

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНИ МАРКЕРИ НА МОЗЪЧНАТА МИКРОАНГИОПАТИЯ

Емилиан Калчев, Радослав Георгиев, Боян Балеv

*Клиника по образна диагностика, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
Катедра по образна диагностика и лъчелечение, Факултет по медицина,
Медицински университет – Варна*

MRI FEATURES OF CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASE

Emilian Kalchev, Radoslav Georgiev, Boyan Balev

*Department of Diagnostics Imaging and Radiotherapy, Faculty of Medicine,
Medical University of Varna
Department of Diagnostic Imaging, St. Marina University Hospital, Varna, Bulgaria*

РЕЗЮМЕ

Мозъчната микроангиопатия е заболяване на малките мозъчни съдове – малки артерии, артериоли, венули, капиляри. Клинично се асоциира с намалени когнитивни способности, деменция, психиатрични разстройства, двигателни нарушения. Невроизобразителните маркери за микроангиопатия включват хиперинтенсните промени в бялата мозъчна материя (левкоараиоза), лакуните, микрохеморагиите, дилатираните периваскуларни пространства. Дълго време за тези магнитно-резонансни находки се смяташе, че са с различна етиология и патогенеза. Днес вече се смята, че са част от общ процес, с основен патогенетичен момент ендотелиална съдова увреда. Напредъкът на съвременната образна диагностика предоставя възможност да се вникне в този проблем с изключително научно и социално значение.

Ключови думи: микроангиопатия, МРТ, левкоараиоза, лакуни, микрохеморагии, периваскуларни пространства

ABSTRACT

Cerebral small vessel disease affects brain vessels with the smallest caliber – small arteries, arterioles, venules, capillaries. There is strong association with cognitive impairment, dementia, psychiatric conditions, gait disturbances. The main markers of cerebral small vessel disease in neuroimaging are white matter hyperintensities, lacunes, microbleeds, enlarged perivascular spaces – all of which long considered to be of a separate etiology and pathogenesis. Today we have enough reason to believe that they are part of the same pathological process, in which the main role is played by the endothelium. Advances in neuroimaging allow us to give more attention to cerebral small vessel disease – an extremely important scientific and social problem.

Keywords: small vessel disease, MRI, white matter hyperintensities, lacunes, microbleeds, perivascular spaces

ВЪВЕДЕНИЕ

Терминът мозъчна микроангиопатия (болест на малките мозъчни съдове) обединява различни невроизобразителни и патоморфологични белези (1). Диагнозата най-често се поставя на базата на клинични и магнитно-резонансни критерии, макар за съжаление калибърът на малките мозъчни съдове (артериоли, капиляри и венули) да ги прави невидими за всеки един метод на образна диагностика (2). Микроангиопатията е проблем с огромна социална значимост – честа причина за сигнификантни когнитивни, психиатрични, двигателни нарушения, като се смята че мозъчната микроангиопатия (мМАП) е причина за до 45% от деменциите.

Въпреки това патогенезата все още остава ненапълно изяснена.

мМАП вероятно се развива дълго време преди появата на първите клинични симптоми. В последните години се утвърждава мнението, че патофизиологичният механизъм се простира отвъд приетото в миналото схващане, че се касае за оклузии на малки мозъчни съдове с последваща исхемия и некроза. Вероятно се касае за дифузна микроваскуларна ендотелиална увреда, повишен пермеабилитет с нарушаване на кръвно-мозъчната бариера, увреда на съдовите стени с наличие депозирани на плазмени протеини в стените им (3), възпаление, демиелинизация, глиоза в околната мозъчна тъкан, нарушена съдова ауторегулация, микрофокална исхемия (1).

В последните години се утвърждават 4 основни магнитно-резонансни образни маркера за мозъчна микроангиопатия:

1. Хиперинтенсни (T2) лезии в бялата мозъчна материя (левкоараиоза);
2. Лакуни;
3. Микрохеморагии;
4. Разширени периваскуларни пространства.

Левкоараиоза

Пионер в анализа на образните промени в бялата мозъчна материя при компютър-томографски изследвания е Nachinski в края на 80-те години на XX век (4), като тогава се въвежда и терминът левкоараиоза. Тези промени в дълбоката и перивентрикуларна бяла материя са много по-добре видими при МРТ, където са и много честа находка. Характеризират се с хиперинтензитет при T2-претеглените образи, proton density (PD) и fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) образи, като най-чувствителната секвенция е FLAIR.

Доскоро голяма част от хиперинтенсните промени в бялата материя (ХБМ) бяха „подми-

навани“ като несигнификантна и неизбежна находка, израз на „нормалното“ стареене на мозъка.

Вече са налице достатъчно данни за корелация между ХБМ и когнитивни нарушения, повишен риск от развиване на деменция, повишен риск от мозъчен инсулт, двигателни нарушения (5), депресия (6), понижен интелект при млади хора (7), демонстрира се и сигнификантно ниво на наследственост (8).

Честотата на ХБМ се повишава при наличие на съдови рискови фактори като артериална хипертония (9), диабет (10), тютюнопушене (11). Противоречиви са данните за възможността за повлияване на ХБМ при редукция/елиминирани на рисковите фактори.

Ограничените ни познания за етиологията и патофизиологията на промените произтичат основно от неголям брой *post mortem* изследвания, повечето с голяма давност. Документирани са хистологични данни за демиелинизация и аксонална дегенерация в засегнатите зони, които обаче са вероятно израз на авансирани промени. Трябва да се има и предвид, че по-голямата част от тези корелации невроизобразяване-хистология са извършвани във време (80-те и 90-те години на XX век), когато в клиничната практика са използвани апарати за МРТ с ниска напрегатост на полето и много по-ниска чувствителност към подобни промени в сравнение с използваните днес (1.5T, 3T) – факт, който също говори в полза на това, че регистрираните промени са израз на авансирал патологичен процес.

Връщайки се още по-назад, преди масовото използване на КТ и МРТ, изследванията на патолозите, засягащи микроангиопатията, са с основна насоченост към т.нар. лакуни – далеч по-лесни за патоморфологична оценка (12).

Основно внимание се отдава на данните за демиелинизация и аксонална увреда при ХБМ, с характеризирани на промените като исхемични (13). Някои автори диференцират промените в перивентрикуларната и дълбоката бяла материя (14), като по-съвременните са по-скоро в полза на това, че промените в тези две зони от бялата материя са част от един и същ патологичен процес (15).

Независимо от специфичния етиологичен и патофизиологичен механизъм при ХБМ, се утвърждава мнението, че основен момент е нарушаването на кръвно-мозъчната бариера, с екстравазация на течности и вторична увреда на мозъчната тъкан (16).

Вече са налични все повече индикации, че патологичните промени се простират отвъд види-

мите на МРТ хиперинтенсни зони (17), с наличие на околна „пенумбра“ (18), а хиперинтенсните лезии са само „върхът на айсберга“.

Най-разпространеният в клиничната практика метод за оценка на промените в бялата мозъчна материя е скалата на Fazekas (19). Този полуколичествен подход, въпреки че е представен през 1987, продължава да затвърждава позицията си на удобен и бърз метод за описание на ХБМ.

В оригиналния си вариант скалата разглежда отделно перивентрикуларната и дълбоката бяла материя, като степенуването е по следните характеристики:

Перивентрикуларна бяла материя: 0 = липсват промени; 1 = тънък хиперинтенсен вал или хиперинтенсни „шапки“ около рогата на вентрикулите; 2 = хиперинтенсно хало; 3 = обширен перивентрикуларен хиперинтензитет, пропагиращ към дълбоката бяла материя.

Дълбока бяла материя: 0 = липсват промени; 1 = пунктиформни хиперинтенсни фокуси; 2 = начално конfluиране на хиперинтенсните лезии; 3 = обширни конfluиращи хиперинтенсни зони.

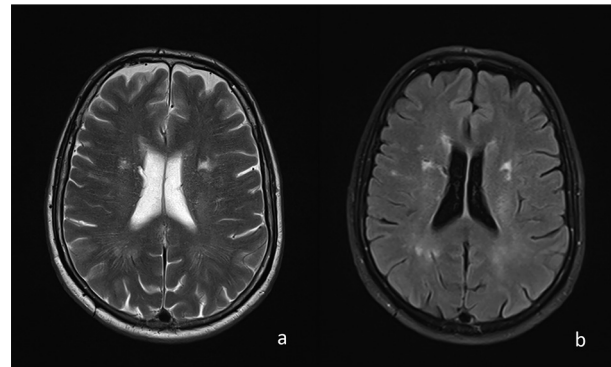
Въпреки отделното степенуване на дълбоката и перивентрикуларната бяла материя в оригиналния вариант на скалата, в клиничната практика по-често се използва модифициран вариант на скалата, при който степенуването е общо (с максимална степен 3), като основно под внимание се вземат промените в дълбоката бяла материя.

зъчна материя, както и установяване на патогенетични зависимости, биха били важна крачка в превенцията (или дори лечението) на мозъчната микроангиопатия и моделирането на произхождащата от нея неврологична патология (20).

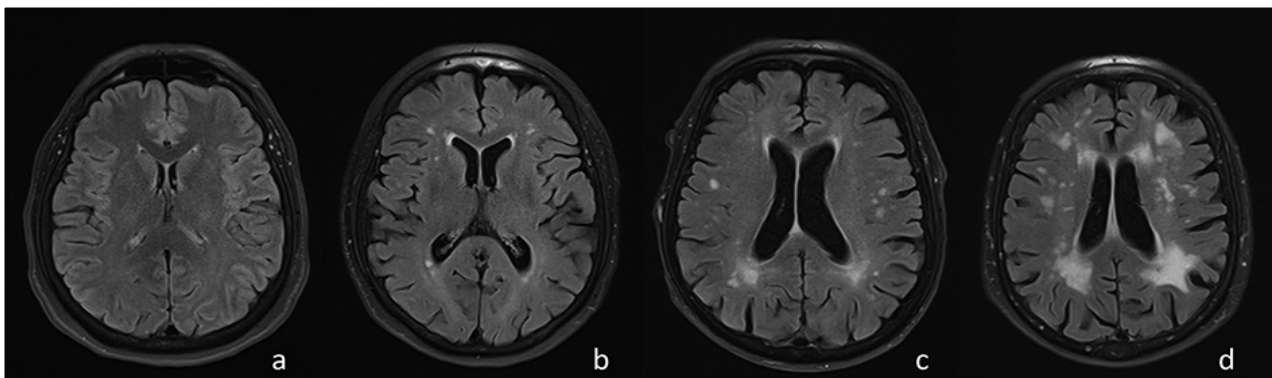
Лакуни

Терминът „лакуна“ е въведен от Fisher (12) за описание на малки, изпълнени с цереброспинална течност пространства, за които той смята, че са резултат от хроничен лакунарен инфаркт.

Размерът на лакуните е обикновено между 3 мм и 15 мм. Те се представят като хиперинтенсни лезии на T2-претеглените, хипоинтенсни на T1-образите, като сигналът им се потиска на FLAIR (представят се хипоинтенсни). Важен отличителен белег, подпомагащ разграничаването им от дилатирани периваскуларни простран-



Фиг. 2. T2-претеглени образи (а), на които се визуализират 3 лакуни (стрелки). При FLAIR образите (b) лакуните потискат сигнала си, но около тях се установява хиперинтенсен вал.



Фиг. 1. FLAIR образи, демонстриращи градация на хиперинтенсните лезии в бялата мозъчна материя – от степен 0 (a) до 3 (d) по модифицираната скала на Fazekas

Техническият напредък при апаратите за магнитно-резонансна томография предоставя потенциална възможност за подобряване на разбирането на етиологията и патогенезата на микроангиопатията – задача с изключително научно и социално значение. Разпознаването на ранните стадии, водещи до хиперинтензитет в бялата мо-

ства, освен по-големия им размер, е и наличието на фин хиперинтенсен околнен вал на FLAIR.

Чести локализации на лакуните са: базални ядра, особено путамен, таламуси, вътрешна капсула, понс, като също се срещат и в дълбоката и перивентрикуларната бяла материя.

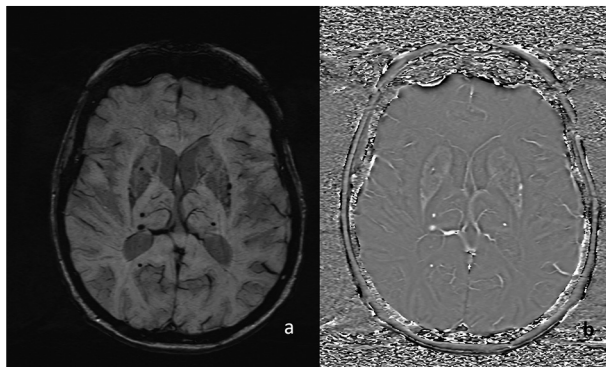
При голяма част от лакуните липсва остра клинична симптоматика. Наличието на множество лакуни често се асоциира с деменция, когнитивни, двигателни нарушения, повишен риск от мозъчен инсулт (21).

Възможна етиология на лакуните са: атером на проксимална артерия (обикновено средномозъчна артерия); атером на перфорантни артериоли; емболия със сърдечен или каротиден произход; увреда на нивото на малките мозъчни съдове (микроангиопатия) (22).

Най-често описваната хистологична находка е дифузна увреда на стената на малките артериоли, което Fisher определя като артериолосклероза, липохиалиноза или фибриноидна некроза, в зависимост от степента на увреда, като той смята, че артериалната хипертония е основна първопричина (12). В съдовите стени и периваскуларните пространства настъпват промени като инфилтрация на плазмени протеини, възпалителни клетки, водещи до увредата им. Механизмът не е напълно изяснен, като в последните години се утвърждава тезата за ендотелиална увреда.

Микрохеморагии

Микрохеморагия е рентгенологично понятие, което описва специфична микроскопска патология – периваскуларни колекции от хемосидеринови депозити, представляващи малки фокуси на старо кървене. Рутинното идентифициране на мозъчните микрохеморагии стана възможно



Фиг. 3. SWI образи (а), на които с аинтензитет се визуализират микрохеморагични зони в двата таламуса, двата путамена и единична в десен окципитален лоб. При някои апарати за МРТ има възможност за генериране на фазова карта (b) от SWI секвенцията, при която може да се разграничат зони с диамагнитен (напр. калцификати) и такива с парамагнитен ефект (напр. микрохеморагии), като последните се визуализират силно хиперинтенсни.) За да бъдат определени като микрохеморагии, същите не трябва да надвишават диаметър от 10 мм. Висока напрегнатост на магнитното поле (3T или повече) повишава чувствителността към промените.

но през 1990-те години с въвеждането на техники, чувствителни към нехомогенности в магнитното поле (23). Хемосидериновите депозити имат парамагнитни свойства, съответно и сигнификантна собствена магнетизация, когато се намират в полето на апарат за МРТ (феномен, известен като magnetic susceptibility). Това предизвиква локална нехомогенност на магнитното поле, водещо до по-бърза релаксация. Секвенциите, които са особено чувствителни към този ефект, са T2* и susceptibility weighted imaging (SWI). При тях микрохеморагиите ще се проявят като фокуси на аинтензитет, обикновено с blooming ефект (Фиг. 3).

Съществуват немалко на брой патологии, които могат да имитират микрохеморагиите при МР изследване, напр. калциеви или желязни депозити (особено в базалните ядра), съдов flow void, кавернозни малформации (Zabramski тип IV), метастатичен меланом, дифузна аксонална увреда. Поради това трябва да се обръща особено внимание на големината и формата на лезиите, липсата на хиперинтензитет на T1 и T2, анамнестичните и клинични данни (особено при травматизъм) (24).

Има малък брой на проучвания, които корелират МРТ с микроскопската находка, като те посочват като патоморфологичен субстрат на микрохеморагиите малки колекции от хемосидерин-съдържащи макрофаги около малки мозъчни съдове (14).

Високата асоциация на микрохеморагиите с хиперинтенсните промени в бялата материя или лакунарните инфаркти насочва, че те също са част от мозъчната микроангиопатия.

И до днес основно приеманото схващане е, че основна причина за микрохеморагиите са две групи съдови патологии: хипертензивна ангиопатия и мозъчна амилоидна ангиопатия (25). При хипертензивната ангиопатия (определена с това наименование поради изключително високата корелация на промените с наличието на артериална хипертония като рисков фактор) са описани данни за наличие на артериолосклероза, липохиалиноза, фибриноидна некроза с последваща руптура на съдовите стени. Амилоидната ангиопатия се характеризира с акумулиране на бета-амилоид в съдовите стени. Микрохеморагиите при хипертензивната ангиопатия се наблюдават най-често в базални ядра, таламуси, мозъчен ствол и малък мозък, докато при амилоидната ангиопатия се установяват основно с лобарна дистрибуция.

Въпреки необходимостта от по-голям обем корелационни неврорентгенологично-патологични изследвания за изясняване на точния механизъм на микрохеморагиите (особено на базата на съвременните много по-чувствителни апаратура и техники за изследване), най-вероятно и тук в основата е ендотелиалната увреда. Резултати от изследвания върху плъхове (26) (т.нар. SHRSP – spontaneously hypertensive stroke-prone rat) предполагат, че микрохеморагиите са важен етап от мозъчната микроангиопатия.

Дилатирани периваскуларни пространства

Периваскуларните пространства (още наречени пространства на Virchow-Robin) са кухини, изпълнени с цереброспинална течност, които обгръщат малките пенетриращи мозъчни артериоли. По своята същност те са продължения на субарахноидните ликворни пространства.

Най-характеристичният им МР образ е на малки хиперинтенсни на Т2-зони – линейарни, когато са паралелни на срезовия образ или пунктиформени, когато са перпендикулярни. Важен белег за разграничаването им от лакуни е малкият им размер (обикновено под 3 мм), както и липсата на хиперинтенсен вал на FLAIR, където те изцяло потискат сигнала си. Много рядко се наблюдават периваскуларни пространства с големи размери (в някои случаи над 10 мм).

Най-честите локализации на разширените периваскуларни пространства (РПВП) са долните отдели на базалните ганглии и centrum semiovale, в по-малка степен – мозъчният ствол. Смята се, че тези на ниво базални ядра имат по-голяма асоциация с мозъчната микроангиопатия.

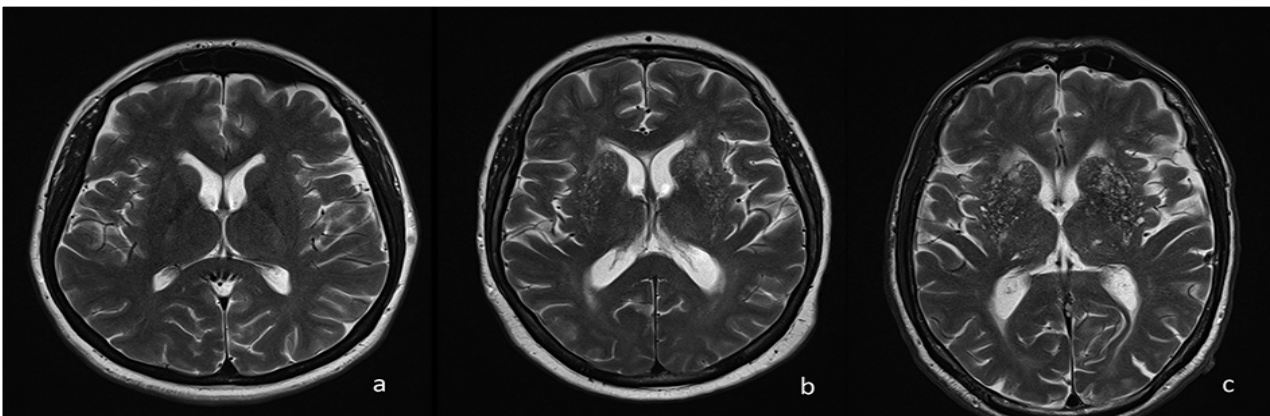
Въпреки че единични разширени периваскуларни пространства (РПВП) са обичайна находка на МРТ, има данни за асоциация на увеличения им брой с напредване на възрастта (27), когнитивни нарушения (28), депресия (29), активност на лезии при множествена склероза (МС).

Асоциацията им с микроангиопатия е подкрепена от данните за корелация между общия брой на разширените периваскуларни пространства и особено тези на ниво базални ганглии, с наличието на лакуни (и липсата на сигнификантна такава с наличието на кортикални инфаркти), както и корелацията им с левкоараиоза.

Точният патофизиологичен механизъм и тук остава неизяснен. ПВП са важен път за дрениране на интерстициална течност към вентрикулите. При пациенти с МС, РПВП се асоциират с възпаление и нарушена кръвно-мозъчна бариера, като промените търпят обратно развитие с изчезването на активността в демиелинизиращите лезии (30). Корелацията им с наличието на лакуни и хиперинтенсни лезии в бялата материя, насочва към общ механизъм с нарушаване на кръвно-мозъчната бариера.

ДИСКУСИЯ

Микроангиопатията трябва да се приема като общомозъчно заболяване (36). Различни проучвания доказват връзката между отделните микроваскуларни патологии: хиперинтенсните лезии в бялото мозъчно вещество, както и съкупността от останалите признаци на микроангиопатия, са много по-чести при пациенти с остри лакунарни инфаркти, отколкото при други типове мозъчен инфаркт (56,57); при пациенти с Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) повече от 90% от лакуните прилежат до хиперинтенсни лезии (58); дилатирани периваскуларни пространства се срещат много често при пациенти с хиперинтенсни лезии в бялата материя и лакуни; с тези находки корелират и микрохеморагиите (41); пациенти с лакунарен инфаркт.



Фиг. 4. Т2-претеглени МР образи, демонстриращи различна степен на изразеност на периваскуларните пространства на ниво базални ядра – от липсващи (а) до силно изразени (с)

Въпреки данните за асоциация с нарастваща възраст, хиперхолестеролемия, тютюнопушене, диабет и особено артериална хипертония, точните корелационни зависимости са ненапълно изяснени (22). Други рискови фактори, свързани с начина на живот, са: намалена физическа активност, лоша диета, повишена консумация на сол (не само поради влиянието си върху артериалната хипертония, но и поради директен ефект върху ендотела). Смяташе се, че липохиалинозата, описвана при микроангиопатия, е резултат на хипертония. В полза на това говорят данните, че хипертонията е по-честа при пациенти с левкоараиоза и по-високите стойности на артериално налягане са асоциирани с по-изразена левкоараиоза (33). По-скорошно проучване (34) посочва, че васкуларните рискови фактори и заболяванията на големите артериални съдове обясняват само 2% от вариацията при промените в бялата материя – още едно доказателство, че микроангиопатията е в основата си неатероматозно заболяване.

Що се отнася до симптоматиката на микровакуларните лезии – съществуват т.нар. „тихи“ лезии, които не предизвикват клинични симптоми. Причината за това не е напълно изяснена. Изнесени са данни, че лезии, разположени в близост с моторните и сензорни трактове, е по-вероятно да бъдат симптоматични, отколкото лезии, разположени в базалните ганглии и centrum semiovale. Според други, голямо значение има и съдовото ниво, на което се развиват промените, с основна зависимост от структурата на съдовата стена на това ниво, напр. при артериолите, където е налице гладкомускулен слой, каскада от реакции може да доведе до оклузия и типичен инфаркт, докато на капилярно ниво (където няма гладкомускулен слой между епитела и мозъчния паренхим), е възможно да настъпи увреда на мозъка по типа на едем или демиелинизация.

Микроангиопатията е динамично патологично състояние. Лезиите могат да прогресират във времето. Един остър лакунарен инфаркт може да има различна „съдба“ – да кавитира и да се превърне в лакуна, да остави хиперинтенсна лезия в бялата материя или дори напълно да изчезне (от гледна точка на образната диагностика) (35). Броят и обемът на хиперинтензитетите в бялата материя също могат да се променят във времето, като най-важен предиктор за прогресия е големият им обем при инициалната диагноза (36). Хиперинтенсните лезии също могат да се превърнат в лакуни или да изчезнат (37).

Стремежът за лечение на мозъчната микроангиопатия продължава да е насочен към моделиране на рисковите фактори за развитието ѝ. Има противоречиви данни за ефекта от антихипертензивните средства върху прогресията на хиперинтенсните лезии в бялото вещество (38). Налице са индикации, че новият фокус на превенцията и лечението на мозъчната микроангиопатия ще бъде мозъчно-съдовият ендотел и кръвно-мозъчната бариера (39).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хиперинтенсните лезии в бялото мозъчно вещество, лакуните, микрохеморагиите и дилатирани периваскуларни пространства са основни образни маркери на мозъчната микроангиопатия, а в основата на тяхната патогенеза стои увредата на ендотела на малките мозъчни съдове. Научният напредък в последните години успя да направи изключителни важни крачки към разбирането на мозъчната микроангиопатия, като демонстрира, че това е един динамичен общомозъчен процес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms underlying sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):483–497. doi:10.1016/S1474-4422(13)70060-7
2. Müller K, Courtois G, Ursini MV, Schwaninger M. New insight into the pathogenesis of cerebral small-vessel diseases. *Stroke.* 2017;48:520–527
3. Tomimoto H, Akiguchi I, Suenaga T, Nishimura M, Wakita H, Nakamura S, Kimura J. Alterations of the blood-brain barrier and glial cells in white matter lesions in cerebrovascular and Alzheimer's disease patients. *Stroke.* 1996;27:2069–2074
4. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leukoaraiosis. *Arch Neurol.* 1987;44:21–23
5. de Laat KF, Tuladhar AM, van Norden AGW, Norris DG, Zwiers MP, de Leeuw F-E. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease. *Brain.* 2011;134:73–83
6. Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late

- life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:619–624
7. Valdes Hernandez M, Booth T, Murray C, Gow A, Penke L, Morris Z, Munoz Maniega S, Royle N, Aribisala B, Bastin M, Starr J, Deary I, Wardlaw J. Brain white matter damage in aging and cognitive ability in youth and older age. *Neurobiol Aging*. 2013;34:2740–2747
 8. Turner ST, Jack CR, Fornage M, Mosley TH, Boerwinkle E, de Andrade M. Heritability of leukoaraiosis in hypertensive sibships. *Hypertension*. 2004;43:483–487
 9. Maillard P, Seshadri S, Beiser A, Himali JJ, Au R, Fletcher E, Carmichael O, Wolf PA, DeCarli C. Effects of systolic blood pressure on white-matter integrity in young adults in the Framingham Heart Study: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2012;11:1039–1047
 10. Ferguson SC, Blane A, Perros P, McCrimmon RJ, Best JJ, Wardlaw J, Deary IJ, Frier BM. Cognitive ability and brain structure in type 1 diabetes: relation to microangiopathy and preceding severe hypoglycaemia. *Diabetes*. 2003;52:149–156
 11. Gons RA, van Norden AG, de Laat KF, van Oudheusden LJ, van Uden I, Zwieters MP, Norris DG, de Leeuw FE. Cigarette smoking is associated with reduced microstructural integrity of cerebral white matter. *Brain*. 2011;134:2116–2124
 12. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology*. 1965;15:774–784
 13. Kalaria RN, Kenny RA, Ballard CG, Perry R, Ince P, Polvikoski T. Towards defining the neuropathological substrates of vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004;226:75–80
 14. Gouw AA, Seewann A, van der Flier WM, Barkhof F, Rozemuller AM, Scheltens P, Geurts JJ. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:126–135
 15. Fazekas F. Incidental periventricular white matter hyperintensities revisited: what detailed morphologic image analyses can tell us. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35:63–64
 16. Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke*. 2003;34:806–812
 17. Munoz Maniega S, Valdes Hernandez M, Clayden JD, Royle NA, Murray C, Morris Z, Aribisala BS, Gow AJ, Starr JM, Bastin ME, Deary IJ, Wardlaw JM. White matter hyperintensities and normal-appearing white matter integrity in the aging brain. *Neurobiol Aging*. 2015;36:909–918
 18. Maillard P, Fletcher E, Harvey D, Carmichael O, Reed B, Mungas D, DeCarli C. White matter hyperintensity penumbra. *Stroke*. 2011;42:1917–1922
 19. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149:351–356
 20. Wardlaw JM, Valdés Hernández MC, Muñoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment [published correction appears in *J Am Heart Assoc*. 2016 Jan 13;5(1):e002006]. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(6):001140
 21. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007;6:611–19
 22. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke and Vascular Neurology* 2016;1:e000035. doi:10.1136/svn-2016-000035
 23. Roob G, Schmidt R, Kapeller P, Lechner A, Hartung HP, Fazekas F. MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population. *Neurology*. 1999;52(5):991–4
 24. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009;8(2):165–174. doi:10.1016/S1474-4422(09)70013-4
 25. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20(4):637–42

26. Braun H, Schreiber S. Microbleeds in cerebral small vessel disease. *Lancet Neurol.* 2014; 12: 735-736
27. Heier LA, Bauer CJ, Schwartz L, Zimmerman RD, Morgello S, Deck MDF. Large Virchow-Robin spaces: MR-clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1989;10:929-936
28. MacLulich AM, 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;75:1519-1523
29. Patankar TF, Baldwin R, Mitra D, Jeffries S, Sutcliffe C, Burns A, Jackson A. Virchow-Robin space dilatation may predict resistance to antidepressant monotherapy in elderly patients with depression. *J Affect Disord.* 2007;97:265-270
30. Doubal FN, MacLulich AM, Ferguson KJ, et al. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke* 2010;41:450-54
31. Starr JM, Wardlaw J, Ferguson K, MacLulich A, Deary IJ, Marshall I. Increased blood-brain barrier permeability in type II diabetes demonstrated by gadolinium magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:70-76
32. Staals J, Makin SD, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology* 2014;83:1228-34
33. van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension* 2004;44:625-30
34. Wardlaw JM, Allerhand M, Doubal FN, et al. Vascular risk factors, large-artery atheroma, and brain white matter hyperintensities. *Neurology* 2014;82:1331-8
35. Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, et al. Counting cavitating lacunes underestimates the burden of lacunar infarction. *Stroke* 2010;41:267-72
36. Schmidt R, Enzinger C, Ropele S, et al. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Lancet* 2003;361:2046-8
37. Munoz Maniega S, Chappell FM, Valdes Hernandez MC, et al. Integrity of normal-appearing white matter: influence of age, visible lesion burden and hypertension in patients with small-vessel disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016. Published Online First: 1 Mar 2016
38. Weber R, Weimar C, Blatchford J, et al. Telmisartan on top of antihypertensive treatment does not prevent progression of cerebral white matter lesions in the prevention regimen for effectively avoiding second strokes (PROFESS) MRI substudy. *Stroke* 2012;43:2336-42
39. Bath PM, Wardlaw JM. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions. *Int J Stroke* 2015;10:469-78

Адрес за кореспонденция:

Емилиан Калчев
 Клиника по образна диагностика
 УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна
 бул. „Хр. Смирненски“ 1
 9000 Варна
 тел. +359 885 770 776
 e-mail: e_kalchev@hotmail.com