei Typen vor (83):

- Typ 1: mehr als 2/3 des Blutes werden über die VvJI drainiert
- Typ 2: 1/3 bis 2/3 des Blutes werden über die VvJI drainiert
- Typ 3: bis zu 1/3 des Blutes werden über die VvJI drainiert

Typ 1 ist dabei mit 72% am häufigsten vertreten, Typ 3 mit 6% am seltensten. Allerdings bleibt bei Patienten mit Typ 2 bzw. 3 die Menge des drainierten Blutes über die V. vertebralis konstant, sodass davon auszugehen ist, dass eine Kompensation des Abflusses über andere extrajuguläre Wege, z. B. tief liegende Halsvenen, erfolgt (83).

Der venöse Rückstrom wird dabei einerseits durch die Propulsion der Arterien begünstigt (vis a tergo), andererseits durch respiratorische Mechanismen (vis a fronte) (4). Bei der Inspiration sinkt dabei, durch Kontraktion des Diaphragmas und der Atemhilfsmuskulatur, der intrathorakale Druck und damit auch der Druck in den herznahen Venen. So wird Blut aus der Peripherie angesaugt (78).

Die hämodynamische Relevanz der einzelnen zervikalen Venen ist abhängig von der Körperposition: liegt der Patient, erfolgt der Hauptabfluss über die VvJI; befindet sich der Patient in aufrechter Position, kollabieren die VvJI und die Drainage erfolgt hauptsächlich über die VV (81).

Die Fließrichtung in den zervikalen Venen läuft trotz dieser Lageabhängigkeiten unidirektional zum Herzen hin.

3.2 Ätiologie

Da die CCSVI scheinbar ähnlich imponiert wie andere chronisch venöse Erkrankungen, leitet sich daraus auch die Diskussion über die Ätiogenese ab. Eine mögliche Ursache liegt in kongenitalen Anomalien des venösen Systems. Diese sind zwar von Geburt an vorhanden, zeigen ihre Auswirkungen aber erst im Verlauf des Lebens (84) . Es wird unterschieden zwischen extratrunkulären und trunkulären Malformationen. Trunkuläre Malformationen entstehen erst relativ spät in der Embryonalentwicklung der Vaskulatur (85). Sie können Venen, die embryologisch aus dem gleichen Stamm entspringen, betreffen, oder solche, die ähnliche Drainagegebiete haben(86). Es kann zu Aplasie, Hypoplasie oder Hyperplasie der Venen kommen, welche zu Dilatationen bzw. Obstruktionen führen. Ein autonomes Wachstum daraus ist im Gegensatz zu extratrunkulären Malformationen im späteren Leben nicht mehr möglich (85). Trunkuläre Malformationen, die zu Obstruktionen führen, haben je nach Lokalisation und Schweregrad einen unterschiedlichen Einfluss auf die Hämodynamik (86). Phlebologische Studien der VvJI und der V.azygos haben gezeigt, dass es sich bei der CCSVI mit hoher Wahrscheinlichkeit um trunkuläre Malformationen handelt (86,87).

3.3 Pathologie

Zur Bestätigung des Konzeptes der CCSVI durch die Pathologie gibt es momentan nur indirekte Merkmale, indem man sich auf die bereits gewonnen histopathologischen Erkenntnisse der MS Forschung stützt, und versucht, sie in Einklang mit einer venösen Genese zu bringen.

Schon der Erstbeschreiber der MS hat festgestellt, dass die Plaques eine venozentrische Lage aufweisen (79). In diesen Plaques findet eine perivenöse entzündliche Reaktion statt, die durch die Anwesenheit von Entzündungszellen charakterisiert ist (88).

Ein zentraler Aspekt in der CCSVI Hypothese stellt die Rolle von Eisen dar. Diese wird unter Punkt 3.4 ausführlich diskutiert. Histopathologisch lassen sich Hämosiderinablagerungen in den Plaques nachweisen sowie eisenhaltige Makrophagen anfärben (88,89). Bisher ging man davon aus, dass diese Ablagerungen durch die erhöhte Gefäßpermeabilität, die als Konsequenz des chronischen Entzündungsschadens zu werten ist, zustande kommen (88).

Bei Patienten mit chronisch venöser Erkrankung der unteren Extremitäten lassen sich häufig perivenöse Fibrinablagerungen als Zeichen regenerativer Prozesse nachweisen (84,90). Fibrinablagerungen wurden bereits von Adams et al in MS Patienten während eines akuten Schubes nachgewiesen (89). Bestätigt wird dies durch den rezente Nachweis einer Aufregulierung von Plasminogen Aktivator Inhibitor 1 und Urokinaserezeptoren in akuten MS Läsionen durch Gveric et al (91).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die pathologischen Kennzeichen der MS stark mit dem venösen System kolokalisieren und Ähnlichkeiten zur chronisch venösen Erkrankung vorhanden sind. Allerdings bedarf es weiterer Exploration zur Identifizierung der Rolle des venösen Systems in der MS.

3.4 Pathogenese

Die Erklärung der Krankheitsentwicklung der MS durch das Konzept der CCSVI stützt sich wiederum auf bekannte Mechanismen der Pathogenese der chronisch venösen Erkrankung der unteren Extremitäten.

Die zentrale Hypothese besagt, dass durch Stenosen in venösen Drainagegebieten aus dem Gehirn ein erhöhter Reflux bestehe, der bis zu den parenchymalen Venen zurückreiche. Dieser Reflux führe zu Eisenablagerungen, die für die Entwicklung und den Fortschritt der Erkrankung essentiell seien (92). Die physiologischen Aufgaben von Eisen im Gehirn sind vielfältig. So ist es Cofaktor von verschiedenen Enzymen, ist an der ATP-Synthese, Oligodendrozytenproliferation, sowie an Myelinisierungsprozessen beteiligt und wird über verschiedene Proteine reguliert (78).

Eisenakkumulationen finden sich im Alter recht häufig und sind mit einer Reihe neurologischer Fehlfunktionen assoziiert. Vor allem in Gliazellen, die eine hohe Lipidkonzentration aufweisen, sind Eisenablagerungen problematisch. Eisen und Sauerstoff führen zur Peroxidation von Lipiden, Proteinen und der DNA. Diese löst durch Zellzerstörung eine inflammatorische Reaktion aus (78).

Über die Menge an Eisen und die Rolle in MS und CCSVI gibt es kontroverse Ansichten und Studien.

Eine Studie hat 16 Patienten hinsichtlich der Kriterien zur CCSVI in Korrelation zu Eisenablagerungen untersucht (92). Alle MS Patienten wiesen dopplersonographisch ausreichend Kriterien für die Diagnose einer CCSVI auf. Das genaue Untersuchungsprotokoll ist unter Punkt 3.5 dargestellt. Die Eisenablagerungen wurden über „susceptibility weighted MR imaging“ dargestellt. Je mehr Eisen in den Plaques der Patienten gefunden wurde, desto mehr CCSVI Kriterien erfüllten sie. Außerdem korrelierte in dieser Untersuchung der Eisengehalt positiv mit der Progredienz und Symptomatik der Erkrankung (92). Andere Untersuchungen konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen. Worthington et al. generierten die Hypothese, dass bei einem erhöhten Eisenspiegel in Patienten mit MS zwangsläufig auch das intrathekale Ferritin, das Speicherprotein des Eisens, im Liquor erhöht sein muss. Daraufhin wurden bei 53 Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen der MS die Liquorferritin-Konzentrationen untersucht.

Nur wenige Patienten mit MS zeigten erhöhte Ferritinwerte. In einem follow up nach drei Jahren konnte auch eine Korrelation zwischen erhöhtem Ferritin und Erkrankungsprogredienz in diesem Patientenkollektiv ausgeschlossen werden (93).

Bereits vor 30 Jahren konnten Eisenakkumulationen in den Plaques nachgewiesen werden (88,89). Diese Erkenntnisse konnten rezent in MR- Studien bestätigt werden (92,94). Bisläng ging man davon aus, dass diese Ablagerungen durch die erhöhte Gefäßpermeabilität, die als Konsequenz des chronischen Entzündungsschadens zu werten ist, zustande kommen (88).

Gibt es aus dem, in der MS Forschung oft verwendeten und akzeptierten, Tiermodell der EAE Evidenzen für eine kausale Rolle der Eisenablagerungen? Eine Studie an EAE- Labormäusen hat festgestellt, dass eine EAE zwar während einer Diät mit normalem und erhöhtem Eisen induzierbar ist, allerdings nicht bei einer Eisenmangelernährung. In diesem Fall scheint diese Diät als Schutz vor einer EAE zu wirken (95).

Diese Erkenntnisse sind sicher auf dem Hintergrund zu bewerten, dass sie im Tiermodell generiert worden sind. Trotzdem zeigt die Studie einen gänzlich anderen Einfluss des Eisens auf die Pathogenese der MS.

Wie lässt sich aber die Theorie der Eisenakkumulation als Trigger und Auslöser für die Entstehung der MS mit der nachgewiesenen Autoimmunreaktion des Organismus beim Vorliegen einer MS verbinden?

Die Extravasation der Erythrozyten erklärt sich durch die veränderte Blutströmung und wurde schon im Rahmen der chronisch venösen Erkrankung der unteren Extremität eingehend untersucht (90). Herrscht in einem Blutgefäß eine gleichmäßig laminare Strömung, werden aus dem Endothel Faktoren freigesetzt, die die Gerinnung des Blutes und die Migration von Leukozyten in das Gewebe verhindern. Verändert sich die Blutströmung und wird diese unregelmäßig, werden zunächst vor allem Adhäsionsmoleküle am Endothel produziert und exprimiert. Dies führt zu einer Migration der Zellen in das Parenchym (90). Erythrozyten werden nach der Extravasation von der Häm Oxidase degradiert (88). Dieses Enzym stellt in Kombination mit Kohlenstoffmonoxid (CO) einen Regulator von CD 4+ T-Zellen dar. Weiterhin wirken Eisenablagerungen als starker chemotaktischer Stimulus, der Immunzellen, vor allem Makrophagen, anlockt (78). Diese Beobachtungen stammen jedoch allesamt aus dem Gebiet der peripheren Venen. Die Annahme, dass diese Umstände auch im ZNS eine Rolle spielen könnte erfährt Unterstützung durch die Beobachtung von eisenhaltigen Makrophagen in MS- Plaques (88). Eine Anhäufung von stimulierten Makrophagen kann eine inflammatorische Reaktion auslösen.

Eine weitere Parallele zwischen der chronisch venösen Erkrankung und CCSVI besteht in der veränderten molekularen Pathologie der Matrix Metalloproteinasen (MMPs) und deren Gegenspielern (90). Der Abbau von extrazellulärer Matrix in perivenösen Arealen erfolgt durch proteolytische Enzyme, wie MMPs, oder Serinproteasen.

Diese werden von Endothelzellen und Entzündungszellen vor allem bei erhöhtem venösen Druck produziert (84) und als inaktive Vorstufen sezerniert. Die Aktivierung erfolgt durch andere Proteasen.

MMPs werden durch sogenannte „Tissue Inhibitors of MMPs (TIMPs)“ inhibiert. In Gesunden findet man eine ausgeglichene Ratio von MMPs zu TIMPs. In Patienten mit chronisch venöser Erkrankung zeigte sich vermehrt eine veränderte Ratio zu Gunsten der MMPs (90).

Fainardi et al konnten eine veränderte Ratio vor allem in Bezug auf MMP 9 auch bei MS Patienten im Liquor nachweisen (96).

Im EAE Modell wurde die Rolle von MMP7 untersucht. In Mäusen ohne das MMP 7-Gen konnte eine EAE nicht induziert werden, während im Wildtyp nach 15 Tagen in allen Tieren eine EAE nachgewiesen werden konnte (97).

Zamboni et al haben einen weiteren möglichen Teilaspekt in der Pathogenese der CCSVI untersucht: es konnte gezeigt werden, dass MS mit einer Hypoperfusion des Gehirns assoziiert ist (98). Die vorliegende Studie von Zamboni et al hat die Patienten mittels Dopplersonographie auf die Kriterien der CCSVI untersucht.

Mittels MRT wurde die Perfusion des Gehirnparenchyms untersucht. Als Ergebnis konnte für dieses Patientenkollektiv eine signifikante positive Korrelation von CCSVI und einer Hypoperfusion des Parenchyms festgestellt werden (99).

Sundström et al haben ebenfalls die Perfusion des Gehirnparenchyms bei MS untersucht (8). Es konnte zwar eine verminderte Perfusion in MS Patienten festgestellt werden, allerdings wurde diese nicht in Bezug zur Diagnose der CCSVI untersucht (8). Die Autoren der Studie weisen weiters darauf hin, dass ein verminderter zerebraler Blutfluss in der MS bereits bekannt ist und einerseits auf verminderten arteriellen Zustrom in das Gehirn zurückzuführen ist (100), andererseits mit einer Hirnatrophie assoziiert ist (101).

3.5 Diagnostik der CCSVI

3.5.1 Echo- Farb- Doppler (ECD)

3.5.1.1 Definition der Doppler- sonographischen Kriterien nach Zamboni

Die Diagnostik der CCSVI erfolgt primär mittels Echo- Farb- Doppler (ECD).

Ausgehend von den bisherigen Erkenntnissen über die physiologische venöse Drainage (78,102) aus dem Gehirn wurde ein Untersuchungsprotokoll, bestehend aus fünf Kriterien, entwickelt (102). Von diesen müssen mindestens zwei positiv sein, um die Diagnose einer CCSVI zu stellen. Diese Kriterien sind: (4,11).

- Reflux in den VvJI und/ oder VV
- Reflux in den tiefen Anteilen des intrakraniellen Venensystems
- Stenose der VJI
- Blockierte Drainage aus den zervikalen Venen
- Umkehrung der lageabhängigen Hämodynamik im zervikalen Venensystem

Bei der sonographischen Untersuchung des venösen Systems ist die Lage des Patienten von entscheidender Bedeutung, um die Drainagerichtung zu definieren. Somit erfolgt die Sonographie in einer Kopflagerung von 0° und 90° (11). Im Folgenden sollen die Kriterien für die Doppler Sonographie näher erläutert und dargestellt werden:

Reflux in den IJV und/ oder VV:

Die physiologische Fließrichtung der zervikalen Venen erfolgt unidirektional zum Herzen hin. Da die zervikalen Drainagewege aus dem Gehirn lageabhängig sind, kann auch in gesunden Probanden ein physiologischer Reflux beobachtet werden. Als Cut Off zur Unterscheidung von physiologischem zu pathologischem Reflux wurde eine Zeit von 0,88 sec vorgeschlagen (103).

Da die Fließgeschwindigkeit auch durch die Atmung beeinflusst wird, erfolgt die Messung in einer kurzen Apnoephase nach normaler Expiration (4).

Der Parameter ist als positiv für CCSVI zu werten, wenn ein Reflux $\geq 0,88$ sec in einer der VJI und/ oder der VV in einer Kopflagerung von 0° und 90° nachgewiesen wird (4).

Reflux in den tiefen Anteilen des intrakraniellen Venensystems

Das intrakranielle Venensystem wird mittels transkranieller, farbcodierter Duplexsonographie erfasst.

Der Schallkopf wird am temporalen Knochenfenster angesetzt und eine Eindringtiefe von circa 10 cm eingestellt. In dieser Position lässt sich laut Zamboni der echoluzente dritte Ventrikel darstellen, sowie einzelne oder alle drei Äste der tiefen cerebralen Venen (11).

- V. basalis Rosenthal: die erwartete Fließrichtung ist Richtung der V. magna cerebri Galen
- V. magna cerebri Galen: die erwartete Fließrichtung ist nach occipital zum Sinus rectus hin
- Vv. cerebri internaе: die erwartete Fließrichtung ist zur V. magna cerebri hin

Unterhalb des temporalen Fensters lassen sich der Sinus petrosus inferior, sowie der Sinus sphenoparietalis darstellen (4).

Das Kriterium ist als positiv im Sinne einer CCSVI zu werten, wenn ein Reflux $\geq 0,5$ sec in einer der tiefen cerebralen Venen und/oder in den Sinus durae matris nachweisbar ist (4).

Stenose der VJI

Im unteren Segment der VJI sind in den meisten Individuen Venenklappen darstellbar. Normalerweise sind diese Klappen geöffnet und schließen sich nur, wenn der zentrale Venendruck ansteigt (104).

Malformationen in diesen Klappen haben Störungen in der Hämodynamik zur Folge, die besonders während der Inspiration zu paradoxer funktionaler Obstruktion führen (11). Zur Diagnostik wird im Brightness- Mode eine Schnittbildsonographie durchgeführt.

Der Parameter ist positiv im Sinne einer CCSVI zu werten, wenn die planimetrische Ausmessung der Querschnittsfläche in horizontaler Lage $\leq 0,30$ cm² beträgt (87).

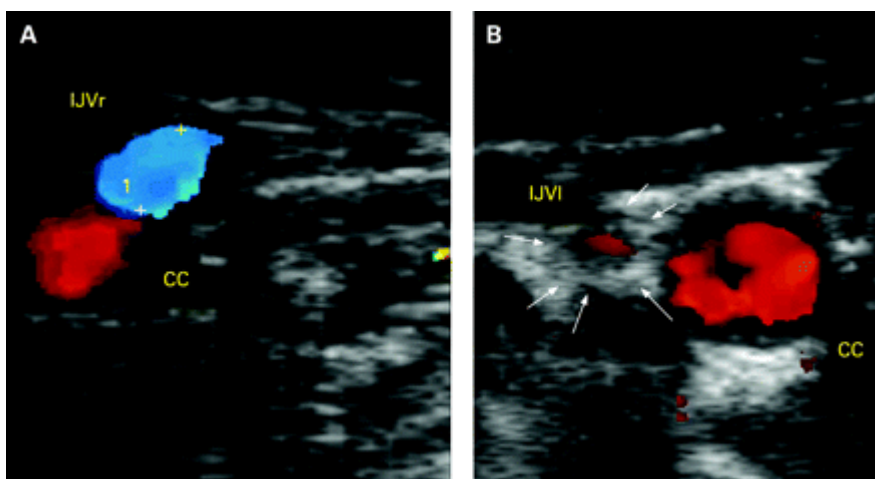


Abb. 5:(87)

A: rechte V. jugularis interna ohne Stenose

B: linke V. jugularis interna mit vermeintlicher Stenose

Blockierte Drainage aus den zervikalen Venen

Physiologisch kann es kurzzeitig durch sich verschiebende Druckverhältnisse bei Inspiration und Expiration zu einer Abflußblockade in den zervikalen Venen kommen.

Der Parameter ist positiv im Sinne einer CCSVI zu werten, wenn eine Auslöschung des Dopplersignals in den VvJI und/ oder den VV auch nach forcierter Inspiration nachweisbar ist. Betreffend der Lage des Patienten muss eine Auslöschung des Signals entweder bei 0° und 90° festgestellt werden, oder eine Auslöschung in der einen und ein Reflux in der anderen Position nachgewiesen werden (4).

Beim Nachweis der Stenose in den VJI muss beachtet werden, dass die Venen nicht durch den Schallkopf komprimiert werden und dass es beim Aufrichten des Körpers physiologisch zu einem Kollaps der VvJI kommt (105).

Umkehrung der lageabhängigen Hämodynamik im zervikalen Venensystem

Die Cross sectional area (CSA) ist in aufrechter Position bei Gesunden kleiner, als im Liegen(105).

Der Parameter ist als positiv im Sinne einer CCSVI zu werten, wenn nach Ausmessung im Sitzen und Liegen eine Umkehrung dieses Verhältnisses vorliegt (106).

3.5.1.2 Darstellung der Folgestudien

Der Vollständigkeit halber soll erwähnt werden, dass außer den im folgenden erwähnten Doppler sonographischen Studien eine weitere von Hojnacki et al vorliegt (10). Diese Studie verglich die unterschiedlichen diagnostischen Methoden zur Detektion einer CCSVI: Doppler-Sonographie, MR-Venographie, sowie selektiver Venographie. Da die Ergebnisdarstellung der Doppler Sonographie nicht nach den einzelnen Kriterien erfolgte und somit für diese Darstellung nicht konklusiv ist, werde ich erst im weiteren Verlauf auf diese Arbeit eingehen.

Tabelle 1: Darstellung der Folgestudien(1-9)

	Zamboni et al 2009	Zamboni et al 2009	Simka et al 2010	Krogias et al 2010	Mayer et al 2011	Baracchini et al 2011	Doepf et al 2010	Zivadinov et al 2011	Al-Omari et al 2010 2011
PATIENTEN									
Patientenzahl	109 MS	65 MS	70 MS	10 MS	20 MS	50 CIS	56 MS	289 MS	25 MS
Phänotyp	69 RRMS	35 RRMS	49 RRMS	2 RRMS	17 RRMS		41 RRMS	191 RRMS	21 RRMS
	31 SPMS	20 SPMS	16 SPMS	7 SPMS	3 SPMS		15 SPMS	80 SPMS	4 SPMS
	9 PPMS	10 SPMS	5 PPMS	1 PPMS				11 PPMS	
								6 NMO	
Geschlechter- verhältnis (w: m)	64: 45	35:30	48: 22	3: 7	13:7	35: 15	36: 20	221: 68	13:12
Alter (Median)	40 Jahre	41 Jahre	38,5 Jahre	42 Jahre	42,2 Jahre	33 Jahre	42 Jahre	48 Jahre	35,4 Jahre
Median EDSS	2	2,5	unbekannt	5,75	3	entfällt	2,7	3	unbekannt

Kontrollen	Zamboni et al 2009	Zamboni et al 2009	Simka et al 2010	Krogias et al 2010	Mayer et al 2011	Baracchini et al 2011	Doepf et al 2010	Zivadinov et al	Al-Omari et al 2010
Gesamtanzahl	60	235	Keine Kontrollgruppe	7	20	160	20	210	25
Verteilung	60 gesunde Probanden 32 w, 28 m Median Alter 37 J	60 gesunde Probanden		2 gesunde Probanden	20 gesunde Probanden 10 w, 10 m Median Alter 34,4 J	60 Patienten mit Transienter globaler Amnesie als positive Kontrolle 32w, 28 m Median Alter 63 J	20 gesunde Probanden Median Alter 41 J	163 gesunde Probanden(HC) 88w, 75m Median Alter 47 J	25 gesunde Probanden 13w, 12m Median Alter 34,3 J
	72 ältere gesunde Probanden 43w, 29 m Median Alter 58 J	82 ältere gesunde Probanden		2 Patienten mit TGA		50 gesunde Probanden als negative Kontrolle der pMS Patienten (HC1) 35w, 15m Median Alter 32,8 J		21 Patienten mit CIS 14w, 7m Median Alter 50 J	
	45 Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen 20w, 25m Median Alter 60 J	45 von neurodegenerativen oder neuro-immunologischen Erkrankungen betroffen		1 Patient mit Migräne		50 gesunde Probanden als negative Kontrolle für (HC2) Patienten 32w, 28m Median Alter 63,2 J		26 Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen 19w, 7m Median Alter 50 J	
	48 für Venographie einbestellte Patienten	48 für Venographie einbestellte Patienten		2 Patienten mit somatoformen Dysästhesien 2 w, 5 m Median Alter 40 J					

CCSVI	Zamboni et al 2009	Zamboni et al 2009	Simka et al 2010	Krogias et al 2010	Mayer et al 2011	Baracchini et al 2011	Doepf et al 2010	Zivadinov et al	Al-Omari et al
Reflux in VJ und/oder VV ≥ 0,88 sec	76 Patienten	46 Patienten	31 Patienten	1 Patient	0 Patienten	12 pMS	0 Patienten	130 MS	18 Patienten
	0 Kontrollen	0 Kontrollen		0 Kontrollen	0 Kontrollen	0 HC1	0 Kontrollen	33 HC	6 Kontrollen
						6 TGA		7 CIS	
Reflux in DCV ≥ 0,5 sec	55 Patienten	40 Patienten	Nicht durchgeführt	1 Patient	0 Patienten	0 pMS	1 Patienten	104 MS	
	0 Kontrollen	0 Kontrollen		0 Kontrollen	0 Kontrollen	0 HC1	0 Kontrollen	15 HC	Nicht durchgeführt
						0 TGA		6 CIS	
Stenose der VJI	30 Patienten	24 Patienten	61 Patienten ¹	0 Patienten	13 Patienten	0 HC2	0 Patienten	7 OND	
	1 Kontrollen	0 Kontrollen ²		0 Kontrollen ¹	16 Kontrollen ²	0 HC1	0 Kontrollen ¹	185 MS	
						1 TGA		63 HC	23 Patienten ¹
Fehlendes Dopplersignal	35 Patienten	34 Patienten	37 Patienten	3 Patienten	0 Patienten	0 HC2 ³	5 Patienten	12 OND	
	1 Kontrollen	1 Kontrolle		0 Kontrollen	2 Kontrollen	1 HC1	1 Kontrollen	30 MS	
						0 TGA		12 HC	0 Patienten
Umkehrung der lageabhängigen Hämodynamik im zervikalen Venensystem	61 Patienten	36 Patienten	28 Patienten	1 Patient	0 Patienten	0 HC2	4 Patienten	0 CIS	
	21 Kontrollen	25 Kontrollen		1 Kontrolle	0 Kontrollen*	3 HC1	3 Kontrollen	7 OND	
						6 TGA		33 MS	4 Patienten
						3 HC2		2 CIS	0 Kontrollen
								2 OND	

* Definition: Δ VCSA_{upright-supine} der VJI, positiver Wert gilt als Indikator zur Umkehrung der lageabhängigen Hämodynamik

Design der Studien:

Al- Omari et al, Krogias et al, Simka et al, Doepp et al, Mayer et al, Zivadinov et al (5-7,107-109):

Bereits von der einführenden Tabelle zum Vergleich der Doppler sonographischen Folgestudien lässt sich ableiten, dass diese nur eingeschränkt miteinander vergleichbar sind. Dies liegt zum einen im unterschiedlichem Studiendesign, andererseits in der unterschiedlichen Definition der CCSVI- Kriterien begründet. Im Folgenden werden die Folgestudien auf ihre Vergleichbarkeit hin untersucht.

Patientenkollektiv:

Die Größe des Patientenkollektivs beträgt mindestens 20 Patienten, lediglich Krogias et al beschreiben ein Kollektiv von nur 10 Patienten (6). Die häufigste Verlaufsform der MS ist die sogenannte RRMS (58). Dieses Faktum spiegelt sich in allen Folgestudien in Form einer erhöhten Anzahl von RRMS Patienten, im Vergleich zu anderen Verlaufsformen, wider.

Ebenfalls berücksichtigen fast alle Studien das vorherrschende w:m Verhältnis von 2:1 in Europa (1), nur Krogias et al (6) weisen ein Verhältnis zu Gunsten der männlichen Teilnehmer auf (3w: 7m).

Bezüglich des Alters und des EDSS sind die Studien vergleichbar. Zivandinov et al haben in ihrem Patientenkollektiv, zusätzlich zu den Erwachsenen Probanden, 10 Kinder mit medianem Alter von 16 Jahren aufgenommen (108). Lediglich bei Simka et al (110) und Al- Omari et al (109) gibt es keine Angaben zur Erkrankungsschwere gemessen am EDSS.

Kontrollgruppen:

Auffallend ist zunächst, dass Simka et al in ihrer Studie keine Kontrollgruppe untersucht haben (110). Dies entspricht einem inadäquaten Studiendesign und lässt nur eingeschränkt Schlussfolgerungen aus den generierten Ergebnissen zu.

Andere Studien haben die Kontrollgruppe bezüglich des Alters, der Geschlechterverteilung und der Anzahl an die Patienten angepasst.

Bei den Kontrollpersonen handelt es sich vorwiegend um gesunde Probanden. Krogias et al haben, um einen Vergleich mit anderen neurologischen Erkrankungen zu generieren, Patienten mit transient globaler Amnesie (TGA), Migräne, sowie somatoformen Dysästhesien untersucht (6).

Zivadinov et al untersuchten ebenfalls Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen in der Kontrollgruppe, sowie Patienten mit CIS (108).

Zamboni et al (87,102)

Patientenkollektiv:

Zamboni et al haben in beiden durchgeführten Studien eine adäquate Populationsgröße gewählt, die sowohl das mittlere Erkrankungsalter, als auch das in Europa vorliegende Geschlechterverhältnis widerspiegelt. Medianes Alter und EDSS sind gut mit denen der Folgestudien vergleichbar.

Kontrollgruppen:

Einerseits wurde die Kontrollgruppe bezüglich des Alters, der Geschlechterverteilung und der Anzahl in Anlehnung an die Studienpopulation mit gesunden Probanden gematcht.

Andererseits haben die Autoren weitere Kontrollgruppen generiert, die aus der Tabelle zu entnehmen sind.

Baracchini et al (107):

Patientenkollektiv:

Die Studie von Baracchini et al ist generell separat zu betrachten, da sie Patienten mit einem CIS beschreibt. Die Definition eines CIS ist unter Punkt 2.3.2 angegeben.

Die Autoren haben eine adäquate Populationsgröße gewählt, die sowohl das mittlere Erkrankungsalter, als auch das in Europa vorliegende Geschlechterverhältnis widerspiegelt.

Kontrollgruppen:

Die Autoren haben folgende Kontrollgruppen generiert:

- Gesunde Patienten, die dem Alter und der Geschlechterverteilung entsprechend angepasst wurden; diese Gruppe diente als negative Kontrolle für die Patienten mit einem CIS
- Patienten mit einer TGA, da diese mit venösen Abflussstörungen assoziiert sei; diese Gruppe fungierte als positive Kontrolle, da Abweichungen in der venösen Anatomie und Physiologie erwartet wurden

- Gesunde Patienten, die dem Alter und der Geschlechterverteilung entsprechend gematcht wurden; diese Gruppe diente als negative Kontrolle für die Patienten mit einer TGA

Tabelle 2: Vergleich der CCSVI Ergebnisse von Zamboni et al (87,102) mit den Folgestudien (5-7, 107-109)

CCSVI Ergebnisse:				
Parameter	MS Folgestudien	Kontrollen Folgestudien	MS Zamboni et al	Kontrollen Zamboni et al
Populationsgröße	470	282 ¹	174	412
CCSVI				
Reflux in den VJI und/ oder VV	170	50	122	0
Reflux in tiefen Anteilen des intrakraniellen Venensystems	106 ²	28	95	0
Stenose der VJI	84 ³	0 ³	30 ³	1 ³
	198 ⁴	103 ⁴	24 ⁴	0 ⁴
Blockierte Drainage aus den zervikalen Venen	75	22	69	2
Umkehrung der lageabhängigen Hämodynamik im zervikalen Venensystem	70	19	97	46
1= CAVE! Simka et al haben in ihrer Studie keine Kontrollgruppe untersucht				
2= dieser Parameter wurde bei Simka et al und el Omari et al nicht bestimmt				
3 = Definition: Stenose $\geq 50\%$				
4 = Definition: $\Delta VCSA \leq 0,30 \text{ cm}^2$				

In dieser Aufstellung, die lediglich die Ergebnisse der einzelnen CCSVI Parameter berücksichtigt, wird besonders bei der Betrachtung der Kontrollen deutlich, dass bei Zamboni die Spezifität und Sensitivität der Methodik eine höhere ist, als in den Folgestudien. In der ersten Doppler sonographischen Studie von Zamboni et al lag die Sensitivität bei durchschnittlich 93,6%, die Spezifität bei 75,2% (102). In der Folgestudie von Zamboni et al erreichte er sogar eine Sensitivität und Spezifität von 100% (87).

Keine der Folgestudien hat diese Ergebnisse reproduzieren können.

So zeigte sich in der ersten Folgestudie von Krogias et al lediglich eine Sensitivität von 20% (6). Noch bedeutender ist allerdings die Tatsache, dass in dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollen und MS Patienten bezüglich der Erfüllung von CCSVI Kriterien vorlag. Während diese Autorengruppe bei zwei Patienten eine CCSVI im Sinne des Protokolls diagnostizieren konnte (87), hat die Gruppe um Doepp bei keiner der untersuchten Personen zwei oder mehr Kriterien der CCSVI nachweisen können (5). Um diese Ergebnisse weiter zu validieren, haben Doepp et al weitere Faktoren untersucht, die weiteren Aufschluss über die vorherrschende Hämodynamik geben können. Dabei zeigten sich für Kontrollen und MS Erkrankte fast identische Ergebnisse bezüglich des Gefäßdurchmessers und Volumenflusses in den VvJI und VV. Auch die Blutflussgeschwindigkeit in den intrakraniellen Venen und Sinus war in beiden Gruppen gleich (5). Der Abfluss über die VvJI, der bei einer vorliegenden CCSVI laut Zamboni et al vermindert sein müsste (87), war in dieser Studie sogar signifikant erhöht (5).

Betrachtet man die Studie von Mayer et al, so zeichnet sich diese besonders durch ihre dreifache Verblindung in Bezug auf sonographische Untersuchung, Befundung und statistische Auswertung aus (7). Als signifikantestes Ergebnis dieser Autorengruppe ist sicher die Stenose der VJI zu werten, die bei 13 MS Patienten, allerdings auch bei 16 Kontrollpersonen dargestellt werden konnte (7).

Auch Zivadinov et al konnten für das Vorliegen einer CCSVI lediglich eine Sensitivität von 62,5% und eine Spezifität von 74,5% erreichen (111).

Wengleich die Studie von Simka et al in die Tabelle zum Vergleich der Folgestudien mit denen von Zamboni et al inkludiert wurde, fällt eine Beurteilung der Ergebnisse schwer, zum einen, da keine Kontrollgruppe untersucht wurde und zum anderen, weil auf Grund von inadäquater Ausstattung und Untersucherausbildung, statt der fünf beschriebenen Kriterien nur vier untersucht

worden sind (110). Ähnlich verhält es sich mit der Studie von Al- Omari et al (109). Zwar hat diese Gruppe eine der Versuchsgruppe entsprechende Kontrollgruppe generiert, allerdings wurden auch hier nur vier der fünf Kriterien bestimmt. Erstaunlich ist allerdings, dass trotzdem bei 84% der Patienten und 0% der Kontrollen mindestens zwei Kriterien im Sinne einer CCSVI positiv waren (109). Eine große Limitation neben der fehlenden Kontrollgruppe ist die fehlende Verblindung der Studie. Vor diesem Hintergrund müssen die Ergebnisse kritisch bewertet werden.

Die Vergleichbarkeit ist durch das unterschiedliche Studiendesign und vor allem die unterschiedliche Definition des Kriteriums der „Stenose der VJI“ eingeschränkt. Trotzdem lässt sich bei Betrachtung der Folgestudien im Vergleich zu denen von Zamboni et al feststellen, dass in den Folgestudien einerseits eine weit geringere Anzahl an MS Patienten eine CCSVI im Sinne des Protokolls aufweisen, andererseits eine weit größere Anzahl der Kontrollpersonen Kriterien der CCSVI erfüllt.

Tabelle 3: Aufstellung der Merkmalsausprägung bei Kontrollpersonen (3-7,9)

Aufstellung über die Merkmalsausprägung bei Kontrollpersonen

Parameter	Patienten mit CIS	Patienten mit OND	Gesunde
Populationsgröße	71	81	330
Reflux in den VJI und/ oder VV	19	10	39
Reflux in tiefen Anteilen des intrakraniellen Venensystems	6	7	15
Stenose der VJI	8 ¹	1 ¹	16 ¹
	12 ²	12 ²	63 ²
Blockierte Drainage aus den zervikalen Venen	3	7	16
Umkehrung der lageabhängigen Hämodynamik im zervikalen Venensystem	10	9	20

1 = Definition: Stenose $\geq 50\%$ oder Δ VCSA $\leq 0,30\text{cm}$ Baracchini,C et al 2011

2 = Definition: Δ VCSA $\leq 0,30\text{cm}$ 2 Mayer,C.A. und Zivadinov,R. et al 2011

Die Studien von Zamboni et al konnten zu dieser Aufstellung nicht herangezogen werden, da keine konkreten Angaben darüber gemacht werden, welche der Kontrollpersonen positiv für ein bestimmtes Kriterium war (87,102).

Betrachtet man die verschiedenen Kontrollgruppen vor allem im Vergleich von Gesunden zu neurologisch erkrankten Personen, so ist kein signifikanter Unterschied erkennbar. Somit scheint die CCSVI kein Konzept zu sein, das bei anderen neurologischen Erkrankungen im Vergleich zu Gesunden eine Rolle spielt. Einzig bei Patienten mit CIS suggestiv für MS konnten mehr CCSVI Kriterien nachgewiesen werden, wobei lediglich 8 von 50 Patienten (=16%) mehr als ein Kriterium aufwiesen.

Diese Patienten unterzogen sich anschließend einer selektiven Venographie. Allerdings konnte dort nur bei einem Patienten eine Auffälligkeit im Sinne einer

Hypoplasie der rechten VJI nachgewiesen werden (107). Diese Daten sprechen nicht für eine ätiologische Rolle einer CCSVI im Rahmen der MS Entstehung.

3.5.2 MR- Venographie

3.5.2.1 Einführung

Wie bereits einführend in diesem Kapitel erwähnt, zeigt das venöse System im ZNS eine hohe anatomische interindividuelle Variabilität. Weiters ist die venöse Drainage aus dem Gehirn von vielen äußeren Faktoren, wie zum Beispiel der Atmung, abhängig (83). Somit können Magnetresonanztomographie- (MRT) Aufnahmen, laut Wattjes, immer nur eine Momentaufnahme darstellen (9). Diese Untersuchung ist im Vergleich zur Doppler Sonographie jedoch nicht abhängig vom Untersucher, weist eine hohe Sensitivität auf und ist, so kein Kontrastmittel verabreicht wird, nicht invasiv (112).

Da für die Darstellung und Untersuchung der CCSVI noch kein MR Venographie Protokoll etabliert ist, haben sich die Autoren der Studien aus der Literatur und klinischer Praxis bedient, um ein in ihren Augen adäquates Protokoll zu generieren. Im Folgenden soll nun kurz auf die verwendeten MR Aufnahmen eingegangen werden.

In einem Versuch an sedierten Hunden hat man den Blutfluss in Arterien und Venen gleichzeitig via invasiver Ultraschalldiagnostik und Phasenkontrast MR gemessen. Vor allem in tief gelegenen Gefäßen war die Vergleichbarkeit der Ergebnisse gegeben. Daraus schlossen die Autoren, dass die Methode der Phasenkontrast Venographie beim Menschen vor allem in tief liegenden, wenig der Bewegung ausgesetzten Gefäßen, geeignet sei (113). Eine Studie am Menschen hat das venöse System des ZNS untersucht und eine gute Reliabilität, Darstellbarkeit und Beurteilbarkeit der Ergebnisse, trotz hoher interindividueller anatomischer Unterschiede, festgestellt (114). Allerdings haben Phasenkontrastdarstellungen eine eher schlechte Auflösung und erhöhte Anfälligkeit für pulsatile Flussartefakte.

„Time of Flight“ (TOF) Darstellungen sind nicht invasiv und eignen sich zur Darstellung von Gefäßen, die keinen weiteren Bewegungen ausgesetzt sind, wie zum Beispiel Hirngefäße. Diese Darstellung ist zwei- und dreidimensional möglich.

Eine dreidimensionale Darstellung hat den Vorteil, dass die Gefäßareale, die von Interesse sind, lückenloser dargestellt werden können.

Eine Studie von Uchino et al konnte feststellen, dass 3D TOF MRT dazu geeignet sei, einen venösen retrograden Fluss in die Sinus der Dura darzustellen (115). In den letzten Jahren konnte das Verfahren durch eine Verbesserung des „Signal zu Rausch- Verhältnisses“ und einer besseren Kontrastierung zwischen Gefäß und umliegendem Gewebe optimiert werden.

Mit einer „Time resolved imaging of contrast kinetics“ (TRICKS) Aufnahme kann mit Hilfe von Kontrastmittel eine dreidimensionale Gefäßdarstellung erreicht werden.

Der Vollständigkeit halber soll auch kurz die „Fluid attenuated inversion recovery“ (FLAIR) vorgestellt werden, da sie additiv in zwei Studien durchgeführt wurde(8,9). Als FLAIR bezeichnet man T2 gewichtete Aufnahmen mit unterdrücktem Liquorsignal. Es ermöglicht die Differenzierung von freier und gewebsgebundener Flüssigkeit.

3.5.2.2 Darstellung der Folgestudien

In der folgenden Tabelle werden die Studien kurz vergleichend vorgestellt.

Tabelle 4: MR- Venographie (10-13)

MR- Venographie				
Parameter	Wattjes et al 2011	Sundström et al 2010	Zivadinov et al 2011	Hojnacki et al 2010
Patienten				
Patientenzahl	20	21	10	10
Phänotyp	19 RRMS 1 PPMS	21 RRMS	10 RRMS	10 RRMS
Geschlechter-verhältnis (w:m)	15:5	13:8	6:4	7:3
Alter Median	35,1 J	31,0 J	35,4 J	36,4 J
EDSS Median	2,25	2	2,5	2,5
Kontrollen				
Patientenzahl	20	20	6	7
Phänotyp	gesunde Probanden	gesunde Probanden	gesunde Probanden	gesunde Probanden
Geschlechter-verhältnis (w:m)	15:5	8:12	4:2	unbekannt
Alter Median	34,5 J	31,0 J	34,5 J	unbekannt
MR-Aufnahmen	1) Axiale 2D T1 und T2 gewichtete Fast Spin Echo Sequenz	1) Axiale 2D T1 und T2 gewichtete Fast Spin Echo Sequenz	1) 2D Time of Flight Venographie	1) 2D Time of Flight Venographie (TOF)
	2) 3D FLAIR	2) FLAIR	2) 3D time resolved imaging of contrast kinetics	2) 3D time resolved imaging of contrast kinetics (TRICKS)
	3) 3D Phasenkontrast-Angiographie	3) 2D Phasenkontrast MRT		
	4) 3D Multiphasen kontrastverstärkte MR Angiographie	3) 3D kontrastverstärkte MR- Angiographie		

	Wattjes et al	Sundström et al	Zivadinov et al	Hojnacki et al
Beurteilte Gefäße	-VvJI	- zerebrale Gefäße zur Berechnung der totalen cerebralen Blutflusses	- VvJI	- VvJI
	-Vv. jugulares externae	VvJI		- VV
	-Sinus sagitalis superior			- zervikale Venen: Venen der Thyroidea, Vv. jugulares externae, tiefe zervikale Venen
	- Sinus sagitalis inferior			
	- Sinus rectus			
	-Sinus transversus			
	-Sinus sigmoideus			
	-V. cerebri magna			
	-Vv. cerebri internae			
Beurteilungs-kriterien	-keine venösen Anomalien: keine Stenosen und keine alternativen Drainagewege	- Definition einer Stenose unbekannt	-Beurteilung der VJI Morphe durch Einteilung in : keinen Blutfluß, punktförmiger Blutfluß, abgeflachter, halbmond-förmiger, oder ellipsoider Blutfluß	-Beurteilung der VJI Morphe durch Einteilung in : keinen Blutfluß, punktförmiger Blutfluß, abgeflachter, halbmond-förmiger, oder ellipsoider Blutfluß
	- mögliche venöse Anomalie: extra- und/oder intrakranielle venöse Stenose ohne alternative Drainage	- zusätzlich Bestimmung von total cerebral bloodflow, total VJI flow, und dem Quotienten der beiden Werte	als pathologisch galten abwesender und punktförmiger Blutfluss	als pathologisch galten abwesender und punkt-förmiger Blutfluss
	- wahrscheinliche venöse Anomalie: extra- und/oder intrakranielle venöse Stenose mit alternativer Drainage			-Beurteilung des VV-Blutflusses: sichtbarer oder nicht sichtbarer Blutfluss
				-Diameterbestimmung zervikaler Venen zur Detektion von Dilatationen ¹

Ergebnisse					
	Wattjes et al	Sundström et al	Zivadinov et al	Hojnacki et al	
Intrakranielle Stenose ²	4 MS Patienten 1 Kontrolle				
Stenose der VvJI	8 MS Patienten 7 Kontrollen	3 MS Patienten ³			
Verminderter Blutfluss in VvJI			2D TOF:	2D TOF:	
			Baseline		
			4 MS Patienten 1 Kontrolle	4 MS Patienten 1 Kontrolle	1
			Follow up:		
			7 MS Patienten 1 Kontrolle	1	
			TRICKS:	3D TRICKS	
			Baseline:		
			5 MS Patienten 1 Kontrolle	5 MS Patienten 1 Kontrolle	1
			Follow up:		
			9 MS Patienten 2 Kontrollen	2	
Stenose der VvJE	2 MS Patienten 0 Kontrollen				
Stenose der VV	Nicht untersucht				
Alternative Drainage	6 MS Patienten				
	5 Kontrollen				
Nicht detektierbarer Blutfluss	4 MS Patienten				
	3 Kontrollen				
Totaler cerebraler Blutfluss (ml/ min)		723 : MS Patienten			
		813 : Kontrollen			
Totaler Blutfluss in VvJI (ml/ min)		518: MS Patienten			
		565: Kontrollen			
Quotient (%)		0,7: MS Patienten			
		0,7: Kontrollen			

¹ = Dilatation definiert als ≥ 5 mm im gesamten Gefäßverlauf Oder ≥ 7 mm im unteren Segment der V. jugularis externa
² = intrakranielle Stenose in Bezug auf Sinus sagitalis superior, Sinus sagitalis inferior, Sinus rectus, Sinus transversus, Sinus sigmoideus, V. cerebri magna, Vv. cerebri internaee
³= um die Kontrollpersonen nicht mit Kontrastmittel zu belasten wurde bei der Kontrollgruppe lediglich ein 2D Phasenkontrast MR durchgeführt

Studiendesign:

Patientenkollektiv:

Die Populationsgröße ist bei Wattjes und Sundström (8,9) et al mit 20 Probanden adäquat gewählt. Zivadinov und Hojnacki et al beschränken sich auf 10 Probanden (10,108).

Alle Studien halten sich an die europäischen Gegebenheiten, dass MS bei Frauen häufiger vorkommt (1) und die RRMS den häufigsten Phänotyp darstellt (58). Im Hinblick auf das mediane Alter und den medianen EDSS weisen die Studie eine gute Vergleichbarkeit auf.

Kontrollgruppen:

Alle Gruppen haben gesunde Probanden als Kontrollgruppen verwendet, wobei nur Sundström und Wattjes hierfür dieselbe Anzahl von Probanden wählten (8,9). Bezüglich des Geschlechterverhältnisses fällt vor allem die Studie von Sundström et al aus dem Rahmen, da die Verteilung von Frauen zu Männern genau umgekehrt zur MS- Gruppe ist (8). Zivadinovs und Hojnackis Kontrollgruppen sind jeweils kleiner als die Patientenpopulation (10,108).

Betrachtet man das mediane Alter aller Studien, sind diese sowohl mit der jeweiligen Patientengruppe, als auch untereinander, gut vergleichbar.

Ergebnisse:

Die Beurteilung der Ergebnisse wird durch folgende Faktoren erschwert: zum einen unterscheiden sich die Untersuchungsprotokolle und Schwerpunkte der Studien sehr voneinander. Dies betrifft nicht nur die Untersuchungspulssequenzen, sondern auch die Schichtdicken der Bilder. Außerdem wurden die Studien in unterschiedlicher Verblindung durchgeführt. Da die Berücksichtigung all dieser Faktoren nur schwer miteinander in Einklang zu bringen ist, werden die Ergebnisse hier nacheinander vorgestellt. In der abschließenden Diskussion unter Punkt 5 soll dann sowohl der Wert der MR-Venographie, im Hinblick auf die Diagnostik einer CCSVI näher beleuchtet werden, als auch eine Evaluierung der Ergebnisse erfolgen.

Wattjes et al (9)

Die Autoren dieser Studie haben sich bei der Etablierung ihres MR-Venographieprotokolls an dem der Doppler Sonographie orientiert, um eine Vergleichbarkeit der Methoden zu untersuchen.

So wurden intra- und extrakranielle Venen auf Stenosen und Okklusionen und auf alternative Drainagewege hin untersucht. Aus den gewonnenen Ergebnissen haben die Autoren die Probanden in drei Gruppen eingeteilt:

- keine venösen Anomalien: keine Stenosen und keine alternativen Drainagewege
(10 Patienten: 12 Kontrollen)
- mögliche venöse Anomalie: extra- und/oder intrakranielle venöse Stenose ohne alternative Drainage
(4 Patienten: 3 Kontrollen)
- wahrscheinliche venöse Anomalie: extra- und/oder intrakranielle venöse Stenose mit kompensatorischer Kollateraldrainage
(6 Patienten: 5 Kontrollen)

Bei zwei Probanden, einem MS Patient und einer Kontrollperson, konnte in der entsprechenden MR- Sequenz kein Blutfluss detektiert werden; die Venen waren allerdings sichtbar.

In insgesamt sieben Venen konnte in ihrem Verlauf abschnittsweise kein Blutfluss detektiert werden. Auch hier liegt eine gleiche Verteilung zwischen MS Patienten und Kontrollpersonen vor.

Bei keinem Probanden wurde ein Reflux beobachtet.

Insgesamt fällt in der Betrachtung der Ergebnisse auf, dass die Verteilung der beobachteten Merkmale sowohl in der Versuchs-, als auch in der Kontrollgruppe, gleichmäßig vorliegt.

Sundström et al (8):

Da man die Kontrollgruppe nicht mit Kontrastmittel belasten wollte, hat man sich vor allem auf Phasenkontrastaufnahmen und mögliche Parameter, die daraus zu entnehmen sind, gestützt. So wurden der totale cerebrale Blutfluss, der Blutfluss der VvJI, sowie der Quotient dieser beiden Werte ermittelt. Patienten- und Kontrollgruppe zeigten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf diese Parameter.

In der Patientengruppe wurden zusätzlich kontrastmittelgestützte Aufnahmen gemacht, um die Anatomie der VvJI darzustellen. Das Azygos- System wurde nicht untersucht, da es sich in Vorversuchen als zu unzuverlässig darstellbar zeigte.

Lediglich bei 14,2 % der Patienten konnte eine Stenose detektiert werden. Wie eine Stenose definiert war, ist unbekannt. Diese waren alle im mittleren Abschnitt der VJI lokalisiert und wiesen korrespondierend verminderten Blutfluss an diesen Gefäßen auf.

Zivadinov et al (108):

Diese Autoren haben eine Studie zum Vergleich verschiedener diagnostischer Methoden durchgeführt. Die Patienten stammen aus der Population der ersten Studie zur interventionellen Therapie von Zamboni et al(11). Die MRT- Aufnahmen der VvJI wurden vor der Venendilatation und sechs Monate danach durchgeführt. Als Anomalie des Blutflusses wurde das Fehlen sowie punktförmiger Blutfluss definiert. Während die Fallzahlen für die Kontrollen weitestgehend konstant blieben, ist zu bemerken, dass sowohl in der TOF-, als auch in der TRICKS-Darstellung, die Anomalien der VvJI bei MS- Patienten sechs Monate post Intervention, an Häufigkeit zugenommen haben.

Hojnacki et al (10):

Das Protokoll dieser Autorengruppe orientiert sich an dem vorangehenden von Zivadinov et al(108). Auch diese Studie wurde zum Vergleich der verschiedenen diagnostischen Methoden durchgeführt. Die MR- Aufnahmen wurden einmal durchgeführt. Ein Befund wurde als „anomal“ erhoben, wenn kein, oder punktförmiger Blutfluss detektierbar war. Dieses war bei vier MS Patienten in der TOF, bei fünf Patienten in der TRICKS Aufnahme der Fall. Bei den Kontrollen konnte jeweils ein „anomaler“ Befund erhoben werden.

3.5.3 Minimal invasive Venographie

3.5.3.1 Einführung

Vorraussetzung für die Durchführung einer selektiven Venographie ist das Erfüllen von mindestens zwei Doppler sonographischen Kriterien im Sinne einer CCSVI (11). Das Originalprotokoll wurde von Zamboni im Rahmen der ersten endovaskulären Studie generiert und wird im Folgenden kurz vorgestellt (11): Es wurde ein 90cm langer, 5 French breiter Katheter bevorzugt über die V. femoralis sinistra eingeführt. Zu den untersuchten Gefäßen gehören die Lumbalvenen, die V. renalis sinistra, die V. azygos und die Vv. jugulares internae. Vorteile der Venographie liegen einerseits im Gewinn weiterer anatomischer

Erkenntnisse, andererseits in der sofortigen Möglichkeit einer therapeutischen Intervention (86).

Zunächst wurde der Katheter über die V. cava inferior in die V. cava superior geführt, wo eine Venendruckmessung durchgeführt wurde.

Nach Vorschub in die V. azygos erfolgte eine retrograde Kontrastmittelinjektion, um einen eventuellen Reflux darzustellen.

Am Übergang von der V. azygos in die V. hemiazygos wurde erneut der Venendruck gemessen. Dort fertigte man auch eine digitale Subtraktionsangiographie in rechts posterior oblique Projektion, sowie eine erneute Kontrastmittelflußdarstellung an.

Nach Vorschub in die VJI führten die Untersucher eine Phlebographie mit Kontrastmittel in anteroposteriorer Projektion durch.

In MS Patienten hat man dabei in dieser Studie selten isolierte Stenosen in den Drainagewegen gefunden, sondern meist ein kombiniertes Vorkommen.

Die verschiedenen Muster haben Zamboni et al in vier Gruppen eingeteilt und in Zusammenhang mit der Verlaufsform der MS gebracht. Die Definitionen und Häufigkeitsangaben beziehen sich auf die bereits erwähnte Studie (11):

- Typ A: Häufigkeit 30%
zeigt signifikante Stenosen (Lumenreduktion um 50%) in den proximalen Anteilen der V. azygos oder einer der beiden VvJI, die kontralaterale VJI wirkt kompensatorisch vor allem bei RRMS und SPMS Patienten
- Typ B: Häufigkeit 38 %
zeigt signifikante Stenosen beider VvJI und der proximalen V. azygos vor allem bei RRMS und SPMS Patienten
- Typ C: Häufigkeit 14%
zeigt bilaterale Stenosen der VJI und ein normales Azygos System vor allem bei RRMS und SPMS Patienten
- Typ D: Häufigkeit 18%
zeigt multiple Veränderungen im Azygos und Lumbalvenen System, eine zusätzliche VJI Stenose ist möglich, aber nicht obligat vor allem bei PPMS Patienten

3.5.3.2 Darstellung der Folgestudien(10,107,116):

Tabelle 5: Invasive Venographie ohne Intervention (10, 107, 116)

Invasive Venographie ohne Intervention			
Parameter	Yamout et al 2011	Baracchini et al 2011	Hojnacki et al 2010
Patienten			
Patientenzahl	42	50	10
Phänotyp	11 CIS	50 CIS	10 RRMS
	18 RRMS (≤ 5 Jahre)		
	13 RRMS (≥ 5 Jahre)		
Geschlechterverhältnis (w:m)	27:15:00	35:15:00	07:03
Alter Median	37,2 J	33,0 J	36,4 J
EDSS Median	1,48 ¹	entfällt	2,5
Kontrollen			
Patientenzahl	keine Kontrollgruppe	³	³
Indikation	unbekannt	Erfüllung von mindestens zwei Doppler sonographischer Kriterien im Sinne einer CCSVI, bzw ausdrücklicher Patientenwunsch,hier insgesamt 10/50 Patienten	Erfüllung von mindestens zwei Doppler sonographischer Kriterien im Sinne einer CCSVI
gewählter Zugang	V. femoralis dexter	unbekannt	V. femoralis sinister
untersuchte Gefäße	- VvJI	- Lumbalvenen	- Lumbalvenen
	- V. azygos	- paravertebraler Venenplexus	- V. renalis sin.
		- V. renalis sin.	- V. azygos
		- V. cava superior et inferior	- VvJI
		- V. azygos	
	- VvJI		

Ergebnisse			
VvJI			
unauffällige Venographie	23 Patienten	17 Venen	4 Venen
Hypoplasie		1 Vene	
Zirkumferente Stenose (Annulus)	1 CIS Patient 18 RRMS Patienten ²		10 Venen
Septum-/ Klappen- malformation			6 Venen
Twisting			
V. azygos			
unauffällige Venographie	42 Patienten		4 Venen
Hypoplasie			

Studiendesign:

Die Studien von Baracchini et al und Hojnacki et al wurden bereits im Rahmen der Doppler Sonographie unter Punkt 3.5.1.2 dargestellt. Es sei an dieser Stelle nur erwähnt, dass es in diesen Studien zwar Kontrollgruppen gab, eine selektive Venographie allerdings nur bei Auftreten von mindestens zwei positiven Doppler sonographischen Kriterien im Sinne einer CCSVI, oder bei ausdrücklichem Wunsch eines Patienten durchgeführt wurde (10,107).

Patientenkollektiv Yamout et al (116):

Die Populationsgröße ist adäquat gewählt und unterscheidet Patienten mit einem CIS von Patienten mit RRMS. Die RRMS Patienten werden zusätzlich nach Krankheitsdauer in eine Gruppe unter fünf Jahre und eine Gruppe über fünf Jahre Erkrankungsdauer eingeteilt. Das Geschlechterverhältnis entspricht der üblichen Verteilung in Europa und der Altersmedian korreliert gut mit den anderen Studien. Um keinen Menschen dem nicht begründbaren Risiko einer invasiven Venographie auszusetzen, wurde keine Kontrollgruppe generiert.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden in diesen Folgestudien 61 Patienten einer Venographie unterzogen. Ein Patient aus der Gruppe von Baracchini et al fiel aus der Studie, da die Venographie wegen supraventrikulärer Tachykardie abgebrochen werden musste (107). In Bezug auf die VvJI zeigten 31 Patienten eine unauffällige

Venographie. Bei 30 Patienten konnten Anomalien festgestellt werden, wobei es sich vor allem um Stenosen handelte. Allerdings muss beachtet werden, dass eine Stenose nicht in jedem Protokoll gleich definiert wurde. Besonders Yamout et al haben Wert darauf gelegt, möglichst keine falsch positiven Ergebnisse zu generieren und haben zur Definition mehrere Kriterien herangezogen: $\geq 50\%$ Stenose UND verzögerte Kontrastmittelentleerung aus dem Gefäß UND Fehlen von Klappensegeln (116).

Bezüglich der V. azygos sind bei Baracchini et al keine Ergebnisse bekannt (107), daher reduziert sich die Patientenzahl auf 52 Patienten. Davon zeigten 46 Patienten eine unauffällige Venographie, bei sechs Patienten konnten Anomalien festgestellt werden (10,116).

3.6 Therapie

3.6.1 Vorstellung der publizierten Studien zur Therapie der CCSVI

Als therapeutische Maßnahmen wurde bislang in vier Studien perkutane transluminale Angioplastien (PTA), sowie Implantationen von Stents vorgenommen (11,117-119).

In folgender Tabelle werden die Studien einführend verglichen, im Weiteren folgt dann eine ausführliche Darstellung des Prozedere und des Outcome der Interventionen.

Tabelle 6: Invasive Venographie mit Intervention (2,14-16)

Invasive Venographie mit Intervention

	Zamboni et al 2009	Ludyga et al 2010	Malagoni et al 2010	Petrov et al 2011
Patienten				
Patientenzahl	65	342	31	461
Phänotyp	35 RRMS	unbekannt	13 RRMS	169 RRMS
	20 SPMS		10 SPMS	175 SPMS
	10 PPMS		8 PPMS	117 PPMS
Geschlechterverhältnis (w: m)	35:30	202:140	15:16	261:200
Alter Median	41,7 Jahre	43,0 Jahre	46,2 Jahre	45,5 Jahre
EDSS Median	3	6	3,8	5,2
Venographie				
Zugang zur Venographie	V. femoralis sinister	V. femoralis dexter	V. femoralis sinister	V. femoralis dexter
Indikationsstellung zur Intervention	Interventionen nur in VvJI und V. azygos, wenn Lumenreduktion von $\geq 50\%$ vorlag	Interventionen, wenn pathologischer venöser Ausstrom beobachtet wurde (Grad 1-4)	Interventionen nur in VvJI und V. azygos, wenn Lumenreduktion von $\geq 50\%$ vorlag	Interventionen nur in VvJI und V. azygos, wenn Lumenreduktion von $\geq 50\%$ vorlag
PTA				
Re VJI	52 Patienten	66 Patienten	24 Patienten	379 Patienten
Li VJI	62 Patienten	102 Patienten	24 Patienten	394 Patienten
V. azygos	61 Patienten	19 Patienten	28 Patienten	239 Patienten
V. brachiocephalica		8 Patienten		
Stentimplantationen	1 Patient nach erfolgloser PTA	1 Stent: 124 Patienten 2 Stents: 22 Patienten 3 Stents: 1 Patient	keine durchgeführt	98 Stentimplantationen, deren Lokalisation unbekannt sind
Prophylaktische Medikation	niedermolekulares Heparin für 3 Wochen postinterventionell	Interinterventionell: 2500 U unfraktioniertes Heparin	niedermolekulares Heparin für 3 Wochen postinterventionell	-Präinterventionell: 0,3ml niedermolekulares Heparin s.c., 100mg Aspirin
		-nach Stentimplantation: niedermolekulares Heparin für 7 Tage+ 300 mg/d		-direkt postinterventionell: 24 h Heparin i.v. mit Zielwert einer aPTT:50-70 sec
		dann 75mg/d Clopidogrel für 2 Monate+ 150 mg/d Aspirin nach PTA oder Venographie niedermolekulares Heparin für 7 Tage		-postinterventionell: 100mg/d Aspirin, 75 oder 150 mg Dabigatran für drei Monate nach PTA, bzw. sechs Monate nach Stentimplantation

Zamboni et al (11):

Zamboni et al waren 2009 in ihrer Studie die ersten, die aus der Diagnose der CCSVI therapeutische Konsequenzen daraus gezogen haben (11). In einer prospektiven, offenen Studie wurden 65 Patienten einer selektiven Venographie unterzogen.

Die Venographie wurde tagesklinisch in Lokalanästhesie durchgeführt.

Eine PTA wurde durchgeführt bei Stenosen in der V. azygos, sowie den VvJI, bei einer Lumenreduktion $\geq 50\%$.

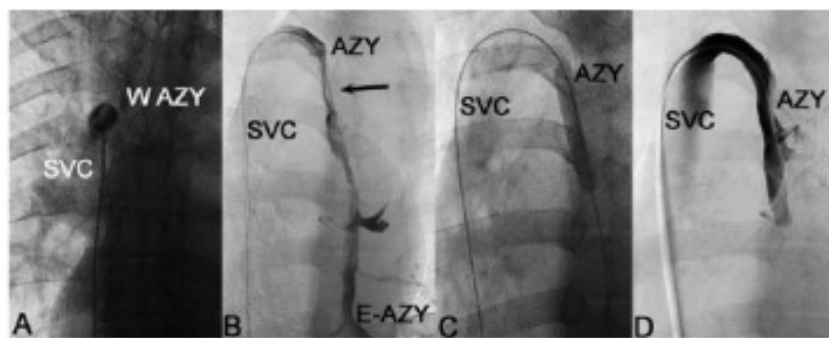


Fig 2. A, Selective venography shows a membranous obstruction of the outlet of the azygos (*WAZY*) vein into the superior vena cava (*SVC*). B, In the same patient, the outflow is further hampered by a hypoplasia below the arch (*arrow*), with a long reflux extended downward the hemiazygos (*E-AZY*). C, Endovascular percutaneous transluminal angioplasty. D, Postoperative results show reflux disappearance and restored venous calibre.

Abb. 6: (11)

A: Obstruktion der V. azygos

B: vermeintliche Hypoplasie (Pfeil) und daraus resultierender Reflux

C: PTA

D: Ergebnis der PTA

Ergebnisse:

Die Ergebnisse lassen sich in das vaskuläre und neurologische Outcome der Intervention gliedern:

Das vaskuläre Outcome der Untersuchung lässt sich in drei Teilaspekte gliedern:

- Venöse Druckmessung in der V. cava superior, VvJI, V. azygos
Der venöse Druck wurde sowohl präinterventionell, als auch postinterventionell bestimmt. Während die meisten Patienten trotz einer Stenose vor der Intervention Normwerte aufwiesen, konnten diese postinterventionell deutlich reduziert werden.

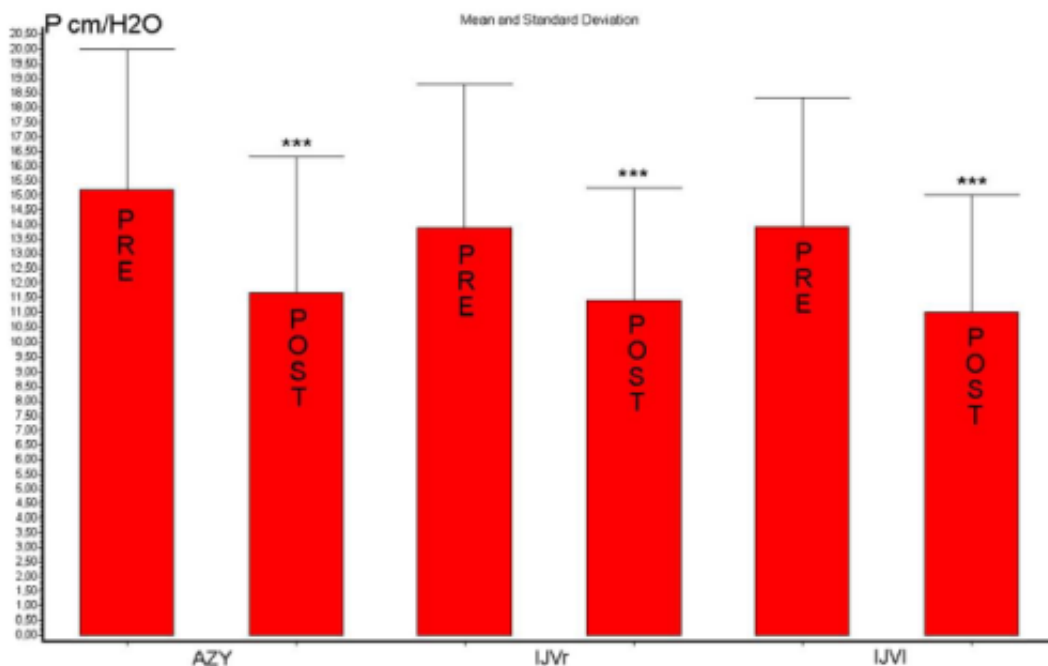


Fig 6. Venous pressure decreased significantly postoperatively. Values are expressed as mean and standard deviation (error bars). *** $P < .001$.

Abb. 7: Veränderung der venösen Druckwerte vor und nach Intervention(11)

- Postinterventionelle Komplikationen
Es kam zu keinen schwerwiegenden Komplikationen. Das Auftreten von Hämatomen an der Einstichstelle, sowie Kopfschmerzen, die nach einigen Stunden von alleine verschwanden, wurden gelegentlich beobachtet.
- Offenheitsrate:
Die Offenheitsrate ist abhängig von der Lokalisation, und dem Typ der Malformation. Zur Kontrolle wurde nach 1, 3, 6, 12, 15 und 18 Monaten eine Doppler Sonographie durchgeführt. Nach 18 Monaten wurde bei Patienten mit vermuteter Restenose erneut eine Venographie mit PTA durchgeführt. Die V. azygos hatte eine Offenheitsrate von 96%, während die VvJI lediglich eine Offenheitsrate von 53% aufwiesen. Der zeitliche Peak der Restenosierung lag bei 8-9 Monaten.

Das neurologische Outcome wurde in vier Aspekten von einem nicht verblindeten Team von Neurologen beurteilt.

- Schwere der Erkrankung: Prä- und postoperativ nach sechs und 18 Monaten wurde vom selben Arzt der der „Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) bestimmt. Es handelt sich hierbei um einen Test, der

die Arm-, Bein- und kognitive Funktion des Patienten beurteilt (120). Bei RR-MS Patienten zeigte sich vor allem nach 18 Monaten eine Verbesserung, bei SP-MS und PP-MS Patienten konnte lediglich eine leichte Verbesserung festgestellt werden.

- Schubrate: Bei RR-MS Patienten wurde hier die Schubrate ein Jahr nach der Intervention verglichen mit der Schubrate der vorangegangenen zwei Jahre. In dem Jahr nach der Intervention waren 50% der Patienten schubfrei, in den vorangegangenen Jahren waren es lediglich 27%.
- MRT: Nach der Intervention zeigten 12% der Patienten Gadolinium aufnehmende Läsionen, vorher waren es 50%. Wann diese Aufnahmen jeweils angefertigt wurden ist unklar.
- „Quality of Life“: Dieser Parameter wurde mittels eines Fragebogens erhoben und fragte sowohl den physischen, als auch den psychischen Status des Patienten vor und nach der Intervention ab. Bei RR-MS Patienten zeigte sich nach 18 Monaten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität, während diese bei SP-MS und PP-MS Patienten nicht feststellbar war.

Ludyga et al (117):

In einer prospektiven, offenen Studie wurden 342 Patienten einer selektiven Venographie unterzogen.

Neben der Diagnostik der CCSVI über Dopplersonographie wurde bei jedem Patienten präinterventionell zusätzlich eine MR-Venographie durchgeführt. Dies geschah zum einen zur Evaluation der venösen Anatomie, zum anderen zur Detektion venöser Flusseigenschaften.

Pathologische Flusseigenschaften wurden folgendermaßen eingeteilt:

- Grad 1: verlangsamter venöser Rückstrom, kein Reflux
- Grad 2: verlangsamter venöser Rückstrom, milder Reflux und/ oder prästenotische Dilatation
- Grad 3: verlangsamter venöser Ausstrom, Reflux, Detektion von Kollateralkreisläufen
- Grad 4: kein Ausstrom aus der Vene, vermehrter Ausstrom über Kollateralen

Diese Zustände wurden als Indikation zur PTA, bzw. Stentimplantation gewertet. Die Venographie erfolgte tagesklinisch in leichter Sedierung und Lokalanästhesie über die rechte V. femoralis und nicht, wie im Protokoll von Zamboni et al über die linke V. femoralis(11). Ein genaues Protokoll liegt nicht vor.

Ergebnisse:

Bei 11 Patienten wurde zwar in der Dopplersonographie und MR Venographie die Diagnose der CCSVI gestellt, allerdings konnten während der Venographie keine signifikanten Stenosen detektiert werden.

Zeigten sich nach der PTA weiterhin pathologische Ausflussstörungen, wurde die Implantation von Stents vorgenommen.

Das vaskuläre Outcome stellt sich wie folgt dar:

- Venöse Druckmessungen fanden postinterventionell nicht statt, zur Kontrolle des Ergebnisses wurde eine erneute Venographie durchgeführt.
- Postinterventionelle Komplikationen
 - 2 Patienten mit thrombotischen Okklusionen der Stents
 - 2 Patienten mit Vorhofflimmern
 - 5 Patienten mit Problemen den Ballon wieder aus der Vene zu entfernen, davon war eine chirurgische Intervention nötig
 - 4 Patienten mit postinterventioneller Stentverschiebung
 - 4 Patienten, bei denen ein Einführen des Katheters in die IJV nicht möglich war
 - 4 Patienten wegen Blutungen hospitalisiert, davon 2 mit Pseudoaneurysmata der Einstichstelle, 1 Patient mit Blutung der Einstichstelle, 1 Patient mit gastrointestinaler Blutung
- Offenheitsrate
 - 15 PTAs wurden wegen Restenose wiederholt, in welchem Zeitraum ist nicht bekannt

Über das neurologische Outcome sind keine Angaben gemacht.

Malagoni et al (119):

Diese Studie hatte das Ziel, das Outcome der interventionellen Behandlung, in Hinblick auf die Veränderung einer Fatigue-Symptomatik, zu beleuchten.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten daher klinisch manifeste MS bei bestehender Fatigue-Symptomatik.

Zusätzliche Fatigue-Diagnostik, mittels FSS und MFIS fand am Tag der Intervention, sowie ein, sechs und zwölf Monate nach dem Eingriff statt. Zusätzlich wurde ein Mobilitätstest (Sechs- Minuten- Gehstest) durchgeführt.

Am Patientenkollektiv ist eine relativ lange mittlere Erkrankungsdauer der Patienten von 10 Jahren auffällig und des Weiteren die geringere Anzahl an weiblichen Patienten, was nicht der üblichen Geschlechterverteilung entspricht (1).

Ergebnisse:

Es wurden in allen Patienten Stenosen gefunden und via PTA behandelt. Auf Stentimplantationen wurde verzichtet.

Vaskuläres Outcome:

- Über die Durchführung von Venendruckmessungen ist nichts bekannt.
- Schwerwiegende postinterventionelle Komplikationen traten nicht auf, Hämatome an der Einstichstelle wurden gelegentlich beobachtet.
- Offenheitsrate:
 - 6 Monate postinterventionell: 3 Restenosen in VJI von 31 Patienten
 - 12 Monate postinterventionell: 4 Restenosen in VJI von 31 PatientenDabei waren 3 von 13 RRMS Patienten betroffen, die zum Zeitpunkt der Stenose alle einen erneuten Schub aufwiesen.

Neurologisches Outcome:

Das Drop Out der Studie lag nach sechs Monaten bei fünf Patienten.

In den Reevaluationen der Fatigue- und Mobilitätssymptomatik zeigte sich vor allem einen Monat nach der Intervention eine direkt proportionale Verbesserung, die nach sechs und zwölf Monaten wieder nachließ.

Petrov et al (118)

Diese Autorengruppe aus dem Universitätsklinikum Sofia führt seit Januar 2010 interventionelle Behandlungen der CCSVI mit Hilfe von PTA, sowie Stentimplantationen durch. Ihre Veröffentlichung beschreibt vor allem das Risikoprofil der bisher behandelten 461 Patienten.

Daher erhebt sie nicht den Anspruch, Kriterien einer klinischen Studie zu entsprechen.

Auffällig im Patientenkollektiv sind das hohe mediane Alter, die lange Erkrankungsdauer, sowie der hohe Anteil an Patienten mit SPMS.

Ergebnisse:

Vaskuläres Outcome:

- Über die Durchführung von Venendruckmessungen ist nichts bekannt.
- Schwerwiegende postinterventionelle Komplikationen traten nicht auf.
aufgetretene Komplikationen:
 - 5 Patienten mit Hämatomen an der Einstichstelle
 - 6 Patienten mit kardialen Arrhythmien
 - 2 Patienten mit Venenrupturen
 - 15 Patienten mit Venendissektion
 - 8 Patienten mit akuten in- stent/ in- segment Thrombosen
- Offenheitsrate:
10 Patienten mit Restenosen, die erneut interventionell behandelt wurden, wobei der Zeitpunkt der Restenosierung nicht bekannt ist.

Neurologisches Outcome:

Über das neurologische Outcome ist lediglich bekannt, dass die Intervention bei keinem Patienten zu einer Verschlechterung der MS-Symptomatik geführt hat.

3.6.2 Weitere Erkenntnisse zur Therapie der CCSVI

Weitere Interventionen wurden und werden weltweit durchgeführt, allerdings leider außerhalb von Studien, sodass valide Beurteilungen über die Sicherheit und das Outcome nur schwer zu treffen sind. Mehrfach wird jedoch von zwei schwerwiegenden Komplikationen im Zusammenhang mit einer therapeutischen Intervention der CCSVI berichtet.

Im August 2009 wurden an der Universität Stanford einer 51 jährigen MS Patientin zwei Stents in die rechte VJI eingesetzt um einen dortige Stenose zu weiten.

Postinterventionell bekam die Patientin Warfarin. Sie erlitt kurz nach der Intervention eine massive Hirnblutung im Bereich des Hirnstamms, an der sie verstorben ist (121,122).

Im November 2009 wurde einem MS Patienten ein Stent in die VJI gelegt, der sich postinterventionell gelockert hat und in den rechten Ventrikel verrutscht ist. Es war eine offene Herzoperation notwendig, um den Stent zu bergen (121,122).

Daraufhin wurde das Programm zur Implantation von Stents in MS Patienten an der Universität Stanford gestoppt.

3.6.3 Stellungnahmen von Fachgesellschaften

Society of Interventional Radiology (SIR) mit Zustimmung der Canadian Interventional Radiology Association(123)

Die SIR stellt klar, dass es neue effektive MS Behandlungsstrategien bedarf, die im Interesse der Patienten und des Public Health schnell zugänglich gemacht werden sollten. MS Patienten stellen eine besonders vulnerable Patientenpopulation dar, sodass die Sicherheit des Patienten oberste Priorität haben sollte. Besonders seitens der wissenschaftlichen Gemeinschaft sollte es vermieden werden, unbegründete und voreilige Hoffnungen bei Patienten zu wecken.

Die Literatur zur CCSVI sieht die SIR zur Zeit als noch inkonklusiv an. Es ist nicht eindeutig ob, und wenn ja welche Rolle die CCSVI in der Pathogenese der MS spielt. Auch sei die Effizienz, Sicherheit und Selektion geeigneter Patienten für eine Intervention nicht hinreichend belegt.

Als Konsequenz fordert die SIR eine hoch standardisierte klinische Forschung, um diese Unsicherheiten zu klären.

Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) (124)

Die CIRSE beurteilt die Literatur hinsichtlich der CCSVI ebenfalls als inkonklusiv. Besonders der Effekt der Therapie erscheine unklar, da die Patienten weiter immunmodulierende Therapie erhielten und die Rolle des Plazeboeffekts nicht unterschätzt werden sollte.

Weiters sieht die CIRSE das oberste Handlungsgebot der Ärzteschaft „Primum non Nocere“ verletzt, indem Behandlungen, ohne Beweis der Effizienz und Sicherheit, durchgeführt werden.

Als Lösung schlägt die CIRSE hoch standardisierte, randomisierte Studien vor, die von Fachgesellschaften überwacht werden sollten.

Außerhalb solcher Studien sollte eine Behandlung von MS Patienten mittels PTA, oder Stentimplantation nicht durchgeführt werden.

4. Einfluss des Internets auf die Arzt- Patienten Beziehung

Nach dieser Listung verfügbarer Ergebnisse und Stellungnahmen der Fachgesellschaften soll nun auch die Sichtweise der Patienten, sowie insbesondere die Rolle des Internets auf die Arzt-Patienten-Beziehung beleuchtet werden. Eine eindeutige Trennung von Ergebnissen und Diskussion ist hier nicht mehr möglich.

Neben der Erforschung des Konzeptes CCSVI in der Fachwelt, wurde und wird dieses Thema sehr stark in der Laienwelt diskutiert. Hier haben soziale Netzwerke, wie Facebook und andere Plattformen, wie YouTube einen hohen Stellenwert eingenommen. Es existieren derzeit ca. 500 Facebook- Gruppen, sowie tausende Websites und Events, um die CCSVI regelrecht zu vermarkten (125). In Kanada wurden von November 2009 bis Januar 2011 in den zwei führenden Zeitungen insgesamt 83 Artikel zu dem Thema veröffentlicht, in Italien waren es im selben Zeitraum 16 (125).

Deutsche Ärzte geben an, dass sie mittlerweile von 70% aller Patienten mit Fragen betreffend ihrer Symptome, Erkrankung, und mögliche Therapien aus dem Internet konsultiert werden (126). Dieser Umstand verändert die Arzt-Patienten Beziehung. Die Schwierigkeit liegt darin, eine neue Qualität der Beziehung zu entwickeln. Dies bedarf Arbeit und Zeit, um ein beidseitiges Verständnis zu generieren.

Um die Diskussion des Phänomens der neuen Medien in der medizinischen Welt und deren Veränderung auf das Arzt-Patienten-Verhältnis einfacher zu gestalten, sollen zunächst die wichtigsten, für diese Arbeit entscheidenden, Modelle dazu vorgestellt werden.

4.1 Arzt-Patienten Modelle

Paternalistisches Modell

Dieses Modell ist das älteste und war lange Zeit auch das einzig gültige in der westlichen Welt. Erste Aufzeichnungen der Arzt-Patienten-Beziehung nach diesem Modell stammen aus dem Jahr 1935 (127), die am meisten zitierte Beschreibung geht allerdings auf Parsons zurück (128).

Das paternalistische Modell legt eine hierarchische Ordnung von Fach- zu Laienwelt zu Grunde. Der Patient wird hierbei durch sein fehlendes Fachwissen und seine fehlende Urteilsfähigkeit in eine passive Rolle gedrängt und aus

Entscheidungsprozessen, seine Behandlung betreffend, ausgeschlossen (128). Der Arzt tritt aktiv für den Patienten ein, entscheidet welche Informationen der Patient erhält und erlangt so ein implizites Einverständnis für sein Handeln (128). Nicht zuletzt durch den vereinfachten Zugang zu Fachwissen ist dieses Modell auf dem Rückzug. Neuere Modelle erweitern vor allem die Patientenkompetenz.

Shared Decision Making/Modell der partizipativen Entscheidungsfindung

Dieses Modell wurde Ende der 1990er erstmals von einer kanadischen Arbeitsgruppe beschrieben (129). Diese Art der Entscheidungsfindung bedarf einer intensiven Interaktion. Arzt und Patient stehen sich als gleichberechtigte Partner gegenüber. Ziel ist es, dass beide Partner, auf Grund des geteilten Wissens eine übereinkommende Entscheidung treffen können. Im Gespräch ergeben sich daraus folgende Handlungsschritte (130):

- Mitteilen, dass eine Entscheidung ansteht
- Gleichberechtigung der Partner formulieren
- Information über Wahlmöglichkeiten
- Information über Vor- und Nachteile der Optionen
- Verständnis, Gedanken und Erwartungen erfragen
- Präferenzen ermitteln
- Aushandlung der Entscheidung
- Herbeiführen einer gemeinsamen Entscheidung
- Vereinbarungen zur Umsetzung der Entscheidung treffen

Zwei Merkmale sind für diese Art der Entscheidungsfindung entscheidend: auf der einen Seite die medizinische Sicherheit, die durch evidenzbasiertes Wissen des Arztes, das er dem Patienten vermittelt, gewährleistet werden muss. Auf der anderen Seite ist die Bedeutung der Entscheidung für den Patienten maßgeblich, das heißt, ob die zu treffende Entscheidung beispielsweise das Leben erheblich beeinflussen wird (130). Ausgenommen aus diesem Modell sind Notfallsituationen und die Behandlung von kognitiv eingeschränkten Patienten.

Dieses Modell etabliert sich immer mehr im klinischen Alltag, nicht zuletzt geschuldet dem rechtlich verankerten Konzept des „informed consent“, das heißt der Aufklärungspflicht des Arztes und Zustimmungspflicht des Patienten vor jeder Intervention.

Informatives Modell

Das informative Modell stellt den kompletten Gegensatz zum paternalistischen Modell dar. Die grundlegende Annahme besteht darin, dass der Patient allein medizinische Entscheidungen treffen könne und müsse, da er mit den Konsequenzen leben muss und mit ausreichenden Informationen auch in der Lage sei, eine Entscheidung zu treffen (131).

Für den Arzt ergibt sich damit die Rolle eines Informanten, der in der Lage sein muss umfassendes, aktuelles Wissen zu vermitteln (131).

Ausgenommen aus diesem Modell sind wiederum Notfallsituationen und die Behandlung von kognitiv eingeschränkten Patienten.

4.2 Zugang der Fachwelt zu Informationen im Internet

Welche Gründe bringen Ärzte dazu, das Internet zu nutzen?

Wichtig sind zunächst die individuellen Voraussetzungen, wie technisches Know-How, Internetzugang und Downloadgeschwindigkeiten. Dazu kommen strukturelle und organisatorische Faktoren, die durch das im Land vorherrschende Gesundheitssystem maßgeblich bestimmt werden, sowie der Druck von Kollegen und Vorgesetzten, das Internet zu nutzen (126). Fragt man konkret nach, was Ärzte ermutigt, das Internet in ihren Alltag zu implementieren, so werden zwei Argumente immer wieder genannt: Einerseits sieht die Ärzteschaft das „world wide web“ als geeigneten Raum an, ihr Fachwissen auf dem aktuellen Stand zu halten und konkrete Fachinformationen zu suchen (132).

Andererseits steht im Fokus ein Streben nach erhöhter Patientenzufriedenheit. Besonders bei chronisch Erkrankten wird in dem Medium ein adäquates Mittel zur Bindung des Patienten an den Arzt gesehen (126).

Nachteile des Internets sieht die Fachwelt vor allem in der Informationsflut, die nicht immer in einem optimalen zeitlichen Rahmen bewältigt werden kann, in einem mangelnden Gefühl der Sicherheit, sowie in eventuell mangelnden Kenntnissen, die Ressourcen adäquat zu nutzen (132).

Besonders der e-mail Kontakt mit Patienten ruft viel Skepsis hervor (132).

Lediglich 25 % der Ärzteschaft in den USA und Europa nutzt derzeit diese Art der Kommunikation (126). Die Gründe dafür sind einerseits in der Schwierigkeit, den e-mail Kontakt in den Alltag zu integrieren, andererseits in dem mangelnden Sicherheitsempfinden dem Internet gegenüber zu suchen (126). Die Ärzte, die

diese Kommunikationsform nutzen, sind allerdings sehr zufrieden und beschreiben eine Verbesserung der Arzt- Patienten- Beziehung (132).

Insgesamt kann man sagen, dass immer mehr, vor allem junge Ärzte, das Internet in ihren Alltag integrieren. Dies geschieht nicht nur auf Grund externer Faktoren, sondern auch auf Grund einer empfundenen Arbeitserleichterung.

4.3 Zugang der Patienten zu Informationen im Internet

Die Patienten lassen in Bezug auf Informationssuche über gesundheitliche Fragestellungen in zwei Gruppen einteilen. Die erste Gruppe sind die so genannten „Verweigerer“. Sie fühlen sich durch die Informationsfülle überfordert und präferieren eine paternalistische Arzt-Patienten-Beziehung (133). Die zweite Gruppe sind die „Suchenden“. Diese Personen suchen aktiv Informationen, um in der Lage zu sein, gemeinschaftlich mit dem Arzt eine Entscheidung im Sinne des shared decision Modells zu treffen (133). Betrachtet man das Verhältnis der Gruppen in Bezug auf das Internet in Zahlen, so nutzen in den USA und Europa bereits über 80% der Patienten dieses Medium zur Informationsbeschaffung (126). Der Hauptgrund dafür liegt in einem Missverhältnis von Informationsbedarf und Informationsstand. Dies kann die eigene Erkrankung, aber auch Erfahrungen im Familien- oder Freundeskreis betreffen.

Der Vorteil des Internets liegt in der Anonymität des Nutzers, der freien Wahl, welche Information konsumiert wird und in der zeitlichen Unabhängigkeit des Mediums (132). Darüber hinaus ist die Möglichkeit eines persönlichen Kontaktes durch e-mail, Chats und Foren gegeben. Besonders ein Forum vermittelt den angehörigen Personen ein Gefühl der Gemeinsamkeit, welches durch einen gemeinsamen Hintergrund, beispielsweise der gleichen Erkrankung, entsteht. Auch zum Austausch von Erfahrungen und Fachwissen ist diese Kommunikationsform beliebt. Nachteile liegen in der schwierigen Überwachung solcher Foren, einer mangelnden Überprüfbarkeit der Qualität des Wissens und einer möglichen sozialen Isolation.

Es mag erstaunlich sein, aber die meisten Laien diskutieren das gewonnene Wissen mit ihrem Arzt. Um eine informierte Entscheidung zu treffen, ist also der Arzt immer noch die erste Wahl (126) .

4.4 Modell der Arzt-Patienten-Internet Beziehung nach Felt

Diese Erkenntnisse über die Veränderung der Arzt- Patienten Beziehung und die zunehmende Bedeutung des „world wide web“ gepaart mit eigenen Studien haben Frau Professor Felt dazu gebracht, Arzt-Patienten-Internet- Beziehungsmodelle zu generieren. Sie unterscheidet insgesamt vier Modelle, die im Folgenden kurz vorgestellt werden sollen (134):

- verbessertes Hierarchiemodell: der Patient fühlt sich verpflichtet dem Arzt zu helfen, in dem er sich selber informiert, er unterstützt das paternalistische Modell
- Kompensations-/ Erweiterungsmodell: der Patient informiert sich vor und nach der Konsultation, um eigenständiger zu sein und Zweifel über die fachliche Kompetenz des Arztes auszuräumen
- Verhandlungsmodell: der Patient nutzt die Information um gleichberechtigter Partner des Arztes zu sein
- Aufgabenteilungsmodell: der Arzt kümmert sich hierbei um den wissenschaftlichen Teil der Krankheitsbewältigung, der Patient nutzt das Internet zur sozialen Unterstützung

4.5 Folgen der unterschiedlichen Zugänge im Rahmen der CCSVI Debatte

In den ersten medialen Auftritten von Zamboni zur Vorstellung des Konzeptes der CCSVI und der möglichen therapeutischen Option zur Befreiung von der MS hat er den Begriff des „liberation treatment“ für die Dilatation der Venen eingeführt. Gibt man in der Suchmaschine „Google“ diesen Begriff des „Liberation treatment“ ein, so ergibt die Suche eine unglaubliche Zahl von 20.600.000 Treffern. Auf YouTube findet man unter dem Stichwort CCSVI mehr als 3000 Videos, die vor allem von und für Laien gemacht sind. Meist handelt es sich um Erfahrungsberichte von Patienten, die sich einer invasiven Therapie unterzogen haben. Dabei fällt zunächst auf, dass es sich vorwiegend um positive Berichte von Patienten handelt, die Verbesserungen der Symptomatik nach einer Intervention zeigten. Schnell wird allerdings klar, dass es Patienten, die nicht von dieser Therapie profitiert haben, sicher unangenehm wäre, öffentlich zuzugeben viel Geld für eine Therapie ausgegeben zu haben, von der sie nicht profitiert haben. Möglicherweise könnte es auch zu Angriffen und Schmähungen seitens anderer

Patienten kommen, die selber von der Prozedur profitiert haben und/ oder strikte Befürworter der CCSVI Theorie sind.

Wie kam es überhaupt zu dieser extremen Laienbewegung zum Thema CCSVI? Weshalb ist nicht nur die Laien- sondern auch die Fachwelt so gespalten diesem Thema gegenüber? Zu Darstellung der Spaltung folgt zunächst eine Abbildung:

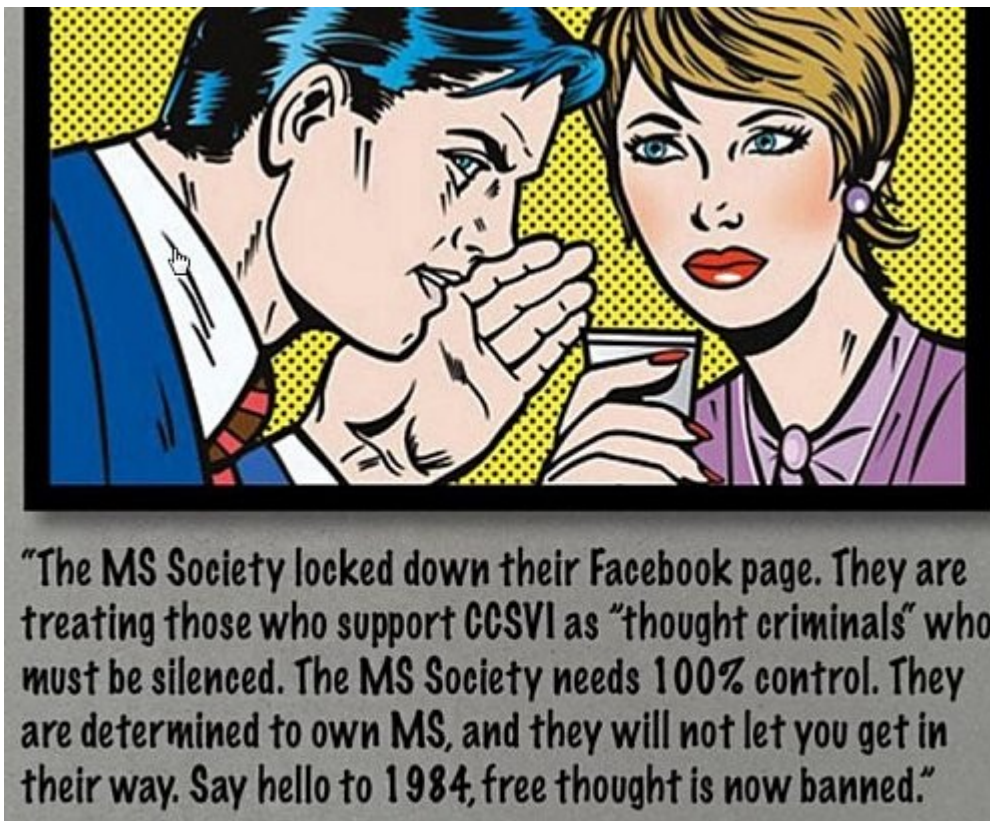


Abb. 8: ironisch- zynische Darstellung des Konfliktes zwischen CCSVI Befürwortern und Gegnern (135)

Es begann sicher schon in der Darstellung und dem Marketing, das Professor Zamboni, der Begründer des Konzeptes der CCSVI, nach seinen ersten Forschungserfolgen betrieben hat.

Selten hat ein Forscher so bewusst die mediale Aufmerksamkeit außerhalb der Fachpresse auf sich und seine Ergebnisse gelenkt. Einerseits mag dies ein Persönlichkeitsmerkmal darstellen, andererseits mag hier eine Rolle spielen, dass seine Frau selber an MS erkrankt. So sehr dies sicher ein schweres Schicksal für seine Familie darstellt, so wenig ist aggressives, emotionalisierendes Marketing in der Medizin ethisch vertretbar.

Dazu kommt, dass MS Patienten eine vulnerable Population darstellen. Sie müssen mit der Diagnose leben an einer unheilbaren Erkrankung zu leiden, deren Verlauf niemand genau vorhersagen kann. Wann der nächste Schub kommt und welche Symptome er mit sich bringt ist ungewiss. Dies kann das Leben in allen Facetten- Partnerschaft, Familie, Freunde, Arbeit, Hobbies- beeinträchtigen. Dies führte zu einer angeregten, hoffnungsvollen, weltweit stattfindenden Diskussion und die diskutierende Welt trifft sich bis heute im Internet. Soziale Netzwerke, wie Facebook, werden einerseits zum Austausch von Fakten, andererseits zur gegenseitigen sozialen, emotionalen Unterstützung genutzt. Liest man Einträge in den Foren, oder schaut sich Videos von Patienten an, wird deutlich, dass die Menschen einen Auftrag darin sehen, andere über das Konzept der CCSVI aufzuklären, eine Art Mentor für andere zu sein. Dabei versuchen die Betroffenen, eine möglichst hohe Informationsdichte bereitzustellen und verlassen sich nicht ausschließlich auf laienhafte Berichte, sondern setzen sich auch mit Studien und veröffentlichten Artikeln der Fachpresse auseinander. Es werden lokal ernsthafte Seminare mit Ärzten und Betroffenen veranstaltet. Warum es trotz einer Auseinandersetzung mit der wissenschaftlichen Presse immer noch zu einem „Liberation treatment“ kommt, liegt zum einen im mangelnden Wissen zur Beurteilung von Studien, zum anderen in der Hoffnung der Betroffenen begründet, endlich aus ihrer physisch und psychisch belastenden Situation befreit zu werden. Daraus erwächst mittlerweile ein regelrechter Interventions-Tourismus, vor allem in osteuropäische und asiatische Länder, wo Kliniken mittlerweile im Internet mit Pauschalangeboten für eine Diagnostik und Intervention inklusive Hotelaufenthalt locken. Aber auch in Deutschland gibt es mittlerweile Professoren, die diese Interventionen durchführen. Die Kosten für eine solche „Reise“ liegen ohne An- und Abreise bei ca. 4.000 Euro. Da für die Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit der Intervention keine wissenschaftliche Evidenz vorliegt und diese Prozedur auch Risiken birgt, wird die Therapie weltweit nicht von Krankenkassen finanziert. Allerdings scheinen laut Berichten in verschiedenen Foren einige private Krankenkassen in Deutschland anteilig die Kosten zu übernehmen. Es liegt auf der Hand, dass Menschen, die all ihre Hoffnung in eine solche Therapie setzen, schnell bereit sind solche Summen zu bezahlen, auch wenn sie dafür einen Kredit aufnehmen müssen. Somit kann diese Therapie, vor allem in sozial benachteiligten Familien, wiederum zu einer Belastung für das

Familienleben werden. Auch diese Gedanken führen die Laienwelt dazu, massiven Druck auf die Fachwelt und das Gesundheitssystem des jeweiligen Landes auszuüben, um eine Finanzierung der Intervention durch die Krankenversicherungen zu erreichen.

Welchen Druck die Öffentlichkeit auch politisch auszuüben vermag, zeigt sich vor allem am Beispiel Kanada. Kanada hat eine höhere Prävalenz für MS als viele andere westliche Länder (125). 2009 wurde von einem der größten kanadischen Fernsehsender eine Dokumentation über Professor Zamboni und seine ersten Erkenntnisse zur CCSVI gezeigt. Parallel dazu erschienen einige Berichte in national verbreiteten Zeitungen zu dem Thema. Insgesamt sind seit 2009 bis Januar 2011 in den zwei größten kanadischen Zeitungen 83 Artikel zum Thema CCSVI erschienen. Dies führte sofort zu einer großen öffentlichen Aufmerksamkeit. Die MS- Population des Landes ist seitdem mit Hochdruck daran interessiert, Studien vom Gesundheitsministerium implementiert und finanziert zu bekommen, die die CCSVI- Therapie auf Nutzen und Risiken hin untersucht. Sollten diese Studien dann positive Evidenz für einen Erfolg der Methode zeigen, wäre das Ziel die Therapie für alle MS Patienten zugänglich zu machen. Demonstrationen und andere Aktionen hatten ihren ersten Erfolg Ende 2010, als ein nationales Meeting zur CCSVI abgehalten wurde. Hier wurde auf Grund mangelnder wissenschaftlicher Evidenz noch von Interventionen abgeraten (125). Rezent konnte die kanadische CCSVI- Bewegung einen in ihren Augen großen Erfolg feiern- das kanadische Gesundheitsministerium wird künftig klinische Studien zur CCSVI Therapie nicht nur gestatten, sondern auch finanziell unterstützen (136).

In anderen Ländern hat dies in den Foren wieder für enormen Auftrieb gesorgt. In den nachfolgenden Tagen wurde das Thema CCSVI wieder wesentlich aktiver und enthusiastischer diskutiert als die Monate zuvor.

5. Diskussion

Als zentrales Dogma werden Stenosen in den drainierenden Venen des zentralen Nervensystems postuliert, die zu einem abnormen Blutabfluss führen und periventrikuläre Ablagerungen zur Folge haben (3). Die Diagnostik erfolgt primär dopplersonographisch nach einem fünf Phänomene umfassenden Protokoll von Zamboni et al(87). Aus der Diagnose erfolgen als Konsequenz invasive Eingriffe zur Dilatation vermeintlich stenosierter Venen, ein so genanntes „liberation treatment“ (11). Zur weiteren Untersuchung des Phänomens wurden weitere MR-venographische Studien durchgeführt.

5.1 Trunkuläre Malformation

Die Autoren gehen bei diesen Stenosen, ohne eindeutige Evidenzen vorweisen zu können, von einer embryonalen trunkulären Malformation aus (86). Zwar berufen sie sich auf phlebologische Studien, allerdings ohne Referenzen anzugeben, die dies bestätigen würden (86).

Eine anderer Faktor, der eine venöse Stenosenbildung bei MS mit begünstigen könnte, liegt in der Freisetzung verschiedener Zytokine und vasoaktiver Substanzen, die eine vasokonstriktive Wirkung auf die Venenwände haben (137).

5.2 Genetische Komponente der CCSVI

Ausgehend von der derzeitigen Lehrmeinung zur Ätiologie der MS, und wie unter Punkt 2.2.1 dargestellt, ist die MS signifikant mit dem Genlocus HLA DRB assoziiert (15). Da dies der Fall ist würde man bei einer Rolle der CCSVI in der Ätiopathogenese der MS auch eine genetische Korrelation zwischen CCSVI und diesem Genlocus erwarten. In einer rezent durchgeführten Studie konnte diese Korrelation allerdings nicht nachgewiesen werden (138).

5.3 Vaskuläre Dysfunktionen bei MS

Derzeit werden zum vaskulären System drei Dysfunktionen bei MS Patienten beschrieben und diskutiert:

- ein erhöhtes Risiko von MS Patienten einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden,
- eine globale cerebrale Hypoperfusion,
- sowie die in dieser Arbeit behandelte CCSVI.

Welche pathophysiologische Relevanz haben diese Erkenntnisse im Rahmen der MS? Hängen diese Phänomene zusammen, bedingen sie einander und sind sie Kennzeichen der MS?

Für eine vaskuläre Komponente spricht eine rezent veröffentlichte Studie, die eine Assoziation zwischen verminderter Perfusion und verminderter Diffusion feststellen konnte (139). Dieses Ergebnis, das eher eine Assoziation zu einem ischämischen Geschehen vermuten lässt, wird bestätigt durch in- vivo-Messungen der Diffusion an neu aufgetretenen Läsionen (140). Diese Läsionen zeigten zudem Ähnlichkeiten mit Gewebeveränderungen, die typisch für ein ischämisches Ereignis seien (141). Dazu passen epidemiologische Studienergebnisse aus Dänemark und den USA, die ein erhöhtes Risiko von MS Patienten für einen ischämischen Schlaganfall beschreiben (137). Die zu Grunde liegenden Mechanismen sind noch nicht bekannt. Sicherlich spielt bei MS Patienten die mangelnde Bewegung als Risikofaktor eine Rolle, andererseits sind andere Erkrankungen, die auch durch diese Risikofaktoren begünstigt werden, wie Übergewicht, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie und andere nicht mit MS assoziiert (142). Es wurde in diesem Zusammenhang vermutet, dass ein erhöhtes Schlaganfallrisiko in MS Patienten durch konvergierende inflammatorische und andere biochemische Prozesse mediiert sei. Diese führen alle zu einer endothelialen Dysfunktion, die schlussendlich zu einem thrombotischen Ereignis führen kann (137).

Welche Ursachen einer Hypoperfusion werden aber derzeit im Zusammenhang mit MS diskutiert?

Eine Hypoperfusion im Sinne einer verminderten Perfusion des Gewebes setzt sich mathematisch aus dem cerebralen Blutfluss, dem cerebralen Blutvolumen und der mittleren Fließgeschwindigkeit zusammen (137). Diese Hypoperfusion ist bei MS Patienten bereits einige Jahre bekannt und wurde unter anderem mit Hilfe von MR-Techniken bestätigt (100).

Betrachtet man die Plaques in MR-Aufnahmen, die mit Kontrastmittel angefertigt wurden, so kann man bei einer ringförmigen Anreicherung der Läsion zentrale ischämische Zonen nachweisen (143).

Eine Hypoperfusion konnte allerdings nicht nur in Regionen mit Plaques nachgewiesen werden, sondern auch in normal erscheinender weißer Substanz, dem Cortex und tief liegender grauer Substanz (144).

Ein verminderter cerebraler Blutfluss reduzierte sich nicht nur auf Patienten mit langjähriger Krankengeschichte, sondern konnte bereits bei Patienten mit CIS nachgewiesen werden. Somit scheint eine Assoziation schon mit sehr frühen Erkrankungsstadien vorzuliegen (145).

Als weitere Ursachen für eine Hypoperfusion werden eine Astrozytendysfunktion, die zu einer verminderten Vasodilatation führen kann (146), sowie mitochondriale Verletzungen diskutiert (141).

5.4 Pathologie

Die Autoren, die die Pathogenese des Konzeptes der CCSVI beschreiben, berufen sich immer wieder auf die Lage der Plaques um Venen herum. In der Tat ist das venozentrische Auftreten der Läsionen schon so lange bekannt, wie die Erkrankung selbst(79).

Allerdings kann man in dem vielfach herangezogenen Tiermodell der EAE ebenfalls eine venozentrische Lage der dort entstehenden Läsionen nachweisen. Die EAE ist allerdings mit Sicherheit eine autoimmunologische Erkrankung ohne vaskuläre Genese. Ein Erklärungsversuch liegt in dem verminderten Blutfluss, der durch eine erhöhte Resistance der Kapillaren entsteht. In den postkapillären Venolen wird den aktivierten T- Lymphozyten durch den verlangsamten Blutstrom lange die Möglichkeit gegeben, mit dem Endothel zu interagieren und durch dieses zu migrieren (137).

5.5 Rolle des Eisens in der Pathogenese

Auch das in der Pathogenese der CCSVI vielfach erwähnte Eisen in den Plaques findet man im EAE Modell. Dies findet man dort durch einen vermehrten Oligodendrozytenzerfall, sowie Eisen beladene Makrophagen und Verletzungen der Blut-Hirn Schranke (137).

Eisenakkumulationen können in MS- Plaques, auch mittels MRT, nachgewiesen werden. Eine rezent veröffentlichte Studie konnte eine Zunahme des

Eisengehaltes im Krankheitsverlauf bestätigen (147). Patienten mit einer RR-MS wiesen einen höheren Eisengehalt in den Plaques auf, als Patienten mit einem CIS (147).

Sollte die Hypothese, dass Eisenakkumulationen auch einen Einfluss auf die Erkrankungsprogredienz haben, bestätigt werden, stellt sich die Frage nach der Folge für die Behandlung von MS Patienten, die ein vermindertes Serumeisen aufweisen.

Eine Studie hat rezent ein solches Patientengut untersucht und festgestellt, dass auf eine Substitution bei diesen Patienten nicht verzichtet werden sollte, da sie auch im Krankheitsverlauf der MS von einer Eisensubstitutionstherapie profitieren (148).

5.6 Doppler Sonographie

Die diagnostischen Möglichkeiten der CCSVI sind momentan Gegenstand vieler veröffentlichter Studien. Wie bereits mehrfach erwähnt ist die Beurteilung der einzelnen Methoden in Bezug auf die Diagnostik der CCSVI schwer, da kein Goldstandard existiert, an dem man sie messen könnte. Besonders die von Zamboni et al implementierten Doppler sonographischen Kriterien haben in der Fachwelt zu kontroversen Diskussionen geführt (87).

Reflux in den VJI und/ oder VV

Der willkürlich festgelegte Cut-Off- Wert für einen pathologischen Reflux von 0,88 sec wurde bislang vor allem bei Patienten mit Klappeninsuffizienzen der VJI beobachtet. Dieser wurde jedoch während eines Valsalva Manövers gemessen, und nicht in einer Apnoephase, wie hier propagiert wird (103).

Weiterhin ist es entscheidend, nicht zu viel Druck auf den Schallkopf auszuüben, um eine Kompression der Venen zu vermeiden (11). Ein Reflux kann fälschlicherweise auch durch Artefakte der Pulsation der Karotis detektiert werden (5). Die Gefahr der Generierung von falsch positiven Ergebnissen stellt somit eine besondere Gefahr dar und bedarf großer Erfahrung durch den Untersucher.

Reflux in den tiefen Anteilen des intrakraniellen Venensystems

Die Definition des pathologischen Reflux, der $\geq 0,5$ sec beträgt, stammt ursprünglich aus phlebologischen Studien der chronisch venösen Insuffizienz und ist dort nur für die Vena tibialis posterior validiert worden (149). Diesen Wert für

die CCSVI kritiklos zu übernehmen, scheint fragwürdig und wissenschaftlich nicht begründbar.

Weiterhin ist zu beachten, dass die Sonographie tiefer cerebraler Gefäße ein ambitioniertes Vorhaben ist, da über transkranielle Messungen meist nur kurze venöse Abschnitte mit schwachem Doppler- Signal sichtbar sind.

Missinterpretationen können die Folge sein (7) .

Besonders eine Detektion der Flussrichtung scheint fragwürdig, da die Zuflüsse der cerebralen Venen interindividuell unterschiedlich sind. Es sind keinerlei Kriterien etabliert, um diese Venen anatomisch zu identifizieren (5). Eine Limitation der Studie von Zamboni et al ist die Minimalanforderung der Detektion von lediglich einer tiefen cerebralen Vene (87). Dies führt zu einer erhöhten Variabilität der Ergebnisse, da im Idealfall alle drei tiefen cerebralen Venen beurteilt werden sollten (150). Eine mögliche Lösung könnte die Untersuchung der Blutflussgeschwindigkeit von intrakraniellen Venen und Sinus sein, da für diese Gefäße sonographische Protokolle etabliert sind und somit zu einer Vergleichbarkeit der Untersuchungen hätten führen können (5).

Stenose der VJI

Der Cut- Off- Wert von $0,30 \text{ cm}^2$ für eine Stenose stammt aus einer Studie, die bei einem Kollektiv von Intensivstation- pflichtigen Patienten durchgeführt wurde. Dort wurden Stenosen der VJI mit Werten von $0,40 \text{ cm}^2$ gefunden, allerdings generiert durch Zustände wie Hypovolämie, mechanische Beatmung und andere (7).

Weiters ist die Wand der Venen sehr dünn und leicht komprimierbar, sei es manuell durch den Untersucher, oder durch umliegende anatomische Strukturen (5), sodass leicht eine Manipulation der Querschnittsfläche im Sinne einer falsch positiven Stenose erzeugt werden kann.

Blockierte Drainage aus den zervikalen Venen

Dieses Kriterium ist unklar in der Definition und Validität, da es aus einer Studie über extrajuguläre Drainagewege stammt (83). Dort wurde festgestellt, dass zwar die meisten Menschen hauptsächlich jugulär drainieren, allerdings auch extrajuguläre Hauptdrainagewege vorkommen können. Dabei wurden Messungen nicht bei tiefer Inspiration durchgeführt (83).

Nähere Ausführungen zu den verschiedenen Drainagewegen finden sich unter Punkt 3.1.

Umkehrung der lageabhängigen Hämodynamik im zervikalen Venensystem

Die Cross sectional area (CSA) der VJI ist in aufrechter Position bei Gesunden kleiner, als im Liegen (105), da die VvJI beim Aufrichten des Körpers kollabieren (81). Diese haltungsabhängige Gegebenheit ist einerseits mit einem verminderten Blutausstrom aus dem Gehirn in die VvJI, andererseits mit einem gleichzeitigen Anstieg des extrajugulären Blutausstroms assoziiert (105).

Einen paradoxen Anstieg der CSA in aufrechter Position vor allem bei MS-Patienten konnten bislang nur Zamboni et al nachweisen (87), andere Studien haben eine Verschiebung der CSA Werte in gleichem Maße in Kontrollpopulationen finden können (5,6,107).

Um die hämodynamische Relevanz der lagerungsabhängigen Querschnittsveränderungen der VvJI zu evaluieren, hätte es hilfreich sein können, den gesamten Blutausstrom zu berechnen. Dieser setzt sich zusammen aus den Werten der CSA multipliziert mit der durchschnittlichen Fließgeschwindigkeit von vier Herzzyklen (5).

Die Ergebnisse der Folgestudien zeigen, dass bislang nur wenige Autoren in der Lage waren, die Ergebnisse, die von einer Sensitivität und Spezifität der Doppler Sonographie von jeweils 100% ausgehen, zu reproduzieren (87,110). Hier handelt es sich eventuell um einen Spektrum Bias, der bei Verwendung von diagnostischen Tests entsteht, die nicht klinisch etabliert sind (150). Analog dazu müssen allerdings Werte von 0%, die manche Folgestudie generiert hat, erklärt werden (5-7).

Dazu kommt, dass die Sonographie der Venen stark Untersucher- abhängig ist und so ein großer Bias entsteht.

Dazu haben Menegatti et al rezent eine Studie publiziert, die die Reproduzierbarkeit von Doppler- sonographischen Untersuchungen evaluiert hat (151), selbst wenn es wenig sinnvoll und übereilt scheint, eine solche Studie durchzuführen, noch bevor das sonographische, inkonklusive Protokoll selber evaluiert, geprüft und optimiert wurde (152).

Dabei wurden MS- Patienten, Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen und gesunde Kontrollpersonen zwei Mal, im Abstand von einem Monat, von erfahrenen und unerfahrenen Ärzten, nach dem CCSVI-Protokoll

untersucht. Vor der zweiten Untersuchung wurden die unerfahrenen Kollegen zwei Wochen in die Technik von Zamboni eingeführt. Zamboni hat hier nicht nur das Training übernommen, sondern ist gleichzeitig Co-Autor dieser Studie. Bei der zweiten Sonographie war die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse durch alle Untersucher nahezu gegeben. Daraus schließen die Autoren, dass die Doppler Sonographie als nicht invasive Methode sehr geeignet sei, um eine CCSVI zu diagnostizieren.

5.7 MR-Venographie

Da die Sonographie untersucherabhängig ist und nur eingeschränkte Verblindung möglich ist, wurden mehrere MR-Venographie (MRV) Studien, zur Untersuchung des cerebralen und zervikalen Venensystems, durchgeführt.

Die MRV gilt als untersucherunabhängige, reproduzierbare Methode. Neben der klassischen MRV gelten auch Aufnahmen mit Phasenkontrast als geeignetes Mittel, um Blutfluss im Gefäßsystem darzustellen. Dies gilt besonders, da die Methodik bereits in verschiedenen klinischen Settings etabliert wurde und in diesen in guter Korrelation zu sonographischen Ergebnissen steht (153).

Die Ergebnisse von Wattjes et al zeigen eine gleiche Verteilung der venösen Anomalien bei Patienten und Kontrollen (9). Da Kontrollpersonen im gleichen Ausmaß betroffen sind, scheinen diese Anomalien eher der interindividuellen venösen Anatomie und Physiologie geschuldet zu sein (83). Ob und inwieweit diese im Zusammenhang zur Entstehung und Progression der MS stehen, ist mehr als fraglich. Eine interessante Beobachtung ist allerdings, dass extrakranielle Stenosen vermehrt bei älteren Probanden vorkommen. Dies sind MS- Patienten mit langem Krankheitsverlauf, aber auch ältere Personen mit anderen neurologischen Erkrankungen (153).

Die extrakraniellen Stenosen, die bei Sundström et al bei drei Patienten festgestellt wurden, fanden sich alle im mittleren Drittel der VvJI und korrespondierten mit einem verminderten Blutausstrom aus dem ZNS (8). Die Autoren weisen darauf hin, dass ein vermindertes Blutfluss aus dem Gehirn auch Folge einer verminderten Blutversorgung sein kann (8). Dieses Phänomen des verringerten totalen cerebralen Blutflusses ist bereits diskutiert worden.

Eine generelle Limitation der MRV liegt in der nicht dynamischen Darstellung des Gefäßsystems, da Venen, anders als Arterien, unter verschiedenen

physiologischen Umständen anfällig für morphologische Veränderungen sind. Diese sind unter anderem respiratorische Abhängigkeit, Körperposition und andere (83). Ein statisches Bild einer Vene, dazu noch in liegender Position, kann bei Beurteilungen möglicher Stenosen zu Fehldiagnosen führen (10,108).

Daraus schließen Zivadinov et al und Hojnacki et al, dass bei der Entwicklung eines MRV Protokolls für die Diagnostik einer CCSVI, diese Faktoren mit berücksichtigt werden müssen. Weiters sahen sie darin die Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse ihrer Untersuchung mittels TOF und TRICKS (10,108).

Eine weitere Limitation der MRV sei eine niedrigere Auflösung im Vergleich zur Doppler Sonographie, sowie die eingeschränkte Beurteilbarkeit der Gefäßwände und Venenklappen (10,108).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Rolle der MRV zur Diagnostik des Konzeptes CCSVI noch nicht genügend definiert ist und weitere Studien benötigt werden, um diese weiter zu beleuchten. Allerdings scheint es wertvoller, diese Methode weiter zu etablieren, da sie unabhängig vom Untersucher ist, eine Reproduzierbarkeit gewährleistet und somit weniger angreifbar scheint, als die Doppler Sonographie.

Tabelle 7: Vergleich von Doppler Sonographie mit MRV in Bezug auf das Auffinden von Anomalien der VvJI in selektiver Venographie bei MS Patienten

	TRICKS (10)	TRICKS (108)	TOF (10)	TOF (108)	Doppler (10)	Doppler (108)
Sensitivität	31%	99%	25%	99%	100%	82%
Spezifität	100%	39%	100%	33%	75%	100%
Positiv prädiktiver Wert (PPV)	100%	35%	100%	33%	94%	99%
Negativ prädiktiver Wert (NPV)	26%	99%	25%	99%	100%	95%

Betrachtet man die Studien von Hojnacki und Zivadinov et al in Bezug auf den Vergleich der diagnostischen Möglichkeiten hin, so finden sich mehrere Inkonsistenzen (10,108).

Zentraler Kritikpunkt ist das Fehlen eines Goldstandards, also einer Methode, an der man die neu zu etablierenden Methoden messen und evaluieren kann. Hier wurde willkürlich die selektive Venographie als solcher angewendet. Dies schränkt die Beurteilung der Daten von vorn herein ein. Die Autoren scheinen hier von einer selektive Katheterangiographie zur Beurteilung von Arterien, die sehr wohl Goldstandard darstellt, darauf zu schließen, dass dieses auf die Beurteilung von Venen umlegbar ist. Allerdings ist zu bedenken, dass es sich bei der Venographie um nicht dynamische Aufnahmen handelt. Venen sind aber unter wechselnden physiologischen Umständen besonders anfällig für morphologische Veränderungen(83). Diese sind unter anderem respiratorische Abhängigkeit und Körperposition. Eine rein statische Darstellung der Venen im Liegen, scheint daher wenig geeignet einen Goldstandard zur Beurteilung von venösen Anomalien zu sein.

Auffällig sind die unterschiedlichen Werte der Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV, nicht nur innerhalb einer Studie in Bezug auf die unterschiedlichen diagnostischen Verfahren, sondern auch im Vergleich der beiden Studien. Diese Unterschiede gelten nicht nur für MS- Patienten, wie oben in der Tabelle angeführt, sondern auch für gesunde Probanden, die sich zumindest der Doppler Sonographie und MRV unterzogen haben (10,108).

Aus diesen Ergebnissen schließen die Autoren, dass die MRV nur mäßig geeignet ist, um Veränderungen am VJI System zu erfassen. Eine mögliche Ursache stellt die Tatsache dar, dass die MRV lediglich in liegender Position durchgeführt wird. Weiters wird der Venenstatus durch Atmung, intrathorakalen Druck und andere Faktoren beeinflusst, die während einer MRV nicht genau nachvollzogen werden können.

Dies zeigt den Bedarf auf, weitere Studien durchzuführen um den ätiopathogenetischen Zusammenhang zwischen CCSVI und MS näher zu beleuchten. Wie rezent von einem multidisziplinären Komitee diskutiert, sollte die Erforschung der Rolle der CCSVI in der Ätiopathogenese der MS in unabhängigen Studiensettings erfolge. Nur so kann einerseits ein Forschungserfolg gesichert werden, andererseits die Sicherheit der Patienten garantiert werden (152).

5.8 Invasive Venographie und Intervention

Auf Basis dieser Erkenntnisse bereits invasive Methoden im Sinne einer selektiven Venographie, mit oder ohne Intervention durchzuführen, widerspricht dem obersten Grundsatz, „Primum non Nocere“ dem sich Ärzte verpflichten. Dass bislang durchgeführte Studien nicht einmal „good scientific practice“ entsprechen ist besonders zu kritisieren.

Der Erstbeschreiber der CCSVI begründet das invasive Vorgehen mit den Ähnlichkeiten anderer venöser Erkrankungen. So seien die gefundenen Obstruktionen morphologisch ähnlich denen, die in der Vena cava inferior, z. B. im Rahmen eines Budd Chiari Syndroms, auftreten (11). Die Ursache dieser chronischen Obstruktionen der Vena cava inferior liege in embryologischen Malformationen. Aus klinischer Erfahrung und langjähriger Forschung, sei es mittlerweile klinischer Standard bei Patienten mit akuter Thrombose mit entsprechender Symptomatik, oder anhaltenden chronischen Beschwerden eine Thrombolyse und Stenting vorzunehmen (154). Beim Budd Chiari Syndrom, einer ebenfalls angeborenen venösen Malformation, komme es durch Stenosen vor allem im unteren Segment zum portalen Hypertonus, der, nach erfolgloser medikamentöser Therapie, durch Intervention erfolgreich therapiert werden könne (155).

Daraus allerdings eine Rationale zu begründen, die CCSVI interventionell zu behandeln und durch die Union of Phlebology legitimieren zu lassen bleibt, vor allem angesichts der völlig unterschiedlichen Erkrankungen, unverständlich (86). Eine bedeutende Limitation all der Studien, die Interventionen durchgeführt haben, liegt im Fehlen von Kontrollgruppen. Sicherlich ist es im Rahmen der Erforschung der CCSVI generell verfrüht und übereilt, interventionell zu handeln. Dies gilt vor allem, da bislang kein adäquates Protokoll vorliegt um interventionelle Venographien der betroffenen Venen durchzuführen und die „Outcome Measures“ nicht standardisiert sind (150).

Welche Rolle spielt das Alter der Probanden?

Die MS ist eine Erkrankung, die im frühen Erwachsenenleben beginnt (1).

Daher fällt auf, dass das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten bei über 40 Jahren liegt. In der Studie von Baracchini et al konnte bei Patienten mit einem CIS keine Assoziation zur CCSVI nachgewiesen werden (107). Betrachtet man vor

allein die Ergebnisse von Zivadinov et al, so deuten diese darauf hin, dass vor allem ältere, nicht an MS leidende Personen, auch vermehrt Kriterien einer CCSVI aufweisen (111). Weiterhin wurde bereits von Akkawi et al beschrieben, dass eine juguläre Klappeninsuffizienz häufiger bei älteren Personen auftritt (156). Auch in der Studie von Yamout et al ist eine extrakranielle venöse Stenose assoziiert mit einer langen Erkrankungsdauer, also auch mit einem erhöhten Lebensalter (116). Dies korreliert mit der Anzahl der vorhandenen Stenosen. Lediglich 7% der Patienten zeigten Stenosen in zwei Venen, alle mit einer Erkrankungsdauer von mindestens fünf Jahren (116). Im Gegensatz dazu stehen Ergebnisse von Zamboni et al. Dort wiesen 83% der Patienten mindestens zwei Stenosen auf (11). Geschuldet dem Wissen, dass das venöse System auch in Gesunden interindividuell unterschiedlich verläuft, und auch dort Stenosen gefunden werden konnten, scheint es den Autoren schwierig von einer Stenose auf eine globale cerebral venöse Insuffizienz zu schließen (116). Eine direkte ätiopathogenetische Korrelation von CCSVI und MS scheint daher unwahrscheinlich, aber es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die CCSVI mit zunehmender Progredienz der Erkrankung assoziiert ist (107). Dafür spricht das vorher diskutierte erhöhte Alter der Patienten, die Anzeichen für eine CCSVI aufzeigen. Weiters wird dies durch die bereits erwähnte Studie von Khalil et al bestätigt, die vermehrte Eisenakkumulationen bei zunehmender MS-Progredienz nachweisen konnten(147).

Für die Betrachtung der Studien ergibt sich als Konsequenz eine nicht eindeutig ätiologische Zuordnung der vorliegenden venösen Anomalien.

Wenn die CCSVI einen bedeutenden Einfluss in der Erkrankungsentstehung der MS hätte, müsste man auch eine korrelierende Lage der Plaques erwarten können. Zamboni et al haben dies postuliert, nachdem sie festgestellt haben, dass Patienten mit PPMS, deren Plaques primär im Rückenmark liegen, Stenosen vor allem in den Rückenmark drainierenden Venen aufweisen (11).

Diese Ergebnisse konnten von Yamout et al nicht bestätigt werden. Die Autoren haben retrospektiv höchstens 30 Tage alte MR- Bilder der Patienten beurteilt und konnten keine Assoziation zwischen der Seite der Stenose und der Lage der Plaques nachweisen (116).

Während der Interventionen wurden teilweise PTA bzw. Stentimplantationen vorgenommen.

Zamboni et al haben das Implantieren von Stents sehr restriktiv gehandhabt, da kein adäquates Material entwickelt war (11). Ludyga und Petrov et al hingegen sehen die Implanatation von Stents als Methode der Wahl, wenn eine PTA zu keiner ausreichenden Dilatation des Gefäßes führe (117,118). Der Grund liege vor allem in der geringen postinterventionellen Offenheitsrate der ersten Studie. Daher sei entweder eine offene Operation, oder eine Implantation von Stents zielführend. Da die Stenosen vor allem unter den Claviculae zu finden seien, sei eine Implantation von Stents als sinnvoller zu erachten. Als schwerwiegendste Komplikation sei hier eine Migration des Stents in das Herz zu befürchten (117). Diese Komplikation wurde bislang „erst“ einmal beschrieben (121). Bei der Wahl des verwendeten Materials sei es auf der einen Seite wichtig, individuell umfassende Diagnostik zur Darstellung des venösen Systems durchzuführen. Auf der anderen Seite orientierten sich die Autoren am Material, das bei anderen venösen invasiven Eingriffen verwendet würde, beispielsweise in der V. iliaca (117,118).

Da die Komplikationsrate der Stentimplantation niedriger liegt, als bei anderen venösen Interventionen, ziehen die Autoren die Konsequenz, dass diese Methode die effektivere im Sinne der Offenheitsrate darstellt, wenngleich angestrebt werden sollte, spezielles Material für diese Venen herzustellen (117,118).

Am Ende bleibt sicher das Outcome der Interventionen am wichtigsten. Zamboni differenziert hier vaskuläres von neurologischem Outcome.

Zur Evaluierung des vaskulären Outcome sind für ihn die venösen Druckmessungen ein adäquates Mittel. Zwar zeigten die Patienten präinterventionell normale Werte, allerdings wurden diese postinterventionell erneut gemessen und waren dann deutlich niedriger (11).

Andere Autoren haben diese Messungen nicht durchgeführt. Ludyga et al sprechen sogar davon, dass in Vorversuchen der Druckgradient zu gering war und nicht mit den hämodynamischen Flußanomalien korrespondierte (117).

Neben dem Nutzen ist für die Bewertung einer Prozedur auch das Sicherheitsprofil entscheidend. Daher scheint eine Auseinandersetzung mit den Komplikationen an dieser Stelle sinnvoll. Die Autoren der bislang vier Studien berichteten über keine schwerwiegenden Zwischenfälle, wie Todesfälle, oder größere Blutungen.

Allerdings wurde in Kommentaren immer wieder von zwei solchen schwerwiegenden Komplikationen berichtet (121,122). Die genaueren Umstände sind unter Punkt 3.6.2 dargestellt. Allerdings waren auch bei Ludyga et al Stentverschiebungen zu beobachten. Diese konnten allerdings rechtzeitig diagnostiziert und reloziert werden (117).

Zu den leichteren, selbst limitierenden Komplikationen, die in den vier Studien auftraten, gehörten Hämatome und Kopfschmerzen (11,117-119).

Zu den zu therapierenden Komplikationen gehören kardiale Arrhythmien. Am häufigsten wurde Vorhofflimmern beobachtet, welches zum Teil selbst limitierend war, zum Teil mit Amiodaron behandelt werden musste. Als wahrscheinlichste Ursache sehen die Autoren den neurohormonellen Stress und die mechanische Irritation, die durch die Katheter entsteht. Vor allem die Passage durch den rechten Vorhof, um in die VvJl zu gelangen, scheint hier eine besondere Rolle zu spielen (118). Das Auftreten von Blutungen, Venendissektionen und –rupturen sei durch das verwendete suboptimale Material, sowie die Anatomie der Venenwand zu erklären. Durch die schwächere Muskelschicht seien Venen weit anfälliger, bei Interventionen verletzt zu werden, als Arterien (118). Stentokklusionen erklären die Autoren durch die anatomischen Venenwandveränderungen in CCSVI Läsionen. Durch Fibrinablagerungen seien diese Segmente steif und wenig flexibel in der Ausdehnung. Durch die Implantation von Stents komme es zu Intimaverletzungen, die die Gerinnungskaskade aktivieren und zu Thrombosen führen können (118).

Auf das neurologische Outcome gehen lediglich Zamboni und Malagoni et al ein (11,119).

Zamboni registrierte eine deutliche Verbesserung der neurologischen Symptomatik, die mit einer Verkleinerung der Läsionen im MRT korrelierte (11). Allerdings ist die Evaluation dieser Parameter nicht durch verblindete Untersucher geschehen, was die Beurteilbarkeit der Ergebnisse einschränkt (150). Weiters ist zu beachten, dass durch das gewählte Design aller erwähnten Studien schlichtweg nicht beurteilbar ist, ob die Effekte rein durch die Intervention zu erklären sind. Zum einen erhielten die Patienten postinterventionell weiter ihre vorherige pharmakologische Behandlung, zum anderen muss der mögliche Einfluss eines Placeboeffektes mit berücksichtigt werden. In Anbetracht des

Fehlens einer Kontrollgruppe, einer Randomisierung und Verblindung bleiben diese Fragen offen.

Diesen Placeboeffekt erwähnen auch Malagoni et al (119).

In den Reevaluationen der Fatigue- und Mobilitätssymptomatik zeigte sich nämlich vor allem ein Monat nach der Intervention eine direkt proportionale Verbesserung, die nach sechs und zwölf Monaten wieder nachließ. Die Autoren nennen hierfür zwei mögliche Ursachen: einerseits die aufgetretenen Restenosen, andererseits sei ein Placeboeffekt direkt nach der Intervention nicht auszuschließen (119).

Wenn durch einen therapeutischen Eingriff dieser Art tatsächlich eine Besserung des Erkrankungszustandes zu erwarten wäre, scheint es doch wenig plausibel, dass diese bei langjährig Erkrankten bereits nach einem Monat detektierbar sind. Wahrscheinlicher bei einem langjährig bestehenden, venösen Abflussproblem wäre sicher eine Verbesserung der Symptomatik nach einigen Monaten.

Ein weiterer Aspekt in der Beurteilung des neurologischen Outcome ist zu beachten, dass durch die Intervention auch biochemische Veränderungen induziert und verursacht werden können, die eventuell eine temporäre Verbesserung der MS Symptomatik mit sich führen (137). Die fehlende Verblindung in der Beurteilung des neurologischen Outcomes erschwert die Beurteilung zusätzlich (11).

Um die Sinnhaftigkeit und Sicherheit der venösen Intervention wirklich beurteilen zu können, müssten Studien, die folgenden Kriterien entsprechen, durchgeführt werden:

- Multizentrität
- Randomisierung
- Doppelverblindung
- Beurteilung von einem unabhängigen Komitee
- Unabhängige Datenauswertung
- Definition aussagekräftiger Endpunkte
- Interims-/Safety-Analysen.

5.9 Veränderung der Arzt-Patienten-Kommunikation

Wie bereits eingangs erwähnt kommt in der Diskussion um die CCSVI als möglicher ätiopathogenetischer Faktor den „testimonials“ im Internet, etwa via YouTube, eine besondere Rolle zu.

Bedenklich dabei ist die teils rigide Spaltung der „MS- Welt“ in vehemente CCSVI-Befürworter und CCSVI- Gegner. Ein derartiges Verhalten wurde bislang in dieser „community“ nicht beobachtet.

Dies führt zu einer starken Beeinträchtigung des Arzt- Patienten- Verhältnisses. Eine Verallgemeinerung der Auswirkungen auf die Beziehung ist nicht zu treffen, da jeder Patient ein individuelles Verhältnis zu seinem Arzt aufbaut. Dies ist abhängig von seinem Bildungsstand, seinem Alter, der Schwere der Erkrankung und der Kooperationsbereitschaft. Im Sinne der Kooperation, wäre ein Verhältnis, das von gegenseitigem Verständnis geprägt ist wünschenswert. Sicherlich wird es weiter einige Patienten geben, die sich einer Intervention unterziehen werden. Aber wie viel Wert ist es dann weiter ein vertrauensvolles Verhältnis zu seinem Neurologen haben zu können, auch wenn der an der Therapieform zweifelt. Denn worum geht es in dieser Debatte über die Rolle des Internets? Und wie kann man die unterschiedlichen Zugänge zu medizinischer Literatur von Laien- und Fachwelt zusammenbringen?

Wir sprechen hier über Menschen, mit all ihren Stärken und Schwächen, Hoffnungen, Zielen und Wünschen. Betrachtet man die jeweiligen Aspekte in der Fach- und Laienwelt lässt sich folgendes festhalten:

Ärzte sollten immer nach dem zentralen Dogma der Medizin „primum non nocere“ handeln. Es liegt niemals in der Natur des Arztes einem Patienten zu schaden, das haben (fast) alle Kollegen gemeinsam. Andererseits ist der Arzt Akademiker, teilweise auch Wissenschaftler. Sein Studium hat ihn jahrelang gelehrt, mit Fragestellungen wissenschaftlich fundiert umzugehen. Gerade deshalb sollte sich ein wissenschaftlich fundierter Umgang mit der CCSVI Hypothese zumindest in der Fachwelt durchsetzen! Zuletzt ist die Entwicklung der Arzt- Patienten- Beziehung oft noch nicht so weit fortgeschritten, wie es vielleicht wünschenswert wäre. Dies hängt nicht zuletzt mit einer noch recht stark gelebten Hierarchie innerhalb der Ärzteschaft zusammen, die sich automatisch auf das Verhältnis zum Patienten auswirkt, indem man auch eher zu einer paternalistischen Herangehensweise neigt.

Der Patient lässt sich nicht in diesem Sinne verallgemeinern. Es hängt viel von seinem Alter und seiner Bildung ab. Ein Patient kann nicht abschätzen, wie gut sein Arzt ist, ob die Empfehlungen die er gibt, gut und vollständig sind. Die heutige Informationsflut, vor allem im Internet, kann da bei adäquater Nutzung, förderlich

sein. Je höher der Grad der Informiertheit ist, desto besser ist die Compliance des Patienten.

Wie müssen Informationen im Internet aufbereitet werden, welche Kriterien müssen sie erfüllen und welche Rolle spielt dabei der Arzt?

Um Qualität der Informationen für den Patienten zu sichern, muss er geschult werden, mit den Informationen richtig umzugehen. Entscheidend dafür ist die richtige Suchstrategie, vor allem die Verwendung adäquater Suchbegriffe. Hier kann der Arzt eine Hilfestellung leisten, indem er für die Suche zu Hause eine Liste möglicher Suchbegriffe mitgibt.

Oftmals sind die ersten Treffer einer Suche allerdings von kommerziellen Anbietern, die mit ihrem bereitgestellten Wissen den Nutzer versuchen zu lenken, sei es zu einer bestimmten Therapie, oder einem bestimmten Medizinprodukt. Ähnlich geschieht es bei den Internetseiten über die CCSVI. Zu beachten ist die Tatsache, dass das Publizieren im Internet zwar billig, die Generierung von qualitativ hochwertigem Wissens allerdings kostenintensiv ist (157) .

Im Prinzip gibt es zwei Strategien, die den Patienten auf der Suche nach qualitativ hochwertigen Informationen unterstützen (157):

- Verbraucheraufklärung
- Third- party- Rating: dabei werden die Inhalte von einem unabhängigen Dritten bewertet und dem Verbraucher als „evaluative Metainformation“ zur Verfügung gestellt

Ein Beispiel dafür ist die „Health On The Net (HON)“- Non Profit Organisation (158). Der HONcode ist der älteste und am meisten benutzte ethische Verhaltenskodex für gesundheitsbezogene und medizinische Webseiten.

Betreiber von Webseiten haben die Möglichkeit, für ihre Seite einen international zertifizierten HONcode zu erlangen. Die Zertifizierung dieser Organisation ist international anerkannt und bestätigt, dass die entsprechende Seite sich an die acht Prinzipien des HONcodes hält. Diese Prinzipien sind (158):

- Qualifikation der Redakteure
- Definition des Zielpublikums und Anmerkung, dass das Internet kein Beratungsgespräch mit dem Arzt ersetzen kann und will
- Schutz der Privatsphäre der Nutzer
- Quellenangaben der veröffentlichten Daten
- möglichst objektive Darstellung aller Faktoren

- Finanzierung
- Trennung der Informationen von Werbung
- Angabe des Webseitenherausgebers

Mit HONcode Hunt ist es zusätzlich möglich nach gesundheitsbezogenen Informationen unter Seiten mit der HONcode Zertifizierung suchen. Somit muss der Patient sicher kritisch mit den angebotenen Informationen im Internet umgehen lernen, allerdings birgt es viele Chancen, für den Patienten sein eigenes Gesundheitsmanagement zu führen, und dies im Kontakt zu Betroffenen auf der ganzen Welt zu tun. Zum Thema der CCSVI werden alle Parteien, Ärzte und Patienten, CCSVI Befürworter und Gegner aufeinander zugehen müssen. Professor Zamboni hat es sicher geschafft, die Fachwelt aufzurütteln und über den Tellerrand der autoimmunologischen Theorie hinauszublicken. Seine Methoden bleiben dabei aber ethisch und wissenschaftlich umstritten. Aus derzeitiger Sicht ist die CCSVI möglicherweise eher ein Konzept, dass sekundär in der Progression der Erkrankung eine gewisse Rolle spielt. Es wird notwendig sein, wissenschaftlich, Schritt für Schritt die bisherigen Ergebnisse in weiteren Studien zu beleuchten, um die tatsächliche Rolle der CCSVI in der MS zu identifizieren. Am Ende haben doch alle nur ein Ziel: MS zu verstehen und damit auch zu heilen.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000 Sep 28;343(13):938-952.
- (2) Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol* 2010 Jul;9(7):727-739.
- (3) Zamboni P. The Big Idea: Iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2006;99:589-593.
- (4) Zamboni P, Galeotti R. The chronic cerebrospinal venous insufficiency syndrome. *Phlebology* 2010 Dec;25(6):269-279.
- (5) Doepp F, Paul F, Valdueza JM, Schmierer K, Schreiber SJ. No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010 Aug;68(2):173-183.
- (6) Krogias C, Schroder A, Wiendl H, Hohlfeld R, Gold R. "Chronic cerebrospinal venous insufficiency" and multiple sclerosis: critical analysis and first observation in an unselected cohort of MS patients]. *Nervenarzt* 2010 Jun;81(6):740-746.
- (7) Mayer CA, Pfeilschifter W, Lorenz MW, Nedelmann M, Bechmann I, Steinmetz H, et al. The perfect crime? CCSVI not leaving a trace in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 Feb 4.
- (8) Sundstrom P, Wahlin A, Ambarki K, Birgander R, Eklund A, Malm J. Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: a case-control study. *Ann Neurol* 2010 Aug;68(2):255-259.
- (9) Wattjes MP, van Oosten BW, de Graaf WL, Seewann A, Bot JC, van den Berg R, et al. No association of abnormal cranial venous drainage with multiple sclerosis: a magnetic resonance venography and flow-quantification study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 Apr;82(4):429-435.
- (10) Hojnacki D, Zamboni P, Lopez-Soriano A, Galleotti R, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, et al. Use of neck magnetic resonance venography, Doppler sonography and selective venography for diagnosis of chronic cerebrospinal venous insufficiency: a pilot study in multiple sclerosis patients and healthy controls. *Int Angiol* 2010 Apr;29(2):127-139.

- (11) Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Giancesini S, Bartolomei I, et al. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2009 Dec;50(6):1348-58.e1-3.
- (12) Baumhackl U, Eibl G, Ganzinger U, Hartung HP, Mamoli B, Pfeiffer KP, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Austria. Results of a nationwide survey. *Neuroepidemiology* 2002 Sep-Oct;21(5):226-234.
- (13) Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2006 Nov;5(11):932-936.
- (14) Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1975 Feb;51(2):137-157.
- (15) Jersild C, Fog T, Hansen GS, Thomsen M, Svejgaard A, Dupont B. Histocompatibility determinants in multiple sclerosis, with special reference to clinical course. *Lancet* 1973 Dec 1;2(7840):1221-1225.
- (16) A meta-analysis of genomic screens in multiple sclerosis. The Transatlantic Multiple Sclerosis Genetics Cooperative. *Mult Scler* 2001 Feb;7(1):3-11.
- (17) GAMES, Transatlantic Multiple Sclerosis Genetics Cooperative. A meta-analysis of whole genome linkage screens in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003 Oct;143(1-2):39-46.
- (18) Sawcer S, Maranian M, Setakis E, Curwen V, Akesson E, Hensiek A, et al. A whole genome screen for linkage disequilibrium in multiple sclerosis confirms disease associations with regions previously linked to susceptibility. *Brain* 2002 Jun;125(Pt 6):1337-1347.
- (19) Sawcer S, Ban M, Wason J, Dudbridge F. What role for genetics in the prediction of multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2010 Jan;67(1):3-10.
- (20) Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet* 1988 Mar;29(3):533-541.
- (21) Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature* 1995 Sep 14;377(6545):150-151.
- (22) Weedon MN, Ban M, Elson J, Walton A, Turnbull D, Compston A, et al. Investigation of the Role of Mitochondrial DNA in Multiple Sclerosis Susceptibility. *PLoS ONE* 2008;3(8):e2891.

- (23) Rivers TM, Sprunt DH, Berry GP. Observations on Attempts to Produce Acute Disseminated Encephalomyelitis in Monkeys. *J Exp Med* 1933 Jun 30;58(1):39-53.
- (24) Sugamura K, Ishii N, Weinberg AD. Therapeutic targeting of the effector T-cell co-stimulatory molecule OX40 *Nat Rev Immunol* 2004 Jun;4(6):420-431.
- (25) Wekerle H, Kojima K, Lannes-Vieira J, Lassmann H, Linington C. Animal models. *Ann Neurol* 1994;36 Suppl:S47-53.
- (26) PATERSON PY. Transfer of allergic encephalomyelitis in rats by means of lymph node cells. *J Exp Med* 1960 Jan 1;111:119-136.
- (27) Zamvil SS, Steinman L. The T lymphocyte in experimental allergic encephalomyelitis. *Annu Rev Immunol* 1990;8:579-621.
- (28) Kasper LH, Shoemaker J. Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology* 2010 Jan 5;74 Suppl 1:S2-8.
- (29) Gold R, Rieckmann P. Pathogenese und Therapie der Multiplen Sklerose. . 1st ed. Bremen: Uni-Med; 1998. p. 24-28.
- (30) Hemmer B, Archelos JJ, Hartung HP. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2002 Apr;3(4):291-301.
- (31) van Oosten BW, Lai M, Hodgkinson S, Barkhof F, Miller DH, Moseley IF, et al. Treatment of multiple sclerosis with the monoclonal anti-CD4 antibody cM-T412: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, MR-monitored phase II trial. *Neurology* 1997 Aug;49(2):351-357.
- (32) Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A, Kim L, Fidelus-Gort R, Kasper LH, et al. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2008 Sep;7(9):796-804.
- (33) Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 2004 Apr 5;199(7):971-979.
- (34) Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, Palace J, Newcombe J, Esiri MM, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol* 2008 Jan;172(1):146-155.

- (35) Jilek S, Schlupe M, Rossetti AO, Guignard L, Le Goff G, Pantaleo G, et al. CSF enrichment of highly differentiated CD8+ T cells in early multiple sclerosis. *Clin Immunol* 2007 Apr;123(1):105-113.
- (36) Hintzen RQ, Giovannoni G. CSF analysis in suspected MS: do bands aid? *Neurology* 2008 Mar 25;70(13 Pt 2):1059-1060.
- (37) Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007 Apr;130(Pt 4):1089-1104.
- (38) Ascherio A, Munger KL, Lennette ET, Spiegelman D, Hernan MA, Olek MJ, et al. Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. *JAMA* 2001 Dec 26;286(24):3083-3088.
- (39) Oikonen M, Laaksonen M, Aalto V, Ilonen J, Salonen R, Eralinna JP, et al. Temporal relationship between environmental Influenza A and Epstein-Barr viral infections and high multiple sclerosis relapse occurrence. *Mult Scler* 2011 Jan 6.
- (40) Challoner PB, Smith KT, Parker JD, MacLeod DL, Coulter SN, Rose TM, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995 Aug 1;92(16):7440-7444.
- (41) Cermelli C, Berti R, Soldan SS, Mayne M, D'ambrosia JM, Ludwin SK, et al. High frequency of human herpesvirus 6 DNA in multiple sclerosis plaques isolated by laser microdissection. *J Infect Dis* 2003 May 1;187(9):1377-1387.
- (42) Kuusisto H, Hyoty H, Kares S, Kinnunen E, Elovaara I. Human herpes virus 6 and multiple sclerosis: a Finnish twin study. *Mult Scler* 2008 Jan;14(1):54-58.
- (43) Sriram S, Stratton CW, Yao S, Tharp A, Ding L, Bannan JD, et al. Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999 Jul;46(1):6-14.
- (44) Boman J, Roblin PM, Sundstrom P, Sandstrom M, Hammerschlag MR. Failure to detect Chlamydia pneumoniae in the central nervous system of patients with MS. *Neurology* 2000 Jan 11;54(1):265.
- (45) Kaufman M, Gaydos CA, Sriram S, Boman J, Tondella ML, Norton HJ. Is Chlamydia pneumoniae found in spinal fluid samples from multiple sclerosis patients? Conflicting results. *Mult Scler* 2002 Aug;8(4):289-294.

- (46) Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S, KIDSEP study group. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007 Oct;130(Pt 10):2589-2595.
- (47) Healy BC, Ali EN, Guttmann CR, Chitnis T, Glanz BI, Buckle G, et al. Smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009 Jul;66(7):858-864.
- (48) van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor BV, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003 Aug 9;327(7410):316.
- (49) Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010 Jun;9(6):599-612.
- (50) Willer CJ, Dymant DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC, et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ* 2005 Jan 15;330(7483):120.
- (51) Multiple sclerosis Available at: <http://neuropathology.neoucom.edu/chapter6/chapter6aMS.html>. Accessed 7/11/2011, 2011.
- (52) Wolswijk G. Chronic stage multiple sclerosis lesions contain a relatively quiescent population of oligodendrocyte precursor cells. *J Neurosci* 1998 Jan 15;18(2):601-609.
- (53) Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Bruck W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000 Jun;123 (Pt 6)(Pt 6):1174-1183.
- (54) Lucchinetti C, Bruck W, Noseworthy J. Multiple sclerosis: recent developments in neuropathology, pathogenesis, magnetic resonance imaging studies and treatment. *Curr Opin Neurol* 2001 Jun;14(3):259-269.
- (55) Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, De Seze J, Wiertlievski S, Brochet B, et al. Unexpected multiple sclerosis: follow-up of 30 patients with magnetic resonance imaging and clinical conversion profile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 Feb;79(2):195-198.
- (56) 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 Neurol* 2005 May;4(5):281-288.

- (57) Lublin FD, 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 Apr;46(4):907-911.
- (58) Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989 Dec;112 (Pt 6)(Pt 6):1419-1428.
- (59) McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001 Jul;50(1):121-127.
- (60) COMPSTON A, COLES A. Multiple sclerosis. *The Lancet* 2008;372(9648):1502 <last_page> 1517.
- (61) Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep* 2010 Aug;33(8):1061-1067.
- (62) Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, Paty DW. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1991 Aug;41(8):1193-1196.
- (63) Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983 Nov;33(11):1444-1452.
- (64) Pretorius PM, Quaghebeur G. The role of MRI in the diagnosis of MS. *Clin Radiol* 2003 Jun;58(6):434-448.
- (65) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011 Feb;69(2):292-302.
- (66) Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005 Jun;62(6):865-870.
- (67) Tintore M, Rovira A, Rio J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008 Mar 25;70(13 Pt 2):1079-1083.
- (68) Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple

sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000 May 9;54(9):1720-1725.

(69) Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F, Lee JC, Beck G, Block V, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000 Aug;6(4):267-273.

(70) Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001 May 19;357(9268):1576-1582.

(71) Sorensen PS. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Lancet* 2003;362:1184-1191.

(72) Schmied M, Duda PW, Krieger JI, Trollmo C, Hafler DA. In vitro evidence that subcutaneous administration of glatiramer acetate induces hyporesponsive T cells in patients with multiple sclerosis. *Clin Immunol* 2003 Mar;106(3):163-174.

(73) Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006 Mar 2;354(9):899-910.

(74) Bielekova B, Catalfamo M, Reichert-Scriver S, Packer A, Cerna M, Waldmann TA, et al. Regulatory CD56(bright) natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2Ralpha-targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006 Apr 11;103(15):5941-5946.

(75) CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008 Oct 23;359(17):1786-1801.

(76) Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008 Feb 14;358(7):676-688.

(77) Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009 Oct;66(4):460-471.

(78) Singh AV, Zamboni P. Anomalous venous blood flow and iron deposition in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009 Dec;29(12):1867-1878.

- (79) Charcot J. Histologie de la sclerose en plaques. *Gazette des Hospiteaux* 1868(41):554-555.
- (80) Tan IL, van Schijndel RA, Pouwels PJ, van Walderveen MA, Reichenbach JR, Manoliu RA, et al. MR venography of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000 Jun-Jul;21(6):1039-1042.
- (81) Schaller B. Physiology of cerebral venous blood flow: from experimental data in animals to normal function in humans. *Brain Res Brain Res Rev* 2004 Nov;46(3):243-260.
- (82) About CCSVI | Alzheimer's, Parkinson's and Multiple Sclerosis Available at: <http://uprightdoctor.wordpress.com/about-ccsvi/>. Accessed 7/11/2011, 2011.
- (83) Doepp F, Schreiber SJ, von Munster 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 Jul;46(7):565-570.
- (84) Partsch H. Varicose veins and chronic venous insufficiency. *Vasa* 2009 Nov;38(4):293-301.
- (85) Lee AB, 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 Apr;29(2):95-108.
- (86) Lee BB, Bergan J, Gloviczki P, Laredo J, Loose DA, Mattassi R, et al. Diagnosis and treatment of venous malformations. Consensus document of the International Union of Phlebology (IUP)-2009. *Int Angiol* 2009 Dec;28(6):434-451.
- (87) Zamboni P. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:392-399.
- (88) Adams CW. Perivascular iron deposition and other vascular damage in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988 Feb;51(2):260-265.
- (89) Adams CW, Poston RN, Buk SJ. Pathology, histochemistry and immunocytochemistry of lesions in acute multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1989 Sep;92(2-3):291-306.
- (90) Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD, Nicolaidis AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006 Aug 3;355(5):488-498.
- (91) Gveric D, Hanemaaijer R, Newcombe J, van Lent NA, Sier CF, Cuzner ML. Plasminogen activators in multiple sclerosis lesions: implications for the

inflammatory response and axonal damage. *Brain* 2001 Oct;124(Pt 10):1978-1988.

(92) Zivadinov R, Schirda C, Dwyer MG, Haacke ME, Weinstock-Guttman B, Menegatti E, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: a pilot case-control study. *Int Angiol* 2010 Apr;29(2):158-175.

(93) Worthington V, Killestein J, Eikelenboom MJ, Teunissen CE, Barkhof F, Polman CH, et al. Normal CSF ferritin levels in MS suggest against etiologic role of chronic venous insufficiency. *Neurology* 2010 Nov 2;75(18):1617-1622.

(94) Haacke EM, Garbern J, Miao Y, Habib C, Liu M. Iron stores and cerebral veins in MS studied by susceptibility weighted imaging. *Int Angiol* 2010 Apr;29(2):149-157.

(95) Grant SM, Wiesinger JA, Beard JL, Cantorna MT. Iron-deficient mice fail to develop autoimmune encephalomyelitis. *J Nutr* 2003 Aug;133(8):2635-2638.

(96) Fainardi E, Castellazzi M, Bellini T, Manfrinato MC, Baldi E, Casetta I, et al. Cerebrospinal fluid and serum levels and intrathecal production of active matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as markers of disease activity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006 Jun;12(3):294-301.

(97) Buhler LA, Samara R, Guzman E, Wilson CL, Krizanac-Bengez L, Janigro D, et al. Matrix metalloproteinase-7 facilitates immune access to the CNS in experimental autoimmune encephalomyelitis. *BMC Neurosci* 2009 Mar 6;10:17.

(98) Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2009 Mar;8(3):280-291.

(99) Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Dwyer MG, Schirda CV, Malagoni AM, et al. Hypoperfusion of brain parenchyma is associated with the severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional preliminary report. *BMC Med* 2011 Mar 7;9(1):22.

(100) Inglese M, Adhya S, Johnson G, Babb JS, Miles L, Jaggi H, et al. Perfusion magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008 Jan;28(1):164-171.

(101) Appelman AP, van der Graaf Y, Vincken KL, Tiehuis AM, Witkamp TD, Mali WP, et al. Total cerebral blood flow, white matter lesions and brain atrophy: the SMART-MR study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008 Mar;28(3):633-639.

- (102) Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, et al. The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009 Jul 15;282(1-2):21-27.
- (103) Nedelmann M, Eicke BM, Dieterich M. Functional and morphological criteria of internal jugular valve insufficiency as assessed by ultrasound. *J Neuroimaging* 2005 Jan;15(1):70-75.
- (104) Lepori D, Capasso P, Fournier D, Genton CY, Schnyder P. High-resolution ultrasound evaluation of internal jugular venous valves. *Eur Radiol* 1999;9(6):1222-1226.
- (105) Valdueza JM, von Munster T, Hoffman O, Schreiber S, Einhaupl KM. Postural dependency of the cerebral venous outflow. *Lancet* 2000 Jan 15;355(9199):200-201.
- (106) Zamboni P, Consorti G, Galeotti R, Giancesini S, Menegatti E, Tacconi G, et al. Venous collateral circulation of the extracranial cerebrospinal outflow routes. *Curr Neurovasc Res* 2009 Aug;6(3):204-212.
- (107) Baracchini C, Perini P, Calabrese M, Causin F, Rinaldi F, Gallo P. No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset. *Ann Neurol* 2011 Jan;69(1):90-99.
- (108) Zivadinov R, Galeotti R, Hojnacki D, Menegatti E, Dwyer MG, Schirda C, et al. Value of MR Venography for Detection of Internal Jugular Vein Anomalies in Multiple Sclerosis: A Pilot Longitudinal Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011 Apr 14.
- (109) Al-Omari MH, Rousan LA. Internal jugular vein morphology and hemodynamics in patients with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010 Apr;29(2):115-120.
- (110) 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 Apr;29(2):109-114.
- (111) Zivadinov R, Marr K, Cutter G, Ramanathan M, Benedict RH, Kennedy C, et al. Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. *Neurology* 2011 Apr 13.
- (112) Selim M, Caplan LR. Radiological diagnosis of cerebral venous thrombosis. *Front Neurol Neurosci* 2008;23:96-111.

- (113) Pelc LR, Pelc NJ, Rayhill SC, Castro LJ, Glover GH, Herfkens RJ, et al. Arterial and venous blood flow: noninvasive quantitation with MR imaging. *Radiology* 1992 Dec;185(3):809-812.
- (114) Stoquart-Elsankari S, Lehmann P, Villette A, Czosnyka M, Meyer ME, Deramond H, et al. A phase-contrast MRI study of physiologic cerebral venous flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009 Jun;29(6):1208-1215.
- (115) Uchino A, Nomiya K, Takase Y, Nakazono T, Tominaga Y, Imaizumi T, et al. Retrograde flow in the dural sinuses detected by three-dimensional time-of-flight MR angiography. *Neuroradiology* 2007 Mar;49(3):211-215.
- (116) Yamout B, Herlopian A, Issa Z, Habib RH, Fawaz A, Salame J, et al. Extracranial venous stenosis is an unlikely cause of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010 Nov;16(11):1341-1348.
- (117) 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 Dec;25(6):286-295.
- (118) 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 Jun;18(3):314-323.
- (119) Malagoni AM, Galeotti R, Menegatti E, Manfredini F, Basaglia N, Salvi F, et al. Is chronic fatigue the symptom of venous insufficiency associated with multiple sclerosis? A longitudinal pilot study. *Int Angiol* 2010 Apr;29(2):176-182.
- (120) Polman CH, Rudick RA. The multiple sclerosis functional composite: a clinically meaningful measure of disability. *Neurology* 2010 Apr 27;74 Suppl 3:S8-15.
- (121) Qiu J. Venous abnormalities and multiple sclerosis: another breakthrough claim? *Lancet Neurol* 2010 May;9(5):464-465.
- (122) Experimental multiple sclerosis vascular shunting procedure halted at Stanford. *Ann Neurol* 2010 Jan;67(1):A13-5.
- (123) Vedantham S, Benenati JF, Kundu S, Black CM, Murphy KJ, Cardella JF, et al. Interventional endovascular management of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: a position statement by the Society of Interventional Radiology, endorsed by the Canadian Interventional Radiology Association. *J Vasc Interv Radiol* 2010 Sep;21(9):1335-1337.

- (124) Reekers JA, Lee MJ, Belli AM, Barkhof F. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe commentary on the treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011 Feb;34(1):1-2.
- (125) Chafe R, Born KB, Slutsky AS, Laupacis A. The rise of people power. *Nature* 2011 Apr 28;472(7344):410-411.
- (126) Ortega Egea JM, Gonzalez MV, Menendez MR. eHealth usage patterns of European general practitioners: a five-year (2002-2007) comparative study. *Int J Med Inform* 2010 Aug;79(8):539-553.
- (127) HENDERSON LJ. Physician and Patient as a Social System *N Engl J Med* 1935;212(18):819 <last_page> 823.
- (128) Parsons T. *The Social System*. Illinois: The Free Press; 1951.
- (129) Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med* 1997 Mar;44(5):681-692.
- (130) Deutsches Ärzteblatt: Archiv "Patientenbeteiligung bei medizinischen Entscheidungen: Effekte der Partizipativen Entscheidungsfindung aus systematischen Reviews" (25.05.2007) Available at: <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=55786>. Accessed 7/4/2011, 2011.
- (131) Haselhoff V. *Patientenvertrauen in Krankenhäuser: Eine qualitative Analyse zur Bedeutung, Bildung und unterschiedlichen Vertrauensebenen*. 1. ed. Wiesbaden: Gabler Verlag; 2010.
- (132) Masters K. For what purpose and reasons do doctors use the Internet: a systematic review. *Int J Med Inform* 2008 Jan;77(1):4-16.
- (133) Miller SM, Mangan CE. Interacting effects of information and coping style in adapting to gynecologic stress: should the doctor tell all? *J Pers Soc Psychol* 1983 Jul;45(1):223-236.
- (134) Felt U. *Virtuell informiert? Möglichkeiten und Herausforderungen für die Medizin im Internetzeitalter*. 2008.
- (135) IVCC/CCSVI, vidéos et échos de murs de ce samedi. - (- . . • MA SEP, MON ENNEMIE INTIME. • . .) Available at: <http://journalextimerecherchespoir.over-blog.com/article-ivcc-ccsvi-videos-et-echos-de-murs-de-ce-samedi-58108219.html>. Accessed 7/18/2011, 2011.

- (136) CCSVI trials great news for local MS group - Grande Prairie Daily Herald Tribune - Alberta, CA Available at:
<http://www.dailyheraldtribune.com/ArticleDisplay.aspx?e=3197734>. Accessed 7/5/2011, 2011.
- (137) D'haeseleer M, Cambron M, Vanopdenbosch L, De Keyser J. Vascular aspects of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2011 Jul;10(7):657-666.
- (138) Weinstock-Guttman B. Chronic Cerebrospinal Vascular Insufficiency Is Not Associated with HLA DRB1*1501 Status in Multiple Sclerosis Patients. *ONE Alerts* 2011 02-14.
- (139) Saindane AM, Law M, Ge Y, Johnson G, Babb JS, Grossman RI. Correlation of diffusion tensor and dynamic perfusion MR imaging metrics in normal-appearing corpus callosum: support for primary hypoperfusion in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007 Apr;28(4):767-772.
- (140) Rosso C, Remy P, Creange A, Brugières P, Cesaro P, Hosseini H. Diffusion-weighted MR imaging characteristics of an acute strokelike form of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006 May;27(5):1006-1008.
- (141) Lassmann H. Hypoxia-like tissue injury as a component of multiple sclerosis lesions. *J Neurol Sci* 2003 Feb 15;206(2):187-191.
- (142) Allen NB, Lichtman JH, Cohen HW, Fang J, Brass LM, Alderman MH. Vascular disease among hospitalized multiple sclerosis patients. *Neuroepidemiology* 2008;30(4):234-238.
- (143) Wuerfel J, Bellmann-Strobl J, Brunecker P, Aktas O, McFarland H, Villringer A, et al. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. *Brain* 2004 Jan;127(Pt 1):111-119.
- (144) Filippi M, Rocca MA, Barkhof F, Bakshi R, Fazekas F, Khan O, et al. Multiple sclerosis and chronic cerebrospinal venous insufficiency: the neuroimaging perspective. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011 Mar;32(3):424-427.
- (145) Varga AW, Johnson G, Babb JS, Herbert J, Grossman RI, Inglese M. White matter hemodynamic abnormalities precede sub-cortical gray matter changes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009 Jul 15;282(1-2):28-33.
- (146) De Keyser J, Steen C, Mostert JP, Koch MW. Hypoperfusion of the cerebral white matter in multiple sclerosis: possible mechanisms and pathophysiological significance. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008 Oct;28(10):1645-1651.

- (147) Khalil M, Enzinger C, Langkammer C, Tscherner M, Wallner-Blazek M, Jehna M, et al. Quantitative assessment of brain iron by R(2)* relaxometry in patients with clinically isolated syndrome and relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009 Sep;15(9):1048-1054.
- (148) van Rensburg SJ, Kotze MJ, Hon D, Haug P, Kuyler J, Hendricks M, et al. Iron and the folate-vitamin B12-methylation pathway in multiple sclerosis. *Metab Brain Dis* 2006 Sep;21(2-3):121-137.
- (149) Lagattolla NR, Donald A, Lockhart S, Burnand KG. Retrograde flow in the deep veins of subjects with normal venous function. *Br J Surg* 1997 Jan;84(1):36-39.
- (150) Khan O, Filippi M, Freedman MS, Barkhof F, Dore-Duffy P, Lassmann H, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010 Mar;67(3):286-290.
- (151) Menegatti E, Genova V, Tessari M, Malagoni AM, Bartolomei I, Zuolo M, et al. The reproducibility of colour Doppler in chronic cerebrospinal venous insufficiency associated with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010 Apr;29(2):121-126.
- (152) Siskin GP, Haskal ZJ, McLennan G, Dake MD, Haacke EM, McDonald S, et al. Development of a research agenda for evaluation of interventional therapies for chronic cerebrospinal venous insufficiency: proceedings from a multidisciplinary research consensus panel. *J Vasc Interv Radiol* 2011 May;22(5):587-593.
- (153) Wattjes MP, Doepp F, Bendszus M, Fiehler J. "Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency" in Multiple Sclerosis - Is Multiple Sclerosis a Disease of the Cerebrospinal Venous Outflow System? *Rofo* 2011 Apr 12.
- (154) Raju S, Hollis K, Neglen P. Obstructive lesions of the inferior vena cava: clinical features and endovenous treatment. *J Vasc Surg* 2006 Oct;44(4):820-827.
- (155) Lee BB, Villavicencio L, Kim YW, Do YS, Koh KC, Lim HK, et al. Primary Budd-Chiari syndrome: outcome of endovascular management for suprahepatic venous obstruction. *J Vasc Surg* 2006 Jan;43(1):101-108.
- (156) Akkawi NM, Agosti C, Borroni B, Rozzini L, Magoni M, Vignolo LA, et al. Jugular valve incompetence: a study using air contrast ultrasonography on a general population. *J Ultrasound Med* 2002 Jul;21(7):747-751.
- (157) Eysenbach G. Qualität von Gesundheitsinformationen im World Wide Web *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2003;46(4):292 <last_page> 299.

(158) Health On the Net Foundation Available at:
http://www.hon.ch/home1_de.html. Accessed 7/5/2011, 2011.

- (1) Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, et al. The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009 Jul 15;282(1-2):21-27.
- (2) Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Giancesini S, Bartolomei I, et al. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2009 Dec;50(6):1348-58.e1-3.
- (3) Baracchini C, Perini P, Calabrese M, Causin F, Rinaldi F, Gallo P. No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset. *Ann Neurol* 2011 Jan;69(1):90-99.
- (4) Doepp F, Paul F, Valdueza JM, Schmierer K, Schreiber SJ. No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010 Aug;68(2):173-183.
- (5) Krogias C, Schroder A, Wiendl H, Hohlfeld R, Gold R. "Chronic cerebrospinal venous insufficiency" and multiple sclerosis: critical analysis and first observation in an unselected cohort of MS patients]. *Nervenarzt* 2010 Jun;81(6):740-746.
- (6) Al-Omari MH, Rousan LA. Internal jugular vein morphology and hemodynamics in patients with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010 Apr;29(2):115-120.
- (7) Mayer CA, Pfeilschifter W, Lorenz MW, Nedelmann M, Bechmann I, Steinmetz H, et al. The perfect crime? CCSVI not leaving a trace in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 Feb 4.
- (8) 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 Apr;29(2):109-114.
- (9) Zivadinov R, Marr K, Cutter G, Ramanathan M, Benedict RH, Kennedy C, et al. Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. *Neurology* 2011 Apr 13.
- (10) Hojnacki D, Zamboni P, Lopez-Soriano A, Galeotti R, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, et al. Use of neck magnetic resonance venography,

- Doppler sonography and selective venography for diagnosis of chronic cerebrospinal venous insufficiency: a pilot study in multiple sclerosis patients and healthy controls. *Int Angiol* 2010 Apr;29(2):127-139.
- (11) Sundstrom P, Wahlin A, Ambarki K, Birgander R, Eklund A, Malm J. Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: a case-control study. *Ann Neurol* 2010 Aug;68(2):255-259.
- (12) Wattjes MP, van Oosten BW, de Graaf WL, Seewann A, Bot JC, van den Berg R, et al. No association of abnormal cranial venous drainage with multiple sclerosis: a magnetic resonance venography and flow-quantification study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 Apr;82(4):429-435.
- (13) Zivadinov R, Galeotti R, Hojnacki D, Menegatti E, Dwyer MG, Schirda C, et al. Value of MR Venography for Detection of Internal Jugular Vein Anomalies in Multiple Sclerosis: A Pilot Longitudinal Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011 Apr 14.
- (14) 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 Jun;18(3):314-323.
- (15) 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 Dec;25(6):286-295.
- (16) Malagoni AM, Galeotti R, Menegatti E, Manfredini F, Basaglia N, Salvi F, et al. Is chronic fatigue the symptom of venous insufficiency associated with multiple sclerosis? A longitudinal pilot study. *Int Angiol* 2010 Apr;29(2):176-182.

7. Curriculum vitae

Name: Dröge

Vorname: Christiane

Geburtsdatum: 13.06.1985 in Paderborn

Familienstand: ledig

Schulbildung: 1991: Katholische Grundschule Willebadessen
1995: Gymnasium St. Kaspar
Schulabschluss: Abitur 2004

Auslandserfahrungen: 09/04 – 05/05: Freiwilliger sozialer Einsatz in England
05/05 – 07/05: Freiwilliger sozialer Einsatz in Frankreich

Weiterbildung: Cambridge Advanced Exam / CAE

Berufsausbildung: 9/2005 Ausbildung zur MTAL an der Phillips-Universität, Marburg
Abschluss: Staatsexamen 09/2008

Studium: ab 10/2008 Humanmedizin an der MedUni Graz

Famulatur: September 2009: zweiwöchige Famulatur in der Caspar Heinrich Klinik Bad Driburg für Rehabilitation, Abteilung: Innere Medizin

Juli/August 2010: dreiwöchige Famulatur in der Moritz-Klinik Bad Klosterlausnitz, Abteilung: Neurologie

August/September 2010: vierwöchige Famulatur im Herz-Zentrum Bad Oeynhausen, Abteilung: Kardiologie

Studienassistent: 10/2008- 01/2010 und seit 03/2011 Institut für Pathophysiologie, MedUni Graz

Graz im September 2011