

# LEUCOARIAIOZĂ LA UN PACIENT CU STENOZĂ MEDIE DE ARTERĂ CAROTIDĂ INTERNĂ DREAPTĂ – ASOCIERE ÎNTÂMPLĂTOARE SAU DETERMINANTĂ?

Monica Sabău, Petru Mihancea, Dan Sirca, Andrada Oros-Iova  
*Universitatea din Oradea*

## REZUMAT

Este prezentat cazul unui pacient de 68 ani cu stenoză de carotidă internă dreaptă care este internat în mod repetat pentru deficit focal neurologic: hemipareză stângă. Imagistica arată infarcte lacunare, leucoariaioză. Este discutabil dacă există o relație directă între stenoza carotidiană și evoluția pacientului.

## INTRODUCERE

Leucoariaioza (LA) este un termen introdus de Hachinski în 1987 (din grecescul leuko-alb și araiosis-rarefiere) pentru a desemna anomaliile substanței albe emisferice identificate la examinarea TC ca arii hipodense difuze, eterogene, imprecis delimitate. Ele interesează cu precădere centrul substanței albe centrale, nu substanța albă periventriculară sau zonele imediat subcorticale. Examinarea IRM în secvențe ponderate T1 arată zone de hipointensitate, iar secvențele ponderate T2 arată zone de hiperintensitate. Uneori leziunile detectate TC și IRM nu sunt superpozabile ca număr, localizare, extindere, pentru că cele două detectează alterări ale substanței albe care au semnificație patologică diferită.

Nu este deci o entitate ci un fenomen cu asocieri multiple.

Macroscopic se constată decolorări insulare la nivelul substanței albe

Leziunile tisulare care produc modificările neuroimagistice sunt reprezentate de rarefierea difuză a substanței albe cerebrale, lărgirea spațiilor perivascularare Virchow-Robin, demielinizare, pierderi axonale și de oligodendrocite, glioză reactivă, creșterea conținutului de apă și uneori infarcte mici. În esență, modificările neuroimagistice reflectă creșterea conținutului de apă.

Mecanismele fiziopatologice prin care apare acest fenomen sunt multiple și controversate. Sunt invocați factori ce țin de scăderea debitului circulator, de alterarea barierei hematoencefalice, de alterarea circulației lichidului cefalorahidian (1).

Într-o manieră mai extinsă a acestor imagini, aceea de leucoencefalopatie sunt implicați și factori toxici

(antineoplazice, imunosupresoare, solvenți organici, alcool, cocaină, monoxid de carbon), infecțioși (HIV, PES, panencefalita rubeolică, zona-zoster, CMV, boala Lyme), boli de sistem (LED, PAR, boala Behcet, sdr Sjögren, sarcoidoza, vasculite), genetici (CADASIL, leucodistrofii, aminoacidurii), metabolici (deficitul de vitamina B<sub>12</sub>, de folați, hiopxia), traumatisme (2, 3).

LA este frecvent depistată la examinarea TC și IRM a pacienților cu suferințe vasculare cerebrale. Frecvența este mai mare la pacienții vârstnici, la cei cu HTA și DZ. Prezența LA este frecvent asociată cu prezența infarctelor lacunare (IL) și deci cu afectarea vaselor mici cerebrale, mecanismele ischemice de producere ale LA și IL fiind în mare măsură superpozabile. Legătura dintre stenozele carotidiene și prezența LA este însă neclară. Pare mai degrabă că dezvoltarea și progresia LA la acești pacienți ține mai degrabă de prezența unor factori de risc comuni (4, 5).

## PREZENTAREA CAZULUI

Pacientul ML, de 68 ani este internat pentru prima dată în iunie 2005 pentru parestezii și deficit motor pe hemicorpul stâng.

Pacientul nu prezintă antecedente familiale semnificative. Părinții au decedat la vârste înaintate, nu poate preciza cauza decesului, dar relatează că nu au urmat nici un tratament cronic. Frații sunt sănătoși, nu urmează nici un tratament. Are doi copii sănătoși.

A avut numeroase internări în secții de reumatologie și balneofizioterapie pentru spodilodiscartroză cu radiculalgii și gonartroză bilaterală. Ultima internare a fost în Spitalul de Recuperare Felix cu șase luni în

urmă. Nu urmează nici un tratament medicamentos. Este din mediul rural, a fost miner într-o mină de uraniu peste 20 ani, obișnuiește să consume alcool aproape zilnic (100-150 ml țuică pe zi, la masa de prânz și seara).

Boala a debutat cu două zile înaintea internării prin parestezii pe hemicorpul stâng, urmate de scăderea forței musculare la același nivel. Treptat nu mai poate merge decât cu sprijin, prezintă instabilitate emoțională. Nu a urmat nici un tratament.

*Examenul obiectiv general la internare decelează:* pacient cu obezitate abdominală (înălțime 1,69, greutate 101 Kg), facies pletoric, rubeoza pomeților, câteva steluțe vasculare la nivelul feței dar nu și pe torace, țesut celular subcutanat abundent preponderent la nivelul abdomenului. Sistemul ganglionar nu se palpează, prezintă discretă deformare, redoare articulară și cracmente la mobilizarea genunchilor bilateral. Respirator: sonoritate pulmonară, murmur vezicular prezent. Cardiovascular: AMP în limite normale, zgomote ritmice, bine bătute, TA-110/ 80 mm Hg, egală stânga-dreapta. Abdomenul este mărit de volum pe seama țesutului celular subcutanat, tranzitul intestinal este prezent. Ficatul este la rebord, nedureros la palpare. Lojile renale sunt libere, micțiunile sunt spontane, cu polachiurie nocturnă și scăderea intensității jetului urinar. Organe de simț, în limite normale.

*Examenul neurologic:* pacient conștient, orientat temporospațial și asupra propriei persoane, prezintă plâns spasmodic, fără tulburări de limbaj, memorie, cu eupraxie. Prezintă paralizie facială de tip central în stânga, globii oculari au axe paralele, mișcările sunt posibile în toate direcțiile, RFM este prezent bilateral, pupilele sunt egale. Pacientul stă greu în ortostatism, are tendință de cădere spre stânga, merge doar cu sprijin, prezintă deficit motor la nivelul membrelor stângi (gradul 4 după MRC scale), are ușoară hipertonie de tip piramidal la nivelul membrelor stângi, ROT vii bilateral, mai vii în stânga decât în dreapta, prezintă reflexe patologice: semnul Babinski în stânga, R. palmo-mentonier bilateral, Toulouse present. Sensibilitatea obiectivă este în limite normale, pacientul acuză parestezii pe hemicorpul stâng. Prezintă ușoară dismetrie la probele indice – nas și călcâi – genunchi în stânga.

LCR este clar, incolor, normotensiv. Pandy ++, elemente 4/3, monocite, proteine 120 mg%, glicorahie 54 mg%, clorurorahie 734 mg%. Analiza proteino-rahiei nu se poate face din motive tehnice. La repetare: Pandy ++, proteine 110 mg%, elemente 6/3 (mononucleare), glicorahie 50 mg%, cloruri 764 mg%.

TC cerebrală fără substanță de contrast, efectuată la trei zile de la internare (cinci zile de la debutul deficitului focal neurologic) arată: șanțuri corticale

și văi silviene mult accentuate, sistem ventricular ectaziat, normal poziționat.

*Concluzii:* atrofie cerebrală marcată.

*Examinările de laborator:* VSH 11/24, hemoglobina 12,1 g%, hematii 4,2 mil/mm<sup>3</sup>, leucocite 5700/ mm<sup>3</sup>, (neutrofile segmentate 57%, limfocite 36%, eozinofile 2%, monocite 4%), trombocite 250.000, T Howel 2 min 30 sec, timp de protrombină 98%, glicemie 77 mg%, uree 29 mg%, colesterol 180 mg%, timol 3, bilirubină totală 0,36 mg%, indirectă 0,36 mg%, directă 0%, GPT 22 UI, ex urină negativ. Pacientul refuză efectuarea testului HIV și VDRL.

*EKG:* ritm sinusal normal, fără modificări patologice.

*EEG:* traseu alfa hipovoltat, intricat cu beta, fără elemente patologice spontane sau la hiperpnee.

*Examenul fundoscopic:* aspect normal al papilei nervului optic, vase îngustate.

*Rgf. Pulmonară:* cord cu ușoară reducere a diametrului longitudinal, mici opacități reticulare supradiafragmatic și parahilar drept. Sinusuri costo-diafragmatic libere.

*Examenul Doppler al vaselor precerebrale:* ACC, ACI și bulb carotidian cu plăci fibrocalcare milimetrice, multiple. În segmentul cranial al ACI drepte se evidențiază accelerarea vitezei sistolice la 110cm/sec (stenoză de aproximativ 40%). Platoul diastolic este coborât. ACC, ACI și bulbul carotidian în stânga prezintă plăci milimetrice, fără modificare semnificativă a vitezelor de flux. V sist 63 cm/sec, V diast 24 cm/sec. arterele vertebrale fără fereastră Doppler bilateral.

Se instituie tratament antiagregant (Aspenter), hemoreologic (Pentoxifilin), neuroprotector (Piracetam), vitaminic (vitamina B1 și itamina B6). Se practică gimnastică recuperatoare și deficitul neurologic regresează semnificativ, pacientul merge singur, persistă frust deficit motor pe hemicorpul stâng și pacientul acuză în continuare parestezii pe hemicorpul stâng, dureri la nivelul genunchilor, mai ales în stânga. Pe parcursul internării, măsurarea repetată a TA la diferite ore ale zile Este externat după 14 zile. Se recomandă la domiciliu Aspenter 75 mg/zi, Pentoxifilin 3 x 1 tb/zi, Piracetam 2-2-0 tb/zi.

După o lună starea pacientului este bună, deficitul motor minimal, valorile TA sunt normale, acuză în continuare dureri la nivelul genunchilor și coloanei dorso-lombare.

Revine după două luni acuzând dureri intense la nivelul umărului stâng. Deficitul motor este minim, prezintă importantă limitare antalgică la nivelul articulației scapulo-humerale în stânga. Persistă instabilitatea emoțională, nu mai prezintă plâns spasmodic. valorile TA ajung de câteva ori în regiunea de graniță (150/80 mmHg). Analizele de laborator sunt similare,

înafara unei eozinofilii de 12 %, iar la examenul coproparazitologic se evidențiază infestare parazitară cu *Ascaris lumbricoides*. Radiografia articulației scapulo-humerale stânga arată demineralizarea difuză a regiunii scapulo-humerale, mici zone de calcificare la nivelul capsulei articulare. Se interpretează ca periartrită scapulo-humerală, se face tratament AINS, derivați de ergotoxin, fizioterapie, gimnastică medicală. Se administrează antiparazitare (Mebendazol 2x1 tb/zi, trei zile). Simptomatologia se ameliorează. Se externează ameliorat după 12 zile. Pacientul continuă acasă tratament recuperator și medicamentos, evoluția este favorabilă, se întoarce la activitățile anterioare. Nu se mai prezintă la control.

După șapte luni de la prima internare pacientul se prezintă seara în serviciul de urgență pentru reinstalarea bruscă a deficitului motor pe hemisfera stângă, în cursul dimineții. Relatează prezența unor importante tulburări de memorie, agravarea instabilității emoționale, tulburări de somn cu tendința de inversare a ritmului somn-veghe. Acuză în continuare dureri la nivelul genunchilor și dureri la nivelul membrului superior stâng. Afirmativ, a urmat tratament permanent cu Aspirin și Pentoxifilin, nu a mai consumat alcool. Intermitent a luat AINS în aplicații locale sau pe cale generală. În urmă cu o săptămână a prezentat o IACRS pentru care a luat Ampicilină trei zile.

*Examenul obiectiv:* orientat temporo-spațial și asupra propriei persoane, plâns spasmodic, se concentrează greu, relatarea simptomatologie este prolixă, prezintă paralizie facială periferică, este disartric, prezintă discrete tulburări de deglutiție predominant pentru lichide, probele de pareză sunt pozitive la membrele stângi, dar poate efectua și mișcări antigravitaționale. Mișcările antirezistență sunt reduse. (gradul 4 MRC Scale), ROT sunt vii bilateral, clonoide chiar în stânga, reflexele patologice avute anterior sunt prezente, prezintă hipertonie de tip piramidal, mai accentuată în stânga. Pacientul nu poate menține ortostatismul și nu poate merge decât cu sprijin bilateral. Valorile TA sunt normale, dar pacientul relatează că dimineața, la măsurarea făcută de medicul de familie TA a fost crescută: 180/100 mm Hg și i s-a administrat Captopril 1 tb sublingual.

*Analizele de laborator:* VSH 8/17, leucocite 5500/mm<sup>3</sup>, (neutrofile segmentate 58%, limfocite 37%, monocite 4%, eozinofile 1%), hemoglobină 14,5 mg%, hematii 4,1 mil/mm<sup>3</sup>, fibrinogen 603 mg%, proteina C reactivă-negativ, factor reumatoid – negativ, glicemie 77 mg%, uree 27 mg%, colesterol total 249 mg%, timol 2 UI, bilirubină totală 0,35 mg%, în totalitate conjugată, GPT 8 UI, Examen de urină – negativ.

Rgf pulmonară arată tendința de orizontalizare a cordului, în rest normal.

LCR este în continuare cu hiperproteinorahie: 128 mg%.

Se face examinări imunologice pentru treponema, din sânge și LCR, care sunt negative. Se face și restul HIV, care este negativ.

Examenul Doppler al vaselor precerebrale arată același aspect ca la examinarea anterioară.

*Examenul de fund de ochi:* angiopatie hipertensivă stadiul II.

Examinarea MRI cerebrală arată leziuni discrete de leucoaraioză, infarcte lacunare și atrofie cerebrală difuză, bilateral (figura 1).

Angio MRI nu dă elemente importante de diagnostic. În toate secvențele de angio MRI, cu diferite grade de rotație, pare să existe o variantă anatomică de AcomA în care cele două ACA comunică în mod direct, fără să existe un vas intermediar. (Comunicarea se face pe o lungime mai mare, dar acest lucru nu afectează funcționalitatea poligonului Willis) (figurile 2-4). MRA cu reconstrucție 3D (figurile 3, 4) arată un flux ceva mai scăzut la nivelul ACI drepte. Desigur, aceste date sunt orientative, doar angiografia poate da elemente de certitudine.

Se trece la tratament antiagregant cu Plavix, se adaugă tratament hipolipemiant cu statine, se menține Pentoxifilin, se face o cură de Cerebrolisyn. Evoluția este favorabilă, deficitul neurologic se ameliorează semnificativ: pacientul poate umbla singur, fără sprijin, se ameliorează și tulburările de deglutiție. Persistă labilitate emoțională, ușoară anxietate și tulburări de somn. Pe parcursul internării valorile TA rămân normale.

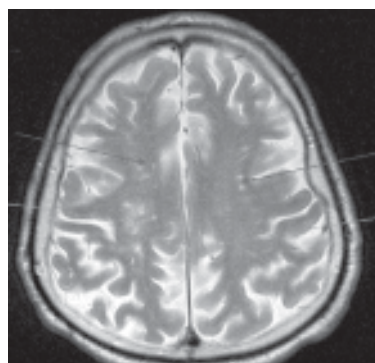


Figura 1

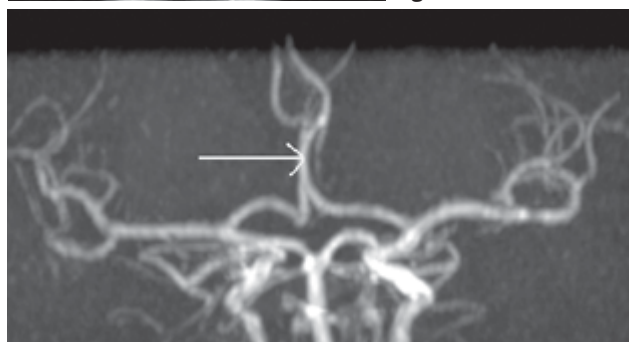


Figura 2

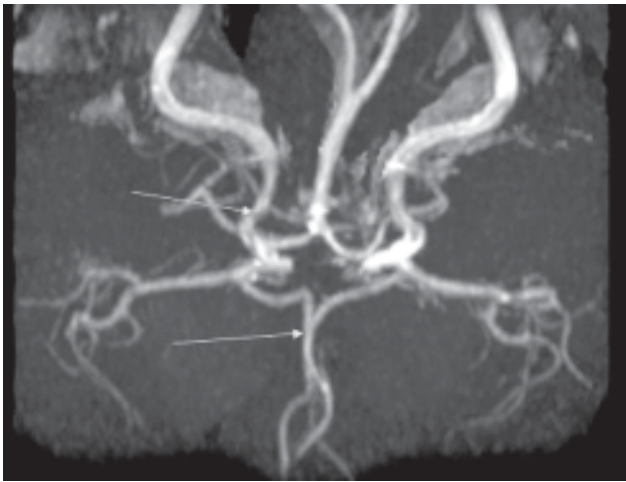


Figura 3

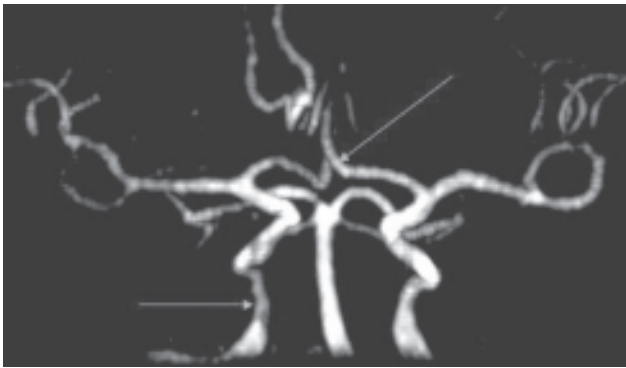


Figura 4

După o lună este internat într-o altă clinică, se repetă examinarea MRI și angio MRI, datele sunt perfect superpozabile, înafara minimei diferențe că stenoza ACI drepte este apreciată ca fiind 50-60%. Atitudinea terapeutică rămâne aceeași.

## DISCUȚII

Apariția unui deficit neurologic de focar la un pacient cu stenoză carotidiană controlaterală este cel mai adesea rezultatul unui infarct pe vas cerebral mare sau al unui infarct de graniță. Apariția infarctelor lacunare și a leucoaraiozei la pacienții cu stenoze carotidiene nu pare să fie în legătură cu prezența stenozei ci mai degrabă cu prezenta factorilor de risc (4, 5).

Chiar dacă Fisher, întemeietorul ideii de IL nu punea între factorii cauzatori stenozele vaselor precerebrale, există studii care arată că ar putea fi o legătură între aceste stenoze și IL care apar în teritoriul vasului respectiv (6). Nu găsește însă o legătură între stenozele carotidiene și LA (7, 8). Alte studii arată că LA este mai severă la pacienții cu grade de stenoză mai mare, dar găsește că severitatea LA nu se corelează cu scăderea debitului cerebral. Relația dintre gradul stenozei și severitatea LA poate fi deci undeva tot la nivelul factorilor comuni de risc (9). Mecanismul prin care în stenozele carotidiene pot să apară leziuni de

tip LA la nivelul substanței albe cerebrale pare a fi hemodinamic (10). Patternul irigației substanței albe oferă condiții de scădere rapidă și marcată a debitului cerebral regional în mijlocul emisferului, la limita celor două teritorii, realizând o mare sensibilitate la ischemia a substanței albe emisferice (1, 10, 11). Faptul că nu există, însă, o relație de cauzalitate directă între stenoza vaselor extracraniene și IL sau LA reiese din datele unor largi studii în care au fost urmărite în timp rezultatele endarterectomiilor (4, 12). După intervenție, beneficiul pacienților cu IL a fost foarte mic. Prezența leucoaraiozei nu constituie indicație operatorie, dar pare că ea constituie un important factor de risc pentru un AVC și chiar dacă riscurile operatorii sunt crescute la pacienții cu LA, recomandarea chirurgicalizării este fermă la pacienții cu evenimente vasculare și leucoaraioză (12).

La pacientul nostru apariția recidivelor, stereotipia lor, prezența deficitului motor relativ important și destul de persistent, ducă cu gândul la accidente repetate în teritoriul carotidian drept. Prezintă, însă, doar IL multiplă și leucoaraioză. Este extrem de interesant faptul că deși prezintă leziuni bilaterale, LA chiar mai severă în stânga, simptomatice sunt doar evenimentele vasculare produse la nivelul emisferului drept. Acest lucru trebuie acceptat în lumina faptului că există mult evenimente vasculare cerebrale din toate categoriile, care nu sunt simptomatice.

Examinarea Doppler situează stenoza într-un interval în care nu are indicație operatorie. (40% la prima examinare, 60% la cea de-a doua examinare). Acest lucru, dacă este asimptomatică. Dacă evenimentele vasculare sunt datorate stenozei carotidiene și nu suferinței vaselor mici cerebrale, indicația chirurgicală intră în discuție. Probabil că arteriografia ar aduce date mai clare, dar realizarea ei implică riscuri iar pacientul este, cel puțin la momentul acesta, împotriva examinărilor invazive și împotriva abordării chirurgicale.

Un studiu, din 2002 făcut pe 2618 pacienți selecțati din NASCET arată că la pacienții cu stenoză carotidiană și care au prezentat AIT sau AVC minore fără invalidare, prezența LA crește semnificativ riscul unui orice tip de AVC, al unui AVC cu mare invalidare sau cu decesul pacientului. Riscul este cu atât mai mare cu cât severitatea LA este mai mare. Același studiu arată că, în ciuda unui risc preoperatoriu mai ridicat, la acești pacienți, realizarea EAE reduce riscul unui AVC (13). Alte studii contrazic acest lucru: un review efectuat în 2003 arată că între LA și AVC ischemice sau hemoragice, nu există relație de cauzalitate, legătura dintre ele fiind la nivelul existenței suferinței arterelor mici cerebrale (14).

Prezența hiperproteinozăriei a constituit inițial o problemă de diagnostic, de altfel puncția lombară a



fost repetată după efectuarea TC. La o asemenea hiperproteinorahie ne-am așteptat ca imagistica să descopere un proces tumoral. Am pus problema unor cauze infecțioase, dar celularitatea normală a LCR a fost un contraargument. Reacțiile efectuate pentru HIV, sifilis au fost negative. Alte investigații în acest sens am considerat că nu sunt necesare (15, 16).

Din păcate, nu am putut face electroforeza LCR (și nu s-a făcut nici la internarea în alte clinici) motiv pentru care am avut îndoială în ceea ce privește existenței unei boli vasculare inflamatorii. Pacientul nu prezintă fenomene inflamatorii generale, examinările paraclinice nu pledează pentru o boală de sistem, nici o boală inflamatorie intestinală, nu are nici o suferință oncologică, situații patologice care pot determina vasculite ale vaselor mici cerebrale. În vasculitete izolate ale sistemului nervos există de regulă și pleiocitoză, iar pacienții sunt de vârstă medie (15, 16).

Afectarea BHE, cu creșterea albuminorahiei apare frecvent în contextul suferinței vaselor mici cerebrale (1, 11). Valorile TA măsurate în mod repetat arată doar rareori valori ridicate. Totuși, există modificările vaselor retiniene care susțin prezența hipertensiunii și care se agravează de la o examinare la alta. Întră în discuție monitorizarea ambulatorie a TA, care ar putea arăta variații circadiene patologice descrise la pacienții cu afectarea vaselor mici cerebrale (1). Pacientul nostru are o vârstă la care este posibilă apariția suferinței vaselor mici cerebrale chiar în lipsa HTA. În același timp, pacientul recunoaște consumul cronic de alcool, drog care este amintit în categoria celor care pot determina leucoencefalopatie (2). Pacientul nu este diabetic, are hipercolesterolemie, dar aceasta este un important factor de risc al aterosclerozei, nu al suferinței vaselor mici cerebrale. Angiopatia amiloidă care vizează și ea vasele medii și mici cerebrale predispune la demență (pacientul prezintă o deteriorare treptată a funcțiilor intelectuale) dar cel mai adesea evenimentele vasculare sunt hemoragice.

#### Abrevieri:

ACC- artera carotidă comună  
 ACI – artera carotidă internă  
 AINS – antiinflamatoare nesteroidiene  
 AIT – accident ischemic tranzitor  
 AMP – aria matității precordiale  
 AV- artera vertebrală  
 AVC – accident vascular cerebral/  
 BHE – bariera hematoencefalică  
 CADASIL – cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (arteriopatie cerebrală autosomal dominantă cu infarcte cerebrale subcorticale și leucoencefalopatie)  
 CMV – citomegalovirus  
 DZ – diabet zaharat  
 EAE – endarterectomie

## CONCLUZII

La cazul luat în observație există afectarea concomitentă a tuturor teritoriilor vasculare: boala vaselor mici cerebrale și ateroscleroza vaselor precerebrale.

HTA și vârsta pacientului constituie un factor de risc comun celor două afectări.

Hipercolesterolemia poate fi pusă în legătură cu fenomenele aterosclerotice.

Consumul cronic de alcool determină afectarea difuză a substanței albe cerebrale, dar mecanismul nu este neapărat vascular. În ceea ce privește efectul lui protector la nivelul vaselor mari în procesul aterosclerotic, stenoza carotidiană este prezentă și pare să progreseze.

Evenimentele vasculare cu care pacientul a fost internat, alterarea stării neurologice, apariția fenomenelor de pseudobulbarism, a tulburărilor de memorie sunt mai degrabă rezultatul suferinței vaselor mici cerebrale. Stenoza carotidiană pare asimptomatică.

Credem că, în continuare se impune tratament care vizează ambele sectoare vasculare, factorii de risc și neuroprotecția: antiagregant, administrarea de statine, neuroprotectoare. Urmărirea TA este o problemă. Valorile găsite impun prudență, pentru că eventualele scăderi marcate ale TA pot determina prin hipoperfuzie cerebrală atât agravarea suferinței ischemice datorată alterărilor vaselor mici cerebrale cât și apariția unui infarct cu mecanism hemodinamic în teritoriul ACI afectate. Probabil că într-o primă etapă restricția sodată ar fi suficientă. Se recomandă regim hipolipidic și excluderea consumului de alcool. Eventualele situații care ar impune tratament anticoagulat (un ictus în progresie) prezintă un grad de risc ridicat, LA determinând frecvent transformare hemoragică. Aplicarea unui stent sau realizarea unei EAE depinde de evoluția stenozei și în același timp de evoluția stării neurologice și psihice a pacientului până la momentul în care evoluția stenozei ar impune intervenția.

HIV – human deficiency virus  
 HTA – hipertensiune arterială  
 IACRS – infecție acută a căilor respiratorii superioare  
 IL – infarct lacunar  
 IRM – imaginerie prin rezonanță magnetică  
 LA – leucoaraioză  
 LCR – lichid cefalorahidian  
 LED – lupus eritematos diseminat  
 NASCET – North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial  
 PAR – poliartrita reumatoidă  
 PES – panencefalita sclerozantă subcutată  
 RFM – reflex fotomotor  
 ROT – reflexe osteotendinoase  
 TA – tensiunea arterială  
 TC – tomografie computerizată

## BIBLIOGRAFIE

1. **Pantoni L, Garcia HJ** – Pathogenesis of leukoaraiosis. *Stroke*, 1997, 28, 652-659.
2. **Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK** – Toxic Leukoencephalopathy. *New Engl J Med*, 2001, 345, 425-432.
3. **Bartzokis G, Goldstein IB, Hance DB et al** – The incidence of T2-weighted MR imaging signal abnormalities in the brain of cocaine-dependent patients is age-related and region-specific. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1999, 20, 1628-1635.
4. **Streifler YJ, Eliasziw M, Benavente RO, Alamowitch S, Fox JA, Hachinski V, Barnett JMH** – Development and progression of leukoaraiosis in patients with brain ischemia and carotid artery disease. *Stroke*, 2003, 34.
5. **Streifler YJ, Eliasziw M, Benavente RO, Alamowitch S, Fox JA, Hachinski V, Barnett JMH** – The progression of leukoaraiosis in patients with brain ischemia and carotid artery disease. *Stroke*, 2003, 34, 1913-1917.
6. **Tejada J, Tejedor ED, Hernandez-Echebarria, Balboa O** – Does a relationship between carotid stenosis and lacunar infarction? *Stroke*, 2003, 34, 1404-1409.
7. **Adachi T, Takagi M, Hoshino H, Inafuku T** – Effect of extracranial carotid artery stenosis and other risk factors for stroke on periventricular hyperintensity. *Stroke*, 1997, 28, 2174-2179.
8. **Streifler YJ, Eliasziw M, Benavente RO, Alamowitch S, Fox JA, Hachinski V, Barnett JMH** – Lack of relationship between leukoaraiosis and carotid artery disease. The north American Symptomatic carotid Endarterectomy Trial. *Arch Neurol*, 1995, 52 (1), 21-24.
9. **Pantakar T, Widjaja E, Chant H, McCollum C, Baldwin R, Jeffries S, Sutcliffe C, Burns A, Jackson A** – Relationship of white matter hyperintensities and cerebral blood flow in severe carotid artery stenosis. *European Journal of Neurology*, 2006, 13, 10-21.
10. **Pantoni L, Garcia HJ** – Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia. *Stroke*, 1996, 27, 1641-1647.
11. **Mulvany MJ, Aalkjaer C** – Structure and function of small arteries. *Stroke*, 1990, 21(4), 921-971.
12. **Barnett JMH, Meldrum EH, Eliasziw M** – The appropriate use of carotid endarterectomy. *Canadian Medical Association Journal*, 2002, 30, 1169-1179.
13. **Streifler YJ, Eliasziw M, Benavente RO, Alamowitch S, Fox JA, Hachinski V, Barnett JMH** – Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke*, 2002, 33, 1651-1655.
14. **Inzitari D** – Leukoaraiosis, an independent risk factor for stroke? *Stroke*, 2003, 34, 2067-2071.
15. **Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al** – Nomenclature of systemic vasculitides, proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*, 1994, 37, 187-192.
16. **Younger, David S** – Vasculitis of the nervous system. *Current Opinion in Neurology*, 17(3), 317-336, June 2004.