



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Tesi di Laurea Magistrale

DINOGLMI Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica
e Scienze Materno-Infantili

**VALUTAZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO VASCOLARE NELLA
MALATTIA DEI PICCOLI VASI CEREBRALI**

Relatore

Prof. Matteo Pardini

Candidata

Roberta Grasso

Correlatore

Dott. Mattia Losa

Anno Accademico 2025/2026

Sommario

Malattia dei piccoli vasi cerebrali.....	4
Epidemiologia.....	4
Eziopatogenesi	5
Classificazione eziopatogenetica	5
Patogenesi	7
Fattori di rischio	8
Clinica	11
Caratteristiche radiologiche.....	12
Criteri diagnostici della CAA	15
Obiettivo dello studio	16
Metodi	16
Selezione dei pazienti.....	16
Dati raccolti.....	17
Dati anamnestici e clinici	17
Esami di laboratorio.....	17
Analisi dei fattori di rischio vascolare	18
Analisi delle immagini di RM encefalica.....	18
Analisi statistica	23
Risultati	24
Popolazione dello studio	24
Caratteristiche cliniche e radiologiche.....	28
Discussione	33
Correlazione tra fattori di rischio vascolare e marcatori radiologici	33
CAA	33
Focus su omocisteina	34
Focus su acido urico	35
Asse cuore-cervello e asse rene-cervello.....	36
Punti di forza.....	37
Limiti.....	37
Conclusioni	38
Ringraziamenti	39

Bibliografia..... 40

Malattia dei piccoli vasi cerebrali

Con l'espressione malattia dei piccoli vasi cerebrali (cerebral Small Vessel Disease -cSVD) si intende generalmente un insieme di patologie a carico di arteriole, capillari e venule dell'encefalo(1). Si tratta di un gruppo di patologie neurologiche frequenti ed in futuro è previsto un suo notevole aumento a causa dell'invecchiamento della popolazione(1). L'eziopatogenesi è varia, ma le forme più frequenti sono la malattia dei piccoli vasi cerebrali ipertensiva (Deep Perforator Arteriopathy-DPA) e l'angiopatia amiloide cerebrale (Cerebral Amyloid Angiopathy-CAA). A differenza dei vasi di grande calibro, i piccoli vasi cerebrali non possono essere visualizzati in vivo con le attuali metodiche diagnostiche utilizzate in clinica. È possibile invece visualizzare con precisione una serie di lesioni parenchimali cerebrali, tra cui infarti lacunari, lesioni della sostanza bianca (WMH), emorragie cerebrali parenchimali (ICH) e microsanguinamenti (CMB), che rappresentano importanti marcatori radiologici di cSVD. L'impatto clinico della cSVD è vasto e debilitante: si estende dall'ictus alla demenza vascolare ed è stato associato ad una progressiva perdita dell'autonomia funzionale di tali pazienti(1). Comprendere la patogenesi delle cSVD e definire strategie preventivo-terapeutiche mirate rappresenta una delle sfide più rilevanti per ridurre il carico di disabilità correlata all'età.

Epidemiologia

La cSVD è responsabile di circa il 45% delle demenze e di circa il 20% degli ictus, in particolare del 25% degli ictus ischemici acuti(2) e dell'80% circa delle emorragie cerebrali spontanee(3). Gli infarti cerebrali silenti, ovvero non associati ad un ictus clinicamente evidente, sono molto frequenti nella popolazione: nello studio Framingham il 10% circa dei soggetti residenti in comunità senza storia di ictus presentava infarti cerebrali silenti(1).

Come dimostrato da studi autoptici, l'incidenza della CAA aumenta all'aumentare dell'età fino a riscontrarsi in circa il 50% dei soggetti nella 9^a decade di vita(1). Inoltre, la cSVD ha una prevalenza del 28,1% nei giovani adulti con emorragia intracerebrale non traumatica(4).

Il sesso influenza l'età d'insorgenza: per esempio, nei pazienti con emorragia intracerebrale lobare spontanea i maschi presentano un'età di insorgenza più giovane rispetto alle femmine(5).

Le etnie afroamericane ed ispaniche, come mostrato da studi di Risonanza Magnetica (RM) condotti su pazienti sopravvissuti ad emorragia intracerebrale spontanea, presentano un carico di cSVD maggiore rispetto alle popolazioni caucasiche, in particolare per quanto riguarda la DPA(6). Gli asiatici hanno invece un maggior carico di microsanguinamenti ed una maggiore incidenza di infarti lacunari rispetto ai caucasici(7).

Eziopatogenesi

Classificazione eziopatogenetica

La cSVD non è un'unica entità patologica, bensì presenta un'eziopatogenesi eterogenea in base alla quale può essere classificata.

Panel: Aetiopathogenic classification of cerebral small vessel diseases

Type 1: arteriolosclerosis (or age-related and vascular risk-factor-related small vessel diseases)
Fibrinoid necrosis
Lipohyalinosis
Microatheroma
Microaneurysms (saccular, lipohyalinotic, asymmetric fusiform, bleeding globe)
Segmental arterial disorganisation

Type 2: sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathy

Type 3: inherited or genetic small vessel diseases distinct from cerebral amyloid angiopathy
For example, CADASIL, CARASIL, hereditary multi-infarct dementia of the Swedish type, MELAS, Fabry's disease, hereditary cerebretinal vasculopathy, hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy and stroke, small vessel diseases caused by COL4A1 mutations

Type 4: inflammatory and immunologically mediated small vessel diseases
For example, Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, Henoch-Schönlein purpura, cryoglobulinaemic vasculitis, cutaneous leukocytoclastic angiitis, primary angiitis of the CNS, Sneddon's syndrome, nervous system vasculitis secondary to infections, nervous system vasculitis associated with connective tissue disorders such as systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, rheumatoid vasculitis, scleroderma, and dermatomyositis

Type 5: venous collagenosis

Type 6: other small vessel diseases
For example, post-radiation angiopathy and non-amyloid microvessel degeneration in Alzheimer's disease

CADASIL=cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical ischaemic strokes and leukoencephalopathy.
CARASIL=cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical ischaemic strokes and leukoencephalopathy.
MELAS=mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes.

Figura 1: classificazione eziopatogenetica della cSVD(1)

Arteriolosclerosi o cSVD relata all'età ed ai fattori di rischio vascolare o cSVD ipertensiva o DPA

L'arteriolosclerosi è, insieme alla CAA, la forma più frequente di cSVD in quanto è strettamente associata all'ipertensione. Colpisce soprattutto i piccoli vasi cerebrali profondi. È caratterizzata dalla perdita di cellule muscolari lisce a livello della tonaca media e dal deposito di materiale fibro-ialino e lipidico (lipoialinosi) con conseguente ispessimento della parete e restringimento del lume; inoltre, si riscontrano anche microateromi e microaneurismi(1).

Angiopatia amiloide cerebrale (CAA) ereditaria e sporadica

La CAA, ereditaria o sporadica, è caratterizzata dall'accumulo di beta-amiloide nelle pareti dei piccoli vasi cerebrali leptomeningei e corticali, soprattutto arterie di medio e piccolo calibro ed arteriole(1). Rappresenta un'importante causa di emorragia cerebrale e declino cognitivo negli anziani, e presenta un sostanziale overlap con la Malattia di Alzheimer (Alzheimer's Disease-AD): studi autoptici hanno riscontrato segni di CAA nel 90% dei pazienti con AD(8).

Dal punto di vista fisiopatologico, i depositi di beta-amiloide rendono la parete vascolare meno elastica e più fragile, favorendo così i sanguinamenti; inoltre, possono determinare l'ispessimento della parete vascolare con conseguente occlusione del lume(1).

La CAA-ri (CAA-related inflammation) è una forma rara di CAA caratterizzata da infiammazione perivascolare che si manifesta con cefalea, crisi epilettiche, cambiamenti comportamentali e rapido declino cognitivo(8).

cSVD monogeniche

Sono stati riconosciuti sempre più geni associati alle cSVD. Le cSVD monogeniche più frequenti sono la CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy Subcortical Ischaemic stroke and Leukoencephalopathy) e la Malattia di Fabry(1).

La CADASIL è una malattia a trasmissione autosomica dominante causata da mutazioni gain of function del gene NOTCH3 codificante per un recettore transmembrana espresso principalmente a livello delle cellule muscoli lisce vascolari e dei periciti; a causa di tali mutazioni le forme alterate del recettore si aggregano accumulandosi intorno ai vasi ed esplicando su di essi un effetto tossico. Reperto patognomonico della CADASIL è il riscontro di depositi di materiale osmiofilo granulare vicino alla membrana citoplasmatica delle cellule muscolari lisce vascolari e dei periciti(9,10).

La malattia di Fabry è una rara patologia da accumulo lisosomiale a trasmissione X-linked recessiva causata da mutazioni del gene GLA responsabili di una ridotta o assente attività dell'enzima lisosomiale alfa-galattosidasi A con conseguente accumulo di glicosfingolipidi nei lisosomi(11).

cSVD infiammatoria o immunomediata

Le cSVD infiammatorie si caratterizzano per la presenza di cellule infiammatorie nella parete vascolare, spesso nel contesto di vasculiti sistemiche(1).

Collagenosi venosa

Nella collagenosi venosa si assiste al progressivo deposito di collagene nella parete di vene e venule periventricolari. Tale fenomeno determina un ispessimento parietale con conseguente riduzione del calibro del vaso(1).

Altre cSVD

In questa categoria rientra, per esempio, l'angiopatia post-irradiazione(1).

Patogenesi

La patogenesi del danno cerebrale nella cSVD è eterogenea e non ancora completamente compresa.

Da un lato la perdita di cellule muscolari lisce, l'ispessimento della parete vascolare ed il restringimento del lume determinano la riduzione del flusso ematico cerebrale con conseguenze variabili. Talora, si instaura una condizione di ischemia diffusa cronica subclinica che conduce ad un infarto incompleto (microscopicamente contraddistinto da demielinizzazione, perdita di oligodendrociti e danno assonale), il quale appare al neuroimaging come WMH. In altri casi si verifica un'ischemia localizzata acuta severa, ovvero una necrosi focale completa, identificabile radiologicamente come un infarto lacunare. Nella patogenesi delle forme ischemiche sembrano giocare un ruolo importante anche il danno della barriera emato-encefalica e la neuroinfiammazione(1).

Dall'altro lato il danno della parete vascolare, sostenuto da microaneurismi o dal deposito di beta-amiloide, predispone alla sua rottura che si può manifestare in un ampio spettro di gravità che spazia dai microsanguinamenti fino a franche emorragie macroscopiche(1).

Fattori di rischio

Età

L'età rappresenta il principale fattore di rischio non modificabile. Il rischio di DPA aumenta con l'invecchiamento; analogamente, il rischio di CAA aumenta in modo significativo con l'avanzare dell'età(1).

Genetica

Oltre alle cSVD monogeniche, studi di associazione genome-wide (GWAS) hanno identificato numerosi loci associati a forme sporadiche di cSVD.

Per esempio, i geni COL4A1 e COL4A2 codificano rispettivamente per le catene alfa1 e alfa2 del collagene di tipo IV, componente essenziale delle membrane basali dei vasi sanguigni: mutazioni a carico di tali geni compromettono l'integrità della parete vascolare determinando un aumento della permeabilità della barriera emato-encefalica. Varianti comuni in COL4A2 sono state associate ad un aumentato rischio di infarto lacunare e di emorragia cerebrale profonda, oltre ad essere legate ad un maggiore carico di WMH(10).

Gli alleli $\epsilon 2$ e $\epsilon 4$ di APOE sono importanti fattori di rischio genetico per l'emorragia cerebrale lobare nei pazienti con CAA e si associano anch'essi ad un carico maggiore di WMH(10).

Ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa rappresenta il principale fattore di rischio modificabile, soprattutto per la DPA. L'esposizione cronica del microcircolo ad elevati valori pressori induce uno stress meccanico cronico che innesca una serie di alterazioni strutturali (arteriosclerosi, lipoidalinosi, necrosi fibrinoide ...), le quali conducono ad un progressivo restringimento del lume con ipoperfusione cronica e quindi sofferenza ischemica. Inoltre, l'ipertensione arteriosa determina una disfunzione endoteliale che aumenta la permeabilità della barriera emato-encefalica: la conseguente fuoriuscita nello spazio perivascolare di proteine plasmatiche e leucociti alimenta un processo infiammatorio locale(12).

Elevati valori pressori, in particolare mattutini(13), correlano positivamente con l'estensione delle WMH e con la comparsa di infarti lacunari, CMB e spazi perivascolari dilatati(14).

Nei pazienti con CAA il ruolo dell'ipertensione arteriosa è ancora oggetto di dibattito. Nello studio di coorte AURORA sulle forme ereditarie l'ipertensione arteriosa è presente in circa il 23% dei soggetti, ma non è stato riscontrato un suo effetto significativo né sull'età d'insorgenza della prima ICH né sul tempo intercorso fino alla recidiva. Una revisione sistematica sulle forme sporadiche ha mostrato che l'ipertensione arteriosa è rilevabile in circa il 62% dei pazienti, ma la maggior parte degli studi non ha individuato una sua

correlazione con un maggior rischio di recidiva emorragica(15). Tuttavia, l'importanza del controllo pressorio è supportata da solide evidenze: dal trial PROGRESS è emerso che un trattamento volto alla riduzione della pressione arteriosa è in grado di ridurre del 77% il rischio di ICH correlata a CAA(16).

Diabete mellito

L'iperglicemia cronica determina un'eccessiva produzione di ROS (Reactive Oxygen Species) e la formazione di AGEs (Advanced Glycation End-products): il conseguente stress ossidativo induce uno stato di disfunzione endoteliale e di infiammazione cronica a livello del microcircolo cerebrale che compromette l'integrità della barriera emato-encefalica(17).

Dal punto di vista neuroradiologico, il diabete mellito si associa ad una riduzione dell'anisotropia frazionaria, parametro studiato tramite RM con tensore di diffusione (RM-Diffusion Tensor Imaging): tale alterazione riflette un processo di demielinizzazione precoce che precede la comparsa di alterazioni macroscopiche come le WMH(18). Inoltre, il diabete mellito aumenta il rischio di infarti lacunari(18).

Dislipidemia

Il ruolo dei livelli sierici dei lipidi nello sviluppo della cSVD è meno definito rispetto al loro impatto nella patogenesi delle malattie dei grandi vasi.

In letteratura si trovano evidenze di un aumentato rischio di infarti lacunari in pazienti con elevati valori di colesterolo totale e LDL(19). Le lipoproteine a bassa densità piccole e dense (sdLDL-C), in particolare i sottotipi LDL-C3 e LDL-C4, sono emerse come fattori di rischio indipendente per la cSVD. Tali particelle presentano un elevato potenziale aterogeno in virtù della loro maggiore capacità di penetrazione nella parete vascolare e della loro elevata suscettibilità all'ossidazione. Studi clinici associano elevati livelli di LDL-C3 ad un aumentato carico di biomarcatori di neuroimaging tipici della cSVD, come WMH, lacune, CMB e spazi perivascolari dilatati(19).

Considerando che il colesterolo è un componente fondamentale delle membrane cellulari, alcuni studi hanno mostrato una correlazione tra bassi valori di colesterolo totale e LDL ed un aumentato rischio di CMB ed emorragia cerebrale(20).

Fumo

Il fumo di tabacco rappresenta un noto fattore di rischio per l'aterosclerosi e favorisce il danneggiamento della barriera emato-encefalica con conseguente dilatazione degli spazi perivascolari. A tal proposito, uno studio ha evidenziato come il fumo attivo causi un aumento

degli spazi perivascolari dilatati nei gangli della base in modo dose-dipendente; la sospensione dell'abitudine tabagica determina la scomparsa di tale associazione con possibile arresto della progressione delle suddette anomalie radiologiche(21). Inoltre, il tabagismo è un fattore di rischio indipendente per la progressione delle WMH(21).

Apnea ostruttiva del sonno (Obstructive Sleep Apnea-OSA)

L'OSA è un disturbo respiratorio del sonno caratterizzato da episodi ripetuti di parziale (ipopnea) o totale (apnea) ostruzione delle vie aeree superiori a livello faringeo durante il sonno. Tali eventi determinano un'ipossia intermittente che attiva il sistema nervoso ortosimpatico, provocando picchi pressori acuti; inoltre, causano anche microrisvegli che frammentano il sonno, portando ad una riduzione del sonno profondo (fase in cui il sistema glinfatico svolge la maggior parte della sua attività di clearance). La gravità delle OSAs correla con il carico di WMH; inoltre, le forme moderate-gravi risultano anche associate ad un aumentato rischio di infarti lacunari(22).

Omocisteina

L'omocisteina è un amminoacido solforato derivante dal metabolismo della metionina ed è tradizionalmente considerata un fattore di rischio per l'aterosclerosi. I valori normali di omocisteina nel plasma variano tra 5 e 15 micromoli/L(23). È stato descritto che livelli elevati di omocisteina plasmatica possono inattivare l'enzima eNOS (Ossido Nitrico Sintasi endoteliale), compromettendo la sintesi dell'ossido nitrico (NO), importante molecola ad azione vasodilatante(24). Inoltre, l'omocisteina promuove processi di fibrosi vascolare che determinano una condizione di ipoperfusione cronica(24). Tali meccanismi sono stati messi in relazione sia con le WMH sia con le lacune(24), anche se studi dedicati sull'argomento sono attualmente rari. In aggiunta, l'iperomocisteinemia danneggia la barriera emato-encefalica ed aumenta la produzione di beta-amiloide, ostacolandone la clearance tramite il sistema glinfatico(24).

Acido urico

L'acido urico costituisce il prodotto finale del catabolismo purinico. A concentrazioni fisiologiche esplica un effetto neuroprotettivo grazie alle sue proprietà antiossidanti, ma in caso di iperuricemia (definita da valori > 7 mg/dL nei maschi e > 6 mg/dL nelle femmine)(25) si instaura uno stato di disfunzione endoteliale che accelera la progressione della cSVD(26). Tale processo potrebbe essere spiegato dalla liberazione di ROS durante la produzione dell'acido urico da parte dell'enzima xantina ossidasi(26).

Elevati livelli sierici di acido urico sembrano associarsi alla comparsa di lesioni della sostanza bianca e ad un aumentato rischio di infarti cerebrali silenti(26). Inoltre, nei soggetti di sesso maschile l'iperuricemia è collegata ad una maggiore prevalenza di CMB(26).

Clinica

La cSVD spesso rimane asintomatica per molti anni e viene riscontrata incidentalmente tramite esami di neuroimaging eseguiti per altri motivi(27). Le manifestazioni cliniche della cSVD possono essere classificate in eventi acuti e quadri cronico-progressivi, spesso ad esordio insidioso.

Nel setting acuto la presentazione clinica dell'ictus lacunare, dovuto all'occlusione di una singola arteria perforante, dipende dalla regione cerebrale coinvolta: gli infarti lacunari nel centro semiovale possono decorrere in modo asintomatico (infarti lacunari silenti), mentre le lesioni a carico di altre strutture si manifestano come sindromi lacunari, le cui caratteristiche variano a seconda del vaso colpito; i segni corticali (come afasia e disturbi visivi) sono tipicamente assenti. Fisher ha individuato 5 classi principali di sindromi lacunari:

- La sindrome motoria pura è dovuta a lesioni del braccio posteriore della capsula interna, della corona radiata o della base del ponte; si presenta con emiparesi controlaterale, talora associata a lieve disartria.
- La sindrome sensitiva pura è correlata ad una lesione talamica e si caratterizza per emianestesia controlaterale.
- La sindrome sensitivo-motoria è dovuta ad una compromissione talamo-capsulare con conseguente emiparesi ed emianestesia controlaterali.
- La sindrome disartria mano-goffa si associa ad una lesione del ponte o della capsula interna; clinicamente questi pazienti presentano disartria, goffaggine nei movimenti dell'arto superiore controlaterale con forza conservata e difficoltà nei movimenti fini.
- L'emiparesi atassica è causata da una lesione della capsula interna, della corona radiata o del ponte; si manifesta con atassia ed emiparesi controlaterali alla lesione(28).

I pazienti con cSVD sono ad elevato rischio di ictus emorragici ricorrenti. La sede più frequente delle ICH varia a seconda dell'eziopatogenesi: la DPA si manifesta principalmente con ICH in sede profonda, mentre la CAA con ICH lobari(29).

La presentazione clinica della CAA include declino cognitivo, cefalea, stato confusionale e crisi epilettiche. In circa la metà dei casi la CAA si manifesta con episodi neurologici focali transitori (Transient Focal Neurological Episodes-TFNE) o "amyloid spells", definiti come episodi ricorrenti e stereotipati di breve durata (10-30 minuti) caratterizzati da deficit focali sensoriali, visivi, motori o del linguaggio da differenziare dai TIA (Transient Ischaemic Attack); solitamente sono associati ad emorragie subaracnoidee della convessità ed a siderosi

superficiale marginale a carico del solco di Rolando, data la sua contiguità anatomica con le aree sensoriali e motorie primarie(8).

La cSVD rappresenta la causa principale di decadimento cognitivo di origine vascolare(30). Il profilo neuropsicologico tipico di questi pazienti è caratterizzato da deficit delle funzioni esecutive (quali la pianificazione e la velocità di processazione delle informazioni) e dell'attenzione, ma anche della memoria (più tipicamente compromessa nell'AD)(31). Tale quadro può essere complicato da disturbi dell'umore, come apatia e depressione(31).

Nell'ambito della cSVD sono di frequente riscontro anche i disturbi della marcia: da studi in RM è emerso che le WMH situate nel centro semiovale, nel lobo frontale periventricolare e nel ginocchio del corpo calloso sono associate ad una minore velocità del cammino e ad una marcia con passi brevi e base di appoggio allargata(32).

Infine, nei pazienti con cSVD si può riscontrare incontinenza urinaria dovuta alla perdita del controllo inibitorio frontale sul riflesso detrusoriale(33).

Caratteristiche radiologiche

STRIVE-2 (Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging-2) rappresenta l'aggiornamento del 2023 di STRIVE-1, pubblicato nel 2013, e definisce gli standard per la refertazione e la classificazione dei segni neuroradiologici della cSVD. L'esame di neuroimaging di riferimento è la RM con sequenze T1-pesate, T2-pesate, FLAIR (FLuid-Attenuated Inversion Recovery), DWI (Diffusion-Weighted Imaging), T2* e SWI (Susceptibility-Weighted Imaging)(34).

Piccoli infarti sottocorticali recenti

Per piccoli infarti sottocorticali recenti si intende l'evidenza neuroradiologica di un infarto recente, ovvero verificatosi nelle ultime 3 settimane circa, nel territorio di distribuzione di un'arteriola perforante. La lesione presenta un diametro assiale massimo di 20 mm; appare iperintensa nelle sequenze DWI, T2 e FLAIR ed ipointensa in T1. Clinicamente si associano a deficit neurologici focali(34).

Infarti lacunari

Gli infarti lacunari si presentano come cavità sottocorticali a contenuto fluido, avente segnale analogo al liquor, con diametro generalmente compreso tra 3 e 15 mm, spesso circondate da un alone iperintenso nelle sequenze FLAIR. Rappresentano l'esito cicatriziale finale di pregressi piccoli infarti o microemorragie sottocorticali. Entrano in diagnosi differenziale con gli spazi perivascolari dilatati, il cui diametro solitamente non supera i 2 mm; tuttavia, tali

limiti dimensionali non vanno considerati rigidi: è possibile riscontrare spazi perivascolari che superano i 2 mm di diametro e lacune di dimensione < 3 mm(34).

Iperintensità della sostanza bianca

Le WMH appaiono come aree iperintense nelle sequenze T2-pesate e FLAIR, senza cavitazione e solitamente simmetriche tra gli emisferi. Inizialmente puntiformi, con il progredire della patologia divengono confluenti(34).

Spazi perivascolari dilatati

Gli spazi perivascolari, storicamente noti come spazi di Virchow-Robin, sono compartimenti contenenti liquor che circondano i piccoli vasi nel loro decorso attraverso il parenchima cerebrale. Dal punto di vista funzionale svolgono un ruolo cruciale nel sistema glinfatico agendo come canali per la rimozione dei prodotti di scarto metabolico come la beta-amiloide: la loro dilatazione è associata ad un'alterata clearance del liquido interstiziale. Normalmente non sono visibili al neuroimaging a causa delle loro dimensioni infinitesimali; quando dilatati vengono visualizzati in RM con un segnale analogo a quello del liquor: appaiono iperintensi nelle sequenze T2-pesate, ma è possibile individuarli anche come ipointensi nelle sequenze T1-pesate. Hanno dimensione generalmente < 2 mm ed una morfologia rotonda, ovoidale o lineare a seconda dell'orientamento del vaso rispetto al piano di scansione. La loro presenza in numero ridotto è considerata fisiologica, mentre un loro incremento è correlato all'invecchiamento ed ai fattori di rischio vascolare(34).

Microsanguinamenti cerebrali

I CMB sono rilevabili esclusivamente con le sequenze di RM sensibili alla suscettibilità magnetica come T2* e SWI nelle quali appaiono come aree di ipointensità focale, rotondeggianti o ovoidali, di dimensione generalmente compresa tra 2 e 5 mm (ma talora possono raggiungere i 10 mm). Da studi neuropatologici è emerso che la maggior parte delle lesioni che soddisfano tali criteri radiologici corrispondono effettivamente a depositi di emosiderina derivanti da microemorragie; tuttavia, vanno distinti da "mimics" come vasi sanguigni e calcificazioni(34).

La distribuzione anatomica dei CMB fornisce indicazioni sulla patologia vascolare sottostante: l'esclusiva localizzazione lobare (ovvero nella sostanza grigia corticale o nella sostanza bianca sottocorticale) rappresenta un marcatore specifico di CAA, soprattutto nei soggetti anziani; al contrario, una distribuzione profonda o mista indirizza la diagnosi verso una DPA. Il carico di CMB correla positivamente con il rischio di ictus emorragico ed ischemico(34).

Siderosi superficiale corticale (cortical Superficial Siderosis-cSS)

La cSS è definita come l'evidenza neuroradiologica di depositi di emosiderina situati nella corteccia cerebrale superficiale e nelle leptomeningi. Nelle sequenze di RM T2* e SWI si manifesta come un'area di ipointensità lineare che ricalca il profilo dei solchi corticali(34). In base all'estensione anatomica viene classificata in forme focali, in cui il deposito di emosiderina interessa ≤ 3 solchi(35), e forme disseminate. Nei soggetti anziani, in assenza di traumi e cause macrovascolari evidenti (come aneurismi o malformazioni arterovenose), costituisce un biomarcatore diagnostico specifico di CAA(34). Dal punto di vista clinico, la presenza dei depositi di emosiderina è responsabile dell'insorgenza dei TFNE tramite il fenomeno della cortical spreading depression. La presenza di cSS multifocale è stata associata all'allele $\epsilon 2$ di APOE, il quale sembra promuovere alterazioni strutturali della parete vascolare favorendo la rottura dei vasi stessi(35). Attualmente la presenza e l'estensione della cSS si configura come il più potente predittore indipendente di emorragia cerebrale lobare: il rischio annuo di recidiva emorragica varia da circa il 5% nei pazienti senza cSS al 26,9% nei pazienti con punteggio di estensione massimo(35).

Atrofia cerebrale

L'atrofia cerebrale consiste nella progressiva perdita di volume del parenchima cerebrale non correlata a specifiche lesioni macroscopiche, come traumi o ictus. Non rappresenta un marcatore specifico delle cSVD in quanto può essere influenzata dall'invecchiamento e da processi neurodegenerativi concomitanti (come l'AD), ma costituisce comunque un elemento importante per la definizione prognostica ed il monitoraggio della patologia. Si può manifestare sia come atrofia corticale, caratterizzata dall'assottigliamento della corteccia e dal conseguente allargamento dei solchi, sia come atrofia sottocorticale, spesso evidenziata dall'aumento del volume ventricolare(34).

Criteria diagnostici della CAA

Per la diagnosi della CAA sporadica si ricorre ai criteri di Boston 2.0 del 2022(36).

	Boston Criteria (Version 2.0)
1. Definite CAA	<p><u>Full post-mortem examination demonstrating:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Presentation with spontaneous ICH, TFNEs, cSAH, or CI/Dementia • Severe CAA with vasculopathy • Absence of other diagnostic lesion
2. Probable CAA with supporting pathology	<p><u>Clinical data and pathologic tissue (evacuated hematoma or cortical biopsy) demonstrating:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Presentation with spontaneous ICH, TFNEs, cSAH, or CI/Dementia • Some degree of CAA in specimen • Absence of other diagnostic lesion
3. Probable CAA	<p><u>Clinical data and MRI demonstrating:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Age ≥ 50 years • Presentation with spontaneous ICH, TFNEs, or CI/Dementia • ≥ 2 of the following strictly lobar haemorrhagic lesions on T2*-weighted MRI, in any combination: ICH, CMB, cSS/cSAH foci <p><i>OR</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • I lobar haemorrhagic lesion + I white matter feature (Severe CSO-PVS or WMH-MS) • Absence of any deep haemorrhagic lesions (ICH, CMB) on T2*-weighted MRI • Absence of other cause of haemorrhagic lesions * • Haemorrhagic lesion in cerebellum not counted as either lobar or deep haemorrhagic lesion
4. Possible CAA	<p><u>Clinical data and MRI demonstrating:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Age ≥ 50 years • Presentation with spontaneous ICH, TFNEs, or CI/Dementia • Absence of other cause of haemorrhage * • I strictly lobar haemorrhagic lesion on T2*-weighted MRI: ICH, CMB, cSS/cSAH focus <p><i>OR</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • I white matter feature (Severe CSO-PVS or WMH-MS) • Absence of any deep haemorrhagic lesions (ICH, CMB) on T2*-weighted MRI • Absence of other cause of haemorrhagic lesions * • Haemorrhagic lesion in cerebellum not counted as either lobar or deep haemorrhagic lesion

Figura 2: criteri di Boston 2.0 per la diagnosi di CAA sporadica(36)

Obiettivo dello studio

La patologia dei piccoli vasi cerebrali rappresenta un insieme di malattie al momento orfane di una terapia specifica. I presupposti per trovare una potenziale terapia risiedono nell'individuare fattori modificabili che si associano alle note caratteristiche radiologiche delle cSVD (WMH, lacune, CMB, cSS). Tra i potenziali fattori modificabili ci sono sicuramente i fattori di rischio cardio-cerebrovascolare (tradizionali e non es. omocisteina, acido urico), per i quali sempre più terapie sono disponibili, ma il cui impatto nell'insorgenza e nella progressione delle cSVD non è del tutto chiarito. Inoltre, la relazione fra fattori di rischio vascolare e i marcatori di neuroimaging specifici di cSVD rimane poco esplorata.

Il presente studio si pone l'obiettivo di esplorare la relazione tra i fattori di rischio cardio-cerebrovascolare e le alterazioni al neuroimaging tipiche di cSVD per valorizzarne il ruolo nella pratica clinica e identificare possibili fattori modificabili nell'insorgenza di queste manifestazioni.

Metodi

Selezione dei pazienti

Lo studio si basa su un'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche dei pazienti seguiti dall'ambulatorio "Angiopatie Cerebrali" e dei pazienti ricoverati presso i reparti di neurologia dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova nel biennio 2023-2024 (3951 pazienti in totale).

Per la selezione dei pazienti si sono adottati i seguenti criteri di inclusione e di esclusione.

- Criteri di inclusione.
 - Età compresa tra i 40 e gli 85 anni.
 - Evidenza di cSVD alla RM encefalica.
 - RM encefalica priva di artefatti significativi e dotata almeno della sequenza FLAIR.
- Criteri di esclusione.
 - Gravi patologie neurologiche in comorbilità (neoplasie cerebrali, traumi cranici maggiori...)
 - Gravi patologie sistemiche croniche (come scompenso cardiaco, BPCO, cirrosi epatica scompensata, insufficienza renale in dialisi, trapianti d'organo, neoplasie in stadio 4, patologie autoimmuni in fase attiva).
 - Ictus ischemico o emorragico non correlato a cSVD (come ictus cardioembolico, emorragia cerebrale traumatica ...).
 - Vasculiti.
 - CAA-ri.
 - cSVD monogeniche.

I pazienti con cSVD sono stati suddivisi in due gruppi: CAA e DPA. Nello specifico, quest'ultimo gruppo è stato definito dalla presenza di ictus lacunare, emorragia intracerebrale in sede tipica o da un quadro di cSVD con danno a prevalente localizzazione profonda in assenza di micro o macrosanguinamenti lobari. I casi che presentavano caratteristiche clinico-radiologiche miste sono stati assegnati al gruppo CAA qualora mostrassero cSS e/o biomarcatori liquorali indicativi di amiloidosi cerebrale; in caso contrario sono stati classificati all'interno del gruppo DPA.

Nel corso dell'arruolamento è stato individuato un gruppo di controllo (Healthy Controls, HC) costituito da pazienti con Fazekas score alla RM encefalica ≤ 1 e che rispettano i criteri di esclusione. Per la maggior parte sono pazienti ricoverati per stroke mimics, come crisi epilettiche, emicrania con aura e disturbi neurologici funzionali.

Dati raccolti

Dati anamnestici e clinici

Per ciascun soggetto incluso nello studio sono state raccolte le variabili anagrafiche (come sesso ed età) ed antropometriche. Al fine di caratterizzare la coorte sono stati acquisiti i dati clinici maggiormente rilevanti dal punto di vista vascolare:

- Familiarità per patologie cardiovascolari.
- Fattori di rischio comportamentali: abitudine tabagica e consumo di alcol.
- Fattori di rischio metabolici: diagnosi pregressa di ipertensione arteriosa, diabete mellito e dislipidemia.
- Storia personale di patologie d'organo e complicanze vascolari: infarto miocardico, scompenso cardiaco, valvulopatia cardiaca grave, fibrillazione atriale, arteriopatia periferica cronica.
- Terapia con antiaggreganti e/o anticoagulanti.

Esami di laboratorio

Per ciascun partecipante allo studio sono stati registrati i parametri ematochimici di maggiore rilevanza per la caratterizzazione del profilo di rischio vascolare, in particolare:

- Emoglobina glicata (HbA1c).
- Profilo lipidico: colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL e trigliceridi.
- Funzionalità renale: creatinina ed eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate).
- Acido urico.
- Omocisteina.
- Biomarcatori di danno miocardico: troponina I e NT-proBNP.

Analisi dei fattori di rischio vascolare

Per la stratificazione del rischio vascolare è stato impiegato lo SCORE2 (Systemic Coronary Risk Evaluation²), un modello predittivo sviluppato dalla Società Europea di Cardiologia nel 2021 per stimare il rischio a 10 anni di un primo evento cardiovascolare fatale e non fatale in soggetti europei sani di età compresa tra i 40 e i 69 anni. Tale algoritmo si basa sulla valutazione di diverse variabili cliniche e demografiche: sesso, età, abitudine tabagica, livelli di pressione arteriosa sistolica, colesterolo non-HDL e regione geografica di rischio (il continente europeo è stato diviso in 4 regioni di rischio in base ai tassi di mortalità per malattie cardiovascolari standardizzati per sesso ed età per 100.000 abitanti)(37). Al fine di analizzare anche le sottopopolazioni non coperte dall'algoritmo standard, l'analisi è stata integrata con le varianti SCORE2-OP (Older Persons) per i soggetti over70(37) e SCORE2-Diabetes per i pazienti affetti da diabete mellito(38).

Analisi delle immagini di RM encefalica

Le immagini di RM encefalica sono state valutate per identificare e studiare i principali marcatori radiologici associati alla cSVD: piccoli infarti sottocorticali recenti, lacune, WMH, spazi perivascolari dilatati, CMB, cSS, emorragie cerebrali e atrofia cerebrale.

Il carico di **WMH** viene definito nelle sequenze FLAIR tramite la scala di Fazekas, la quale distingue lesioni periventricolari e lesioni profonde(39). A livello periventricolare nel grado 1 le WMH si presentano come cuffie lungo i corni ventricolari, nel grado 2 come aloni lisci, mentre nel grado 3 sono ampiamente confluenti e si estendono nella sostanza bianca profonda.

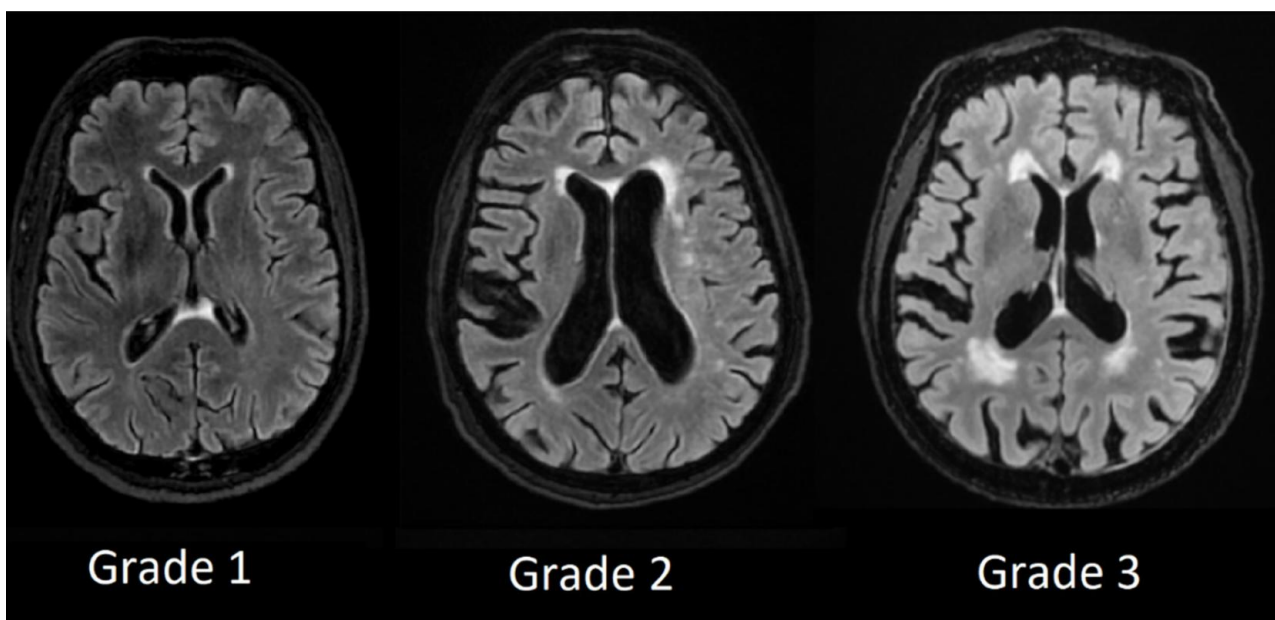


Figura 3: scala di Fazekas per le WMH a livello periventricolare(39)

A livello della sostanza bianca profonda nel grado 1 le lesioni sono puntiformi e localizzate in regione sottocorticale, nel grado 2 presentano un'estensione maggiore, mentre nel grado 3 appaiono molto estese ed ampiamente confluenti.

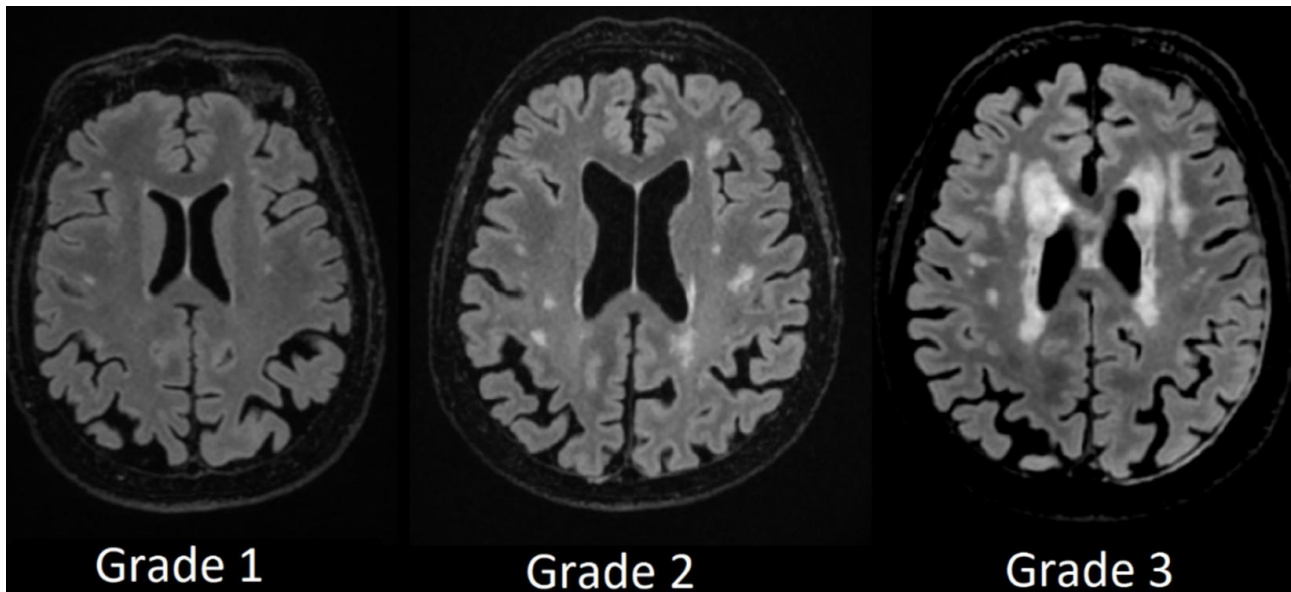


Figura 4: scala di Fazekas per le WMH a livello della sostanza bianca profonda(39)

Per quanto concerne lo studio degli **spazi perivascolari**, Potter et al. hanno elaborato una scala di grading distinguendo tra spazi perivascolari dilatati a livello dei gangli della base e nel centro semiovale. Il punteggio si basa sul conteggio visivo del numero di spazi perivascolari dilatati(40).

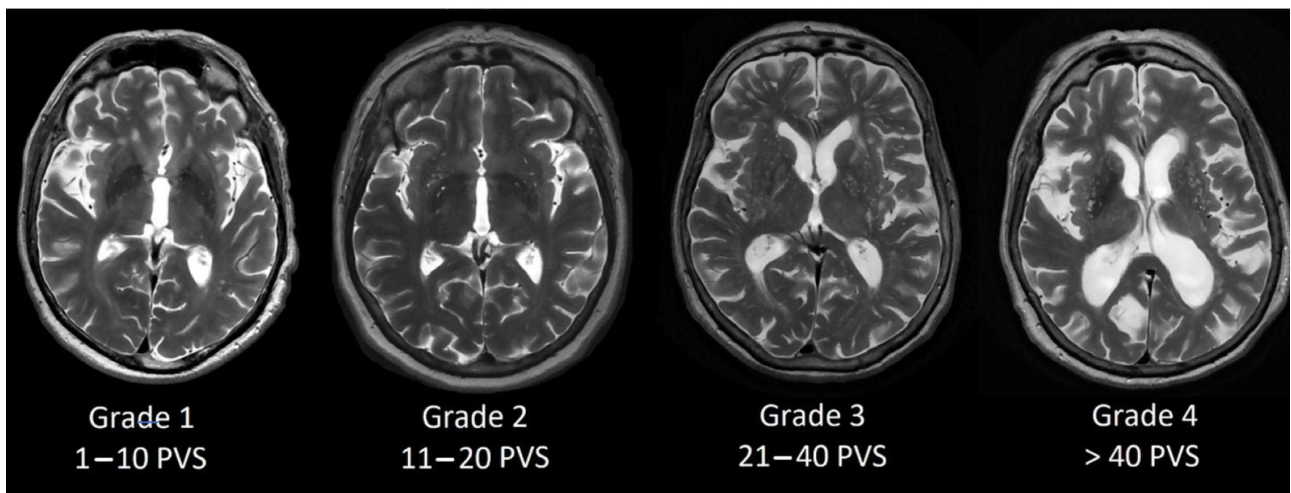


Figura 5: grading scale a livello dei gangli della base(39)

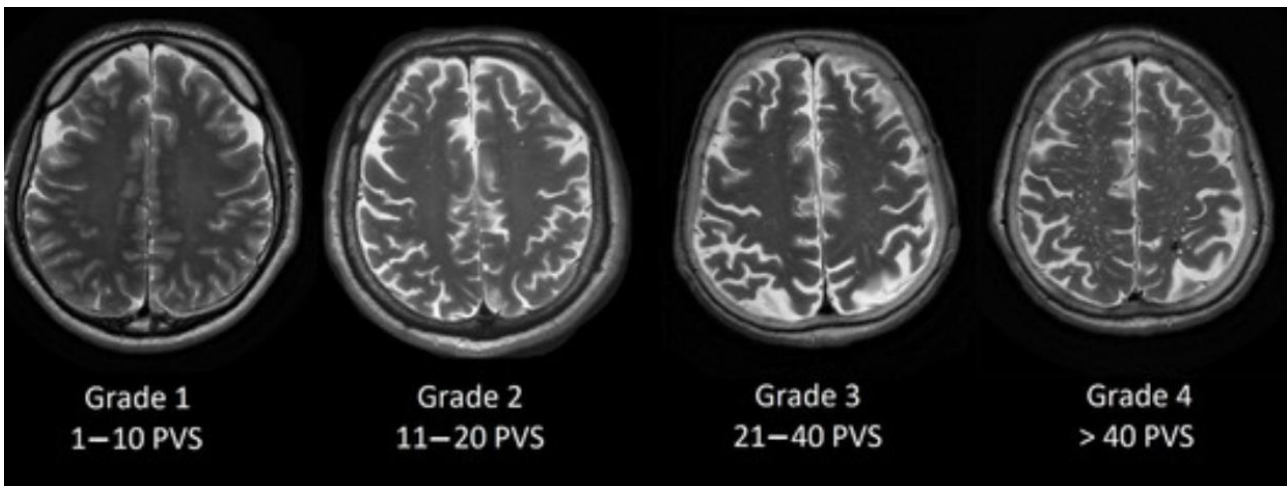


Figura 6: grading scale a livello del centro semiovale(39)

La scala di multifocalità della **cSS** è uno strumento usato per valutare l'estensione della cSS nelle sequenze T2* o SWI di RM encefalica. Il punteggio totale va da 0 a 4 ed è il risultato della somma dei punteggi assegnati a ciascun emisfero; in particolare, per ogni emisfero il punteggio viene calcolato in base al numero di solchi adiacenti che presentano depositi di emosiderina: si assegnano 0 punti se tali depositi sono assenti, 1 punto se la cSS è localizzata in 1-3 solchi adiacenti, 2 punti se essa è estesa a > 3 solchi adiacenti(35).

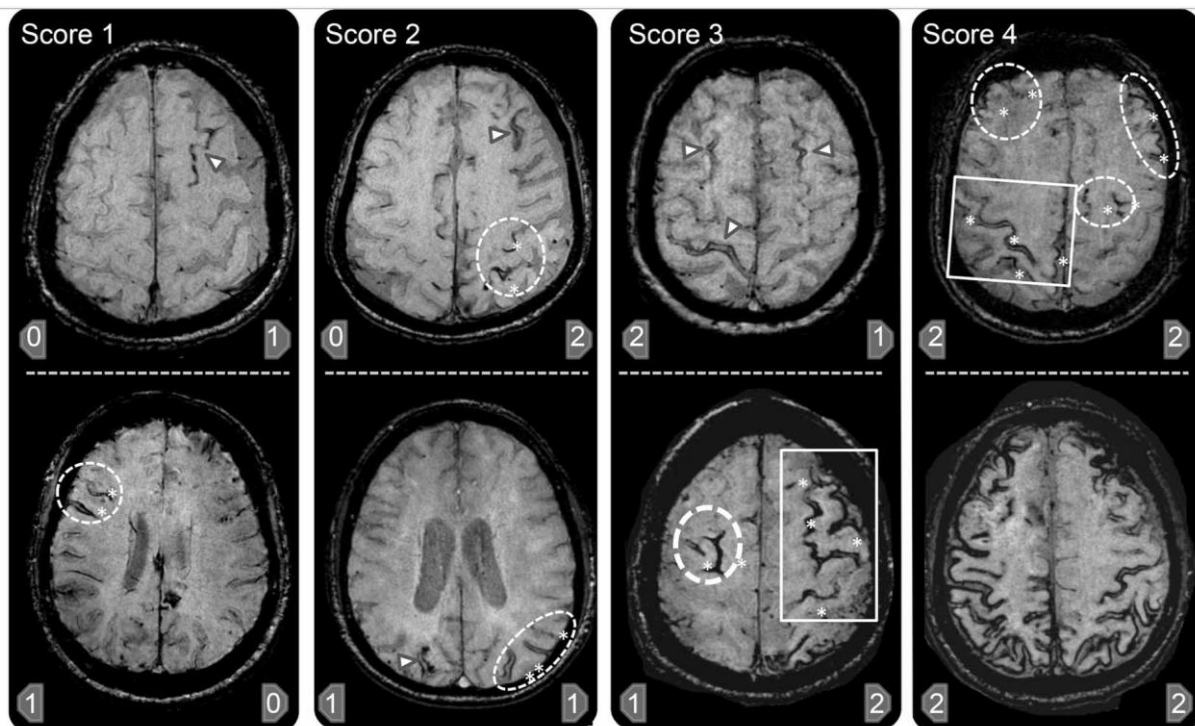


Figura 7: scala di multifocalità della cSS(35)

L'entità e la distribuzione dell'**atrofia cerebrale** vengono valutate nelle sequenze di RM T1- pesate tramite diverse scale semi-quantitative visive come la GCA scale (Global Cortical Atrophy) per l'atrofia globale(41), la scala di Scheltens o MTA scale (Medial Temporal Atrophy) per l'atrofia temporale mediale (41) e la scala di Koedam per l'atrofia parietale(41,42).

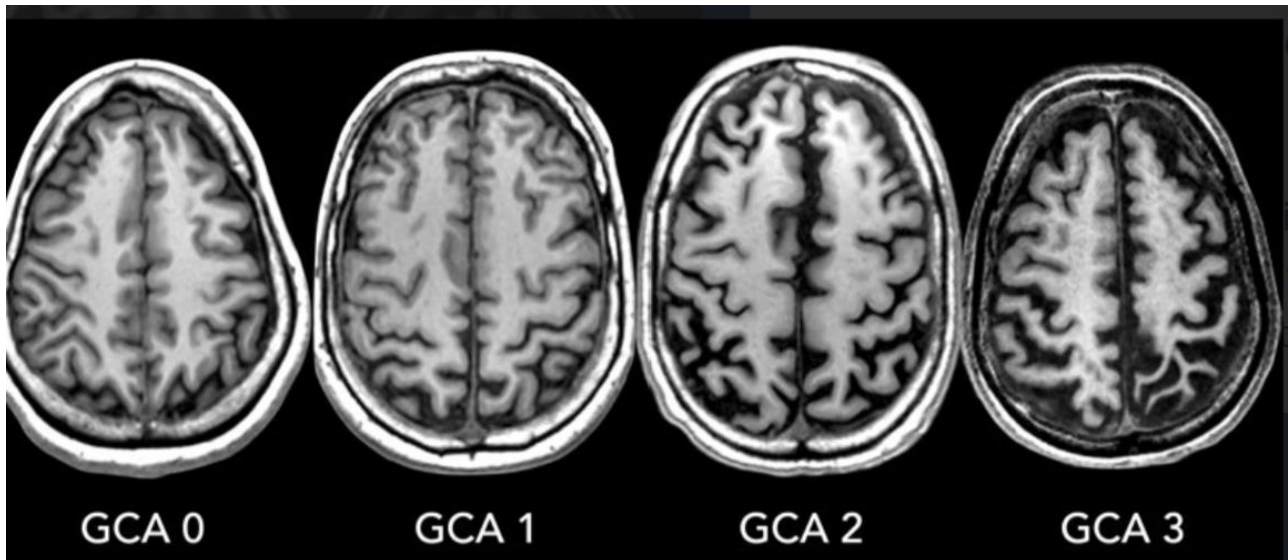


Figura 8: GCA scale(41)

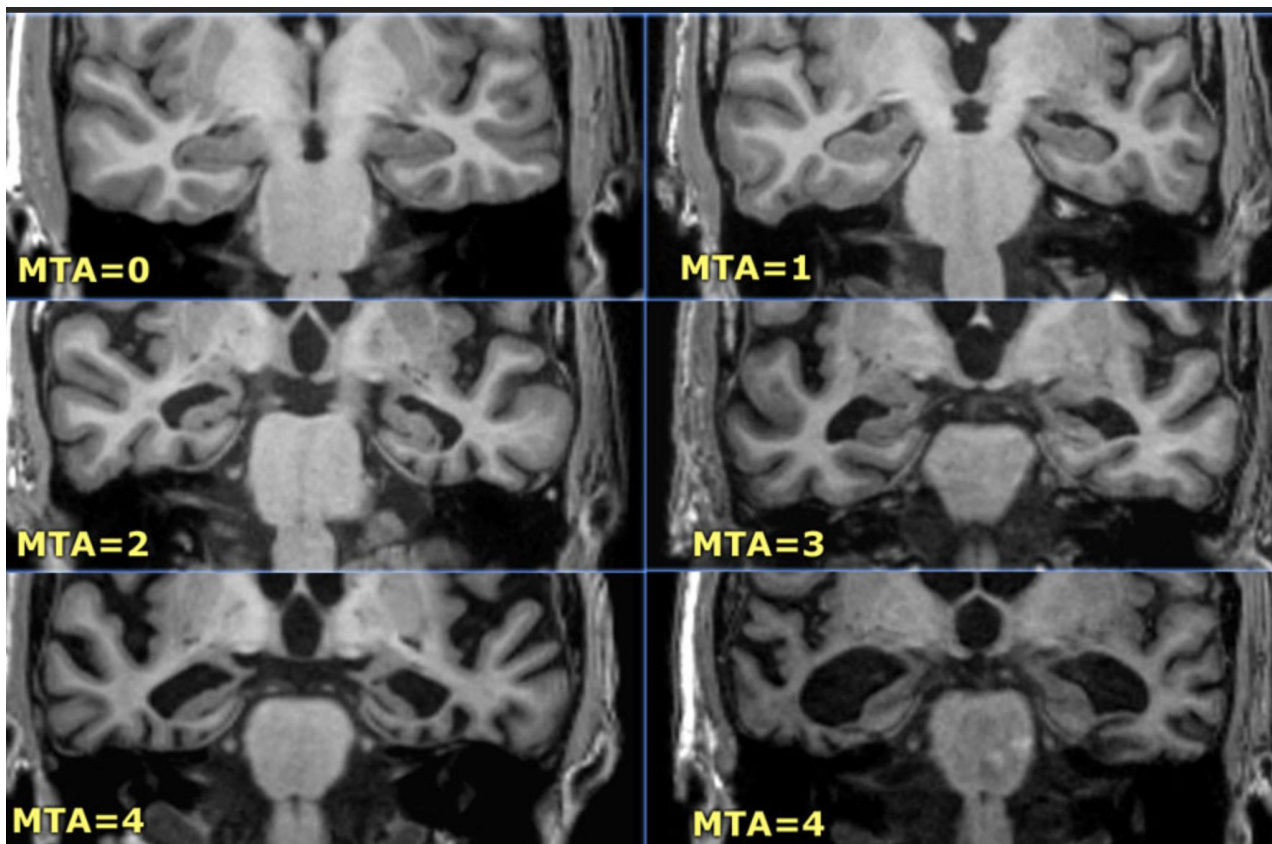


Figura 9: MTA scale(41)

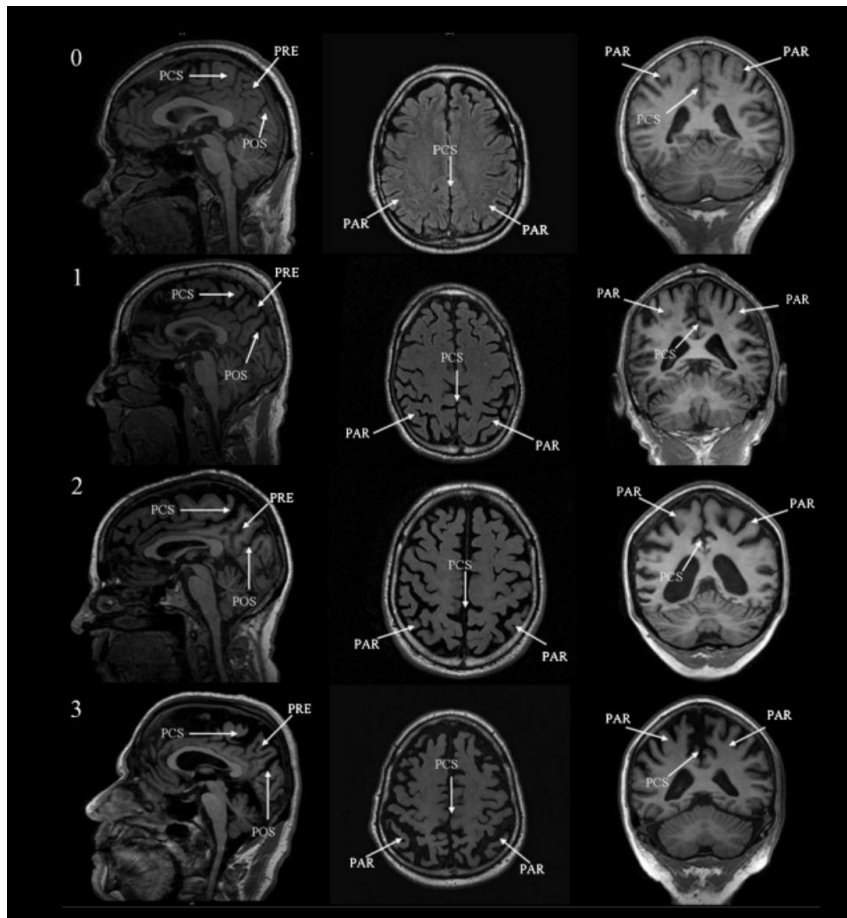


Figura 10: Koedam's scale(42)

Per esprimere il carico totale di cSVD è stato utilizzato l'**HTN-SVD score**, il cui punteggio varia da 0 a 4; in particolare, viene assegnato 1 punto per la presenza di ciascuno dei seguenti marcatori: infarti lacunari profondi, WMH profonde di grado 2 o 3 oppure periventricolari di grado 3, CMB profondi e > 10 spazi perivascolari dilatati a livello dei gangli della base(14).

Per valutare il carico di cSVD associato alla CAA è stato impiegato il **CAA-SVD score**. Questo punteggio, con un valore variabile tra 0 e 6, si basa sulla valutazione di 4 marcatori neuroradiologici:

- CMB lobari: se si riscontrano da 2 a 4 lesioni viene assegnato 1 punto, mentre se tali lesioni sono almeno 5 vengono attribuiti 2 punti.
- cSS: si assegna 1 punto se tale alterazione è focale, 2 punti se risulta disseminata.
- Spazi perivascolari dilatati nel centro semiovale: si attribuisce 1 punto in caso di lesioni di grado 3 o 4.
- WMH: si assegna 1 punto per lesioni profonde di grado 2 o 3 oppure periventricolari di grado 3(43).

Analisi statistica

L'analisi statistica dei dati raccolti è stata condotta con il software Jamovi, ricorrendo ai seguenti test statistici:

- Test del χ^2 di Pearson: impiegato per la valutazione delle variabili categoriche al fine di verificare la presenza di differenze statisticamente significative tra le frequenze osservate e quelle attese.
- Test ANOVA a una via: usato per il confronto delle variabili continue tra i diversi gruppi per individuare eventuali differenze statisticamente significative.
- Test di correlazione parziale di Spearman: adottato per quantificare il grado di associazione tra 2 variabili di interesse, correggendo l'associazione per la presenza di altre variabili che potrebbero agire da fattori confondenti.

Risultati

Popolazione dello studio

La coorte finale ha incluso 113 soggetti, così suddivisi: 31 HC e 82 pazienti con cSVD (Grafico 1). I dati raccolti sono riportati in Tabella 1.

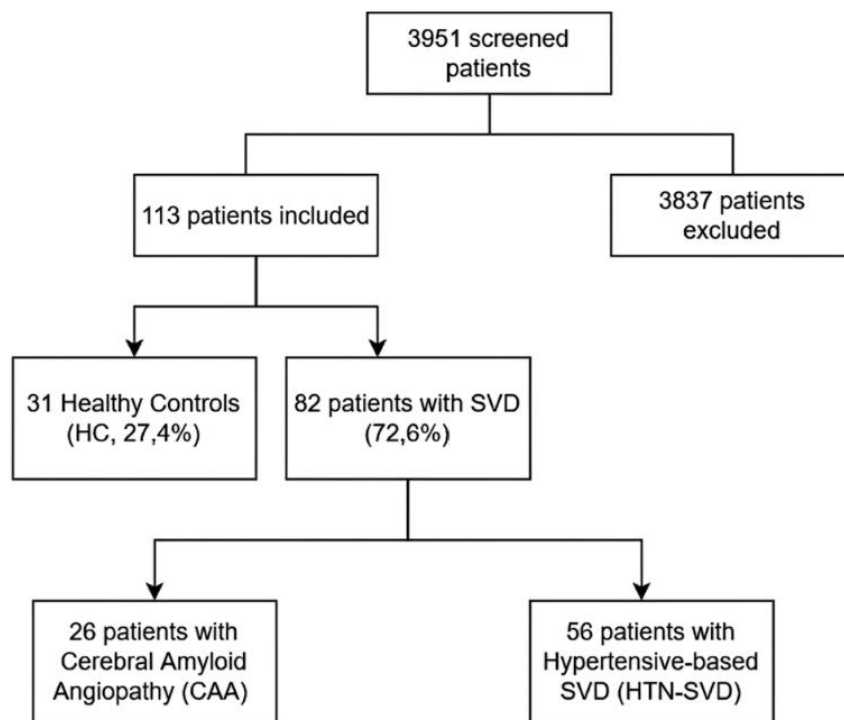


Grafico 1: selezione dei pazienti e delle coorti

	Healthy Controls (HC)	Small Vessels Disease (SVD)	p value
Male sex (n)	22	55	0,692
Average age at 1st RM (years)	58,6	70,3	< 0,001
Diabetes mellitus (n)	1	20	0,008
Dyslipidemia (n)	17	58	0,075
Use of anticoagulant drugs (n)	3	14	0,298
Use of antiplatelet drugs (n)	5	49	< 0,001
Arterial hypertension (n)	15	64	0,002
Atrial fibrillation (n)	1	9	0,178
Peripheral Artery Disease (n)	2	25	0,02
Smoking (active or previous)	10	42	0,136
Average HbA1c (%)	5,53	5,99	0,004
Average CL TOT (mg/dL)	201	179	0,043
Average CL LDL (mg/dL)	135	117	0,049
Average CL HDL (mg/dL)	50	45,9	0,193
Average triglyceride (mg/dL)	132	116	0,18
Average creatinine (mg/dL)	0,845	0,973	0,029
Average uric acid (mg/dL)	4,87	5,42	0,095
Average eGFR (mL/min/1,73m ²)	93,6	77,9	< 0,001
Average homocysteine (micromol/L)	12,2	16,7	0,018
Average homocysteine/eGFR	0,116	0,204	< 0,001

Tabella 1A: caratteristiche delle coorti HC e cSVD

	Healthy Controls (HC)	Small Vessels Disease (SVD)	p value
Average NT-proBNP (ng/L)	99	604	0,017
Average SCORE2	8,07	16,9	< 0,001
Average Fazekas	0,387	2,28	< 0,01
Basal perivascular spaces rating scale (mean value)	1,63	2,65	< 0,001
Subcortical perivascular spaces rating scale (mean value)	2,17	3,06	< 0,001
Deep lacunes (average number)	0	1,76	< 0,001
Lobar lacunes (average number)	0	0,512	0,045
Deep CMBs (mean value)	0	0,872	0,029
Lobar CMBs (mean value)	0	1,42	< 0,001
cSS multifocality score (mean value)	0	0,675	0,056
Small lesions DWI+ (n)	0	2	0,377
Acute lacunar infarcts (n)	0	18	0,003
Deep ICH (n)	0	6	0,124
Lobar ICH (n)	0	23	0,016
GCA (mean value)	0,387	0,915	0,012
MTA (mean value)	0,1	0,854	< 0,001
PCA (mean value)	0,323	0,768	0,012
CAA-SVD score (mean value)	0,452	2,78	< 0,001
HTN-SVD score (mean value)	0,0645	2,24	< 0,001

Tabella 1B: caratteristiche delle coorti HC e cSVD

La coorte di pazienti affetti da cSVD è stata ulteriormente stratificata in 2 sottogruppi: da un lato 26 pazienti con diagnosi di CAA probabile formulata in accordo con i criteri di Boston 2.0 (23%) e dall'altro 56 pazienti con DPA (49,6%).

Le caratteristiche a confronto dei pazienti con cSVD suddivisi in CAA e DPA sono riportate in Tabella 2.

	Cerebral Amyloid Angiopathy (CAA)	Hypertensive SVD (HTN-SVD)	p value
Male sex (n)	17	38	0,825
Average age at 1st RM (years)	75,3	68	<0,001
Diabetes mellitus (n)	2	18	0,012
Dyslipidemia (n)	13	45	0,006
Use of anticoagulant drugs (n)	6	8	0,803
Use of antiplatelet drugs (n)	12	37	0,013
Arterial hypertension (n)	17	47	0,023
Atrial fibrillation (n)	4	5	0,785
Peripheral Artery Disease (n)	5	20	0,009
Smoking (active or previous)	14	28	0,372
Average HbA1c (%)	5,7	6,12	0,061
Average cholesterol TOT (mg/dL)	182	178	0,709
Average CL LDL (mg/dL)	115	118	0,788
Average CL HDL (mg/dL)	48,2	44,8	0,306
Average triglyceride (mg/dL)	99,2	123	0,031
Average creatinine (mg/dL)	0,971	0,974	0,972
Average uric acid (mg/dL)	4,9	5,63	0,052
Average eGFR (mL/min/1,73m ²)	75,2	79,3	0,351
Average homocysteine (micromol/L)	13,7	17,9	0,067
Average homocysteine/eGFR	0,155	0,227	0,039

Tabella 2A: caratteristiche delle coorti CAA e DPA

Average NT-proBNP (ng/L)	666	576	0,740
Average SCORE2	18,7	16,2	0,740
Average Fazekas	2,35	2,25	0,603
Basal perivascular spaces rating scale (mean value)	2	2,95	< 0,001
Lobar perivascular spaces rating scale (mean value)	3,08	3,05	0,170
Deep lacunes (average number)	0,846	2,18	0,08
Lobar lacunes (average number)	0,308	0,607	0,716
Deep CMBs (mean value)	0,2	1,19	0,056
Lobar CMBs (mean value)	2,04	1,13	0,003
cSS multifocality score (mean value)	1,88	0,132	< 0,001
Acute lacunar infarcts (n)	0	18	0,003
Deep ICH (n)	0	6	0,110
Lobar ICH (n)	15	8	< 0,001
GCA (mean value)	1,04	0,857	0,172
MTA (mean value)	1,27	0,661	0,002
PCA (mean value)	0,962	0,679	0,245
HTN-SVD score (mean value)	1,58	2,55	< 0,001
CAA-SVD score (mean value)	3,88	2,27	< 0,001

Tabella 2B: caratteristiche delle coorti CAA e DPA

L'analisi statistica ha evidenziato una differenza significativa di età ($p < 0,001$) tra i gruppi HC e cSVD, così come tra le coorti CAA e DPA.

Non si registrano discrepanze significative nella ripartizione del sesso tra le coorti, in ognuna delle quali la percentuale di soggetti di sesso maschile è pari a circa 2/3 del campione (HC 71%, CAA 65,4%, DPA 67,9%).

Caratteristiche cliniche e radiologiche

Dal confronto delle coorti emerge, in linea con la letteratura, un gradiente significativo nel carico dei fattori di rischio vascolari, quali ipertensione arteriosa (Grafico 2) e diabete mellito (Grafico 3): tali comorbidità risultano scarsamente rappresentate nei controlli sani, presentano una prevalenza maggiore nel gruppo CAA e raggiungono l'apice nella coorte DPA. È tuttavia fondamentale evidenziare come l'impatto di tali fattori non sia trascurabile nel gruppo CAA, in cui il punteggio dello SCORE2 è sovrapponibile a quello del gruppo DPA (media 18,7 vs 16,2; $p = 0,233$) (Grafico 4).

Un analogo andamento a gradiente si riscontra anche sia nella prevalenza di arteriopatía periferica che nell'impiego di una terapia antiaggregante.

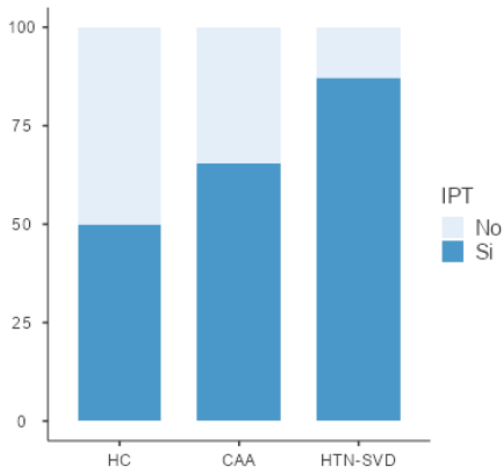


Grafico 2: differenza nella prevalenza di ipertensione arteriosa

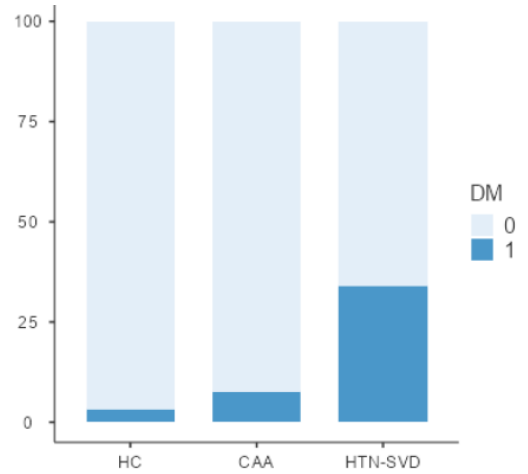


Grafico 3: differenza nella prevalenza di diabete mellito

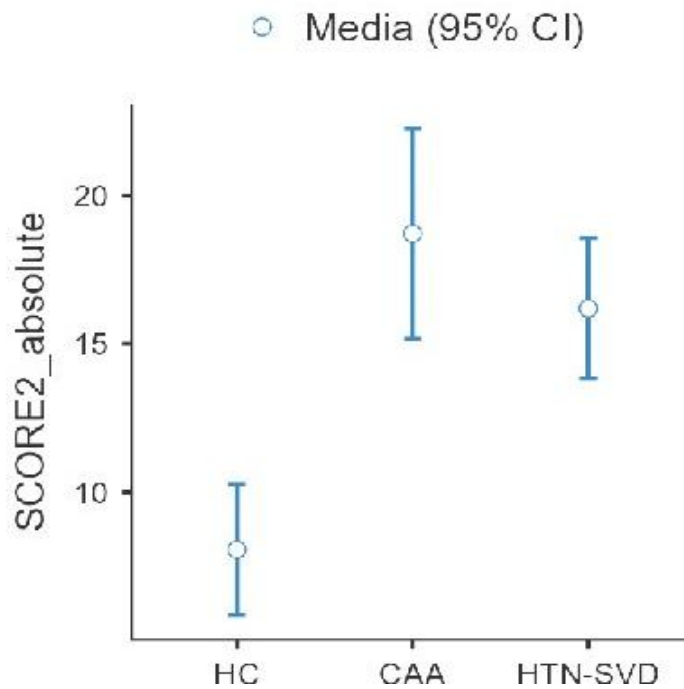


Grafico 4: lo SCORE2 è significativamente differente tra i gruppi HC e cSVD, ma non varia in maniera significativa tra le coorti CAA e DPA.

In merito alla funzionalità renale, valutata tramite il filtrato glomerulare (eGFR), l'analisi mostra una discrepanza statisticamente significativa tra i controlli sani ed il gruppo cSVD ($p < 0,001$). Al contrario, non si evidenzia alcuna differenza statisticamente rilevante tra le coorti CAA e DPA ($p = 0,35$).

Analogamente, il rapporto omocisteina/eGFR mostra un andamento progressivamente crescente passando dal gruppo HC al gruppo CAA, fino a raggiungere i valori massimi nella coorte DPA. Nello specifico, la differenza tra HC e CAA non risulta statisticamente rilevante ($p = 0,14$), mentre si riscontra una differenza significativa sia nel confronto tra HC e DPA ($p < 0,01$) sia in quello tra CAA e DPA ($p = 0,039$; Grafico 5).

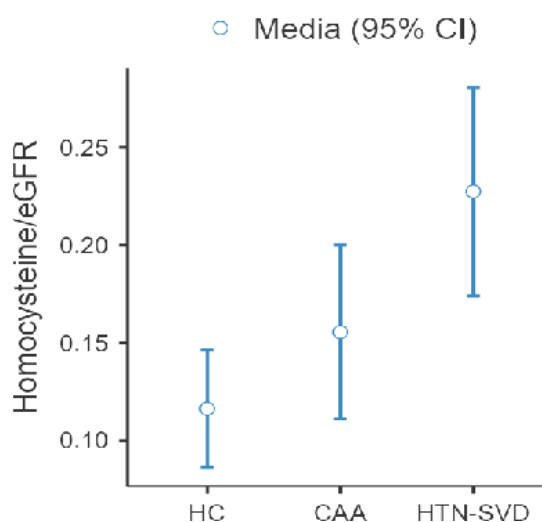


Grafico 5: differenza nel rapporto omocisteina/eGFR

Matrici di correlazione

Nella coorte cSVD sono emerse diverse correlazioni statisticamente significative ($p < 0,05$), i cui dettagli sono riportati nel grafico 6:

- Acido urico: correla con la scala Fazekas ($r = 0,302$, $p = 0,009$) e con l'HTN-SVD score ($r = 0,311$, $p = 0,007$).
- Omocisteina: correla con il carico di lacune profonde ($r = 0,308$, $p = 0,009$), con l'HTN-SVD score ($r = 0,267$, $p = 0,024$) e con la GCA scale ($r = 0,263$, $p = 0,027$).
- BNP: correla con la presenza di lacune profonde ($r = 0,314$, $p = 0,024$) e con l'HTN-SVD score ($r = 0,273$, $p = 0,049$).
- SCORE2: si associa in modo significativo al riscontro di lacune profonde ($r = 0,24$, $p = 0,019$) ed al punteggio alla scala di Fazekas ($r = 0,34$, $p = 0,002$).
- GCA: correla con l'omocisteina ($r = 0,263$, $p = 0,027$), con la scala di Fazekas ($r = 0,24$, $p < 0,05$) e con le lacune profonde ($r = 0,33$, $p < 0,01$).

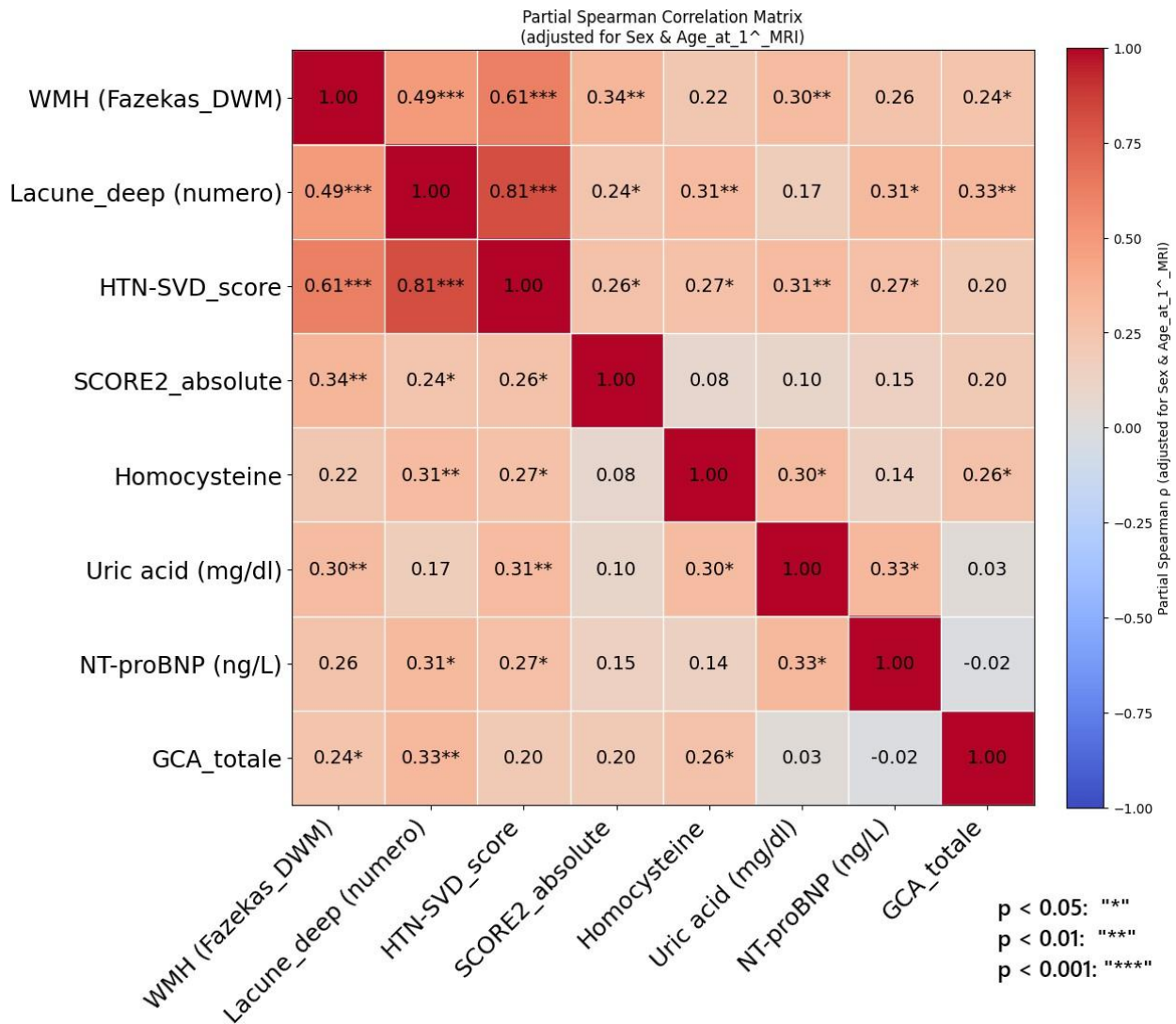


Grafico 6: heatmap delle correlazioni parziali secondo Spearman significative (corrette per sesso ed età) nella popolazione cSVD

Considerando unicamente il gruppo CAA, sono state identificate le seguenti correlazioni statisticamente significative (Grafico 7):

- eGFR: mostra una correlazione negativa con il carico di spazi perivascolari dilatati nel centro semiovale ($r = -0,442$, $p = 0,035$), con il numero di CMB lobari ($r = -0,509$, $p = 0,013$) e con il grado di atrofia temporale alla scala MTA ($r = -0,479$, $p = 0,018$).
- Acido urico: presenta un'associazione positiva con il grado di atrofia temporale alla scala MTA ($r = 0,454$, $p = 0,044$).
- Omocisteina: mostra una correlazione inversa con gli spazi perivascolari dilatati nel centro semiovale ($r = -0,476$, $p = 0,046$) ed una correlazione diretta con il riscontro di CMB profondi ($r = 0,578$, $p = 0,012$).

- SCORE2: correla positivamente con la scala Fazekas ($r = 0,448$, $p = 0,036$), con il carico di lacune profonde ($r = 0,485$, $p = 0,022$), con il CAA-SVD score ($r = 0,448$, $p = 0,036$) e con l'HTN-SVD score ($r = 0,512$, $p = 0,015$).

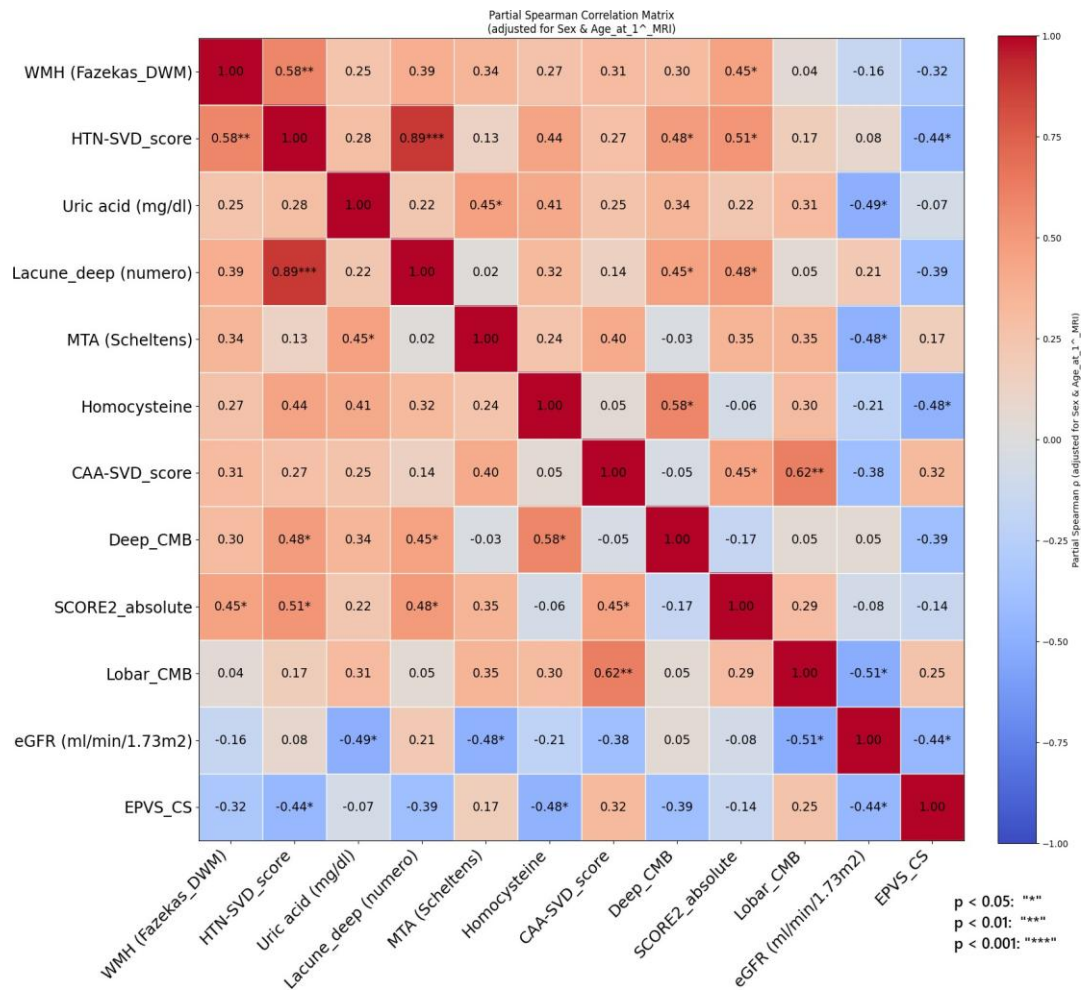


Grafico 7: heatmap delle correlazioni parziali secondo Spearman significative (corrette per sesso ed età) nella popolazione CAA

Discussione

Correlazione tra fattori di rischio vascolare e marcatori radiologici

I risultati del presente studio mostrano che nei soggetti con cSVD un profilo di rischio vascolare più severo, espresso dallo SCORE2, si associa ad una maggiore espressione dei fenotipi neuroradiologici di tipo ischemico riassunti dall'HTN-SVD score. In particolare, lo SCORE2 ha mostrato una correlazione significativa sia con il carico di lacune profonde sia con l'estensione delle WMH valutata tramite la scala di Fazekas. Tale associazione si evidenzia soprattutto nelle aree cerebrali irrorate dalle arterie perforanti profonde, le quali rappresentano il bersaglio anatomico del danno mediato dall'ipertensione arteriosa (DPA).

Al contrario, un profilo di rischio vascolare più severo non mostra alcuna correlazione significativa con i tratti neuroradiologici tipici della CAA, come i CMB lobari, le emorragie lobari, la cSS o gli spazi perivascolari dilatati nel centro semiovale.

Tale differenza supporta l'esistenza di una via eziopatogenetica distinta tra la cSVD ipertensiva, correlata ai fattori di rischio vascolari modificabili, e quella amiloide-correlata, indipendente dagli stessi.

Tuttavia, è importante sottolineare che l'assenza di una correlazione tra lo SCORE2 e i biomarcatori tipici della CAA non implica che nei pazienti con CAA il contributo dei fattori di rischio vascolare sia irrilevante. Infatti, i soggetti con CAA sono generalmente anziani, fragili e presentano frequentemente numerose comorbidità sistemiche. Dunque, sono caratterizzati da una vulnerabilità vascolare diffusa che contribuisce ad aumentare il rischio cardiovascolare globale espresso dallo SCORE2. In questa prospettiva, lo SCORE2 sembra riflettere soprattutto il profilo cardiovascolare complessivo del paziente, piuttosto che il meccanismo eziopatogenetico specifico alla base dei marker neuroradiologici amiloide-correlati.

CAA

Un ulteriore dato di rilievo emerge dall'analisi del sottogruppo affetto da CAA: anche in questa coorte lo SCORE2 si conferma correlato all'HTN-SVD score, suggerendo la compresenza di una patologia cerebrale ipertensiva. Ciò è in accordo con i dati riportati in letteratura, secondo i quali si registra un'alta prevalenza di "forme miste" di cSVD in cui il danno ipertensivo coesiste con il deposito di beta-amiloide(29).

Ne consegue che il trattamento dei fattori di rischio vascolare mantiene un ruolo centrale anche nei pazienti con CAA. Tale concetto è in linea con i dati del trial PROGRESS in cui la riduzione pressoria ottenuta con perindopril si associa ad una marcata riduzione del rischio di emorragia intracerebrale CAA-correlata(16).

Focus su omocisteina

Elevati livelli di omocisteina risultano associati ai marker neuroradiologici tipici del danno ipertensivo; in particolare, nella coorte cSVD l'omocisteina è risultata associata in modo significativo al carico di lacune profonde e all'HTN-SVD score.

Tale dato è in linea con la letteratura recente, la quale riconosce all'omocisteina un ruolo significativo nella promozione della disfunzione endoteliale e dello stress ossidativo, oltre che nell'insorgenza di alterazioni della barriera emato-encefalica(24). Infatti, dallo studio di modelli preclinici è emerso che l'iperomocisteinemia accelera i processi di arteriolosclerosi. Studi in vivo su modelli murini e primati non umani evidenziano che l'omocisteina agisce direttamente sulla parete vascolare inducendo la proliferazione delle cellule muscolari lisce, l'attivazione delle metalloproteasi e l'aumento della deposizione di collagene. Tale rimodellamento strutturale determina l'ispessimento della tonaca intima ed un'aumentata rigidità vascolare, tipica della cSVD ipertensiva. Inoltre, l'eccesso di omocisteina riduce la biodisponibilità di NO attraverso l'inibizione dell'enzima eNOS ed aumenta la produzione di ROS, generando un microambiente pro-infiammatorio e pro-trombotico che favorisce le occlusioni microvascolari, responsabili degli infarti lacunari(44).

Dal punto di vista terapeutico, l'omocisteina rappresenta un importante target farmacologico poiché i suoi livelli sierici sono facilmente modificabili tramite la supplementazione di vitamine del gruppo B (B6, B9/acido folico e B12) che agiscono come cofattori essenziali nel suo metabolismo(45). L'efficacia clinica di questa terapia è stata indagata in numerosi trial clinici, dai quali è emerso uno scenario complesso. Infatti, i principali trial focalizzati sulla prevenzione secondaria dell'ictus, come il Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) o il Vitamins in Stroke Prevention (VITATOPS), hanno mostrato risultati neutri nella riduzione delle recidive cerebrovascolari(45,46). Al contrario, solide evidenze emergono sul piano della prevenzione primaria: il China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT) ha dimostrato che la supplementazione a lungo termine con acido folico in pazienti ipertesi riduce in modo significativo il rischio di ictus, soprattutto nei soggetti con bassi livelli basali di folati(47). In particolare, per quanto concerne l'impatto sulla cSVD, sub-analisi neuroradiologiche di trial clinici (come il VITATOPS) e studi mirati (come il VITACOG) suggeriscono che la terapia con vitamine del gruppo B può rallentare la progressione delle WMH e ridurre i tassi di atrofia cerebrale globale nel tempo(48,49). Tali riscontri supportano l'ipotesi che la correzione tempestiva dell'iperomocisteinemia possa esercitare un ruolo protettivo, rallentando la compromissione del microcircolo cerebrale.

Un'osservazione distinta riguarda la correlazione tra omocisteina e atrofia cerebrale globale (valutata mediante la GCA scale), la quale non rappresenta un marker specifico di cSVD ed è influenzata anche dall'invecchiamento e da eventuali processi neurodegenerativi concomitanti. Nel nostro campione la GCA correla sia con l'HTN-SVD score sia con la scala di Fazekas: tale legame suggerisce che l'associazione tra omocisteina e atrofia cerebrale globale sia indiretta. Dunque, è possibile che l'iperomocisteinemia alimenti il danno dei

piccoli vasi cerebrali, colpendo in particolare le arteriole profonde, e che tale danno si traduca nel tempo in una perdita di volume cerebrale. Pertanto, l'iperomocisteinemia non esercita un'azione distruttiva diretta sui neuroni e di conseguenza l'atrofia cerebrale globale è la conseguenza indiretta di una disfunzione microvascolare cronica. Tale ipotesi è supportata dai dati emersi dal presente studio nel quale le associazioni più solide dell'omocisteina si hanno con i marker tipici del danno ipertensivo profondo, a fronte di un'atrofia globale che si configura come un outcome aspecifico e multifattoriale.

Focus su acido urico

Analogamente, elevati livelli di acido urico mostrano una correlazione significativa con i marker radiologici riconducibili al danno ipertensivo; in particolare, nella coorte cSVD l'uricemia ha mostrato una correlazione positiva significativa con la scala di Fazekas e con l'HTN-SVD score, confermando le evidenze disponibili sul possibile coinvolgimento dell'iperuricemia nella patogenesi della cSVD attraverso meccanismi di disfunzione endoteliale e stress ossidativo(26).

Sebbene l'omocisteina e l'acido urico derivino da vie metaboliche distinte (rispettivamente il ciclo della metionina e il catabolismo purinico), essi condividono alcuni pathway molecolari coinvolti nel danno vascolare e ciò giustifica la sovrapponibilità delle loro correlazioni con i marker tipici di DPA. In particolare, entrambi tali biomarcatori agiscono inibendo l'enzima eNOS e potenziando lo stress ossidativo attraverso la produzione di ROS. Tale alterazione del microambiente vascolare induce uno stato pro-infiammatorio e pro-trombotico che favorisce una marcata disfunzione endoteliale. La ridotta biodisponibilità di NO, insieme alla cascata infiammatoria innescata dai ROS, stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari e l'attivazione delle metalloproteasi della matrice. Tali fenomeni accelerano il rimodellamento vascolare, caratterizzato da lipoalinosi, arteriolosclerosi e fibrosi, portando all'ispessimento della tonaca media e alla perdita di autoregolazione dei piccoli vasi profondi(26,44).

Mentre per l'omocisteina la letteratura scientifica offre consolidate evidenze circa l'efficacia della supplementazione con vitamine del gruppo B nel modulare il rischio cerebrovascolare, l'impatto clinico della riduzione dell'uricemia rimane tuttora oggetto di dibattito. Tale incertezza riflette il noto paradosso biologico dell'acido urico: se a concentrazioni fisiologiche esso agisce come un potente antiossidante, svolgendo un ruolo neuroprotettivo, ad elevate concentrazioni esercita invece un'azione pro-ossidante(26). Sebbene il ruolo degli inibitori della xantina ossidasi (allopurinolo e febuxostat) nella prevenzione cardiovascolare sia stato ampiamente indagato, i risultati ottenuti (inclusi quelli dello studio ALL-HEART(50)) non hanno dimostrato un chiaro beneficio clinico dell'allopurinolo nel ridurre l'incidenza di eventi cerebrovascolari in pazienti con patologia ischemica pregressa. Nell'ambito della cSVD permane un importante gap conoscitivo: ad oggi, non sono stati condotti trial clinici per valutare l'impatto della terapia ipouricemizzante sulla progressione dei marker

neuroradiologici di malattia. Le attuali evidenze, basate principalmente su studi osservazionali e di coorte, documentano un'associazione epidemiologica tra i livelli di acido urico e la gravità del danno vascolare cerebrale, ma non consentono di stabilire un nesso di causalità a causa della presenza di fattori confondenti (come ipertensione arteriosa, diabete mellito ed obesità). Pertanto, risulta fondamentale promuovere futuri studi clinici mirati a colmare tale lacuna(50).

Per superare i limiti degli studi osservazionali, sono stati condotti diversi GWAS con l'obiettivo di identificare i loci genetici coinvolti nella regolazione dei livelli sierici di acido urico, tra cui figurano SLC2A9 (codificante per il trasportatore GLUT9), ABCG2 (coinvolto nell'escrezione renale dell'urato) e SLC22A12 (codificante per il trasportatore URAT1 a livello del tubulo prossimale renale)(51). Diversi gruppi di ricerca hanno adottato analisi di randomizzazione mendeliana (MR) in quanto, grazie all'assegnazione casuale degli alleli al momento del concepimento, il rischio di confondimento è ridotto. Le prime analisi di MR, come lo studio di Keenan(52), non hanno evidenziato una significativa relazione causale tra i livelli di acido urico geneticamente determinati ed il rischio di ictus ischemico o di malattia cardiovascolare aterosclerotica. Per quanto riguarda la cSVD, i GWAS più recenti hanno identificato numerosi loci associati alle WMH, all'ictus lacunare e ad altri marcatori neuroradiologici della malattia; tuttavia, i principali geni coinvolti nel metabolismo e nel trasporto dell'acido urico non emergono tra i loci geneticamente più rilevanti per tali fenotipi(53). Dunque, le evidenze genetiche disponibili suggeriscono che l'acido urico rappresenti principalmente un biomarcatore associato al rischio vascolare piuttosto che un determinante causale primario del danno cerebrovascolare dei piccoli vasi. Saranno necessari nuovi studi genetici mirati specificamente sui fenotipi neuroradiologici per capire come l'acido urico influenzi la salute del microcircolo profondo.

Asse cuore-cervello e asse rene-cervello

Studiando l'interazione cuore-cervello, si osserva come i valori sierici di NT-proBNP, marcatore di stress di parete miocardica, vadano di pari passo con il riscontro di lacune profonde alla RM e con l'HTN-SVD score. Questo fenomeno è probabilmente dovuto ad una base eziopatogenetica comune tra lo scompenso cardiaco e le lacune, dove l'ipertensione arteriosa gioca un ruolo importante.

Inoltre, la correlazione negativa tra l'eGFR e specifici marcatori neuroradiologici (come il carico di spazi perivascolari dilatati nel centro semiovale, il numero di CMB lobari ed il grado di atrofia temporale alla scala MTA) supporta l'esistenza di un asse rene-cervello: la 77 dell'eGFR riflette una disfunzione endoteliale sistemica che si manifesta anche a livello del microcircolo cerebrale, promuovendo l'infiammazione e l'ipossia con conseguente accelerazione della neurodegenerazione(54).

Punti di forza

- Approccio multidisciplinare: lo studio ha integrato informazioni anamnestiche, esami di laboratorio e marcatori neuroradiologici.
- Impiego di criteri diagnostici e radiologici aggiornati: si è fatto ricorso ai criteri di Boston 2.0 per la diagnosi di CAA ed agli standard STRIVE-2 per la refertazione delle immagini di RM encefalica.
- Caratterizzazione fenotipica netta: l'uso combinato dell'HTN-SVD score e del CAA-SVD score ha consentito di validare il processo di allocazione dei pazienti nelle rispettive coorti.

Limiti

Emergono alcune limitazioni da considerare nell'interpretazione dei risultati:

- Scarsa numerosità campionaria.
- La provenienza dei pazienti da un'unica regione geografica potrebbe limitare la generalizzabilità dei risultati alla popolazione generale.
- Il gruppo di controllo è rappresentato da stroke mimics. Inoltre, vi è una differenza d'età significativa tra i gruppi HC e cSVD: sebbene l'analisi statistica sia stata corretta per l'età, il ricorso ad un gruppo di controllo con un'età media più elevata avrebbe ridotto il peso di tale variabile confondente in quanto l'invecchiamento rappresenta il principale fattore di rischio non modificabile della cSVD.
- Assenza di follow-up longitudinale: la valutazione è stata attuata per ogni paziente in un singolo momento temporale, ma un monitoraggio longitudinale nel tempo avrebbe consentito di valutare la progressione delle lesioni.
- Assenza di conferma definitiva (neuropatologica) della CAA.

Conclusioni

I risultati del presente studio evidenziano che un profilo di rischio vascolare più severo, valutato tramite lo SCORE2, così come gli elevati livelli di acido urico e omocisteina, correlano significativamente con i marcatori neuroradiologici di danno ipertensivo, ma non con i reperti neuroradiologici caratteristici della CAA, supportando l'ipotesi di due meccanismi patogenetici distinti.

Nei pazienti con diagnosi di CAA gli elevati valori di SCORE2 e HTN-SVD score dimostrano che l'insulto microvascolare classico si somma alla patologia amiloide-correlata nel determinare il quadro clinico e radiologico. Intervenire sul rischio vascolare tradizionale, anche in presenza di CAA, si configura quindi come una strategia potenzialmente cruciale per limitare la progressione del danno d'organo cerebrale, prevenire recidive acute e, in ultima analisi, ridurre i tassi di mortalità e disabilità nel lungo termine.

Nel complesso, quanto emerso dal presente studio pone l'accento sulla necessità di uno screening sistematico e di un trattamento precoce dei fattori di rischio vascolare nei pazienti affetti da cSVD, compresi i pazienti con diagnosi di CAA.

Studi futuri multicentrici e di tipo longitudinale saranno necessari per stabilire se il controllo di tali fattori di rischio vascolare possa rallentare la progressione della cSVD.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare il Prof. Matteo Pardini ed il dottor Mattia Losa per il fondamentale contributo alla realizzazione del presente lavoro.

Ringrazio la mia famiglia che mi ha sostenuta con affetto, fiducia e pazienza in tutti questi anni di studio. Rivolgo un ringraziamento speciale alla nonna Lucia per la sua saggezza, per avermi sempre ascoltata e per avermi sempre trasmesso amore e serenità.

Un ringraziamento a Silvio e Lorenzo per aver creduto in me ed avermi incoraggiata anche nei momenti in cui dubitavo di me stessa.

Ringrazio anche tutti gli amici del gruppo Carrello per avermi donato un sorriso anche nei momenti più bui e per avermi fatto sentire leggera anche nei momenti più pesanti.

Desidero ringraziare anche la mia psicoterapeuta Camilla per avermi fornito gli strumenti necessari per affrontare al meglio questi intensi anni di studio.

Bibliografia

1. Pantoni L. *Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges*. The Lancet Neurology. 2010. p. 689–701. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6).
2. Chojdak-Łukasiewicz J, Dziadkowiak E, Zimny A, Paradowski B. *Cerebral small vessel disease: A review*. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2021. p. 349–356. <https://doi.org/10.17219/ACEM/131216>.
3. Yan Y, Cheng Y, Jiang S, Xu M, Ye C, Kwapong WR, et al. Acute cerebral small vessel disease: Classification, mechanism, and therapeutic implications. *Chinese Medical Journal*. 2024;137(21): 2561–2563. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003304>.
4. Periole C, Blanc C, Calvière L, Fontaine L, Viguier A, Albucher JF, et al. Prevalence and characterization of cerebral small vessel disease in young adults with intracerebral hemorrhage. *International Journal of Stroke*. 2023;18(1): 102–108. <https://doi.org/10.1177/17474930221093526>.
5. Incontri D, Marchina S, Wilson M, Wang JY, Losso M, Andreev A, et al. Sex Differences in Markers of Cerebral Small Vessel Disease in Patients with Lobar Intracerebral Hemorrhage. *European neurology*. 2025;88(1): 11–17. <https://doi.org/10.1159/000542983>.
6. Castello JP, Pasi M, Abramson JR, Rodriguez-Torres A, Marini S, Demel S, et al. Contribution of Racial and Ethnic Differences in Cerebral Small Vessel Disease Subtype and Burden to Risk of Cerebral Hemorrhage Recurrence. *Neurology*. 2021;96(20): E2469–E2480. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011932>.
7. Husein NK, Lin K, Chan DKE, Jiang J, Crawford JD, Sachdev PS, et al. *Global ethnic disparities in cerebral small vessel disease imaging markers and vascular risk factors: a systematic review and meta-analysis*. Alzheimer's and Dementia. 2026. <https://doi.org/10.1002/alz.70976>.
8. Cozza M, Amadori L, Boccardi V. *Exploring cerebral amyloid angiopathy: Insights into pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Journal of the Neurological Sciences. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2023.120866>.
9. Liao L, Huang W, Ma R, He X, Su M, Sha D. *Potential biomarkers for cerebral small vessel disease with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis*. Frontiers in Aging Neuroscience. 2024. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1475571>.
10. Marini S, Anderson CD, Rosand J. Genetics of Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2020;51(1): 12–20. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.024151>.

11. Bokhari SRA, Safdar A. Fabry Disease. *StatPearls*. 2026; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK435996/>
12. Osman A, Kanaan A, Azeroual S, Abubakr M, Jwayyed J, Bhutta R. Hypertension and Cerebral Small Vessel Disease: A Review of the Pathophysiology, Progression, and Prevention. *Cureus*. 2025; <https://doi.org/10.7759/cureus.92760>.
13. Yang H, Fan X, Shen X, Liang L, Hu D, Zhang Y, et al. Correlation of blood pressure levels at different time periods throughout the day with total CSVD burden and MRI imaging markers. *Frontiers in Neurology*. 2023;14. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1200846>.
14. Klarenbeek P, Van Oostenbrugge RJ, Rouhl RPW, Knottnerus ILH, Staals J. Ambulatory blood pressure in patients with lacunar stroke: association with total MRI burden of cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2013;44(11): 2995–2999. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002545>.
15. Voigt S, Rasing I, van der Plas MC, Khidir SJH, Koemans EA, Kaushik K, et al. The Impact of Vascular Risk Factors on Cerebral Amyloid Angiopathy: A Cohort Study in Hereditary Cerebral Amyloid Angiopathy and a Systemic Review in Sporadic Cerebral Amyloid Angiopathy. *Cerebrovascular Diseases*. 2025;54(5): 746–760. <https://doi.org/10.1159/000542666>.
16. Arima H, Tzourio C, Anderson C, Woodward M, Bousser MG, MacMahon S, et al. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: The progress trial. *Stroke*. 2010;41(2): 394–396. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.563932>.
17. van Sloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, Launer LJ, Stehouwer CDA. *Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression*. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2020. p. 325–336. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30405-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30405-X).
18. Liu J, Rutten-Jacobs L, Liu M, Markus HS, Traylor M. Causal impact of type 2 diabetes mellitus on cerebral small vessel disease: A mendelian randomization analysis. *Stroke*. 2018;49(6): 1325–1331. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020536>.
19. Yu X, Yu Y, Wei C, Wang L, Jiang J, Zhang R, et al. Association between small dense low-density lipoprotein cholesterol and neuroimaging markers of cerebral small vessel disease in middle-aged and elderly Chinese populations. *BMC Neurology*. 2021;21(1). <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02472-6>.
20. Gurevitz C, Auriel E, Elis A, Kornowski R. The Association between Low Levels of Low Density Lipoprotein Cholesterol and Intracerebral Hemorrhage: Cause for Concern? *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(3): 536. <https://doi.org/10.3390/jcm11030536>.

21. Omori N, Ikawa F, Chiku M, Kitamura N, Tomimoto H, Aoyama A, et al. Dose-Dependent Effect of Current Smoking on Enlarged Perivascular Space Identified on Brain Magnetic Resonance Imaging. *Cerebrovascular Diseases*. 2025;54(4): 460–466. <https://doi.org/10.1159/000541657>.
22. Lee G, Dharmakulaseelan L, Muir RT, Iskander C, Kendzerska T, Boulos MI. *Obstructive sleep apnea is associated with markers of cerebral small vessel disease in a dose-response manner: A systematic review and meta-analysis*. *Sleep Medicine Reviews*. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2023.101763>.
23. Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood Levels of Homocysteine and Increased Risks of Cardiovascular Disease: Causal or Casual? *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(4): 422–434. <https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.160.4.422>.
24. Ji Y, Li X, Teng Z, Li X, Jin W, Lv P yuan. Homocysteine is Associated with the Development of Cerebral Small Vessel Disease: Retrospective Analyses from Neuroimaging and Cognitive Outcomes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020;29(12). <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105393>.
25. Leslie SW, Minter DA. Hyperuricemia. *Urology at a Glance*. 2023; 107–109. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54859-8_23.
26. Tang X, Song ZH, Cardoso MA, Zhou JB, Simó R. The relationship between uric acid and brain health from observational studies. *Metabolic Brain Disease*. 2022;37(6): 1989–2003. <https://doi.org/10.1007/s11011-022-01016-2>.
27. Liu D. Relationship between phase lag index measured by electroencephalography and cognitive dysfunction in patients with cerebral small vessel disease. *American Journal of Translational Research*. 2025;17(8): 6663–6675. <https://doi.org/10.62347/gygm9029>.
28. Gore M, Bansal K, Suheb MZK, Lui F, Asuncion RMD. Lacunar Stroke. *StatPearls*. 2024; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563216/>
29. Lu CQ, Liu Y, Huang JR, Li MS, Wang YS, Gu Y, et al. Quantitative comparison of CSVD imaging markers between patients with possible amyloid small vessel disease and with non-amyloid small vessel disease. *NeuroImage: Clinical*. 2024;44. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2024.103681>.
30. Wardlaw JM, DeBette S, Jokinen H, De Leeuw FE, Pantoni L, Chabriat H, et al. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *European Stroke Journal*. 2021;6(2): CXI–CLXII. <https://doi.org/10.1177/23969873211012132>.
31. Jiménez-Ruiz A, Aguilar-Fuentes V, Becerra-Aguilar NN, Roque-Sanchez I, Ruiz-Sandoval JL. *Vascular cognitive impairment and dementia: a narrative review*. *Dementia e Neuropsychologia*. 2024. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2023-0116>.

32. De Laat KF, Tuladhar AM, Van Norden AGW, Norris DG, Zwiers MP, De Leeuw FE. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease. *Brain*. 2011;134(1): 73–83. <https://doi.org/10.1093/brain/awq343>.
33. Sakakibara R, Panicker J, Fowler CJ, Tateno F, Kishi M, Tsuyuzaki Y, et al. *Vascular incontinence: Incontinence in the elderly due to ischemic white matter changes*. Neurology International. 2012. p. 52–59. <https://doi.org/10.4081/ni.2012.e13>.
34. Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, Chen C, Cordonnier C, de Leeuw FE, et al. *Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013*. The Lancet Neurology. 2023. p. 602–618. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00131-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00131-X).
35. Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsopit D, Auriel E, Pasi M, Haley K, et al. *Cortical superficial siderosis multifocality in cerebral amyloid angiopathy A prospective study*. 2017.
36. Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, Baron JC, Pasi M, Albuher JF, et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI–neuropathology diagnostic accuracy study. *The Lancet Neurology*. 2022;21(8): 714–725. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00208-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00208-3).
37. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European heart journal*. 2021;42(25): 2439–2454. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAB309>.
38. Ryden L, Ferrannini G, Standl E. *Risk prediction in patients with diabetes: is SCORE 2D the perfect solution?*. European Heart Journal. 2023. p. 2557–2559. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad263>.
39. Zdanovskis N, Platkājis A, Kostiks A, Šneidere K, Stepens A, Naglis R, et al. Combined Score of Perivascular Space Dilatation and White Matter Hyperintensities in Patients with Normal Cognition, Mild Cognitive Impairment, and Dementia. *Medicina (Lithuania)*. 2022;58(7). <https://doi.org/10.3390/medicina58070887>.
40. Potter GM, Chappell FM, Morris Z, Wardlaw JM. Cerebral perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging: Development of a qualitative rating scale and its observer reliability. *Cerebrovascular Diseases*. 2015;39(3–4): 224–231. <https://doi.org/10.1159/000375153>.
41. *The Radiology Assistant : Dementia - Role of MRI*. <https://staging.radiologyassistant.nl/neuroradiology/dementia/role-of-mri> [Accessed 15th June 2026].
42. Koedam ELGE, Lehmann M, Van Der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YAL, Fox N, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale.

- European Radiology*. 2011;21(12): 2618–2625. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2205-4>.
43. Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Reijmer YD, Oliveira-Filho J, Lauer A, Roongpiboonsopit D, et al. Total magnetic resonance imaging burden of small vessel disease in cerebral amyloid angiopathy an imaging-pathologic study of concept validation. *JAMA Neurology*. 2016;73(8): 994–1001. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0832>.
 44. Hainsworth AH, Yeo NE, Weekman EM, Wilcock DM. Homocysteine, hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID). *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2016;1862(5): 1008–1017. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.11.015>.
 45. Hankey GJ. *B vitamins for stroke prevention*. *Stroke and Vascular Neurology*. 2018. p. 51–58. <https://doi.org/10.1136/svn-2018-000156>.
 46. Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, McQueen M, Lonn E. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: Additional findings from the HOPE 2 trial. *Stroke*. 2009;40(4): 1365–1372. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.529503>.
 47. Huo Y, Li J, Qin X, Huang Y, Wang X, Gottesman RF, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: The CSPPT randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2015;313(13): 1325–1335. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.2274>.
 48. cavalieri-et-al-2012-b-vitamins-and-magnetic-resonance-imaging-detected-ischemic-brain-lesions-in-patients-with-recent.
 49. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, et al. Homocysteine-lowering by b vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2010;5(9): 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012244>.
 50. Wang R, Zhong Y, Zhou Q, Xu P. Relationship between Uric Acid Level and Severity of Acute Primary Cerebral Infarction: A Cross-Sectional Study. *BioMed Research International*. 2020;2020. <https://doi.org/10.1155/2020/2310307>.
 51. Köttgen A, Albrecht E, Teumer A, Vitart V, Krumsiek J, Hundertmark C, et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nature Genetics*. 2013;45(2): 145–154. <https://doi.org/10.1038/ng.2500>.
 52. Keenan T, Zhao W, Rasheed A, Ho WK, Malik R, Felix JF, et al. Causal Assessment of Serum Urate Levels in Cardiometabolic Diseases Through a Mendelian Randomization Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(4): 407–416. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.086>.

53. Persyn E, Hanscombe KB, Howson JMM, Lewis CM, Traylor M, Markus HS. Genome-wide association study of MRI markers of cerebral small vessel disease in 42,310 participants. *Nature Communications*. 2020;11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15932-3>.
54. Cozza M, Boccardi V. Cognitive impairment in chronic kidney disease: mechanisms, clinical manifestations, and management strategies. *Metabolic Brain Disease*. 2025;40(8). <https://doi.org/10.1007/S11011-025-01735-2>.