

Choroba małych naczyń mózgowych

Najczęstszą chorobą naczyniową XXI wieku?

Inauguracja roku akademickiego 2025/26 Wydziału Medycznego UW

Jacek Staszewski, prof. WIM-PiB



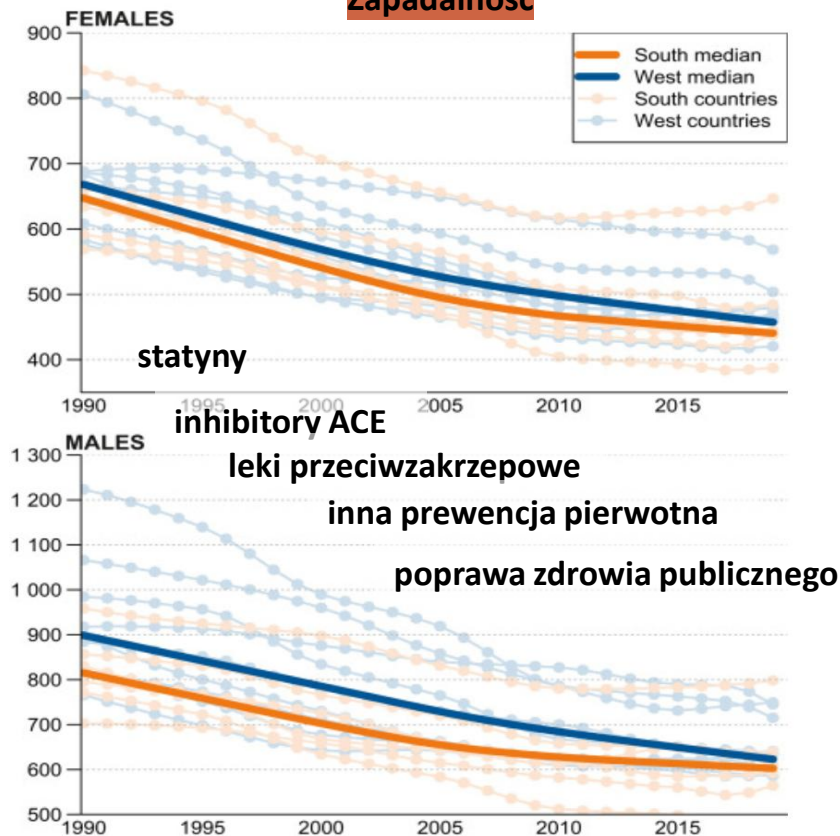
WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY



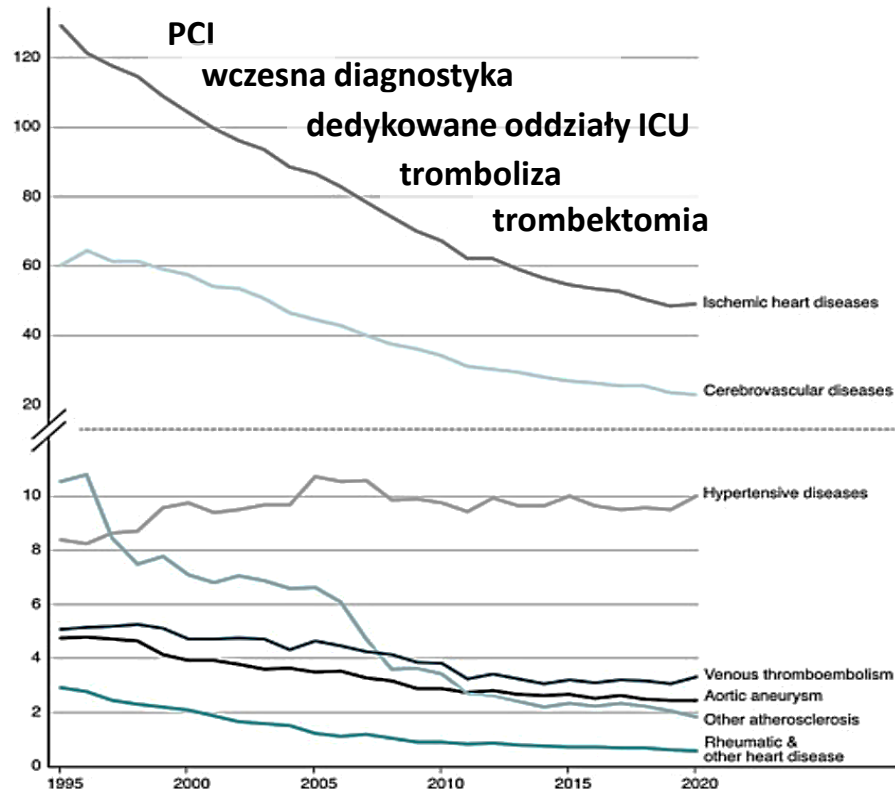
Choroby sercowo-naczyniowe

Czy są problemem populacyjnym Europy w XXI wieku?

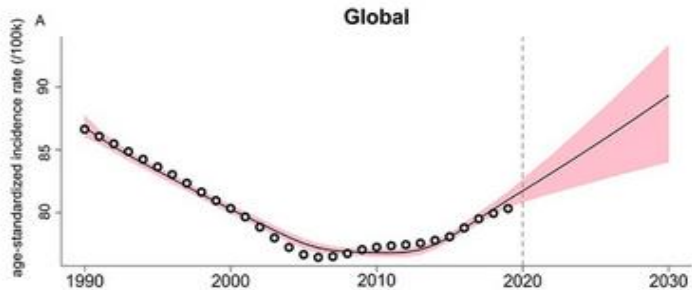
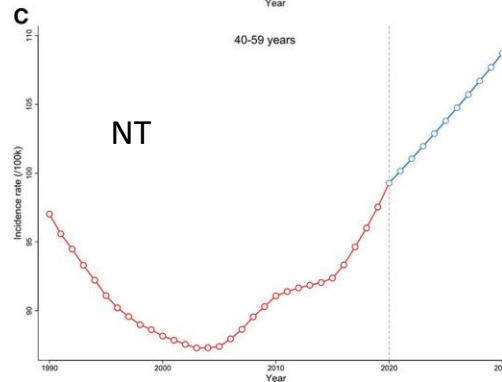
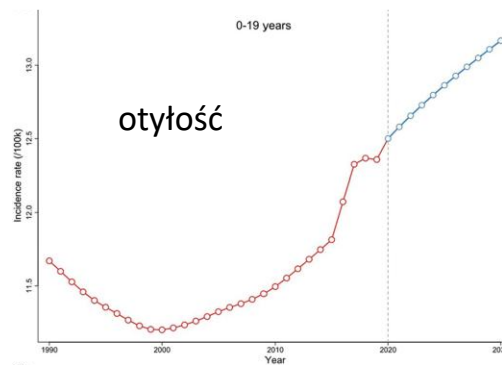
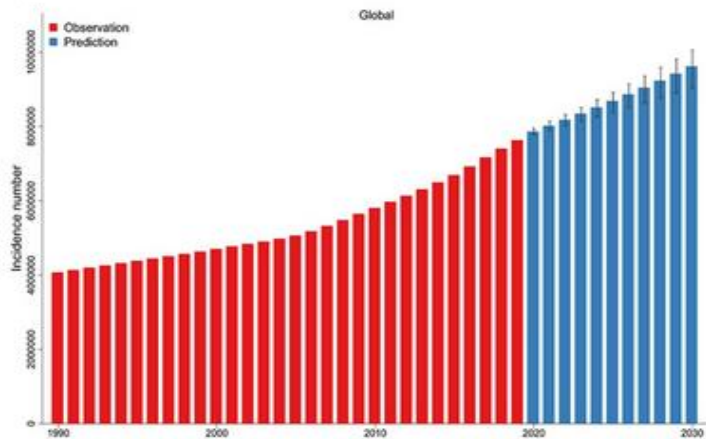
Zapadalność



Standaryzowany współczynnik zgonów / 100 tys. populacji

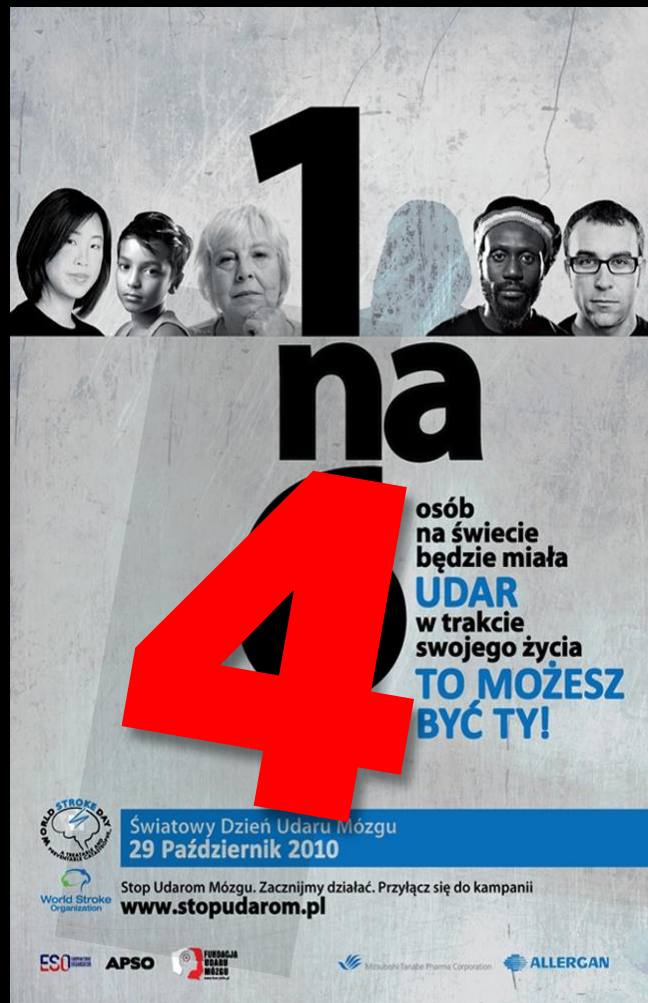


Projected Global Trends in Ischemic Stroke Incidence, Deaths and Disability-Adjusted Life Years From 2020 to 2030



Mikroangiopatia naczyń mózgowych choroba długowieczności i dobrobytu

L.R.Caplan, 2015



1 na 4 osób na świecie będzie miała UDAR w trakcie swojego życia TO MOŻESZ BYĆ TY!

Światowy Dzień Udaru Mózgu
29 Październik 2010

Stop Udarom Mózgu. Zacznijmy działać. Przyłącz się do kampanii
www.stopudarom.pl

Logos: WORLD STROKE DAY, World Stroke Organization, ESO, APSO, FUNDACJA UDARÓW MÓZGU, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, ALLERGAN

Choroba małych naczyń mózgowych (CSVD)

Najczęstsza choroba OUN

Przyczyna

25% udarów niedokrwiennych

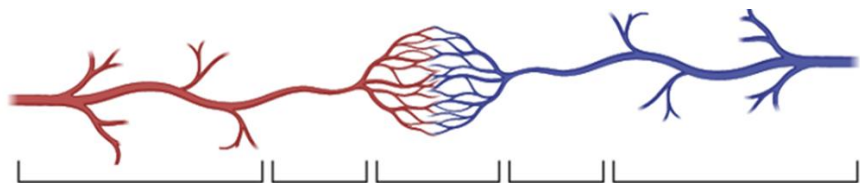
80% udarów krwotocznych

95% udarów utajonych

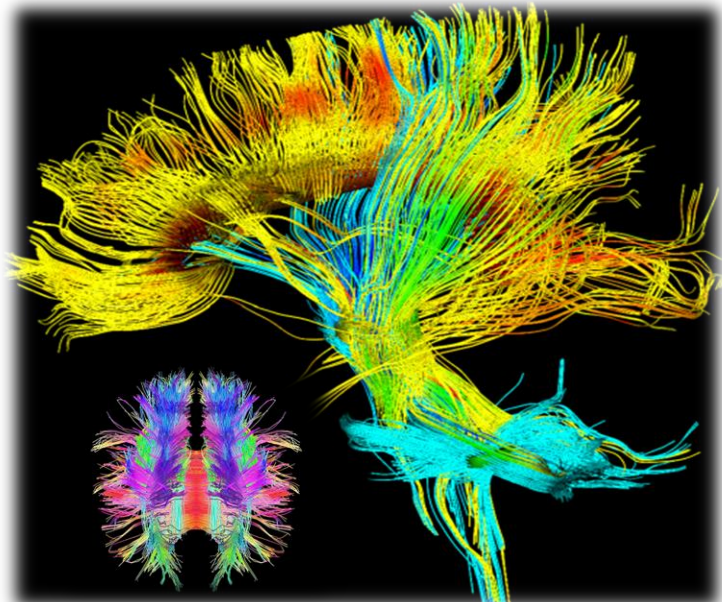
50% otępień, parkinsonizmu i
zaburzeń równowagi

Choroba małych naczyń

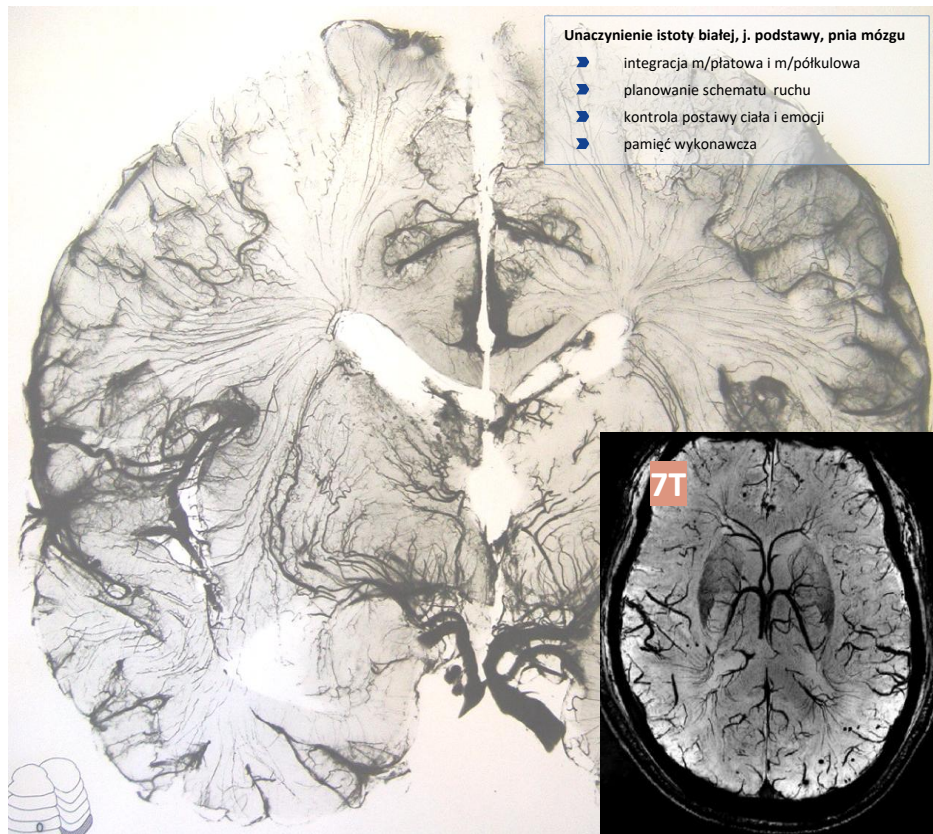
przewlekła mikroangiopatia naczyń mózgowia, siatkówki, nerek i serca



Duże tętnice, t. przesywające ($\varnothing$ 100-400 μ m), tętniczki (<10 μ m), kapilarki i żyły



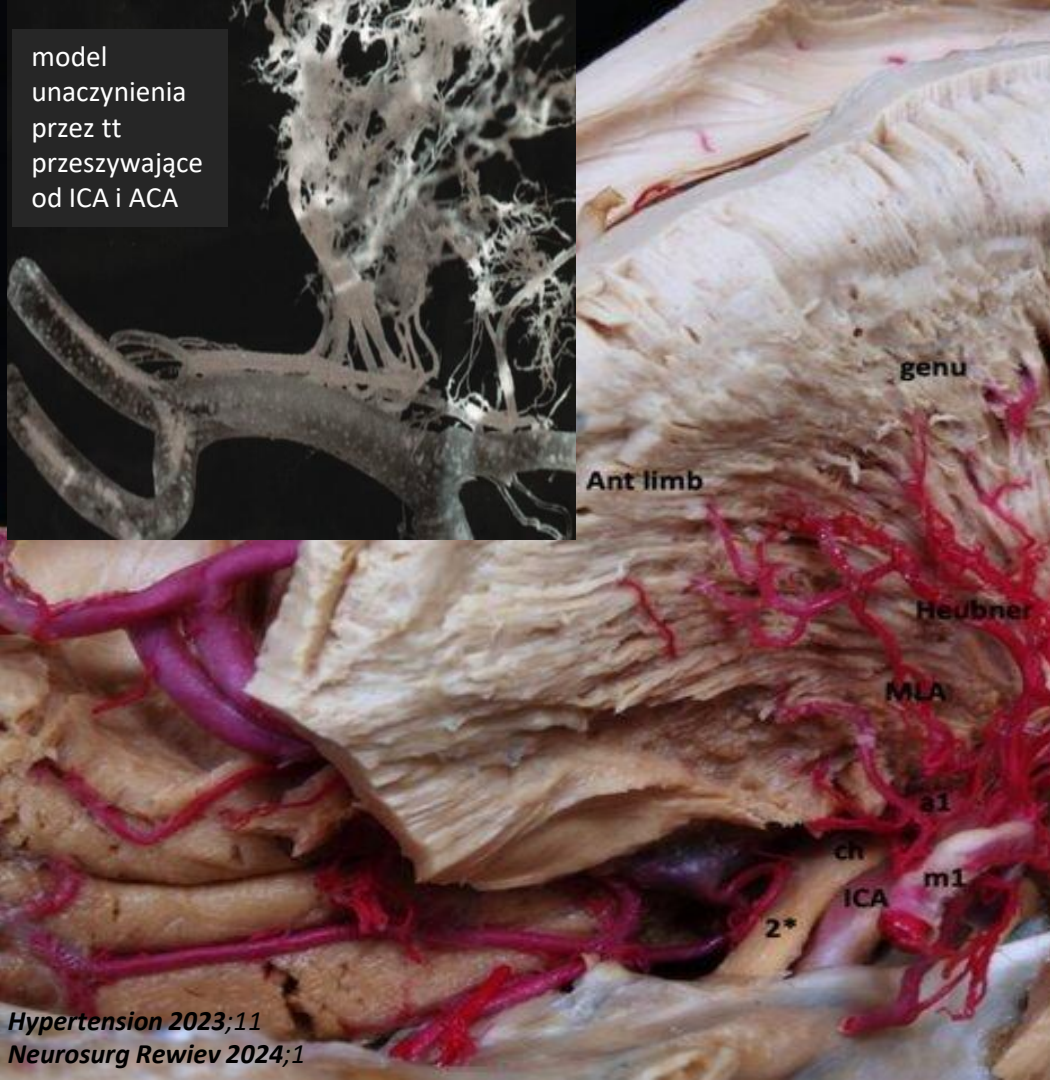
obrazowanie szlaków istoty białej tensorem dyfuzji (MRI)



Unaczynienie istoty białej, j. podstawy, pnia mózgu

- integracja m/płatowa i m/półkulowa
- planowanie schematu ruchu
- kontrola postawy ciała i emocji
- pamięć wykonawcza

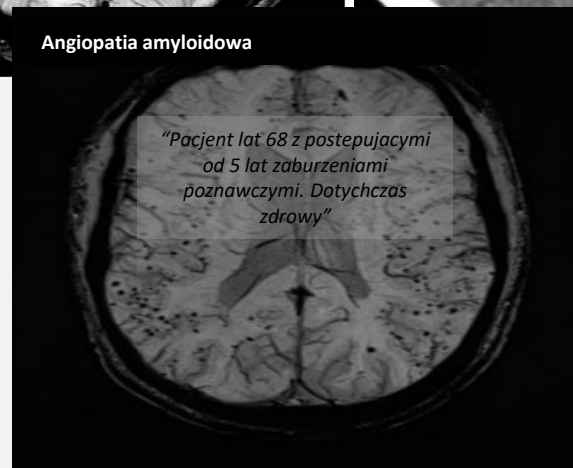
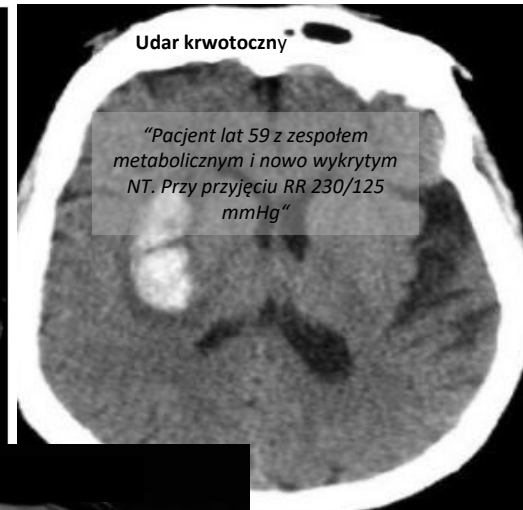
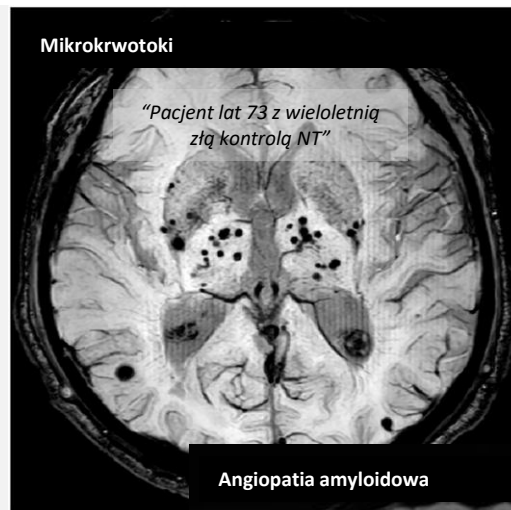
preparat mózgu z barwieniem naczyń



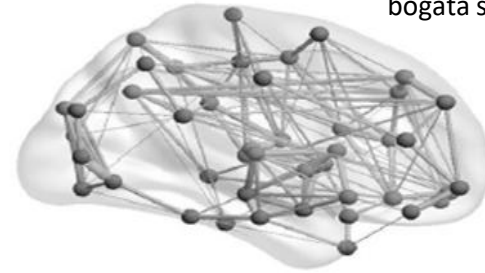
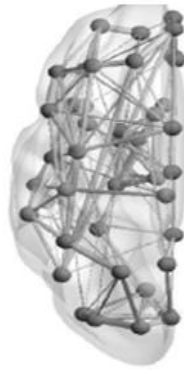
Przekrój przez r	Duże i średnie tętnice	Małe naczynia
Budowa ściany	Gruba media, wyraźna sprężysta blaszka wewnętrzna	Cienka media, brak/uboga błona sprężysta, element bariery krew-mózg (BBB)
Dominująca patologia	Atherosclerosis (blaszki miażdżycowe) 	Arteriolosclerosis (stwardnienie tętniczek) 
Procesy degeneracyjne	Odkładanie lipidów w ścianie naczyniowej Zwapnienie	Lipohialinoza Prolifercja włóknisto-mięśniowa Demielinizacja Utrata aksonów i oligodendrocytów Odkładanie amyloidu Mikrotętniaki Uszkodzenie BBB [?]
Leczenie	Leki przeciwplatekcyjne Tromboliza Trombektomia	Leki przeciwplatekcyjne Tromboliza – nieskuteczna lub ryzykowna [?]

Objawowa choroba małych naczyń: udary krwotoczne, mikrokrwawienia (CMBs)

	Częstość mikrokrwawień
Populacja ogólna 40–50 lat	<5%
Populacja ogólna 60–69 lat	6–11%
Populacja >80 lat	25–30%
Nadciśnienie tętnicze (≥65 lat)	30–40%
Przewlekła choroba nerek	30%
Angiopatía amyloidowa	60–90%
Choroba Alzheimera	25–40%
Leki przeciwplatekcyjne	wzrost ryzyka >70rż o 20–40%
Antykoagulanty (warfaryna/DOAC)	2× wzrost ryzyka >80rż progresja CMBs o 10–15% rocznie



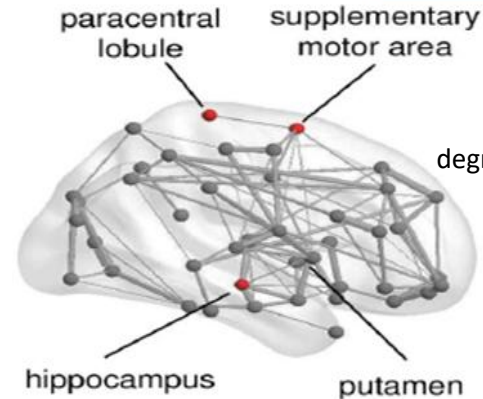
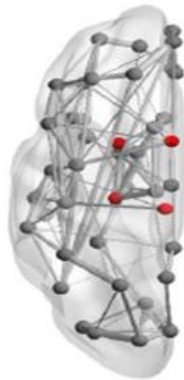
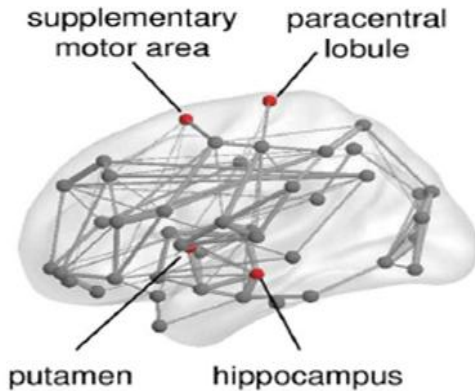
Połączenia neuronalne istoty białej w modelu DTI na podstawie analizy osób zdrowych



bogata siatka połączeń

udar lakunarny lub krwotoczny

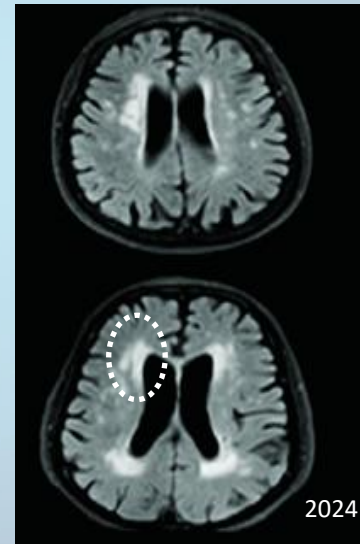
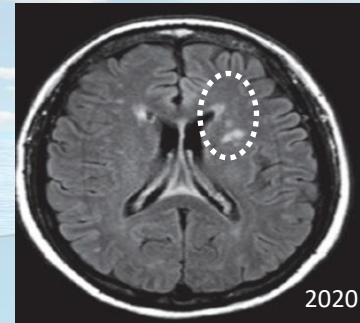
↓ rezerwy poznawczej
↓ efektywności rehabilitacji



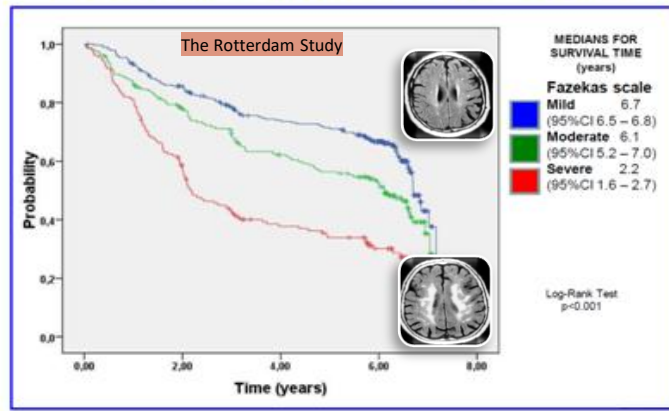
degradacja i zubożenie struktury
połączeń nerwowych

„Utajone udary”: przewlekłe zmiany ogniskowe (WMLs) i zlewne okołokomorowe istoty białej (leukoarajoza)

- > **40% populacji** osób ≥ 65 lat
- **90% w przebiegu CSVD**
- początkowo skąpoobjawowe
- parkinsonizm i otępienie naczyniowe
- naczyniowe zaburzenia równowagi
- upadki



KAPLAN-MEIER PROBABILITY OF SURVIVAL FREE OF DISABILITY OR DEATH ACCORDING TO ARWMC SEVERITY (FAZEKAS' SCALE)



Predyktor:

- zaburzeń funkcji poznawczych (HR 2-4)
- udaru (HR 3-5)
- zgonu z przyczyn naczyniowych (HR 1.3-3)

70% chorych - progresja WMLs w okresie 10 lat

Częstość asymptomatycznych WMLs i CMBs w populacji > 65 rż

Rośnie wraz z wprowadzaniem zaawansowanych technik obrazowania

TK: 30%

MRI 1.5T: 40%

Naczyniopochodne zmiany ogniskowe istoty białej

NIE SĄ

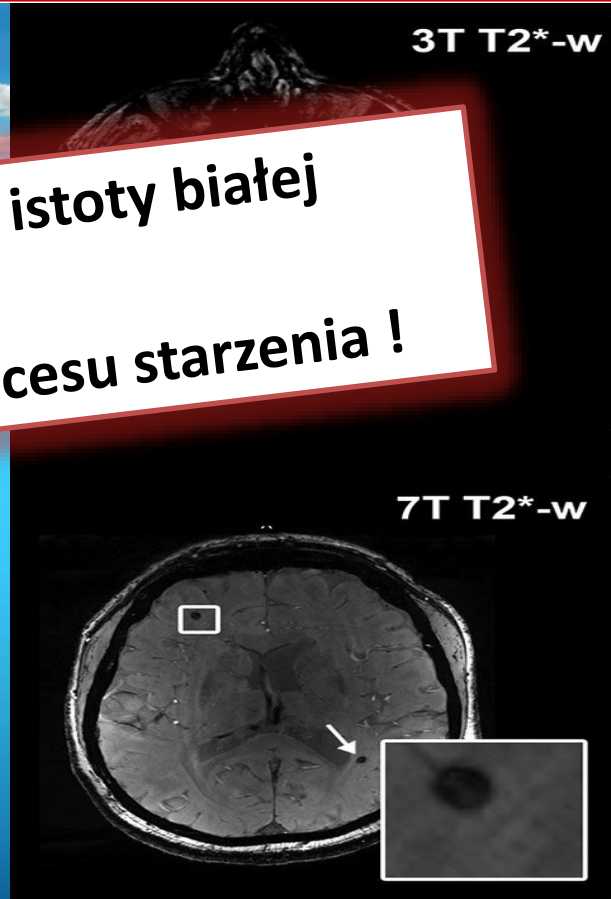
wariantem normy i fizjologicznego procesu starzenia !

MRI 7T: ?

Częstość innych markerów CSVD nieznana

3T T2*-w

7T T2*-w

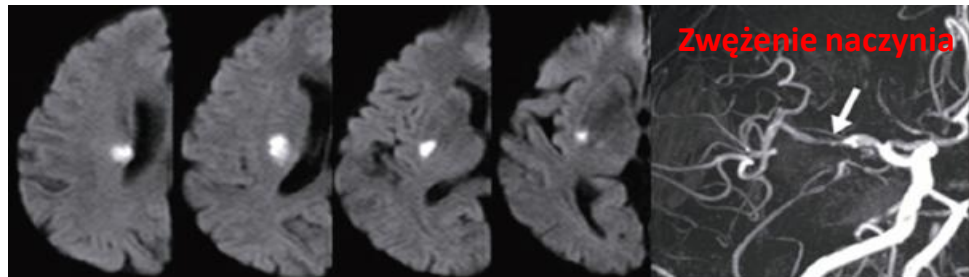


	Możliwość oddziaływania:
➤ Nadciśnienie tętnicze	Skuteczne leczenie farmakologiczne
➤ Przyczyny kardiologiczne	Skuteczne leczenie farmakologiczne
➤ Cukrzyca	Skuteczne leczenie farmakologiczne
➤ Zaburzenia lipidowe	Skuteczne leczenie farmakologiczne
➤ Otyłość brzuszna	Modyfikacja stylu życia
➤ Palenie tytoniu	Modyfikacja stylu życia
➤ Nieaktywny styl życia	Modyfikacja stylu życia
➤ Nieprawidłowa dieta	Modyfikacja stylu życia
➤ Nadmierne spożycie alkoholu	Modyfikacja stylu życia
➤ Czynniki psychologiczne	Modyfikacja stylu życia

80% udarów
można zapobiec

ALE CZY MOŻNA ZAPOBIEC CSVD ?

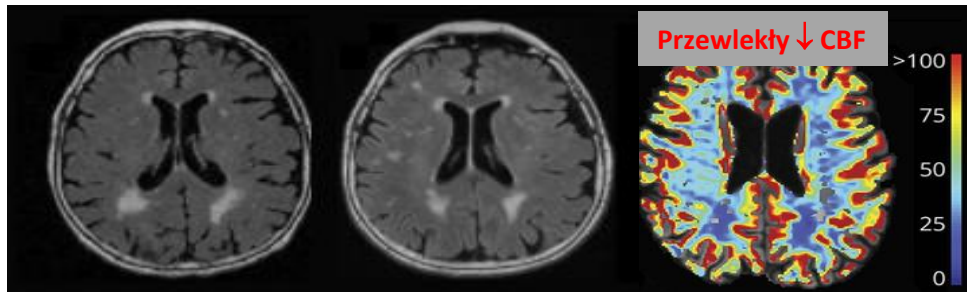
Klasyczne czynniki ryzyka



Niedrożność tętnicy macierzystej
cz.ryzyka ch. dużych naczyń (NT, DM, TC, wiek)
MP, zatorowość tętniczko-tętnicza
≈ 40% LACI



Dystalny odcinek t.przeszywającej
wiek, NT
≈ 30% CMBs i WMLs



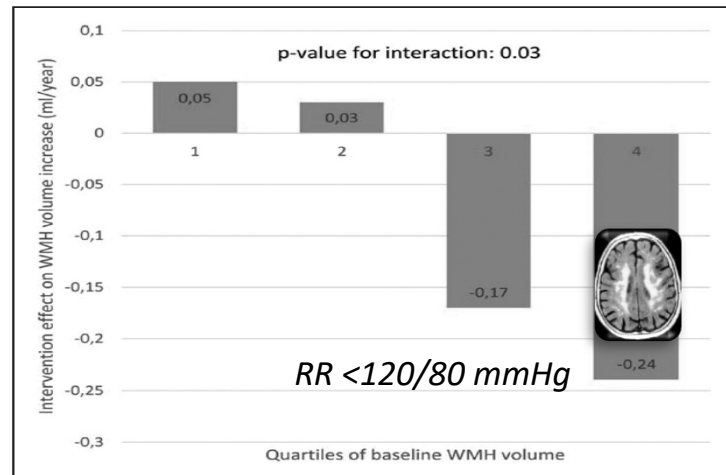
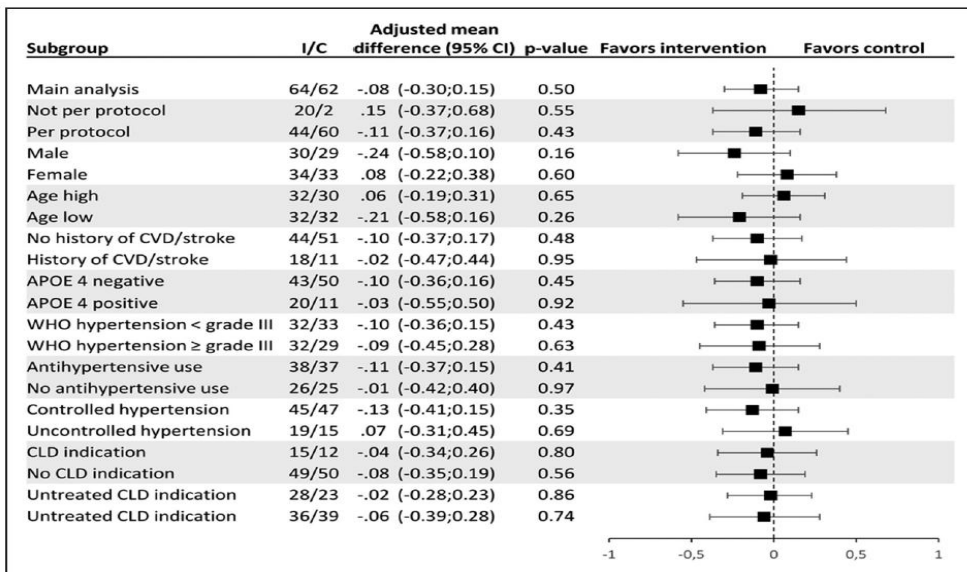
Tętniczki i kapilary
wiek, NT

≈ 20% WMLs

Effect of Long-Term Vascular Care on Progression of Cerebrovascular Lesions

Magnetic Resonance Imaging Substudy of the PreDIVA Trial

126 chorych z asymptomatycznymi WMLs, przedział wieku 72-78 lat, FU 6 lat



Brak istotnego wpływu restrykcyjnej kontroli czynników ryzyka naczyniowego na progresję WMLs z wyjątkiem chorych z najwyższym wyjściowym obciążeniem zmianami naczyniopochodnymi.

Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease

 Open access |    | Research article | First published online February 21, 2024 | [Request permissions](#) 

European stroke organisation (ESO) guideline on cerebral small vessel disease, part 2, lacunar ischaemic stroke

[Joanna M Wardlaw](#)  , [Hugues Chabriot](#) , [...], and [Arne G Lindgren](#)   [View all authors and affiliations](#)

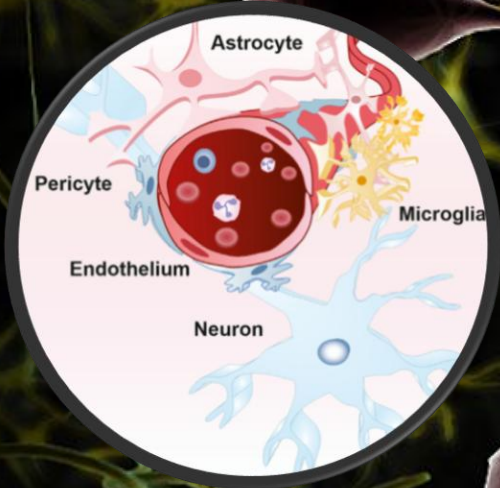
Obowiązują ogólne zasady postępowania wynikające z obciążeń naczyniowymi czynnikami ryzyka i leczenie wg zasad prewencji pierwotnej udaru

Efektywność leczenia ASA, statyn nie jest ustalona w populacji chorych z udarem utajonym/ WMLs

Badania populacyjne w kierunku rozpoznania/diagnostyki utajonej sCSVD nie są zalecane

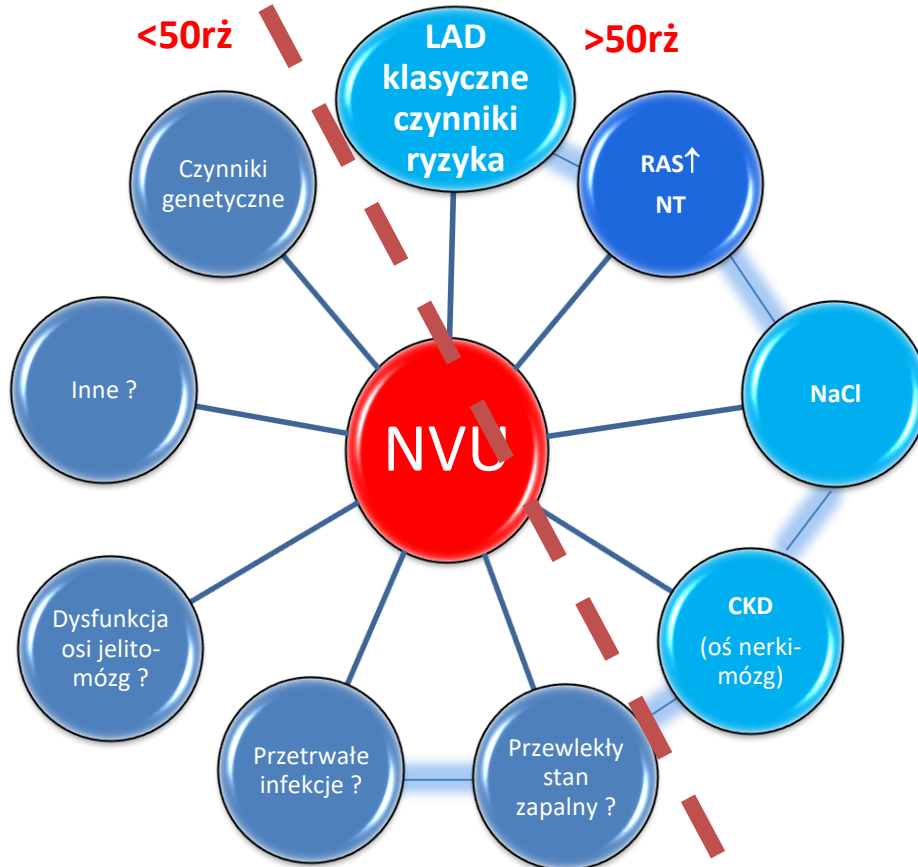
Jednostka naczyniowo-nerwowa

Dystalny lecz najważniejszy element układu małych naczyń



- ▶ utrzymanie sprzężenia nerwowo-naczyniowego (*neurovascular coupling*)
- ▶ funkcjonowanie łożyska naczyniowego
- ▶ autoregulacja przepływu
- ▶ udział w procesach immunologicznych
- ▶ utrzymanie homeostazy wodno-elektrolitowej
- ▶ modulowanie funkcji połączeń ścisłych (TJs)
- ▶ usuwanie neuroprzekaźników ze szczeliny synaptycznej
- ▶ klirens metabolitów
- ▶ remodeling naczyń
- ▶ udział w neuroplastyczności
- ▶ drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego (układ glimfatyczny)
- ▶ formowanie bariery krew-mozg

Dysfunkcja jednostki naczyniowo-nerwowej (NVU)



- zab. autoregulacji przepływu
- hipoperfuzja
- wzrost przepuszczalności BBB
- zjawisko *no-reflow*
- przewlekły okołonaczyniowy proces zapalny
- aktywacja i proliferacja mikrogleju
- neurodegeneracja: ↑ akumulacji β amyloidu, białka Tau

choroba małych naczyń mózgowych

Nowe czynniki ryzyka: BPV, wczesna kontrola RR

Study	BP variability	Outcome
Outcome = WMH		
Goldstein,2005	SD	WMH
Havlik,2002	MSE	WMH
Leung,2017	Residual SD	WMH
Liu,2016	CV	WMH
McNeil,2017	CV	WMH
Sabayan,2013	SD	WMH
Outcome = Lacune		
Leung,2017	Residual SD	Lacune
Sabayan,2013	SD	Lacune
Outcome = Microbleed		
Sabayan,2013	SD	Microbleed
Outcome = CSVD*		
Yamaguchi,2014	SD	CSVD

Heterogeneity across all outcomes $I^2 = 40\%$
 Test for differences by CSVD markers: $P=0.05$

• depresja

- 2x większe ryzyko LACI

• zespół snu z bezdechem

- 2x większa objętość WMLs i ryzyko LACI

• bezsenność / deprivacja snu

- 4x wyższe ryzyko atrofii mózgu i/lub WMLs

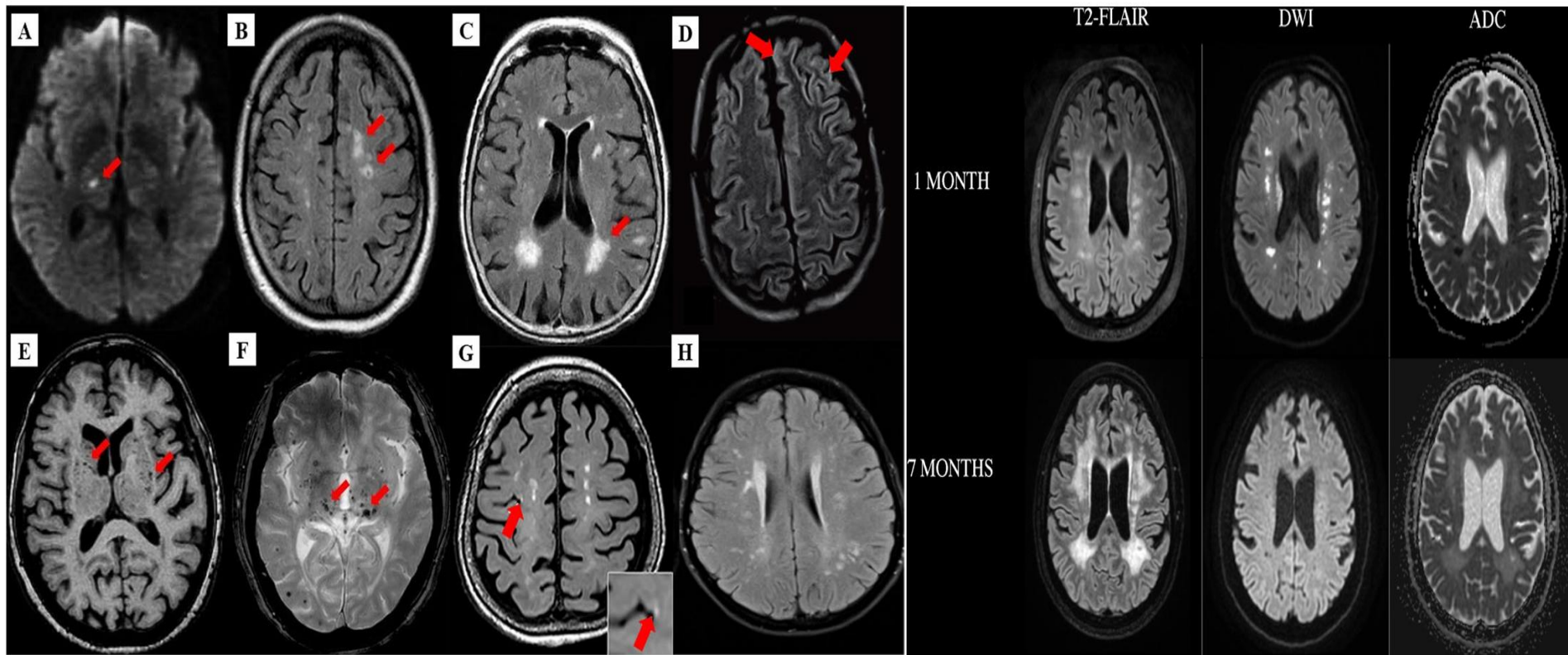
• zanieczyszczenie powietrza (PM 2.5)

- 46% wyższe ryzyko LACI
- największe w bliskim sąsiedztwie dróg przelotowych (<100 m)

• siły przeciążenia, urazy akustyczne, powtarzalne mikrourazy

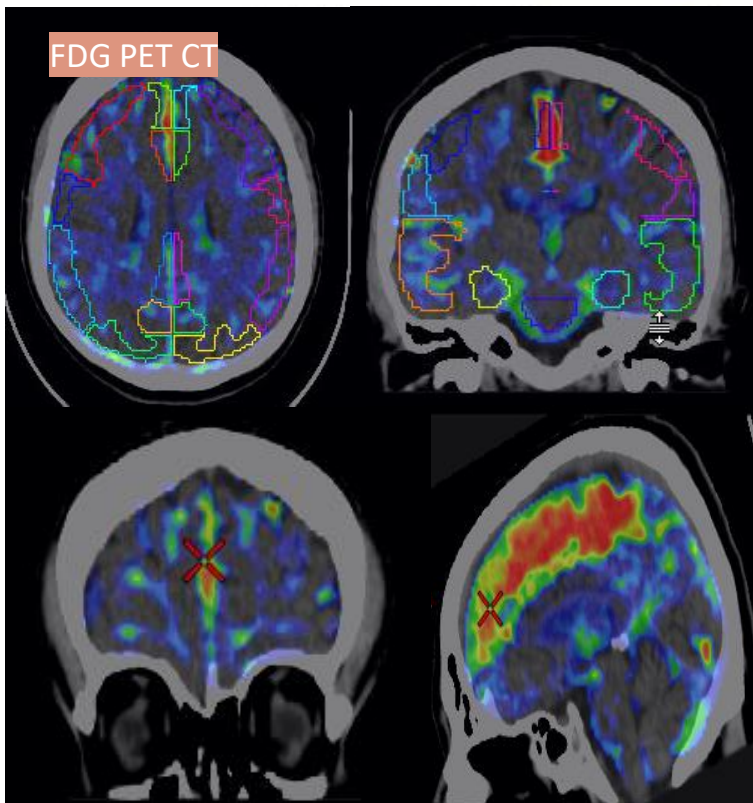


Choroba małych naczyń a COVID-19



COVMENT WIM-PiB Study

FDG PET CT



Badania nad mgłą covidową w Wojskowym Instytucie Medycznym

Czym jest mgła covidowa jak ustalić, że borykamy się z tym właśnie schorzeniem, a nie z przemęceniem czy innymi podobnymi zjawiskami. Na te i inne pytania odpowiada płk dr hab. n. med. Arkadiusz Lubas

Więcej →

DOTACJE BUDŻETOWE

Projekt COVMENT

TYTUŁ PROJEKTU: Niekomercyjne badanie kliniczne
COVMENT Nr umowy o dofinansowanie:
2021/ABM/02/00019 – 00. Wartość całkowita projektu: 7
052 285,34 zł Okres realizacji: 1 listopad 2021 r. – 31
październik

Więcej →

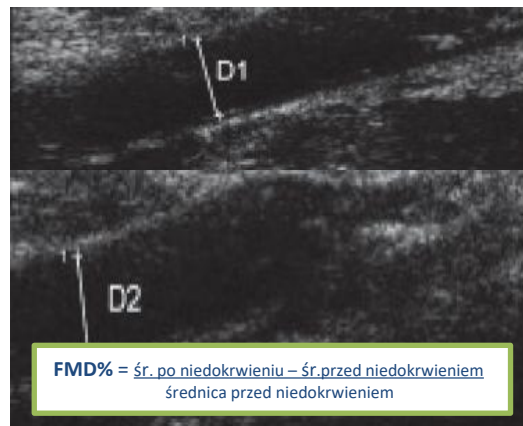
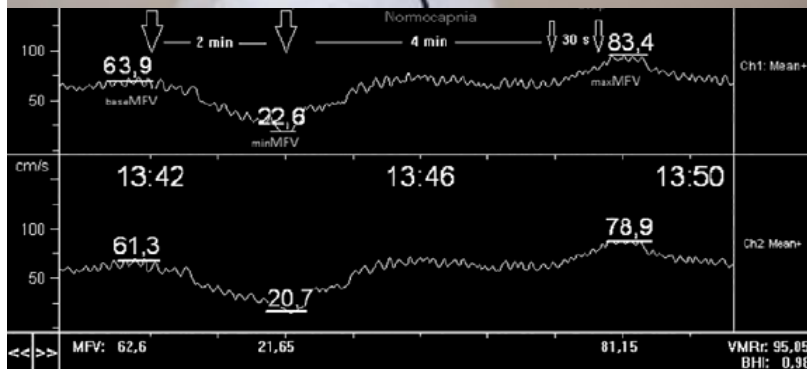
SHEF-CSVD WIM Study

Wpływ wybranych czynników hemodynamicznych i hemostatycznych na przebieg sporadycznej choroby małych naczyń mózgowych.

NCBiR N N402 473840

$$\text{VMRr} = [(V_{\text{hiperkapnia}} - V_{\text{hipokapnia}}) / V_{\text{normokapnia}}] \times 100\%$$

$$\text{BHI} = [(V_{\text{hiperkapnia}} - V_{\text{normokapnia}}) / V_{\text{normokapnia}}] \times 100 / 30 \text{ s}$$

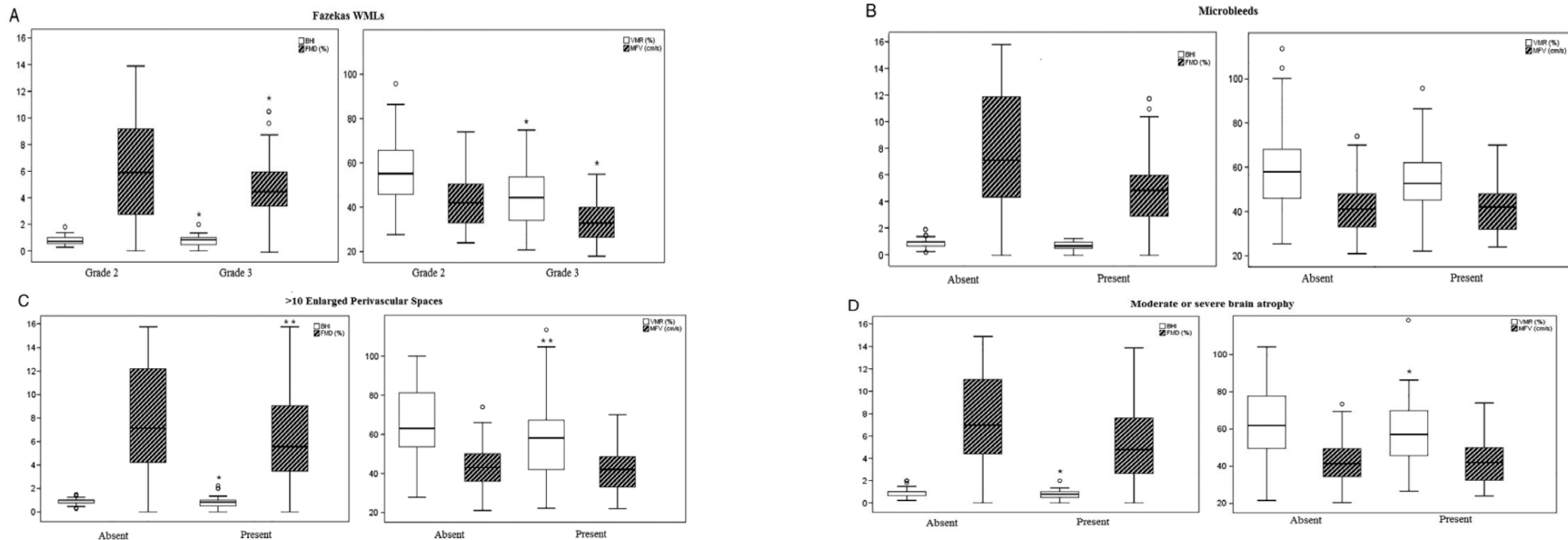


Cerebral Vasoreactivity Changes Over Time in Patients With Different Clinical Manifestations of Cerebral Small Vessel Disease.

Front. Aging Neurosci. 2021; 1

Cerebral and Extracerebral Vasoreactivity in Patients with Different Clinical Manifestations of CSVD.

Journal of Ultrasound in Medicine 2019;38



CSVD to choroba systemowa: zależna od śródbłonna odpowiedź wazodylatacyjna jest upośledzona na poziomie łożyska mózgowego (VMRr) i obwodowego (FMD) niezależnie od klinicznej manifestacji sCSVD i przy podobnym obciążeniu czynnikami ryzyka naczyniowego.

Wskaźniki odpowiedzi naczyniowej (VMRr, BHI, FMD) są znacząco obniżone wraz z obciążeniem WMLs, mnogimi PVS i atrofią mózgu.

IL-1 α and IL-6 predict vascular events or death in patients with cerebral small vessel disease- Data from the SHEF-CSVD study.
Advances of Medical Sciences 2019;64

130 chorych z sCSVD (40% LS, 21% VaP, 39% VaD)

Characteristics of patients with main outcome according to Cox-proportional hazard analysis.

Co-variate	Dependent variable: main outcome (HR 95%CI)*	p	Co-variate	Dependent variable: main outcome (HR 95%CI)*	p
Age per decade	1.3 (0.93–2)	0.09	SVD score **	1.6 (0.98–2.7)	0.05
Female sex	0.9 (0.6–1.3)	0.7	Fazekas pWMH **	1.01 (0.7–1.7)	0.7
Hypertension	1.2 (0.8–1.9)	0.3	Fazekas dWMH **	1.5 (0.96–2.5)	0.07
CAD	1.2 (0.6–1.5)	0.3	sCD40L	1.5 (0.88–2.7)	0.1
Diabetes mellitus	1.1 (0.59–2.2)	0.6	Fibrinogen	1.4 (1.05–2)	0.02
HbA1c	0.8 (0.6–1.2)	0.3	D-dimer	2.7 (1.6–4.5)	< 0.001
FG	1.06 (0.8–1.4)	0.6	Uric acid	1.09 (0.8–1.4)	0.5
Current smoking	1.2 (0.6–2.7)	0.5	Homocysteine	1.4 (1.1–1.8)	< 0.01
Hyperlipidemia	1.2 (0.9–1.8)	0.15	sP-selectin	1.08 (0.7–1.7)	0.7
LDL-C	1.05 (0.7–1.4)	0.7	sICAM-1	0.99 (0.99–1.003)	0.2
HDL-C	0.8 (0.5–1.3)	0.5	PF-4	1.9 (0.5–8.2)	0.3
TG	0.6 (0.3–1.2)	0.18	IL-1 α	1.4 (1.09–1.8)	< 0.01
TC	0.95 (0.68–1.3)	0.7	IL-6	1.4 (1.1–2.2)	0.04
BMI	1.2 (0.9–1.6)	0.2	TNF- α	1.3 (0.8–2.3)	0.2
Obesity (BMI > 30)	0.75 (0.36–1.5)	0.7	hs-CRP	1.1 (1.06–1.9)	0.01
PS	1.3 (0.67–2.6)	0.3	Albumin	0.6 (0.49–0.8)	< 0.01
CKD	2.1 (1.0–4.5)	0.05	No antiplatelet treatment	1.7 (0.8–3.6)	0.12
eGFR	0.7 (0.5–1.07)	0.11	Statin treatment	0.8 (0.3–1.7)	0.5
CSVD			24 h MAP	1.6 (1.04–2.7)	0.03
VaD vs LS	1.5 (0.7–3.3)	0.2	24 h SBP	1.5 (0.96–2.4)	0.07
VaP vs LS	2.3 (0.5–3.4)	0.5	24 h DBP	1.6 (1.03–2.5)	0.03

* p<0.05; ** p<0.01

CSVD jest związana z przewlekłym procesem prozapalnym: niezależnie od wieku, płci, manifestacji klinicznej sCSVD oraz obciążenia WMLs, markery dysfunkcji śródbłonna i stanu zapalnego, hemostazy oraz 24h kontrola RR głównie BPV były predyktorami niekorzystnego rokowania klinicznego.

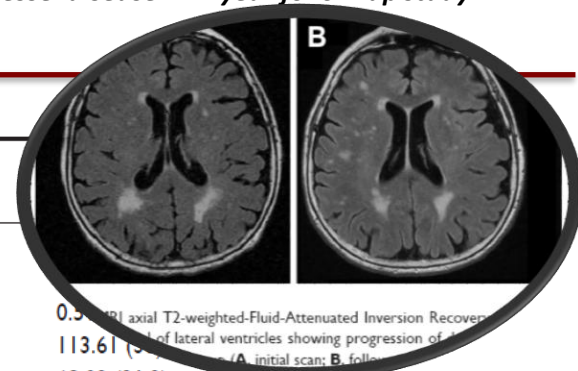
IL-6, PF-4, sCD40L and homocysteine are associated with the radiological progression of cerebral small vessel disease: A 2-year follow-up study.

Clinical Interventions in Aging. 2018; 12

Variable	Any radiological progression				New lacunes	
	Model 1	p-value	Model 2	p-value	Yes	p-value*
Homocysteine	4.1 (0.99–17)	0.05	3.9 (0.93–16.8)	0.06	10 (23.2)	
PF-4	5.5 (1.5–21)	0.01	6.9 (1.7–28.1)	0.01	72.90 (8.8)	0.55
sCD40 L	4.6 (1.1–18.6)	0.03	3.9 (0.91–17.2)	0.07	0.67 (1.01)	0.98
IL-6	7.4 (1.48–37)	0.02	7.7 (1.3–45.9)	0.02	135.7 (70)	0.38
Z-score for VI	4.5 (1.1–18.6)	0.03	4.3 (1.02–17.9)	0.04	66.2 (35.1)	0.07
Z-score for SI	1.6 (0.98–6.1)	0.07	1.4 (0.9–5.7)	0.1	19.43 (12.3)	0.01

Variable	New lacunes				WML progression			
	Model 1	p-value	Model 2	p-value	Model 1	p-value	Model 2	p-value
Homocysteine	2.4 (1.4–14)	0.03	1.9 (1.3–12.7)	0.04				
PF-4					7.9 (1.6–38)	0.01	12.4 (2.1–71)	0.01
sCD40 L								
IL-6	6 (0.95–38)	0.05	6.1 (0.7–50)	0.09				
Z-score for VI					4.2 (0.9–19.5)	0.06	4.4 (0.88–22)	0.07
Z-score for SI	2.1 (1.2–14)	0.04	2.1 (1.2–15)	0.04				

sICAM (ng/mL)	314.4 (31.4–3188)
PF-4 (ng/mL)	5.42 (8.1–31.4)
IL-1α (pg/mL)	0.70 (3.1–10.4)
TNF-α (pg/mL)	4.96 (4.1–58.4)
sCD40 L (ng/mL)	6.9 (4.3–11.4)
IL-6 (pg/mL)	4.96 (6.1–58.4)
Z-score for VI	–0.08 (–0.08–0.08)
Z-score for SI	–0.07 (–0.07–0.07)



Niezależnie od klinicznej postaci sCSVD i głównych czynników ryzyka naczyniowego homocysteina, PF-4, sCD40L, IL-6 były związane z progresją radiologiczną sCSVD.

Progresja radiologiczna uzależniona jest od wykładników stanu prozapalnego (SI) i stanu prokrzepowego (VI), które są czynnikami ryzyka progresji lakun (SI) i progresji WMLs (VI).

Czy można uwidocznąć dysfunkcję BBB w CSVD ?

Mapy przepuszczalności DWI/DSC-PWI



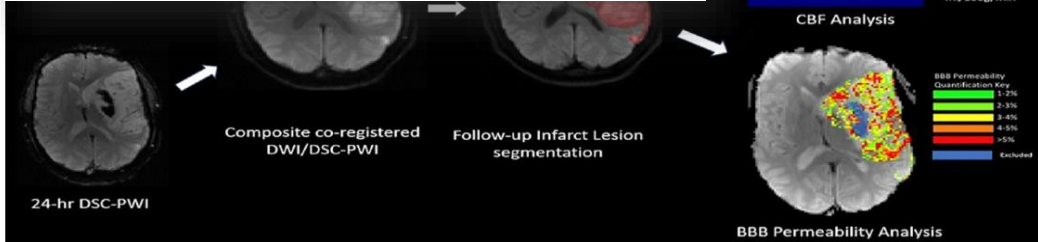
JOHNS HOPKINS
UNIVERSITY



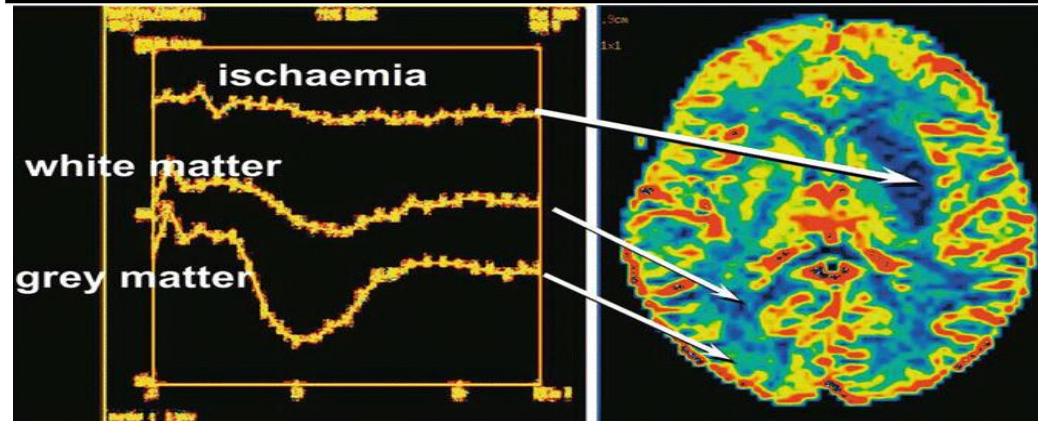
WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY
PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY
Military Institute of Medicine - National Research Institute

Microvascular Dysfunction in Blood-Brain Barrier Disruption and Hypoperfusion Within the Infarct Posttreatment Are Associated With Cerebral Edema

Felix C. Ng¹, MPH; Leonid Churilov², PhD; Nawaf Yassir³, PhD; Timothy J. Kleinig⁴, PhD; Vincent Thijs⁵, PhD; Teddy Y. Wu⁶, PhD; Darshan G. Shah⁷, MBBS; Helen M. Dewey⁸, PhD; Gargan Sharma, MCA; Patricia M. Desmond⁹, MD; Bernard Yan¹⁰, DMedSci; Mark W. Parsons¹¹, PhD; Geoffrey A. Donnan¹², MD; Stephen M. Davis¹³, MD; Peter J. Mitchell¹⁴, MMed; Richard Leigh¹⁵, MD; Bruce C.V. Campbell¹⁶, PhD; on behalf of the EXTEND-IA TNK Part 1 and 2 Investigators



Algorytmy AI w obliczeniu obciążenia zróżnicowanymi markerami CSVD



DSC: sekwencja dynamiczna ze wzmożeniem kontrastowym

Choroba małych naczyń

Jedno z wyzwań XXI wieku

- **Mechanizm początkowy**
 - dysfunkcja śródbłonna? uszkodzenie BBB?
 - nadciśnienie i pulsacyjne uszkodzenie naczyń?
 - przewlekły stan zapalny i aktywacja mikrogleju?
- **Brak łatwo dostępnych biomarkerów wczesnego stadium**
- **Heterogenność objawów i markerów radiologicznych**
- **Niejasna interakcja z procesami neurodegeneracji**
- **Brak skutecznego leczenia przyczynowego**
- **Modele eksperymentalne nie oddają w pełni warunków klinicznych**
- **Niezadowalająca kontrola znanych czynników ryzyka**
- **Wyzwanie systemowe:** choroby cywilizacyjne



Podsumowanie

- Zapadalność na CSVD rośnie a konsekwencje choroby stanowią problem zdrowotny o znaczeniu społecznym.
- Niejasna etiopatogeneza (wykraczająca poza mechanizm zakrzepowo-zatorowy) oraz postępujący przebieg wymagają dalszych interdyscyplinarnych badań!
- Podstawowe znaczenie odgrywa wczesna identyfikacja i modyfikacja klasycznych i nowych czynników ryzyka.
- **Wczesne wykrycie i leczenie NT jest aktualnie jedną z najsilniejszych interwencji opóźniających wystąpienie CSVD !**

Thomas Sydenham

„a man is as old as his arteries”





Klinika Neurologii, WIM-PiB

- Największy Oddział Udarowy na Mazowszu
- Pierwsza w Polsce 24/7 dostępność do trombektomii
- 15 stanowisk ICU; 40 łózek
- 12 neurologów, 18 lek.rezydentów
- 3 fizjoterapeutów, 2 logopedów, 1 neuropsycholog
- 12 łózkowy Oddział Diagnostyki Neurologicznej
- Współpraca naukowa z Wydziałem Fizyki UW, Wydziałem Fizyki Politechniki Warszawskiej, PAN, University of Oxford, John Hopkins University
- Studenckie Koło Naukowe Neurologii UW

