



Kronik Serebrospinal Venöz Yetmezlik ve Multipl Skleroz

Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency and Multiple Sclerosis

Kadihan Yalçın Şafak

Multipl Skleroz (MS), Merkezi Sinir Sistemi'nin(MSS) demiyelinizasyonuna neden olan, patogenezi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıdır. MS hastalığının nedeni tam olarak bilinmese de, genellikle immünojenik kökenli olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bazı araştırmalarda ekstrakraniyal venöz tıkanıklığın ve kronik serebrospinal venöz yetmezliğin, MS patogenezinde ve/veya onunla ilişkili klinik belirtilerin birçoğunda rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Araştırmacılar kronik serebrospinal venöz yetmezlik tedavisi için; jugüler ve azygos ven anjiyoplastisini de içeren, 'liberasyon tedavisi' adını verdikleri bir yöntemi önermişlerdir. Serebral venöz sistem bozuklukları, Doppler ultrasonografi ve manyetik rezonans (MR) venografi gibi invaziv olmayan radyolojik yöntemler ve kateter venografi ve intravenöz ultrasonografi (IVUSG) gibi doğrudan invaziv radyolojik yöntemlerle teşhis edilebilir. Bununla birlikte, MS hastalarında kronik serebrospinal venöz yetmezliğin sıklığını ve rolünü araştıran çalışmaların sonucu genellikle birbiri ile çelişmektedir.

Anahtar Kelimeler: Serebral venler, venöz yetmezlik, liberasyon tedavisi, multipl skleroz

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of unknown pathogenesis that causes demyelination of the central nervous system. Its cause currently remains unclear, but the underlying etiology is generally considered to be immunologically based. However, some investigations have reported that extracranial venous obstruction and termed chronic cerebrospinal venous insufficiency may have a role in the pathogenesis of MS or in many of its associated clinical manifestations. According to these hypotheses, investigators suggested a method named "liberation therapy" for treating chronic cerebrospinal venous insufficiency including that in jugular and azygos vein angioplasty. Cerebral venous system disorders may be confirmed by non-invasive radiological methods, such as Doppler ultrasonography and magnetic resonance venography, and direct invasive radiological methods, such as catheter venography and intravascular ultrasound. However, the results of the reports in the literature about the frequency and role of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS patients are very conflicting and contradictory.

Keywords: Cerebral veins, venous insufficiency, liberation therapy, multiple sclerosis

Giriş

Multipl Skleroz (MS); merkezi sinir sistemi'nin (MSS) demiyelinizasyonuna neden olan, patogenezi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıdır (1). Multipl Skleroz hastalığının nedeni tam olarak bilinmese de, genellikle immünojenik kökenli olduğu düşünülmektedir. Genetik ve çevresel etkenlerin yanı sıra bulaşıcı hastalıklarında MS patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Literatürde bazı araştırmalarda ekstrakraniyal venöz tıkanıklığın ve kronik serebrospinal venöz yetmezliğin, MS patogenezinde ve/veya onunla ilişkili klinik belirtilerin bir çoğunda rol oynayabileceği öne sürülmüştür (2). Aslında serebral venöz sistem ile MS hastalığı arasındaki ilişki literatürde ilk olarak 1863 yılında, bir patoloğ tarafından tanımlanmıştır.

Söz konusu araştırmacı beyinde demiyelinizan lezyonların merkezinde kalınlaşmış duvarları bulunan, tıkanmış venöz yapıların varlığını tespit etmiştir (3). 1939 yılında Tracy Jackson Putnam, küçük vasküler yapıların tıkanmasına bağlı olarak serebral parankimde yerel bir enflamasyonun gelişebileceğini ve bu durumun da demiyelinizan lezyonların oluşumunu uyarabileceğini bildirmiştir (4). 1965 yılında Torben Fog isimli araştırmacı, demiyelinizan lezyonların yayılma merkezi olan, merkezi veya ana damarlar olarak adlandırılan damarları tanımlamıştır (5). Bin dokuz yüz seksen altı yılında, Frans Alfons Schilling, MS hastalığının patogenezinde muhtemel bir etmen olan venöz reflü hipotezini öne sürmüştür (6). 2006 yılında İtalyan vasküler cerrah Paolo Zamboni, serebrospinal bölgede venöz reflüye neden olan ve MS hastalığının etyopatogenezinde rol oynayabilecek internal juguler ven veya azygos damarda stenoz, obstrüksiyon ve/veya bozulmuş venöz kapak işlevi gibi çok sayıda ekstrakraniyal anomaliden bahsetmiştir.

Intrakraniyal venöz yetmezlikten dolayı oluşan intravenöz basınç artışı kan-beyin bariyerinin bozulmasına, demirin perivenöz alanlarda local birikimine ve MSSde enflamasyon ve demiyelinizan lezyonların oluşmasına neden olur. Araştırmacılar bu durumu kronik serebrospinal venöz yetmezlik olarak adlandırmışlardır (7). 2011 yılında Zivadinov ve ark. (8) diğer araştırmacılar farklı bir hipotez ortaya sürmüştür. Söz konusu araştırmacılar, kronik venöz yetmezliği MS

ORCID ID of the author: K.Y.Ş. 0000-0003-2645-7829.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/
Address for Correspondence:
Kadihan Yalçın Şafak
E-mail: drkadihan@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 06.10.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 17.12.2017

© Telif Hakkı 2018 Makale metnine istanbulmedjournals.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

hastalığının nedeni olmaktan ziyade MS hastalığının sonucu olarak ortaya çıkan bir klinik durum olarak belirtmişlerdir. Ancak, literatürde MS hastalarında kronik serebral venöz yetmezliğin sıklığını ve rolünü araştıran çalışmaların sonuçları, oldukça çelişkili ve karmaşıktır. Sağlıklı kontrollerle yapılan karşılaştırmalarda, MS hastaları arasında kronik serebrospinal venöz yetmezliğin sıklığı, % 0'dan, %100'e kadar değişiklik göstermiştir (9-11). Baracchini ve ark. (12) sadece klinik izole sendromlu MS hastalarını incelemiş ve çalışmaya katılan olguların %84'ünde normal doppler ultrasonografi sonuçları bildirmiştir. Traboulee ve ark. (13) kronik serebrospinal venöz yetmezlik prevalansının MS'li hastalarda (%44) ve sağlıklı kontrollerde (%45) benzer olduğunu ortaya koymuştur. Kronik serebrospinal venöz yetmezlik ve MS arasındaki ilişkiyi araştıran en kapsamlı çalışma Comi ve ark. (14) tarafından yapılmıştır. Otuz beş merkezden 1874 denekle yapılan doppler ultrasonografi çalışmasının sonuçlarına göre, kronik serebrospinal venöz yetmezlik prevalansı hem MS hastalarında hem de sağlıklı kontrollerde çok düşük oranlarda bulunmuştur (MS hastalarında %3 ve sağlıklı kontrollerde %2).

Kronik serebrospinal venöz yetmezlik ve görüntüleme yöntemleri

Serebral venöz sistem bozuklukları doppler ultrasonografi ve MR venografi gibi invaziv olmayan radyolojik yöntemler ve kateter venografi ve IVUS gibi doğrudan invaziv radyolojik yöntemlerle teşhis edilebilir (15).

Doppler ultrasonografi

Paolo Zamboni ve ark. (16) kronik serebrospinal venöz yetmezlik teşhisini, transkraniyal ve ekstrakraniyal doppler ultrasonografi yöntemleri ile tanımlamışlardır. Kronik serebrospinal venöz yetmezlik teşhisi için, Zamboni ve ark. (16) tanı ölçütlerini karşılayan, hem venöz kan akımını hem de anatomisini inceleyen, beş ultrason parametresinin değerlendirmesi gerekmektedir. Bu beş ultrason parametresi sırasıyla şöyledir;

- 1) İnternal juguler venlerde veya vertebral venlerde, sırtüstü veya oturur pozisyonda, Valsalva manevrası olmadan alınan, 0.88 saniyeden fazla süren reflü akım,
- 2) Derin serebral venlerin en az birinde ters akım görülmesi,
- 3) Yüksek çözünürlüklü B-mod görüntülemeye tespit edilen internal juguler ven darlığı,
- 4) İnternal juguler venlerde ve/veya vertebral venlerde doppler ultrasonografi ile akım saptanmaması ve,
- 5) Ana serebral venöz çıkış yolunda tersinir postür kontrol (internal juguler venler).

Kronik serebrospinal venöz yetmezlik tanısı; bir hastada, beş tanı parametresinden en az ikisi varsa konulabilir. Kendi hipotezlerine dayanarak Zamboni ve ark. (16) kronik serebrospinal venöz yetmezlik tedavisi için juguler ve azigos ven anjiyoplastisini de içeren, 'liberasyon tedavisi' adını verdikleri bir yöntemi önermişlerdir. Kronik serebrospinal venöz yetmezlik ile MS hastalığı arasındaki ilişki Al-Omari ve Rousan (17) ve Zaniewski ve ark.'nın (18) son yıllarda MS hastalarına liberasyon tedavisini önermeleri ile yeniden gündeme gelmiştir. Makalenin başında da belirttiğimiz gibi, MS hastalarında kronik serebrospinal venöz yetmezliğin sıklığını ve rolünü araştıran çalışmaların sonucu genellikle birbiri ile çelişmektedir. Zamboni ve ark. (16) kriterlerini ya da diğer kriterleri (farklı modifiye edilmiş ultrasonografik parametreler) kullanarak MS hastalarındaki kronik serebrospinal venöz yetmezlik prevalansını araştıran çalışmaların sonucu oldukça karmaşık ve çelişkilidir. % 100 (17) ilişki saptay-

an araştırmacılar olduğu gibi %90 (18), %70-%80 (19), %40-%60 (12), %10-%30 (20), %5 (21), ve hatta %0 (9, 10) ilişki saptadığını belirten araştırmacılar da mevcuttur. Bunun yanısıra MS'li olgularla sağlıklı kontrol gruplarını karşılaştıran bir dizi çalışma, her iki grupta da kronik serebrospinal venöz yetmezliğin aynı prevalansta olduğunu ortaya koymuştur (14, 22-24). Öte yandan, makalenin başında da belirttiğimiz gibi literatürdeki bazı çalışmalarda MS hastalarındaki kronik serebrospinal venöz yetmezlik prevalansı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (17-19). Çalışmaların az sayıda birey içermesi, farklı hasta yaşları ve MS hastalığının klinik özelliklerinin de elde edilen bu farklı sonuçlardan kısmen sorumlu olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışma sonuçları arasındaki büyük farklılıklar, diğer faktörlerin de önemli olduğunu göstermektedir. Farklı araştırmacılar tarafından, farklı çalışmalarda, farklı ultrason yöntemlerinin kullanılmış olması da literatürdeki çalışmaların sonuçlarının birbirinden farklı olmasını açıklayabilir. Araştırmacılar, internal juguler veni farklı seviyelerde değerlendirmişlerdir, normal ve anormal venlerde farklı tanımlar kullanmışlardır, farklı ultrasonografik aletler kullanmışlardır ve araştırmacıların internal juguler ven sonografi çalışmalarında çok farklı deneyimleri bulunmaktadır.

Elde edilen farklı sonuçları göz önüne aldığımızda; radyologların, kronik serebrospinal venöz yetmezliği teşhis etmek için ortak bir ultrasonografi yöntemini kabul etmelerinin gerekliliği aşıkardır. Ultrasonografi; bir çeşitoperatöre bağımlı bir görüntüleme yöntemidir ve derin serebral venlerde oluşan reflünün, ultrason parametreleri arasında tanımlanabilmesi teknik açıdan en zor olanıdır. Kronik serebrospinal venöz yetmezliğin teşhisinde kullanılan intra ve interobserver varyasyonların da ayrıca değerlendirilmesi gerekmektedir (25). Literatürde elde edilen sonuçların birbiri ile çelişkili sonuçlar elde etmesine dayanarak MS hastalarında kronik serebrospinal venöz yetmezliğin teşhisinde ortak sonografik yöntemlerin kullanıldığı, geniş ölçekli doppler çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Manyetik Rezonans Venografi

Manyetik Rezonans Venografi (MRV), genellikle objektif ve operatöre bağımlı olmayan bir tanı yöntemi olarak kabul edilir. İnternal juguler ven ile ilgili MRV çalışmaları, bu venlerin morfolojisine bakarak, fonksiyonel MR akışının değerlendirilmesi ve hem morfolojiyi hem de akımı değerlendiren MR teknikleri açısından üç ana grupta kategorize edilebilir (8, 26-30).

Faz-kontrast MR teknikleri; ekstra ve intrakraniyal damarların akım yönünün, hızının ve hacminin, non invaziv ve doğru değerlendirmesini mümkün kılar. Kontrast destekli MR anjiyografi kullanımı ile de venöz anatomi ve patoloji tanımlanabilir. Yakın zamanda Sundstrom P. ve arkadaşları tarafından kontrast destekli MR anjiyografisi ile 3 T MR kombine edilerek, 21 MS hastası ve 20 sağlıklı gönüllü karşılaştırılmış ve kronik serebrospinal venöz yetmezlik hipotezi araştırılmıştır (27). Ancak, MS hastaları ile sağlıklı gönüllüler arasında, internal juguler ven çıkış akımı ile ilgili farklılıklar saptanmamıştır, çünkü sadece 3 MS hastasında juguler ven stenozları tespit edilmiştir.

Wattjes MP ve ark. (31) tanımlanmış MS hastalığı bulunan 20 hasta ile yaş ve cinsiyet benzerliği bulunan 20 sağlıklı gönüllü olguyu incelemiştir. Hem 3D faz-kontrast hem de dinamik 3D kontrast destekli MRV kullanılarak, tüm vücut 3T MR sistemi ile internal serebral venlerin ve serebral sinüsün akım ölçümü yapılmıştır. On

MS hastasında ve 12 kontrolde de tamamen normal venöz anatomi gözlemlenmiştir. On MS hastasında ve 8 sağlıklı kontrolde venöz sistemde anomaliler (venöz stenoz/oklüzyon) saptanmıştır. Altı MS hastasında ve 5 sağlıklı kontrolde anormal venöz sistem ile birlikte ilişkili alternatif venöz drenaj görülmüştür. Akım ölçüm sonuçlarına göre herhangi bir MS hastasında veya kontrolde venöz ters akım gözlemlenmemiştir. Bunun yanında günümüzdeki MR görüntülemesi, jugüler ven patolojisini göstermek için çok da iyi bir radyolojik yöntem değildir (kateter venografi çalışmaları, bunun en yaygın kronik serebrospinal venöz yetmezlik anomalisi olduğunu söyler) (32). Örneğin, kalp döngüsü ve solunum hareketlerine bağlı olarak venöz akımın pulsallitesi, MR verilerini yorumlarken göz önüne alınmalıdır (33).

Kateter venografi ve intravenöz ultrasonografi

Günümüzde kateter venografisi tüm dünyada, kronik serebrospinal venöz yetmezlik dahil, vasküler anomalilerin değerlendirilmesinde "altın standart" olarak kabul edilmektedir (34-36). Ancak, literatürde sağlıklı kontrollerin ve nörolojik hastalığı olan olguların internal jugüler venine yönelik kateter venografi yapan çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (13, 36). Kateter venografisi kullanılarak yapılan çok az sayıdaki çalışmada, MS'li hastaların %95 - %100'ünde patolojik venöz akım görülmüştür (17, 37, 38). Veroux P ve ark. (38) MS'li hastalarda internal jugüler ven içerisinde anormal gecikmiş akımda yüksek prevalans bulmuştur. Buna karşın Traboulee AL ve ark. (13) kronik serebrospinal venöz yetmezliğin hem MS'li hastalarda, hem de sağlıklı insanlarda nadiren oluştuğunu savunmaktadır. % 50' den fazla ekstrakraniyal venöz daralma MS'li hastalarda, MS hastalığından etkilenmemiş kardeşlerde ve sağlıklı kontrollerde, sık görülen bir bulgudur. Mevcut önemli sorunlardan biri de, bu işlemin güvenilirliğini teyit etmek amacıyla yapılabilecek çalışmaların kısıtlılığıdır (13). İnvaziv bir yöntem olması, kontrast madde kullanımı gerekliliği ve radyasyon maruziyeti, klinik ortamda rutin bir tarama aracı olarak kullanımını sınırlandırmaktadır. Aynı zamanda operatöre bağımlı bir yöntemdir. Rutin olarak sadece anterior posterior projeksiyon görüntüleri elde edilebilir ve darlık değerlendirmesi, kontrast enjeksiyonunun doğru yere yapılmasına ve darlık oranına bağlıdır (39). İntravenöz ultrasonografi (IVUSG), kateter venografi yönteminin bir yardımcı olarak çok faydalı bulunmaktadır. Kateter venografi ve IVUSG kombinasyonu; venöz anatomisinin, endoluminal yapıların ve akımın kapsamlı olarak değerlendirilebilmesini sağlamaktadır (35, 40). Ancak, genel olarak hem venöz damarların görüntülenmesi amacı ile kullanımı, hem de kronik serebrospinal venöz yetmezliğin göstergeleri olan, venöz anomaliler ve gelişimsel varyantların araştırılması amacı ile kullanımı ile ilgili olarak sınırlı sayıda literatür çalışması bulunmaktadır (41-43). Scalise ve ark. (42) tarafından 45 MS hastası ile yapılan güncel bir çalışmada, intraluminal anomalilerin tespitinde IVUSG'nin, kateter venografisine göre bariz bir şekilde daha üstün olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada Lugli ve ark. (41) retrospektif olarak, ≥ 2 pozitif DS VH kriterlerine sahip, ardışık 167 MS hastasını incelemiştir. Olguların % 37'sinde preoperatif DS değerlendirmeleri ve kateter venografi bulguları arasında bir korelasyon bulunmamıştır.

Endovasküler tedavi ve MS

Endovasküler tedavi, MS hastalarındaki kronik serebrospinal venöz yetmezlikte venöz çıkışın iyileştirilmesi için olası bir yöntem olarak öne sürülmüştür (43, 44). Endovasküler tedavi uygulanan hastalarda yıllık nüks etme oranının azalması, endovasküler tedavinin iki farklı yararlı etkisi olduğu anlamına gelmektedir. Ayrıca, bu durum

tekrarlayan akut fokal inflamasyon ve MSS'nin ilerleyici dejenerasyonu arasındaki biyolojik düzeyde bir ayrışma gösteren literatür bulguları ile de uyumludur. Kronik serebrospinal venöz yetmezliğin endovasküler tedavisi sonrası nüks oranının belirgin düşüşünden sorumlu olan mekanizma, henüz açıklığa kavuşmamıştır. Ancak, kronik serebrospinal venöz yetmezlik ile bağlantılı serebral ve vertebral venlerdeki anormal venöz geri akışın, özellikle serebrovasküler endoteldeki interselüler adhezyon molekülü-1 gibi adhezyon moleküllerinde ekspresyonu arttırdığı öne sürülmüştür (45). Başka bir araştırmacı olan Kostecki J ve ark. (46) prospektif olarak kronik serebrospinal venöz yetmezliliği olan MS'li hastalarda, endovasküler tedavinin orta dönem sonuçlarını değerlendirmiştir. Söz konusu araştırmacılar, MS ve eşlik eden kronik serebrospinal venöz yetmezliği bulunan hastalarda endovasküler tedavinin, hastanın nörolojik durumu üzerine olumlu bir etkisi olmadığını ortaya koymuşlardır. Ancak, hastaların orta dönem takibinde, olguların bazı yaşam parametrelerinde iyileşme gözlemlediklerini belirtmişlerdir. Al Roughani ve ark. (47) nüks olasılığı bulunan MS hastalarında perkütan translüminal anjiyoplastinin, herhangi bir nörolojik iyileşme ile bağlantılı olmadığını söylemişlerdir. Bununla birlikte, hastalığı değiştiren terapilerden bağımsız olarak, hastalık aktivitesinde artış gözlemlenmişlerdir. Sonuç olarak, araştırmacılar, kronik serebrospinal venöz yetmezlik ve MS arasındaki ilişkiyi belirlemek için daha fazla kanıtı ihtiyaç olduğunu belirttiler.

Sonuç

Multipl Skleroz hastalarında kronik serebrospinal venöz yetmezliğin sıklığını ve rolünü belirlemek amacıyla yapılan araştırmaların sonucu oldukça karmaşık ve çelişkilidir. Bu çelişkili sonuçlara göre, kronik serebrospinal venöz yetmezlik ve MS arasında bir ilişki olduğu kabul edilse bile, kronik serebrospinal venöz yetmezlik MS hastalığının nedenimidir yoksa MS'li hastalarda artan sıklıkta görülen anatomik bir varyasyon mudur, günümüzde hala tam olarak belirlenmemiştir. Bu konudaki bir başka soru ise; MS hastalarında, kronik venöz yetmezlik liberasyon tedavisi adı verilen girişimsel yöntemle tedavi edilmeli midir yoksa edilmemeli midir? Kronik serebrospinal venöz yetmezlik MS hastalığının nedenimidir yoksa MS'li hastalarda artan sıklıkta görülen anatomik bir varyasyon mudur, sorusunun cevabı netlik kazanmadan bu soruyu net bir şekilde cevaplayabilmemiz mümkün görülmemektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarın beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: The author has no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

Referanslar

1. Inal M, Unal B, Kala I, Turkel Y, Bilgili YK. ADC evaluation of the corticospinal tract in multiple sclerosis. Acta Neurol Belg 2015; 115: 105-9. [CrossRef]

2. Dake MD. Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency and Multiple Sclerosis: History and Background. *Tech Vasc Interv Radiol* 2012; 15: 94-100. [\[CrossRef\]](#)
3. Lassmann H. Multiple sclerosis pathology: evolution of pathogenetic concepts. *Brain Pathol* 2005; 15: 217-22. [\[CrossRef\]](#)
4. Putnam TJ. Studies in multiple sclerosis: 'encephalitis' and sclerotic plaques produced by venular obstruction. *Arch Neurol Psychiatry* 1935; 33: 929-40. [\[CrossRef\]](#)
5. Fog T. The topography of plaques in multiple sclerosis with special reference to cerebral plaques. *Acta Neurol Scand Suppl* 1965; 15: 1-161.
6. Schelling F. Damaging venous reflux into the skull or spine: relevance to multiples clerosis. *Med Hypotheses* 1986; 21: 141-8. [\[CrossRef\]](#)
7. Zamboni P. Thebig idea: iron-depend entinflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J R Soc Med* 2006; 99: 589-93. [\[CrossRef\]](#)
8. Zivadinov R, Marr K, Cutter G, Ramanathan M, Benedict RH, Kennedy C, et al. Prevalence, sensitivity, andspecificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. *Neurology* 2011; 77: 138-44. [\[CrossRef\]](#)
9. Doepp F, Paul F, Valdueza JM, Schmierer K, Schreiber SJ. No cerebro-cervical venous congestion in patients with multiples clerosis. *Ann Neurol* 2010; 68: 173-83.
10. 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; 82: 436-40. [\[CrossRef\]](#)
11. 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; 282: 21-7. [\[CrossRef\]](#)
12. 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; 69: 90-9. [\[CrossRef\]](#)
13. Traboulsee AL, Knox KB, Machan L, Zhao Y, Yee I, Rauscher A, et al. Prevalence of extracranial venous narrowing on catheter venography in people with multiple sclerosis, their siblings, and unrelated healthy controls: a blinded, case-control study. *Lancet* 2013; 383: 138-45. [\[CrossRef\]](#)
14. Comi G, Battaglia MA, Bertolotto A, Del Sette M, Ghezzi A, Malferrari G, et al. Observational case-control study of the prevalence of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: results from the CoSMostudy. *Mult Scler* 2013; 19: 1508-17. [\[CrossRef\]](#)
15. Jedynak W, Cieszanowski A. Is there any relation between chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiples clerosis? a critical review. *Pol J Radiol* 2014; 79: 131-6. [\[CrossRef\]](#)
16. Zamboni P, Menegatti E, Bartolomei I, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, et al. Intracranial venous haemodynamics in multiple sclerosis. *Curr Neurovasc Res* 2007; 4: 252-8. [\[CrossRef\]](#)
17. Al-Omari MH, Rousan LA. Internal jugular vein morphology and hemodynamics in patients with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010; 29: 115-20.
18. Zaniewski M, Kostecki J, Kuczmik W, Ziaja D, Opala G, Świat M, et al. Neck duplex Doppler ultrasound evaluation for assessing chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis patients. *Phlebology* 2013; 28: 24-31. [\[CrossRef\]](#)
19. Dolic K, Marr K, Valnarov V, Dwyer MG, Carl E, Karmon Y, et al. Intra and extra luminal structural and functional venous anomalies in multiple sclerosis, as evidenced by 2 noninvasive imaging techniques. *Am J Neuroradiol* 2012; 33: 16-23. [\[CrossRef\]](#)
20. Amato MP, Saia V, Hakiki B, Giannini M, Pastò L, Zecchino S, et al. No association between chronic cerebrospinal venous insufficiency and pediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 1791-6. [\[CrossRef\]](#)
21. Barreto AD, Brod SA, Bui TT, Jemelka JR, Kramer LA, Ton K, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency: case-control neurosonography results. *Ann Neurol* 2013; 73: 721-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Rodger IW, Dilar D, Dwyer J, Bienenstock J, Coret A, Coret-Simon J, et al. Evidence against the involvement of chronic cerebrospinal venous abnormalities in multiple sclerosis. A case-controlstudy. *PLoSOne* 2013; 8: e712495. [\[CrossRef\]](#)
23. Garaci FG, Marziali S, Meschini A, Fornari M, RossiS, Melis M, et al. Brain hemodynamic changes associated with chronic cerebrospinal venous insufficiency are not specific to multiple sclerosis and do not increase its severity. *Radiology* 2012; 265: 233-9. [\[CrossRef\]](#)
24. Chambers B, Chambers J, Cameron H, Macdonell R. Chronic cerebrospinal venous insufficiency is not more prevalent in patients with mild multiple sclerosis: a sonographer-blinded, case-control ultrasoundstudy. *MultScler* 2012; 19: 749-56. [\[CrossRef\]](#)
25. Laupacis, A., E. Lillie, A. Dueck, Straus S, Perrier L, Burton JM, et al. Association between chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiplesclerosis: a meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183: 1203-12. [\[CrossRef\]](#)
26. Doepp F, Würfel JT, Pfueller CF, Valdueza JM, Petersen D, Paul F, et al. Venous drainage in multiple sclerosis: a combined MRI and ultrasoundstudy. *Neurology* 2011; 77: 1745-51. [\[CrossRef\]](#)
27. Sundstrom P, Wahlin A, Ambarki K, Birgander R, Eklund A, Malm J. Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: a case-controlstudy. *Ann Neurol* 2010; 68: 255-9. [\[CrossRef\]](#)
28. Ertl-Wagner B, Koerte I, Kümpfel T, Laubender RP, Schick M, Blaschek A, et al. Non-specific alterations of craniocervical drainage in multiple sclerosis revealed by cardiaccgated phase-contrast MRI. *Mult Scler* 2012; 18: 1000-7. [\[CrossRef\]](#)
29. Zivadinov R, Karmon Y, Dolic K, Hagemeyer J, Marr K, Valnarov V, et al. Multimodal noninvasive and invasive imaging of extracranial venous abnormalities indicative of CCSVI: results of the PREMiSe pilot study. *BMC Neurol* 2013; 13: 151. [\[CrossRef\]](#)
30. Feng W, Utriainen D, Trifan G, Elias S, Sethi S, Hewett J, et al. Characteristics of flow through the internal jugular veins and cervical C2/C3 and C5/C6 levels for multiples clerosis patients using MR phase contrast imaging. *Neurol Res* 2012; 34: 802-9. [\[CrossRef\]](#)
31. Wattjes MP, van Oosten BW, de Graaf WL, Seewann A, Bot JC, van den Berg R, et al. No association of abnormal cranial drainage with multiple sclerosis: a magnetic resonance venography and flow-quantification study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 429-35. [\[CrossRef\]](#)
32. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Ganesini S, Bartolomei I, et al. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J VascSurg* 2009; 50: 1348-58. [\[CrossRef\]](#)
33. Karmon Y, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Marr K, Valnarov V, Dolic K, et al. Comparison of intravascular ultrasound with conventional venography for detection of extracranial venous abnormalities indicative of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 1487-98. [\[CrossRef\]](#)
34. Schrauben EM, Anderson AG, Johnson K, Field A, Wieben O. Respiratory effects on phase contrast imaging of the jugular vein. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14: 268-73. [\[CrossRef\]](#)
35. Zaharchuk G, Fischbein NJ, Rosenberg J, Herfkens RJ, Dake MD. Comparison of MR and contrast venography of the cervical venous system in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 1482-9. [\[CrossRef\]](#)
36. McAuliffe W, Kermod AG. Mystery of chronic cerebrospinal venous insufficiency: identical venographic and ultrasonographic findings in patients with MS and controls. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 1370-4. [\[CrossRef\]](#)
37. Denislic M, Milosevic Z, Zorc M, Ravnik IZ, Mendiz O. Disability caused by multiple sclerosis is associated with the number of extracranial venous stenoses: possible improvement by venous angioplasty. Results of a prospectivestudy. *Phlebology* 2013; 28: 353-60. [\[CrossRef\]](#)
38. Veroux P, Giaquinta A, Perricone D, Lupo L, Gentile F, Virgilio C, et al. Internal jugular veins outflow in patients with multiples clerosis: a catheter venograph study. *J Vasc Intervent Radiol* 2013; 24: 1790-7. [\[CrossRef\]](#)
39. Dolic K, Siddiqui AH, Karmon Y, Marr K, Zivadinov R. The role of non invasive and invasive diagnostic imaging techniques for detection of extra-crania lvenous system anomalies and developmental variants. *BMC Med* 2013; 27: 155. [\[CrossRef\]](#)
40. Ferral H, Behrens G, Tumer Y, Riemenschneider M. Endovascular diagnosis and management of chronic cerebrospinal venous insufficiency: retrospective analysis of 30-daz morbidity and mortality in 95 consecutive patients. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200: 1358-64. [\[CrossRef\]](#)

41. Lugli M, Morelli M, Guerzoni S, Maleti O. The hypothesis of pathophysiological correlation between chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiples clerosis: rationale of treatment. *Phlebology* 2012; 27: 178-86. [\[CrossRef\]](#)
42. Scalise F, Farina M, Manfredi M, Auguadro C, Novelli E. Assessment of jugular endovascular malformations in chronic cerebrospinal venous insufficiency: colour-Doppler scanning and catheter venography compared with intravascular ultrasound. *Phlebology* 2013; 28: 409-17. [\[CrossRef\]](#)
43. Zamboni P, Galeotti R, Weinstock-Guttman B, Kennedy C, Salvi F, Zivadinov R. Venous angioplasty in patients with multiple sclerosis. Results of a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43: 116-22. [\[CrossRef\]](#)
44. Salvi F, Bartolomei I, Buccellato E, Galeotti R, Zamboni P. Venous angioplasty in multiple sclerosis: neurological outcome at two years in a cohort of relapsing-remitting patients. *Funct NeuroL* 2012; 27: 55-9.
45. Simka M. Blood brain barrier compromise with endothelial inflammation may lead to autoimmune loss of myelin during multiple sclerosis. *Curr Neurovasc Res* 2009; 6: 132-9. [\[CrossRef\]](#)
46. Kostecki J, Zaniewski M, Ziaja K, Urbanek T, Kuczmik W, Krzystanek E, et al. An endovascular treatment of Chronic Cerebro-Spinal Venous Insufficiency in multiple sclerosis patients-6 month follow-up results. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32: 557-62.
47. Al roughani R, Lamdhade S, Thusu A. Endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis: a retrospective study. *Int J Neurosci* 2013; 123: 324-8. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Şafak KY. Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency and Multiple Sclerosis. *Istanbul Med J* 2018; 19 (3): 214-8.