

Dorota Dziewulska<sup>1,2</sup>

Received: 02.12.2011

Accepted: 07.12.2011

Published: 30.12.2011

## CADASIL – obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie

### CADASIL – clinical picture, diagnostic process and treatment

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny<sup>2</sup> Zakład Neuropatologii Doświadczalnej i Klinicznej, IMDiK PAN, Warszawa

Adres do korespondencji: Dorota Dziewulska, Katedra i Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1 A, 02-097 Warszawa, tel.: 22 599 28 58, faks: 22 599 18 57, e-mail: dorota.dziewulska@wum.edu.pl

Praca finansowana ze środków własnych

#### Streszczenie

Mózgowa autosomalna dominująca arteriopatía z zawałami podkorowymi i zwyrodnieniem istoty białej (CADASIL) wbrew swojej nazwie jest uogólnioną arteriopatią spowodowaną mutacjami w genie *NOTCH 3* zlokalizowanym na chromosomie 19. Przebieg kliniczny CADASIL-u jest zróżnicowany nawet wśród członków tej samej rodziny i nosicieli tej samej mutacji. Pierwsze objawy choroby pojawiają się zwykle w 4.-5. dekadzie życia. Klinicznie CADASIL charakteryzuje się występowaniem migreny z aurą, nawracających udarów niedokrwienych, zaburzeń nastroju oraz narastającego otępienia. Cechą znamioną choroby jest wczesna obecność zaburzeń autoregulacji przepływu mózgowego. W badaniu mózgu za pomocą rezonansu magnetycznego widoczne są rozległe hiperintensywne w projekcji T2-zależnej zmiany w istocie białej mózgu. Obecność tych zmian w przedniej części płatów skroniowych i torebce zewnętrznej uważa się za charakterystyczną radiologiczną cechę choroby. W badaniu histopatologicznym stwierdza się zwyrodnienie i ubytek miocytów gładkich w tętnicach oporowych średniego i małego kalibru oraz gromadzenie się w ścianie małych naczyń złożeń gęstego osmofilnego materiału (GOM). Kryteriami umożliwiającymi rozpoznanie choroby są pozytywny wynik badania genetycznego oraz obecność złożeń GOM w naczyniach w biopsji skóry lub mięśnia szkieletowego. Ze względu na nieznaną patomechanizm choroby w chwili obecnej leczenie jest tylko objawowe. W poniższym artykule przeglądowym przedstawiamy aktualny stan wiedzy dotyczący obrazu klinicznego, procesu diagnostycznego i leczenia CADASIL-u w oparciu o wyniki najnowszych badań naukowych i klinicznych.

**Słowa kluczowe:** CADASIL, choroba małych naczyń mózgu, GOM, leukoencefalopatia, Notch 3

#### Summary

Despite of its name, CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) is a systemic vascular disease related to mutations in the *NOTCH 3* gene located on chromosome 19. The clinical course of CADASIL is highly variable, even within families and carriers of the same mutation. The onset of the disease is usually in 4-5 decade of life. CADASIL manifests clinically as migraine with aura, recurrent ischaemic strokes, mood disorders, and progressing dementia. Early presence of abnormalities in autoregulation of the cerebral blood flow is characteristic for the disorder. On T<sub>2</sub>-weighted MRI scans diffused hyperintensities in the cerebral white matter are visible. Involvement of the anterior temporal lobe and external capsule on brain MRI is considered as radiological feature for the disease. The pathologic hallmarks of CADASIL are degeneration and loss of vascular smooth muscle cells in resistant middle- and small-sized arteries, and presence of granular osmiophilic material (GOM) in wall of small vessels. Diagnostic criteria which allow to diagnose the disorder involve positive result of genetic examination and the

presence of GOM deposits in vessel wall in skin or muscle biopsy. Since pathomechanism of CADASIL is unknown, treatment of the disease is only symptomatic. This review focuses on an update of CADASIL clinical picture, diagnosis and management based on the recent basic and clinical evidences.

**Key words:** CADASIL, cerebral small vessel disease, GOM, leukoencephalopathy, Notch 3

## WPROWADZENIE

Mózgowa autosomalna dominująca arteriopatía z zawałami podkorowymi i zwyrodnieniem istoty białej (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, CADASIL) jest stosunkowo niedawno odkrytą<sup>(1,2)</sup>, genetycznie uwarunkowaną chorobą naczyń krwionośnych obejmującą przede wszystkim naczynia tętnicze mózgu. Pierwszy opis CADASIL-u został prawdopodobnie opublikowany w 1955 roku przez van Bogaerta jako rodzinna postać choroby Binswagera<sup>(3)</sup>. Kolejny opis dziedzicznego schorzenia charakteryzującego się występowaniem w wieku średnim nawracających udarów niedokrwiennych, zespołu rzekomoopuszczkowego oraz postępującego otępienia pojawił się w literaturze w 1977 roku<sup>(4)</sup> i przez ponad 30 lat uważany był za pierwszy pewny opis CADASIL-u. Jednak ponownie wykonane badania wykazały brak charakterystycznych dla choroby zmian morfologicznych oraz mutacji genowych, co wykluczyło CADASIL, ale pozwoliło na wyodrębnienie nowego schorzenia, któremu nadano nazwę dziedzicznego otępienia wielozawałowego typu szwedzkiego (*hereditary multi-infarct dementia of the Swedish type*)<sup>(5)</sup>.

Pierwszy pewny opis choroby został opublikowany w 1993 roku przez francuskich badaczy<sup>(1,2)</sup> – przedstawili oni dwie rodziny, w których w kilku pokoleniach występowały w dość młodym wieku nawracające udary niedokrwienne, narastający zespół otępienny i migreny. Ponieważ u chorych osób zmiany histopatologiczne były obecne głównie w naczyniach tętniczych, schorzeniu nadano nazwę autosomalnej dominującej arteriopatii z zawałami podkorowymi i zwyrodnieniem istoty białej mózgu. Trzy lata później wykryto, że za jej rozwój odpowiedzialny jest gen *NOTCH 3* znajdujący się na chromosomie 19p13.1-13.2<sup>(6)</sup>.

Częstość występowania CADASIL-u nie jest dokładnie znana. Według różnych autorów waha się ona od 1,5 do 5,00 na 100 000 mieszkańców<sup>(7,8)</sup>. Nie ma danych dotyczących częstości występowania choroby w Polsce. W populacji polskiej CADASIL opisano po raz pierwszy w 2003 roku<sup>(9)</sup>. Przypuszcza się, że na CADASIL choruje 11% pacjentów w wieku poniżej 50. roku życia oraz 2% pacjentów w wieku 50-65 lat, u których stwierdzono udary zatokowe lub obecność leukoarajozy w badaniach neuroobrazowych mózgu<sup>(10)</sup>.

## OBRAZ KLINICZNY

Pierwsze objawy choroby pojawiają się najczęściej w czwartej i piątej dekadzie życia, chociaż mogą wystąpić zarówno wcześniej, jak i później. Najmłodszy opisany dotychczas pacjenci

z objawami CADASIL-u mieli 8<sup>(11)</sup> i 11<sup>(12)</sup>, a najstarsi 70 lat<sup>(13)</sup>, przy czym w tym ostatnim przypadku pacjentka zmarła w 96. roku życia po 28 latach od wystąpienia pierwszych objawów schorzenia<sup>(8)</sup>. Średni czas trwania choroby wynosi 10-15 lat<sup>(14)</sup>. Obraz kliniczny CADASIL-u i wiek zachorowania może być różny nawet wśród członków tej samej rodziny i nosicieli tej samej mutacji, a wczesne wystąpienie objawów nie jest związane z bardziej gwałtownym przebiegiem choroby. Sugeruje to istnienie innych niż tylko mutacje *NOTCH 3* czynników genetycznych i/lub środowiskowych mających wpływ na fenotyp choroby<sup>(15)</sup>. Chociaż CADASIL jest uogólnioną angiopatią, w obrazie klinicznym dominują objawy uszkodzenia mózgu. Osioowymi objawami choroby są: migrena z aurą, udary niedokrwienne mózgu, postępujący zespół otępienny i zaburzenia psychiczne.

## MIGRENA

Napady migreny, zwykle z aurą, pojawiają się najczęściej w trzeciej i czwartej dekadzie życia i poprzedzają pojawienie się zmian histopatologicznych w naczyniach. W CADASIL-u migrena z aurą występuje pięciokrotnie częściej niż w populacji ogólnej i stwierdza się ją u 20-40% pacjentów, podczas gdy częstość występowania samej tylko migreny jest w obu populacjach taka sama<sup>(16)</sup>. U 1/3 pacjentów, a zwłaszcza u osób do 30. roku życia, migrena jest często pierwszym objawem choroby. Ponieważ występowanie migreny w populacji ogólnej jest powszechne, zwykle nie traktuje się jej jako objawu CADASIL-u. U pacjentów z CADASIL-em większość napadów migreny ma typowy przebieg, nie stwierdzono także żadnych istotnie odmiennych cech aury towarzyszącej migrenie. Zwykle aura ma charakter zaburzeń wzrokowych lub czuciowych, a jedynie częściej trwa dłużej niż w migrenie samoistnej. W literaturze opisywano aurę w postaci połowicznych zaburzeń czucia i zaburzeń mowy, przemijającego niedowładu połowicznego (migrena hemiplegiczna), jak również występowanie aury bez napadu migreny. Cechą charakterystyczną migreny towarzyszącej CADASIL-owi może być stosunkowo duża częstotliwość napadów, która zmniejsza się lub nawet całkowicie ustępuje po wystąpieniu pierwszego udaru mózgu. U pacjentów chorych na CADASIL, u których występuje migrena z aurą, częściej stwierdza się obecność przetrwałego otworu owalnego<sup>(17)</sup>.

## UDARY MÓZGU

Najczęstszymi objawami CADASIL-u są nawracające udary niedokrwienne mózgu i przemijające zaburzenia krążenia mózgowego (TIA), które występują zwykle u osób bez współistniejących tzw. głównych czynników ryzyka udaru. Są one pierwszymi

objawami CADASIL-u u 60-85% pacjentów<sup>(18)</sup>. Wiek wystąpienia pierwszego udaru niedokrwiennego waha się od 11 do 70 lat i przeciętnie wynosi 49 lat<sup>(16)</sup>. U większości pacjentów w czasie trwania choroby występuje zwykle od 2 do 5 udarów mózgu lub/i około 10 incydentów TIA<sup>(17)</sup>.

Udary mają najczęściej charakter drobnych ognisk martwicy (udary zatokowe, lakunarne) i umiejscowione są w istocie białej mózgu (zwłaszcza w obrębie płata czołowego i skroniowego) oraz w jądrach podkorowych. Sporadycznie ogniska martwicy niedokrwiennej mogą być zlokalizowane również w pniu mózgu i rdzeniu kręgowym<sup>(19,20)</sup>. Powtarzające się incydenty niedokrwienne prowadzą do rozwoju zespołu rzekomoopuzkowego i otępiennego, zaburzeń kontroli funkcji zwieraczy pęcherza moczowego i zaburzeń chodu.

W przebiegu CADASIL-u krwotoki występują zwykle sporadycznie i mają charakter okołonaczyniowych mikrokrwawień, a nie masywnych krwotoków śródmózgowych. Te ostatnie spotyka się głównie u pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym<sup>(16)</sup>.

### ZESPÓŁ OTĘPIENNY

Zespół otępienny jest drugim po udarach mózgu najczęściej występującym objawem CADASIL-u, a pierwszym symptomem choroby u 31-60% pacjentów<sup>(18)</sup>. Objawy zespołu otępiennego występują zwykle u pacjentów z udarami mózgu w wywiadzie. Znanie są też przypadki występowania nasilonego wielogniskowego deficytu neurologicznego bez otępienia, a jedynie z niewielkimi zaburzeniami poznawczymi<sup>(21)</sup>, jak również zmian osobowości<sup>(11)</sup>, psychoz i otępienia bez objawów ogniskowych<sup>(22)</sup>. Stopniowo nasilający się, izolowany zespół otępienny może imitować klinicznie chorobę Alzheimera<sup>(23)</sup>.

Otępienie w przebiegu CADASIL-u ma charakter otępienia podkorowego z dominacją zaburzeń funkcji wykonawczych. To ostatnie pojęcie odnosi się do aktywności umysłowej polegającej na umiejętności zainicjowania, zaplanowania i wykonania zadań – ma ona miejsce w sytuacjach, gdy rutynowe lub odruchowe działania nie pozwalają na natychmiastowe rozwiązanie problemu. Zaburzeniom o charakterze wykonawczym towarzyszą często zaburzenia orientacji wzrokowo-przestrzennej, zawężenie pola zainteresowań oraz objawy zaburzeń funkcji płatów czołowych (apatia i zaburzenia zachowania). Pacjenci wykazują też upośledzenie pamięci natychmiastowej i zaburzenia koncentracji. W większości przypadków mowa jest stosunkowo długo dobrze zachowana. W końcowym okresie choroby cechy otępienia występują u prawie 90% chorych<sup>(23)</sup>.

Chociaż u większości pacjentów z CADASIL-em zespół otępienny jest skutkiem przebytych udarów niedokrwienych, to niektórzy autorzy uważają, że istnienie samych tylko zmian podkorowych bez współistniejącego uszkodzenia struktur cholinergicznego mózgu nie może być odpowiedzialne za obecność tego zespołu. W literaturze istnieje pojedyncze doniesienie o możliwości takiego „deficytu cholinergicznego” u pacjenta z CADASIL-em<sup>(24)</sup>. Wyniki badań morfologicznych<sup>(25)</sup> i elektrofizjologicznych<sup>(26)</sup> przemawiają również za istnieniem uszkodzenia struktur cholinergicznego w CADASIL-u. Mimo że obecność „deficytu

cholinergicznego” w przebiegu CADASIL-u jest nadal kontrowersyjna, hipoteza ta znalazła swoje odzwierciedlenie w próbach objawowego leczenia otępienia lekami stosowanymi między innymi w chorobie Alzheimera (*vide* „Rokowanie i leczenie”).

### ZABURZENIA PSYCHICZNE

Zaburzenia psychiczne obserwuje się u 20-40% pacjentów z CADASIL-em<sup>(18)</sup> i najczęściej mają one formę depresji. Niezależnie od depresji często też występuje apatia przejawiająca się obniżoną motywacją i aktywnością<sup>(27)</sup>. Opisano również występowanie agitacji, agresji, manii, nasilonej labilności emocjonalnej oraz zespołów paranoidalnych. Sporadycznie pojawiają się niekiedy także objawy podobne do schizofrenii, które – jak się przypuszcza – mogą mieć podłoże organiczne i być skutkiem między innymi zmian niedokrwienych we włóknach spoidłowych i kojarzeniowych istoty białej płata czołowego.

### INNE OBJAWY WYSTĘPUJĄCE W PRZEBIEGU CADASIL-u

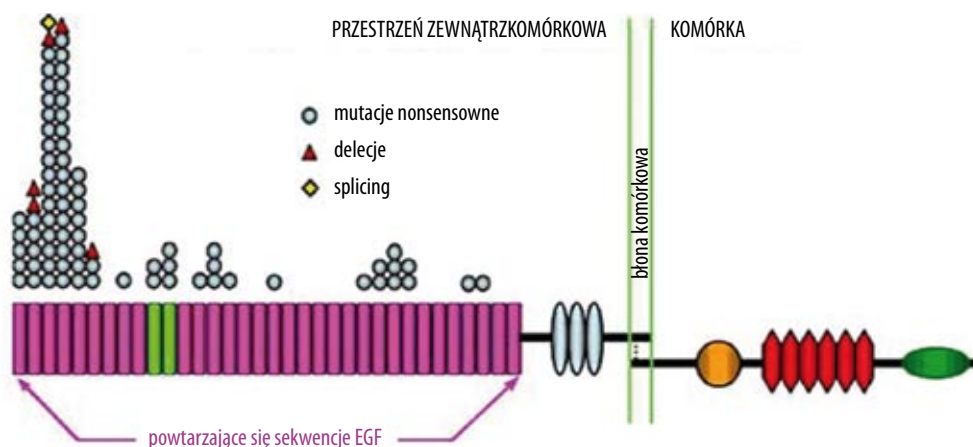
W przebiegu CADASIL-u opisywano występowanie czuciowo-ruchowej neuropatii<sup>(28)</sup>, objawów uszkodzenia układu pozapiramidowego pod postacią ogniskowej dystonii i naczyniopochodnego zespołu parkinsonowskiego<sup>(29)</sup> oraz napadów padaczkowych. Te ostatnie występują u około 5-10% pacjentów<sup>(16)</sup>, głównie w zaawansowanym stadium choroby<sup>(17,30)</sup>. Donoszono też o występowaniu zaburzeń widzenia związanych z naczyniopochodnym uszkodzeniem nerwu wzrokowego i siatkówki<sup>(31-33)</sup>. U pacjentów z zaburzeniami wodzenia badanie dna oka i angiografia fluorescencyjna wykazywały zwężenie tętniczek<sup>(34)</sup> i kręty przebieg naczyń włosowatych siatkówki<sup>(35)</sup>, co prowadziło do zmniejszenia przepływu krwi w mikronaczygniach siatkówki<sup>(36)</sup>.

Niektórzy autorzy sugerują, że u pacjentów chorych na CADASIL ze względu na uogólniony charakter angiopatii może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia zawału<sup>(37)</sup> i zaburzeń rytmu serca<sup>(38)</sup>, niemniej inne badania nie potwierdzają tych obserwacji<sup>(39)</sup>. W przebiegu CADASIL-u opisywano również występowanie objawów uszkodzenia nerek<sup>(40,41)</sup>.

Podsumowując, należy zaznaczyć, że chociaż przebieg kliniczny CADASIL-u wykazuje duże zróżnicowanie, a każdy z wyżej wymienionych objawów może występować jako objaw izolowany, to jednak zwykle występują one w pewnej kolejności. Najczęściej pierwszym objawem CADASIL-u jest migrena, która pojawia się około 20.-30. roku życia. W 30.-40. roku życia obserwuje się pierwsze incydenty udarowe i zaburzenia nastroju, z zespołem otępienny rozwija się między 50. a 60. rokiem życia. Około 60. roku życia większość pacjentów ma zaburzenia chodzenia, a 5 lat później jest już unieruchomiona w łóżku i umiera około 65.-71. roku życia<sup>(42)</sup>.

### ZABURZENIA GENETYCZNE W CADASIL-u

CADASIL jest dziedziczną chorobą spowodowaną przez mutacje w obrębie genu *NOTCH 3* kodującego białko receptorowe



Rys. 1. Lokalizacja i częstość występowania mutacji w obrębie cząsteczki Notch 3. Jaśniejszym kolorem zaznaczono część receptora odpowiedzialną za jego wiązanie się z ligandami (na podstawie<sup>(83)</sup>)

o tej samej nazwie. Obecnie znanych jest ponad 160 mutacji *NOTCH 3*. Większość z nich występuje w eksonach 2.-6.<sup>(43)</sup>, przy czym najczęściej są one zlokalizowane w eksonach 3. i 4. Eksony te kodują pięć pierwszych powtarzających się sekwencji EGF w części zewnątrz błonowej receptora Notch 3 (rys. 1). Około 80% wykrytych dotychczas mutacji ma charakter punktowej zamiany nukleotydów C na T<sup>(44)</sup>. Opisywano też sporadyczne występowanie delekcji, jak również odkryto kilka nonsensownych mutacji *de novo* u osób z negatywnym wywiadem rodzinnym<sup>(45)</sup>.

Wykryte w CADASIL-u mutacje *NOTCH 3* dotyczą zewnątrzkomórkowego N-końcowego fragmentu białka receptorowego. W ich wyniku liczba reszt cysteinowych w motywie EGF domeny zewnątrzkomórkowej Notch 3 ulega zmianie i staje się nieparzysta. Wciąż nie wiemy, jaki ma to związek z funkcjonowaniem systemu sygnałowego Notch 3 i rozwojem choroby. Mimo stosunkowo obszernej wiedzy na temat zmian genetycznych występujących w CADASIL-u, nie udało się dotychczas również ustalić żadnych korelacji genotypowo-fenotypowych.

### OBRAZ PATOMORFOLOGICZNY

CADASIL jest zaliczany do chorób małych naczyń. Proces patologiczny uszkadza przede wszystkim naczynia tętnicze średniego i małego kalibru, ale również naczynia włosowate oraz – w niewielkim stopniu – małe naczynia żyłne. Charakterystycznymi dla choroby zmianami histopatologicznymi są: zwyrodnienie i ubytek komórek mięśniówki gładkiej w błonie środkowej tętnic i pericytów w naczyniach włosowatych oraz obecność ziarnistych, zasadochłonnych – w barwieniu hematoxyliną i eozyną – złogów w błonie mięśniowej tętnic (rys. 2). Badania immunohistochemiczne wykazały ponadto gromadzenie się w ścianie naczyń zewnątrzkomórkowej domeny receptora Notch 3 (N3-ECD)<sup>(46)</sup>, a badania ultrastrukturalne – obecność złogów gęstego elektronowo, osmofilnego materiału (*granular osmiophilic material*, GOM) (rys. 3). Złogi GOM uważane są za patognomoniczną dla choroby zmianę morfologiczną.

### BADANIA DIAGNOSTYCZNE

#### BADANIA NEUROOBRAZOWE

Zasadniczą rolę w diagnostyce CADASIL-u odgrywa badanie mózgu za pomocą rezonansu magnetycznego (MR). W badaniu tym stwierdza się zwykle obecność rozległych, często symetrycznych zmian w istocie białej półkul mózgu, a u starszych pacjentów dodatkowo zanik mózgu i obecność drobnych podkorowych ognisk zawałowych. Zmiany w istocie białej są najczęściej widoczne okołokomorowo i w ośrodku półwałnym. Sporadycznie obserwowano je również w pniu mózgu i rdzeniu kręgowym, natomiast mózdzek jest zwykle oszczędzony<sup>(32)</sup>. Występowanie tych zmian w przedniej części płata skroniowego oraz torebce zewnętrznej uważa się za cechę charakterystyczną CADASIL-u<sup>(47)</sup> (rys. 4).

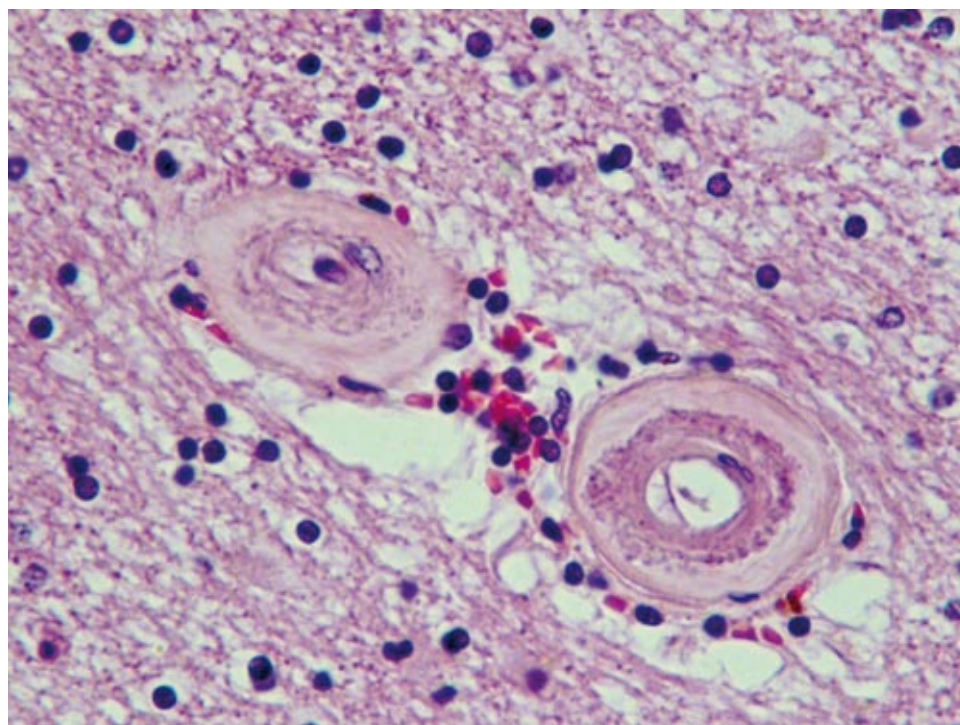
Zmiany w istocie białej stwierdzono również u młodych bezobjawowych nosicieli mutacji *NOTCH 3*, w tym i u asymptomatycznych dzieci<sup>(48)</sup>. Zwykle wyprzedzają one pojawienie się objawów klinicznych choroby o około 10-15 lat. Po 35. roku życia zmiany w badaniu MR mózgu stwierdza się u wszystkich osób z mutacjami *NOTCH 3*<sup>(49)</sup>, niezależnie od występowania objawów klinicznych choroby lub ich braku.

Nasilenie widocznych w konwencjonalnym badaniu MR zmian nie koreluje z ciężkością objawów klinicznych. Z przebiegiem klinicznym korelują natomiast wyniki badania MR z opcją DTI (*diffusion tensor imaging*)<sup>(50)</sup>.

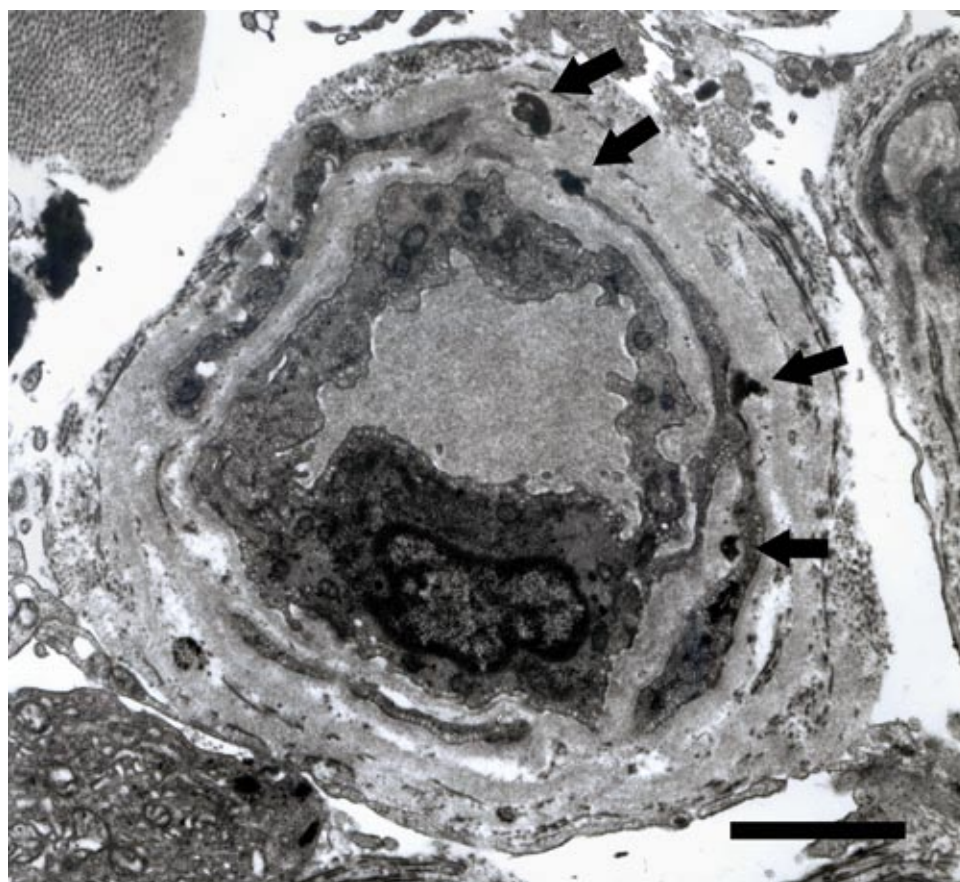
Badania SPECT i PET, zarówno u pacjentów z CADASIL-em, jak i u bezobjawowych nosicieli mutacji *NOTCH 3*, wykazują obniżony metabolizm i zmniejszenie przepływu mózgowego w istocie białej<sup>(49,51-53)</sup>.

#### BADANIA PRZEPLYWU MÓZGOWEGO

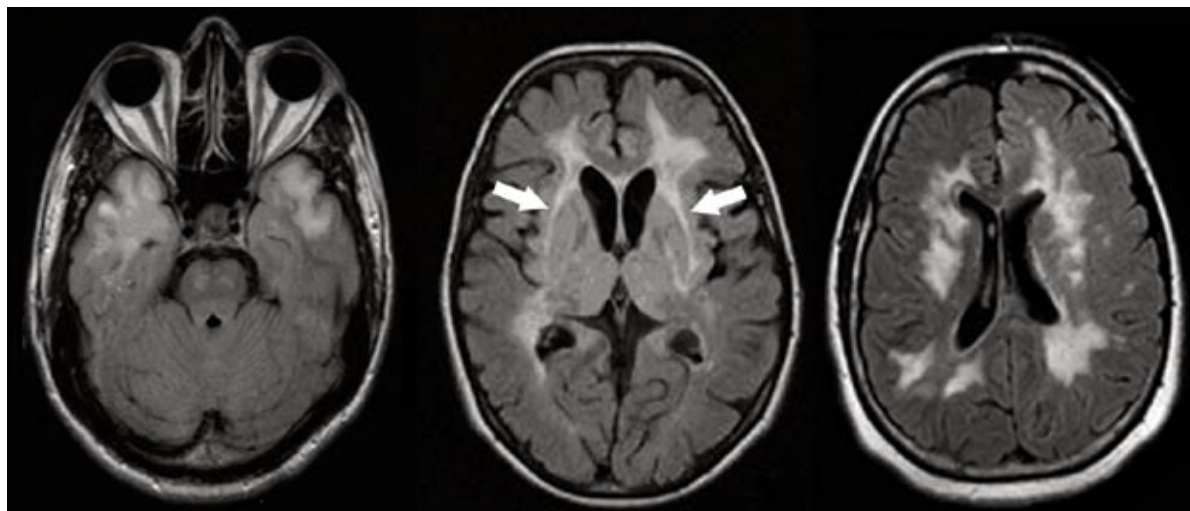
Proces patologiczny w CADASIL-u uszkadza przede wszystkim małe tętnice oporowe. Dlatego też ani w rutynowych badaniach metodą Dopplera oceniających przepływ mózgowy w tętnicach zewnątrz- i wewnątrz-mózgowych, ani w angiografii



Rys. 2. Małe tętniczki istoty białej mózgu o pogrubiłej ścianie i zwężonym świetle wykazują ubytek komórek mięśniówki gładkiej oraz zasadochłonne ziarnistości w błonie mięśniowej. Dookoła tętniczek widoczne są nieliczne erytrocyty i limfocyty. HE



Rys. 3. Naczynie włosowate skóry z obkurczonymi perycytami i pogrubiłą błoną podstawną. Przy błonie komórkowej obkurczonych perycytów oraz w błonie podstawnej widoczne liczne złogi GOM (strzałki), bar – 1  $\mu$ m



Rys. 4. Badanie mózgu za pomocą rezonansu magnetycznego pacjenta chorego na CADASIL. Widoczne liczne hiperintensywne zmiany w istocie białej mózgu, w tym charakterystyczne dla choroby ogniska zlokalizowane w przedniej części płatów skroniowych i torebce zewnętrznej (strzałki)

mózgowej zwykle nie obserwuje się zmian. Należy w tym miejscu podkreślić, że ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich powikłań po angiografii z zastosowaniem środka kontrastowego<sup>(54)</sup> badanie to jest przeciwwskazane u osób z CADASIL-em.

W przeciwieństwie do wyników badań przepływu mózgowego w dużych naczyniach domózgowych badania oceniające mikrokrążenie wykazały zaburzenia związane ze zwiększonym oporem naczyniowym i nieprawidłową autoregulacją<sup>(51,55-59)</sup>.

#### WZROKOWE POTENCJAŁY WYWOŁANE

W przebiegu CADASIL-u naczyniopochodnemu uszkodzeniu mogą również ulec siatkówka i nerw wzrokowy. Znajduje to wyraz w nieprawidłowych wynikach wzrokowych potencjałów wywołanych<sup>(32)</sup> stwierdzanych u części pacjentów z CADASIL-em, u których występują zaburzenia widzenia.

#### BADANIA GENETYCZNE

Zasadnicze znaczenie dla rozpoznania CADASIL-u ma wynik badania genetycznego stwierdzający obecność mutacji w genie *NOTCH 3*. Negatywny wynik rutynowego badania nie wyklucza jednak obecności choroby, w praktyce bowiem bardzo rzadko bada się cały gen. *NOTCH 3* jest dużym genem składającym się z 33 eksonów, a mutacje opisywano w obrębie 23 z nich, co czyni badanie genetyczne długotrwałym i niezwykle kosztownym. Z tego względu rutynowemu badaniu genetycznemu podlegają zwykle eksony 3. i 4., ponieważ występuje tam większość opisanych w CADASIL-u mutacji. W przypadku ujemnego wyniku badanie rozszerza się o eksony 2., 6., 8. i 11., w których występuje w sumie 90% mutacji<sup>(14)</sup>. Możliwa jest również diagnostyka prenatalna oparta na poszukiwaniu mutacji w genie *NOTCH 3* płodu, ale obecnie wykonuje się ją tylko wtedy, gdy znana jest mutacja w genach jednego z rodziców<sup>(60)</sup>.

#### BADANIA PATOMORFOLOGICZNE

Ponieważ CADASIL jest uogólnioną angiopatią, zmiany morfologiczne występują nie tylko w naczyniach mózgu, lecz także w naczyniach skóry, mięśni szkieletowych, nerwów i narządów wewnętrznych. Materiał do oceny histopatologicznej uzyskuje się najczęściej z biopsji skóry lub biopsji mięśnia szkieletowego. W pojedynczych przypadkach z powodzeniem wykonano również biopsje mózgu, ale z powodu istnienia ryzyka poważnych powikłań i dostępności mniej inwazyjnych metod diagnostycznych nie zaleca się jej wykonywania.

Najistotniejszą zmianą morfologiczną w CADASIL-u jest obecność złogów N3-ECD i GOM w ścianie naczyń krwionośnych. Wartość diagnostyczna materiału biopsyjnego jest jednak w pewnym stopniu ograniczona i jej negatywny wynik nie wyklucza automatycznie obecności choroby. W przypadku negatywnego wyniku biopsji zaleca się jej ponowne wykonanie.

#### Gromadzenie się N3-ECD w ścianie naczyń krwionośnych

Gromadzenie się N3-ECD w ścianie naczyń krwionośnych wykrywa się za pomocą metod immunohistochemicznych z użyciem specyficznych przeciwciał przeciwko N3-ECD. W naczyniach skóry pierwsze złogi N3-ECD stwierdza się u pacjentów w wieku około 20 lat<sup>(61,62)</sup>. Kryterium diagnostyczne stanowi obecność w badanym skrawku tkankowym co najmniej dwóch immunoreaktywnych naczyń. Nie stwierdzono istnienia różnic między immunoreaktywnością naczyń u pacjentów z CADASIL-em i u bezobjawowych nosicieli mutacji *NOTCH 3* ani zależności między immunoreaktywnością naczyń a objawami klinicznymi i zmianami w badaniu MR mózgu.

Czułość badania immunohistochemicznego wykrywającego obecność N3-ECD w naczyniach w biopsji skóry jest oceniana w różnych publikacjach na 85,4-96%. Na wartość diagnostyczną tej metody wpływa między innymi fakt, że zmiany w naczyniach skóry mogą mieć charakter ogniskowy<sup>(63)</sup>. Specyficzność

reakcji wykrywającej złogi N3-ECD w naczyniach skóry ocenia się na 95-98%. Specyficzność reakcji ogranicza brak standaryzacji metody immunohistochemicznej i dostępnych komercyjnie przeciwciał rozpoznających wybiórczo domenę N3-ECD. Ponadto istnieje w literaturze pojedyncze doniesienie o obecności złogów N3-ECD u pacjenta niechorującego na CADASIL<sup>(64)</sup>. Tak więc wynik badania immunohistochemicznego wykrywającego złogi N3-ECD w materiale z biopsji skóry/mięśnia szkieletowego jest pomocny w diagnostyce CADASIL-u, ale nie jest to metoda pozwalająca na wyciągnięcie definitywnych wniosków, zwłaszcza w przypadku negatywnych wyników.

#### Gromadzenie się złogów GOM w ścianie naczyń krwionośnych

W naczyniach płodu ludzkiego wykazujące mutację w genie *NOTCH 3* nie znaleziono złogów GOM<sup>(64)</sup>. Pojawiają się one dopiero około 20. roku życia<sup>(65)</sup>. Nie stwierdzono też żadnej zależności między obecnością, liczbą i wielkością złogów GOM a stopniem uszkodzenia miocytów i pericytów naczyń krwionośnych<sup>(66)</sup>. Czulość badania ultrastrukturalnego wykrywającego obecność złogów GOM w biopsji skóry wynosi 45-50%. Tak niska czulość metody jest przede wszystkim spowodowana małą wielkością badanej próbki i często jedynie ogniskowym charakterem zmian. Czulość badania zależy też od głębokości wykonanej biopsji. Jeśli biopsja skóry jest pobrana zbyt płytko, tkanki zawierają głównie naczynia włosowate, podczas gdy złogi GOM obecne są przede wszystkim w małych naczyniach tętniczych o średnicy 20-40  $\mu\text{m}$ , które położone są w głębszych warstwach skóry. Zatem wynik badania ultrastrukturalnego ma znaczenie tylko wtedy, gdy jest pozytywny; ujemny wynik nie wyklucza obecności choroby. Specyficzność badania ultrastrukturalnego wynosi 100%, co oznacza, że wykrycie złogów GOM pozwala na definitywne rozpoznanie CADASIL-u.

Pomimo opisanych powyżej ograniczeń ocena ultrastrukturalna naczyń w materiale z biopsji skóry/mięśnia szkieletowego jest obecnie najłatwiej dostępnym badaniem pozwalającym na przyżyciowe rozpoznanie CADASIL-u. Jego zaletami są możliwość szybkiego uzyskania wyniku i niskie koszty, zwłaszcza w porównaniu z badaniem genetycznym.

#### ROZPOZNIANIE

CADASIL powinien być brany pod uwagę, jeśli u pacjenta w młodym i średnim wieku stwierdza się w badaniu MR mózgu rozległe zmiany w istocie białej, a zwłaszcza jeśli towarzyszą temu objawy TIA, udar niedokrwienny mózgu lub migrena. Pomocna jest też informacja o występowaniu podobnych zaburzeń wśród innych członków rodziny. Należy jednak pamiętać, że ze względu na możliwość występowania nowych mutacji<sup>(45)</sup> wywiad rodzinny może być negatywny. Negatywny wywiad rodzinny może być również spowodowany brakiem odpowiednich informacji, co wykazały badania, w których wśród osób chorych na CADASIL rzekomo negatywny wywiad podawało 30% pacjentów<sup>(67)</sup>.

Zasadnicze znaczenie dla rozpoznania CADASIL-u ma wynik badania genetycznego oraz badania ultrastrukturalnego naczyń w materiale z biopsji skóry lub mięśnia szkieletowego.

Obecność złogów GOM w badaniu ultrastrukturalnym naczyń oraz mutacji w genie *NOTCH 3* w badaniu genetycznym stanowią kryteria umożliwiające rozpoznanie choroby. Uważa się, że rozpoznanie CADASIL-u może być ustalone w sposób pewny, jeśli wynik jednego z ww. badań jest pozytywny. Zgodność między wynikiem biopsji i wynikiem badania genetycznego wynosi 100%<sup>(68)</sup>, ale nie odwrotnie. Jedynie u około 4% pacjentów chorych na CADASIL wyniki tych badań mogą być prawidłowe<sup>(69)</sup>, co wiąże się z ograniczonym zakresem przeprowadzanego badania genetycznego i ograniczoną czułością badania ultrastrukturalnego materiału biopsyjnego.

#### RÓŻNICOWANIE

Badania wykazały, że CADASIL jest mylnie rozpoznawany w około 35% przypadków<sup>(67)</sup>. Diagnostyka różnicowa CADASIL-u obejmuje szeroki wachlarz chorób, w przebiegu których występują podobne objawy kliniczne, podobne zmiany w istocie białej mózgu w badaniach neuroobrazowych lub podobne zmiany histopatologiczne. Szczególnie wyzwaniem stanowią jednak te schorzenia, które wykazują jednocześnie podobieństwo kliniczne, radiologiczne i morfologiczne, np. różne waskulopatie (tabela 1). Jak wykazały badania, najczęściej zamiast CADASIL-u mylnie rozpoznaje się stwardnienie rozsiane, encefalopatię podkorową typu Binswagera oraz pierwotne zapalenie naczyń OUN<sup>(67)</sup>.

#### ROKOWANIE I LECZENIE

Ze względu na postępujący charakter choroby i brak leczenia przyczynowego rokowanie w CADASIL-u jest niekorzystne. Okres przeżycia wynosi od 3 do 43 lat (średnio 23 lata), a zgon następuje najczęściej około 65.-71. roku życia<sup>(17)</sup>.

Nieznany dokładnie patomechanizm CADASIL-u sprawia, że obecnie leczenie tej choroby jest tylko objawowe, chociaż pojawiły się już pierwsze próby zastosowania bardziej specyficznej terapii. Ze względu na obecność charakterystycznych dla CADASIL-u zaburzeń funkcjonalnych lub morfologicznych zmodyfikowano leczenie niektórych objawów występujących w przebiegu tej choroby.

#### MIGRENA

Podczas ataku migreny można stosować doustne leki przeciwbólowe, takie jak: aspiryna, paracetamol i niesterydowe leki przeciwzapalne. Ze względu na stwierdzone w CADASIL-u zaburzenia reaktywności tętnic mózgowych u tej grupy pacjentów nie zaleca się stosowania pochodnych ergotaminy i tryptanów, które wykazują działanie skurczowe na naczynia i mogą dodatkowo pogłębiać istniejące już przewlekłe niedokrwienie tkanek. Z tego samego powodu należy zachować ostrożność przy stosowaniu selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny – u pacjentów przyjmujących te leki obserwowano wzrost ryzyka wystąpienia udarów niedokrwiennych i krwotocznych<sup>(70)</sup>. Rozpoznanie CADASIL-u nie ogranicza stosowania leków w profilaktyce migreny. Pewną ostrożność należy zachować

• Choroba Alzheimerera
• Nietypowe lub wczesne stadium stwardnienia rozsianego
• Rodzinna migrena porażna
• Zespół MELAS ( <i>mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes</i> )
• Mikroangiopatie: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ encefalopatia podkorowa typu Binswagera</li> <li>◦ zapalenie naczyń mózgu</li> <li>◦ mózgowie angiopatie amyloidowe</li> <li>◦ dziedziczne choroby małych naczyń:           <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ dziedziczne otępienie wielozawałowe typu szwedzkiego (<i>Swedish type hereditary multiinfarct dementia</i>)<sup>(5)</sup></li> <li>➢ CARASIL (<i>cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy</i>)<sup>(78)</sup></li> <li>➢ portugalsko-francuska rodzinna choroba małych naczyń (<i>Portuguese-French type familial small vessel disease</i>)<sup>(79)</sup></li> <li>➢ PADMAL (<i>pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy</i>)<sup>(80)</sup></li> <li>➢ autosomalne dominujące zwyrodnienie istoty białej mózgu (<i>autosomal dominant leukoencephalopathy</i>)<sup>(81)</sup></li> <li>➢ dziedziczna angiopatia układowa ze zwapnieniami w mózgu, zwyrodnieniem siatkówki, nerek i wątroby (<i>hereditary systemic angiopathy with cerebral calcifications, retinopathy, progressive nephropathy and hepatothyopathy</i>)<sup>(82)</sup></li> <li>➢ choroby naczyń siatkówki z towarzyszącym zwyrodnieniem istoty białej mózgu spowodowane mutacjami w genie <i>TREX1</i> na chromosomie 3, obejmujące: zespół HERNS (<i>hereditary endotheliopathy with reticulopathy, nephropathy and stroke syndromes</i>), zespół CRV (<i>cerebroretinal vasculopathy</i>) i zespół HVR (<i>hereditary vascular retinopathy</i>)</li> </ul> </li> </ul>

Tabela 1. Diagnostyka różnicowa CADASIL-u

jedynie podczas leczenia lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi, flunaryzyną, amitryptyliną i topiramatem, które mają potencjalnie niekorzystny wpływ na nastrój i zaburzenia poznawcze i mogą dodatkowo nasilać spowolnienie, zaburzenia pamięci i depresję. U pacjentów chorych na CADASIL stosowanie w profilaktyce migreny acetazolamidu może mieć dodatkowy korzystny wpływ ze względu na wywołany przez lek wzrost perfuzji w mózgu<sup>(51)</sup>.

### UDAR MÓZGU

W przypadku terapii udaru niedokrwiennej części mózgu stosuje się leczenie typowe. Ponieważ CADASIL jest chorobą małych naczyń, nie obserwowano korzystnych efektów leczenia trombolitycznego z zastosowaniem tkankowego aktywatora plazminogenu.

Pierwotna prewencja udaru u pacjentów z CADASIL-em jest taka sama jak w populacji ogólnej. Chociaż istnieją pojedyncze doniesienia wskazujące, że podwyższone ciśnienie tętnicze jest czynnikiem ryzyka dla zespołu otępiennego i może przyspieszać przebieg CADASIL-u<sup>(71,72)</sup>, nie ma żadnych danych dotyczących wpływu leczenia hipotensyjnego na przebieg choroby. U pacjentów chorych na CADASIL leki hipotensyjne należy jednakże stosować ostrożnie, aby nie nasilić hipoperfuzji mózgu.

U osób chorych na CADASIL odmienne są zalecenia dotyczące wtórnej prewencji udaru. W profilaktyce udaru mózgu stosuje się leki rozszerzające naczynia mózgowie o różnym mechanizmie działania, z których część wywiera wpływ na receptory adrenergiczne. Jednakże w tętnicach oporowych napięcie miogenne nie zależy od wpływów neurohormonalnych, więc skuteczność tych leków jest – przynajmniej teoretycznie – wątpliwa. Bardziej skuteczne wydają się pochodne pentoksyfiliny,

które ułatwiają przepływ krwi przez naczynia włosowate mózgu, a ponadto zmniejszają zdolność trombocytów do agregacji i nasilają fibrynolizę, zapobiegając przez to powstawaniu skrzepliny w mikronaczyńkach mózgu. Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia mikrokrwawień przeciwwskazane jest stosowanie w CADASIL-u leków antykoagulacyjnych oraz politerapii lekami antyagregacyjnymi.

### ZESPÓŁ OTĘPIENNY

Ze względu na doniesienia o istniejącym w CADASIL-u deficycie cholinergicznym<sup>(24,25)</sup> i zaburzeniach poznawczych współistniejących z zaburzeniami wykonawczymi w terapii choroby próbowano stosować inhibitory acetylocholinesterazy. Próby kliniczne z donepezylem wykazały poprawę funkcji wykonawczych u części pacjentów, ale nie miały wpływu na przebieg choroby. Stosowanie riwastigminy, galantaminy, jak również memantyny nie przyniosło spodziewanych korzyści<sup>(73)</sup>.

### ZABURZENIA NASTROJU

Jedynie zalecenie dotyczy zachowania ostrożności podczas leczenia selektywnymi inhibitorami wychwytu serotoniny, co ma związek ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia skurczu naczyń i zmian krwotocznych.

### ZABURZENIA REAKTYWNOŚCI NACZYŃ MÓZGOWYCH

W terapii choroby, ze względu na stwierdzone u osób z CADASIL-em zaburzenia w reaktywności tętnic oporowych i wzrost napięcia miogennego, próbowano także stosować statyny.



Statyny nie tylko obniżają stężenie lipidów, lecz także dzięki indukcji ekspresji syntazy tlenu azotu w komórkach śródbłonka powodują rozkurcz naczyń i zwiększają przepływ krwi<sup>(74)</sup>. Niestety, próby kliniczne z atorwastatyną wykazały brak skuteczności tego leczenia w CADASIL-u<sup>(69)</sup>. Jednym z powodów jego nieskuteczności może być fakt, że atorwastatynę zastosowano u pacjentów w dość zaawansowanym stadium choroby, w którym uszkodzone są już nie tylko komórki mięśniówki gładkiej naczyń, lecz także komórki śródbłonka.

### PRZYSZŁOŚĆ LECZENIA

Patogeneza CADASIL-u może być związana z uszkodzeniem komórek naczyń spowodowanym przez odkładanie się złogów GOM i N3-ECD lub też z nabyciem przez zmutowany receptor Notch 3 nowych właściwości zmieniających funkcjonowanie tego szlaku sygnałowego<sup>(75)</sup>.

Według pierwszej hipotezy CADASIL jest proteinopatią podobnie jak wiele innych chorób neurodegeneracyjnych, w których stwierdza się obecność w komórkach lub parenchymie mózgu patologicznych złogów o budowie białkowej (m.in. płytki starcze w chorobie Alzheimera, ciała Lewy'ego w chorobie Parkinsona czy wewnątrzjądrowe wtręty w chorobie Huntingtona). Ostatnio wykryto trzy niskocząsteczkowe związki: tioflawinę T, DAPH (4,5-dianilinophtalimide) i SA (staurosporine aglycone), zmniejszające liczbę złogów białka Notch 3<sup>(76)</sup>. Związki te hamują i odwracają proces tworzenia się patologicznych włókienek białkowych, dzięki czemu ilość patologicznych agregatów białkowych ulega zmniejszeniu. Niestety, badania nad tymi związkami są dopiero we wstępnej fazie i *in vivo* substancje te mogą się okazać nieaktywne, mogą niespecyficycznie łączyć się z innymi białkami lub też być neutralizowane po podaniu do organizmu.

Druga hipoteza patogenetyczna przypisuje zasadnicze znaczenie w rozwoju choroby dysfunkcji szlaku sygnałowego Notch 3. Wszystkie dotychczas opisane w CADASIL-u mutacje *NOTCH3* powodują, że liczba reszt cysteinowych w zewnątrzkomórkowej domenie receptora Notch 3 staje się nieparzysta. W pierwszych próbach terapii genowej choroby zastosowano strategię polegającą na korekcji mutacji poprzez zastosowanie oligonukleotydów wprowadzających do cząsteczki zmutowanego białka dodatkową cząsteczkę cysteiny<sup>(77)</sup>. Sprawia to, że liczba reszt cysteinowych staje się ponownie parzysta, a zatem – przynajmniej teoretycznie – przyczyna choroby zostaje usunięta.

### PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Baudrimont M., Dubas F., Joutel A. i wsp.: Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke. A clinicopathological study. *Stroke* 1993; 24: 122-125.
- Tournier-Lasserre E., Joutel A., Melki J. i wsp.: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nature Genetics* 1993; 3: 256-259.
- Van Bogaert L.: Encéphalopathie sous-corticale progressive (Binswanger) à évolution rapide chez deux soeurs. *Med. Hellen.* 1955; 24: 961-972.
- Sourander P., Walinder J.: Hereditary multi-infarct dementia. Morphological and clinical studies of a new disease. *Acta Neuropathol.* 1977; 39: 247-254.
- Low W.C., Junna M., Börjesson-Hanson A. i wsp.: Hereditary multi-infarct dementia of the Swedish type is a novel disorder different from *NOTCH3* causing CADASIL. *Brain* 2007; 130: 357-367.
- Joutel A., Corpechot C., Ducros A. i wsp.: *Notch3* mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996; 383: 707-710.
- Razvi S.S., Davidson R., Bone I., Muir K.W.: The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in the west of Scotland. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2005; 76: 739-741.
- Yamamoto Y., Craggs L., Baumann M. i wsp.: Molecular genetics and pathology of hereditary small vessel diseases of the brain. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2011; 37: 94-113.
- Rafałowska J., Fidziańska A., Dziewulska D. i wsp.: CADASIL: new cases and new questions. *Acta Neuropathol.* 2003; 106: 569-574.
- Dong Y., Hassan A., Zhang Z. i wsp.: Yield of screening for CADASIL mutations in lacunar stroke and leukoariaiosis. *Stroke* 2003; 34: 203-205.
- Hartley J., Westmacott R., Decker J. i wsp.: Childhood-onset CADASIL: clinical, imaging, and neurocognitive features. *J. Child. Neurol.* 2010; 25: 623-627.
- Granild-Jensen J., Jensen U.B., Schwartz M., Hansen U.S.: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy resulting in stroke in an 11-year-old male. *Develop. Med. Child. Neurol.* 2009; 51: 754-757.
- Watanabe M., Adachi Y., Jackson M. i wsp.: An unusual case of elderly-onset cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) with multiple cerebrovascular risk factors. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2010; doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.05.008.
- Choi J.C.: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a genetic cause of cerebral small vessel disease. *J. Clin. Neurol.* 2010; 6: 1-9.
- Mykkänen K., Junna M., Amberla K. i wsp.: Different clinical phenotypes in monozygotic CADASIL twins with a novel *NOTCH3* mutation. *Stroke* 2009; 40: 2215-2218.
- Chabriat H., Joutel A., Dichgans M. i wsp.: CADASIL. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 643-653.
- Dichgans M., Mayer M., Uttner I. i wsp.: The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann. Neurol.* 1998; 44: 731-739.
- Ringelstein E.B., Nabavi G.D.: Cerebral small vessel diseases: cerebral microangiopathies. *Curr. Opin. Neurol.* 2005; 18: 179-188.
- Rafałowska J., Dziewulska D., Fidziańska A.: CADASIL: what component of the vessel wall is really a target for Notch 3 gene mutations? *Neurol. Res.* 2004; 26: 558-562.
- Bentley P., Wang T., Malik O. i wsp.: CADASIL with cord involvement associated with a novel and atypical *NOTCH3* mutation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2011; 82: 855-860.
- Taillia H., Chabriat H., Kurtz A. i wsp.: Cognitive alteration in non-demented CADASIL patients. *Cerebrovasc. Dis.* 1998; 8: 97-101.
- Ebke M., Dichgans M., Bergman M. i wsp.: CADASIL: skin biopsy allows diagnosis in early stages. *Acta Neurol. Scand.* 1997; 95: 351-357.
- Chabriat H., Vahedi K., Iba-Zizen M.T. i wsp.: Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. *Lancet* 1995; 346: 934-939.

24. Mesulam M., Siddique T., Cohen B.: Cholinergic denervation in a pure multi-infarct state: observations on CADASIL. *Neurology* 2003; 60: 1183-1185.
25. Keverne J.S., Low W.C., Ziabreva I. i wsp.: Cholinergic neuronal deficits in CADASIL. *Stroke* 2007; 38: 188-191.
26. Manganelli F., Ragno M., Cacchiò G. i wsp.: Motor cortex cholinergic dysfunction in CADASIL: a transcranial magnetic demonstration. *Clin. Neurophysiol.* 2008; 119: 351-355.
27. Reyes S., Viswanathan A., Godin O. i wsp.: Apathy: a major symptom in CADASIL. *Neurology* 2009; 72: 905-910.
28. Sicurelli F., Dotti M.T., De Stefano N. i wsp.: Peripheral neuropathy in CADASIL. *J. Neurol.* 2005; 252: 1206-1209.
29. Miranda M., Dichgans M., Slachevsky A. i wsp.: CADASIL presenting with a movement disorder: a clinical of a Chilean kindred. *Mov. Dis.* 2006; 21: 1008-1012.
30. Haan J., Lesnik-Oberstein S.A., Ferrari M.D.: Epilepsy in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Cerebrovasc. Dis.* 2007; 24: 316-317.
31. Rufa A., Malandrini A., Dotti M.T. i wsp.: Typical pathological changes of CADASIL in the optic nerve. *Neurol. Sci.* 2005; 26: 271-274.
32. Razvi S.S., Bone I.: Single gene disorders causing stroke. *J. Neurol.* 2006; 256: 685-700.
33. Parisi V., Pierelli F., Coppola G. i wsp.: Reduction of optic nerve fiber layer thickness in CADASIL. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14: 627-631.
34. Roine S., Harju M., Kivela T.T. i wsp.: Ophthalmologic findings in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a cross-sectional study. *Ophthalmology* 2006; 113: 1411-1417.
35. Haritoglou C., Rudolph G., Hoops J.P. i wsp.: Retinal vascular abnormalities in CADASIL. *Neurology* 2004; 62: 1202-1205.
36. Harju M., Tuominen S., Summanen P. i wsp.: Scanning laser Doppler flowmetry shows reduced retinal capillary blood flow in CADASIL. *Stroke* 2004; 35: 2449-2452.
37. Lesnik-Oberstein S.A., Jukema J.W., Van Duinen S.G. i wsp.: Myocardial infarction in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Medicine* 2003; 82: 251-256.
38. Rufa A., Guideri F., Acampa M. i wsp.: Cardiac autonomic nervous system and risk of arrhythmias in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Stroke* 2007; 38: 276-280.
39. Cumurciuc R., Henry P., Gobron C. i wsp.: Electrocardiogram in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy patients without any clinical evidence of coronary artery disease: a case-control study. *Stroke* 2006; 37: 1100-1102.
40. Kusaba T., Hatta T., Kimura T. i wsp.: Renal involvement in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Clin. Nephrol.* 2007; 67: 182-187.
41. Guerrot D., François A., Boffa J.J. i wsp.: Nephroangiosclerosis in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: is *NOTCH3* mutation the common culprit? *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52: 340-345.
42. Opherck C., Peters N., Herzog J. i wsp.: Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. *Brain* 2004; 127: 2533-2539.
43. Peters N., Opherck C., Bergmann T. i wsp.: Spectrum mutations in biopsy-proven CADASIL. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1091-1094.
44. Markus H.S., Martin R.J., Simpson M.A. i wsp.: Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002; 59: 1134-1138.
45. Joutel A., Vahedi K., Corpechot C. i wsp.: Strong clustering and stereotyped nature of *Notch3* mutations in CADASIL patients. *Lancet* 1997; 350: 1511-1515.
46. Joutel A., Andreux F., Gaulis S. i wsp.: The ectodomain of the Notch3 receptor accumulates within the cerebrovasculature of CADASIL patients. *J. Clin. Invest.* 2000; 105: 597-605.
47. O'Sullivan M., Jarosz J.M., Martin R.J. i wsp.: MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology* 2001; 56: 628-634.
48. Fattapposta F., Restuccia R., Pirro C. i wsp.: Early diagnosis in CADASIL: the role of MRI. *Func. Neurol.* 2004; 19: 239-242.
49. Chabriat H., Bousser M.G., Pappata S.: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a positron emission tomography study in two affected family members. *Stroke* 1995; 26: 1729-1730.
50. Holtmannspötter M., Peters N., Opherck C. i wsp.: Diffusion magnetic resonance histograms as a surrogate marker and predictor of disease progression in CADASIL: a two-year follow-up study. *Stroke* 2005; 36: 2559-2565.
51. Park S.A., Yang C.Y., Choi S.S., Kim W.H.: Assessment of cerebral hemodynamics to acetazolamide using brain perfusion SPECT in CADASIL. *Clin. Nucl. Med.* 2011; 36: 158-159.
52. Tuominen S., Miao Q., Kurki T. i wsp.: Positron emission tomography examination of cerebral blood flow and glucose metabolism in young CADASIL patients. *Stroke* 2004; 35: 1063-1067.
53. Kalaria R.N., Viitanen M., Kalimo H. i wsp.: The pathogenesis of CADASIL: an update. *J. Neurol. Sci.* 2004; 226: 35-39.
54. Dichgans M., Petersen D.: Angiographic complications in CADASIL. *Lancet* 1997; 349: 776-777.
55. Chabriat H., Pappata S., Ostergaard L. i wsp.: Cerebral hemodynamics in CADASIL before and after acetazolamide challenge assessed with MRI bolus tracking. *Stroke* 2000; 3: 1904-1912.
56. Hussain M., Singhal S., Markus H., Singer D.R.: Abnormal vasoconstrictor responses to angiotensin II and noradrenaline in isolated small arteries from patients with CADASIL. *Stroke* 2004; 35: 853-858.
57. Gobron C., Vahedi K., Vicaud E. i wsp.: Characteristic features of in vivo skin microvascular reactivity in CADASIL. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.* 2007; 27: 250-257.
58. Pfeffercorn T., Stuckrad-Barre S., Herzog J. i wsp.: Reduced cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity in CADASIL. A transcranial Doppler sonography study. *Stroke* 2001; 32: 17-21.
59. Stenborg A., Kalimo H., Viitanen M. i wsp.: Impaired endothelial function of forearm resistance arteries in CADASIL patients. *Stroke* 2007; 38: 2692-2697.
60. Milunsky A., Konialis G., Shim S.H. i wsp.: The prenatal diagnosis of CADASIL by mutation analysis. *Prenat. Diagn.* 2005; 25: 1057-1058.
61. Joutel A., Favrole P., Labauge P. i wsp.: Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet* 2001; 358: 2049-2051.
62. Ishiko A., Shimizu A., Nagata E. i wsp.: Notch3 ectodomain is a major component of granular osmiophilic material (GOM) in CADASIL. *Acta Neuropathol.* 2006; 112: 333-339.
63. Schultz A., Santoianni R., Hewan-Lowe K.: Vasculopathic changes of CADASIL can be focal in skin biopsies. *Ultrastruct. Pathol.* 1999; 23: 241-247.
64. Lesnik Oberstein S.A., van Duinen S.G., van den Boom R. i wsp.: Evaluation of diagnostic NOTCH3 immunostaining in CADASIL. *Acta Neuropathol.* 2003; 106: 107-111.
65. Lesnik Oberstein S.A., Maat-Schieman M.L., Boon E.M. i wsp.: No vessel wall abnormalities in a human foetus with a *NOTCH3* mutation. *Acta Neuropathol.* 2008; 115: 369-370.
66. Lewandowska E., Leszczyńska A., Wierzbica-Bobrowicz T. i wsp.: Ultrastructural picture of blood vessels in muscle and skin biopsy in CADASIL. *Folia Neuropathol.* 2006; 44: 265-273.
67. Razvi S.S., Davidson R., Bone I., Muir K.W.: Is inadequate family history a barrier to diagnosis in CADASIL? *Acta Neurol. Scand.* 2005; 112: 323-326.

68. Tikka S., Mykkänen K., Ruchoux M.M. i wsp.: Congruence between *NOTCH3* mutations and GOM in 131 CADASIL patients. *Brain* 2009; 132: 933-939.
69. Peters N., Freilinger T., Opherck C. i wsp.: Effects of short term atorvastatin treatment on cerebral hemodynamics in CADASIL. *J. Neurol. Sci.* 2007; 260: 100-105.
70. Chen Y., Guo J.J., Li H. i wsp.: Risk of cerebrovascular events associated with antidepressant use in patients with depression: a population-based, nested case-control study. *Ann. Pharmacother.* 2008; 42: 177-184.
71. Peters N., Holtmannspotter M., Opherck C. i wsp.: Brain volume changes in CADASIL: a serial MRI study in pure subcortical ischemic vascular disease. *Neurology* 2006; 66: 1517-1522.
72. Viswanathan A., Guichard J.P., Gschwendtner A. i wsp.: Blood pressure and haemoglobin A1c are associated with microhaemorrhage in CADASIL: a two-centre cohort study. *Brain* 2006; 129: 2375-2383.
73. del Rio Espinola A., Mendioroz M., Domingues-Montanari S. i wsp.: CADASIL management or what to do when there is little one can do. *Expert Rev. Neurotherap* 2009; 9: 197-210.
74. Laufs U., La Fata V., Plutzky J., Liao J.K.: Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-1135.
75. Joutel A.: Pathogenesis of CADASIL. *Bioessays* 2011; 33: 73-80.
76. Takahashi K., Adachi K., Kunimoto S. i wsp.: Potent inhibitors of amyloid  $\beta$  fibrillization, 4,5-dianilinophthalimide and staurosporine aglycone, enhance degradation of preformed aggregates of mutant Notch3. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 402: 54-58.
77. van Ommen G.J., Aartsma-Rus A., Evers M. i wsp.: Antisense oligonucleotids for neurological diseases. EFNS Congress; Budapest 2011 – doniesienie ustne.
78. Yanagawa S., Ito N., Arima K., Ikeda S.: Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Neurology* 2002; 58: 817-820.
79. Verreault S., Joutel A., Riant F. i wsp.: A novel hereditary small vessel disease of the brain. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 353-357.
80. Hagel C., Groden C., Niemeier R. i wsp.: Subcortical angiopathic encephalopathy in a German kindred suggests an autosomal dominant disorder distinct from CADASIL. *Acta Neuropathol.* 2004; 108: 231-240.
81. Hirabayashi S., Wada T., Kondo Y., Arima K.: Autosomal dominant leukoencephalopathy with mild clinical symptoms due to cerebrovascular dysfunctions: a new disease entity? *Brain Dev.* 2008; 30: 146-150.
82. Winkler D.T., Lyrer P., Probst A. i wsp.: Hereditary systemic angiopathy (HSA) with cerebral calcifications, retinopathy, progressive nephropathy, and hepatopathy. *J. Neurol.* 2008; 255: 77-88.
83. Wang T., Baron M., Trump D.: An overview of Notch3 function in vascular smooth muscle cells. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2008; 96: 499-509.

## Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
  - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na poczcie. Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
  - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto:  
Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa  
Deutsche Bank PBC SA  
42 1910 1048 2215 9954 5473 0001  
W tytule przelewu proszę wpisać: „Prenumerata AN”.
  - Drogą mailową: redakcja@neurologia.com.pl
  - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
  - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.neurologia.com.pl.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.