

Iwona Rościszewska-Żukowska<sup>1 (A,B,E,F)</sup>, Andrzej Kwolek<sup>2 (A,D)</sup>, Waław Kruk<sup>2 (A,D,F)</sup>,  
Izabela Cichocka<sup>3 (C)</sup>

## Występowanie leukoarajozy u pacjentów z udarem mózgu hospitalizowanych w oddziale udarowym

### Leukoaraiosis in stroke patients hospitalized in stroke unit

<sup>1</sup> Szpital Św. Rodziny NTM w Rudnej Małej, Oddział Neurologii i Oddział Udarowy

<sup>2</sup> Uniwersytet Rzeszowski, Wydział Medyczny, Instytut Fizjoterapii

<sup>3</sup> Wyższa Szkoła Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie, Wydział Ekonomiczny, Katedra Metod Ilościowych w Ekonomii

#### STRESZCZENIE

**Cel:** Celem pracy była ocena częstości występowania, obecności czynników ryzyka leukoarajozy oraz jej korelacja z wielkością deficytu neurologicznego w populacji pacjentów z udarem mózgu.

**Materiał i metoda:** Analizie poddano 100 pacjentów hospitalizowanych w oddziale udarowym Szpitala MSW w Rzeszowie z powodu udaru niedokrwiennego i udaru krwotocznego mózgu w okresie 01.10.2011 do 31.12.2011. Każdy pacjent miał wykonane badanie Tomografii Komputerowej, był oceniony neurologicznie za pomocą międzynarodowej skali udarowej NIHSS. Na podstawie autorskiego arkusza opracowano dane demograficzne, środowiskowe i kliniczne każdego pacjenta. Wyodrębniono grupę 41 osób (25 kobiet i 16 mężczyzn) ze zmianami istoty białej o typie leukoarajozy (LA), którą podzielono na dwie podgrupy: pacjenci z udarem niedokrwiennym i krwotocznym. W obrębie tej populacji oceniano obecność ognisk malacyjnych w mózgowiu oraz współistnienie dodatkowych chorób. Wyniki badań poddano analizie statystycznej.

**Wyniki:** Średnia wieku pacjentów z udarem i leukoarajozą wyniosła 78,4 lat i była istotnie wyższa od wieku pacjentów

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim of the study was to assess the prevalence and risk factors for leukoaraiosis, and its correlation with the score of neurological impairment in the acute stroke patients population.

**Materials and methods:** The analysis included 100 patients with ischemic and hemorrhagic stroke hospitalized in the stroke unit of the MSW Hospital in Rzeszow from 01.10.2011 to 31.12.2011. All the patients had a CT scans, were neurologically examined using the international stroke scale NIHSS. Demographic, environmental and clinical data of each patient were assessed using the author's spreadsheet. A group of 41 people (25 women and 16 men) with white matter changes - leukoaraiosis (LA) was divided into two subgroups: patients with ischemic and hemorrhagic stroke. The presence of lacunar lesions and comorbidities was assessed in this population. The results were analyzed statistically.

**Results:** The average age of patients with stroke and leukoaraiosis was 78.4 years of age and was significantly higher than the age of patients with stroke without

Udział współautorów / Participation of co-authors: A – przygotowanie projektu badawczego/ preparation of a research project; B – zbieranie danych / collection of data; C – analiza statystyczna / statistical analysis; D – interpretacja danych / interpretation of data; E – przygotowanie manuskryptu / preparation of a manuscript; F – opracowanie piśmiennictwa / working out the literature; G – pozyskanie funduszy / obtaining funds

z udarem bez zmian okołokomorowej istoty białej (72,7 lat). Leukoarajoza była obecna u 62% kobiet i 39% mężczyzn. Na podstawie testu chi kwadrat potwierdzono, iż płeć żeńska jest czynnikiem predysponującym do zmian istoty białej o typie LA. Zmiany malacyjne niedokrwienne częściej występowały u osób z leukoarajożą (51,3%) w porównaniu do grupy chorych z prawidłowym obrazem radiologicznym istoty białej (33%). Średni (10,0 pkt) oraz najwyższy (26 pkt) deficyt neurologiczny w grupie pacjentów z udarem i LA był niższy niż w grupie pacjentów bez zmian o typie leukoarajozy, gdzie odpowiednio wyniósł (12,0 pkt i 37 pkt). Najczęściej spotykanymi schorzeniami towarzyszącymi leukoarajozie były: nadciśnienie tętnicze (87,8%) oraz hipercholesterolemia (65,8%), które wystąpiły odpowiednio u 6,8% oraz 23,7% pacjentów z prawidłowym obrazem radiologicznym istoty białej. Pozostałe oceniane choroby: choroba wieńcowa serca, cukrzyca, niewydolność krążenia, zespół otępienny, niedoczynność i nadczynność tarczycy występowały częściej w grupie chorych bez patologicznych zmian w istocie białej. **Wnioski:** Płeć żeńska i wiek są istotnymi czynnikami ryzyka leukoarajozy. Częstość występowania LA w badanej populacji wyniosła 41%. Leukoarajoza predysponuje do udarów niedokrwiennych mózgu z niższym deficytem neurologicznym. U pacjentów ze zmianami okołokomorowej istoty białej przebyte naczyniopochodne ogniska malacyjne występują częściej. Hipercholesterolemia i nadciśnienie tętnicze są najczęstszymi chorobami współistniejącymi z leukoarajożą. **Słowa kluczowe:** udar mózgowy, udar niedokrwienny, udar krwotoczny, ostre zaburzenia krążenia mózgowego, zwyrodnienie istoty białej, choroba małych naczyń mózgowych

## Wstęp

Leukoarajoza ang. WMC White Matter Changes jest pojęciem radiologicznym wprowadzonym przez Hachińskiego [1] w 1987 roku określającym rozlane zmiany istoty białej okołokomorowej manifestujące się jako obszary hipodensyjne w badaniu Tomografii Komputerowej i hiperintensywne w obrazowaniu T2 zależnym, PD i FLAIR oraz hipointensywne w czasie T1 w badaniu Rezonansu Magnetycznego. Przez długi czas nie była kojarzona z objawami klinicznym i pozostawała symbolem starzenia się mózgu. Aktualnie zaliczana jest do grupy chorób małych naczyń CSVD Cerebral Small Vessel Disease, których istotą powstania jest przewlekłe niedokrwienie będące wynikiem zmian zachodzących w małych naczyniach tętniczych mózgu. Leukoarajoza wiąże się z różnorodnym obrazem klinicznym, m.in. dyskretnymi deficytami ruchowymi, zaburzeniami równowagi i postawy ciała, zaburzeniami funkcji poznawczych, zespołem Parkinsonowskim czy zespołem rzekomoopuszgowym [2, 3, 4]. Jest czynnikiem ryzyka udaru mózgu i stanowi jedną z głównych przyczyn otępienia naczyniopochodnego podkorowego [5]. Wraz z obecnością leukoarajozy narasta niesprawność pacjenta, wzrasta śmiertelność związana z upadkami, zwiększa się

periventricular white matter changes (72.7 years). Leukoaraiosis was present in 62% of women and 39% of men. Based on chi-square test it was confirmed that being a female is a factor predisposing to white matter changes - LA. Malacic ischemic lesions were more frequent in patients with leukoaraiosis (51.3%) comparing to the group of patients with normal CT scans of white matter (33%). The average and the highest scores of neurological deficit in patients with stroke and LA (respectively 10 and 26) were lower than in patients without white matter changes (scores respectively: 12.0 and 37). The most common comorbidities associated with leukoaraiosis were hypertension (87.8%) and hypercholesterolemia (65.8%), which appeared respectively in 6.8% and 23.7% of patients with normal CT of white matter. The prevalence of other diseases like coronary heart disease, diabetes, circulatory insufficiency, dementia, hypothyreosis and hyperthyreosis were more frequent in patients without the pathological changes in white matter.

**Conclusions:** Gender and age are important leukoaraiosis risk factors. The frequency of LA in the studied population was 41%. Leukoaraiosis predisposes to ischemic stroke with lower neurological deficit. Lacunar ischemic lesions are more frequent in patients with periventricular white matter changes. Hypercholesterolemia and hypertension are the most common comorbidities coexisting with leukoaraiosis.

**Key words:** cerebral stroke, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, cerebrovascular apoplexy, white matter changes, cerebral small vessel disease.

## Introduction

Leukoaraiosis – WMC (White Matter Changes) is a radiological term introduced by Hachinski [1] in 1987 that defines diffused periventricular white matter changes which manifest as hypodensity on computer tomography scans and hyperintensities on T2-weighted, PD and FLAIR and hypointensity on T1-weighted magnetic resonance scans. WMC was not associated with clinical symptoms for a long time and was considered only a sign of aging of the brain. Currently, it is ranked among a group of small vessel diseases CSVD (Cerebral Small Vessel Disease), which are developed due to chronic ischemia that is a result of changes in small arteries of the brain.

Leukoaraiosis is connected with various clinical presentations including discrete movement deficits, impairment of postural balance function, cognitive impairment, Parkinson's syndrome and pseudobulbaris syndrome [2,3,4]. LA is a stroke risk factor and one of the main reasons of subcortical vascular dementia [5]. Leukoaraiosis increases patient's disability, mortality connected with falls, the risk of intracranial hemorrhage and also post stroke complications [6,19].

ryzyko krwawień śródczaszkowych, a także powikłań poudarowych [6, 19].

### **Cel pracy**

Celem pracy była ocena częstości występowania leuko-  
arajozji w populacji pacjentów z udarem mózgu, ocena  
czynn timerzyka występowania leuko-  
arajozji oraz ocena  
korelacji deficytu neurologicznego ocenianego w skali  
NIHSS z obecnością zmian istoty białej.

### **Materiał i metodyka**

Analizie poddano 100 pacjentów hospitalizowanych  
w oddziale udarowym Szpitala MSW w Rzeszowie z po-  
wodu udaru niedokrwiennego i udaru krwotocznego  
mózgu w okresie 01.10.2011 do 31.12.2011. Przebadano  
59 kobiet i 41 mężczyzn. Każdy pacjent przy przyjęciu  
miał wykonane badanie Tomografii Komputerowej celem  
weryfikacji odpowiadającej za nowy deficyt neurologicz-  
ny świeżej zmiany niedokrwiennej lub wynaczynionej  
krwi. U każdego pacjenta oceniono deficyt neurologiczny  
na podstawie międzynarodowej skali udarowej NIHSS  
(zakres możliwych wartości 0–34 punkty; przy czym  
wyższa wartość definiuje większy deficyt neurologiczny).  
Na podstawie autorskiego arkusza opracowano dane de-  
mograficzne, środowiskowe i kliniczne każdego pacjenta.  
Wyodrębniono grupę 41 osób, u których w badaniu TK  
zobrazowano zmiany degeneracyjne istoty białej o typie  
leuko-  
arajozji. W grupie tej było 25 kobiet i 16 mężczyzn.  
Następnie grupę podzielono na dwie podgrupy: pacjenci  
z udarem niedokrwiennym i krwotocznym. W obrębie  
tej populacji oceniano obecność ognisk malacyjnych  
w mózgowiu oraz współistnienie dodatkowych chorób  
mogących być czynn timerzyka nie tylko udaru, ale  
też leuko-  
arajozji. Wyniki badań poddano analizie staty-  
stycznej: test chi-  
kwadrat, test t-  
studenta.

### **Wyniki**

W okresie trzech miesięcy w oddziale udarowym z po-  
wodu udaru mózgu leczonych było 100 osób: 59 kobiet  
i 41 mężczyzn. U 89 pacjentów zdiagnozowano udar  
niedokrwienny, u 11 udar krwotoczny. Średnia wieku stu  
pacjentów wyniosła 75,1 lat (50–91 lat). Jedna czwarta  
pacjentów nie przekroczyła 70,2 lat, a połowa osób 77,5  
roku życia. Trzy czwarte pacjentów miało mniej niż 81 lat.  
Wiek pacjentów różnił się przeciętnie o 9,6 roku od średniej.

Leuko-  
arajozję stwierdzono u 41 osób (41%) z udarem,  
a ich średni wiek (78,4 lat) był istotnie wyższy od śred-  
niego wieku pacjentów z udarem, ale bez zmian istoty  
białej (72,7 lat). Najwięcej osób ze zmianami o typie leu-  
ko-  
arajozji było pomiędzy 75 a 80 rokiem życia, a mediana  
wynosiła 80,0 lat, co potwierdza, iż istotnym czynn timerzyka  
ryzyka leuko-  
arajozji jest wiek.

Średnia wieku kobiet jest wyższa niż średnia wieku  
dla mężczyzn (76,7 lat wobec 74,4). Połowa pacjentów  
(mężczyzn) była w wieku do 74 lat, a połowa pacjentek

### **The aim of the study**

The aim of this study was to estimate frequency of  
leuko-  
araiosis in the population of patients with stroke,  
assess leuko-  
araiosis risk factors and correlation of  
neurological deficit using NIHSS scale with the presence  
of white matter changes.

### **Material and methods**

100 patients hospitalized in stroke unit of MSW Hospital  
in Rzeszow due to ischemic and hemorrhagic stroke  
between 01.10.2011 and 31.12.2011 were surveyed. 59  
females and 41 males were analysed. Every patient had a  
CT scan on the point of admission to verify the presence of  
a new ischemic lesion or extravasated blood responsible  
for new neurological deficit. Each of them underwent  
neurological examination using international stroke  
scale NIHSS - National Institute of Health Stroke Scale  
(scale values ranging 0-34, higher scores reflect higher  
neurological deficit). Demographical, environmental  
and clinical data of every patient were estimated using  
the author's questionnaire. The group of 41 patients with  
degenerative white matter changes typical for leuko-  
araiosis was isolated after CT. There were 25 females and 16 males.  
Then this group was separated into two subgroups: patients  
with ischemic and hemorrhagic strokes. The presence of  
post stroke lesions in the brain and comorbidities that  
could be the risk factors not only for stroke but also  
for leuko-  
araiosis were estimated in this population. All  
data was statistically analysed using Chi-Square Test and  
Student's t-test.

### **Results**

During three months in the stroke department there  
were 100 patients treated from stroke: 59 females and  
41 males. 89 were diagnosed with ischemic stroke and  
11 hemorrhagic stroke. The average age of participants  
was 75,1 (50-91 years of age). A quarter of the patients  
was less than 70,2 years and a half of the participants was  
less than 77,5 years of age. Three quarters were less than  
81 years of age. The age of the patients varied from the  
average of about 9,6 years.

Leuko-  
araiosis was observed in 41 stroke patients  
(41 %) and average age (78,4) was significantly higher  
than the average age of stroke patients without white  
matter changes (72,7). The majority of participants with  
leuko-  
araiosis were between 75 and 80 years of age and  
median was 80,0 years what confirms that age is a risk  
factor for leuko-  
araiosis.

The average age of females was higher than the  
average age of males (respectively 76,7 and 74,4). A half  
of the males was under 74 years of age and a half of the  
females were under 80 years of age. The males were most  
frequently aged 74 and females - 80 years of age.

Leuko-  
araiosis was observed in 41 patients (100%)  
including 37 ischemic stroke patients (90,2%) and 4

Tabela 1. Wiek pacjentów

Table 1. Average age of patients

Miara Measure	Wartość dla zmiennej WIEK (ogółem) / Age (total)	Wartość dla zmiennej WIEK (kobiety) / Age (females)	Wartość dla zmiennej WIEK (mężczyźni) / Age (males)
Średnia / Average	75,1	76,7	74,7
Minimum	50,0	50,0	50,0
Maksimum / Maximum	91,0	91,0	91,0
Mediana / Median	77,5	80,0	74,0
Percentyl 25 / Percentile 25	70,2	74,0	68,0
Percentyl 75 / Percentile 75	81,0	82,0	80,0
Modalna / Modal value	80,0	80,0	72,0
Odchylenie standardowe Standard deviation	9,6	8,96	10,1

Tabela 2. Wiek pacjentów a występowanie leukoarajozy

Table 2. Prevalence of leukoaraiosis according to age

Miara Measure	Wartości dla zmiennej WIEK / Age			Wartości dla zmiennej WIEK / Age		
	Występowanie leukoarajozy			Brak występowania leukoarajozy		
	ogółem / Total	kobiety / Females	mężczyźni / Males	ogółem / Total	kobiety / Females	mężczyźni / Males
Średnia / Average	78,5	80,5	75,3	72,7	74	71,1
Minimum	51	72	51	50	50	50
Maksimum / Maksimum	91	90	91	91	91	84
Mediana / Median	80	81	76,5	75	76	72
Percentyl 25 / Percentile 25	75,5	77,5	71,3	68	66	68
Percentyl 75 / Percentile 75	80	83	82,5	75	80	79,5
Modalna / Median	<i>(rozkład wielomodalny)</i>			80	80	<i>(rozkład wielomodalny)</i>
Odchylenie standardowe / Standard deviation	7,96	4,5	10,9	10	10,4	9,5
Liczebność / Number	41	25	16	59	34	25

(kobiet) w wieku do 80 lat. Mężczyźni to najczęściej pacjenci wieku 74 lat, a kobiety to pacjentki najczęściej w wieku 80 lat.

Leukoarajozę występowała u 41 osób (100%), w tym u 37 osób (90,2%) z udarem niedokrwiennym i u 4 osób (9,8%) z udarem krwotocznym, co stanowiło 41,6% pacjentów z udarem niedokrwiennym i 36,4% z udarem krwotocznym. Nie odbiega to od struktury całej badanej populacji (odpowiednio: 89%, 11%).

Leukoarajozę obecna była u 25 kobiet (61%) i 16 mężczyzn (39%), co stanowiło odpowiednio 42,4% wszystkich kobiet i 39,1% wszystkich mężczyzn. W celu zweryfikowania przypuszczenia, że obecność leukoarajozy może być zależna od płci, zastosowano test niezależności chi-kwadrat. Wartość obliczona statystyki testu chi-kwadrat wynosi 0,122 (graniczny poziom istotności 0,738) i nie upoważnia do odrzucenia hipotezy o związku występowania tego schorzenia z płcią.

Porównano obecność ognisk malacyjnych naczyńopochodnych niedokrwiennych w obu grupach pacjentów. W grupie ze zmianami istoty białej ogniska malacyjne uwidoczniło u 51,3% pacjentów, podczas gdy u osób z prawidłowym obrazem istoty białej zmiany malacyjne występowały tylko u 33% chorych. Lokalizacja zmian

hemorrhagic stroke patients (9,8%) that was 41,6% of ischemic stroke patients and 36,4% hemorrhagic stroke patients. These results do not differ from the structure of all analysed population (respectively 89% and 11%).

Leukoaraiosis was observed in 25 females (61%) and 16 males (39%), that was respectively 42,4% of all females and 39,1% of all males. Chi-Square Independence Test was used to verify the hypothesis that the presence of leukoaraiosis may be dependent on sex. The estimated value of Chi-Square test was 0,122 ( $p < 0,738$ ) and does not allow to reject the hypothesis on the connection of leukoaraiosis with sex.

The presence of post stroke lesions was compared in both groups. The post stroke ischemic lesions were observed in 51,3% of patients with white matter changes, however in the group of patients with normal image of white matter the ischemic focuses were present only in 33% of patients. The location of abnormalities was similar, they were sub- and supratentorial, with the prevalence of changes in cerebral hemispheres. The subtentorial changes in the leukoaraiosis group were found in 12,1% whereas in the group with normal white matter they were present in 3,4%.

Estimation of neurological deficiency and therefore a degree of stroke allowed to count the average score



Tabela 3. Typ udaru a częstość występowania leukoarajozji

Table 3. Stroke type according to frequency of leukoaraiosis

Typ udaru Stroke type	Występowanie leukoarajozji The presence of leukoaraiosis		Brak występowania leukoarajozji Without leukoaraiosis	
	N	%	N	%
Udar niedokrwienny Ischemic stroke	37	90,2	52	86,4
Udar krwotoczny Hemorrhagic stroke	4	9,8	7	11,9
Ogółem / Total	41	100,0	59	100,0

Tabela 4. Płeć a częstość występowania leukoarajozji

Table 4. Prevalence of leukoaraiosis according to sex

Płeć / Sex	Występowanie leukoarajozji The presence of leukoaraiosis		Brak występowania leukoarajozji Without leukoaraiosis	
	N	%	N	%
Kobieta/ Female	25	61,0	34	57,6
Mężczyzna / Male	16	39,0	25	42,4
Ogółem / Total	41	100,0	59	100,0

była podobna, zarówno nad- i podnamiotowa, jednak ze znaczną przewagą zmian w półkulach. Zmiany podnamiotowe w grupie z leukoarajozją wystąpiły u 12,1% osób, a w grupie z prawidłowym obrazem istoty białej tylko u 3,4 % pacjentów.

Oceniając stopień deficytu neurologicznego, a tym samym ciężkość udaru stwierdzono, iż średni wynik w skali udarowej NIHSS pacjentów z udarem niedokrwiennym i z leukoarajozją wynosił 10,0 pkt, podczas gdy średni wynik NIHSS pacjentów z udarem bez zmian w istocie białej wynosił 12,0. Najwyższy wynik w skali u pacjentów z LA był 26, natomiast u pacjentów bez leukoarajozji 37. Wynik w skali NIHSS wynosił 14 (percentyl 75) u 31 % (13 na 41) pacjentów z LA i 18 (percentyl 75) u 27% (16 na 59) pacjentów bez zmian w istocie białej. Oceniając grupę chorych z udarem krwotocznym stwierdzono, iż średni wynik w grupie ze zmianami o typie LA wynosił 11,75, podczas gdy średni wynik w skali NIHSS u pacjentów z prawidłowym obrazem istoty białej był 13,0. Najwyższy wynik w grupie z leukoarajozją wynosił 19,0, a w grupie bez LA 27,0. Wyniki w skali NIHSS były znacznie niższe w populacji pacjentów z udarem i zmianami o typie LA, nie udało się natomiast potwierdzić istotności statystycznej

Najczęściej spotykanym schorzeniem towarzyszącym leukoarajozji było nadciśnienie tętnicze – występowało u 36 z 41 osób (87,8%) ze zdiagnozowaną leukoarajozją. Podczas gdy u pacjentów z udarem mózgu bez obecności LA nadciśnienie tętnicze występowało tylko u 6,8% pacjentów. Hipercholesterolemia występowała u 27 (65,8%) pacjentów z udarem i leukoarajozją, podczas gdy u pacjentów z udarem z prawidłowym obrazem istoty białej zaburzenia gospodarki lipidowej występowały tylko u 23,7 % pacjentów. W dalszej kolejności pod

in NIHSS, the result for ischemic stroke patients with leukoaraiosis was 10, however the average result of NIHSS for stroke patients with normal white matter was 12,0. The highest result in patients with LA was 26 and in patients without leukoaraiosis was 37. The result of NIHSS was 14 (percentile 75) and was in 31% of patients with LA (13 out of 41) and 18 (percentile 75) in 27% (16 out of 59) of patients without abnormalities in white matter. The estimation of the hemorrhagic stroke group showed that the average result in the group with LA changes was 11,75; but the average of NIHSS of patients with normal white matter was 13,0. The highest result was 19 in the group with leukoaraiosis and 27 in the group without LA.

Results in NIHSS scale were significantly lower in the population of patients with stroke and LA, however the survey failed to prove statistical significance of it.

Hypertension was the most frequent disease accompanying leukoaraiosis – it was observed in 36 out of 41 patients (87,8%) with diagnosed leukoaraiosis. Hypertension was present only in 6,8% of patients after stroke without LA patients. Hypercholesterolemia appeared in 27 (65,8%) stroke patients with leukoaraiosis and only in 23,7% stroke patients with normal white matter. The other comorbidities according to frequency were: coronary heart disease (15 cases – 36,5%), diabetes mellitus (12 cases – 29,3%), circulatory insufficiency (11 cases-26.8%), dementia (7 cases-17,1%). Others diseases – hypothyroidism and renal insufficiency were found with minimal frequency and hyperthyroidism was not observed.

The estimated value chi-square test for the association of leukoaraiosis with hypertension was 0,577 ( $p < 0,448$ ) and does not allow to reject the hypothesis of independence

Tabela 5. Obecność i lokalizacja zmian malacyjnych

Table 5. Prevalence and location of lacunar lesions

Lokalizacja zmian malacyjnych* Lacunar lesions location*	Występowanie leukoarajozji The presence of leukoaraiosis		Brak występowania leukoarajozji Without leukoaraiosis	
Ognisko malacyjne, w tym: Lacunar lesion – total:	21	51,2	20	33,9
Półkula mózgu Hemisphere of cerebrum	19	46,3	19	32,2
Móżdżek Hemisphere of cerebellum	5	12,1	2	3,4
Pień mózgu Brainstem	0	0	2	3,4

\* u jednego pacjenta może występować więcej aniżeli jedna lokalizacja / in one patient can be more than one location

Tabela 6. Wyniki skali NIHSS w odniesieniu do występowania leukoarajozji i typu udaru

Table 6. NIHSS results according to prevalence of leukoaraiosis and stroke type

Miara Measure	Udar niedokrwienny Ischemic stroke		Udar krwotoczny Hemorrhagic stroke	
	Występowanie leukoarajozji The presence of leukoaraiosis	Brak występowania leukoarajozji Without leukoaraiosis	Występowanie leukoarajozji The presence of leukoaraiosis	Brak występowania leukoarajozji Without leukoaraiosis
Średnia Average	10,0	12,0	11,75	13,0
Minimum	0,0	1,0	3,0	1,0
Maksimum / Maximum	26,0	37,0	19,0	27,0
Mediana / Median	9,0	8,5	12,5	12,0
Percentyl 25 / Percentile 25	5,0	5,0	3,75	3,0
Percentyl 75 / Percentile 75	14,0	18,0	19,0	20,0
Modalna Modal value	9,0	6,0	19,0	(rozkład wielomodalny) Modal distribution
Odchylenie standardowe Standard deviation	6,27	9,27	8,46	9,21

Tabela 7. Częstość występowania chorób towarzyszących

Table 7. Frequency count of comorbidities

Schorzenie Disease	Występowanie leukoarajozji The presence of leukoaraiosis		Brak występowania leukoarajozji Without leukoaraiosis	
	N	%	N	%
Nadciśnienie tętnicze / Hypertension	36	87,8	4	6,8
Hypercholesterolemia / Hipercholesterolemia	27	65,8	14	23,7
Choroba wieńcowa serca Coronary heart disease	15	36,5	26	44,1
Cukrzyca / Diabetes mellitus	12	29,3	29	49,1
Niewydolność krążenia / Circulatory insufficiency	11	26,8	30	50,8
Zespół otępienny / Dementia	7	17,1	34	57,6
Niewydolność nerek / Kidney failure	5	12,2	36	61,0
Niedoczynność tarczycy / Hypothyroidism	2	4,9	39	66,1
Nadczynność tarczycy / Hyperthyroidism	0	0	41	69,5

względem częstości występowania u osób z leukoarajozją były: choroba wieńcowa serca (15 przypadków – 36,5%), cukrzyca (12 przypadków – 29,3%), niewydolność krążenia (11 przypadków – 26,8%), zespół otępienny (7 osób – 17,1%). Pozostałe schorzenia – niedoczynność tarczycy oraz niewydolność nerek występowały z minimalną częstotliwością, a nadczynności tarczycy w tej grupie nie stwierdzono.

of these diseases. It means that statistically significant dependence between association of leukoaraiosis and hypertension was not observed.

The estimated value of chi-square test for the association of leukoaraiosis and hypercholesterolemia was 1,843 ( $p < 0,389$ ) and does not allow to reject the hypothesis of the independence of these diseases. That leads to the conclusion that the survey did not prove any

Wartość obliczona statystyki testu chi-kwadrat przy badaniu współwystępowania leukoarajozy i nadciśnienia tętniczego wynosi 0,577 (graniczny poziom istotności 0,448) i nie upoważnia do odrzucenia hipotezy o niezależności tych dwóch schorzeń. Oznacza to, że nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między występowaniem leukoarajozy i nadciśnienia tętniczego.

Wartość obliczona statystyki testu chi-kwadrat przy badaniu współwystępowania leukoarajozy i hipercholesterolemii wynosi 1,843 (graniczny poziom istotności 0,398) i nie upoważnia do odrzucenia hipotezy o niezależności tych dwóch schorzeń. Oznacza to, że nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między występowaniem leukoarajozy i hipercholesterolemii.

## Dyskusja

Leukoarajozą dotyczy osób starszych, głównie po 65 r.ż., a jej występowanie, a także stopień nasilenia oceniany w różnych skalach (van Swieten, Fazekas, ARWMC Rating Scale) rośnie wraz z wiekiem [7, 8]. Potwierdzają to badania własne, gdzie średnia wieku osób z udarem i leukoarajozą wynosiła 78,4 lat i była wyższa o 5,7 lat od grupy kontrolnej. Jej częstość w populacji ogólnej różni się w zależności od rodzaju analizy: w badaniu Rotterdam Study opublikowanym w 1994 roku wyniosła 27% [9], zaś w dużym badaniu Longstreth'a z 1996 roku, przeprowadzonym na grupie 3301 osób, wyniosła 33% [10].

Jak podaje Leys i wsp. [6], w przeglądzie literatury częstość zmian o typie LA u pacjentów z przebyłym udarem niedokrwiennym lub TIA wynosiła 44%. Wyniki badań własnych wskazują na częstość leukoarajozy w grupie badanej 41%, przy czym w udarze krwotocznym była ona mniejsza i wynosiła 36%. W populacji osób zdrowych wg Leys i wsp. leukoarajozą stanowi czynnik ryzyka udaru mózgu, najczęściej niedokrwiennego, głównie lakunarnego, ale też krwotoków do struktur głębokich, udarów u osób młodych w przebiegu chorób naczyń uwarunkowanych genetycznie, np. CADASIL.

Czynnikiem predysponującym do zmian istoty białej o typie LA może być płeć żeńska. W przeprowadzonej analizie leukoarajozą występowała znacznie częściej u kobiet (61%). Ponadto u płci żeńskiej w badaniu Rotterdam Scan Study opublikowanym w 2011 roku przez de Leeuw i wsp. obrazowano również większe nasilenie tych zmian, co może być związane z utratą wraz z wiekiem ochronnego wpływu estrogenów [11]. W prezentowanych wynikach badań własnych leukoarajozą predysponowała do udaru z mniejszym deficytem neurologicznym ocenianym w skali NIHSS, co być może wiązało się z przebyciem udaru lakunarnego. Leys i wsp. zauważyli częstsze występowanie zmian o typie LA w udarach lakunarnych, których może być czynnikiem ryzyka [6].

Leukoarajozą należy do jednego z podtypów choroby małych naczyń CSVD (cerebrall small vessel disease), do drugiego podtypu należy udar lakunarny [12]. Dlatego

statystycznie istotną zależność między występowaniem leukoarajozy i hipercholesterolemii.

## Discussion

Leukoaraiosis occurs in elderly subjects, mainly over 65 years of age. Its presence and the degree of severity, estimated using different scales (van Swieten scale, Fazekas scale, ARWMC- Rating Scale), grows with age [7,8]. The data collected in our research confirm this fact. The average age of stroke and leukoaraiosis patients in our research was 78,4 years of age and was by 5.7 year higher than the control group. The frequency of LA in general population varies depending on the analysis: in The Rotterdam Study published in 1994 it amounted 27% [9], in the huge study by Longstreth's from 1996 that analysed 3301 patients, it amounted 33% [10].

According to Leys et. al [6], the frequency of changes typical for LA in ischemic stroke and TIA patients was 44%. Our study showed that the frequency of leukoaraiosis in the study population was 41% but in hemorrhagic stroke patients was lower (36%). According to Leys et. al, in healthy population the leukoaraiosis is a stroke risk factor, stroke is frequently ischemic – usually lacunar infarct and cerebral hemorrhage also stroke in young people determined by genetic arteriopathy e.g. CADASIL.

Females can be more prone to LA type changes of white matter. In this study leukoaraiosis was present more frequently in females (61%). In the Rotterdam Scan Study published in 2011 by Leeuw et. al, bigger intensity of these changes was also observed in females that can be connected with protective effect of estrogens which declines with age [11]. In the results of our present study leukoaraiosis predisposes to stroke with lower neurological deficit rated using NIHSS Scale, that could be connected with lacunar infarcts. Leys et.al observed more frequent presence of LA in lacunar strokes and drew a conclusion that it could be lacunar ischemia risk [6].

The leukoaraiosis is one of the subgroups of cerebral small vessel diseases CSVD, the lacunar infarct is in the second subgroup [12]. For this reason the presence of lacunar lesions was assessed. Stronger correlation of post-stroke lesions with white matter changes LA type was found that could confirm the etiology of leukoaraiosis. There are several concepts on pathophysiology of leukoaraiosis like CSVD. According to Moddy et. al, LA results from chronic brain ischemia that causes changes in small periventricular arteries of white matter with endothelium damage [13]. Others consider that the BBB blood brain barrier dysfunction is responsible for pathogenesis of abnormalities typical for LA [14]. Apart from permanent risk factors, comorbidities can have significant influence on the presence of white matter changes.

In a few studies, significant risk factor of leukoaraiosis was metabolic syndrome including hypertension,

też oceniano obecność ognisk naczyniopochodnych niedokrwiennych malacyjnych. Stwierdzono silniejszą korelację ognisk malacyjnych ze zmianami istoty białej o typie LA, co może potwierdzać, etiologię leukoarajozy. Istnieje kilka poglądów na temat patofizjologii leukoarajozy jako choroby małych naczyń CSVD. Wg Moddy i wsp. [13] istotą powstawania tych zmian jest przewlekłe niedokrwienie mózgu, którego następstwem są zmiany zachodzące w małych naczyniach tętniczych przesywających istoty białej z uszkodzeniem śródbłonna. Inni autorzy uważają, że zaburzona przepuszczalność bariery krew – mózg odpowiada za patogenezę zmian o typie LA [14]. Oprócz konstytucjonalnych czynników ryzyka istotny wpływ na obecność zmian w istocie białej mogą odgrywać współistniejące choroby.

Potwierdzonym w kilku badaniach istotnym czynnikiem ryzyka leukoarajozy jest zespół metaboliczny, na który składa się nadciśnienie tętnicze, cukrzyca t. II, otyłość brzuszna, a wśród jego składowych zajmująca najwyższe miejsce hipertriglicerydemia [19]. W przeprowadzonym badaniu potwierdzono, iż kardynalnym czynnikiem ryzyka zmian istoty białej o typie LA jest nadciśnienie tętnicze [15]. W badanej populacji jest ono istotniejszym czynnikiem ryzyka udaru dla osób z leukoarajozą niż dla osób bez zmian o typie LA. Natomiast hipercholesterolemia stanowiła jeden z główniejszych czynników ryzyka i współwystępowała nawet częściej niż nadciśnienie tętnicze. Ponadto potwierdzono wcześniejsze dane o współistnieniu leukoarajozy z chorobami serca – chorobą wieńcową mięśnia sercowego [16, 17]. Autorzy donoszą również o korelacji zmian istoty białej z innymi zaburzeniami kardiologicznymi, tj. przerostem lewej komory serca, przetrwałym otworem owalnym (PFO) [17]. Natomiast arytmie, a wśród nich najważniejsze migotanie przedsionków, są najważniejszym kardiogenym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego, nie wiążą się jednak z częstością występowania LA [18].

Sonnie i wsp. podają, iż leukoarajoza występuje częściej u pacjentów po zabiegu endarterektomii, przy czym te zmiany istoty białej mają tu charakter odwracalny [20].

Niektórzy badacze zauważyli korelację występowania leukoarajozy z podwyższonym poziomem homocysteiny, a także enzymu konwertującego angiotensynę ACE oraz podwyższonym poziomem kwasu moczowego [21, 22, 23].

Opisano niektóre czynniki genetyczne predysponujące do występowania zmian o typie leukoarajozy, m.in. nosicielstwo allelu 4 APOE oraz obecność lokus na chromosomie 17q25 związanego z nasileniem zmian [24].

Manifestacja kliniczna leukoarajozy ma różnorodne oblicze – od zaburzeń poznawczych, przez zespół Parkinsonowski, aż po zespół rzekomoopuszkowy [25]. Również w badanej grupie pacjentów leukoarajoza występowała łącznie z zaburzeniami poznawczymi w zdiagnozowanym wcześniej zespole otępiennym.

diabetes mellitus, obesity and the most important of all hypertriglicerydemia [19]. Our study showed that hypertension is a cardinal risk factor of white matter changes type LA [15]. In the researched population it is a more significant stroke risk factor in the patients with leukoaraiosis than in the patients without LA. Hypercholesterolemia was one of the principal risk factors and appeared more frequently than hypertension. Earlier data about coexistence of leukoaraiosis with heart diseases like coronal heart disease were also confirmed [16,17]. The authors claim that there is a correlation between white matter changes and different cardiologic failures: left ventricular hypertrophy, PFO [17]. However arrhythmia (therein atrial fibrillation) is the most important craniological risk factor of ischemic stroke but it is not connected with the frequency of LA occurrence [18].

Sonnie et. al announce that leukoaraiosis is more frequently observed in patients after endarterectomy but these abnormalities have reversible character [20]. Some researches found the correlation between the presence of leukoaraiosis and higher level of homocysteine, Angiotensin-Converting Enzyme - ACE and higher acid uric level [21,22,23]. Some genetic factors that predispose to the occurrence of leukoaraiosis were described like the presence of 4 APOE and locus for 17q25 connected with more intensity of changes [24].

Clinical manifestations of leukoaraiosis are different ranging from cognitive impairment, Parkinson's syndrome to pseudobulbaris syndrome [25]. In our study leukoaraiosis was observed together with cognitive impairment in dementia diagnosed earlier.

According to Karlin et. al, the disability requiring somebody's help in everyday life increases with the presence of leukoaraiosis [26]. The LADIS Study conducted in a group of 600 normally functioning elderly people show that the degree of leukoaraiosis in Fazekas scale correlated strongly with physical disability. It is claimed that 25% of patients in 3rd degree of Fazekas scale will become motor disabled during a year. Moreover growing mortality connected with fall injuries was observed [27].

The presence of leukoaraiosis increases the risk of intracerebral hemorrhage in hypertonic crisis without vascular abnormality, particularly being the consequence of bad dosage of oral anticoagulants as a post stroke prophylaxis [28,29]. So in the future the qualification of stroke patients with LA to treatment with thrombolysis may depend on the degree of intensity of leukoaraiosis because it is known that the risk of secondary hemorrhage of ischemic stroke lesion is significantly higher in the patients with high degree of intensity of leukoaraiosis. In the CASES Study (Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study) the average frequency of symptomatic hemorrhage during thrombolysis was 3.5%, while in the group of patients with advanced LA the frequency was 10% [29]. The results of our study encourage to continue



Wg Karlin F. i wsp. wraz z obecnością leukoarajozy narasta niesprawność pacjenta z potrzebą pomocy w życiu codziennym, z którego chorzy szybko się wycofują [26]. Duże badanie LADIS przeprowadzone na grupie 600 normalnie funkcjonujących starszych osób pokazało, iż stopień nasilenia leukoarajozy w skali Fazekas silnie korelował z postępującą niesprawnością fizyczną. Uważa się, iż około 25% osób w 3 stopniu skali Fazekas ulegnie niesprawności w ciągu roku. Ponadto zaobserwowano zwiększenie śmiertelności związanej z urazami w przebiegu upadków [27].

Obecność leukoarajozy zwiększa też ryzyko krwawień śródczaszkowych w przebiegu kryzy nadciśnieniowej bez obecności malformacji naczyniowej, zwłaszcza będących powikłaniem leczenia doustnymi antykoagulantami jako wtórnej profilaktyki poudarowej [28, 29]. Dlatego też istotnym rokowniczo zadaniem może być w przyszłości kwalifikacja pacjentów z leukoarajożą do leczenia trombolitycznego udaru niedokrwiennego mózgu zależna od stopnia nasilenia leukoarajozy, gdyż już dziś wiadomo, że ryzyko wtórnego ukrwotoczenia ogniska zawałowego po zastosowaniu rtPA jest znamienne wyższe u pacjentów z leukoarajożą o dużym stopniu zaawansowania. W dużym badaniu CASES (Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study) średnia częstość objawowego krwotoku podczas leczenia trombolitycznego wynosiła 3,5%, podczas gdy u pacjentów z zaawansowaną LA częstość ta wyniosła 10% [29]. Wyniki badań własnych zachęcają do kontynuowania badań na większej grupie pacjentów i mogą posłużyć do programowania podobnych obserwacji.

## Wnioski

1. Płeć żeńska i wiek są istotnymi niemodyfikowalnymi czynnikami ryzyka zmian o typie leukoarajozy.
2. Obecność leukoarajozy nie jest charakterystyczna dla określonego rodzaju udaru. Częstość występowania udaru krwotocznego i niedokrwiennego w grupie pacjentów z LA jest podobna jak w populacji ogólnej.
3. Leukoarajoza predysponuje do udarów niedokrwiennych mózgu z niższym deficytem neurologicznym, co może wynikać z udarów lakunarnych w zakresie drobnych naczyń przeszywających.
4. Profilaktyka najczęściej współistniejących z leukoarajożą chorób, tj. nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii może mieć istotne znaczenie w zapobieganiu rozwojowi zmian istoty białej.
5. U pacjentów z udarem mózgu i leukoarajożą z wcześniejszym ujemnym wywiadem udarowym ogniska naczyniopochodne malacyjne występują częściej.

the studies in a bigger group of patients and can be used for programming a similar observation.

## Conclusions

1. Gender and age are significant invariable risk factors for leukoaraiosis.
2. The presence of leukoaraiosis is not typical for the stroke type. The frequency of hemorrhagic and ischemic stroke in the group of patients with LA is similar to population.
3. Leukoaraiosis predisposed to ischemic strokes with lower neurological deficiency that can be a result of lacunar stroke.
4. Prophylaxis of comorbidities coexisting with leukoaraiosis like hypertension, hypercholesterolemia can be significant in preventing a development of white matter changes.
5. The post-stroke ischemic lesions are frequent in current stroke patients with leukoaraiosis who had previously no stroke history.

## Piśmiennictwo / References

1. Hachiński V, Potter P, Merskey H. *Leukoaraiosis*. ArchNeurol 1987;44: 21-23.
2. VianaBaptista M, Bugalho P, Jordão C, Ribeiro O, EsperançaPina J, Ferro J. *Motor dysfunction correlates with frontal white matter ischemic changes in patients with leukoaraiosis*. J Aging Res2011;95: 341-347Choose Destination.
3. Srikanth V, Beare R, Blizzard L, Phan T, Stapleton J, Chen J. *Cerebral white matter lesions, gait, and the risk of incident falls: a prospective population-based study*. Stroke 2009;40:175-180.
4. Roman G, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui H. *Subcortical ischaemic vascular dementia*. Lancet Neurol 2002;1: 426-436.
5. Opala G, Ochudło S. *Obraz kliniczny i różnicowanie otępienia naczyniowego*. UdarMózgu 2004;6: 7-16.
6. Leys D, Englund E, Del Ser T, Inzitari D, Fazekas F, Bornstein N. *White matter changes in stroke patients. Relationship with stroke subtype and outcome*. EurNeurol 1999;42:67-75.
7. Van Swieten J, Hijdra A, Koudstaal P i wsp. *Grading white matter lesions on CT and MRI: a Simple scale*. J NeurolNeurosurg Psychiatry 1990;53: 1080-1083.
8. Wahlund L, Barkhof F, Fazekas F i wsp. *A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT*. Stroke 2001;32: 1318-1322.
9. Breteler M, Van Swieten J, Bots M i wsp. *Cerebral white matter lesions, vascular risk factors and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam study*. Neurology 1994; 44: 1246-1252.
10. Longstreth W, Manolio T, Arnold A i wsp. *Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people*. The Cardiovascular HealthStudy. Stroke 1996;27: 1274-1282.
11. De Leeuw F, De Groot J, Achten E i wsp. *Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population-based magnetic resonance imaging study*. The Rotterdam ScanStudy. J NeurolNeurosurgPsychiatry 2001;70: 9-14.
12. Ringelstein E, Nabavi D. *Cerebral small vessel diseases: cerebral microangiopathies*. CurrOpinNeurol2005;18: 179-188.
13. Moody D, Bell M, Challa V. *Features of the cerebral vascular pattern that predict vulnerability to perfusion or oxygenation deficiency: an anatomic study*. J Neuroradiol1990;11: 431-439.
14. Taheri S, Gasparovic C, Huisa B, Adair J, Edmonds E, Prestopnik J. *Blood-brain barrier permeability abnormalities in vascular cognitive impairment*. Stroke 2011;42 :2158-2163.
15. Gons R, De Laat K, Van Norden A, Van Oudheusden L, Van Uden I, Norris D. *Hypertension and cerebral diffusion tensor imaging in small vessel disease*. Stroke 2010;41:2801-2806.
16. Kim B, Lee S, Kim C, Ryu W, Kwon H, Choi S, Yoon B. *Advanced coronary arterycalcification and cerebral small vessel diseases in the healthy elderly*. Circ J 2011;75:451-456.
17. Ueno Y, Shimada Y, Tanaka R, Miyamoto N, Tanaka Y, Hattori N, Urabe T. *Patent foramen ovale with atrial septal aneurysm may contribute to white matter lesions in stroke patients*. Cerebrovasc Dis 2010;30:15-22.
18. De Leeuw F, De Groot J, Oudkerk M i wsp. *Atrial fibrillation and the risk of cerebral white matter lesions*. Neurology2000; 54: 1795-1801.
19. Park K, Yasuda N, Toyonaga S i wsp. *Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects*. Neurology 2007; 69: 974-978.
20. Soenne L, Helenius J, Saimanen E i wsp. *Brain diffusion changes in carotid occlusive disease treated with endarterectomy*. Neurology 2003;61: 1061-1065.
21. Kloppenborg R, Nederkoorn P, Van der Graaf Y, Geerlings M. *Homocysteine and cerebral small vessel disease in patients with symptomatic atherosclerotic disease*. The SMART-MR study. Atherosclerosis2011;216:461-466.
22. Jochemsen H, Geerlings M, Grool A, Vincken K, Mali W, Van der Graaf Y, Muller M. *Angiotensin-converting enzyme and progression of white matter lesions and brain atrophy - the SMART-MR study*. J Alzheimers Dis 2012;29:39-49.
23. Shih C, Chen C, Wen C, Liu H, Kuo H. *Relationship between serum uric acid and cerebral white matter lesions in the elderly*. NutrMetabCardiovascDis 2012;22:154-159.
24. Szolnoki Z, Somogyvári F, Kondacs A, Szabó M, Fodor L, Bene J. *Specific APO E genotypes in combination with the ACE D/D or MTHFR 677TT mutation yield an independent genetic risk of leukoaraiosis*. ActaNeurolScand 2004;109:222-227.
25. Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, Fazekas F, Ferro J. *A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis And Disability) Study: What Have We Learned about White Matter Changes and Small-Vessel Disease*. Cerebrovasc Dis 2011;32: 577-588.
26. De Laat K, Van Norden A, Gons A, Van Oudheusden L, Van Uden I. *Gait in Elderly With Cerebral Small Vessel Disease*. Stroke 2010;41:1652-1658.
27. Inzitari D, Simon M, Pracucci G, Poggesi A, Basile A, Chabriat H. *LADIS Study Group. Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter changes*. Arch Intern Med 2007; 167:81-88.
28. Palumbo V, Boulanger J, Hill M, Inzitari D, Buchan A. *Leukoaraiosis and intracerebral hemorrhage after thrombolysis in acute stroke*. Neurology 2007;68: 1020-1024.
29. Smith E, Rosand J, Knudsen B, Hylek E, Greenberg S. *Leukoaraiosis is associated with warfin-related hemorrhage following ischemic stroke: the Cardiovascular Health Study*. Neurology 2002;59: 193-197.

## Adres do korespondencji / Mailing address:

Iwona Rościszewska-Żukowska  
Oddział Neurologii  
NTM Szpital Św. Rodziny  
Rudna Mała 600  
36-060 Głogów Małopolski