

Kliniczne znaczenie poszerzonych przestrzeni okołonaczyniowych Virchowa-Robina

Mieszko Zagrajek¹, Joanna Bładowska²

¹Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

²Katedra Radiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii

STRESZCZENIE

Przestrzenie okołonaczyniowe Virchowa-Robina są wypełnionymi płynem wypustkami przestrzeni podpajęczynówkowej wpuklającymi się do miąższu mózgu i należą do prawidłowego obrazu mózgowia. Są one najczęściej klinicznie bezobjawowe, a ich liczba oraz rozmiary zwiększają się z wiekiem. Występowanie poszerzonych przestrzeni okołonaczyniowych jest zjawiskiem patologicznym, mieszczącym się w klinicznym spektrum objawów choroby małych naczyń mózgowych. Pojawiają się one w przebiegu wielu schorzeń, zwłaszcza o etiologii naczyniowej, zapalnej oraz metabolicznej i mogą sprawić trudności w radiologicznej diagnostyce różnicowej.

Polski Przegląd Neurologiczny 2015; 11 (1): 7–11

Słowa kluczowe: przestrzenie okołonaczyniowe Virchowa-Robina, układ limfatyczny mózgowia, choroba małych naczyń mózgowych

Wprowadzenie

Przestrzenie okołonaczyniowe Virchowa-Robina (VRs, *Virchow-Robin spaces*) stanowią prawidłową strukturę anatomiczną. Są to wypełnione płynem wypustki jamy podpajęczynówkowej, które wpuklają się do miąższu mózgu wraz z wni-

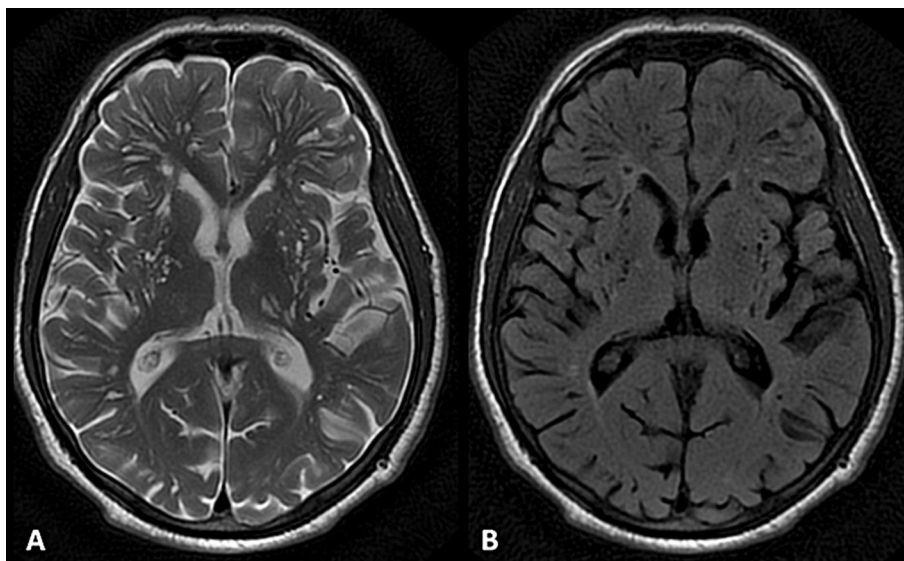
kającymi do nich tętniczkami i opuszczającymi je małymi naczyniami żylnymi. Otaczają one ściany małych tętnic, tętniczek oraz żył. Z jednej strony VRs są ograniczone przez przydatkę naczyniową, a z drugiej przez oponę mięką mózgu. Jako pierwszy przestrzenie okołonaczyniowe zaobserwował Durand Fardel w 1843 roku [1]. Pierwszego dokładnego opisu anatomopatologicznego przestrzeni okołonaczyniowych dokonał niemiecki patolog Rudolf Virchow w 1851 roku [2], a następnie francuski anatom, Charles-Philippe Robin, w 1859 roku potwierdził odkrycie Virchowa, uznając przestrzenie okołonaczyniowe za prawidłową strukturę anatomiczną [3].

Obraz anatomiczny

W badaniach z użyciem mikroskopii elektronicznej wykazano, że przestrzenie okołonaczyniowe nie komunikują się bezpośrednio z płynem mózgowo-rdzeniowym, który jest w nich obecny jedynie na krótkim odcinku bezpośrednio po wnikięciu tętniczki do mózgowia, a następnie są oddzielone od przestrzeni podpajęczynówkowej oponą mięką powierzchni mózgu [4]. Tętniczki znajdujące się w korze mózgu są otoczone pojedynczą osłonką opony miękkiej, natomiast tętniczki okolicy jąder podstawy mózgu mają otoczkę dwuwarstwową. Małe naczynia żyłne, zarówno w obrębie kory, jak i jąder podstawy mózgu, takich osłonek nie mają i znajdują się w przestrzeni podoponowej [4–6]. Przestrzenie okołonaczyniowe Virchowa-Robina zawierają płyn śródmiąższowy o nieco niższej intensywności sygnału od płynu mózgowo-rdzeniowego, co zostało uwidocznione w ilościowym

Adres do korespondencji:

dr n. med. Mieszko Zagrajek
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
im. J. Mikulicza-Radeckiego
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
e-mail: mieszkomz@wp.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2015, tom 11, 1, 7–11
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp. k.
Copyright © 2015 Via Medica



Rycina 1A, B. Badanie rezonansu magnetycznego, obraz T2-zależny, przekrój osiowy (A) oraz obraz FLAIR, przekrój osiowy (B). W istocie białej obu półkul oraz w obszarze jąder podstawy, a także w lewym wzgórzu są widoczne liczne poszerzone przestrzenie okołonaczyniowe, które wykazują wysoki sygnał w obrazach T2-zależnych (A) oraz niski sygnał w sekwencji FLAIR (B)

badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) głowy (*quantitative MR*) [7, 8]. Najbardziej typowymi tętniczkami, wokół których najczęściej tworzą się VRs, są długie przesywające tętniczki soczewkowo-prążkowiowe (*aa. lenticulo-striatae*) [8, 9].

Obraz radiologiczny i lokalizacja przestrzeni okołonaczyniowych

Przestrzenie Virchowa-Robina mają najczęściej kształt okrągły lub owalny, rzadziej podłużny. Większość z nich ma średnicę mniejszą niż 2 mm, jednak fizjologicznie mogą osiągać nawet średnicę do 5 mm. Występują najczęściej obustronnie, są zwykle rozmieszczone symetrycznie, mają regularne obrysy. W badaniach neuroobrazowych — z wyboru w badaniu MRI głowy — charakteryzują się identyczną intensywnością sygnału jak płyn mózgowo-rdzeniowy we wszystkich sekwencjach (są hipointensywne w obrazach T1-zależnych i FLAIR oraz hiperintensywne w obrazach T2-zależnych) (ryc. 1), brakiem wzmocnienia po podaniu środka kontrastowego, nie wykazują restrykcji dyfuzji w badaniu dyfuzyjnym MR (DWI MR, *diffusion weighted imaging MR*), nie wywierają efektu „masy”, a otaczający je miąższ mózgu cechuje się prawidłową intensywnością sygnału [6–8, 10].

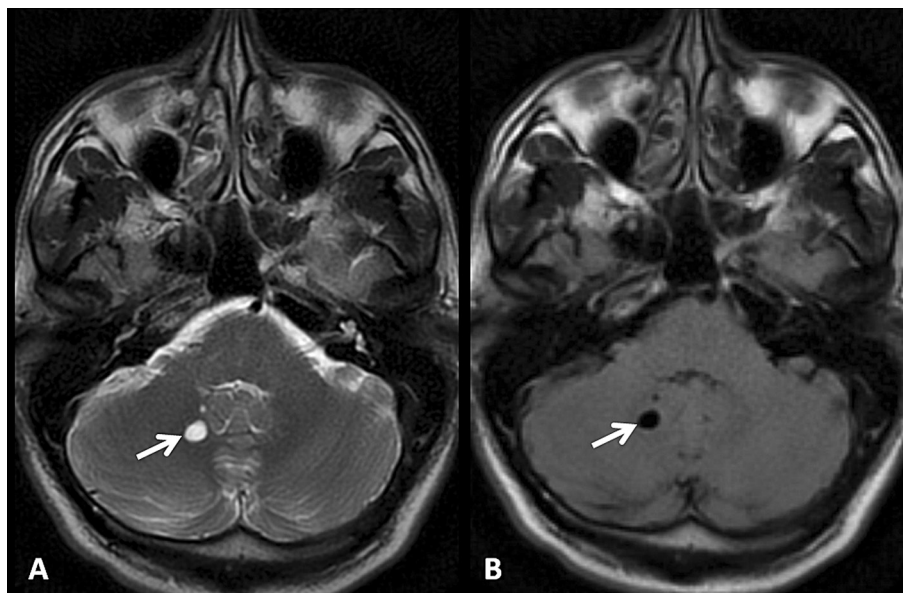
Przestrzenie okołonaczyniowe najczęściej lokalizują się w obszarze jąder podstawy mózgu, w okolicy spoidła przedniego, we wzgórzu, śródmózgowiu, móżdżku (ryc. 2), korze wyspy,

hipokampie oraz wzdłuż drogi wzrokowej [8, 9]. Zależnie od lokalizacji VRs można podzielić na trzy główne typy:

- typ I — umiejscowione wokół tętniczek soczewkowo-prążkowiowych, wnikaące do obszaru jąder podstawy mózgu po przejściu przez istotę dziurkowaną przednią (*anterior perforated substance*);
- typ II — przebiegające wzdłuż przesywających tętniczek rdzeniastych opuszczających korę mózgu i wnikaących do istoty białej;
- typ III — zlokalizowane w śródmózgowiu, głównie w jego dolnej części sąsiadującej z mostem, zwłaszcza wokół tętniczek wzgórkowych i blaszki czworacznej [6, 10].

Rola przestrzeni Virchowa-Robina

Przestrzenie okołonaczyniowe odpowiadają za regulację przepływu płynu zewnątrzkomórkowego w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN); stanowią drogę drenażu płynu śródmiąższowego z komórek nerwowych mózgowia do układu limfatycznego, zwłaszcza do głęboko położonych węzłów chłonnych szyjnych [8, 11]. Znaczenie immunologiczne VRs odkrył Wilhelm His w 1865 roku, uznając je za przestrzenie limfatyczne mózgowia [12]. Przestrzenie okołonaczyniowe stanowią obszar aktywności licznych neuropeptydów, hormonów i cytokin, przyczyniają się do utrzymania immunologicznej homeostazy w OUN. Zawarte w nich wazoaktywne neuropeptydy



Rycina 2A, B. Badanie rezonansu magnetycznego, obraz T2-zależny, przekrój osiowy (A) oraz obraz FLAIR, przekrój osiowy (B). W prawej półkuli mózdzku widać dużą pojedynczą przestrzeń okołonaczyniową (strzałka) o wielkości 0,7 cm, która jest hiperintensywna w obrazie T2-zależnym (A) i hipointensywna w sekwencji FLAIR (B)

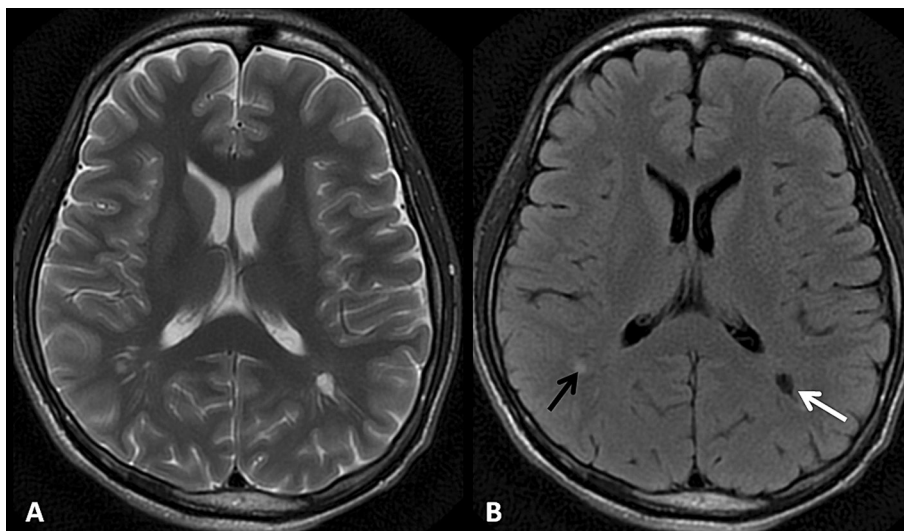
(VN, *vasoactive neuropeptides*) aktywują cyklazę adenylową odpowiadającą za syntezę cyklicznego adenozyńmonofosforanu (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*). Przestrzenie Virchowa-Robina są także mediatorami stanu zapalnego podczas aktywacji mikrogleju i spełniają rolę neuroprotekcijną [13]. Komórki opony miękkiej otaczające przestrzenie okołonaczyniowe dodatkowo chronią mózg przed szkodliwym działaniem egzogennych katecholamin [4]. Przestrzenie okołonaczyniowe Virchowa-Robina stanowią integralną część bariery krew–mózg (BBB, *blood–brain barrier*), przyczyniając się do zachowania jej szczelności. Zawierają liczne perycyty, zwane komórkami *Mato FGP* (*fluorescent granular perithelial cells*), będące bogatymi w enzymy hydrolityczne i receptory „wymiatające” makrofagami okołonaczyniowymi [14]. Ponadto VRs odgrywają rolę w mobilizacji leukocytów wzdłuż BBB [14]. Liczba poszerzonych VRs wyraźnie koreluje ze stopniem uszkodzenia BBB w obrębie istoty białej mózgu [15].

Poszerzone przestrzenie Virchowa-Robina

Poszerzone przestrzenie okołonaczyniowe początkowo często pojawiają się wokół tętniczek przeszywających w obrębie istoty dziurkowanej przedniej. Mogą być także widoczne wokół spoidła przedniego mózgu nawet u młodych osób. Są także wczesnym zjawiskiem związanym z procesem starzenia się mózgu [16].

Poszerzone przestrzenie Virchowa-Robina — obok udarów lakunarnych, leukoarajozy, samoistnych mikrokrwawień mózgowych (CMBs, *cerebral microbleeds*) oraz „niemych” udarów mózgu (SBI, *silent brain infarcts*) — należą do klinicznego spektrum choroby małych naczyń mózgowych (CVSD, *cerebral small vessel disease*) [17, 18]. Poszerzone VRs uznaje się za biologiczny marker CVSD. Stopień poszerzenia VRs koreluje z nasileniem CVSD [17].

Częstość występowania i wielkość przestrzeni okołonaczyniowych wyraźnie się zwiększają z wiekiem [8, 16]. Poszerzone przestrzenie Virchowa-Robina wykazują ponadto związek z nadciśnieniem tętniczym, miażdżycą tętnic dogłowych i śródczaszkowych, postępującymi zaburzeniami funkcji poznawczych i otępieniem naczyniopochodnym, przebytym urazem głowy, chorobą Parkinsona, przewlekłym alkoholizmem oraz nasiloną CVSD pod postacią udarów lakunarnych i leukoarajozy [6, 8, 17, 19–23]. Według Zhu i wsp. [9] poszerzone przestrzenie okołonaczyniowe zlokalizowane w obszarze jąder podstawy mózgu występują znacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Poszerzone VRs występują częściej u chorych w początkowej fazie stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*). Uważa się, że mogą stanowić dodatkowy neuroradiologiczny marker pomocny w rozpoznawaniu SM odzwierciedlający wczesne procesy zapalne zachodzące



Rycina 3A, B. Badanie rezonansu magnetycznego, obraz T2-zależny, przekrój osiowy (A), obraz FLAIR, przekrój osiowy (B). W istocie białej obu okolic ciemieniowych widać poszerzone przestrzenie okołonaczyniowe. W prawej okolicy ciemieniowej dodatkowo jest obecne pojedyncze ognisko naczyniopochodne, które wykazuje wysoki sygnał w sekwencji FLAIR (czarna strzałka), w odróżnieniu od dużej przestrzeni okołonaczyniowej w lewej okolicy ciemieniowej, która jest hipointensywna w sekwencji FLAIR (biała strzałka) (B)

w tej chorobie [24]. Obecność licznych i poszerzonych VRs jest również typowa dla zespołu CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) — modelowego przykładu genetycznie uwarunkowanej CVSD, a także mukopolisacharydoz, mannozydozy, neurosarkoidozy, migreny i zaburzeń rozwojowych u dzieci, kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz idiopatycznego wodogłównia normotensyjnego [25–29].

Wśród licznych hipotez dotyczących powstawania poszerzonych VRs najczęściej są wymieniane zwiększona przepuszczalność ściany naczyniowej, zaburzenia funkcji śródbłonna naczyniowego, dysfunkcja BBB czy upośledzenie drenażu płynu śródmiąższowego, wtórne do zaburzeń krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego lub obliteracji dróg limfatycznych. W przeprowadzonych badaniach anatomopatologicznych w obrębie poszerzonych VRs stwierdzano cechy segmentalnego martwiczego zapalenia ścian tętniczek, okołonaczyniowe uszkodzenie mieliny, uszkodzenie przydanki naczyniowej, postępujące z wiekiem wydłużenie i zwiększenie stopnia skręcenia tętniczek, okołonaczyniowe odkładanie się depozytów beta-amyloidu, zanik otaczającego miększu mózgu z tworzeniem się sieci kanalików wypełnionych płynem zewnątrzkomórkowym oraz wtórną głożę i włóknienie [5, 6, 8, 16, 30, 31].

Poszerzone przestrzenie Virchowa-Robina wymagają różnicowania z małymi udarami laku-

narnymi (zwłaszcza typ I dVr), przewlekłymi ogniskami naczyniopochodnymi (ryc. 3), pęcherzykową okołokomorową leukomalacją (typową dla wcześniaków z encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwienną), wczesną fazą SM (typ II dVr), kryptokokożą, mukopolisacharydozami, nowotworami pęcherzykowymi, neurocysticerkożą oraz torbielami pajęczynówki i neuroepitelialnymi [6, 8, 10, 24, 27, 28, 32].

Znaczne poszerzenie przestrzeni Virchowa-Robina

Odrębny problem kliniczny stanowią znacznie poszerzone przestrzenie Virchowa-Robina (*gigant/tunefactive VRs*). Przyjmują one dziwaczne, często pęcherzykowate konfiguracje, zwykle sąsiadują z układem komorowym lub przestrzenią podpajęczynówkową i mogą wywierać efekt „masy” [6, 33, 34]. Najczęściej lokalizują się w okolicy śródmózgowiowo-wzgórzowej, gdzie mogą być przyczyną wodogłównia obturacyjnego (ucisk na komorę III/wodociąg mózgu) oraz w istocie białej mózgu, wywołując zmianę intensywności jej sygnału widoczną w badaniu MRI głowy [34, 35]. Klinicznie mogą objawiać się bólami głowy, połowicznymi tikami twarzy, napadowymi omdleniami i drgawkami, zaburzeniami pamięci świeżej i postępującym zespołem otępiennym, niezbornością kończyn, makrocefalią oraz zaburzeniami rozwojowymi u dzieci. Ekstremalnie poszerzone przestrzenie okołonaczyniowe najczęściej wyma-

gają różnicowania z torbielowatymi zmianami nowotworowymi [6, 8, 36].

Podsumowanie

Przestrzenie Virchowa-Robina należą do prawidłowego obrazu mózgowia. Poszerzone przestrzenie okołonaczyniowe są zjawiskiem nieprawidłowym, mieszczącym się w klinicznym spektrum CVSD, świadcząc o nasileniu procesu. Najczęściej przebiegają bezobjawowo, a ich liczba i wielkość zwiększają się z wiekiem. Poszerzone VRs towarzyszą schorzeniom przede wszystkim o etiologii naczyniowej, zapalnej oraz metabolicznej i mogą sprawiać trudności w diagnostyce różnicowej.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnego konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Durand-Fardel M. *Traite du ramollissement du cerveau*. Balliere, Paris 1843.
- Virchow R. Ueber die Erweiterung kleinerer Gefaesse. *Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.* 1851; 3: 427–462.
- Robin C. Recherches sur quelques particularites de la structure des capillaires de l'encephale. *J. Physiol. Homme Animaux* 1859; 2: 537–548.
- Zhang E.T., Inman C.B., Weller R.O. Interrelationship of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J. Anat.* 1990; 170: 111–123.
- Pollock H., Hutchings M., Weller R.O., Zhang E.T. Perivascular spaces in the basal ganglia of the human brain: their relationship to lacunes. *J. Anat.* 1997; 191: 337–346.
- Kwee R.M., Kwee T.C. Virchow-Robin spaces at MR imaging. *Radiographics* 2007; 27: 1071–1086.
- Ozturk M.H., Aydingoz U. Comparison of MR signal intensities of cerebral perivascular (Virchow-Robin) and subarachnoid spaces. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2002; 26: 902–904.
- Groeschel S., Chong W.K., Surtees R., Hanefeld F. Virchow-Robin spaces on magnetic resonance images: normative data, their dilatation, and a review of the literature. *Neuroradiology* 2006; 48: 745–754.
- Zhu Y.C., Dufouil C., Mazoyer B. i wsp. Frequency and location of dilated Virchow-Robin spaces in elderly people: a population-based 3D MR imaging study. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2011; 32: 709–713.
- Jungreis C.A., Kanal E., Hirsch W.L., Martinez A.J., Moosy J. Normal perivascular spaces mimicking lacunar infarction: MR imaging. *Radiology* 1988; 169: 101–104.
- Cserr H.F., Harling-Berg C.J., Knopf P.M. Drainage of brain extracellular fluid into blood and deep cervical lymph and its immunological significance. *Brain Pathol.* 1992; 2: 269–276.
- His W. Ueber ein perivaskulaeres Kanalsystem in den nervoesen Central-Organen und ueber dessen Beziehungen zum Lymphsystem. *Z. Wiss. Zool.* 1865; 15: 127–141.
- Staines D.R., Brenu E.W., Marshall-Gradisnik S. Postulated role of vasoactive neuropeptide-related immunopathology of the blood brain barrier and Virchow-Robin spaces in the aetiology of neurological-related conditions. *Mediators Inflamm.* 2008; 2008: 792428.
- Bechmann I., Galea I., Perry V.H. What is the blood-brain barrier (not)? *Trends Immunol.* 2007; 28: 5–11.
- Wardlaw J.M., Doubal F., Armitage P. i wsp. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. *Ann. Neurol.* 2009; 65: 194–202.
- Barkhof F. Enlarged Virchow-Robin spaces: do they matter? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 1516–1517.
- Rouhl R.P.W., van Oostenbrugge R.J., Knottnerus I.L.H., Staals J.E.A., Lodder J. Virchow-Robin spaces relate to cerebral small vessel disease severity. *J. Neurol.* 2008; 255: 692–696.
- Gao T., Wang Y., Zhang Z. Silent cerebral microbleeds on susceptibility-weighted imaging of patients with ischemic stroke and leukoariosis. *Neurol. Res.* 2008; 30: 272–276.
- MacLulich A.M., Wardlaw J.M., Ferguson K.J. i wsp. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 1519–1523.
- Inglese M., Bomszyk E., Gonen O. i wsp. Dilated perivascular spaces: hallmarks of mild traumatic brain injury. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2005; 26: 719–724.
- Laitinen L.V., Chudy D., Tengvar M. i wsp. Dilated perivascular spaces in the putamen and pallidum in patients with Parkinson's disease scheduled for pallidotomy: a comparison between MRI findings and clinical symptoms and signs. *Mov. Disord.* 2000; 15: 1139–1144.
- Patankar T.F., Mitra D., Varma A. i wsp. Dilatation of the Virchow-Robin space is a sensitive indicator of cerebral microvascular disease: study in elderly patients with dementia. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2005; 26: 1512–1520.
- Miyakawa T., Hattori E., Shikai I., Shimoji A., Nagatoshi K. Histopathological changes of chronic alcoholism. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.* 1977; 731: 253–261.
- Achiron A., Faibel M. Sandlike appearance of Virchow-Robin spaces in early multiple sclerosis: a novel neuroradiologic marker. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2002; 23: 376–380.
- Schnick S., Gahleitner A., Wober-Bingol C. i wsp. Virchow-Robin spaces in childhood migraine. *Neuroradiology* 1999; 41: 283–287.
- Cumurciuc R., Guichard J.P., Reizine D. i wsp. Dilatation of Virchow-Robin spaces in CADASIL. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 187–190.
- Miszkiel K.A., Hall-Craggs M.A., Miller R.F. i wsp. The spectrum of MRI findings in CNS cryptococcosis in AIDS. *Clin. Radiol.* 1996; 51: 842–850.
- Mirfakhraee M., Crofford M.J., Guinto F.C. Jr., Nauta H.J., Weedn V.W. Virchow-Robin space: a path of spread in neurosarcooidosis. *Radiology* 1986; 158: 715–720.
- Tarnaris A., Tamangani J., Fayege O. i wsp. Virchow-Robin spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a surrogate imaging marker for coexisting microvascular disease? *Acta Neurochir. Suppl.* 2012; 113: 33–37.
- Esiri M.M., Gay D. Immunological and neuropathological significance of the Virchow-Robin space. *J. Neurol. Sci.* 1990; 100: 3–8.
- Awad I.A., Johnson P.C., Spetzler R.F., Hodak J.A. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Post-mortem pathological correlations. *Stroke* 1986; 17: 1090–1097.
- Lee C., Dineen T.E., Brack M., Kirsch J.E., Runge V.M. The mucopolysaccharidoses: characterization by cranial MR imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1993; 14: 1285–1292.
- Cakirer S. MR imaging findings in tumefactive perivascular spaces. *Acta Radiol.* 2003; 44: 673–674.
- Salzman K.L., Osborn A.G., House P. i wsp. Giant tumefactive perivascular spaces. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2005; 26: 298–305.
- Kanamalla U.S., Calabro R., Jinkins J.R. Cavernous dilatation of mesencephalic Virchow-Robin spaces with obstructive hydrocephalus. *Neuroradiology* 2000; 42: 881–884.
- Demaerel P., Wilms G., Baert A.L., Van den Bergh V., Sainte T. Widening of Virchow-Robin spaces. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1996; 17: 800–801.