

Epidemiology, clinico–radiological characteristics, and management of cerebral amyloid angiopathy: A literature review

Thanakit Pongpitakmetha, MD^{*,,*}, Sekh Thanprasertsuk, MD^{*,***}**

**Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330 Thailand*

***Chula Neuroscience Center, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330 Thailand*

****Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330 Thailand*

*****Department of Physiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330 Thailand*

Abstract

Sporadic cerebral amyloid angiopathy (CAA) is one of the most common cerebral small vessel diseases in the elderly worldwide. Prevalence of CAA depends on the study type, but the prevalence is more common in aging and demented population. Symptomatic CAA patients could present with spontaneous lobar intracerebral hemorrhage (ICH), cognitive decline, and transient focal neurological deficit (or amyloid spell). The current diagnostic criteria are modified Boston's criteria v 1.5 based on blood sensitive MRI sequences (T2*GRE or SWI). The specific hemorrhagic events comprised of in ICH at cortical–subcortical area, cerebral microbleeds at cortical–subcortical area, and cortical superficial siderosis are the key diagnosis of CAA. The specific treatment has not yet been proved based on current evidence. The high clinical suspicion of CAA and the early diagnosis could lead to proper management, which might prevent further complication and results in the better outcome.

This review article aims to raise the awareness and provide the knowledge of CAA among healthcare providers in aspects of epidemiology, clinico–radiological characteristics and management.

Keywords: cerebral amyloid angiopathy, beta-amyloid, small vessel disease, imaging biomarker (J Thai Stroke Soc. 2022;21(3): 31–53)

Corresponding author: **Thanakit Pongpitakmetha, MD** (Email: thanakit.p@chula.ac.th)

Received 10 November 2021 Revised 28 February 2022 Accepted 2 March 2022

การศึกษาเชิงระบาดวิทยา อาการแสดงทางคลินิก ความผิดปกติทางรังสีวิทยา และแนวทางการดูแลรักษาของผู้ป่วยโรคอัมัยลอยด์สะสมในหลอดเลือดสมอง: ทบทวนวรรณกรรม

อ.นพ.ธนภุต พงพิทักษ์เมธา^{*,**,*} ผศ.นพ.เสกข์ แทนประเสริฐสุข^{*,**,*}

*ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330 ประเทศไทย

**ศูนย์ประสาทศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย กรุงเทพมหานคร 10330 ประเทศไทย

***สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330 ประเทศไทย

****ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330 ประเทศไทย

บทคัดย่อ

โรคอัมัยลอยด์สะสมในหลอดเลือดสมอง หรือ cerebral amyloid angiopathy (CAA) ชนิดเกิดขึ้นเอง (sporadic) เป็นโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก (small vessel disease) ชนิดหนึ่งที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุทั่วโลก โดยความชุกของโรคขึ้นอยู่กับลักษณะการเก็บข้อมูล แต่จะพบบ่อยมากขึ้นเมื่ออายุสูงขึ้นและกลุ่มที่มีภาวะสมองเสื่อม โดยผู้ป่วยอาจจะมีพบแพทย์ด้วยอาการของภาวะเลือดออกในสมอง (spontaneous lobar intracerebral hemorrhage) ภาวะการถดถอยของพุฒปัญญา (cognitive decline) หรืออาการผิดปกติของระบบประสาทแบบชั่วคราว (transient focal neurological event หรือ amyloid spell) การวินิจฉัยด้วยเกณฑ์มาตรฐาน modified Boston's criteria v1.5 จะอาศัยข้อมูลจากภาพการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าชนิดไวต่อเลือด (blood sensitive MRI sequence) ได้แก่ T2*GRE หรือ SWI แล้วพบรอยโรคที่เกี่ยวข้องกับภาวะเลือดออก ได้แก่ intracerebral hemorrhage หรือ cerebral microbleeds บริเวณ cortical-subcortical area และ cortical superficial siderosis เป็นสำคัญ ปัจจุบันยังไม่มี การรักษาที่จำเพาะต่อโรค แต่การวินิจฉัยโรคและการป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เหมาะสมจะทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นได้

สำหรับการทบทวนวรรณกรรมชิ้นนี้มุ่งหวังให้ผู้ศึกษามีความตระหนักรู้และความเข้าใจ โรคอัมัยลอยด์สะสมในหลอดเลือดสมองมากขึ้น ทั้งในของระบาดวิทยา อาการทางคลินิก ความผิดปกติที่พบได้ทางรังสีวิทยา การวินิจฉัย และการดูแลรักษา

คำสำคัญ: โรคอัมัยลอยด์สะสมในหลอดเลือดสมอง, เปปไทด์อัมัยลอยด์สายเบต้า, โรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก, ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพทางรังสีวิทยา (J Thai Stroke Soc. 2022;21(3):31-53)

บทนำ

โรคอัมัยลอยด์สะสมในหลอดเลือดสมอง หรือ cerebral amyloid angiopathy (CAA) ชนิดเกิดขึ้นเอง (sporadic) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของการสะสมเปปไทด์อัมัยลอยด์สายเบต้า (beta-amyloid) โดยเฉพาะชนิดที่มีจำนวนกรดอะมิโน 40 ตัว (beta-amyloid 40) ในผนังหลอดเลือดแดงขนาดเล็กและขนาดกลางในผิวสมอง (cerebral arterioles and small-to-medium sized arteries) หลอดเลือดฝอยในสมอง (capillaries) รวมถึงบริเวณหลอดเลือดในเยื่อหุ้มสมองชั้น arachnoid และชั้น pia (leptomeningeal vessels) โรค CAA เป็นโรคที่พบได้บ่อยในกลุ่มโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับอายุ (age-related cerebral small vessel disease) ซึ่งมักพบที่อายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป¹⁻³ นอกจากนี้ยังพบว่าการเกิดโรค CAA นั้นมีความสัมพันธ์กับความแปรผันทางพันธุกรรมที่จำเพาะของโปรตีน Apolipoprotein E (APOE) ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวกับการขนส่งไขมันในร่างกาย โดยความแปรผันทางพันธุกรรมของ APOE ชนิดอัลลีล E2 มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด (vasculopathic changes; vessel cracking, vessel-within-vessel appearance, and fibrinoid necrosis) จนนำไปสู่การเกิดหลอดเลือดสมองแตกได้ จึงทำให้เพิ่มความเสี่ยงของภาวะเลือดออกในสมองแบบเกิดขึ้นเอง (spontaneous lobar intracerebral hemorrhage; ICH) ส่วนความแปรผันทางพันธุกรรมชนิดอัลลีล E4 พบว่าหากมีจำนวนอัลลีลที่ผิดปกติเพิ่มขึ้น (dose-dependent fashion) จะทำให้เกิดการสะสมของ beta-amyloid มากขึ้นที่ผนังของหลอดเลือดสมอง โดยมักจะพบใน CAA กลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในสมอง (CAA-non-ICH) มากกว่ากลุ่มที่มีเลือดออกในสมอง (CAA-ICH)^{4, 5} การสะสมของอัมัยลอยด์สายเบต้าในผนังหลอดเลือดในโรค CAA นั้นทำให้เกิดพยาธิสภาพในสมองได้หลากหลายรูปแบบ ไม่ว่าจะเป็น 1) ภาวะเลือดออกในสมองแบบเกิดขึ้นเอง (spontaneous ICH) บริเวณผิวสมองและใต้ผิวสมอง (cortical-subcortical (lobar) region); 2) ภาวะเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมองแบบเกิดขึ้นเอง (spontaneous convexity

subarachnoid hemorrhage; cSAH) 3) ภาวะสมองขาดเลือดจากความผิดปกติของหลอดเลือดขนาดเล็ก (cerebral infarction due to small vessel disease) หรือ 4) ภาวะอักเสบที่เกี่ยวข้องเนื่องจาก CAA (CAA-related inflammation; CAA-ri) ซึ่งจะมีอาการทางคลินิกและผลตรวจทางรังสีวิทยาที่แตกต่างออกไปจากโรค CAA (ไม่ได้กล่าวถึงในบทความฉบับนี้) เป็นต้น โดยพยาธิสภาพเหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการทางคลินิกได้หลายรูปแบบ ไม่ว่าจะเป็นอาการเฉพาะที่ทางระบบประสาท (focal neurological deficit) อาการผิดปกติทางระบบประสาทแบบเฉียบพลันชนิดชั่วคราว (transient focal neurological event; TFNE หรือ amyloid spell) หรือภาวะบกพร่องทางพุทธิปัญญา และภาวะสมองเสื่อม (cognitive impairment and dementia) ปัญหาต่างๆ ที่เกิดขึ้นจากโรค CAA เป็นสาเหตุสำคัญที่จะนำไปสู่ความพิการหรือเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ¹⁻³

อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางกลุ่มที่มีพยาธิสภาพในสมองแล้วอาจไม่มีอาการทางคลินิกอย่างชัดเจน แม้ว่าพยาธิสภาพเหล่านี้จะยังไม่อยู่ในระยะที่ก่อให้เกิดอาการแต่ก็สามารถตรวจพบได้ด้วยเทคนิคทางรังสีวิทยาในปัจจุบัน ความผิดปกติทางรังสีวิทยาเหล่านี้ ได้แก่ จุดเลือดออกขนาดเล็กในสมอง (cerebral microbleeds; CMBs) เลือดออกสะสมในเยื่อหุ้มสมอง (cortical superficial siderosis; cSS) ความผิดปกติของเนื้อขาวสมอง (white matter hyperintensity; WMH) และการขยายของช่องว่างรอบหลอดเลือด (enlarged perivascular space; EPVS) ความผิดปกติทางรังสีวิทยาเหล่านี้มีความสำคัญต่อการวินิจฉัยและบ่งบอกความรุนแรงของโรค CAA ซึ่งจะกล่าวโดยละเอียดต่อไปในภายหลัง^{2, 3, 6}

สำหรับการศึกษาผลพยาธิวิทยาของผู้ป่วยโรค CAA มีส่วนช่วยสนับสนุนในการวินิจฉัย แต่ไม่ได้จำเป็นต้องทำในทุกกรณีที่สงสัยโรค CAA เนื่องจากการวินิจฉัยนั้นอาศัยอาการทางคลินิกและผลตรวจทางรังสีวิทยาเป็นหลัก⁷ ผลพยาธิวิทยาสำคัญหลักที่พบในโรค CAA คือพบการสะสมของ beta-amyloid 40 บริเวณ leptomeningeal vessels ซึ่งแตกต่างจากโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease (AD)) ที่พบการ

สะสมของ beta-amyloid ชนิดที่มีความยาวกรดอะมิโน 42 ตัว (beta-amyloid 42) สำหรับ beta-amyloid นั้นสามารถตรวจยืนยันทางพยาธิวิทยาได้จากการย้อมด้วยสี Congo red แล้วส่องภายใต้กล้องจุลทรรศน์แสงโพลาไรซ์ (polarized light microscope) ซึ่งจะพบลักษณะของการเรืองแสงเป็นสีเขียวแอปเปิล (apple green birefringence) หรือย้อมด้วยสารภูมิคุ้มกันที่มีความจำเพาะต่อ beta-amyloid (immunologic amyloid stain) แล้วพบความผิดปกติบริเวณหลอดเลือด leptomeningeal vessels โดยผลจากการสะสมของ beta-amyloid ในระยะแรก (mild or early stage) ผนังหลอดเลือดอาจจะยังไม่มีเปลี่ยนแปลงมาก แต่ถ้ามีการสะสมของ beta-amyloid มากขึ้นจะถึงระดับปานกลางหรือรุนแรง (moderate-severe) ก็จะพบว่ามี การสูญเสียของกล้ามเนื้อในผนังหลอดเลือด (vascular smooth muscle cell) ผนังหลอดเลือดมีการหนาตัวขึ้นและมีสีออกแดงเป็นปื้นๆ (eosinophilic smudgy appearance) เมื่อดูด้วยการย้อมด้วยสี hematoxylin-eosin (H&E) เมื่อโรคเป็นรุนแรงมาก ผนังหลอดเลือดชั้นกลางจะมีการแยกตัวและเกิดลักษณะเป็นเหมือนถังซ้อนกัน (double barrel appearance) เกิดการตายแบบ fibrinoid necrosis และเกิดหลอดเลือดโป่งพองขนาดเล็ก (microaneurysm) ร่วมด้วยได้^{2, 3} สำหรับบทความนี้จะขอกล่าวถึงเฉพาะ CAA ชนิดเกิดขึ้นเอง (sporadic type) เท่านั้น เนื่องจากเป็นชนิดที่พบได้บ่อยและมีลักษณะต่างกับชนิดที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมภายในครอบครัว (hereditary CAA) ซึ่งพบว่าเกี่ยวข้องกับครอบครัวและพบได้บ่อยในประเทศแถบยุโรป และในบทความนี้จะไม่ได้กล่าวในรายละเอียดของ CAA-ri ซึ่งเป็นกลุ่มพยาธิสภาพที่จำเพาะอันนำไปสู่อาการแสดง ความผิดปกติทางรังสีวิทยา และการรักษาที่แตกต่างกันออกไป²

เนื้อหา

การศึกษาทางระบาดวิทยา (epidemiology study)

การศึกษาทางระบาดวิทยามีหลากหลายรูปแบบ โดยรูปแบบที่น่าจะให้ข้อมูลได้ถูกต้องและแม่นยำที่สุดคือการศึกษาจากผลพยาธิวิทยา ส่วนการ

ศึกษาระบาดวิทยารูปแบบอื่นอาจให้ประโยชน์ในแง่ของความคล้อยคลึงกับการปฏิบัติงานทางคลินิกในชีวิตจริง (real-life clinical practice) ได้ดีกว่า รายละเอียดของการศึกษาทางระบาดวิทยารูปแบบต่างๆ มีดังนี้

1 การศึกษาระบาดวิทยาจากผลพยาธิวิทยา

จากการศึกษาปี ค.ศ. 1997 ทางทีมผู้วิจัยได้ศึกษาผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อสมองในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรค CAA จากผลพยาธิวิทยาหลังจากเสียชีวิตทั้งหมด 784 คน พบว่าความชุก (prevalence) ของพยาธิวิทยาแบบ CAA ในกลุ่มอายุ 65-74 ปี, 75-84 ปี และ มากกว่า 85 ปี มีค่า 2.3%, 8.0% และ 12.1% ตามลำดับ⁸

ในระยะต่อมาได้มีการศึกษาผลพยาธิวิทยาหลังการเสียชีวิตของผู้สูงอายุในชุมชนขนาดใหญ่ (population-based autopsy studies) หลายการศึกษามากขึ้น โดยพบว่ามี ความชุกของพยาธิวิทยาแบบ CAA ประมาณ 20-40% ในกลุ่มประชากรที่ไม่มีภาวะสมองเสื่อม (non-demented elderly population) และประมาณ 50-60% ในกลุ่มประชากรที่มีภาวะสมองเสื่อม (demented elderly population)⁹ โดยเป็นข้อมูลการศึกษาจากทั้งประชากรในยุโรปและเอเชีย ได้แก่ Cambridge City over 75 Cohort (CC75C) ซึ่งเป็นการศึกษาในประชากรประเทศอังกฤษอายุมากกว่า 80 ปี จำนวน 99 คน¹⁰ MRC Cognitive Function and Ageing Study (MRC-CFAS) ซึ่งเป็นการศึกษาในประชากรอังกฤษอายุเฉลี่ย 86 ปี จำนวน 209 คน¹¹ Honolulu-Asia Ageing Study (HAAS) ซึ่งเป็นการศึกษาในประชากรเชื้อสายญี่ปุ่น-อเมริกันจำนวน 211 คน¹² Vantaa 85+ study ซึ่งเป็นการศึกษาในประชากรประเทศฟินแลนด์อายุมากกว่า 95 ปี จำนวน 74 คน¹³

การศึกษาลักษณะพยาธิวิทยาความเสื่อมของสมองหลังการเสียชีวิตของผู้สูงอายุในชุมชนขนาดใหญ่ (larger community-based autopsy study) จาก Religious Orders Study และ Memory and Aging Project ในสหรัฐอเมริกา ทั้งหมด 1079 คน (อายุเฉลี่ยขณะเสียชีวิต 89.7 ปี) พบว่ามี ความชุกของพยาธิวิทยา

แบบ CAA ระดับปานกลางถึงรุนแรงทั้งหมด 36% และระดับน้อยถึงรุนแรงทั้งหมด 79%¹⁴

สำหรับการศึกษาที่จำเพาะในกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออกนั้น จากการรวบรวมข้อมูลการศึกษาหลายงานในประเทศญี่ปุ่นและจีน พบความชุกของโรค CAA เฉลี่ยตามช่วงอายุ ในกลุ่ม 50-59 ปี 60-69 ปี 70-79 ปี 80-89 ปี และ มากกว่า 90 ปี มีค่าประมาณ 4.8% 14.5% 23.3% 40.4% และ 57.3% ตามลำดับ ซึ่งจะมีค่าต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของการศึกษาในประเทศแคนาดา อังกฤษ ออสเตรเลียและออสเตรีย ซึ่งมีค่าความชุกเฉลี่ยตามช่วงอายุ เท่ากับ 23.1% 21.8% 41.5% 55.3% 64.3% ตามลำดับ¹⁵

ดังนั้นจากการทบทวนวรรณกรรมการศึกษาระบาดวิทยาจากผลพยาธิวิทยาต่างๆ ทำให้ได้ข้อสรุปที่สำคัญ ได้แก่

1) ความชุกของพยาธิวิทยาแบบ CAA นั้นจะแปรผันตามอายุ กล่าวคือประชากรกลุ่มสูงอายุมักมีโอกาสพบพยาธิวิทยาแบบ CAA ได้มากกว่าประชากรกลุ่มที่อายุน้อยกว่า

2) ความชุกของพยาธิวิทยาแบบ CAA จะมากขึ้นในประชากรกลุ่มที่มีภาวะสมองเสื่อม เมื่อเทียบกับประชากรสูงอายุปกติ

2. การศึกษาระบาดวิทยาจากผลตรวจทางรังสีวิทยา

จากการศึกษาอาการแสดงทางคลินิกและผลตรวจทางรังสีวิทยาของผู้ป่วยที่มาด้วยเลือดออกในสมองบริเวณ cortical-subcortical (lobar) area จาก Aizawa Hospital Stroke Center ตั้งแต่ มกราคม ค.ศ. 2006 ถึง กรกฎาคม ค.ศ. 2013 ทั้งหมด 253 คน มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค CAA ด้วยอาการและผลตรวจทางรังสีวิทยาทั้งหมด 44 คน คิดความชุกเป็น 17.4%¹⁶

3. การศึกษาระบาดวิทยาจากแบบสำรวจ

จากการศึกษาแบบโดยการส่งแบบสำรวจในประเทศญี่ปุ่น (nationwide survey) เพื่อเก็บข้อมูลจากภาคควิชาและโรงพยาบาลต่างๆ ญี่ปุ่นเกี่ยวกับจำนวนผู้ป่วยและอาการแสดงตั้งแต่ มกราคม ค.ศ. 2012

ถึง ธันวาคม ค.ศ. 2014 พบว่า มีจำนวนผู้ป่วยโรค CAA ที่มาด้วยเลือดออกในสมอง (CAA-related ICH) เมื่อคำนวณความชุกแบบหยาบ (crude prevalence rate) ของผู้ป่วยโรค CAA ที่มาด้วยเลือดออกในสมอง (CAA-related ICH) อยู่ที่ 4.64 ต่อ ประชากร 100,000 คน¹⁷

4. การศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรม

จากการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมที่ดีพิมพ์ในวารสาร Alzheimer's and Dementia ปี 2021¹⁸ ได้ทำการรวบรวมข้อมูลจาก 170 การศึกษาวิจัยทั่วโลกและมีผู้ป่วยประมาณ 73,000 ราย หากอ้างอิงจากผลพยาธิวิทยาจะพบว่า มีความชุกของ CAA 48% ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ และ 23% ในประชากรทั่วไป แต่ถ้าหากอ้างอิงจากการศึกษาจากผลตรวจทางรังสีวิทยาจะพบเพียง 22% ในผู้ป่วย AD และ 7% ในประชากรทั่วไป แต่อย่างไรก็ตามทั้ง 2 รูปแบบของการศึกษาวิจัย (ผลพยาธิวิทยาและผลตรวจทางรังสีวิทยา) พบความชุกของ CAA พอๆ กันในกลุ่มประชากรการศึกษาอื่นๆ โดยพบ 5-7% ในกลุ่มผู้สูงอายุที่ไม่มีปัญหาทางพุทธิปัญญา (cognitively normal elderly) 19-24% ในกลุ่มที่มาด้วยภาวะเลือดออกในสมอง (ICH) และ 50-57% ในกลุ่มที่มีภาวะเลือดออกในสมองแบบเกิดขึ้นเอง บริเวณผิวสมองและใต้ผิวสมอง (lobar ICH) แต่อย่างไรก็ตามการรวบรวมข้อมูลจากงานวิจัยทั้งหมดนี้ยังมีความหลากหลายของระเบียบการเก็บข้อมูลวิจัยและเกณฑ์การวินิจฉัย CAA ทำให้มีความแตกต่างของข้อมูลมาก โดยทางผู้วิจัยคิดว่าน่าจะต้องมีการพัฒนาสิ่งส่งตรวจทางชีวภาพ (biomarker) ที่มีความจำเพาะและแม่นยำต่อโรคเพิ่มเติมรวมไปถึงควรมีระเบียบการเก็บข้อมูลที่เป็นมาตรฐานมากขึ้น เพื่อให้การเก็บข้อมูลของผู้ป่วย CAA เป็นไปในทิศทางเดียวกัน

อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาทางด้านระบาดวิทยาเกี่ยวกับโรค CAA ในประเทศไทยที่ได้มีการรายงานหรือตีพิมพ์ในฐานข้อมูลงานวิจัยทั้งในประเทศและต่างประเทศ

การวินิจฉัย

เกณฑ์การวินิจฉัยโรค CAA ได้รับการพัฒนามาจนถึงเกณฑ์ล่าสุดคือ Modified Boston criteria v1.5^{7, 19} ซึ่งได้รับการยืนยันจากผลการศึกษาในพยาธิ

วิทยาและผลการตรวจทางรังสีวิทยาร่วมกับการศึกษาทางพันธุศาสตร์ ทั้งการศึกษาในโรงพยาบาลและในกลุ่มประชากร โดยสรุปเกณฑ์การวินิจฉัยได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1. เกณฑ์การวินิจฉัย Cerebral Amyloid Angiopathy โดยอาศัยเกณฑ์ modified Boston criteria v1.5
อ้างอิงและดัดแปลงจาก Charidimou A, et al. International Journal of Stroke 2019⁷

ระดับของการวินิจฉัย	เกณฑ์การวินิจฉัย
1. Definite CAA (ระดับแน่นอน)	วินิจฉัยจากการศึกษาทางพยาธิวิทยาหลังการเสียชีวิตแบบเต็มรูปแบบ (Full post-mortem examination) โดยมีสิ่งตรวจพบดังนี้: - ภาวะเลือดออกบริเวณผิวสมองหรือใต้ผิวสมอง (Lobar cortical or corticocortical hemorrhage); และ - พยาธิวิทยาแบบ CAA ที่ทำให้หลอดเลือดมีความผิดปกติอย่างรุนแรง (Severe CAA with vasculopathy); และ - ไม่พบการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาอื่น (Absence of other diagnostic lesion) ที่อธิบายสิ่งตรวจพบข้างต้น
2. Probable CAA with supporting pathology (ระดับน่าจะเป็นและมีผลพยาธิวิทยาสับสนุน)	วินิจฉัยจากข้อมูลทางคลินิก และผลพยาธิวิทยา (จากก้อนเลือดในสมองที่ได้ผ่าตัดออกมา หรือจากการตัดชิ้นเนื้อสมอง) ที่มีลักษณะดังนี้: - ภาวะเลือดออกบริเวณผิวสมองหรือใต้ผิวสมอง (Lobar, cortical or corticocortical hemorrhage) ไม่ว่าจะเป็นก้อนเลือดขนาดใหญ่ (macrobleed) และ/หรือจุดเลือดออกขนาดเล็ก (microbleed); และ - พยาธิวิทยาแบบ CAA จากผลการตรวจทางพยาธิวิทยา (ไม่ระบุความรุนแรง); และ - ไม่พบการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาอื่น (Absence of other diagnostic lesion) ที่อธิบายลักษณะข้างต้น
3. Probable CAA (ระดับน่าจะเป็น)	วินิจฉัยจากข้อมูลทางคลินิก และผลการตรวจทางรังสีวิทยา (MRI หรือ CT) ที่มีลักษณะดังนี้: - ภาวะเลือดออกหลายตำแหน่ง ที่กระจายตัวอยู่ในบริเวณผิวสมอง ใต้ผิวสมอง หรือสมองน้อยเท่านั้น (Multiple hemorrhages restricted to lobar, cortical or corticocortical regions (cerebellar hemorrhage allowed)) ในที่นี้นับรวมทั้งก้อนเลือดขนาดใหญ่ (macrobleed) และจุดเลือดออกขนาดเล็ก (microbleed); หรือ - ภาวะเลือดออกตำแหน่งเดียวในบริเวณผิวสมองหรือใต้ผิวสมอง (Single lobar, cortical or corticocortical hemorrhage) ร่วมกับภาวะ superficial siderosis แบบเฉพาะที่ (focal) หรือแบบกระจายทั่วๆ (disseminated) ร่วมด้วย (focal or disseminated) - อายุ ≥ 55 ปี - ไม่มีเหตุอื่นใดที่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกในสมองและภาวะ superficial siderosis^a

ระดับของการวินิจฉัย	เกณฑ์การวินิจฉัย
4. Possible CAA (ระดับเป็นไปได้)	วินิจฉัยจากข้อมูลทางคลินิก และผลการตรวจทางรังสีวิทยา (MRI หรือ CT) ที่มีลักษณะดังนี้: - ภาวะเลือดออกตำแหน่งเดียวในบริเวณผิวสมองหรือใต้ผิวสมอง (Single lobar, cortical or cortical-subcortical hemorrhage) นับรวมทั้งก้อนเลือดขนาดใหญ่และจุดเลือดออกขนาดเล็ก หรือ - ภาวะ superficial siderosis แบบเฉพาะที่ (focal) หรือแบบกระจายทั่วๆ (disseminated) - อายุ ≥ 55 ปี - ไม่มีเหตุอื่นใดที่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกในสมองและภาวะ superficial siderosis^a

^aสาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดเลือดออก ได้แก่ ประวัติสมองเคยได้รับกระทบกระเทือนแบบรุนแรงก่อนหน้านี้ (non-minor head trauma) การเกิดเลือดออกของภายหลังสมองขาดเลือด (hemorrhagic transformation of an ischemic stroke) หลอดเลือดเชื่อมผิดปกติ (arteriovenous malformation) มะเร็งที่มีเลือดออก (hemorrhagic tumor) การได้รับยาต้าน การแข็งตัวของเลือดชนิดวาร์ฟารินที่มีค่า international normalization ratio > 3 และภาวะหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis)

(MRI = magnetic resonance imaging, CT = computerized tomography)

ในปัจจุบันทางทีมผู้วิจัยจากทั่วโลกกำลังวางแผนเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรค CAA ที่มีข้อมูลทางคลินิก รังสีวิทยา และผลพยาธิวิทยาจากหลายแหล่งสถาบันวิจัย (multicenter trial) เพื่อพัฒนาให้เกิด Boston criteria v2.0 ต่อไปในอนาคตซึ่งกำลังรอตีพิมพ์ต่อไป⁷

ข้อมูลเบื้องต้นจากบทคัดย่อในงานประชุม International Stroke Conference ปีค.ศ. 2021²⁰ คณะผู้ทำวิจัยซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ International CAA Association Multicenter Study ได้เสนอเกณฑ์การวินิจฉัย Boston criteria v2.0 ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยอายุเกิน 50 ปี มาด้วยอาการแสดงที่อาจจะเป็น CAA และได้รับการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของสมอง (MRI brain) และมีผลชิ้นเนื้อที่สามารถวินิจฉัย CAA ได้ จำนวนทั้งหมด 159 คนในเมืองบอสตัน เพื่อตรวจสอบความถูกต้องภายใน (internal validity) และ 182 คนจากที่อื่นๆ เพื่อตรวจสอบความถูกต้องภายนอก (external validity) โดย Boston criteria v2.0 มีการปรับปรุงจากเกณฑ์เดิมดังนี้

สำหรับระดับ probable CAA สามารถวินิจฉัยได้โดยใช้เกณฑ์อย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้

- พบภาวะเลือดออกอย่างน้อย 2 ตำแหน่ง ที่มีตำแหน่งอยู่ในบริเวณผิวสมองหรือใต้ผิวสมองเท่านั้น (at least 2 strictly lobar hemorrhagic lesions) โดยภาวะเลือดออกที่พบอาจจะเป็นเลือดออกในสมอง (intracerebral hemorrhage) เลือดออกในสมองขนาดเล็ก (cerebral microbleed) หรือ cortical superficial siderosis ก็ได้

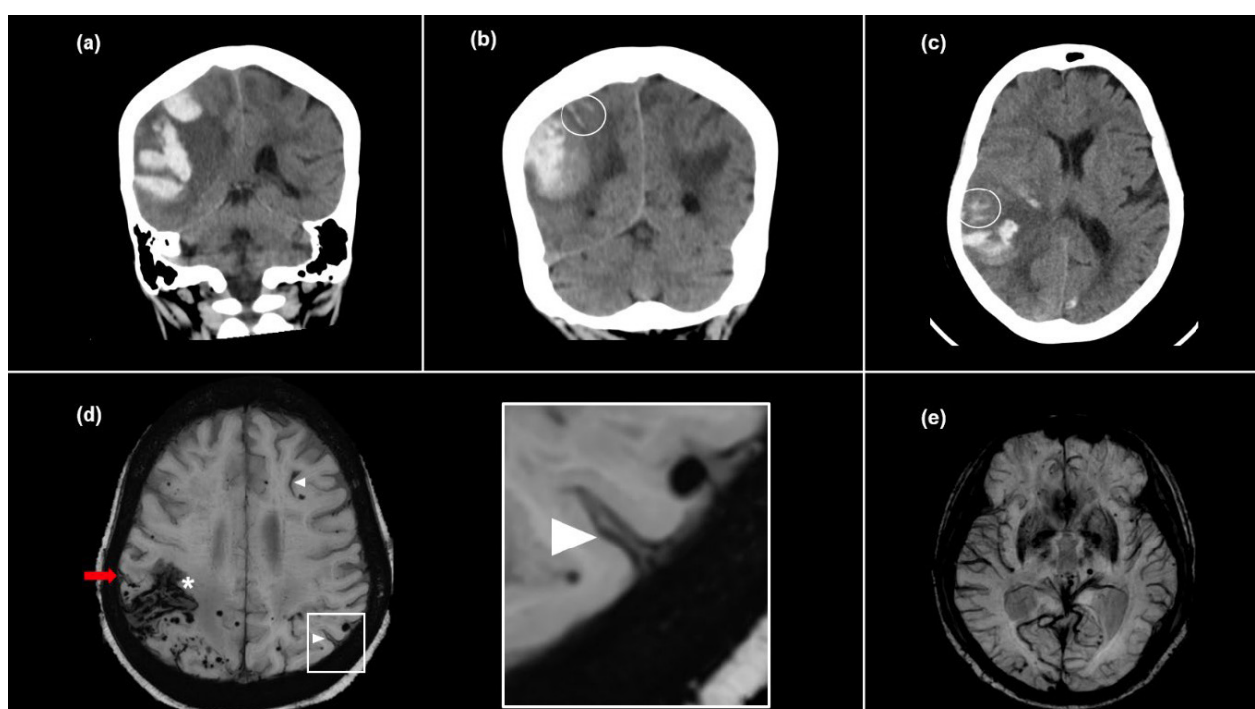
- หรือพบภาวะเลือดออกอย่างน้อย 1 ตำแหน่ง ที่มีตำแหน่งอยู่ในบริเวณผิวสมองหรือใต้ผิวสมองเท่านั้น (at least 1 strictly lobar hemorrhagic lesions) ร่วมกับ พบความผิดปกติของเนื้อขาวสมองที่มีลักษณะเฉพาะอย่างใดอย่างหนึ่งโดยอาจเป็นความผิดปกติอย่างรุนแรงของการขยายของช่องว่างรอบหลอดเลือดในตำแหน่ง centrum semiovale (severe degree of visible perivascular spaces in centrum semiovale) หรือเป็นความผิดปกติของเนื้อขาวสมองแบบหลายจุด (white matter hyperintensities multispot pattern) ก็ได้

จากการปรับปรุงเกณฑ์การวินิจฉัยใหม่พบว่ามีความไวและความจำเพาะอยู่ที่ระดับ 74.5% และ 95.0 % ตามลำดับ ซึ่งผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจยืนยัน (gold standard) การวินิจฉัยด้วยการผลพยาธิวิทยาหลังการเสียชีวิต (autopsy) โดยความแม่นยำในการวินิจฉัยของเกณฑ์ v2.0 เหนือกว่า modified Boston criteria v1.5 อย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันผลพยาธิวิทยาหลังการเสียชีวิต (autopsied cases)²⁰

นอกจากนี้ยังมีทีมวิจัยพยายามพัฒนาและเสนอเกณฑ์การวินิจฉัยที่อาศัยการตรวจการตรวจ

เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ของสมอง (CT brain) เป็นหลักในผู้ป่วยที่มาด้วยเลือดออกในสมองบริเวณผิวหรือใต้ผิวสมองเป็นครั้งแรก (first ever lobar ICH) ชื่อ “Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria” (21) โดยอาศัยลักษณะ 3 อย่างในการช่วยทำนายความน่าจะเป็นในการเป็นโรค CAA ได้แก่ 1) subarachnoid hemorrhage (SAH) extension (SAE) 2) Finger-like projection (FLP) of ICH (ลักษณะเลือดออกในเนื้อสมองที่เหมือนเป็นนิ้ว ดูเพิ่มเติมในภาพที่ 1

รูปที่ 1. แสดงตัวอย่างของความผิดปกติของภาพ CT และ MRI ที่สามารถพบได้ในโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก (cerebral small vessel disease) รวมไปถึง cerebral amyloid angiopathy



(a, b, c) แสดงภาพ non-contrast CT scan of brain [a, b แสดง coronal view; c แสดง axial view] ของผู้ป่วยที่มาด้วยเลือดออกในสมองแบบเกิดขึ้นเอง (spontaneous ICH) บริเวณ right parieto-temporal lobe โดยไม่ลึกเข้าไปถึงบริเวณ deep structure จากภาพ (a) และ (c) จะสังเกตได้ว่าเลือดออกมีลักษณะเป็น finger-like projection เหมือนเป็นรูปร่างนิ้วมือยื่นเข้าไปในเนื้อสมอง

(d) แสดงภาพ axial MRI brain เทคนิค SWI ในผู้ป่วยที่มาด้วย spontaneous lobar ICH (*) โดยลูกศรสีแดงแสดงถึง cortical superficial siderosis (cSS) ที่ติดต่อกับเลือดออกในสมอง ซึ่งจะไม่นับอยู่ในเกณฑ์การวินิจฉัยของ modified Boston criteria v1.5 (ไม่นับเป็น focal or disseminated cSS) ส่วนหัวลูกศรสีขาวแสดงถึง cSS ซึ่งจะสังเกตว่าเป็นเส้นสีดำแนบไปกับผิวของเนื้อสมองหรือเยื่อหุ้มสมอง นอกจากนี้เราจะสังเกตเห็น cerebral microbleeds (CMBs) โดยจะสังเกตว่าเป็นจุดสีดำกลม (blooming) อยู่ในเนื้อสมอง กระจายอยู่ตาม cortical และ subcortical area หลายตำแหน่ง

(e) แสดงภาพ axial MRI brain เทคนิค SWI ที่แสดงให้เห็นการกระจายของ CMBs แบบ mixed คือพบทั้งบริเวณ cortical และ subcortical area (left temporal lobe, right inferior frontal lobe) และบริเวณ deep structure (left thalamus, left external capsule)

และ 3) การตรวจพบ *APOE* อัลลีล $\epsilon 4$ ไม่ว่าจะเป็นการตรวจพบเพียงหนึ่งอัลลีลหรือทั้งสองอัลลีลก็ตาม ลักษณะทั้งสามสามารถช่วยทำนายได้ดังนี้

- หากไม่พบลักษณะใดลักษณะหนึ่งเลยถือว่าโอกาสการเป็น CAA ต่ำ (low probability) โดยมีค่า rule out sensitivity 100% (95% confidence interval (CI) 88–100)

- หากมีเพียง SAH หรือ *APOE* อัลลีล $\epsilon 4$ อย่างใดอย่างหนึ่งจะมีโอกาสเป็นโรคปานกลาง (medium probability)

- หากมีทั้ง 3 ลักษณะเลย หรือ มี SAH ร่วมกับอีกลักษณะใดลักษณะหนึ่ง ก็จะมีโอกาสเป็นโรคสูง (high probability) โดยมีค่า rule in sensitivity 96% (95% CI 78–100)

จากการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยโรค CAA ที่มาด้วย lobar ICH และได้ทำทั้ง CT และ MRI brain ทั้งหมด 140 คน พบว่า FLP จะพบมากในผู้ป่วยที่มี strictly lobar CMB และ SAE จะพบมากกว่าในผู้ป่วยที่มี cSS และเมื่อได้ลองนำเกณฑ์การวินิจฉัยแบบ simplified Edinburgh criteria (กล่าวคือต้องมีทั้ง SAE และ FLP โดยไม่ต้องมีผลการตรวจ *APOE*) จะมีความไวในการวินิจฉัย 29.6% (95% CI 18.0–43.6) ความจำเพาะ 87.2% (95% CI 78.3–93.4) ที่จะเป็น probable CAA เมื่อเทียบกับเกณฑ์ modified Boston criteria v1.5 เป็นเกณฑ์มาตรฐาน ด้วยความที่มีความไวต่ำและความจำเพาะค่อนข้างสูง ทางผู้วิจัยจึงเสนอว่าการใช้ simplified Edinburgh criteria น่าจะเหมาะสมในการเลือกผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็น probable CAA เพื่อไปตรวจ MRI brain ยืนยันต่อไป แต่ในกรณีที่ไม่มีพบลักษณะดังกล่าวจะไม่สามารถตัดความน่าจะเป็นของการโรค CAA ออกไปได้²²

อาการและอาการแสดงทางคลินิก (clinical manifestation)

อาการและอาการแสดงทางคลินิกในโรค CAA ที่สำคัญและพบได้บ่อยประกอบไปด้วยทั้งหมด 3 ลักษณะหลัก ๆ ดังนี้^{2, 3}

1) เลือดออกในสมองแบบเกิดขึ้นเอง (spontaneous lobar ICH)

เลือดออกในสมองแบบเกิดขึ้นเองเป็นสาเหตุหลักของเลือดออกในสมองในผู้สูงอายุ ประมาณ 75% โดยพบว่าเลือดออกในสมองที่เกี่ยวข้องกับโรค CAA จะพบบ่อยบริเวณ cortical-subcortical region (lobar) โดยเฉพาะบริเวณ occipital และ temporal lobes โดยเป็นมีลักษณะเฉพาะตัวแตกต่างจากเลือดออกในสมองที่เกี่ยวข้องกับความดันโลหิตสูง (hypertensive arteriopathy) ที่จะพบในบริเวณส่วนลึกของสมอง เช่น basal ganglia, thalamus และ pons เป็นต้น จากการศึกษาในอดีตหลายงานวิจัยเกี่ยวกับอาการทางคลินิกและผลพยากรณ์พบว่าโรค CAA นั้นเป็นสาเหตุประมาณ 5–20% ของผู้ป่วย spontaneous ICH ทั้งหมด

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมาด้วยอาการแบบโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน (acute stroke syndrome) ที่มีอาการผิดปกติทางระบบประสาทส่วนใดส่วนหนึ่ง (focal neurological deficit) ร่วมกับอาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ชัก หรือ ซึมลง (ถ้าเลือดออกปริมาณมาก) นอกจากนี้ผู้ป่วยโรค CAA ที่มีเลือดออกในสมองแล้วจะมีโอกาสเกิดเลือดออกในสมองซ้ำมากกว่ากลุ่มอื่น โดยมักจะเกิดบริเวณที่เกิดเลือดออกเดิม (recurrent ICH) โดยจากการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่ามีโอกาสการเกิดเลือดออกซ้ำสูงถึงประมาณ 7.5% ต่อปี²³

พยากรณ์โรคหลังเกิดเลือดออกในสมองในโรค CAA นั้นไม่ค่อยดีนัก โดยปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้การหายหรือฟื้นตัวไม่ดี ได้แก่ อายุที่มากขึ้น ขนาดของเลือดออกที่มากหรือใหญ่ และมีเลือดออกในโพรงสมองร่วมด้วย (intraventricular extension)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเพิ่มเติมว่าผู้ป่วยโรค CAA ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) หรือ ยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent) มีความเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออกในสมองมากกว่าประชากรทั่วไปที่ได้รับยากลุ่มดังกล่าวอีกด้วย โดยเฉพาะหากมี เลือดออกในสมองแบบ SAH มีปริมาณของ CMBs มาก หรือมี cSS ในปริมาณมาก ก็จะเพิ่มความเสี่ยงมากยิ่งขึ้นในรูปแบบ

ของ dose-dependent relationship^{24, 25} ดังนั้นจึงต้องระมัดระวังอย่างยิ่งในการให้ยาที่เพิ่มความเสี่ยงภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็นโรค CAA ซึ่งจะได้กล่าวรายละเอียดเพิ่มเติมในส่วนของการดูแลรักษาต่อไป

2) สำหรับ CMBs กับความเสี่ยงการเกิดเลือดออกในสมองในโรค CAA จากการศึกษาแบบ meta-analysis รวบรวมข้อมูลจาก 10 งานวิจัย ผู้ป่วยทั้งหมด 1306 รายที่เคยมีภาวะเลือดออกในสมองทั้งชนิดที่เป็นจาก CAA (CAA-related ICH) และไม่เกี่ยวข้องกับ CAA (CAA-unrelated ICH) โดยในทั้งสองกลุ่มหากมีเพียง 1 CMB จะไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในสมองซ้ำ สำหรับในกลุ่ม CAA-related ICH พบว่าการที่มีจำนวน CMBs มากจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในสมองมากกว่าการไม่มี CMBs เลย ประมาณ 3 เท่า (กรณี 2-4 CMBs) 4.3 เท่า (กรณี 5 CMBs) และ 3.4 เท่า (กรณี > 10 CMBs) โดยระยะเวลาที่จะเกิดเลือดออกในสมองซ้ำอยู่ที่ประมาณ 1-3 ปี ส่วนกลุ่ม CAA-unrelated ICH พบเพียงว่าหากมีมากกว่า 10 CMBs จะสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมองประมาณ 5.6 เท่าเมื่อเทียบกับการไม่มี CMB เลย²³ สำหรับ cSS กับความเสี่ยงการเกิดเลือดออกในสมองในโรค CAA จากการศึกษาแบบ meta-analysis ในวารสาร Neurology ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2019⁵ ซึ่งรวมข้อมูลมาจาก 6 การศึกษาวิจัย จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 1239 คน พบว่า การมีอยู่ของ cSS จะเพิ่มความเสี่ยงในต่อภาวะเลือดออกในสมองประมาณ 2 เท่า (adjusted HR 2.14; 95% CI 1.19-3.85; $p < 0.0001$) และการพบ cSS แบบกระจายทั่วๆ (disseminated) กล่าวคือพบ cSS มากกว่า 3 ร่องสมอง (sulci) ขึ้นไป จะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในสมองมากขึ้นเป็นประมาณ 4 เท่า (adjusted HR 4.28; 95% CI 2.91-6.30; $p < 0.0001$) ส่วนการพบ cSS แบบเฉพาะที่ (focal) ที่จะเพิ่มความเสี่ยงประมาณ 2 เท่า (adjusted HR 2.11; 95% CI 1.31-2.41; $p = 0.002$)

ปัญหาความบกพร่องทางพุทธิปัญญา (cognitive impairment) และภาวะสมองเสื่อม (dementia)

โรค CAA นั้นเป็นปัจจัยสำคัญที่จะทำให้เกิดความบกพร่องทางพุทธิปัญญาและภาวะสมองเสื่อมตามมา โดยจากการศึกษาพบอุบัติการณ์ของพยาธิสภาพแบบ CAA ในกลุ่มประชากรที่มีสมองเสื่อมมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีสมองเสื่อม โดยพบว่ามีความชุกของโรค 20-40% ในกลุ่มประชากรที่ไม่มีภาวะสมองเสื่อม (non-demented elderly population) และ 50-60% ในกลุ่มประชากรที่มีภาวะสมองเสื่อม (demented elderly population) โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เกิดภาวะสมองเสื่อมจากโรค CAA มักจะมีการทำงานของสมองบางส่วนแย่กว่าส่วนอื่นเป็นพิเศษ เช่น ความเร็วในการรับรู้วัตถุ (perceptual speed) และความจำที่อาศัยเหตุการณ์ (episodic memory) ซึ่งจะแตกต่างจากโรคสมองเสื่อมชนิดอื่นๆ

สำหรับพยาธิสภาพทางโครงสร้างของสมองที่ทำให้เกิดปัญหาความบกพร่องทางพุทธิปัญญาในผู้ป่วยโรค CAA นั้น อาจเป็นจาก lobar ICH (post-ICH cognitive impairment) ที่ทำให้มีอาการเฉพาะที่ทางระบบประสาทอย่างชัดเจน หรืออาจเป็นจากพยาธิสภาพอื่นๆ เช่น CMBs, WMH, microinfarction, EPVS, cortical atrophy เป็นต้น²⁶ จากการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่ม probable CAA ที่เกิดเลือดออกในสมองชนิด lobar ICH แต่ยังไม่มีการสมองเสื่อมในช่วง 6 เดือนแรกหลังเลือดออกในสมองทั้งหมด 97 คน พบว่าผู้ป่วยประมาณ 26% จะเกิดภาวะสมองเสื่อมตามมาภายในโดยคิดเป็นค่ามัธยฐาน 2.5 ปี (IQR 1.5-3.8 ปี) โดยปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะสมองเสื่อมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่ การมีภาวะบกพร่องทางพุทธิปัญญามาก่อนหน้า การมี WMH ปริมาณมาก และการมี disseminated cSS²⁷

ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่ม probable CAA ที่ไม่มีเลือดออกในสมอง (CAA-non-ICH) ทั้งหมด 158 คน ที่ยังไม่ได้เป็นภาวะสมองเสื่อมในตอนแรก พบว่า มีอุบัติการณ์สะสมในการเป็นภาวะสมองเสื่อมที่ 1 ปี เท่ากับ 14 % และที่ 5 ปี เท่ากับ 73% โดยปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิดภาวะสมองเสื่อมได้แก่ อายุที่เพิ่มขึ้น การมีภาวะบกพร่องทางพุทธิปัญญามาก่อนหน้า การภาวะ

สมองฝ่อแบบ mesial temporal atrophy และการมีลักษณะของโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กปริมาณมาก²⁸

นอกจากนี้พยาธิสภาพแบบ CAA ยังมีโอกาสเกิดร่วมกับพยาธิสภาพแบบโรคอัลไซเมอร์ (AD pathology) ได้ โดยหากผู้ป่วยมีพยาธิสภาพทั้ง CAA และ AD ก็จะทำให้เกิดปัญหาสมองเสื่อมแบบรุนแรงได้มากกว่ามีการพยาธิสภาพแบบ AD เพียงอย่างเดียว²⁹

3) อาการผิดปกติทางระบบประสาทแบบเฉียบพลันชนิดชั่วคราว (transient focal neurological event; TFNE หรือ amyloid spell)

อาการ TFNE เป็นอาการที่พบได้บ่อยรองลงมาจากเลือดออกในสมอง โดยผู้ป่วยมักจะมาด้วยความผิดปกติของระบบความรู้สึก (positive spreading sensory symptoms; paraesthesia) เช่น รู้สึกยิบๆ ชู่ซ่า ซาๆ ไปทั่วตามตัว โดยมักจะเป็นๆ หายๆ และอาการมีลักษณะแบบเดียวกันทุกครั้งที่มีอาการ ผู้ป่วยส่วนน้อยบางรายอาจจะมีอาการสั่นคล้ายอาการชัก (partial motor seizure-like episodes) หรือ อาการมองเห็นผิดปกติ (visual disturbances) ซึ่งมักเป็นอาการเชิงบวกคล้ายกับ visual aura ในโรคไมเกรน โดยอาการทุกอย่างที่กล่าวมานั้นมักจะเกิดเพียงระยะเวลาไม่กี่นาที และไม่ควรเกิน 30 นาที กลไกการเกิด TFNE ในโรค CAA นั้นเชื่อว่าเกิดจากเลือดออกขนาดเล็กในสมอง เช่น CMBs, cSAH หรือ cSS และอาจเป็นสัญญาณเตือนก่อนเกิดเลือดออกในสมองขนาดใหญ่ตามมา แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มี การเก็บข้อมูลในฐานข้อมูลขนาดใหญ่ที่ศึกษาเกี่ยวกับความชุกและลักษณะของโรคอย่างละเอียด และบางครั้งอาการเหล่านี้ อาจจะถูกวินิจฉัยว่าเป็นภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack) อีกด้วย

ความผิดปกติทางรังสีวิทยา (radiologic manifestation)^{2, 3}

ความผิดปกติทางรังสีวิทยาที่เกี่ยวข้องกับโรค CAA และจัดเป็นสิ่งที่ตรวจพบทางภาพถ่ายรังสีที่ช่วยบ่งชี้โรค (imaging biomarker) อาจแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ รอยโรคที่เกี่ยวข้องกับภาวะเลือดออก (hemorrhagic lesions) ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญที่พบใน

โรค CAA (ประกอบด้วย ICH, CMBs, cSAH และ cSS) และ รอยโรคที่ไม่เกี่ยวข้องกับภาวะเลือดออก (non-hemorrhagic lesions) ลักษณะสนับสนุนในโรค CAA (ประกอบด้วย EPVS และ WMH) นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายยังพบลักษณะสมองขาดเลือดที่ไม่มีอาการได้ด้วย (silent ischemic lesions) ในที่นี้จะขอกล่าวถึงความผิดปกติทางรังสีวิทยาที่สำคัญและพบบ่อยในโรค CAA ด้วยภาพ MRI brain เป็นหลักและการให้คะแนนเพื่อบ่งบอกความรุนแรงของรอยโรคโดยภาพ MRI brain (สรุปในตารางที่ 2 และแผนภาพที่ 1)

ตารางที่ 2. สรุปความผิดปกติของทางรังสีวิทยาโดยภาพ MRI ที่สามารถพบได้ในโรค cerebral amyloid angiopathy อันเกิดจากรอยโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก (cerebral small vessel disease) อ้างอิงและดัดแปลงจาก Charidimou A, et al. International Journal of Stroke 2019⁷

ชนิดความผิดปกติทางรังสีวิทยา (MRI marker)	นิยาม (Definition)	การให้คะแนนความรุนแรง (Rating scale)	การจัดกลุ่มความผิดปกติที่พบ (Classification categories)	หมายเหตุ
ความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับเลือดออก (Hemorrhagic lesions) – ลักษณะสำคัญที่พบในโรค CAA				
เลือดออกในสมอง (intracerebral hemorrhage; ICH or macrobleed)	- STRIVE (49) - CHARTS (50)	CHARTS (50)	- Lobar - Non-lobar (deep/infratentorial) - Cerebellar	- การพิจารณาตำแหน่งของเลือดออกในการพิจารณาตำแหน่งหลักของเลือดว่าอยู่บริเวณใดของสมอง - ไม่ควรวินิจฉัยว่าไม่มั่นใจตำแหน่ง (uncertain) - การนับจำนวน ICH จะนับโดยไม่นับตำแหน่งที่เกิดว่าอยู่ในกลีบสมองใด
จุดเลือดออกขนาดเล็กในสมอง (cerebral microbleeds; CMBs)	- STRIVE (49) - Consensus criteria (51)	MARS (52)	- Lobar - Non-lobar - Cerebellar	- ในกรณีที่ไม่นับว่าตำแหน่งอยู่ที่ไหน (uncertain) จะไม่นำใช้ในการคำนวณ - การนับจำนวน CMBs จะนับโดยไม่นับตำแหน่งที่เกิดว่าอยู่ในกลีบสมองใด - CMBs ที่อยู่ในเนื้อสมองขาว (white matter CMBs) จะนับเป็น lobar

ชนิดความผิดปกติทางรังสีวิทยา (MRI marker)	นิยาม (Definition)	การให้คะแนนความรุนแรง (Rating scale)	การจัดกลุ่มความผิดปกติที่พบ (Classification categories)	หมายเหตุ
เลือดออกสะสมในเยื่อหุ้มสมอง (cortical superficial siderosis; cSS)	- Consensus criteria (53)	Linn et al. (31,54) Charidimou et al. (55)	- Focal or disseminated - Multifocality	- Acute cSAH จะนับว่าเป็น cSS - Acute cSAH ที่ต่อกับ cSS จะถือว่าเป็น 2 รอยโรคเนื่องจากเกิดขึ้นคนละช่วงเวลากัน
ความผิดปกติที่ไม่เกี่ยวข้องกับเลือดออก (Non-hemorrhagic lesions) - ลักษณะสับสนที่พบในโรค CAA				
การขยายของช่องว่างรอบหลอดเลือด (enlarged perivascular space; EPVS)	- STRIVE (49)	Axial T2 MRI scale (56–60)	CSO-PVS BG-PVS	แบ่งออกเป็น high (score > 2) หรือ low (score < 2) ในแต่ละตำแหน่ง
เนื้อขาวสมองมีความผิดปกติ (white matter hyperintensity; WMH)	- STRIVE (49)	Fazekas scale (61)	- Periventricular scale 0–3 - Subcortical scale 0–3 - Overall Fazekas scale 0–3	
เนื้อขาวสมองมีความผิดปกติเด่นในบริเวณสมองส่วนหลัง (occipital predominant WMH)	- Occipital predominance and frontal-occipital gradient (36,62)	Zhu scale (62)	- Occipital predominant - Frontal predominant	Range: –6 to 6 (> 0 หมายถึง frontal predominance และ < 0 หมายถึง occipital predominance)
ความผิดปกติของเนื้อขาวสมองแบบหลายจุด (WMH multispot pattern)	- Charidimou et al. (35)	Charidimou et al. (35)	Multiple subcortical spot (> 10) WMH pattern presence	

1) จุดเลือดออกในสมอง (cerebral micro-bleeds; CMBs)

CMBs คือจุดเลือดออกขนาดเล็กภายในสมองที่สามารถตรวจพบได้ด้วยภาพการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าชนิดไวต่อเลือด (blood sensitive MRI sequence) ได้แก่ T2*gradient recalled echo (T2*GRE) หรือ susceptibility weighted images (SWI) เมื่อนำ CMBs ไปตรวจทางพยาธิวิทยาจะพบว่าคือการสะสมของเลือดภายในเซลล์แมโครฟาจ (haemosiderin laden macrophage) ที่อยู่ข้าง ๆ หลอดเลือดที่ผิดปกติ ซึ่งการตรวจพบ CMBs จาก ภาพ MRI brain นั้นเป็นตัวบ่งชี้ถึงความเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออกในสมอง (macrobleed) ตามมาในภายหลังได้

CMBs สามารถพบได้ทั้งในโรค CAA และในภาวะหลอดเลือดผิดปกติจากโรคความดันโลหิตสูง (hypertensive vasculopathy) อย่างไรก็ตามลักษณะการกระจายตัวของ CMBs ในเนื้อสมองจะมีความแตกต่างกันใน 2 ภาวะนี้ โดยผู้ป่วย CAA มักมีการกระจายตัวของ CMBs เฉพาะบริเวณ lobar regions (strictly lobar distribution) ซึ่งถือเป็นส่วนหนึ่งของเกณฑ์การวินิจฉัยที่ได้กล่าวไปแล้ว ส่วนในภาวะหลอดเลือดผิดปกติจากโรคความดันโลหิตสูงมักพบ CMBs บริเวณโครงสร้างในส่วนลึก (deep structure) ของเนื้อสมอง เช่น basal ganglia, thalamus, pons เป็นหลัก

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเพิ่มในผู้ป่วยเกี่ยวกับ microbleed บริเวณสมองน้อย (cerebellum) พบว่าการมี microbleed บริเวณ cerebellum เฉพาะบริเวณส่วนต้น (cerebellar cortex และ cerebellar vermis) จะมีความสัมพันธ์กับ CAA มากกว่าการมี microbleed บริเวณ dentate nuclei และ/หรือส่วนลึกของ cerebellar hemisphere³⁰

2) เลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองแบบเกิดขึ้นเอง (convexity subarachnoid hemorrhage; cSAH)

Spontaneous cSAH คือเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองที่เกิดขึ้นเองโดยไม่เกี่ยวข้องกับอุบัติเหตุหรือหลอดเลือดโป่งพอง มักจะพบอยู่ในร่องสมอง

หลายๆ ร่องติดกันบริเวณโดยที่ไม่พบว่ามีเลือดออกบริเวณฐานสมองร่วมด้วย ในบางครั้งเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมอง cSAH ก็อาจจะเกิดขึ้นและติดต่อกับเลือดออกภายในเนื้อสมองได้ ผู้ป่วยส่วนมากที่มี cSAH เพียงอย่างเดียวมักจะมาด้วยอาการ TFNE

3) เลือดออกสะสมในเยื่อหุ้มสมอง (cortical superficial siderosis; cSS)

cSS คือการสะสมของส่วนประกอบของเลือดที่เรียกว่า “ฮีโมซินเดอริน (haemosiderin)” บริเวณชั้นนอกของผิวสมอง (superficial layers of the cerebral cortex) เชื่อว่าเกิดจากเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมอง cSAH ทั้งที่มีและไม่มีอาการแล้วนำไปสู่การสะสมของ haemosiderin เราสามารถตรวจพบ cSS ได้ด้วยภาพการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าชนิดไวต่อเลือด (blood sensitive MRI sequence) ได้ โดยลักษณะที่ตรวจพบจะเป็นเส้นสีดำโค้งไปตามผิวสมอง (gyriform appearance)

การศึกษาเกี่ยวกับความชุกของ cSS พบว่า cSS พบมากถึง 60.5% ในผู้ป่วยโรค CAA และไม่พบเลยในประชากรควบคุม ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า cSS ค่อนข้างมีความจำเพาะกับโรค CAA มาก และเมื่อนำไปผนวกเข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัย modified Boston criteria v1.5 ทำให้ความจำเพาะ (specificity) ในการวินิจฉัยโรคเพิ่มมากขึ้นโดยไม่ลดความไว (sensitivity) ในการวินิจฉัยโรค³¹

ยังมีการศึกษาทางรังสีวิทยาระยะยาวติดตามผู้ป่วย CAA เมื่อทำ MRI brain ติดตามพบว่าผู้ป่วยบางกลุ่มมีลักษณะการดำเนินโรคของ cSS ที่รุนแรงมากขึ้น (cSS progression) โดยอาจจะมีการกระจายตัวของรอยโรคเดิม (local extension) หรือการเพิ่มขึ้นของตำแหน่งใหม่ (new focus/foci) โดยผู้ป่วยที่มี cSS progression นั้นจะมีความเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออกในสมองในอนาคต (symptomatic ICH risk) มากกว่าประมาณ 3.76–5.90 เท่า^{32, 33}

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเพิ่มเติมพบว่า cSS บริเวณ cerebellum สามารถพบได้ประมาณ 10% ของผู้ป่วย CAA โดยการมี cSS ในตำแหน่งนี้มีแนวโน้มจะสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคที่มากกว่า และมักพบในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติ ICH ที่ทำให้มีอาการผิดปกติทาง

ระบบประสาทอย่างชัดเจน มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีประวัติดังกล่าว³⁴

4) การขยายของช่องว่างรอบหลอดเลือด (enlarged perivascular space; EPVS)

EPVS หมายถึงการขยายของช่องว่างรอบๆ หลอดเลือดขนาดเล็กภายในเนื้อสมอง (perivascular space, Virchow–Robin space) เชื่อว่าเกิดจากหลอดเลือดขนาดเล็กในสมองในผู้ป่วยโรค CAA นั้นมีการทำงานที่ผิดปกติ จึงเกิดการคั่งค้างของของเหลวออกมาจนนำไปสู่การขยายของช่องว่างรอบๆ หลอดเลือดดังกล่าว EPVS นี้สามารถมองเห็นได้ชัดเจนที่สุดจากการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าชนิด axial T2 โดย EPVS เป็นลักษณะที่พบได้ทั้งในโรค CAA และภาวะหลอดเลือดผิดปกติจากโรคความดันโลหิตสูง (hypertensive vasculopathy) แต่อย่างไรก็ตาม โรค CAA จะพบ EPVS ที่ตำแหน่งในเนื้อสมองที่อยู่ตื้น เช่น บริเวณ centrum semiovale มากกว่าตำแหน่งที่อยู่ลึก เช่น บริเวณ basal ganglion ส่วนในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดผิดปกติจากโรคความดันโลหิตสูงนั้นจะพบ EPVS ที่ตำแหน่ง basal ganglia มากกว่า centrum semiovale จะเห็นได้ว่าตำแหน่งการกระจายตัวของ EPVS นี้มีความคล้ายคลึงกับตำแหน่งการกระจายตัวของ CMBs ในโรค CAA และในภาวะหลอดเลือดผิดปกติจากโรคความดันโลหิตสูง

5) ความผิดปกติของเนื้อขาวสมอง (white matter hyperintensity; WMH) หรือ leukoaraiosis

WMH นั้นเกิดได้จากหลายสาเหตุ เหตุหนึ่งที่พบบ่อยคือความผิดปกติของหลอดเลือดขนาดเล็กในสมอง โดยเชื่อว่ากลไกเกิดจากเลือดไปเลี้ยงบริเวณเนื้อขาวสมองไม่เพียงพออย่างเรื้อรัง และสำหรับในโรค CAA นั้นเชื่อว่ามีอีกหนึ่งกลไก คือการที่ blood–brain barrier ถูกทำลายจากความเป็นพิษของของอามัยลอยด์ที่สะสมอยู่ในผนังหลอดเลือดอีกด้วย

ลักษณะที่พบได้ในภาพถ่ายทางรังสีวิทยา คือเป็นความผิดปกติของเนื้อขาวสมองที่อยู่ในส่วนลึกของ cerebral hemispheres (deep cerebral white matter) หากไม่รุนแรงจะมีลักษณะเป็นจุดหรือเป็นกลุ่มก้อนกระจายอยู่ในเนื้อขาวสมองส่วนลึก หาก

รุนแรงจะเห็นเป็นหลายกลุ่มก้อนขนาดใหญ่ที่เชื่อมรวมกัน (confluent lesions) ข้อสังเกตที่น่าสนใจคือ WMH ที่เกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดสมองนั้น มักไม่พบเห็นบริเวณ subcortical U fibers

สำหรับภาพ CT brain จะพบความผิดปกติดังกล่าวเป็น hypodense lesion ส่วนในภาพ MRI brain จะตรวจพบความผิดปกติดังกล่าวชัดเจนที่สุดใน T2 weighted image หรือ T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) image ซึ่งจะพบเป็น signal hyperintensity โดยลักษณะทางพยาธิวิทยาของ WMH นั้นจะพบการถูกทำลายของปลอกประสาท (demyelination) การลดลงของใยประสาท (axon loss) และเนื้อสมองตายเล็กน้อย (mild gliosis)

ลักษณะของ WMH ที่ตรวจพบจากภาพ MRI brain ในโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กทั้งจาก CAA และความดันโลหิตสูง (hypertensive arteriopathy; HA) อาจจะแบ่งได้ทั้งหมด 4 รูปแบบหลักๆ คือ 1) กระจายตัวเป็นจุดเล็กๆ อยู่ใต้ผิวสมอง (multiple subcortical spots มากกว่า 10 จุด) 2) รอบๆ basal ganglia (peri-basal ganglia (BG)) 3) ปื้นใหญ่อยู่ใต้ผิวสมองส่วนหลัง (large posterior subcortical patches) 4) ปื้นอยู่ใต้ผิวสมองส่วนหน้า (anterior subcortical patches) โดยการศึกษาใน cohort ผู้ป่วยโรค CAA 319 คน และ HA 137 คน พบว่าลักษณะ multiple subcortical spots มีความชุกสูงกว่าใน CAA มากกว่าใน HA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (29.8% vs 16.8%; p.004) และพบว่าสัมพันธ์กับ lobar CMBs และ centrum semiovale EPVS ในทางกลับกัน ในผู้ป่วย HA จะพบลักษณะของ Peri-BG WMH มากกว่า (19% vs 7.8%; p=0.001)³⁵ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันลักษณะการกระจายตัวของ WMH (WMH distribution) ในทางหน้าหลัง (anteroposterior distribution) พบว่าผู้ป่วยโรค CAA นั้นจะมีลักษณะเฉพาะตัวคือ WMH มักจะเด่นอยู่บริเวณด้านหลังของสมอง (parieto-occipital area) มากกว่าทางด้านหน้า (frontal area) แต่ในทางกลับกันผู้ป่วย HA หากมี WMH ก็มีแนวโน้มที่จะมี

ตำแหน่งกระจายตัวมาทางด้านหน้ามากกว่าด้านหลังของสมอง³⁶

6) ภาวะสมองขาดเลือดจากความผิดปกติของหลอดเลือดขนาดเล็ก (cerebral infarction due to small vessel disease)

เนื่องจากโรคของ CAA เป็นโรคของหลอดเลือดขนาดเล็ก นอกจากการเกิดเลือดออกที่เป็นอาการและความผิดปกติสำคัญของตัวโรคแล้ว การเกิดสมองขาดเลือดก็นับเป็นอีกสิ่งหนึ่งที่พบร่วมด้วยในผู้ป่วย CAA เช่นกัน โดยผู้ป่วยอาจจะมาด้วยเรื่องของสมองขาดเลือดขนาดเล็ก (microinfarcts) หรืออาจมีการบาดเจ็บของเนื้อขาวสมอง (white matter) ที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น โดยสมองขาดเลือดขนาดเล็กมักจะพบเด่นบริเวณ cortical-subcortical และมักจะพบเมื่อผู้ป่วยมีการดำเนินโรคที่รุนแรงแล้ว โดยเชื่อว่ากลไกการเกิดสมองขาดเลือดเกิดจากการอุดตันหรือลดการไหลเวียนของหลอดเลือดขนาดเล็กที่มีการสะสมของ beta-amyloid²

โดยปกติแล้ว cortical microinfarct (CMI) มีขนาดค่อนข้างเล็กมากและมักถูกบรรยายจากลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็นหลัก ต่อมาเมื่อการตรวจทางรังสีวิทยามีความละเอียดมากขึ้นจึงสามารถยืนยันได้จากภาพ MRI brain ความละเอียดสูงนอก ร่างกาย (ex-vivo MRI 7T) ร่วมกับการใช้ผลพยาธิวิทยายืนยัน หลังจากนั้นจึงได้ทำการเทียบกับการตรวจ MRI brain แบบ 3 T ต่อไปเพื่อออกมาเป็นแนวทางการวินิจฉัย โดยนิยามของ CMI ที่ใช้อ้างอิงคือ hypointense ใน T1 (isointense เมื่อเทียบกับ CSF) สามารถตรวจพบได้อย่างน้อย 2 มุมของสมอง เช่น พบทั้งแนว sagittal และ axial โดยต้องอยู่เฉพาะบริเวณผิวสมอง (cortex) และแยกออกจากบริเวณที่เป็น EPVS และขนาดไม่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 mm นอกจากนี้ควรจะมีลักษณะเป็น hyperintense หรือ isotense เมื่อเทียบกับเนื้อสมองเทา (grey matter) ใน FLAIR และ T2 MRI แต่ถ้าลักษณะของรอยโรคที่เราเห็นพบเป็น hypointense ใน T2 จะบ่งบอกว่ารอยโรคดังกล่าวไม่น่าใช่ CMI และอาจจะเป็นจุดเลือดออก หรือ หลอดเลือด หรือสิ่งแปลกปลอม³⁷

จากการศึกษาผู้ป่วยโรค CAA ทั้งหมด 102 คน พบว่า CMI มีความชุกถึง 39% จากภาพ MRI brain แบบ 3 T หากผู้ป่วยพบว่ามี CMI จะมีความเสี่ยงในการเกิดปริมาณของเนื้อสมองที่ลดลง (total brain volume) และพบ cSS มากกว่ากลุ่มที่ไม่มี นอกจากนี้ยังพบว่า CMI ยังสัมพันธ์กับความสามารถในการตัดสินใจที่แย่ลง (impaired executive function) และคิดตอบสนองได้ช้าลง (processing speed) ผู้ป่วยที่มี CMI ส่วนหนึ่งจะมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะสมองเสื่อมมาได้สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี CMI³⁸

การดูแลรักษา (management)

ในปัจจุบันโรค CAA ยังไม่มีวิธีการรักษาที่จำเพาะต่อโรค (disease-specific therapy) โดยการรักษาที่จำเพาะนั้นยังอยู่ในขั้นตอนของการศึกษาวิจัยสำหรับการรักษาโดยทั่วไป (general care) เมื่อเกิดเลือดออกในสมองระยะแรกนั้นไม่แตกต่างภาวะเลือดออกในสมองจากเหตุอื่นๆ นั่นคือการควบคุมความดันโลหิตอย่างเข้มงวดเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำ โดยมีข้อมูลสนับสนุนจากการศึกษา เช่น PROGRESS trial³⁹ เป็นต้น

สำหรับข้อมูลจากการศึกษาเกี่ยวกับการป้องกันภาวะแทรกซ้อนในโรค CAA ได้แก่ ภาวะเลือดออกในสมองและภาวะสมองเสื่อม พอสรุปเป็นข้อแนะนำต่างๆ ได้ดังนี้^{3, 40}

1) การควบคุมความดันโลหิตแบบเข้มงวดโดยใช้ยาลดความดันโลหิต (intensive blood pressure control) เนื่องจากสามารถลดโอกาสการเกิดเลือดออกในสมองทั้งในกลุ่มที่เคยและไม่เคยมีเลือดออกในสมองได้ อีกทั้งยังสามารถช่วยชะลอภาวะถดถอยของสติปัญญา (cognitive impairment) และชะลอความรุนแรงของรอยโรคที่ตรวจพบทางพยาธิวิทยาได้

2) การหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) หรือยากลุ่มต้านการจับตัวของเกล็ดเลือด (anti-thrombotic agents or anti-platelet agents) (41) ภายหลังเกิดเลือดออกในสมอง (post-ICH) หากไม่มีข้อ

บ่งชี้ที่ชัดเจนเนื่องจากเพิ่มโอกาสการเกิดเลือดออกในสมองมากขึ้นกว่าการไม่ได้รับยาอย่างมาก

ในกรณีที่ผู้ป่วย CAA มีความจำเป็นต้องได้รับยา antiplatelet เช่น เป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบ (ischemic stroke) แต่เคยเกิดเลือดออกในสมองมาก่อน อาจจะนำข้อมูลจากผลงานวิจัยของ RESTART trial⁴² และ Extended Follow-up of the RESTART trial⁴³ มาอ้างอิงในทางอ้อมได้ โดยจากข้อมูลทั้งสองงานวิจัยพบว่าหากผู้ป่วยที่เคยเกิดเลือดสมองมาก่อน ขณะกำลังรับประทานยา antiplatelet แล้วต้องการกลับไปเริ่มรับประทานยา antiplatelet ใหม่ พบว่ามีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในสมองซ้ำ (recurrent ICH) ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้รับประทานยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (กลับไปรับประทานยา 26.8% vs ไม่ได้รับประทานยา 32.5%) โดยคำมรยฐานของการตรวจติดตามอยู่ที่ 3 ปี แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่เป็น CAA และความเสี่ยงจะเกิดเลือดออกในสมองซ้ำมาจากปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ อาจจะต้องระมัดระวังเป็นพิเศษสำหรับคำแนะนำเบื้องต้นจากผู้เชี่ยวชาญ⁴⁴ เสนอว่าในผู้ป่วย possible หรือ probable CAA ที่มาด้วยอาการสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (transient ischemic attack) หรือสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่ไม่รุนแรง (minor stroke) การให้ยา antiplatelet สามารถช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำได้ประมาณ 8% ที่ 3 เดือน เพราะฉะนั้นการให้ antiplatelet อาจจะพอให้ได้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่อย่างไรก็ตามถ้าหากผู้ป่วยมีลักษณะของ CAA ที่มีความเสี่ยงเลือดออกมากแต่ยังมีความจำเป็นที่จะต้องได้ยาเพื่อป้องกันสมองขาดเลือดเนื่องจากเป็น high risk of stroke อาจจะพิจารณาให้ยาในระยะเวลาจำกัด (time-limited treatment) เช่น 3 เดือน ได้ เนื่องจากสมองขาดเลือดจะมีโอกาสเป็นซ้ำในช่วงแรกมากกว่าช่วงหลัง

หากผู้ป่วย CAA ที่มีความจำเป็นต้องได้รับยา anticoagulant เช่น โรคหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว (atrial fibrillation) และมีคะแนน CHA2DS2-VASc อยู่ในเกณฑ์ที่ต้องได้รับยา ตามคำแนะนำของ Journal of the American College of Cardiology (JACC) ปีค.ศ. 2020 ได้เสนอแนะว่าควรพิจารณาให้การรักษาแบบไม่ใช้ยา (non-pharmacologic management)

คือการปิดรอยรั่วหัวใจห้องบนซ้าย (left atrial appendage closure) แทนเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกและลิ่มเลือดอุดตัน⁴⁵

สำหรับการให้ยา direct-oral anticoagulants ที่มีความเสี่ยงเลือดออกน้อยกว่า warfarin ยังเป็นเพียงความเห็นส่วนตัวจากผู้เชี่ยวชาญเท่านั้นและยังขาดการศึกษาวิจัยรองรับว่าสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกได้จริงหรือไม่ ทางผู้พนันจึงคิดว่ายังไม่ควรที่จะให้ยาในกลุ่มนี้ในบริบทของประเทศไทย

ผู้เชี่ยวชาญบางท่าน แนะนำให้คำแนะนำในการรักษาแบบเป็นผู้ป่วยเฉพาะรายไป (personalized therapy) โดยจากประโยชน์ที่จะได้รับการเริ่มยา anticoagulant และวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออก เช่น การมี previous lobar ICH cSAH cSS โดยเฉพาะแบบ disseminated lobar CMBs จำนวนมาก หรือ เคยมีอาการ TFNE จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกหลังเริ่มยา anticoagulant และควรติดตามผลงานวิจัยในอนาคตต่อไป^{25, 44, 46}

3) การดูแลรักษาอื่น ๆ ได้แก่ การรักษาตามอาการ (supportive treatment) การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต (lifestyle modification) การบำบัดปัญหาทางพุทธิปัญญา (cognitive rehabilitation) การระมัดระวังการพลัดตกหกล้ม เป็นต้น

สำหรับการใช้ยา Aducanumab ซึ่งเป็นแอนติบอดีที่มีความจำเพาะต่อ amyloid สายเบตานั้นเพิ่งได้รับการอนุมัติผ่านองค์การอาหารและยาในประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อวันที่ 7 มิถุนายน 2564 ให้ใช้สำหรับรักษาโรคอัลไซเมอร์เพื่อลดการสะสมของ beta-amyloid ในเนื้อสมอง (intraparenchymal) แต่อย่างไรก็ตามสำหรับในโรค CAA ยังพบว่าไม่มีพบข้อมูลงานวิจัยที่สนับสนุนถึงประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยาดังกล่าวแต่อย่างใด โดยความคิดเห็นจาก International CAA Association เห็นว่าไม่ควรนำมาใช้เป็นตัวควบคุมโรค (disease modification) ไม่ว่าจะเป็น sporadic หรือ hereditary CAA นอกจากนี้ทางองค์กรยังไม่สนับสนุนให้นำยา aducanumab ไปรักษานอกข้อบ่งใช้ (off-label use) เป็นอย่างยิ่ง ยกเว้นแต่ว่าเป็นการใช้ในรูปแบบของงานวิจัยเท่านั้น⁴⁷

สำหรับการให้ยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent) ให้ระมัดระวังมากขึ้น ในผู้ป่วยที่มี CMBs จำนวนมากกว่า 10 เนื่องจากมีความเสี่ยงเกิดภาวะเลือดออกและการที่ผลการรักษาไม่ดี (poor functional outcome) หลังการให้ยาละลายลิ่มเลือดได้ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่ได้เป็นข้อห้ามในการให้ยา thrombolytic agent แต่อย่างใด⁴⁴

สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรค CAA ที่ได้รับการวินิจฉัยระดับ possible หรือ probable ที่มาด้วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (acute ischemic stroke) และมีการตีบตันของหลอดเลือดขนาดใหญ่ (large vessel occlusion) จากการวิเคราะห์ข้อมูลย่อยในของ German Stroke Registry Endovascular Treatment (GSR-ET) trial พบว่าหากได้รับการรักษาแบบหัตถการใส่สายสวนหลอดเลือด (endovascular treatment) อาจจะร่วมกับการให้ยาละลายลิ่มเลือด (thrombolysis) ผู้ป่วยโรค CAA จะได้ประโยชน์จากการรักษามากกว่าการไม่ได้รับรักษา ถึงแม้ว่าผลการรักษาในระยะยาวจะไม่ได้ดีเท่ากับกลุ่มที่ไม่ได้เป็น CAA ในแง่ของ functional outcome ที่ 90 วันหลังการรักษา⁴⁸

สถานการณ์ปัจจุบันแนวทางการศึกษาในอนาคต และช่องว่างของความรู้ (current situation future direction and gap of knowledge)

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าข้อมูลทางวิชาการเกี่ยวกับโรค CAA ในประเทศไทยนั้นยังมีน้อยมาก เนื่องจากเป็นโรคที่ยังไม่ค่อยเป็นที่รู้จักกันดีนักในวงกว้าง แม้แต่ในกลุ่มอายุรแพทย์ระบบประสาทเองก็ตาม ประกอบกับเกณฑ์การวินิจฉัยโรคส่วนใหญ่ต้องอาศัยภาพการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าชนิดไวต่อเลือดซึ่งอาจจะไม่ได้มีการทำอย่างแพร่หลายในอดีต นอกจากนี้การส่งผลพยาธิวิทยาในผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกในสมองก็ไม่ได้ทำกันโดยทั่วไป จึงทำให้อัตราการวินิจฉัยโรค CAA ในประเทศไทยนั้นอาจจะน้อยกว่าความเป็นจริง

ทางผู้นิพนธ์มีความเห็นว่า ควรมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับโรค CAA ทั้งในรูปแบบการศึกษาทางคลินิกโดยศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะบกพร่อง

ทางพุฒิปัญญาหรือภาวะเลือดออกในสมอง และในรูปแบบการศึกษาผลพยาธิวิทยาของผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในสมองให้มากขึ้น เพื่อให้เข้าใจภาวะของโรคในระดับประเทศและเข้าใจลักษณะของผู้ป่วยโรค CAA ในประเทศไทยมากขึ้น อันนำไปสู่การดูแลรักษาผู้ป่วยโรค CAA อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

สำหรับความรู้เกี่ยวกับโรค CAA ที่ยังขาดข้อมูลค่อนข้างมาก คือ แนวทางการรักษาของโรค CAA ในแง่ของการให้ยา antiplatelet, anticoagulant, thrombolytic agent และ mechanical thrombectomy รวมไปถึงการพัฒนาเพื่อชะลอตัวโรคไม่ให้เลวลง โดยผู้นิพนธ์เสนอว่าควรจะทำการศึกษาทั้งในประเทศไทยและในระดับความร่วมมือกับนานาชาติเพิ่มขึ้น เนื่องจากผู้ป่วยไทยอาจจะมีแตกต่างจากผู้ป่วยในต่างประเทศได้

บทสรุป

โรค CAA เป็นโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก (small vessel disease) ชนิดหนึ่งที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุทั่วโลก เป็นเหตุที่มีโอกาสนำไปสู่ความพิการหรือการเสียชีวิตได้โดยผู้ป่วยอาจจะมาพบแพทย์ด้วยอาการของภาวะเลือดออกในสมอง (spontaneous lobar ICH) ภาวะการถดถอยของพุฒิปัญญา (cognitive decline) หรืออาการผิดปกติของระบบประสาทแบบชั่วคราว (TFNE หรือ amyloid spell) การวินิจฉัยด้วยเกณฑ์มาตรฐาน modified Boston's criteria v1.5 จะอาศัยข้อมูลจากภาพการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าชนิดไวต่อเลือด (blood sensitive MRI sequence) ได้แก่ T2*GRE หรือ SWI แล้วพบรอยโรคที่เกี่ยวข้องกับภาวะเลือดออกที่เป็น imaging biomarkers ได้แก่ ICH หรือ CMBs บริเวณ cortical-subcortical area และ cSS เป็นสำคัญ และการส่งตรวจทางพยาธิวิทยาอาจจะช่วยในการวินิจฉัยโรคแม่นยำมากยิ่งขึ้น ถึงแม้ว่าปัจจุบันจะยังไม่มีการรักษาที่จำเพาะต่อโรค แต่การวินิจฉัยโรคและการป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เหมาะสมโดยเฉพาะการหลีกเลี่ยงยาที่จะทำให้เลือดออกซ้ำและการควบคุมความดันโลหิตจะทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นได้

เอกสารอ้างอิง

1. Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral Amyloid Angiopathy in the Elderly. *Ann Neurol*. 2011 Dec;70(6):871-80.
2. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Feb;83(2):124-37.
3. Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, Ayata C, Bacskai BJ, Frosch MP, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain J Neurol*. 2017 Jul 1;140(7):1829-50.
4. Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Shoamanesh A, Oliveira-Filho J, Frosch M, Vashkevich A, et al. Cerebral amyloid angiopathy with and without hemorrhage. *Neurology*. 2015 Mar 24;84(12):1206-12.
5. Charidimou A, Zonneveld HI, Shams S, Kantarci K, Shoamanesh A, Hilal S, et al. APOE and cortical superficial siderosis in CAA: Meta-analysis and potential mechanisms. *Neurology*. 2019 Jul 23;93(4):e358-71.
6. Charidimou A, Frosch MP, Salman RA-S, Baron J-C, Cordonnier C, Hernandez-Guillamon M, et al. Advancing diagnostic criteria for sporadic cerebral amyloid angiopathy: Study protocol for a multicenter MRI-pathology validation of Boston criteria v2.0. *Int J Stroke*. 2019 Dec 1;14(9):956-71.
7. Greenberg SM, Vonsattel JP. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy. Sensitivity and specificity of cortical biopsy. *Stroke*. 1997 Jul;28(7):1418-22.
8. Keage HAD, Carare RO, Friedland RP, Ince PG, Love S, Nicoll JA, et al. Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: a systematic review. *BMC Neurol*. 2009 Jan 13;9:3.
9. Xuereb JH, Brayne C, Dufouil C, Gertz H, Wischik C, Harrington C, et al. Neuropathological Findings in the Very Old: Results from the First 101 Brains of a Population-based Longitudinal Study of Dementing Disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;903(1):490-6.
10. Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet Lond Engl*. 2001 Jan 20;357(9251):169-75.
11. Pfeifer LA, White LR, Ross GW, Petrovitch H, Launer LJ. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive function: the HAAS autopsy study. *Neurology*. 2002 Jun 11;58(11):1629-34.
12. Tanskanen M, Lindsberg PJ, Tienari PJ, Polvikoski T, Sulkava R, Verkkoniemi A, et al. Cerebral amyloid angiopathy in a 95+ cohort: complement activation and apolipoprotein E (ApoE) genotype. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2005 Dec;31(6):589-99.
13. Boyle PA, Yu L, Wilson RS, Leurgans SE, Schneider JA, Bennett DA. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age. *Ann Neurol*. 2018;83(1):74-83.

14. Chen Y-W, Lee M-J, Smith EE. Cerebral amyloid angiopathy in East and West. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2010 Oct;5(5):403–11.
15. Doden T, Sato H, Sasahara E, Murata T, Yako T, Kitazawa K, et al. Clinico-Radiological Characteristics and Pathological Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2016 Jul;25(7):1736–45.
16. Sakai K, Ueda M, Fukushima W, Tamaoka A, Shoji M, Ando Y, et al. Nationwide survey on cerebral amyloid angiopathy in Japan. *Eur J Neurol.* 2019;26(12):1487–93.
17. Jäkel L, De Kort AM, Klijn CJM, Schreuder FHBM, Verbeek MM. Prevalence of cerebral amyloid angiopathy: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2021 May 31.
18. Greenberg Steven M., Charidimou Andreas. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke.* 2018 Feb 1;49(2):491–7.
19. Charidimou A, Boulouis G, Frosch M, Baron J-C, Pasi M, van Buchem MA, et al. Abstract 36: The Boston Criteria V2.0 for Cerebral Amyloid Angiopathy: Updated Criteria and Multicenter MRI-Neuropathology Validation. *Stroke.* 2021 Mar 1;52(Suppl_1):A36–A36.
20. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, Humphreys C, McCarron MO, White PM, et al. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol.* 2018 Mar 1;17(3):232–40.
21. Schwarz G, Banerjee G, Hostettler IC, Ambler G, Seiffge DJ, Ozkan H, et al. MRI and CT imaging biomarkers of cerebral amyloid angiopathy in lobar intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2022 Jan 7;17474930211062478.
22. Charidimou A, Imaizumi T, Moulin S, Biffi A, Samarasekera N, Yakushiji Y, et al. Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: A meta-analysis. *Neurology.* 2017 Aug 22;89(8):820–9.
23. Gurol ME. Nonpharmacological Management of Atrial Fibrillation in Patients at High Intracranial Hemorrhage Risk. *Stroke.* 2018 Jan;49(1):247–54.
24. Cannistraro RJ, Meschia JF. The Clinical Dilemma of Anticoagulation Use in Patients with Cerebral Amyloid Angiopathy and Atrial Fibrillation. *Curr Cardiol Rep.* 2018 Sep 12;20(11):106.
25. Smith EE. Cerebral amyloid angiopathy as a cause of neurodegeneration. *J Neurochem.* 2018 Mar;144(5):651–8.
26. Xiong L, Charidimou A, Pasi M, Boulouis G, Pongpitakmetha T, Schirmer MD, et al. Predictors for Late Post-Intracerebral Hemorrhage Dementia in Patients with Probable Cerebral Amyloid Angiopathy. *J Alzheimers Dis JAD.* 2019;71(2):435–42.
27. Xiong L, Boulouis G, Charidimou A, Roongpiboonsopit D, Jessel MJ, Pasi M, et al. Dementia incidence and predictors in cerebral amyloid angiopathy patients without intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018 Feb;38(2):241–9.

28. Boyle PA, Yu L, Nag S, Leurgans S, Wilson RS, Bennett DA, et al. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons. *Neurology*. 2015 Dec 1;85(22):1930–6.
29. Pasi M, Pongpitakmetha T, Charidimou A, Singh SD, Tsai H-H, Xiong L, et al. Cerebellar Microbleed Distribution Patterns and Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*. 2019;50(7):1727–33.
30. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010 Apr 27;74(17):1346–50.
31. Pongpitakmetha T, Fotiadis P, Pasi M, Boulouis G, Xiong L, Warren AD, et al. Cortical superficial siderosis progression in cerebral amyloid angiopathy: Prospective MRI study. *Neurology*. 2020 Apr 28;94(17):e1853–65.
32. Charidimou A, Boulouis G, Xiong L, Pasi M, Roongpiboonsopit D, Ayres A, et al. Cortical Superficial Siderosis Evolution. *Stroke*. 2019 Apr;50(4):954–62.
33. Koemans EA, Voigt S, Rasing I, van Harten TW, Jolink WMT, Schreuder FHBM, et al. Cerebellar Superficial Siderosis in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*. 2022 Feb 1;53(2):552–7.
34. Charidimou A, Boulouis G, Haley K, Auriel E, van Etten ES, Fotiadis P, et al. White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology*. 2016 Feb 9;86(6):505–11.
35. Thanprasertsuk S, Martinez-Ramirez S, Pontes-Neto OM, Ni J, Ayres A, Reed A, et al. Posterior white matter disease distribution as a predictor of amyloid angiopathy. *Neurology*. 2014 Aug 26;83(9):794–800.
36. van Veluw SJ, Biessels GJ, Luijten PR, Zwanenburg JJM. Assessing Cortical Cerebral Microinfarcts on High Resolution MR Images. *J Vis Exp JoVE*. 2015 Nov 20;(105).
37. Xiong L, van Veluw SJ, Bounemia N, Charidimou A, Pasi M, Boulouis G, et al. Cerebral Cortical Microinfarcts on Magnetic Resonance Imaging and Their Association With Cognition in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*. 2018 Oct 1;49(10):2330–6.
38. Arima H, Tzourio C, Anderson C, Woodward M, Bousser M-G, MacMahon S, et al. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke*. 2010 Feb;41(2):394–6.
39. Weber SA, Patel RK, Lutsep HL. Cerebral amyloid angiopathy: diagnosis and potential therapies. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(6):503–13.
40. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, Gilson A, Busl K, Rost N, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010 Aug 24;75(8):693–8.
41. Salman RA-S, Dennis MS, Sandercock P a. G, Sudlow CLM, Wardlaw JM, Whiteley WN, et al. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *The Lancet*. 2019 Jun 29;393(10191):2613–23.

42. Al-Shahi Salman R, Dennis MS, Sandercock PAG, Sudlow CLM, Wardlaw JM, Whiteley WN, et al. Effects of Antiplatelet Therapy After Stroke Caused by Intracerebral Hemorrhage: Extended Follow-up of the RESTART Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2021 Oct 1;78(10):1179–86.
43. Kelly J. New horizons: managing antithrombotic dilemmas in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Age Ageing.* 2021 Feb 26;50(2):347–55.
44. Schrag M, Kirshner H. Management of Intracerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 21;75(15):1819–31.
45. DeSimone CV, Graff-Radford J, El-Harasis MA, Rabinstein AA, Asirvatham SJ, Holmes DR. Cerebral amyloid angiopathy and implications for atrial fibrillation management. *The Lancet.* 2017 Jul;390(10089):9–11.
46. Greenberg SM, Cordonnier C, Schneider JA, Smith EE, Buchem MA van, Veluw SJ van, et al. Off-label use of aducanumab for cerebral amyloid angiopathy. *Lancet Neurol.* 2021 Aug 1;20(8):596–7.
47. Weller JM, Enkirsch SJ, Bogs C, Braemswig TB, Deb-Chatterji M, Keil F, et al. Endovascular Treatment for Acute Stroke in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke.* 2021 Oct 1;52(10):e581–5.
48. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013 Aug;12(8):822–38.
49. Charidimou A, Schmitt A, Wilson D, Yakushiji Y, Gregoire SM, Fox Z, et al. The Cerebral Haemorrhage Anatomical Rating Instrument (CHARTS): Development and assessment of reliability. *J Neurol Sci.* 2017 Jan 15;372:178–83.
50. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol.* 2009 Feb;8(2):165–74.
51. Gregoire SM, Chaudhary UJ, Brown MM, Yousry TA, Kallis C, Jäger HR, et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology.* 2009 Nov 24;73(21):1759–66.
52. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, Opherk C, Akoudad S, Baron J-C, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain J Neurol.* 2015 Aug;138(Pt 8):2126–39.
53. Charidimou A, Jäger RH, Fox Z, Peeters A, Vandermeeren Y, Laloux P, et al. Prevalence and mechanisms of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2013 Aug 13;81(7):626–32.
54. 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. *Neurology.* 2017 Nov 21;89(21):2128–35.
55. Charidimou A, Jaunmuktane Z, Baron J-C, Burnell M, Varlet P, Peeters A, et al. White matter perivascular spaces: an MRI marker in pathology-proven cerebral amyloid angiopathy? *Neurology.* 2014 Jan 7;82(1):57–62.

56. MacLullich AMJ, Wardlaw JM, Ferguson KJ, Starr JM, Seckl JR, Deary IJ. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Nov;75(11):1519–23.
57. Doubal FN, MacLullich AMJ, Ferguson KJ, Dennis MS, Wardlaw JM. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2010 Mar;41(3):450–4.
58. Zhu Y-C, Tzourio C, Soumaré A, Mazoyer B, Dufouil C, Chabriat H. Severity of dilated Virchow–Robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI markers of small vessel disease: a population-based study. *Stroke*. 2010 Nov;41(11):2483–90.
59. Martinez-Ramirez S, Pontes-Neto OM, Dumas AP, Auriel E, Halpin A, Quimby M, et al. Topography of dilated perivascular spaces in subjects from a memory clinic cohort. *Neurology*. 2013 Apr 23;80(17):1551–6.
60. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer’s dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Aug;149(2):351–6.
61. Zhu Y-C, Chabriat H, Godin O, Dufouil C, Rosand J, Greenberg SM, et al. Distribution of white matter hyperintensity in cerebral hemorrhage and healthy aging. *J Neurol*. 2012 Mar;259(3):530–6.