

Leukoarajoza jako jedna z postaci choroby małych naczyń mózgowych

Leukoaraiosis as a subtype of cerebral small-vessel disease

Mieszko Zagrajek

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Leukoarajoza (LA, *leukoaraiosis*) oznacza rozlane, obustronne zmiany istoty białej mózgu, zlokalizowane głównie okołokomorowo oraz głęboko podkorowo, wykrywane w badaniach neuroobrazowych. Leukoarajoza to częsta postać choroby małych naczyń mózgowych (CSVD, *cerebral small-vessel disease*), zaliczana do jej drugiego podtypu, wtórnego do rozlanej arteriopatii małych tętniczek przeszywających istoty białej mózgu, związanej z nadciśnieniem tętniczym. U podłoża LA leży przewlekły proces niedokrwienny oraz zaburzenia funkcji śródbłonna naczyńniowego, doprowadzające do zmniejszenia mózgowego przepływu krwi i zwiększonej przepuszczalności bariery krew–mózg. Chorobę małych naczyń mózgowych uznano za jeden z głównych problemów zdrowotnych osób w podeszłym wieku w krajach rozwiniętych; odpowiada za 20–30% wszystkich udarów mózgu i stanowi główną przyczynę otępienia naczyniopochodnego.

Udar Mózgu 2009; 11 (2): 58–65

Słowa kluczowe: leukoarajoza, choroba małych naczyń mózgowych, istota biała mózgu, neuropatologia, przewlekły proces niedokrwienny mózgu, zaburzenie funkcji śródbłonna

Abstract

Leukoaraiosis (LA) describes an abnormal appearance of cerebral white matter, especially located in the periventricular and deep subcortical areas, seen on neuroimaging. Leukoaraiosis represents the second subtype of cerebral small-vessel disease (CSVD), connected with diffuse arteriopathy of the perforating arteries and hypertension (diffuse-CSVD). In the pathogenesis of LA essential role plays chronic cerebral ischaemia and endothelial dysfunction together with reduced cerebral blood flow and increased blood–brain barrier permeability. Cerebral microangiopathies are currently recognized as a major burden of disease in elderly people in developed countries worldwide. CSVD is responsible for 20–30% of all strokes and is the most common cause of vascular subcortical dementia.

Interdisciplinary Problems of Stroke 2009; 11 (2): 58–65

Key words: leukoaraiosis, cerebral small-vessel disease, cerebral white matter, neuropathology, chronic cerebral ischaemia, endothelial dysfunction

Wstęp

Leukoarajoza (LA, *leukoaraiosis*) to opisowe pojęcie radiologiczne wprowadzone przez Hachinskigo i wsp. [1] w 1987 roku, do określenia obszarów o obniżonej gęstości istoty białej mózgu, zlokalizowanych zwłaszcza w okolicach okołokomorowych i podkorowych, widocznych w badaniach neuroobrazowych. To jedna z istotnych postaci choroby małych naczyń mózgowych (CSVD, *cerebral small-vessel disease*) [2, 3]. Wraz z postępującym procesem starzenia się społeczeństwa

CSVD budzi coraz większe zainteresowanie badaczy i klinicystów, ponieważ stanowi jeden z głównych problemów zdrowotnych osób w podeszłym wieku w krajach rozwiniętych na całym świecie [3].

Diagnostyka neuroobrazowa

Leukoarajoza uwidacznia się jako obustronnie rozlane lub wieloogniskowe zmiany istoty białej mózgu, słabo odgraniczone od otoczenia, zlokalizowane głównie w obszarze okołokomorowym i głęboko podkorowo. W tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) zmiany te są hipodensyjne, czyli ich gęstość jest obniżona w stosunku do gęstości prawidłowej istoty białej mózgu. W obrazie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) cechuje się podwyższeniem sygnału (hiperintensywnością) w obrazach T2-zależnych i w sekwencji inwersji i powrotu (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*) [2, 4]. Badanie

Adres do korespondencji:

lek. Mieszko Zagrajek
Katedra i Klinika Neurologii AM we Wrocławiu
Akademicki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego
ul. Borowska 213, 50–556 Wrocław
tel.: 71 734 31 00, faks: 71 734 31 09
e-mail: miemat@o2.pl
Praca wpłynęła do Redakcji: 14 stycznia 2010 r.
Zaakceptowano do druku: 26 stycznia 2010 r.

MRI jest bardziej czułe, ale mniej swoiste w wykrywaniu zmian patologicznych istoty białej niż obrazowanie za pomocą CT. Zmiany wykrywane w badaniu MRI są wczesne i często jeszcze „nie-mie” klinicznie, natomiast zmiany typu LA uwidocznione w CT świadczą o większym zaawansowaniu tego przewlekłego procesu chorobowego i nierzadko manifestują się objawami deficytu neurologicznego [2, 4, 5]. W czynnościowych badaniach za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) oraz tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) potwierdzono, że w obrębie zmienionej istoty białej mózgu o charakterze LA perfuzja jest wyraźnie obniżona [6, 7]. Coraz częściej, w celu dokładniejszego zobrazowania i oceny nasilenia LA, stosuje się najnowsze techniki MRI. W badaniu spektroskopii rezonansu magnetycznego (MRS, *magnetic resonance spectroscopy*) w zmienionych chorobowo obszarach istoty białej stwierdzono obniżenie stężenia N-acetyloasparagianinu (NAA) — ważnego metabolitu mózgowego, stanowiącego wskaźnik integralności oraz sprawności metabolicznej neuronów [8]. Techniki obrazowania tensora dyfuzji (DTI, *diffusion tensor imaging*) oraz transferu magnetyzacji MRI (MTI, *magnetization transfer imaging*) są zarówno bardziej czułe, jak i bardziej swoiste w obrazowaniu następstw CSVD niż klasyczny MRI. Pozwalają oceniać integralność dróg nerwowych istoty białej mózgu i śledzić dynamikę zmian w czasie, a wyniki tych badań istotnie korelują z nasileniem zaburzeń poznawczych i stopniem niepełnosprawności pacjentów [9, 10].

Epidemiologia

Występowanie LA bardzo wyraźnie wzrasta z wiekiem, a jej rozpowszechnienie jest największe po 60. roku życia [11]. Częstość LA w największych badaniach populacyjnych, poświęconych uszkodzeniu istoty białej mózgu, jest następująca: w badaniu *Cardiovascular Health Study* wynosiła 33% (osoby > 65. rż.) [12], w badaniu *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC) została oszacowana na 24,6% (osoby w wieku 55–72 lat) [13], zaś w badaniu *Rotterdam Study*, przeprowadzonym w populacji osób w wieku 65–84 lat, określono ją na 27% [14].

W poszczególnych grupach pacjentów rozpowszechnienie LA różni się bardzo znacząco. U młodych dorosłych (15–49 lat), u których wystąpił pierwszy w życiu udar niedokrwienny mózgu, częstość LA w badaniach neuroobrazowych przekracza 5% (badanie *Helsinki Young Stroke Registry*

w populacji obejmującej > 1000 osób) [15]. W grupie pacjentów w podeszłym wieku, którzy przeżyli przejściowy napad niedokrwienny (TIA, *transient ischaemic attack*) lub udar niedokrwienny mózgu, rozpowszechnienie LA szacuje się na około 50% [16]. Natomiast u starszych osób, z towarzyszącym zespołem otępiennym o charakterze neurozwyrodnieniowym, częstość LA osiąga nawet 70% [17].

Potwierdzono większe nasilenie LA u płci żeńskiej, zarówno w obszarze okołokomorowym, jak i podkorowym, szczególnie w obrębie płatów czołowych [11–14]. Fakt ten autorzy próbują tłumaczyć utratą ochronnego wpływu estrogenów na mózgowy przepływ krwi u kobiet po menopauzie i osłabieniem neuronalnych mechanizmów naprawczych [11].

Czynniki ryzyka

Najważniejszymi czynnikami ryzyka rozwoju LA są podeszły wiek oraz nadciśnienie tętnicze. Do innych czynników ryzyka należą: choroba niedokrwienna serca i przerost lewej komory serca, cukrzyca typu 2, palenie tytoniu, zaburzenia gospodarki lipidowej oraz przebyty udar mózgu [4, 14, 18–21]. Do rozwoju LA może się również przyczyniać współwystępowanie czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, określane mianem zespołu metabolicznego, oraz jego poszczególnych składowych występujących oddzielnie, spośród których najbardziej istotnymi są zespół nietolerancji glukozy oraz hipertriglicydemia [22]. W grupie młodych dorosłych, z pierwszym w życiu udarem niedokrwiennym mózgu, głównym czynnikiem ryzyka uszkodzenia istoty białej jest młodzieńcza cukrzyca typu 1 oraz przewlekła hiperglikemia [23]. Leukoarajoza występuje częściej u chorych ze zmniejszeniem tętnic szyjnych; w tej grupie, u pacjentów po zabiegu endarterektomii, zmiany istoty białej mogą mieć charakter częściowo odwracalny [24]. Migotanie przedsionków stanowi prawdopodobnie czynnik ryzyka rozwoju LA w obszarze okołokomorowym, nie wpływa natomiast na jej nasilenie w obszarze podkorowym [25]. Migrena u kobiet, zwłaszcza z aurą i częstymi napadami bólu głowy, może się przyczyniać do uszkodzenia istoty białej w głębokim obszarze podkorowym [26]. Potwierdzono także związek między rozwojem mikroangiopatii mózkowej a chorobą nerek, zwłaszcza gdy towarzyszy jej podwyższone stężenie cystatyny C (endogennego wskaźnika przesączania kłębuszkowego) oraz albuminuria [27]. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*) z towarzyszącą obniżoną sa-

turacją krwi tętniczej (SaO₂) wpływa na powstawanie LA, zwłaszcza zlokalizowanej okołokomorowo [28]. Uznany czynnikiem ryzyka rozwoju CSVD, zwłaszcza o typie LA, jest homocysteina. Mechanizm jej działania polega na toksycznym wpływie na komórki śródbłonna naczyniowego [29, 30]. Kontrowersyjny pozostaje wpływ spożywania alkoholu na uszkodzenie istoty białej mózgu o charakterze niedokrwiennym. Den Heijer i wsp. [31] wykazali, że umiarkowane spożywanie etanolu w niewielkich ilościach może wpływać ochronnie na postęp naczyniopochodnego uszkodzenia istoty białej, natomiast u abstynentów oraz u osób pijących co najmniej 4 drinki dziennie, w badaniach neuroobrazowych stwierdzili bardziej zaawansowaną LA. Spośród innych czynników, które mogą się przyczyniać do nasilenia CSVD, wymienia się również: nadmierną lepkość krwi, policytemię i trombocytozę, wzmożoną aktywność czynnika VII krzepnięcia i nadkrzepliwość krwi, obniżone stężenie endogennych antyoksydantów w surowicy, podwyższone stężenie białka NFL (*neurofilament light protein*) w płynie mózgowo-rdzeniowym, nasilone procesy apoptozy w obrębie istoty białej mózgu oraz hiperinsulinemię [14, 32–37].

Predyspozycja genetyczna

Wyraźne międzyosobnicze różnice w stopniu nasilenia zmian naczyniopochodnych istoty białej mogą być uwarunkowane genetycznie. Dziedziczność zmian o charakterze LA może sięgać od 55 do nawet 71% [38, 39]. Niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru lakunarnego związanego z CSVD, zwłaszcza u osób w młodszym wieku, jest rodzinne występowanie udaru [40]. Spośród genów o potencjalnym działaniu przyczyniającym się do powstania oraz progresji uszkodzenia istoty białej mózgu wymienia się: polimorfizm typu insercja–delecja genu enzymu konwertującego angiotensynę (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), z istotnym wzrostem stężenia enzymu w surowicy, polimorfizm promotora 20C genu angiotensynogenu (AGT), warianty genetyczne receptora typu I dla angiotensyny II czy śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*) [41, 42]. Patogeneza CSVD może się także wiązać z genami endotelin o działaniu obkurczającym naczynia mózgowe (ETs, *vasoconstrictive endothelins*) — polimorfizmem w genie *ET1* i receptorach, wariantem genetycznym reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR, *methylene tetrahydrofolate reductase*), odpowiedzialnym za wzrost stężenia homocysteiny, oraz genem paraoksonazy — enzymu hydrolizującego homocy-

steinę, chroniącego organizm przed szkodliwym działaniem jej nadmiaru [38, 41, 42]. Do narastania LA przyczynia się uszkodzenie istotnych dla funkcjonowania szkieletu komórkowego kinezyn białkowych, które w warunkach przewlekłego niedokrwienia i niedotlenienia powodują zaburzenia elektrolitowe w komórkach glejowych. Polimorfizm pojedynczego nukleotydu lekkiego łańcucha białkowej kinezyny KNS2 może prawie 8-krotnie zwiększyć podatność na rozwój LA u osób palących tytoń, które chorują na nadciśnienie tętnicze [43]. W patogenezie CSVD istotną rolę może odgrywać także polimorfizm genu apolipoproteiny E (ApoE) — zwłaszcza genotyp epsilon 2/epsilon 3 oraz nosicielstwo allelu epsilon 4 ApoE, zwiększające stopień nasilenia LA [44, 45].

Spektrum kliniczne choroby małych naczyń mózgowych

Wyróżnia się dwa główne podtypy CSVD. Pierwszy to izolowany udar lakunarny. Charakteryzuje się obecnością pojedynczego lub kilku ognisk lakunarnych, powstałych najczęściej w wyniku mikrozatorów tętniczek przeszywających w ich odcinkach proksymalnych. Podtyp drugi, określane jako niedokrwienna LA, cechuje się obecnością mnogich, rozsianych drobnych ognisk lakunarnych oraz rozlanego uszkodzenia istoty białej mózgu. Powstaje w wyniku przewlekłego niedokrwienia, wtórnie do rozlanej arteriopatii związanej z nadciśnieniem tętniczym, zajmującej najmniejsze tętniczki przeszywające istoty białej mózgu [3, 41, 46]. Choroba małych naczyń mózgowych odpowiada za 20–30% wszystkich udarów mózgu i stanowi główną przyczynę otępienia naczyniopochodnego [47].

Do spektrum CSVD, poza LA, należą udary lakunarne, poszerzenie okołonaczyniowych przestrzeni Virchowa-Robina (VRs, *Virchow-Robin spaces*), samoistne mikrokrwawienia śródmózgowe (SBMB, *spontaneous brain microbleeds*) oraz tak zwane nieme udary mózgu (SBI, *silent brain infarcts*) [48, 49]. Poszerzone VRs korelują ze stopniem nasilenia CSVD [48]. Samoistne mikrokrwawienia śródmózgowe charakteryzują się depozytami hemosydera zlokalizowanymi w obrębie przestrzeni okołonaczyniowych, które są widoczne w sekwencji T2 MRI jako małe, jednorodnie, krągłe ogniska hipointensywne [49]. „Nieme” udary mózgu to w ogromnej większości przypadków małe, podkorowe ogniska lakunarne, zlokalizowane najczęściej w obrębie jąder podstawy, we wzgórzu, torebce wewnętrznej oraz w pniu mózgu [50]. Opisane wyżej zmiany naczyniowe są charaktery-

styczne zwłaszcza dla osób w podeszłym wieku, obciążonych czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego; zmiany te bardzo często współistnieją i w miarę upływu czasu się nasilają, prowadząc do wyraźnego pogorszenia stanu klinicznego chorych, inwalidztwa oraz zaburzeń funkcji poznawczych [3, 47, 49, 51].

W szerokim spektrum CSVD znajduje się ponadto wiele chorób ośrodkowego układu nerwowego, w przebiegu których dochodzi do dominującego lub współistniejącego uszkodzenia małych naczyń mózgu. Zalicza się do nich genetycznie uwarunkowane zespoły: mózgową autosomalnie dominującą arteriopatię z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią (CADASIL, *cerebral autosomal-dominant arteriopathy with stroke and ischaemic leukoencephalopathy*), mózgową autosomalnie recesywną arteriopatię z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią (CARASIL, *cerebral autosomal-recessive arteriopathy with strokes and ischaemic leukoencephalopathy*), zespół miopatii mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa, występowanie incydentów podobnych do udarów (MELAS, *mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*), waskulopatie naczyń mózgowych i siatkówki (zespoły Susaca, HERNs [*hereditary endotheliopathy, retinopathy, nephropathy and stroke*] i Grönblad-Strandberg) oraz chorobę Fabry'ego [3, 52]. Dodatkowo do tej grupy chorób można zakwalifikować mózgową angiopatję amyloidową (CAA, *cerebral amyloid angiopathy*), zespół odwracalnej tylnej encefalopatii, zespół antyfosfolipidowy (pierwotny i wtórny) oraz choroby układowe tkanki łącznej (zwłaszcza toczeń rumieniowaty układowy i guzkowe zapalenie tętnic) [3, 52].

Spośród chorób wrodzonych związanych z CSVD najważniejszym i najczęściej występującym zespołem jest CADASIL. Stanowi on około 5% wszystkich przypadków CSVD i powstaje w wyniku mutacji genu *Notch 3* zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 19, odpowiedzialnego za embrionalny rozwój tkanki naczyniowej [53, 54]. Charakteryzuje się obecnością zmian istoty białej mózgu o typie LA oraz nawracających udarów, głównie lakunarnych, o patognomicznej lokalizacji w obrębie biegunów płatów skroniowych u osób dorosłych — najczęściej około 40. roku życia [54]. Obraz anatomopatologiczny istoty białej mózgu jest podobny do obserwowanego u chorych z LA, ale dodatkowo dołącza się arteriopatja z typowymi, granulocytarnymi depozytami materiału elektronowo-osmofilnego (GOM, *granular osmophilic material*) w błonie mięśniowej tętniczek [54]. Zaburzenia funkcji poznawczych pojawiają

się wcześniej i mogą poprzedzać występowanie incydentów udarowych. Otępienie o charakterze podkorowym rozwija się u 2/3 pacjentów. Zespół CADASIL może być uznany za modelowy przykład „czystego” otępienia naczyniopochodnego, ponieważ u stosunkowo młodych chorych na istniejące zmiany naczyniowe nie nakłada się jeszcze patologia zwyrodnieniowa, charakterystyczna dla choroby Alzheimera [55].

Zespół CARASIL, zwany także zespołem Maeda, jest bardzo rzadką wrodzoną mikroangiopatią mózgową. Obraz kliniczny przypomina częściowo CADASIL, ale gen *Notch 3* jest prawidłowy, a sposób dziedziczenia — autosomalnie recesywny. Zespół CARASIL występuje najczęściej u młodych dorosłych mężczyzn w Japonii [56].

Do CVSD zalicza się również encefalomiopatie mitochondrialne, z których najczęstszą jest zespół MELAS wywołany mutacją mitochondrialnego DNA. Charakterystyczną cechą tego zespołu są nawracające, korowo-podkorowe udary niedokrwienne ze szczególnym powinowactwem do płatów potylicznych [57].

Kolejną grupę mikroangiopatii mózgowych stanowią rzadkie waskulopatie naczyń mózgowych i siatkówki (*retinocerebral vasculopathies*). Najbardziej typową z nich jest zespół Susaca, charakteryzujący się równoczesnym zajęciem małych naczyń mózgu, siatkówki oraz ślimaka w uchu wewnętrznym. Występuje najczęściej u młodych kobiet, objawiając się klinicznie nawracającymi udarami korowo-podkorowymi, encefalopatią oraz zaburzeniami widzenia i słuchu. Innymi schorzeniami należącymi do tej grupy są zespół HERNs oraz zespół Grönblad-Strandberg (*pseudoxanthoma elasticum*) [3, 58].

Choroba Fabry'ego to lizosomalna choroba spichrzeniowa związana z niedoborem enzymu α -galaktozydazy A, dziedziczona w sposób sprzężony z chromosomem X. W jej przebiegu dochodzi do wieloogniskowego, rozlanego zamykania się małych tętnic i tętniczek, zwłaszcza w obrębie nerek, serca oraz mózgowia. Badanie MRI głowy ujawnia nasilone zmiany o charakterze niedokrwiennym zlokalizowane podkorowo [59].

Mózgowa angiopatja amyloidowa to heterogenna grupa schorzeń związanych z mikroangiopatią naczyń mózgowych. W odróżnieniu od LA czy zespołu CADASIL zajmuje zarówno naczynia obszaru podkorowego, jak i zlokalizowane w obrębie kory mózgowej, a proces chorobowy dotyczy nie tylko tętniczek, ale również małych naczyń żylnych i włosowatych. Klinicznie CAA objawia się nawracającymi krwotokami półkulowymi u osób w podeszłym wieku, rzadko — udarem nie-

dokrwiennym mózgu oraz leukoencefalopatią z towarzyszącymi zaburzeniami poznawczymi. W odróżnieniu od klasycznych postaci CSVD w CAA występują zaburzenia funkcji poznawczych o dominującym charakterze korowym [60].

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*) występuje przede wszystkim w przebiegu zrzucawki u kobiet w ciąży. Dochodzi w nim do zajęcia małych tętniczek mózgowych i naczyń włosowatych, zwłaszcza w obrębie płatów potylicznych oraz ciemieniowych, z towarzyszącym zwykle odwracalnym obrzękiem korowo-podkorowym mózgu oraz drobnymi ogniskami niedokrwiennymi i punktowymi wybroczynami krwi [61].

Patogeneza

W istocie białej mózgu w obszarze okołokomorowym oraz głębokim podkorowym unaczynienie jest odrębne. Charakteryzuje się obecnością wielu długich i wąskich tętniczek przeszywających (o średnicy 100–170 μm), odchodzących prawie pod kątem prostym od naczyń sieci tętniczej na powierzchni opony miękkiej i biegnących równoległe wzdłuż włókien mielinowych w kierunku układu komorowego [62]. Modelowymi przykładami tych naczyń są tętniczki soczewkowo-prążkowiowe (*aa. lenticulostriatæ*) oraz tętniczki przeszywające wzgórzowe (*aa. thalamoperforantes*). Okolice okołokomorowe i głębokie podkorowe istoty białej to tak zwane obszary ostatniej łąki (*water-shed areas*), czyli strefy graniczne „dorzeczy” głównych pni tętniczych. Są one szczególnie wrażliwe na niedokrwienie spowodowane upośledzeniem mózgowego przepływu krwi [4, 62–64]. Strefa podkorowych „włókien U”, zlokalizowanych bezpośrednio pod korą mózgu, jest unaczyniona przez długie tętniczki przeszywające oraz krótkie naczynia korowe, dzięki czemu pozostaje odporna na niedotlenienie [63]. Wraz z wiekiem tętniczki przeszywające ulegają wydłużeniu, przybierają bardziej kręty przebieg, zmniejsza się ich elastyczność i światło, jednakże do całkowitego zamknięcia dochodzi rzadko [46, 62, 63].

W badaniu histopatologicznym mózgu chorych z LA obserwuje się cechy niedokrwiennej martwicy, demielinizacji oraz znaczne pogrubienie ścian tętniczek przeszywających. Małe naczynia ulegają zmianom o typie lipidowo-szklistym (*lipohialinosis*) oraz włóknisto-szklistym (*fibrohalinosis*), dochodzi do proliferacji włókien łącznotkankowych na całej grubości ściany, poszerzenia przestrzeni okołonaczyniowych i rozlanej wakuolizacji. Dołącza się ubytek askonów i oligodendro-

cytów, włącznie z rozmiękaniem podścieliska, aktywacją i proliferacją komórek mikrogleju oraz astrogleju, z udziałem pozapalnych cytokin jako potencjalnych mediatorów uszkodzenia tkanek przez proces niedokrwienności. Dochodzi także do reaktywnej glejzozy (zwykle łagodnej) [1, 17, 33, 46, 65, 66]. Widoczne jest również przerwanie ciągłości wypustek astrogleju (*clasmatodendrosis*), co świadczy o dodatkowym zaburzeniu przepuszczalności bariery krew–mózg, z obecnością białek osocza w obrębie astrocytów [67]. Tego typu zmiany patomorfologiczne Fischer [46] określa jako „segmentalną dezintegrację”. Nasilenie lipohialinozy w obrębie tętniczek przeszywających wyraźnie koreluje ze stopniem uszkodzenia istoty białej mózgu [68]. Według Moody i wsp. [69] u chorych z LA istnieje swoisty rodzaj mikroangiopatii mózgowej, który nazwali okołokomorową kolagenozą naczyń żylnych (PVC, *periventricular venous collagenosis*). Charakteryzuje się ona postępującym pogrubieniem ścian naczyń żylnych w sąsiedztwie komór bocznych, a materiałem budulcowym ścian staje się kolagen typu I oraz typu III. Inni autorzy nie potwierdzili jednak istnienia tego rodzaju waskulopatii. O złożoności i różnorodności obrazu neuropatologicznego w CVSD świadczy także bardzo częste współistnienie LA z CAA (LA jest obecna nawet u 80% pacjentów z CAA), z samoistnymi mikrokrwawieniami mózgowymi oraz zmianami neurozwyrodnieniowymi charakterystycznymi dla choroby Alzheimera [70, 71].

W patogenezie LA i CVSD kluczową rolę przypisuje się przewlekłemu procesowi niedokrwieniemu oraz zaburzeniom funkcji śródbłonna naczyniowego, doprowadzającym do zmniejszenia mózgowego przepływu krwi oraz zwiększonej przepuszczalności bariery krew–mózg [2, 4, 18, 41]. Obniżony mózgowy przepływ krwi (CBF, *cerebral blood flow*) oraz zwiększoną przepuszczalność bariery krew–mózg zaobserwowano nie tylko w obszarach zajętych przez LA, ale także w obrębie sąsiadującej istoty białej mózgu o prawidłowym wyglądzie (*normal-appearing white matter*) [6, 64, 66]. Ponadto stwierdzono wyraźne zaburzenia reaktywności i zakresu autoregulacji małych naczyń mózgowych [72]. Zmiany o charakterze LA cechują się obniżoną gęstością naczyniową (parametr ilościowego opisu unaczynienia, wyrażany jako liczba naczyń przypadająca na mm^2 tkanki) [73]. Potwierdzeniem tezy o kluczowej roli przewlekłego niedotlenienia w patogenezie LA jest wykazanie u chorych nadmiernej ekspresji molekuł wydzielanych w warunkach hipoksji przez astrocyty i komórki śródbłonna naczyniowego. Są to czynniki indukowane przez hipoksję (HIFs, *hypoxia-indu-*

cible factors) — HIF1 α i HIF2 α , metaloproteinaza 7 (MMP-7; matrylizyna) oraz neuroglobina (Ngb) [66]. Zwiększona przepuszczalność bariery krew–mózg odgrywa istotną rolę w patogenezie CSVD (zwłaszcza podtypu 2), a wzrost przepuszczalności bariery krew–mózg koreluje ze stopniem nasilenia LA [74]. Wskaźnikami świadczącymi o uszkodzeniu bariery krew–mózg są przerwanie ciągłości wypustek astrogleju (*clasmatodendrosis*) oraz zwiększone stężenie albumin w płynie mózgowo-rdzeniowym w stosunku do osocza (dochodzi do wynacznienia białek osocza do ściany naczyniowej i otaczającej tkanki oraz przeciekania albumin do płynu mózgowo-rdzeniowego) [67, 74].

O współdziałaniu procesu zapalnego w patogenezie CSVD, zwłaszcza o typie rozlanego uszkodzenia istoty białej mózgu, świadczy związek między wskaźnikiem stanu zapalnego — białkiem C-reaktywnym (CRP, *C-reactive protein*) a nasileniem LA w obszarach okołokomorowym i podkorowym [75]. Tę hipotezę potwierdza również korelacja między podwyższonym stężeniem osoczowej rozpuszczalnej międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej 1 (sICAM-1, *soluble intercellular adhesion molecule 1*) i trombomoduliny a rozległością uszkodzenia istoty białej mózgu. U chorych z wysokim stężeniem sICAM-1 ryzyko rozwoju LA wzrasta nawet 4-krotnie [76].

Leukoarajoza jest również związana z obecnością złogów białka β -amyloidu ($A\beta$), które zaburza funkcję śródbłonna naczyniowego, przyczyniając się w ten sposób do postępującego uszkodzenia istoty białej mózgu. Gomis M. i wsp. [77] wykazali, że podwyższone stężenie osoczowego β -amyloidu 1–40 ($A\beta_{1-40}$) stanowi niezależny czynnik ryzyka rozwoju CSVD, zwłaszcza drugiego podtypu.

Obraz kliniczny i następstwa leukoarajozy

Uszkodzenie istoty białej mózgu o charakterze LA objawia się klinicznie zaburzeniami chodu i równowagi z towarzyszącymi częstymi upadkami, zespołem parkinsonowskim, zespołem rzekomoopuszczkowym, zaburzeniami ze strony zwieracza pęcherza moczowego (głównie o charakterze naglącego parcia i nietrzymania moczu), łagodną niezbornością kończyn, obniżeniem nastroju, depresją o późnym początku oraz zaburzeniami funkcji poznawczych [2, 18, 21, 78–80]. Zaburzenia funkcji poznawczych ewoluują w kierunku otępienia naczyniopochodnego o charakterze podkorowym, z dominującymi objawami zespołu czołowego, w tym apatią i spowolnieniem procesów myślowych [80, 81]. Szybko narasta niepełnosprawność; chorzy wycofują się z życia społecznego, a jakoś

ich życia wyraźnie się obniża. Obserwuje się także zwiększenie śmiertelności, związanej przede wszystkim z upadkami i urazami [82].

Rokowanie u chorych z LA jest niekorzystne. Wyraźnie zwiększają się chorobowość i śmiertelność, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, obciążonych czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [83]. Leukoarajoza stanowi czynnik ryzyka udaru mózgu (najczęściej niedokrwiennego, o charakterze lakunarnym) i nawracających epizodów udarowych, zawału serca oraz zgonu w ich przebiegu [51, 83, 84]. Zwiększa się także ryzyko wystąpienia powikłań w przebiegu udaru mózgu — infekcji w ostrym okresie udaru (najczęściej zapalenia płuc), rozwinięcia się padaczki poudarowej, naczyniopochodnego zespołu otępiennego oraz niepełnosprawności i urazów związanych z upadkami [83, 85]. Zarówno ryzyko powiększenia się strefy martwicy niedokrwiennej mózgu, jak i pogorszenia się stanu klinicznego chorych po przebytych udarach wiąże się z wyjściowym stopniem nasilenia LA [86]. W dużym, wielośrodkowym badaniu *the Leukoaraiosis and Disability Study* (LADIS), w którym przebadano 639 osób w podeszłym wieku, sprawnych fizycznie, bez cech otępienia i samodzielnych w zakresie wykonywania codziennych czynności życiowych, wykazano, że zaawansowana LA może doprowadzić do niepełnosprawności w bardzo krótkim czasie [87]. Stanowi także istotny czynnik ryzyka objawowego krwawienia śródczaszkowego u pacjentów leczonych tkankowym aktywatorem plazminogenu w ostrym okresie udaru niedokrwiennego mózgu. W badaniu *the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study* (CASES) średnia częstość objawowego krwotoku mózgowego podczas zabiegu trombolizy wynosiła 3,5%, natomiast u chorych z zaawansowaną LA częstość ta gwałtownie wzrosła — nawet do 10% [88]. Ponadto LA jest uznanym czynnikiem ryzyka objawowego krwawienia śródczaszkowego u pacjentów leczonych doustnymi antykoagulantami w ramach wtórnej prewencji po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu [89]. Jest również główną przyczyną otępienia naczyniopochodnego [47].

Podsumowanie

Leukoarajoza zajmuje istotne miejsce w spektrum CSVD. Występuje najczęściej w podeszłym wieku, u osób obciążonych czynnikami ryzyka chorób naczyniowych. Powstaje w wyniku przewlekłego procesu niedokrwiennego i charakteryzuje się postępującymi zmianami patologicznymi małych tętniczek przeszywiających, które unaczy-

niąją obszar okołokomorowy oraz głębokie struktury podkorowe istoty białej mózgu. W patogenezie CSVD istotną rolę odgrywają predyspozycja genetyczna i zaburzenia funkcji śródbłonna naczyniowego, przyczyniające się do obniżenia mózgowego przepływu krwi oraz zwiększonej przepuszczalności bariery krew–mózg. Leukoarajoza wiąże się z poważnymi następstwami klinicznymi, zwłaszcza zwiększeniem ryzyka udaru mózgu, postępujących zaburzeń funkcji poznawczych, szybkiego narastania niepełnosprawności oraz zgonu. Istotnie zwiększając ryzyko objawowego krwawienia śródmózgowego, wymaga uwzględnienia podczas leczenia trombolitycznego ostrego udaru mózgu oraz wtórnej profilaktyki udaru mózgu z zastosowaniem doustnej antykoagulacji.

Piśmiennictwo

- Hachinski V.C., Potter P., Merskey H.: Leuko-araiosis. *Arch. Neurol.* 1987, 44, 21–23.
- O'Sullivan M.: Leukoaraiosis. *Pract. Neurol.* 2008, 8, 26–38.
- Ringelstein E.B., Nabavi D.G.: Cerebral small vessel diseases: cerebral microangiopathies. *Curr. Opin. Neurol.* 2005, 18, 179–188.
- Pantoni L., Garcia J.H.: Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 1997, 28, 652–659.
- Lopez O.L., Becker J.T., Jungreis C.A. i wsp.: Computed tomography — but not magnetic resonance imaging-identified periventricular white-matter lesions predict symptomatic cerebrovascular disease in probable Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 1995, 52, 659–664.
- Hatazawa J., Shimosegawa E., Satoh T., Toyoshima H., Okudera T.: Subcortical hypoperfusion associated with asymptomatic white matter lesions on magnetic resonance imaging. *Stroke* 1997, 28, 1944–1947.
- De Cristofaro M.T., Mascalchi M., Pupi A. i wsp.: Subcortical arteriosclerotic encephalopathy: single-photon emission computed tomography-magnetic resonance imaging correlation. *Am. J. Physiol. Imaging* 1990, 5, 68–74.
- Nitkunan A., Charlton R.A., Barrick T.R., McIntyre D.J., Howe F.A., Markus H.S.: Reduced N-acetylaspartate is consistent with axonal dysfunction in cerebral small vessel disease. *NMR Biomed.* 2009, 22, 285–291.
- Charlton R.A., Barrick T.R., McIntyre D.J. i wsp.: White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. *Neurology* 2006, 66, 217–222.
- van der Flier W.M., van den Heuvel D.M., Weverling-Rijnsburger A.W. i wsp.: Magnetization transfer imaging in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 2002, 52, 62–67.
- de Leeuw F.E., de Groot J.C., Achten E. i wsp.: Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001, 70, 9–14.
- Longstreth W.T., Manolio T.A., Arnold A. i wsp.: Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996, 27, 1274–1282.
- Liao D., Cooper L., Cai J. i wsp.: Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. *Stroke* 1996, 27, 2262–2270.
- Breteler M.M.B., van Swieten J.C., Bots M.L. i wsp.: Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam study. *Neurology* 1994, 44, 1246–1252.
- Putala J., Metso A.J., Metso T.M. i wsp.: Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke* 2009, 40, 1195–1203.
- Koton S., Schwammenthal Y., Merzeliak O. i wsp.: Cerebral leukoaraiosis in patients with stroke or TIA: clinical correlates and 1-year outcome. *Eur. J. Neurol.* 2009, 16, 218–225.
- Brun A., Englund E.: A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study. *Ann. Neurol.* 1986, 19, 253–262.
- van Gijn J.: Leukoaraiosis and vascular dementia. *Neurology* 1998, 51, S3–S8.
- Jeerakathil T., Wolf P.A., Beiser A. i wsp.: Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham Study. *Stroke* 2004, 35, 1857–1861.
- Laloux P., Galanti L., Jamart J.: Lipids in ischemic stroke subtypes. *Acta Neurol. Belg.* 2004, 104, 13–19.
- Zagrajek M.M., Pokryszko-Dragan A.: Charakterystyka i obraz kliniczny leukoarajozy. *Udar Mózgu* 2005, 7, 56–60.
- Park K., Yasuda N., Toyonaga S. i wsp.: Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects. *Neurology* 2007, 69, 974–978.
- Putala J., Kurkinen M., Tarvos V. i wsp.: Silent brain infarcts and leukoaraiosis in young adults with first-ever ischemic stroke. *Neurology* 2009, 72, 1823–1829.
- Soinne L., Helenius J., Saimanen E. i wsp.: Brain diffusion changes in carotid occlusive disease treated with endarterectomy. *Neurology* 2003, 61, 1061–1065.
- de Leeuw F.E., de Groot J.C., Oudkerk M. i wsp.: Atrial fibrillation and the risk of cerebral white matter lesions. *Neurology* 2000, 54, 1795–1801.
- Kruit M.C., van Buchem M.A., Hofman P.A. i wsp.: Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004, 291, 427–434.
- Wada M., Nagasawa H., Kawanami T. i wsp.: Cystatin C as an index of cerebral small vessel disease: results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly. *Eur. J. Neurol.* 2009, 10 [w druku].
- van Dijk E.J., Vermeer S.E., de Groot J.C. i wsp.: Arterial oxygen saturation, COPD, and cerebral small vessel disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004, 75, 733–736.
- Hassan A., Hunt B.J., O'Sullivan M. i wsp.: Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain* 2004, 127, 212–219.
- Vermeer S.E., van Dijk E.J., Koudstaal P.J. i wsp.: Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: the Rotterdam Scan Study. *Ann. Neurol.* 2002, 51, 285–289.
- den Heijer T., Vermeer S.E., van Dijk E.J. i wsp.: Alcohol intake in relation to brain magnetic resonance imaging findings in older persons without dementia. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 80, 992–997.
- Ringelstein E.B., Mauckner A., Schneider R. i wsp.: Effects of enzymatic blood defibrination in subcortical arteriosclerotic encephalopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988, 51, 1051–1057.
- Caplan L.R.: Binswanger's disease — revisited. *Neurology* 1995, 45, 626–633.
- Schmidt R., Hayn M., Fazekas F., Kapeller P., Esterbauer H.: Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities in clinically normal elderly individuals: correlations with plasma concentration of naturally occurring antioxidants. *Stroke* 1996, 27, 2043–2047.
- Sjogren M., Blomberg M., Jonsson M. i wsp.: Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a marker of white matter changes. *J. Neurosci. Res.* 2001, 66, 510–516.
- Brown W.R., Moody D.M., Challa V.R., Thore C.R., Anstrom J.A.: Apoptosis in leukoaraiosis lesions. *J. Neurol. Sci.* 2002, 203–204, 169–171.
- Zunker P., Schick A., Buschmann H.C. i wsp.: Hyperinsulinism and cerebral microangiopathy. *Stroke* 1996, 27, 219–223.
- Atwood L.D., Wolf P.A., Heard-Costa N.L. i wsp.: Genetic variation in white matter hyperintensity volume in the Framingham Study. *Stroke* 2004, 35, 1609–1613.
- Turner S.T., Jack C.R., Fornage M., Mosley T.H., Boerwinkle E., de Andrade M.: Heritability of leukoaraiosis in hypertensive sibships. *Hypertension* 2004, 43, 483–487.
- Jerrard-Dunne P., Cloud G., Hassan A., Markus H.S.: Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes: a family history study. *Stroke* 2003, 34, 1364–1369.
- Markus H.S.: Genes, endothelial function and cerebral small vessel disease in man. *Exp. Physiol.* 2008, 93, 121–127.
- Gormley K., Bevan S., Hassan A., Markus H.S.: Polymorphisms in genes of the endothelin system and cerebral small-vessel disease. *Stroke* 2005, 36, 1656–1660.
- Szolnoki Z., Kondacs A., Mandi Y., Somogyvari F.: A genetic variant in cytoskeleton motors amplifies susceptibility to leukoaraiosis in hypertensive smokers: gene-environmental inter-

- actions behind vascular white matter demyelination. *J. Mol. Neurosci.* 2007, 33, 173–179.
44. Schmidt R., Schmidt H., Fazekas F. i wsp.: Apolipoprotein E polymorphism and silent microangiopathy-related cerebral damage. Results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke* 1997, 28, 951–956.
 45. de Leeuw F.E., Richard F., de Groot J.C. i wsp.: Interaction between hypertension, apoE, and cerebral white matter lesions. *Stroke* 2004, 35, 1057–1060.
 46. Fisher C.M.: Lacunar stroke and infarcts: a review. *Neurology* 1982, 32, 871–876.
 47. Roman G.C., Erkinjuntti T., Wallin A., Pantoni L., Chui H.C.: Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol.* 2002, 1, 426–436.
 48. 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.
 49. Gao T., Wang Y., Zhang Z.: Silent cerebral microbleeds on susceptibility-weighted imaging of patients with ischemic stroke and leukoaraiosis. *Neurol. Res.* 2008, 30, 272–276.
 50. Vermeer S.E., Longstreth Jr W.T., Koudstaal P.J.: Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007, 6, 611–619.
 51. Leys D., Englund E., Del Ser T. i wsp.: White matter changes in stroke patients: relationship with stroke subtype and outcome. *Eur. Neurol.* 1999, 42, 67–75.
 52. Rafałowska J.: Genetically determined vascular diseases. *Folia Neuropathol.* 1999, 37, 210–216.
 53. Kalimo H., Ruchoux M.-M., Viitanen M., Kalaria R.N.: CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia. *Brain Pathol.* 2002, 12, 371–384.
 54. Markus H.S., Martin R.J., Simpson M.A. i wsp.: Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002, 59, 1134–1138.
 55. Charlton R.A., Morris R.G., Nitkunan A., Markus H.S.: The cognitive profiles of CADASIL and sporadic small vessel disease. *Neurology* 2006, 66, 1523–1526.
 56. Arima K., Yanagawa S., Ito N., Ikeda S.: Cerebral arterial pathology of CADASIL and CARASIL (Maeda syndrome). *Neuropathology* 2003, 23, 327–334.
 57. Iizuka T., Sakai F., Kan S., Suzuki N.: Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. *Neurology* 2003, 61, 1238–1244.
 58. Susac J.O., Hardimann J.M., Selhorst J.B.: Microangiopathy of the brain and retina. *Neurology* 1979, 29, 313–316.
 59. Moller A.T., Jensen T.S.: Neurological manifestations in Fabry's disease. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2007, 3, 95–106.
 60. Greenberg S.M.: Cerebral amyloid angiopathy. Prospects for clinical diagnosis and treatment. *Neurology* 1998, 51, 690–694.
 61. Hinchey J., Chaves C., Appignani B. i wsp.: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 494–500.
 62. Nonaka H., Akima M., Hatori T., Nagayama T., Zhang Z., Ihara F.: Microvasculature of the human cerebral white matter: arteries of the deep white matter. *Neuropathology* 2003, 23, 111–118.
 63. Moody D.M., Bell M.A., Challa V.R.: Features of the cerebral vascular pattern that predict vulnerability to perfusion or oxygenation deficiency: an anatomic study. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1990, 11, 431–439.
 64. O'Sullivan M., Lythgoe D.J., Pereira A.C. i wsp.: Patterns of cerebral blood flow reduction in patients with ischemic leukoaraiosis. *Neurology* 2002, 59, 321–326.
 65. Akiguchi I., Tomimoto H., Suenaga T., Wakita H., Budka H.: Alterations in glia and axons in the brains of Binswanger's disease patients. *Stroke* 1997, 28, 1423–1429.
 66. Fernando M.S., Simpson J.E., Matthews F. i wsp.: MRC Cognitive Function and Ageing Neuropathology Study Group: White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke* 2006, 37, 1391–1398.
 67. Sahlas D.J., Bilbao J.M., Swartz R.H., Black S.E.: Clasmatodendrosis correlating with periventricular hyperintensity in mixed dementia. *Ann. Neurol.* 2002, 52, 378–381.
 68. Furuta A., Ishii N., Nishihara Y., Horie A.: Medullary arteries in aging and dementia. *Stroke* 1991, 22, 442–446.
 69. Moody D.M., Brown W.R., Challa V.R., Anderson R.L.: Periventricular venous collagenosis: association with leukoaraiosis. *Radiology* 1995, 194, 469–476.
 70. Pettersen J.A., Sathiyamoorthy G., Gao F.-Q. i wsp.: Microbleed topography, leukoaraiosis, and cognition in probable Alzheimer disease from the Sunnybrook Dementia Study. *Arch. Neurol.* 2008, 65, 790–795.
 71. Smith E.E., Gurol M.E., Eng J.A. i wsp.: White matter lesions, cognition, and recurrent hemorrhage in lobar intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004, 63, 1606–1612.
 72. Bakker S.L., de Leeuw F.E., de Groot J.C., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M.: Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly. *Neurology* 1999, 52, 578–583.
 73. Moody D.M., Thore C.R., Anstrom J.A., Challa V.R., Langefeld C.D., Brown W.R.: Quantification of afferent vessels shows reduced brain vascular density in subjects with leukoaraiosis. *Radiology* 2004, 233, 883–890.
 74. Wardlaw J.M., Sandercock P.A., Dennis M.S., Starr J., Kalimo H.: Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke* 2003, 34, 806–812.
 75. van Dijk E.J., Prins N.D., Vermeer S.E. i wsp.: C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Circulation* 2005, 112, 900–905.
 76. Han J.H., Wong K.S., Wang Y.Y., Fu J.H., Ding D., Hong Z.: Plasma level of sICAM-1 is associated with the extent of white matter lesion among asymptomatic elderly subjects. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2009, 111, 847–851.
 77. Gomis M., Sobrino T., Ois A. i wsp.: Plasma beta-amyloid 1-40 is associated with the diffuse small vessel disease subtype. *Stroke* 2009, 40, 3197–3201.
 78. Briley D.P., Wasay M., Sergeant S., Thomas S.: Cerebral white matter changes (leukoaraiosis), stroke, and gait disturbance. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1997, 45, 1434–1438.
 79. Guttmann C.R., Benson R., Warfield S.K. i wsp.: White matter abnormalities in mobility-impaired older persons. *Neurology* 2000, 54, 1277–1283.
 80. Pantoni L., Poggesi A., Inzitari D.: The relation between white-matter lesions and cognition. *Curr. Opin. Neurol.* 2007, 20, 390–397.
 81. Roman G.C., Erkinjuntti T., Wallin A., Pantoni L., Chui H.C.: Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol.* 2002, 1, 426–436.
 82. Bloem B.R., Steijns J.A.G., Smits-Engelsman B.C.: An update on falls. *Curr. Opin. Neurol.* 2003, 16, 15–26.
 83. Briley D.P., Haroon S., Sergeant S.M., Thomas S.: Does leukoaraiosis predict morbidity and mortality? *Neurology* 2000, 54, 90–94.
 84. Inzitari D., Cadelo M., Marranci M.L., Pracucci G., Pantoni L.: Vascular deaths in elderly neurological patients with leukoaraiosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997, 62, 177–181.
 85. Arsava E.M., Rahman R., Rosand J. i wsp.: Severity of leukoaraiosis correlates with clinical outcome after ischemic stroke. *Neurology* 2009, 72, 1403–1410.
 86. Ay H., Arsava E.M., Rosand J. i wsp.: Severity of leukoaraiosis and susceptibility to infarct growth in acute stroke. *Stroke* 2008, 39, 1409–1413.
 87. Inzitari D., Simoni M., Pracucci G. i wsp.: Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter changes: the LADIS study. *Arch. Intern. Med.* 2007, 167, 81–88.
 88. Palumbo V., Boulanger J.M., Hill M.D., Inzitari D., Buchan A.M.: on behalf of the CASES Investigators: Leukoaraiosis and intracerebral hemorrhage after thrombolysis in acute stroke. *Neurology* 2007, 68, 1020–1024.
 89. Smith E.E., Rosand J., Knudsen B.A., Hylek E.M., Greenberg S.M.: Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke: the Cardiovascular Health Study. *Neurology* 2002, 59, 193–197.