

Choroba małych naczyń mózgowych – wielkie wyzwanie dla współczesnej medycyny

Cerebral small vessel disease – a great challenge to modern medicine

Jacek Staszewski

Klinika Neurologiczna CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. med. Adam Stępień
Artykuł na podstawie Wykładu Inauguracyjnego Roku Akademickiego 2020/2021 Wojskowego Instytutu Medycznego

Streszczenie. W artykule przedstawiono dotychczasowe osiągnięcia i wyzwania, jakie stawia przed współczesną medycyną sporadyczna choroba małych naczyń mózgowych (sChMNM) – jedna z najważniejszych chorób neurologicznych XXI w. Praca ma na celu przybliżenie zagrożeń wynikających z następstw sChMNM. Choroba małych naczyń mózgowych to ważne zagadnienie nie tylko z perspektywy neurologicznej, ale także ogólnomedycznej. Badania epidemiologiczne wykazały, że jest ona najczęstszą chorobą naczyniową OUN oraz główną przyczyną deficytów poznawczych. Najprawdopodobniej należy także do najważniejszych procesów patologicznych odpowiedzialnych za proces starzenia mózgu. Mimo znacznego rozpowszechnienia sChMNM, zwłaszcza w populacji osób w wieku podeszłym, i istotnych konsekwencji klinicznych etiopatogeneza oraz optymalne leczenie sChMNM nie zostały dotychczas jednoznacznie określone.

Słowa kluczowe: sporadyczna choroba małych naczyń mózgowych, otępienie naczyniowe, etiopatogeneza, profilaktyka wtórna

Abstract. This article presents current achievements and challenges related to one of the most important neurological diseases of the 21st century, i.e. the sporadic cerebral small vessel disease (sCSVD). The aim is to discuss threats posed by clinical consequences of the disease. Small cerebral vascular disease is an important clinical entity not only from neurological but also from a general medical perspective. Epidemiological studies have shown that sCSVD is the most common vascular disease of the central nervous system and the main cause of cognitive deficits. It is also probably one of the most important pathological processes responsible for the brain aging. Despite the significant prevalence of sCSVD especially in the elderly and its significant clinical consequences, etiopathogenesis and optimal treatment of sCSVD have not yet been clearly defined.

Key words: etiopathogenesis, secondary prevention, sporadic cerebral small vessel disease, vascular dementia

Nadesłano: 21.12.2020. Przyjęto do druku: 22.12.2020

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2021; 99 (1): 22–27

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

dr hab. med. Jacek Staszewski
Klinika Neurologiczna CSK MON WIM
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
e-mail: jstaszewski@wim.mil.pl

Choroba małych naczyń mózgowych

Choroba małych naczyń mózgowych (ChMNM) nie jest pojedynczą chorobą obejmującą tętnice mózgowia – zalicza się do niej różnorodne procesy patologiczne zachodzące w małych naczyniach mózgu, włączając w to naczynia tętnicze, arteriole, kapilary i małe naczynia żyłne [1]. Wspólną cechą jest zajęcie łożyska naczyniowego o umownie przyjętej średnicy <400 μm (mniej niż

średnica ludzkiego włosa) [2]. Aktualnie brak jest możliwości obrazowania tych naczyń *in vivo*, co utrudnia poznanie procesów patologicznych toczących się w tym łożysku naczyniowym. Anatomyczną podstawą ChMNM jest różnorodny system unaczynienia struktur podkorowych w mózgu. W przeciwieństwie do kory mózgu, która charakteryzuje się bogatą siecią krążenia obocznego, unaczynienie struktur podkorowych dokonuje się głównie poprzez system słabo rozgałęzionych końcowych

naczyń penetrujących. Są to podstawowe naczynia biorące udział w autoregulacji krążenia. Charakteryzuje je znaczna podatność na uszkodzenia. Do najczęstszej – sporadycznej – ChMNM (sChMNM) dochodzi wskutek wieloletniego procesu miażdżycowego, nadciśnienia tętniczego, lipohialinozy oraz procesów zachodzących w trakcie starzenia naczyń. Zdecydowanie rzadziej przyczynami sChMNM są: zapalenie naczyń i genetycznie uwarunkowane mikroangiopatie [3].

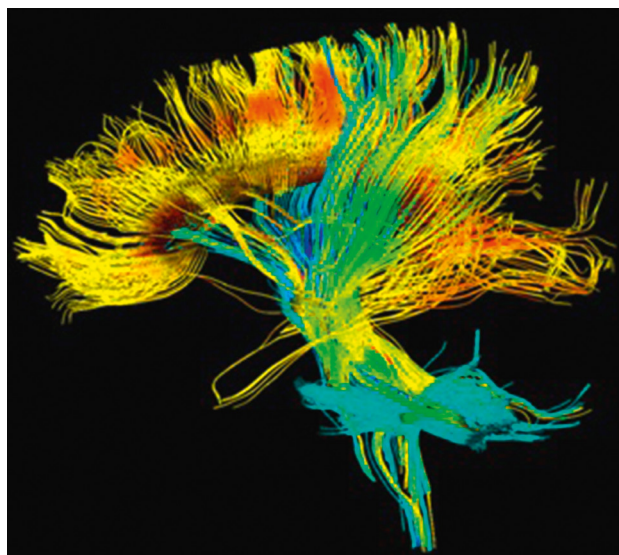
W przebiegu sChMNM do niedrożności naczynia lub krytycznego zwężenia z następującą hipoperfuzją oraz zaburzeń autoregulacji przepływu dochodzi wskutek powstającej blaszki miażdżycowej oraz odcinkowej dezorganizacji ściany naczyniowej. Zarówno izolowana martwica włóknikowata, jak i procesy miażdżycowe mogą prowadzić do postępujących ogniskowych zmian niedokrwiennych mózgu, a także do uszkodzenia ściany naczyniowej i miejscowego jej osłabienia, czego konsekwencją są mikrotętniaki, mikrokrwawienia lub ostre wynaczenie krwi (krwotok śródmózgowy).

Małe naczynia zaopatrują głównie istotę białą mózgu, jądra podstawy oraz pień mózgu. Są to struktury odpowiedzialne za integrację międzypłatową, międzypółkulową, planowanie schematu ruchu, kontrolę postawy ciała, emocji, automatyzm ruchów i pamięć wykonawczą. Na rycinie 1. przedstawiono neuroobrazowanie szlaków istoty białej nowoczesną metodą obrazowania tensorem dyfuzji. Istota biała jest bardzo skomplikowaną i rozległą strukturą – tworzy różnorodne szlaki łączące poszczególne obszary kory oraz obszary pozakorowe [4]. Drobne uszkodzenie tak rozległego obszaru z jednej strony może być bezobjawowe, z drugiej zaś może prowadzić do zespołu różnorodnych objawów klinicznych. Typowym objawem udaru lakunarnego, będącego ostrą manifestacją sChMNM, jest np. zespół dyzartrii i niezgrabnej ręki (*dysartria and clumsy hand syndrome*) z dyzartrią, niedowładem mięśni twarzy i ataksją tożstronnej kończyny górnej.

Sporadyczna choroba małych naczyń mózgowych

Sporadyczna choroba małych naczyń jest odpowiedzialna za ponad 25% udarów niedokrwiennych (udarów lakunarnych) i 30% krwotoków śródmózgowych (zlokalizowanych głównie w strukturach podkorowych). Jest również jedną z głównych przyczyn (50%) zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia, często współistniejąc z chorobą Alzheimerera, oraz ważną przyczyną zaburzeń równowagi u osób w podeszłym wieku, a także parkinsonizmu naczyniowego [5].

Rokowanie krótkoterminowe w udarze lakunarnym jest zwykle pomyślne, ale średnie przeżycie wynosi tylko około 4 lat. Nawet w przypadku pojedynczego ogniska



Rycina 1. Obrazowanie szlaków istoty białej tensorem dyfuzji (zmodyfikowano na podstawie ryciny T. Schultz, www.sci.utah.edu/~gk/DTI-data/)

Figure 1. Diffusion tensor imaging tractography of white matter tracts (modified basing on T. Schultz work, www.sci.utah.edu/~gk/DTI-data/)

udar lakunarny wiąże się z ryzykiem otępienia naczyniowego w razie lokalizacji strategicznej (np. we wzgórzu lub jądrach podstawy). Przy mnogich ogniskach znamienne częściej niż w udarach o etiologii miażdżycy dużych naczyń dochodzi do rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych (50% w ciągu pierwszego roku po udarze) oraz depresji (25% w ciągu pierwszego roku). Ryzyko nawrotowego udaru lakunarnego szacuje się na 20% na 4 lata. Wiedza o czynnikach ryzyka udaru lakunarnego nie jest dokładnie usystematyzowana. Na podstawie przeprowadzonych badań populacyjnych stwierdzono, że naczyniowy profil czynników ryzyka udaru lakunarnego różni się od udaru nielakunarnego (m.in. brakiem silnego związku z migotaniem przedsionków i hipercholesterolemią oraz chorobą niedokrwienną serca).

Krwotok śródmózgowy w przebiegu sChMNM jest zlokalizowany przede wszystkim w strukturach głębokich mózgu. Zwykle występuje u chorych ze złą kontrolą nadciśnienia tętniczego. Rokowanie zależy od rozległości ogniska krwotocznego, jednak jest zwykle niepomyślne. Śmiertelność krótkoterminowa i odległa (40% po miesiącu, 54% po roku) są podobne do krwotoków śródmózgowych w przebiegu angiopatii amyloidowej lub powikłań antykoagulacji. Roczne ryzyko nawrotu krwawienia szacuje się na około 2%; jest ono większe u chorych w podeszłym wieku i ulega zmniejszeniu przy właściwej kontroli ciśnienia tętniczego. Krwotok śródmózgowy do struktur głębokich jest także czynnikiem ryzyka niedokrwiennych incydentów naczyniowych,

w tym udarów lakunarnych (ryzyko roczne 6%) oraz zgonu z przyczyn naczyniowych (ryzyko roczne 3%).

Otępienie naczyniowe (ON) spowodowane ogniskowymi zmianami podkorowymi jest jedną z najczęstszych przyczyn otępień. Zmiany ogniskowe istoty białej są również istotnym czynnikiem ryzyka otępień o różnej etiologii, w tym otępienia alzheimerowskiego (OA) oraz otępienia z ciałami Lewy'ego. Obraz kliniczny otępienia naczyniopochodnego zmienia się w zależności od rozległości zmian w istocie białej oraz lokalizacji uszkodzeń. Wielu chorych ma świadomość „problemów z pamięcią”, sugerujących podejrzenie OA, jednakże profil kliniczny zaburzeń poznawczych pacjentów z ON jest znacząco odmienny. Dominują trudności w rozwiązywaniu nawet prostych problemów, spowolnienie procesów przetwarzania informacji i apatia. Zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcjonalnej, istotnie utrudniające codzienne życie chorych, są zdecydowanie częściej obserwowane w ON niż w OA. Roczna zapadalność na ON osób w wieku 60–69 lat sięga 20–40/100 tys. osób i zwiększa się do 700/100 tys. osób w wieku >80 lat! Ryzyko zachorowania w ciągu całego życia zostało oszacowane na 34,5% u mężczyzn i 19,4% u kobiet; jest ono większe niż w OA. Śmiertelność pięcioletnia sięga 63%, ponad 30% chorych wymaga opieki w zakładach opiekuńczo-leczniczych (odpowiednio 32% i 20% w OA). Optymalne leczenie przyczynowe nie zostało określone. Dotychczas nie znamy innych niż redukcja ryzyka naczyniowego działań profilaktycznych, które mogłyby zapobiec OA. Profilaktyczne stosowanie kwasu acetylosalicylowego u osób w podeszłym wieku i z małym ryzykiem naczyniowym nie jest rekomendowane.

Obok zaburzeń funkcji poznawczych, przewlekła sChMNM może manifestować się występowaniem objawów parkinsonowskich (z dominującymi zaburzeniami postawy i chodu, wczesnym i symetrycznym zajęciem kończyn dolnych, niewielkim drżeniem kończyn) z objawami ogniskowymi będącymi osiowymi objawami parkinsonizmu naczyniowego. Parkinsonizm naczyniowy jest aktualnie zbyt rzadko rozpoznawaną jednostką chorobową. Szacuje się, że odpowiada za około 10–20% przypadków parkinsonizmu i jest drugą pod względem częstości przyczyną parkinsonizmu. Istotnie różni się od idiopatycznej choroby Parkinsona (iPD) między innymi słabą reakcją na leczenie dopaminergiczne. W parkinsonizmie naczyniowym nie stwierdza się zaniku istoty czarnej ani ciał Lewy'ego, będących podstawą histopatologicznego rozpoznania iPD. Jeden lub więcej objawów zespołu parkinsonowskiego stwierdza się u około 30% chorych po przebyciu udaru lakunarnym, a nasilenie objawów koreluje z obciążeniem podkorowymi zmianami ogniskowymi przede wszystkim w okolicach czołowych, ciemieniowych i jądrach podstawy.

Ogromne znaczenie w terapii chorych mają profi-
laktyka wtórna (optymalizacja leczenia nadciśnienia

tętniczego, cukrzycy, hiperlipidemii, otyłości) i rehabilitacja. Pomimo słabej odpowiedzi na preparaty L-dopy pewną poprawę po jej włączeniu stwierdza się u około 15–30% chorych.

Choroba małych naczyń mózgowych może manifestować się również jako zespół różnorodnych objawów klinicznych o niewielkim nasileniu i przewlekłym charakterze – są to głównie: upośledzenie pamięci i koncentracji niespełniające kryteriów otępienia, niecharakterystyczne zaburzenia równowagi, postawy i chodu, zaburzenia nastroju i depresja, szumy uszne, zaburzenia funkcjonowania zwieraczy i zespół rzekomoopuszki. Objawy te stopniowo narastają, prowadząc do postępującej niesprawności fizycznej, zaburzeń poznawczych i utraty samodzielności chorego. Zaburzenia równowagi są spowodowane uszkodzeniem istoty białej w rejonie okołokomorowym oraz przerwaniem połączeń korowo-wzgórzowych i korowo-mózdkowych. Główne objawy w badaniu przedmiotowym to zaburzenia odruchów postawnych, zaburzenia schematu ruchu oraz współistnienie chodu i postawy parkinsonowskiej. Może dochodzić do nagłych upadków chorego. W wymienionych zespołach stosuje się głównie leczenie objawowe oraz rehabilitację ruchową i psychoterapię.

Fenotypy radiologiczne sChMNM

Biorąc pod uwagę dostępność metod obrazowania rezonansem magnetycznym (MR), fenotypy radiologiczne tej choroby są coraz lepiej poznane. Poza udarem lakunarnym i krwotocznym są to: obecność mikrokrwawień w strukturach głębokich, hiperintensywne zmiany ogniskowe w istocie białej (najczęściej spotykane) oraz lakuny. Lakuny to ślady radiologiczne po przebytych udarach, zwykle objawowym, ale bardzo często skąpo- lub praktycznie bezobjawowym. Przeprowadzone w ostatnich latach badania populacyjne z wykorzystaniem obrazowania MR wykazały, że przebieg radiologiczny sChMNM jest często niepomysłny [6,7]. Początkowo bezobjawowe zmiany o typie lakun czy zmian okołokomorowych w istocie białej ulegają progresji nawet u 30–40% osób lub ulegają transformacji w inny typ zmian. W modelach matematycznych bazujących na uśrednionych wynikach obrazowania tensorem dyfuzji wykazano, że w porównaniu z osobami zdrowymi u osób z nawet niewielkim uszkodzeniem istoty białej stwierdza się istotne zubożenie szlaków istoty białej nawet na początkowym etapie klinicznie jawnej choroby. Może to wskazywać, że stwierdzane drobne zmiany ogniskowe w neuroobrazowaniu są w istocie wierzchołkiem góry lodowej toczącego się od lat procesu chorobowego [8,9]. Tłumaczy to również istotne ograniczenie rezerwy poznawczej oraz efektywności rehabilitacji, np. w porównaniu z osobami po udarach o innej etiologii.

Utajone udary i zmiany ogniskowe w istocie białej

Niewiele wiadomo o przyczynach i przebiegu sChMNM, zwłaszcza w okresie przedklinicznym. Choroba może przebiegać przez wiele lat bezobjawowo, manifestując się jedynie zmianami w neuroobrazowaniu pod postacią tzw. niemych klinicznie zmian ogniskowych istoty białej lub lakun. Lakuny, nazywane jeszcze kilka lat temu niemymi udarami (*silent strokes*), są aktualnie nazywane udarami utajonymi (*latent strokes*), gdyż wykazano, że powodują subtelne deficyty neurologiczne, np. funkcji poznawczych. Te zmiany radiologiczne stwierdzane są w ogólnej populacji nawet u 40% osób po 65. roku życia, a rozlane zmiany okołokomorowo nawet u 90% osób po 80. roku życia [10]. Co ciekawe, większość z nich jest następstwem sChMNM, a nie zatorowości tętniczo-tętnicznej czy zatorowości kardiogennej. Stwierdzenie tych zmian ogniskowych ma charakter niekorzystny rokowniczo. W badaniach przeprowadzonych w Klinice Neurologii WIM wykazano, że ich obecność jest niezależnym od innych czynników ryzyka naczyniowego predyktorem udarów niedokrwiennych, krwotocznych, otępienia, zaburzeń równowagi, upadków i niesprawności [11]. W zależności od zaawansowania zmian radiologicznych sChMNM istotnie zwiększa się ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub niesprawności – w obserwacji 6-letniej wynosi ono od 25% do nawet 60% [12]. Za główne czynniki ryzyka lakun uznaje się podeszły wiek, nikotynizm oraz nadciśnienie tętnicze. Ostatnio zwrócono uwagę, że czynniki ryzyka lakun różnią się w zależności od ich wielkości, z silniejszym związkiem między cukrzycą, ciśnieniem skurczowym oraz lakunami o średnicy <7 mm, w przeciwieństwie do większych lakun, które silniej korelują z hipercholesterolemią LDL oraz nikotynizmem. Lakuny oraz zmiany okołokomorowe są predyktorami występowania mikroangiopatii w innych niż lokalizacja mózgowa łożyskach naczyniowych, np. retinopatii, nefropatii czy choroby małych naczyń wieńcowych [13]. Przypadkowo stwierdzone u osoby klinicznie bezobjawowej naczyniopochodne zmiany ogniskowe w istocie białej nie są zatem wariantem normy ani fizjologicznego procesu starzenia się [14].

Postępowanie w przypadku stwierdzenia bezobjawowych zmian radiologicznych w przebiegu sChMNM nie jest jednoznacznie ustalone ze względu na brak badań randomizowanych obejmujących tę populację chorych. Zaleca się zebranie szczegółowego wywiadu, czy u chorego nie wystąpił incydent objawowy, oraz przeprowadzenie badania neurologicznego. W przypadku bezobjawowego charakteru zmian w neuroobrazowaniu zgodnie z rekomendacjami AHA/ASA obowiązującymi ogólnymi zasadami postępowania wynikające z obciążeń naczyniowymi czynnikami ryzyka i leczenie według zasad prewencji pierwotnej chorób naczyniowych i udaru [15].

Należy rozważyć wykonanie diagnostyki w kierunku migotania przedsionków, przetrwałego otworu owalnego z przeciekiem prawo-lewym i stenozą tętnic domózgowych. Efektywność leczenia kwasem acetylosalicylowym u chorych z udarem utajonym/lakunami w przebiegu sChMNM nie została ustalona. W jednym z niedawno zakończonych badań nie wykazano również wpływu restrykcyjnej kontroli naczyniowych czynników ryzyka na rozwój zmian ogniskowych w istocie białej. Zaobserwowano wyłącznie spowolnienie progresji zmian w przypadku bardzo intensywnego leczenia hipotensyjnego, uzyskując ciśnienie <120/80 mm Hg, ale wyłącznie u chorych z najbardziej zaawansowanymi zmianami ogniskowymi [16]. A zatem, pomimo znanych i precyzyjnych wytycznych dla chorych z objawowym udarem dotyczących szerokiego postępowania terapeutycznego i diagnostycznego, dla chorych z udarem utajonym i analogicznym uszkodzeniem mózgu niestety dotychczas nie udało się ustalić silnych rekomendacji. Jest to niewątpliwie biała plama w zaleceniach postępowania w chorobach naczyniowych; sytuacja ta wymaga pilnych zmian. Z powodu tej luki w dotychczasowej wiedzy aktualne rekomendacje nie zalecają prowadzenia badań diagnostycznych w przypadku stwierdzenia niemych zmian ogniskowych, chociaż większość ekspertów wskazuje, iż obecność tych wykładników radiologicznych choroby powinna być uwzględniona w ustalaniu celów terapeutycznych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii czy ocenie ryzyka zatorowego lub krwawień w trakcie antykoaguloterapii [17].

Patofizjologia i czynniki ryzyka sChMNM

Istnieje kilka teorii powstawania zmian ogniskowych i leukoarajozy w przebiegu sChMNM. Pierwsza z nich tłumaczy powstawanie lakun wskutek zamknięcia przepływu krwi przez naczynie w wyniku zatoru z pękniętej blaszki miażdżycowej, zamknięcia światła przez lipohialinozę lub na skutek przewlekłej hipoperfuzji. Druga hipoteza zakłada, że do ostrego lub podostrego uszkodzenia mózgu dochodzi w wyniku upośledzonej przepuszczalności ścian naczyń przeszywających spowodowanej uszkodzeniem śródbłonna naczyń przede wszystkim przez nadciśnienie tętnicze lub cukrzycę. W konsekwencji dochodzi do uszkodzenia bariery krew-mózg, wynacynienia składników krwi oraz do obrzęku przestrzeni pozanaczyniowej i uszkodzenia znajdujących się tu komórek. Nie ma jednoznacznych opinii, w jaki sposób przewlekły proces „przecieku” różnych składników krwi poza naczynie prowadzi na przykład do „ostrego” wystąpienia objawów udaru lakunarnego. Dotychczasowe obserwacje wykazały, iż proces miażdżycowy (głównie obejmujący tętnicę macierzystą lub proksymalną

odcinek tętnicy przesywającej) odpowiada jedynie za około 30% udarów lakunarnych i za 10% zmian ogniskowych w istocie białej [18]. Badania wskazują, że wraz z dystalnym zajęciem naczyń udział procesu miażdżycowego w patogenezie ChMNM jest mniejszy, natomiast zwiększa się udział zaburzeń autoregulacji i przewlekłej hipoperfuzji [19].

Przewlekłe uszkodzenie bariery krew–mózg potwierdzają zaawansowane badania obrazowe z zastosowaniem metod MR, wykazujące wynaczynienie kontrastu w okolicach ogniska lakunarnego oraz w okolicach pozornie niezmienionej istoty białej [20]. Przez uszkodzoną barierę krew–mózg wynaczynieniu ulegają białka i elementy morfotyczne krwi, co prowadzi do obrzęku okołonaczyniowego oraz szerzącej się dystalnie hipoperfuzji. Uszkodzenie bariery krew–mózg jest tylko jednym z elementów zaburzenia funkcji większej całości, którą jest jednostka naczyniowo-nerwowa. Obejmuje ona zarówno strukturę naczynia, jak i przestrzeń okołonaczyniową z mikroglejem, astrocytami i neuronami. Struktura ta jest odpowiedzialna za właściwe funkcjonowanie łożyska naczyniowego w reakcji na zmiany systemowego ciśnienia tętniczego, utrzymania prawidłowej wielkości perfuzji mózgowej oraz homeostazy immunologicznej [21]. Przyczyny postępującego uszkodzenia bariery krew–mózg oraz jednostki naczyniowo-nerwowej są prawdopodobnie wieloczynnikowe i nie zostały dotąd jednoznacznie określone. Przyjmuje się, iż prawdopodobnie w postępującej degradacji tych struktur rolę odgrywają klasyczne czynniki ryzyka naczyniowego, zwłaszcza wieloletnie nadciśnienie. W modelu zwierzęcym opornego nadciśnienia tętniczego wykazano pojawianie się zmian ogniskowych OUN na wiele lat przed rozwinięciem się nadciśnienia tętniczego, co wskazuje także na wielopłaszczyznowy udział czynników genetycznych [22]. W ostatnich latach zwrócono również uwagę na niekorzystny wpływ chlorku sodu na śródbłonek naczyń i w konsekwencji na uszkodzenie bariery krew–mózg, zwłaszcza u osób z dysfunkcją osi jelito–mózg i przy nieprawidłowym mikrobiomie [23]. Ryzyko rozwoju sChMNM jest duże również u chorych z przewlekłym stanem zapalnym, np. w przebiegu przewlekłej choroby nerek (tzw. oś nerki–mózg) oraz przetrwałych infekcji (np. układu oddechowego) spowodowanych zakażeniem chlamydią lub przewlekłych chorób przyzębia [24]. Choroba małych naczyń może być pierwszym etapem i podstawowym elementem w rozwoju oraz przebiegu procesów neurodegeneracyjnych, gdyż uszkodzenie bariery krew–mózg ułatwia akumulację β -amyloidu i białka Tau w mózgu poprzez zmniejszenie klirensu tych substancji oraz zmniejszenie plastyczności neuronalnej i rezerwy poznawczej.

Nowe badania kliniczne w sChMNM

Ostatnio opublikowano szereg badań, które wykazały, że nieprawidłowa dobowo zmienność ciśnienia tętniczego może być istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju zmian ogniskowych OUN poprzez niekorzystny wpływ nadmiernego pulsacyjnego przepływu krwi (tzw. efekt młotka) przez mikrokrążenie [25]. Zaobserwowano również, że zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe nadciśnienie tętnicze wykazują największy szkodliwy wpływ na rozwój zmian ogniskowych nie w wieku podeszłym, ale u osób w średnim wieku, i to na wiele lat, a nawet dekad przed ustaleniem rozpoznania klinicznego. Następnie wraz z czasem trwania sChMNM wpływ kontroli nadciśnienia na jej przebieg jest mniejszy [26]. Nowymi proponowanymi czynnikami ryzyka rozwoju sChMNM są także: depresja (dwukrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia udaru lakunarnego i lakun), zespół obturacyjnego bezdechu sennego (dwukrotnie większa objętość zmian ogniskowych istoty białej), bezsenność lub deprywacja snu (czterokrotnie większe ryzyko atrofii mózgu i/lub zmian ogniskowych OUN – prawdopodobnie wskutek mniejszego klirensu metabolitów mózgowych w trakcie skróconej fazy snu REM), zanieczyszczenie powietrza (zwłaszcza pyłami $PM_{2.5}$, większe o 46% ryzyko zmian ogniskowych istoty białej).

Podsumowanie

Wprowadzenie nowych terapii w leczeniu sChMNM i właściwa modyfikacja czynników ryzyka naczyniowego są bardzo istotne, ponieważ pomimo stosowanych aktualnie metod prewencji ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego w ostatnich 25 latach w Polsce zwiększyło się o 6%. Jest to związane z wydłużeniem długości życia, ale także z udziałem innych modyfikowalnych czynników ryzyka. W Europie Zachodniej w ostatnich latach obserwowano stałe zmniejszenie częstości występowania udarów miażdżycowych, ale przy stałym zwiększeniu liczby udarów, do których dochodzi na tle sChMNM. Ponieważ w Polsce rocznie hospitalizuje się około 30 tysięcy chorych z udarami o etiologii choroby małych naczyń, to co najmniej dwukrotnie większa jest liczba chorych z utajonymi udarami, a są to chorzy, którzy również wymagają działań profilaktycznych. Ostatnie trzy dekady to tzw. dekady mózgu – udało się z sukcesem wprowadzić szereg nowych metod diagnostycznych oraz terapeutycznych i istotnie zmniejszyła się śmiertelność spowodowana chorobami naczyniowymi OUN. Najbliższa dekada będzie niewątpliwie dekadą dalszych badań naukowych i wprowadzenia skutecznych działań terapeutycznych w ChMNM. Istotne jest w tym kontekście wprowadzenie interdyscyplinarnych klinik naczyniowych oraz szerokiego dostępu do rehabilitacji i terapii

neuropsychologicznej. Warto na koniec przytoczyć zdanie Thomasa Sydenhama, znanego jako angielskiego Hippokratesa: „człowiek jest tak stary, jak stare są jego tętnice”. Twierdzenie to bardzo dobrze pasuje do obrazu klinicznego choroby małych naczyń mózgowych.

Piśmiennictwo

- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*, 2010; 9: 689–701
- Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology*, 1982; 32: 871–876
- Rincon F, Wright CB. Current pathophysiological concepts in cerebral small vessel disease. *Front Aging Neurosci*, 2014; 24 (6): 24
- Williams OA, Zeestraten EA, Benjamin P, et al. Diffusion tensor image segmentation of the cerebrum provides a single measure of cerebral small vessel disease severity related to cognitive change. *Neuroimage Clin*, 2017; 16: 330–342
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*, 2013; 12: 822–838
- Ikram MA, van der Lugt A, Niessen WJ, et al. The Rotterdam Scan Study: design update 2016 and main findings. *Eur J Epidemiol*, 2015; 30 (12): 1299–1315
- Schmidt R, Ropele S, Enzinger C, et al. White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study. *Ann Neurol*, 2005; 58 (4): 610–616
- van Leijssen EMC, Bergkamp MI, van Uden IWM, et al. Progression of white matter hyperintensities preceded by heterogeneous decline of microstructural integrity. *Stroke*, 2018; 49 (6): 1386–1393
- Lawrence AJ, Chung AW, Morris RG, et al. Structural network efficiency is associated with cognitive impairment in small-vessel disease. *Neurology*, 2014; 83 (4): 304–311
- Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, et al. Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2006; 15: 57–63
- Staszewski J, Piusińska-Macoch R, Brodacki B, et al. Risk of vascular events in different manifestations of cerebral small vessel disease: A 2-year follow-up study with a control group. *Heliyon*, 2017; 3 (11): e00455
- Staszewski J, Skrobowska E, Piusińska-Macoch R, et al. IL-1 α and IL-6 predict vascular events or death in patients with cerebral small vessel disease – data from the SHEF-CSVD study. *Adv Med Sci*, 2019; 64 (2): 258–266
- Khatiri M, Wright CB, Nickolas TL, et al. Chronic kidney disease is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Stroke*, 2007; 38: 3121–3126
- Staszewski J. Choroba małych naczyń mózgowych – patofizjologia, diagnostyka i leczenie. *Neurol Dypł*, 2019; 6: 1–12
- Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, et al. Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease: a scientific statement for healthcare professionals from the AHA/ASA. *Stroke*, 2017; 48: e44–e71
- van Dalen JW, Moll van Charante EP, Caan MWA, et al. Effect of long-term vascular care on progression of cerebrovascular lesions: magnetic resonance imaging substudy of the PreDIVA Trial (Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care). *Stroke*, 2017; 48 (7): 1842–1848
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, 2019; 140: e596–e646
- Liao S, Deng Z, Wangront Y, et al. Different mechanisms of two subtypes of perforating artery infarct in the middle cerebral artery territory: A High-Resolution Magnetic Resonance Imaging Study. *Front Neurol*, 2018; 9: 657
- Staszewski J, Piusińska-Macoch R, Brodacki B, et al. Association between hemostatic markers, serum lipid fractions and progression of cerebral small vessel disease: A 2-year follow-up study. *Neurol Neurochir Pol*, 2018; 52 (1): 54–63
- Thrippleton MJ, Backes WH, Sourbron S, et al. Quantifying blood-brain barrier leakage in small vessel disease: Review and consensus recommendations. *Alzheimer's & Dementia*, 2019; 15 (6): 840–858
- Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*, 2019; 18 (7): 684–696
- Marini S, Anderson CD, Rosand J. Genetics of cerebral small vessel disease. *Stroke*, 2020; 51: 12–20
- Ihara M, Yamamoto Y. emerging evidence for pathogenesis of sporadic cerebral small vessel disease. *Stroke*, 2016; 47: 554–560
- Berry C, Sidik N, Pereira AC, et al. Small vessel disease in the heart and brain: current knowledge, unmet therapeutic need, and future directions. *J Am Heart Assoc*, 2019; 8 (3): e011104
- Ma Y, Song A, Viswanathan A. Blood pressure variability and cerebral small vessel disease a systematic review and meta-analysis of population-based cohorts. *Stroke*, 2020; 51: 82–89
- Smith EE, Markus HS. New treatment approaches to modify the course of cerebral small vessel diseases. *Stroke*, 2020; 51: 38–46