

Neuropatologia otępienia naczyniowego

Neuropathology of vascular dementia

Przemysław Nowacki, Marta Nowik

Katedra i Klinika Neurologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Streszczenie

Choroby naczyniowe mózgu są, oprócz choroby Alzheimera, drugą pod względem częstości przyczyną otępienia, zwłaszcza u osób starszych. Otępienie naczyniowe charakteryzuje duża heterogenność przyczyn. W pracy przedstawiono obraz neuropatologiczny zmian naczyniowych i naczyniopochodnych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), związanych z patologią małych (mikroangiopatia) i dużych naczyń (makroangiopatia), a także zwrócono uwagę na otępienie mieszane naczyniowo-zwyrodnieniowe. Do grupy chorób małych naczyń należą przede wszystkim udary zatokowate i podkorowa encefalopatia miażdżycowa Binswagera, choroby zapalne naczyń, układowe choroby tkanki łącznej, zespół antyfosfolipidowy, autosomalnie dominująca arteriopatja mózgowa z udarami podkorowymi i leukoencefalopatią, *pseudoxanthoma elasticum*, zespół HERNs, dziedziczne krwotoczne rozszerzenie naczyń (choroba Rendu-Osler-Weber) oraz dziedziczne krwotoki mózgowo-amyloidozą. Następstwami uszkodzenia dużych naczyń, najczęściej na tle miażdżycy, są otępienie wielozawałowe, otępienie w wyniku pojedynczego udaru w tak zwanej strefie strategicznej lub otępienie na tle niedocenianego zjawiska stwardnienia jednego lub obu hipokampów. Należy do nich także dysplazja włóknisto-mięśniowa ściany naczyniowej. W chorobie *moyamoya* współwystępują zmiany w dużych i małych naczyniach. Zwrócono uwagę, że w przeciwieństwie do otępienia w chorobach zwyrodnieniowych OUN, otępienie naczyniowe wiąże się przede wszystkim z uszkodzeniem istoty białej półkuli mózgu. Jak wykazują badania neuropatologiczne, genetyczne i molekularne, zmiany zwyrodnieniowe i naczyniopochodne tkanki nerwowej, prowadzące do otępienia, współwystępują znacznie częściej niż można by tego oczekiwać na podstawie obrazu klinicznego. Należy sądzić, że współwystępowanie to przyczynia się do wcześniejszego pojawienia się i szybszego rozwoju otępienia.

Słowa kluczowe: otępienie naczyniowe, neuropatologia, patogenezę, obraz kliniczny

Abstract

Apart from Alzheimer's disease, cerebrovascular disorders are the second most frequent cause of dementia in elderly. Vascular dementia (VaD) is generated by heterogeneous group of diseases in terms of etiology, histopathology and clinical appearance. Vascular lesions and vasculogenic changes in the brain associated with small and large vessel disease have been reported. In some cases the development of dementia is associated with cerebrovascular lesions and Alzheimer's-type pathology. Small vessel diseases that contribute to global cognitive decline in setting of a clinical dementia are mainly lacunar infarcts, Binswanger disease, vasculitis, connective tissue systemic disorders, antiphospholipid antibody syndrome, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), *pseudoxanthoma elasticum*, hereditary endotheliopathy-retinopathy-nephropathy-stroke (HERNS), hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome), as well as sporadic and familial amyloidoses. Pathology of large vessels, predominantly of atherosclerotic origin, results in multi infarct dementia (MID), dementia due to single strategic infarct as well as dementia related to hippocampal sclerosis. Fibromuscular dysplasia belongs to this group as well. Moyamoya disease is characterised by both small and large vessel pathology.

The VaD is mainly associated with injury to the white matter. Neuropathological, genetic and molecular findings prove that in many cases of dementia both, cerebrovascular and Alzheimer's-type pathology play an important role. That combination may lead to earlier appearance and faster progress of dementia.

Key words: vascular dementia, neuropathology, pathogenesis, clinical manifestations

Badania nad otępieniem naczyniowym (VaD, *vascular dementia*) są prowadzone kilkadziesiąt lat. Pierwszego opisu otępienia po udarze mózgu dokonał Willis w 1672 roku [1]. Rozwój wiedzy na temat chorób naczyniowych mózgu i związanego

z nimi otępienia przypada na wiek XIX. W 1838 roku Dechambre opisał „lakuny” w przebiegu udaru [2]. W 1842 roku Durand-Fardel potwierdził naczyniopochodny charakter „lakun”. W 1894 roku Alzheimer i Binswanger wyodrębnili miażdżycowy zanik mózgu — postać VaD charakteryzującą się licznymi udarami podkorowymi [3]. Pierwszej dokładnej zależności kliniczno-patologicznej zmian o charakterze „lakun” dokonał w 1901 roku Marie, wprowadzając określenie „stan zatokowaty”. Marie połączył je, obok wcześniejszych doniesień Binswan-

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Przemysław Nowacki
Katedra i Klinika Neurologii Pomorskiej Akademii Medycznej
ul. Unii Lubelskiej 1, 71–252 Szczecin
tel.: +48 (0 91) 42 53 251, faks: +48 (0 91) 42 53 260
Praca wpłynęła do Redakcji: 19 listopada 2003 r.
Zaakceptowano do druku: 22 stycznia 2004 r.

gera, z otępieniem naczyniowym u osób w podeszłym wieku [1, 4]. Termin „choroba Binswanger’a” (BD, *Binswanger's disease*) wprowadził w 1902 roku Alzheimer. Opisy Alzheimera, Binswanger’a i Marie w rzeczywistości dotyczyły tej samej formy zaburzeń krążenia w strukturach podkorowych, obecnie zwanej także „podkorową encefalopatią miażdżycową Binswanger’a” [1]. Współcześnie zalecany jest podział „lakun” na ogniska powstałe na tle niedokrwiennym (typ I), zresorbowane drobne ogniska krwotoczne (typ II) i poszerzone przestrzenie okołonaczyniowe (typ III) oraz objęcie ich wspólnym mianem „stanu zatokowatego” [5].

Udział naczyniopochodnych ognisk korowych w rozwoju VaD dostrzegł znacznie później Tomlinson, a Hachinski i wsp. wprowadzili pojęcie otępienia wielozawałowego (MID, *multi infarct dementia*), rozwijającego się w wyniku licznych ognisk niedokrwiennych w korze i istocie białej półkuli mózgu [4]. W 2. połowie XX wieku, po okresie fascynacji otępieniem w przebiegu choroby Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*), nastąpił powrót do zainteresowań VaD i przyznano mu należne miejsce wśród przyczyn prowadzących do zaburzeń intelektualnych.

Otępienie naczyniowe to nabyte upośledzenie funkcji intelektualnych, wynikające z uszkodzenia mózgowia przez procesy naczyniowe [6]. Choroby naczyniowe mózgu są, obok AD, drugą co do częstości przyczyną otępienia, zwłaszcza u osób starszych [7–9]. Uwzględniając podział zespołów otępiennych ze względu na obszar, który obejmują, naczyniowe, podkorowe i korowo-podkorowe. Wskazuje się w ostatniej z wymienionych grup. Wskazuje to na dużą heterogenność jego przyczyn [7, 9–12]. Mogą prowadzić do niego zaburzenia krążenia w zakresie małych naczyń (mikroangiopatia), dużych naczyń (makroangiopatia) oraz hipoperfuzja mózgowia.

Grupa chorób małych naczyń, w której może się rozwinąć otępienie, jest bardzo heterogenna. Należą do niej przede wszystkim udary zatokowate i podkorowa encefalopatia miażdżycowa Binswanger’a. U podłoża patologii małych naczyń leżą też choroby zapalne, układowe choroby tkanki łącznej i zespół antyfosfolipidowy. Do rzadkich chorób małych naczyń, prowadzących do VaD, należą: autosomalnie dominująca arteriopatja mózgowia z udarami podkorowymi i leukoencefalopatią (CADASIL, *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*), *pseudoxanthoma elasticum*, zespół HERNIS (*hereditary endotheliopathy, retinopathy, nephropathy and stroke*), dziedziczne krwotoczne rozszerzenie naczyń oraz dziedziczne krwotoki mózgowie z amyloidozą [13].

Następstwami uszkodzenia dużych naczyń, najczęściej na tle miażdżycy, są MID, otępienie w wyniku pojedynczego udaru w tak zwanej strefie strategicznej lub otępienie na tle zupełnie niedocenianego zjawiska stwardnienia jednego lub obu hipokampów [14]. Należy do nich także dysplazja włóknisto-mięśniowa ściany naczyniowej.

W chorobie *moyamoya* współwystępują zmiany w dużych i małych naczyniach.

Choroby małych naczyń

Udary zatokowate

Z neuropatologicznego punktu widzenia udary zatokowate to drobna jamka, zwykle pochodzenia niedokrwiennego, rzadziej pokrwotoczna, występująca w obszarze jednej tętnicy przesywającej. To, co klinicznie określa się mianem udaru, a raczej zespołu zatokowatego, jest następstwem większej liczby drobnych ognisk naczyniopochodnych, powstałych zwykle wieloczasowo w różnych okolicach mózgowia. Na obraz zespołu zatokowatego składają się, poza otępieniem typu podkorowego, wywiad „naczyniowy”, skryty początek, powolny i postępujący przebieg, niedowład połowiczny lub obustronny niedowład połowiczny, porażenie rzekomoopuszkowe, niedoczulica połowicza („czysty udar czuciowy”), ataktyczno-spastyczne zaburzenia chodu, nietrzymanie moczu. Badania neuroobrazowe potwierdzają „zatokowaty” charakter zespołu objawów klinicznych.

Patologia ściany naczyniowej obejmuje przede wszystkim zmiany szkliste (hialinowe) w błonie środkowej, rozprzestrzeniające się na całą ścianę. Błona wewnętrzna ulega scieńczeniu. Na całej grubości ściany dochodzi do proliferacji włókien łącznotkankowych. W małych naczyniach, zwykle do 200 μm średnicy, występują także zmiany o typie lipidowo-szklistym (*lipohyalinosis*), które rozwijają się początkowo w błonie środkowej, tuż pod błoną wewnętrzną, a następnie obejmują całą ścianę, prowadząc głównie do dezorganizacji błony środkowej i sprężystej wewnętrznej. W zmienionej ścianie i świetle naczynia odkłada się materiał włóknikopodobny i włókna łącznotkankowe, powodując niedrożność naczynia. U osób z nadciśnieniem tętniczym zmiany o typie lipidowo-szklistym mogą prowadzić do mikrotętniaków, leżących u podłoża rozległych krwotoków mózgowych.

Spektrum zmian naczyniopochodnych, powodowanych głównie niedrożnością naczyń (80% przypadków), rzadziej koncentrycznym zwężeniem (15%) obejmuje tak zwaną martwicę selektywną, poprzez wybiórczy ubytek neuronów, mieliny, oligodendrogleju, aksonów, do pełnej martwicy

wszystkich elementów tkanki nerwowej, z rozmiękaniem podścieliska włócznie. Udarы zatokowate charakteryzują się zwykle średnicą do 20 μm . Martwica selektywna i pełne ogniska rozmiękania tkanki nerwowej mogą występować łącznie. Zwykle zmiany naczyniopochodne obejmują istotę białą półkul mózgu i jądra podstawy, ale mogą występować także w pniu mózgu.

Udarу zatokowatego nie należy mylić ze stanem zatokowatym (lakunarnym). Cechą charakterystyczną tej ostatniej zmiany, o charakterze poszerzenia przestrzeni okołonaczyniowej z wyraźnymi regularnymi brzegami bez zmian martwiczych, jest centralnie położone naczynie tętnicze. Poszerzenie przestrzeni okołonaczyniowej to wynik obkurczenia tkanki nerwowej przez rozplęm gleju włóknistego bądź zaniku tkanki związanego z wiekiem.

Opisane w niniejszej pracy inne choroby małych naczyń, zwłaszcza podkorowa encefalopatia miażdżycowa Binswagera, zmiany o typie *vasculitis* i zespół antyfosfolipidowy, także prowadzą do udarów zatokowatych, jednak ze względu na przyznane im „nozologiczne” miejsce w patologii naczyniowej, zostały omówione osobno.

Podkorowa encefalopatia miażdżycowa Binswagera

Chorobę Binswagera do czasu wprowadzenia metod neuroobrazowania rozpoznawano jedynie na podstawie pośmiertnego badania neuropatologicznego, a ze względu na konieczność wykonywania w związku z tym preparatów półkulowych, najprawdopodobniej wiele przypadków tej choroby umykało uwadze także patologom. Być może stanowi ona podłoże 10–25% przypadków naczyniowych zespołów otępiennych. Na obraz kliniczny BD, której nasilenie w 83% przypadków przypada na 6. i 7. dekadę życia, składa się, poza otępieniem typu podkorowego (zatokowatego), wywiad „naczyniowy”, nadciśnienie tętnicze z epizodami istotnego obniżenia wartości ciśnienia, skryty początek, wolny postępujący przebieg, porażenie rzekomoopuszkowe, zaburzenia chodu oraz nietrzymanie moczu. Choroba przebiega w postaci incydentów udarowych, nakładających się na powolne narastanie objawów neurologicznych, z okresami względnej stabilności, a nawet regresji [15–21]. Rozpoznanie BD może ułatwić badanie za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*), wykazujące wyraźną patologię istoty białej półkul mózgu. Niestety, badanie to nie jest specyficzne dla tej choroby, bowiem podobny obraz występuje w zespole CADASIL, zespole antyfosfolipidowym, a także u osób w podeszłym wieku [12].

Choroba Binswagera jest następstwem uszkodzenia małych naczyń, zwłaszcza długich tętnic przesywających istoty białej ośrodku półowalnego i głębokich tętnic jąder podstawy. Uszkodzenie naczyń prowadzi do zmian niedokrwienych tkanki nerwowej. Patologia długich naczyń tętnicznych istoty białej w BD obejmuje: zmiany włóknisto-szkliste ściany, głównie błony wewnętrznej i środkowej z jej pogrubieniem, ubytki segmentowe miocytów, martwicę włóknikową ściany, pola zmian miażdżycowych. W konsekwencji powoduje to dezorganizację ściany naczyniowej [22, 23]. Z jednej strony, ograniczenie światła naczyń i miejscami ich niedrożność, a z drugiej — pogrubienie przydanki w wyniku proliferacji włókien łącznotkankowych są zjawiskami wtórnymi [9, 24]. Mniej nasilone zmiany mogą się pojawiać także w małych tętnicach podpajęczynówkowych na sklepiści i na podstawie półkul mózgu. Należy podkreślić, że proliferacja włókien kolagenowych w przydance i błonie środkowej nie jest swoista dla małych tętnic i tętniczek, ale występuje także wokół naczyń włosowatych. Proliferacja mięśni gładkich w tętniczkach końcowych i ich morfologiczna transformacja do struktury tętnic proksymalnych mogą wpływać na zaburzenie przepływu mózgowego u pacjentów z BD [9]. W BD opisywana jest też miażdżycowa dużych naczyń, ale istotą choroby jest mikroangiopatia. Zmiany naczyniopochodne to przede wszystkim liczne, drobne ogniska o charakterze zawałów zatokowatych, umiejscowione głównie w istocie białej i w formacjach szarych jąder podstawy oraz rzadziej w korze mózgu. Gdziekolwiek ogniska te mają tendencję do zlewania się. Zmiany w głębokich strukturach półkul mózgu przypominają stan zatokowaty u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Podkreślenia wymaga, nietypowe dla „czystej” mikroangiopatii w przebiegu nadciśnienia tętniczego, rozlane spłowienie mielin ośrodku półowalnego, miejscami przechodzące w pełną demielinizację oraz uszkodzenie aksonów. Podkorowe mielinowe włókna „U” pozostają nieuszkodzone. Niekiedy można zaobserwować zwyrodnienie ziarniste kory płatów czołowych, najprawdopodobniej w następstwie pierwotnych zmian podkorowych i przerwania połączeń tych obszarów z okolicami czołowymi. [11, 25, 26]. Na poziomie komórkowym w BD dochodzi do zmian wstecznych oligodendrogleju, ze zmniejszeniem liczby tych komórek. Mikroglej i astroglej podlegają aktywacji i proliferacji, niemniej w części komórek astrogleju zachodzi regresja w postaci przerwania ciągłości ich wypustek (*clasmatodendrosis*). Wyrażna ekspresja kwaśnego białka włókienkowego astrogleju (GFAP, *glial fibrillary acidic protein*) i metalotionin I i II w astrocytach podkorowych wskazuje

na ich reaktywny charakter, natomiast astrocyty w głębi istoty białej wykazują więcej zmian wstecznych [27, 28]. Opisane wyżej zmiany, zwłaszcza przewlekła proliferacja astrogleju, prowadzą do obkurczenia istoty białej, ze wzmożeniem jej spoistości, i do wtórnego poszerzenia układu komorowego i przestrzemi okołonaczyniowych.

Omawiając BD, należy wyraźnie zaznaczyć, że pojęcie „*leukoaraiosis*” wprowadzili Hachinski i wsp. w 1987 roku w celu określenia okołokomorowych zmian w badaniu CT (*computed tomography*) [29], a później w badaniu MRI, i jest ono, niekiedy niesłusznie, rozszerzane na niedokrwienne zmiany w obszarach podkorowych, znane właśnie jako choroba Binswängera.

Choroby układowe tkanki łącznej i choroby zapalne naczyń

Zapalenie naczyń mózgowia może przebiegać pod bardzo różnymi postaciami klinicznymi, z których żadna, także w badaniach neuroobrazowych, nie jest charakterystyczna. Ośłupienie naczyniowe w przebiegu zapalenia naczyń na ogół rozwija się stopniowo lub skokowo, ale opisywane są też przypadki ośłupienia ujawniającego się gwałtownie.

Immunopatologiczne procesy zapalne mogą dotyczyć naczyń różnej wielkości. W wyniku patologii naczyniowej dochodzi zwykle do zmian niedotlenieniowych tkanki nerwowej. W ostrych stadiach procesu zapalnego najczęściej występują udary mózgu, natomiast VaD rozwija się w fazie przewlekłej zapalenia ściany naczynia, być może nie tylko w wyniku uogólnionego niedokrwienia mózgowia, ale także jako skutek wielomiejscowego uszkodzenia tkanki nerwowej przez cytokiny i inne mediatory zapalenia, na przykład interleukinę-1, interferon- γ lub czynnik martwicy nowotworów- α [30].

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE)

Spośród chorób układowych tkanki łącznej najczęściej u podłoża VaD leży toczeń rumieniowaty układowy (SLE, *systemic lupus erythematosus*), zwłaszcza powikłany zespołem antyfosfolipidowym. Objawy neurologiczne (obecne u 75% chorych z SLE), poza ośłupieniem, to nawracające udary niedokrwienne pod postacią niedowładów połowicznych, afazji, niedowidzenia połowicznego, zespołu rzekomoopuszkowego, paraparezy spastycznej, napady padaczkowe i bóle głowy.

W SLE patologia dotyczy zwykle małych naczyń tętniczych (do 200 μm) i naczyń włosowatych, leżących głównie w korze i istocie białej podkorowej oraz w pniu mózgu. Należy podkreślić, że w SLE zmiany naczyniowe mają charakter waskulopatii, z niewielkim komponentem zapalnym w postaci nacieków limfocytarnych w przydanie. Uszkodzenie

ściany naczyniowej polega na martwicy włóknikowej błony środkowej, defragmentacji błony sprężystej wewnętrznej i rozplemie włókien łącznotkankowych. Prowadzi to do koncentrycznego pogrubienia ściany naczyniowej. Patologia naczyniowa jest między innymi reakcją na zjawiska autoimmunologiczne, związane z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych, do których należy krążący antykoagulant toczniowy (u 34% chorych) i przeciwciała antykardiolipinowe (u 44% chorych) [31]. W tym ostatnim przypadku SLE jest powikłany dodatkowym procesem patologicznym — wtórnym zespołem antyfosfolipidowym (*patrz* niżej). Zaawansowane zmiany naczyniowe w SLE sprzyjają rozwojowi mikrozakrzepów w małych tętnicach i tętniczkach, a w przypadku współwystępowania zespołu antyfosfolipidowego — także w układzie żylnym.

W konsekwencji patologii naczyniowej dochodzi do licznych, drobnych ognisk zawałowych o opisanej wyżej lokalizacji, odpowiedzialnych między innymi za VaD typu korowo-podkorowego. Ogniska mikrozawałowe mogą też być następstwem zatorów kardiogennych. W odpowiedzi na przewlekłe, zaostrzające się niedokrwienie reaguje astro- i mikroglej, a także może dojść do spłowienia mieliny i ogniskowej demielinizacji.

Zespół antyfosfolipidowy

Zespół antyfosfolipidowy może mieć charakter pierwotny lub występować w przebiegu SLE. Jest istotnym czynnikiem ryzyka udarów u osób młodych. Wykazując tendencję do nawrotów w różnych okolicach mózgowia, przyczynia się do rozwoju VaD. Ponadto w jego obrazie klinicznym występują: TIA (*amaurosis fugax*), epizody migrenowe, zespół płasawicy, napady padaczkowe, poprzeczna mielopatia, nawykowe poronienia i inne powikłania narządowe. Potwierdzeniem zespołu antyfosfolipidowego są dodatnie wyniki badań w kierunku przeciwciał antyfosfolipidowych. Przyjmuje on na ogół postać naczyniopochodnej encefalopatii podkorowej [12]. Istotę zmian w naczyniach stanowią śródścienne kompleksy fragmentów płytkowych, prowadzące do proliferacji błony środkowej, obrzęku i hipertrofii śródbłonna, a w konsekwencji — do pogrubienia ściany naczyniowej. W zmienionych naczyniach tętniczych i żylnych rozwijają się zakrzepy [32].

Podobnie do innych encefalopatii, w przebiegu choroby małych naczyń patologia naczyniopochodna w postaci licznych drobnych, różnoczasowych ognisk ischemicznych skupia się przede wszystkim w istocie białej półkul mózgu i w formacjach szarych jąder podstawy. Uszkodzeniu ulega także mielina — zwykle spłowieniu, zwłaszcza w sąsiedztwie ognisk zawałowych.

Guzkowe zapalenie tętnic

W guzkowym zapaleniu tętnic (AN, *arteritis nodosa*) ośrodkowy układ nerwowy (OUN) bywa zajęty w 20% przypadków. Poza udarami niedokrwiennymi i krwotokami podpajęczynówkowymi może rozwinąć się encefalopatia i ubytki pamięci jako jej składowa lub niezależny zespół.

Patologia dotyczy małych i średnich naczyń opony miękkiej oraz różnych okolic mózgowia i rdzenia kręgowego. Dominuje martwica włóknikowa błony środkowej, dezintegracja błony sprężystej wewnętrznej oraz nacieki zapalne złożone z neutrofilów, eozynofilów i komórek jednojądrzastych, obejmujące część lub całą grubość ściany. Patologii dopełniają wtórne zakrzepy lub odcinkowe rozdęcia naczyń, prowadzące niekiedy do krwotoków, szczególnie podpajęczynówkowych.

Choroby zapalne naczyń w przebiegu infekcji

Cechą wyróżniającą tę grupę chorób, zwłaszcza rozwijających się na podłożu gruźlicy, grzybic, zakażeń wirusowych, na przykład wirusem cytomegalii lub wirusem HIV-1, jest dominujące uszkodzenie śródbłonna przez patogen i związane z tym zmiany zakrzepowe. Otępienie naczyniowe rozwija się u chorych z przewlekłymi postaciami wymienionych infekcji.

Izolowane zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego

W ostatnich latach wzrasta liczba tak zwanych izolowanych zapaleń naczyń OUN [33]. W ich przebiegu, obok rozsianych objawów neurologicznych ruchowych i czuciowych, bólów głowy, zajęcia nerwów czaszkowych, napadów padaczkowych, może rozwinąć się VaD. Od strony patomorfologicznej izolowane zapalenie naczyń pokrywa się z granulomatycznym zapaleniem naczyń mózgu. Cechą tego zapalenia są odcinkowe wielojądrzaste nacieki z obecnością komórek Langerhansa, a także proliferacja i zwłóknienie błony wewnętrznej małych tętnic i tętniczek. Błona środkowa bywa zaoszczędzona. U podłoża izolowanego zapalenia naczyń OUN może leżeć choroba nowotworowa lub zapalna.

Autosomalnie dominująca arteriopatja mózgowa z udarami podkorowymi i leukoencefalopatią (CADASIL)

Na obraz kliniczny tej rzadkiej, rodzinnej formy mikroangiopatji mózgowej (CADASIL), leżącej u podłoża VaD, składają się: nawrotowe udary niedokrwienne lub TIA (70–85%), napady padaczkowe, napady migreny (30–45%), głównie z aurą, zaburzenia psychiczne (20–30%), zespół rzekomopopuszkowy, piramidowy, ataksja, zaburzenia zwieraczy [13, 34]. Otępienie ma charakter podkorowy,

z dominacją objawów czołowych. Choroba ujawnia się klinicznie najczęściej w 5. dekadzie życia. W badaniu MRI opisywane są zmiany podkorowe o typie leukoencefalopatii ischemicznej, z licznymi drobnymi ogniskami zawałowymi w istocie białej i uszkodzeniem w jądrach podstawy [13, 35, 36]. Obraz taki występuje także u osób bez klinicznych objawów choroby. Zespół ma charakter dziedziczny. Opisano mutację genu *Notch3* na chromosomie 19q12 [37], co pozwala na wykorzystanie badań DNA w diagnostyce klinicznej.

Na obraz neuropatologiczny składają się, podobnie jak w przypadku innych VaD, zmiany naczyniowe i naczyniopochodne. Patologia naczyń obejmuje głównie drobne tętnice podkorowe [9]. Składają się na nią drobnoziarniste kwaso- lub zasadochłonne złogi wokół obrzękniętych komórek mięśniowych w błonie środkowej i martwica włóknikowa błony środkowej [38, 39]. Kosztem światła naczynia dochodzi do pogrubienia ściany. Zwłóknieniu ulega także przydanka. W obrazie elektronowo-mikroskopowym cytoplazma zmienionych miocytów bywa pozbawiona organelli, a komórki te otoczone są złogami elektronowogęstych ziarnistości, których natury do tej pory nie udało się ustalić [13, 40]. Zeszklwienie i fragmentacja błony sprężystej wewnętrznej są podobne do zmian w nadciśnieniu tętniczym [13]. Patologia drobnych naczyń nie jest typowa jedynie dla mózgowia — można ją stwierdzić w wielu narządach wewnętrznych, w skórze, mięśniach i nerwach obwodowych [38, 41].

Naczyniopochodne uszkodzenie tkanki nerwowej polega przede wszystkim na licznych zawałach i rozlanym spłowieniu mieliny. Zmiany są usytuowane głównie podkorowo, ale mogą też występować w pniu mózgu i w mózdzku. Zwrócono uwagę na predyspozycję do uszkodzenia istoty białej i włókien łukowatych w biegunach płatów skroniowych [42]. Poszerzenie przestrzeni okołonaczyniowych wokół zmienionych naczyń jest następstwem absorpcji ognisk niedokrwiennych bądź wynikiem obkurczenia tkanki nerwowej, w której rozwija się glejoza odczynowa. Niekiedy zmianom niedokrwiennym towarzyszą krwotoki półkulowe. Uszkodzenie kory mózgu jest znacznie mniejsze. Polega ono na niespecyficznym ogniskach opustoszenia neuronalnych lub selektywnej martwicy warstwowej, zwłaszcza warstwy zwojowej.

Zespół Grönblad-Strandberg (*pseudoxanthoma elasticum*)

Na obraz kliniczny tego rzadkiego zespołu, dziedziczającego się autosomalnie, dominująco (chromosomy 5, 7, 15) [43], składają się: zwyrodnienie plamki żółtej i naczyń siatkówki, choroba

niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze, kępiki żółte lub plaki na skórze. U podłoża tego zespołu leżą zmiany w wielu narządach w strukturze włókien elastycznych. Wiązanie wapnia w mikrofibrylach za pomocą cysteiny i naskórkowego czynnika wzrostu ulega zaburzeniu. Prowadzi to do odkładania złogów wapnia w błonie elastycznej ściany naczyń i jej fragmentacji. Mineralizacja ściany naczyń dotyczy tętnic, tętniczek i niekiedy naczyń włosowatych. Wynikiem patologii naczyniowej są drobne ogniska martwicy tkanki nerwowej, głównie istoty białej [44].

Zespół HERNS

Zespół HERNS opisano w kilku chińskich rodzinach, mieszkających w Stanach Zjednoczonych [45]. Dziedziczy się on autosomalnie, dominująco. Poza objawami uszkodzenia siatkówki i nerek, w obrazie klinicznym występują otępienie, niedowład, zespół rzekomoopuszkowy i bóle głowy. Istotą schorzenia jest zwyrodnienie (multiplikacja) błony podstawnej włóściczek, prowadząca do niewydolności mikrokrążenia, głównie w istocie białej mózgowia [13, 45, 46].

Do VaD mogą także doprowadzić inne bardzo rzadkie choroby małych naczyń: dziedziczne krwotoczne rozszerzenie naczyń (choroba Rendu-Osler-Weber), przejawiające się encefalopatią w wyniku nawracających krwotoków w mikrokrążeniu, dziedziczne krwotoki mózgowie z amyloidozą w następstwie nawracających krwotoków i mnogich mikrozawałów, zespół Churga-Straussa (alergicznopięśniakowate zapalenie naczyń), ziarniniakowe zapalenie naczyń OUN, choroba Behçeta, waskulopatia siatkówkowo-ślizakowa.

Choroby dużych naczyń

Otępienie naczyniowe zwykle wynika z uszkodzenia wielu okolic mózgowia. Nie ma zgodności na temat roli pojedynczych ognisk niedokrwienionych w jego patogenezie. Uważa się, że w tych przypadkach istotne znaczenie może mieć krytyczny ubytek objętości tkanki nerwowej, sięgający przynajmniej 100 ml, lub występowanie zawału mózgu w tak zwanym obszarze strategicznym (tab. I). W tych przypadkach zaburzenia określane mianem VaD mogą stanowić niekiedy jedynie ubytek pewnych funkcji poznawczych lub zachowania. Na ogół VaD rozwija się w wyniku wieloczasowego uszkodzenia mózgowia, ale wieloczasowość nie jest najprawdopodobniej warunkiem niezbędnym do powstania otępienia.

W patogenezie VaD na uwagę zasługuje hipoperfuzja mózgowia, często związana z epizodami obni-

Tabela I. Obszary strategiczne, których uszkodzenie może doprowadzić do otępienia naczyniowego

Table I. Strategic regions, destruction of which may produce vascular dementia

Obszar strategiczny <i>Strategic region</i>	Unaczynienie <i>Vascular supply</i>
Zakręt czołowy środkowy <i>Middle frontal gyrus</i>	Tętnica przednia mózgu <i>Anterior cerebral artery</i>
Pogranicze czołowo-skroniowe na sklepiści półkul mózgu <i>Fronto-temporal border at the surface of the hemispheres</i>	Tętnica przednia i tylna mózgu <i>Anterior and posterior cerebral artery</i>
Zakręt kątowy <i>Angular gyrus</i>	Tętnica środkowa mózgu <i>Middle cerebral artery</i>
Struktury hipokampa <i>Hippocamp structures</i>	Tętnica tylna mózgu <i>Posterior cerebral artery</i>
Jądra środkowe wzgórza <i>Medial thalamic nuclei</i>	Tętnica tylna mózgu <i>Posterior cerebral artery</i>
Kolanko torebki wewnętrznej <i>Genu of the capsula interna</i>	Tętnica środkowa mózgu <i>Middle cerebral artery</i>

żenia ciśnienia tętniczego lub zaburzeniami rytmu serca. Na tej drodze może dojść do wspomnianego upośledzenia krążenia w obszarach pogranicza krążenia tętnic przednich i tylnych mózgu. Przewlekła hipoperfuzja może też doprowadzić do stwardnienia hipokampów [14]. Jest ono następstwem upośledzenia krążenia w tętnicach tylnych mózgu w wyniku zwężenia tętnicy podstawnej lub obustronnego, stopniowo narastającego wklonowania przyśrodkowych dolnych części płatów skroniowych pod wcięcie namiotu mózdzku. Przewlekłe niedokrwienie hipokampów prowadzi do ich zaniku, przypominającego zaawansowane stadium AD, niekiedy z obecnością, poza zmianami ischemicznymi, blaszek starczych.

U podłoża uszkodzenia dużych naczyń mózgowych w zdecydowanej większości przypadków leży miażdżyca, często nasiloną lub współistniejącą ze zmianami lipidowo-szklistymi lub włóknistymi, typowymi dla nadciśnienia tętniczego. Oznacza to współwystępowanie w patogenezie VaD chorób dużych i małych naczyń

Dysplazja włóknisto-mięśniowa

Istotą dysplazji włóknisto-mięśniowej jest hiperplazja mięśni gładkich oraz scieńczenie i zwłóknienie błony sprężystej wewnętrznej, prowadzące do dezorganizacji ściany naczyniowej [47]. Powyższe zmiany występują głównie w błonie środkowej tętnicy szyjnej wewnętrznej (> 90% przypadków), rzadziej w błonie wewnętrznej (5% chorych). U 60–85% chorych zmienione są obie tętnice szyjne wewnętrzne. Patologia ściany naczyniowej prowadzi do zwężenia światła tętnic, niekiedy z towarzyszącym

rozdwojeniem ściany. W naczyniach nie występują cechy miażdżycy. Powyższe zmiany prowadzą do udarów niedokrwiennych, także u dzieci i młodych dorosłych [47, 48]. Uszkodzenie naczyń może też powodować rozwój tętniaków, głównie workowatych, zarówno tętnic przed-, jak i śródczaszkowych, będących źródłem krwawień [49]. Etiologia choroby nie jest znana. Zwrócono uwagę na niedobór antytrypsyny- α_1 , przebiegający niekiedy z fenotypem zespołu Marfana lub uogólnioną patologią tkanki łącznej [50].

Choroba moyamoya

Charakterystyczną cechą choroby *moyamoya* są liczne epizody niedokrwienia różnych okolic mózgowia, zwłaszcza w zakresie krążenia przedniego, występujące głównie u dzieci i młodych dorosłych, oraz incydenty krwotoczne, częstsze u dorosłych. Obok TIA występują nawracające udary niedokrwienne, zaburzenia widzenia, bóle głowy i zespół otępienny.

Patologia naczyń w tej chorobie polega na stopniowo narastającym pogrubieniu ściany naczyniowej, obejmującym końcowy odcinek tętnicy szyjnej wewnętrznej i początkowe fragmenty tętnicy środkowej i przedniej mózgu. Dochodzi do zwężenia światła lub niedrożności tych tętnic w wyniku włóknisto-komórkowej proliferacji błony wewnętrznej. Błona sprężysta wewnętrzna jest pofałdowana, miejscami podwojona, a błona środkowa ulega scieńczeniu. Zmiany miażdżycowe i zwapnienia nie należą do obrazu choroby, chyba że występują niezależnie, raczej u osób starszych. W głąb mózgowia penetruje sieć nieprawidłowych tętnic i tętniczek, tworzących anastomozy. Naczynia te wykazują tendencję do wieloodcinkowego rozdęcia i pęknięcia. Sieć tych anastomoz tworzy charakterystyczny obraz „dymka z papierosa” (*moyamoya*) [51].

Zmiany naczyniopochodne to liczne, różnej wielkości ogniska niedokrwienne i krwotoczne na różnym etapie gojenia [52, 53]. Etiologia choroby nie jest znana. Zwraca się uwagę na rolę czynnika wzrostu fibroblastów i jego receptorów w mięśniach gładkich ściany naczyniowej. Nadmiar tego czynnika być może stymuluje migrację miocytów do błony wewnętrznej, prowadząc do jej pogrubienia i zwłóknienia [54].

Otępienie mieszane

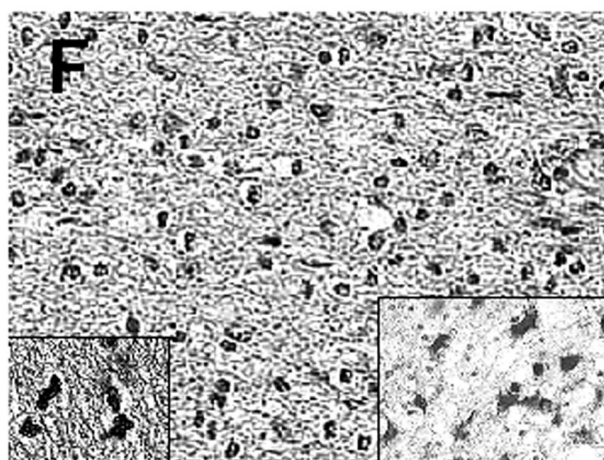
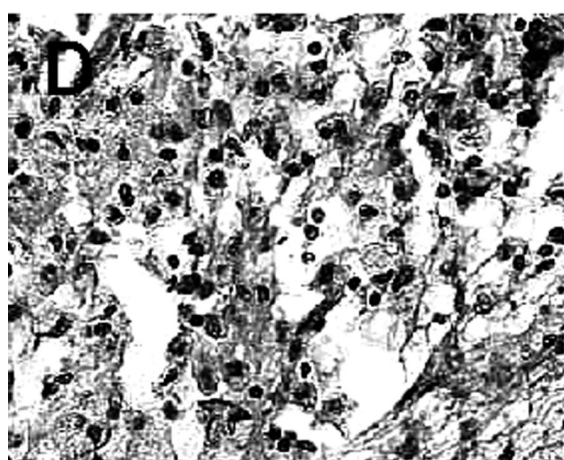
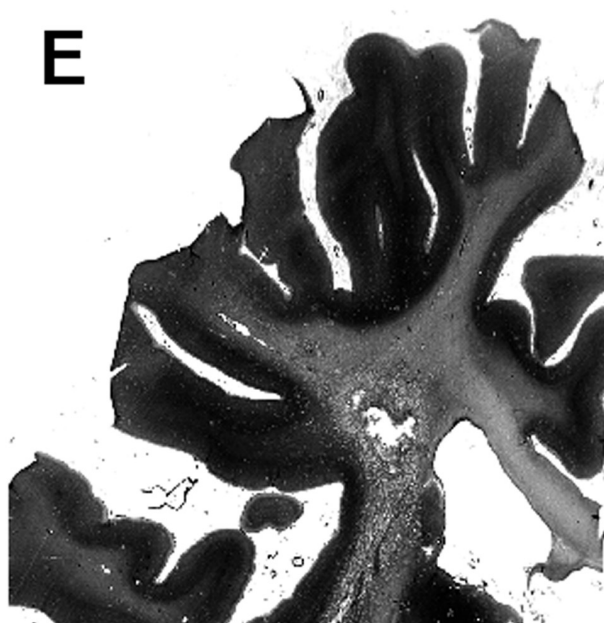
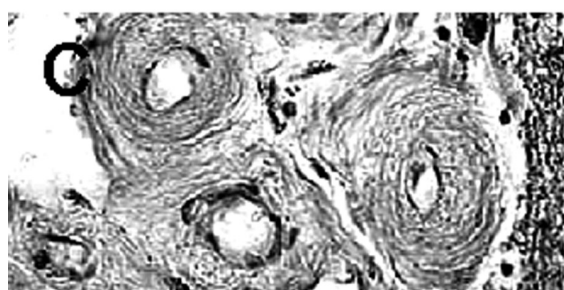
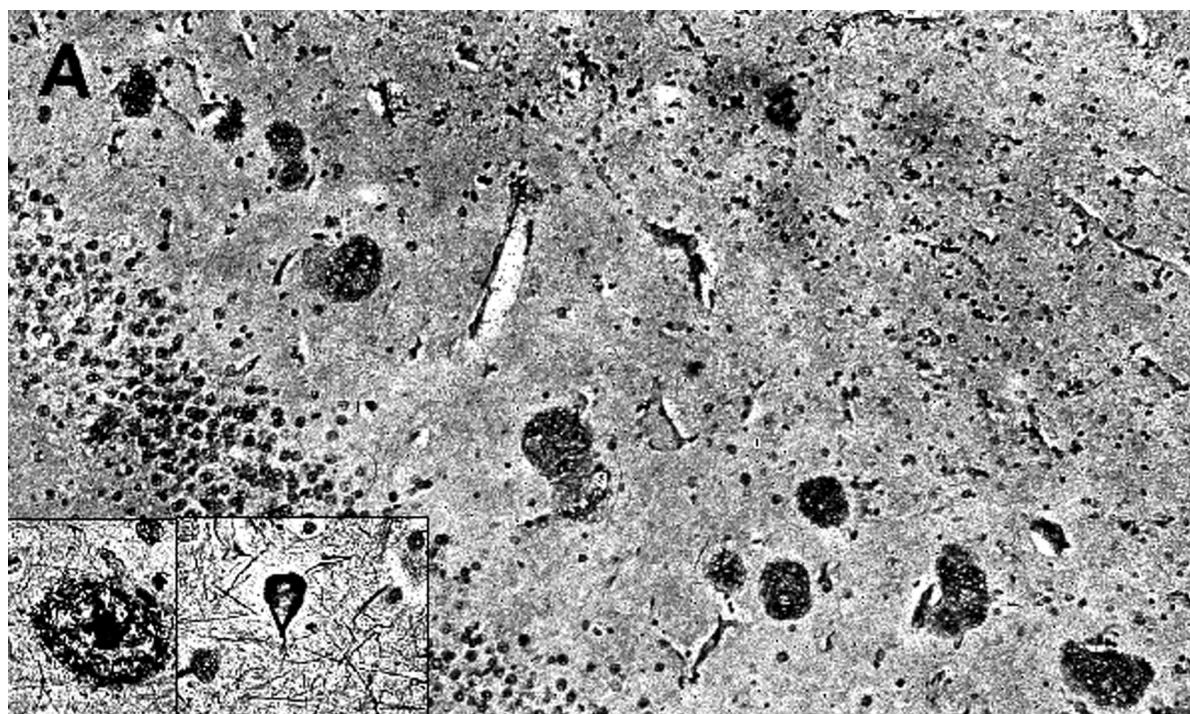
Powszechnie uznaje się, że choroby naczyniowe mózgu stanowią drugą co do częstości przyczynę otępienia (35%), po AD (40%), a także stwierdzenie, że AD i VaD obejmują 90% przypadków

przebiegających z otępieniem [55], co jednoznacznie wskazuje na konieczność współwystępowania w patogenezie zespołów otępiennych, przynajmniej w części przypadków, mechanizmu ischemicznego i zwyrodnieniowego. Potwierdzają to zarówno obserwacje kliniczne, jak i dane neuropatologiczne. Choroba Alzheimera rozwija się dwukrotnie częściej u chorych po udarze mózgu [56], a u osób bez udaru miażdżycy przyspiesza rozwój otępienia alzheimerowskiego [57]. Ponadto uznane czynniki ryzyka chorób naczyniowych mózgu obserwowano zarówno u chorych z VaD, jak i AD [4, 57]. Danych przemawiających za koncepcją nakładania się mechanizmów naczyniowych i zwyrodnieniowych w rozwoju otępienia dostarczają też badania neuropatologiczne, genetyczne i molekularne [8].

Rozwój zmian zwyrodnieniowych, leżących u podłoża otępienia, nasila się z powodu przewlekłego procesu niedokrwiennej tkanki nerwowej. Obserwacje neuropatologiczne przypadków otępienia wykazują w części przypadków współwystępowanie patologii małych naczyń z ogniskami zawałowymi tkanki nerwowej i zmianami alzheimerowskimi [58]. Wspólny udział czynników naczyniowych i zwyrodnieniowych tkanki nerwowej w patogenezie otępienia wzrasta z wiekiem chorych. Otępienie o późnym początku powinno być traktowane jako schorzenie wieloczynnikowe, w którym patologia naczyniowa i odkładanie złogów amyloidu uzupełniają się w rozwoju zaburzeń intelektualnych [59]. U podłoża otępienia osób starszych leżą często nakładające się: ischemiczna patologia istoty białej, angiopatia amyloidowa, neurytyczne blaszki starcze, zwyrodnienie włóknkowe Alzheimera (NFT, *neurofibrillary tangles*) i, być może, korowe ciała Lewy'ego [60].

Przykładem koegzystencji dwóch mechanizmów, naczyniowego i zwyrodnieniowego, jest obserwowana przez autorów 80-letnia chora z głębokim zespołem otępiennym, u której badanie pośmiertne wykazało zmiany w korze mózgu, typowe dla zaawansowanej AD, oraz zmiany w istocie białej, pozwalające na rozpoznanie BD (ryc. 1A–F). W tym przypadku godna podkreślenia jest obecność dwóch niezależnych schorzeń nozologicznych, wzajemnie się uzupełniających i zapewne nasilających objawy otępienia.

Zwraca się także uwagę na udział patologicznej aktywacji gleju jako wspólnego ogniwa w patogenezie VaD i AD. Nadmierna stymulacja mikrogleju, kontrolowana przez cytokiny aktywujące (interleukinę- 1β i czynnik martwicy nowotworu- α [TNF- α]), może wtórnie pobudzać astrogleję i przyczyniać się w ten sposób do uszkodzenia neuronów.



Rycina 1. Współwystępowanie morfologicznych wykładników otępienia alzheimerowskiego z wykładnikami otępienia naczyniowego

Figure 1. Coexistence of morfological criteria of Alzheimer's type and vascular type dementia

A. Blaszki starcze w warstwie kory amonalnej. Impregnacja srebrowa metodą Holmesa, powiększenie 200 ×. W dolnym lewym rogu blaszka starcza z rdzeniem amyloidowym („klasyczna”) i NFT, powiększenie 1000 ×

A. Senile plaques at the pathological cortex layer. Holmes' impregnation with silver, magnification × 200. Senile plaque with amyloid core (classical) and NFT in the left lower corner, magnification × 1000

B–C. Zmiany włóknisto-szkliste i pogrubienie ścian małych i średnich naczyń tętniczych istoty białej. Barwienie metodą van Giesona (**B**) i hematoksyliną-eozyną (**C**), powiększenie 400 ×

B–C. Fibro-hyaline changes and thickening of the small and medium arteries of the white matter. Van Gieson stain (**B**) and hematoxylin and eosin stain (**C**), magnification × 400

D. Rozbiórka makrofagowa drobnego ogniska martwiczego w istocie białej półkuli mózgu. Barwienie hematoksyliną-eozyną, powiększenie 400 ×

D. Disintegration of a small necrotic focus in the white matter of hemisphere by macrophages. Hematoxylin and eosin stain, magnification × 400

E. Rozlane spłowienie mieliny istoty białej półkuli mózgu z zachowaniem włókien podkorowych „U”. W centrum istoty białej liczne drobne, miejscami zlewające się ogniska niedokrwienne. Barwienie metodą Heidenhaina, powiększenie 2/3 obrazu naturalnego

E. Diffuse fading of myelin of the white matter of hemisphere with preservation of subcortical “U” fibers. Multiple small, locally confluent ischaemic foci in central part of white matter. Heidenhain stain, magnification: 2/3 of natural size

F. Rozległy odczyn mikro- i astrogleju w istocie białej, przedstawionej na rycinie E. Barwienie hematoksyliną-eozyną, powiększenie 400 ×, wstawki powiększone 1000 ×, prawa wstawka — barwienie GFAP (*glial fibrillary acidic protein*)

F. Diffuse reaction of micro- and astroglia in the white matter shown in figure E. Hematoxylin and eosin stain, magnification × 400, magnification of insertions × 1000, right insertion GFAP stain

Patologia gleju sprzyja też odkładaniu się toksycznej formy β -amyloidu [61]. Obecność alleli dla pro-ateromatycznej apolipoproteiny E ϵ 4 zwiększa istotnie ryzyko VaD i AD [62].

Wydaje się, że patologia naczyniowa może sprzyjać otępieniu zwyrodnieniowemu nie tylko na drodze ischemicznej. Odkładanie się białka β -amyloidu leży u podłoża AD, sporadycznej postaci angiopatii kongofilnej i dziedzicznego krwotoku mózgowego z amyloidozą (typ holenderski). Z AD często współistnieje angiopatia kongofilna [63]. Złogi β -amyloidu w postaci „ β -kartki” powodują przemieszczenie mięśni gładkich błony środkowej, uszkodzenie błony sprężystej wewnętrznej i błony podstawnej [64]. Poprzez zamknięcie tętnic skupiska β -amyloidu mogą prowadzić do mikrozawałów korowych. Niekiedy w ścianie naczynia występują zmiany włóknikowe i martwica. Patologia ściany naczyniowej sprzyja rozwojowi tętniaków, a przez to krwotokom mózgowym — drobnym, nawrotowym w korze i rozległym w istocie białej. Angiopatia kongofilna może nasilać otępienie alzheimerowskie, bowiem śródścienne złogi β -amyloidu stają się substratem dla blaszek starczych, przyspieszając ich rozwój, zwłaszcza w sąsiedztwie naczyń [65].

Podsumowując powyższe rozważania na temat VaD, należy stwierdzić, że w przeciwieństwie do otępienia w chorobach zwyrodnieniowych OUN jest ono związane przede wszystkim z uszkodzeniem istoty białej półkul mózgu. Zmiany zwyrodnieniowe i naczyniopochodne tkanki nerwowej, prowadzące do otępienia, współwystępują znacznie czę-

ściej niż można by tego oczekiwać na podstawie obrazu klinicznego. Należy sądzić, że współwystępowanie to przyczynia się do wcześniejszego pojawienia się otępienia i jego szybszego rozwoju.

Piśmiennictwo

- Román G.C.: On the history of lacunes, etat criblé, and the white matter lesions of vascular dementia. *Cerebrovasc. Dis.* 2002, 13 (2), 1–6.
- Román G.C.: The original describsion of lacunes. *Neurology* 1986, 36, 85.
- Román G.C.: A historical review of the concept of vascular dementia: lessons from the past for the future. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 1999, 13 (3), 4–8.
- Korczyn A.D.: The complex nosological concept of vascular dementia. *J. Neurol. Sci.* 2002, 15, 203–204, 3–6.
- Poirier J., Derouesné C.: Le concept de lacune cerebrale de 1838 á nos jours. *Rev. Neurol.* 1985, 141, 3–17.
- Brun A.: Pathology and pathophysiology of cerebrovascular dementia: pure subgroups of obstructive and hypoperfusive etiology. *Dementia* 1994, 5, 145–147.
- Román G.C.: Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment, and prevention. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003, 51 (5), 296–304.
- Erkinjuntti T.: Diagnosis and management of vascular cognitive impairment and dementia. *J. Neural. Transm.* 2002, (63), 91–109.
- Diehl J., Kurz A.: Die vaskulären Demenzen. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 2002, 70 (3), 145–154.
- Erkinjuntti T., Inzitari D., Pantoni L. i wsp.: Limitations of clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia in clinical trials. Is a focus on subcortical vascular dementia a solution? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000, 903, 262–272.
- Erkinjuntti T.: Subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc. Dis.* 2002, 13 (2), 58–60.
- Loeb C.: Binswanger's disease is not a single entity. *Neurol. Sci.* 2000, 21 (6), 343–348.
- Rafalowska J.: Genetically determined vascular diseases. *Folia Neuropathol.* 1999, 37 (4), 210–216.
- Dickson D.W., Davies P., Bevona C. i wsp.: Hippocampal sclerosis: A common pathological feature of dementia in very old (≥ 80 years of age) humans. *Acta Neuropathol.* 1994, 88, 212–221.
- Babikian V., Ropper A.H.: Binswanger's disease: a review. *Stroke* 1987, 18, 2–12.
- Bennet D.A., Gilley D.W., Lee S., Cochran E.J.: White matter changes: neurobehavioral manifestations of Binswanger's dis-

- ease and clinical correlates in Alzheimer's disease. *Dementia* 1994, 5, 148–152.
17. Caplan L.R., Schoene W.C.: Clinical features of subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease). *Neurology* 1978, 28, 1206–1215.
 18. Fredriksson K., Brun A., Gustafson L.: Pure subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease): a clinicopathologic study. Part 1: Clinical features. *Cerebrovasc. Dis.* 1992, 2, 82–86.
 19. Bogucki A., Papierz W.: Podkorowa encefalopatia miażdżycowa Binswangera. *Pol. J. Pathol.* 1997, 49 (1), 131–136.
 20. Merkli H., Pál E., Horváthné V.I.: A subcortical arteriosclerotic encephalopathia (Morbus Binswanger) klinikai jellemzői. *Orv. Hetil.* 2001, 142 (23), 1221–1226.
 21. Fisher C.M.: Binswanger's encephalopathy: a review. *J. Neurol.* 1989, 236, 65–79.
 22. Rosenberg G.A., Sullivan N., Esiri M.M.: White matter damage is associated with matrix metalloproteinases in vascular dementia. *Stroke* 2001, 32 (5), 1162–1168.
 23. Ogata J.: Vascular dementia: the role of changes in the vessels. *Alzheimer disease and associated disorders. Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 1999, 13 (3), 55–58.
 24. Tanoi Y., Okeda R., Budka H.: Binswanger's encephalopathy: serial sections and morphometry of the cerebral arteries. *Acta Neuropathol.* 2000, 100 (4), 347–355.
 25. Liu D., You G., Wei J., Sun Z., Man K.: A clinico-pathological and etiological study of Binswanger's disease. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 1999, 28 (3), 174–177.
 26. Lin J.X., Tomimoto H., Akiguchi I. i wsp.: Vascular cell components of the medullary arteries in Binswanger's disease brains: a morphometric and immunoelectron microscopic study. *Stroke* 2000, 31 (8), 1838–1842.
 27. Zambenedetti P., Schmitt H.P., Zatta P.: Metallothionein I-II immunocytochemical reactivity in Binswanger's encephalopathy. *J. Alzheimers. Dis.* 2002, 4 (6), 459–466.
 28. Tomimoto H., Akiguchi I.: The role of immunologic reactions in the pathogenesis in Binswanger's disease; a clue to therapeutic approach. *Rinsho Shinkeigaku* 1999, 39 (1), 56–58.
 29. Hachinski V.C., Potter P., Merskey H.: Leukoaraiosis. *Arch. Neurol.* 1987, 44, 21–23.
 30. Fisher C.M.: Lacunar infarcts a review. *Cerebrovasc. Dis.* 1991, 1, 311–320.
 31. Łopaciuk S.: Trombophilia. *Zakrzepy i zatory.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1996, 70–74.
 32. Nowacki P., Ronin-Walknowska E., Ossowicka-Stepińska J.: Neuropathological changes within the brain of rabbits with experimental model of antiphospholipid syndrome in different time after immunization. *Folia Neuropathol.* 1999, 37, 269–272.
 33. Fisher C.M., Curry H.B.: Pure motor hemiplegia of vascular origin. *Arch. Neurol.* 1965, 13, 30–44.
 34. Dichgans M., Mayer M., Uttner I. i wsp.: The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann. Neurol.* 1998, 44, 731–739.
 35. Mendel T., Członkowska A.: Kliniczna autosomalnie dominująca arteriopatja mózgowa z udarami podkorowymi i leukoencefalopatią (CADASIL). *Neurol. Neurochir. Pol.* 1999, 33 (5), 1117–1128.
 36. Ruchoux M.M., Muraige C.A.: CADASIL: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1997, 56, 947–964.
 37. Joutel A., Vahedi K., Corpechot C. i wsp.: Strong clustering and stereotyped nature of Notch 3 mutations in CADASIL patients. *Lancet* 1997, 350, 1511–1515.
 38. Bergmann M., Ebke M., Yuan Y., Bruck W., Mugler M., Schwendemann G.: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): a morphological study of a German family. *Acta Neuropathol.* 1996, 92, 341–350.
 39. Rubio A., Rifkin D., Powers J.M. i wsp.: Phenotypic variability of CADASIL and novel morphologic findings. *Acta Neuropathol.* 1997, 94, 247–254.
 40. Ruchoux M.M., Guerouaou D., Vandenhautte B., Pruvo J.P., Vermersch P., Leys D.: Systemic vascular smooth muscle cell impairment in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol.* 1995, 89, 500–512.
 41. Ruchoux M.M., Muraige C.A.: Endothelial changes in muscle and skin biopsies in patient with CADASIL. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1998, 23, 60–65.
 42. Dichgans M.: CADASIL: a monogenic condition causing stroke and subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc. Dis.* 2002, 13 (2), 37–41.
 43. Christiano A.M., Lebowitz M.G., Boyd C.D., Uitto J.: Workshop pseudoxanthoma elasticum. Molecular biology and pathology of elastic fibers. *J. Invest. Derm.* 1992, 99, 660–663.
 44. Messis C.P., Budzilovich G.N.: *Pseudoxanthoma elasticum*. Report of an autopsied case with cerebral involvement. *Neurology* 1970, 20, 703–709.
 45. Jen J., Cohen A.H., Yue Q. i wsp.: Hereditary endoteliopathy with retinopathy, nephropathy and stroke (HERNS). *Neurology* 1997, 49, 1322–1330.
 46. Bornebroek M., Westendorp R.G.J., Haan J. i wsp.: Mortality from hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis — Dutch type. The impact of sex, parental transmission and year of birth. *Brain* 1997, 120, 2243–2249.
 47. Diez-Tejedor E., Munoz C., Frank A.: Cerebellar infarction in children and young adults related to fibromuscular dysplasia and dissection of the vertebral artery. *Stroke* 1993, 24, 1096.
 48. Kułakowska A., Drozdowski W.: Dysplazja włóknisto-mięśniowa tętnic — przyczyna udarów u osób młodych. *Aktual. Neurol.* 2003, 3, 228–231.
 49. Itoyama Y., Fujioka S., Takaki S., Morioka M., Hide T., Ushio Y.: Occlusion of internal carotid artery and formation of anterior communicating artery aneurysm in cervicocephalic fibromuscular dysplasia. Follow-up case report. *Neurol. Med. Chir.* 1994, 34, 547–550.
 50. Schievink W.I., Bjornsson J., Piepgras D.G.: Coexistence of fibromuscular dysplasia and cystic medial necrosis in patients with Marfan's syndrome and bilateral carotid artery dissections. *Stroke* 1994, 25, 2492–2496.
 51. Perez-Erazquin F., Gil-Peralta A., Garzon F.J., Salinas E., Franco E.: Familial internal carotid dissection. *Neurology* 1998, 13, 247–249.
 52. Chaudhuri K.R., Edwards R.: Adult moyamoya disease. *BMJ* 1993, 307, 852–854.
 53. Bhuwan P.G., Askiel B., Biller J.: Moyamoya Disease and Cerebral Ischemia. W: Batjer H. H. red. *Cerebrovascular Disease*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, 489–499.
 54. Suzuki H., Hoshimaru M., Takahashi M. i wsp.: Immunohistochemical reactions for fibroblast growth factor receptor in arteries of patients with moyamoya disease. *Neurosurgery* 1994, 35, 20–25.
 55. Bobek-Billewicz B., Dziewiątkowski J., Hermann M.: Magnetic resonance volumetric study of the temporal lobe structures in ischaemic vascular dementia. *Folia Neuropathol.* 2001, 39 (1), 15–18.
 56. Kokmen E., Whisnant J.P., O'Fallon W.M., Chu C.P., Beard C.M.: Dementia after ischemic stroke. A population-based study in Rochester, Minnesota (1960–1984). *Neurology* 1996, 19, 154–159.
 57. Czyżewski K., Pfeffer A., Wasiak B. i wsp.: Naczyniowe czynniki ryzyka wybranych zespołów tętniennych — analiza materiału Poradni Alzheimerowskiej. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2001, 35 (3), 405–413.
 58. Panza F., Solfrizzi V., D'Introno A. i wsp.: Genetics of late-onset Alzheimer's disease: vascular risk and β -amyloid metabolism. *Recenti Prog. Med.* 2002, 93 (9), 489–497.
 59. Blauw G.J., Bollen E.L., van Buchem M.A., Westendorp R.G.: Dementia at old age: a clinical end-point of atherosclerotic disease. *Eur. Heart J.* 2001, 3 (N), 16–19.
 60. Xuereb J.H., Brayne C., Dufouil C. i wsp.: Neuropathological findings in the very old. Results from the first 101 brains of a population-based longitudinal study of dementing disorders. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000, 903, 490–496.
 61. Schubert P., Morino T., Miyazaki H. i wsp.: Cascading glia reactions: a common pathomechanism and its differentiated control by cyclic nucleotide signaling. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000, 903, 24–33.
 62. McCusker S.M., Curran M.D., Dynan K.B. i wsp.: Association between polymorphism in regulatory region of gene encoding tumor necrosis factor α and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia: a case-control study. *Lancet* 2001, 357 (9254), 436–439.
 63. Liberski P.: Biologia molekularna chorób neurozwyrodnieniowych człowieka (choroba Alzheimer, choroba Parkinsona i α -synukleinopatie oraz dziedziczne angiopatie amyloidowe). *Aktual. Neurol.* 2001, 1, 50–68.
 64. Leblanc R.: Cerebral Haemorrhage from Amyloid Angiopathy and Moyamoya Disease. W: Batjer H.H. red. *Cerebrovascular Disease*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, 629–638.
 65. Yu P.H.: Involvement of cerebrovascular semicarbazide-sensitive amine oxidase in the pathogenesis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Med. Hypotheses* 2001, 57 (2), 175–179.