

Mikrokrwawienia mózgowe

Mieszko Zagrajek

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Mikrokrwawienia mózgowe ujawniają się w rezonansie magnetycznym jako drobne ogniska obniżonego sygnału, odpowiadające okołonaczyniowemu gromadzeniu się złogów hemosyderyny. Mogą występować u osób klinicznie zdrowych, u chorych ze zmianami niedokrwiennymi i krwotocznymi mózgu oraz u osób z zespołami otępiennymi. Spotyka się je najczęściej w wieku podeszłym, u osób obciążonych nadciśnieniem tętniczym i innymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Mikrokrwawienia mózgowe przebiegają zwykle bez uchwytnych klinicznie objawów, wiążą się natomiast z poważnymi następstwami, zwłaszcza zwiększonym ryzykiem wystąpienia następczego udaru mózgu (częściej o charakterze krwotocznym niż niedokrwiennym), zaburzeń funkcji poznawczych, niepełnosprawności oraz zgonu. Jest to szybko narastający problem zdrowotny w starzejącym się społeczeństwie.

Polski Przegląd Neurologiczny 2011; 7 (2): 104–108

Słowa kluczowe: mikrokrwawienia mózgowe, choroba małych naczyń mózgowych, mózgową angiopatia amyloidowa, neuroobrazowanie

Wprowadzenie

Mikrokrwawienia mózgowe (CMB, *cerebral microbleeds*) są ujawniane w rezonansie magnetycznym (MR, *magnetic resonance*), zwłaszcza w sekwencji gradient echo-T2* (GRE-T2*, *gradient-recalled echo T2*-weighted MRI*), jako małe okołonaczyniowe ogniska hipointensywne. Pierwotnie było to pojęcie wyłącznie neuroradiologiczne, jednak okazało

się, że odzwierciedlają gromadzenie się złogów hemosyderyny wokół drobnych naczyń mózgu. Stanowią one produkt rozpadu hemoglobiny pochodzącej z erytrocytów przechodzących przez uszkodzoną ścianę naczyniową [1]. Przebieg jest zwykle bezobjawowy, a autorami pierwszego radiologiczno-histopatologicznego opisu CMB byli Fazekas i wsp. [1].

Diagnostyka neuroobrazowa

Mikrokrwawienia mózgowe są małymi i jednorodnymi ogniskami; ich minimalna średnica wynosi 2 milimetry, a maksymalna nie przekracza 5–10 milimetrów [2]. Przybierają one kształt okrągły lub owalny; są dobrze odgraniczone od otaczającego mięszu mózgu. Charakteryzują się istotną wewnętrzną magnetyzacją, nazywaną podatnością magnetyczną, oraz zjawiskiem określanym jako tak zwany efekt kwitnienia (*blooming effect*), co oznacza, że obszary hipointensywne uwidocznione w sekwencji GRE-T2* MR są większe od rzeczywistego uszkodzenia tkankowego odpowiadającego CMB (sekwencja spin-echo MR) [1, 3, 4]. Hemosyderyna jest barwnikiem krwi utrzymującym się w makrofagach przez wiele lat po przebytych incydencie krwawienia, co pozwala za pomocą sekwencji GRE-T2* MR diagnozować zarówno wczesne, jak i dawno temu przebyte CMB [5]. Najwyższą czułością w wykrywaniu CMB charakteryzują się wysokopolowe aparaty MR o sile pola magnetycznego przekraczającego 3 tesle (T), a technikami pozwalającymi uwidocznnić największą liczbę mikrokrwawień są: trójwymiarowa transformacja Fouriera w sekwencji GRE-T2* MR oraz obrazowanie *susceptibility weighted imaging* MR (SWI-MR) [4, 6–8].

Do radiologicznych znalezisk wymagających różnicowania z mikrokrwawieniami mózgowymi (CMB *mimics*) zalicza się: złogi wapnia i żelaza w jądrach podstawy mózgu, małe malformacje na-

Adres do korespondencji: dr n. med. Mieszko Zagrajek
Katedra i Klinika Neurologii AM
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel.: 71 734 31 70, faks: 71 734 31 09
e-mail: miemat@o2.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2011, tom 7, 2, 104–108
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2011 Via Medica

czyniowe jamiste (zwłaszcza typu IV), przerzuty czerniaka złośliwego, artefakty pochodzące ze struktur kostnych i powietrza obecnego w zatokach oraz tak zwane rozsiane uszkodzenie aksonalne po przebyłym urazie głowy [2, 3]. Aby zwiększyć wiarygodność otrzymanych danych oraz porównywalność wyników między różnymi ośrodkami naukowymi wprowadzono specjalne wizualne skale służące do oceny CMB, takie jak *Brain Observer MicroBleed Scale* (BOMBS) czy *Microbleed Anatomical Rating Scale* (MARS) [9, 10].

Anatomia patologiczna

Mikrokrwawienia mózgowe są zaliczane do spektrum choroby małych naczyń mózgowych (CSVD, *cerebral small-vessel disease*) obok leukoarakozji, udarów lakunarnych, poszerzonych przestrzeni okołonaczyniowych Virchowa-Robina (VR, *Virchow-Robin spaces*) oraz tak zwanych niemych udarów mózgu (SBI, *silent brain infarcts*), będących najczęściej drobnymi ogniskami udarów lakunarnych o podkorowej lokalizacji [8, 11]. CSVD dotyczy głównie długich tętniczek przesywających soczewkowo-prążkowiowych i wzgórzowych (*aa. lenticulostriatae*, *aa. thalamoperforantes*), a wywołana jest nadciśnieniem tętniczym (waskulopatia nadciśnieniowa). Zmiany patologiczne polegają przede wszystkim na znacznym pogrubieniu ścian tętniczek z ich stwardnieniem (fibroza) oraz zmianami o typie lipidowo-szklistym (*lipohialinosis*) i włóknisto-szklistym (*fibrohialinosis*), proliferacji włókien łącznotkankowych na całej grubości ściany naczyniowej, poszerzeniu przestrzeni okołonaczyniowych i łagodnej, reaktywnej glejozie [12]. Typową lokalizacją CMB w przebiegu waskulopatii nadciśnieniowej są głębokie obszary mózgu, takie jak: jądra podstawy, wzgórze, mózdzek oraz pień mózgu [1]. O złożoności i różnorodności obrazu neuropatologicznego w CVSD świadczy częste współistnienie CMB, rozlanego uszkodzenia istoty białej mózgu o charakterze leukoarakozji z mózgową angiopatią amyloidową (CAA, *cerebral amyloid angiopathy*) oraz zmianami neurozwyrodnieniowymi charakterystycznymi dla choroby Alzheimera (AD, *Alzheimer disease*) — dominującą akumulacją złożeń β -amyloidu w postaci blaszek starczych i zwyrodnienie neurofibrylarne [13, 14].

U chorych na CAA oraz AD charakterystyczna jest lokalizacja CMB w obszarze korowo-podkorowym w obrębie płatów mózgu, z wyraźną tendencją do zajmowania tylnych obszarów — zwłaszcza płatów potylicznych i ciemieniowych [3, 13, 15, 16].

Mikrokrwawienia mózgowe u chorych na CAA występują około 2,5 razy częściej niż objawowe krwotoki mózgowie [17]. Według Greenberg [16] stwierdzenie obecności licznych CMB ograniczonych do płatów mózgu u osób powyżej 60. roku życia, po wykluczeniu innych znanych przyczyn krwawienia, pozwala na kliniczne rozpoznanie prawdopodobnej CAA. Mikrokrwawienia mózgowe mogą stanowić także istotny czynnik w patogenezie AD, łączący podłoże neurozwyrodnieniowe z patologią naczyniową, związaną głównie z CAA [3, 18]. Uwidocznienie CMB w sekwencji GRE-T2* MR głowy może być więc traktowane jako biomarker stopnia zaawansowania i progresji CSVD, zarówno o charakterze waskulopatii nadciśnieniowej, jak i CAA [19, 20].

Epidemiologia

Częstość występowania CMB określana przy użyciu konwencjonalnych metod MR głowy jest szacowana na około 5% w populacji osób zdrowych i wyraźnie wzrasta z wiekiem. U osób z udarem niedokrwiennym mózgu wynosi około 35%, a u chorych z krwotokiem mózgowym osiąga nawet 60% [2]. Występują one wyraźnie częściej u chorych z nawracającymi udarami niż u osób, które doznały pierwszego udaru w życiu [8]. U grupie chorych z udarem niedokrwiennym największą częstość występowania CMB, osiągającą nawet 57%, stwierdza się u osób ze współistniejącą nasiloną CSVD pod postacią licznych udarów lakunarnych oraz zaawansowanej leukoarakozji, następnie u chorych z udarem o etiologii zakrzepowej w przebiegu miażdżycy dużych naczyń, a najrzadziej — u pacjentów z zawałem mózgu powstałym w mechanizmie sercowo-zatorowym [8, 20, 21]. W badaniu przeprowadzonym przez Poels i wsp. [19] (w ramach badania populacyjnego *the Rotterdam Scan Study*), w grupie 831 osób, występowanie CMB określono na 24,4% w wyjściowym badaniu MR głowy, natomiast w badaniu kontrolnym, po upływie średnio 3,4 roku, częstość ich występowania wzrastała do 28%. U 85 osób (10,2%) stwierdzono obecność nowych CMB, a jedynie u 6 osób (0,7%) po tym samym czasie zaobserwowano zmniejszenie liczby CMB w porównaniu z wstępnym badaniem neuroobrazowym [19]. U chorych z otępieniem naczyniopochodnym o charakterze podkorowym CMB występują aż u 85% pacjentów [22]. W grupie osób z chorobą Binswagera CMB stwierdzano nawet u 77% pacjentów, z lokalizacją zmian najczęściej w obszarach chorobowo zmienionej istoty białej oraz w jej bezpośrednim sąsiedztwie [23]. Znacznie częstsze występowanie CMB w po-

równaniu ze zdrową populacją opisywano także u chorych z zespołem *moya moya*, cechującym się postępującym, spontanicznym zamykaniem dystalnego odcinka tętnicy szyjnej wewnętrznej oraz proksymalnych części tętnic przedniej i środkowej mózgu, z wytworzeniem gęstej sieci naczyń krążenia obocznego w podstawie czaszki [24].

U chorych z wrodzoną postacią CSVD, z dziedziczną autosomalnie dominującą mózgową arteriopatią z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią (CADASIL, *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*), częstość występowania CMB została określona przez Lesnik Oberstein i wsp. [25] na 31%. Najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia CMB był wiek pacjentów, a spośród innych czynników autorzy wymienili także stopień niepełnosprawności (określony za pomocą zmodyfikowanej skali Rankina), współistnienie udarów lakunarnych, przyjmowanie leków przeciwplatekcyjnych oraz obecność specyficznej mutacji genu *Notch3-Arg153Cys*. Mikrokrwawienia u tych chorych najczęściej obejmowały wzgórze, rzadziej podkorową istotę białą mózgu [25]. Ryzyko wystąpienia CMB u osób z CADASIL nie wiązało się z obecnością czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [25, 26]. Według innych autorów, jak Dichgans i wsp. [26], częstość występowania CMB u chorych z CADASIL może osiągać nawet 69%.

U chorych na AD częstość występowania CMB jest szacowana na 20–30%, a ich lokalizacja jest zbliżona do lokalizacji krwotoków śródmózgowych związanych z CAA — występują w płatach mózgowych, z tendencją do zajmowania tylnych obszarów mózgowia [13, 15, 27]. Stwierdzenie obecności CMB u chorych z AD stanowi czynnik prognostycznie niekorzystny, świadczący o cięższym przebiegu klinicznym choroby, głębszym deficycie poznawczym oraz ponad 2-krotnym zwiększeniu śmiertelności pacjentów [28, 29]. Osoby z AD oraz współistniejącymi licznymi CMB były również częściej homozygotyczne dla allelu $\epsilon 4$ genu apolipoproteiny E (ApoE) i cechowały się niższym stężeniem amyloidu β 1-42 w płynie mózgowo-rdzeniowym [29]. Częstość występowania CMB jest podwyższona także u chorych z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (MCI, *mild cognitive impairment*) [27].

Czynniki ryzyka

Do czynników ryzyka rozwoju CMB zalicza się: podeszły wiek, nadciśnienie tętnicze (zwłaszcza podwyższone ciśnienie skurczowe), chorobę ma-

łych naczyń mózgowych z rozlanym uszkodzeniem istoty białej mózgu o charakterze leukoarajozji i udarami lakunarnymi, przerost lewej komory serca, retinopatię cukrzycową, niskie stężenie cholesterolu całkowitego oraz wysokie stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości w surowicy krwi (HDL, *high-density lipoprotein*), genotyp $\epsilon 4/\epsilon 4$ ApoE (zwłaszcza w przypadku płatowej lokalizacji CMB), hiperhomocysteinemię (z powodu toksycznego wpływu na funkcję śródbłonna naczyniowego) oraz stosowanie leków przeciwplatekcyjnych [1–3, 19, 23, 30–33]. Ponadto w badaniu *the Framingham Study* (472 zdrowych ochotników w średnim wieku 64,4 roku) niezależnym czynnikiem rozwoju CMB była płeć męska [34]. Ważnym czynnikiem prognostycznym dla występowania kolejnych mikrokrwawień jest także obecność oraz liczba CMB uwidoczniła w wyjściowym badaniu MR głowy [17, 19].

Następstwa kliniczne

Mikrokrwawienia mózgowe, zwłaszcza zlokalizowane w obrębie płatów mózgowych w porównaniu z głębokim obszarem podkorowym, wiążą się ze zwiększonym ryzykiem następczego udaru mózgu, który częściej przyjmuje charakter krwotoczny niż niedokrwienny [35]. W badaniu Fan i wsp. [36], przeprowadzonym u 121 pacjentów z wczesnym udarem niedokrwiennym mózgu, u chorych ze współistniejącymi CMB częściej dochodziło do następczego udaru krwotoczego — 9,3% w porównaniu z osobami bez CMB — 1,3%. Największe ryzyko następczego udaru mózgu występuje w grupie chorych po przebytych uprzednio udarze krwotocznym oraz u osób ze stwierdzonymi w badaniu neuroobrazowym licznymi CMB (> 5) [37]. Mikrokrwawienia zwiększają ponadto ryzyko wtórnego ukrwotoczenia udaru niedokrwiennego mózgu [38].

Mikrokrwawienia mózgowe mogą zwiększać ryzyko wystąpienia objawowego krwotoku mózgowego po leczeniu trombolitycznym. W badaniu *Bleeding Risk Analysis in Stroke Imaging before thrombolysis* (BRASIL), przeprowadzonym u 570 pacjentów z wczesnym udarem niedokrwiennym mózgu leczonych trombolizą dożylną, częstość wystąpienia objawowego krwotoku śródmózgowego u osób bez CMB wyniosła 3%, natomiast w grupie chorych ze współistniejącymi CMB wzrastała do 6% [39]. Liczne CMB, zwłaszcza zlokalizowane w obrębie płatów mózgowych, zwiększają także ryzyko krwotoku śródmózgowego u chorych leczonych lekami przeciwplatekcyjnymi (kwas acetylosalicylowy, klopidogrel, dipirydamol) [40]. Wpływ

przyjmowania kwasu acetylosalicylowego na zwiększenie ryzyka objawowych krwotoków śródmózgowych u osób z CMB opisywali również inni autorzy [41]. Lovelock i wsp. [42] w systematycznym przeglądzie wszystkich publikacji dotyczących leczenia przeciwkrzepliwego oraz krwotoków/CMB (analizie zostało poddanych łącznie 3817 pacjentów) wykazali związek między obecnością CMB a zwiększonym ryzykiem wystąpienia następczego krwotoku mózgowego związanego z leczeniem warfaryną.

Obecność licznych CMB była silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka zwiększającym śmiertelność w dużej grupie 1138 pacjentów w podeszłym wieku, hospitalizowanych w holenderskim ośrodku diagnozującym osoby z zaburzeniami pamięci [43]. Współistnienie CMB z zaawansowanym zanikiem korowym mózgowia aż 6-krotnie zwiększało śmiertelność pacjentów w tym badaniu [43]. Oprócz zwiększania ryzyka śmiertelności mikrokrwawienia przyczyniają się do obniżenia jakości życia, utraty samodzielności oraz postępującej niepełnosprawności pacjentów [17].

Wpływ na funkcje poznawcze

Mikrokrwawienia mózgowe stanowią istotny czynnik ryzyka rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych, niezależny od stopnia nasilenia współistniejącego uszkodzenia istoty białej mózgu o charakterze leukoarajozji czy obecności udaru niedokrwiennego mózgu [44, 45]. W badaniu przeprowadzonym przez Werring i wsp. [44] wykazano wpływ CMBs na rozwój deficytu poznawczego, zwłaszcza o charakterze zaburzeń funkcji wykonawczych (*executive dysfunction*) z towarzyszącymi cechami uszkodzenia płatów czołowych; najczęstszą lokalizacją mikrokrwawień był obszar jąder podstawy oraz płaty czołowe mózgu. Interesujący jest fakt, że inne czynności poznawcze u tych osób, takie jak pamięć, myślenie czy mowa, pozostawały relatywnie zachowane [44]. Inni badacze, jak Seo i wsp. [22], zaobserwowali globalny niekorzystny wpływ CMB na różne rodzaje funkcji poznawczych z wyjątkiem zachowanych czynności mowy oraz obniżenie punktacji w *Mini Mental State Examination* (MMSE). W omawianej pracy odmienna była także lokalizacja CMB, większość z nich znajdowała się w obszarze skroniowo-ciemieniowym kory mózgowej [22].

U chorych z otępieniem naczyniopochodnym o charakterze podkorowym CMB mogą się przyczyniać do pogłębienia deficytu poznawczego [22].

Goos i wsp. [29] wykazali, że osoby chore na AD oraz ze współistniejącymi licznymi CMB, po uwzględnieniu czasu trwania choroby oraz stopnia nasilenia zaniku mózgu, cechują się głębszym deficytem poznawczym oraz bardziej nasilonymi zmianami w istocie białej mózgu niż u chorych z AD bez towarzyszących CMB. Ponadto wykrycie mikrokrwawień u chorych z MCI ponad 2-krotnie zwiększa ryzyko rozwoju zespołu otępiennego o typie niealzheimerowskim (otępienie naczyniopochodne, otępienie o charakterze czołowo-skroniowym czy w przebiegu choroby Parkinsona) [46].

Istotną rolę w rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych odgrywa również lokalizacja mikrokrwawień. W grupie chorych z zespołem CADASIL wykazano, że jedynie umiejscowienie CMB w obrębie jądra ogoniastego oraz w płatach czołowych mózgu istotnie koreluje z obniżeniem punktacji w skali oceny nasilenia otępienia Mattisa (MDRS, *Mattis Dementia Rating Scale*) [47]. Nie wyjaśniono, w jaki sposób CMB wpływają na rozwój deficytu poznawczego. Uważa się, że może to wynikać z bezpośredniego strukturalnego uszkodzenia sąsiadującej tkanki, zaburzenia jej funkcji lub upośledzenia reaktywności małych naczyń mózgowych [44, 45]. Mikrokrwawienia mózgowe mogą także zaburzać przewodzenie impulsów w szlakach neuronalnych, zwłaszcza w połączeniach między płatem czołowym a obszarami podkorowymi [44].

Podsumowanie

Mikrokrwawienia mózgowe można zdiagnozować z wysoką czułością oraz swoistością w badaniu MR głowy w sekwencji GRE-T2*. Obrazuje ono nagromadzenie depozytów hemosyderyny w przestrzeniach okołonaczyniowych, które powstają po przebytym drobnym wynaczynieniu krwi przez uszkodzoną ścianę naczyniową. Mogą być traktowane jako biomarker stopnia zaawansowania CSVD, zarówno o charakterze waskulopatii nadciśnieniowej, jak i CAA. Mikrokrwawienia najczęściej występują w podeszłym wieku, zwłaszcza przy współistnieniu zmian naczyniopochodnych w mózgu oraz otępienia. Mikrokrwawienia mózgowe wiążą się z poważnymi następstwami klinicznymi i zwiększają ryzyko wystąpienia udaru mózgu, zwłaszcza o charakterze krwotocznym, oraz objawowego krwotoku u osób leczonych trombolitycznie i przeciwpłytkowo. Przyczyniają się także do rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych, postępującej niepełnosprawności oraz zwiększają śmiertelność.

PIŚMIENNICTWO

1. Fazekas F., Kleinert R., Roob G. i wsp. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradientecho T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1999; 20: 637–642.
2. Cordonnier C., Al-Shahi Salman R., Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007; 130: 1988–2003.
3. Greenberg S.M., Vernooij M.W., Cordonnier C. i wsp. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 165–174.
4. Vernooij M.W., Ikram M.A., Wielopolski P.A. i wsp. Cerebral microbleeds: accelerated 3D T2*-weighted GRE MR imaging versus conventional 2D T2*-weighted GRE MR imaging for detection. *Radiology* 2008; 248: 272–277.
5. Roob G., Fazekas F. Magnetic resonance imaging of cerebral microbleeds. *Curr. Opin. Neurol.* 2000; 13: 69–73.
6. Stehling C., Wersching H., Kloska S.P. i wsp. Detection of asymptomatic cerebral microbleeds: a comparative study at 1.5 and 3.0 T. *Acad. Radiol.* 2008; 15: 895–900.
7. Nandigam R.N., Viswanathan A., Delgado P. i wsp. MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2009; 30: 338–343.
8. Gao T., Wang Y., Zhang Z. Silent cerebral microbleeds on susceptibility-weighted imaging of patients with ischemic stroke and leukoaraiosis. *Neurol. Res.* 2008; 30: 272–176.
9. Cordonnier C., Potter G.M., Jackson C.A. i wsp. Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). *Stroke* 2009; 40: 94–99.
10. Gregoire S.M., Chaudhary U.J., Brown M.M. i wsp. The Microbleed Anatomical Rating Scale (mARS): reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology* 2009; 73: 1759–1766.
11. Rouh R.P.W., van Oostenbrugge R.J., Knottnerus I.L.H., Staals J.E.A., Lodder J. Virchow-Robin spaces relate to cerebral small vessel disease severity. *J. Neurol.* 2008; 255: 692–696.
12. Fernando M.S., Simpson J.E., Matthews F. i wsp. MRC Cognitive Function and Ageing Neuropathology Study Group: white matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke* 2006; 37: 1391–1398.
13. Pettersen J.A., Sathiyamoorthy G., Gao F.Q. i wsp. Microbleed topography, leukoaraiosis, and cognition in probable Alzheimer disease from the Sunnybrook dementia study. *Arch. Neurol.* 2008; 65: 790–795.
14. Smith E.E., Gurol M.E., Eng J.A. i wsp. White matter lesions, cognition, and recurrent hemorrhage in lobar intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004; 63: 1606–1612.
15. Rosand J., Muzikansky A., Kumar A. i wsp. Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann. Neurol.* 2005; 58: 459–462.
16. Greenberg S. Cerebral amyloid angiopathy: prospects for clinical diagnosis and treatment. *Neurology* 1998; 51: 690–694.
17. Greenberg S.M., Eng J.A., Ning M., Smith E.E., Rosand J. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke* 2004; 35: 1415–1420.
18. Cordonnier C. Brain microbleeds. *Pract. Neurol.* 2010; 10: 94–100.
19. Poels M.M., Ikram M.A., van der Lugt A. i wsp. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the rotterdam scan study. *Stroke* 2011; 42: 656–661.
20. Koennecke H.C. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology* 2006; 66: 165–171.
21. Kato H., Izumiya M., Izumiya K., Takahashi A., Itoyama Y. Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke* 2002; 33: 1536–1540.
22. Seo S.W., Hwa Lee B., Kim E.J. i wsp. Clinical significance of microbleeds in subcortical vascular dementia. *Stroke* 2007; 38: 1949–1951.
23. Hanyu H., Tanaka Y., Shimizu S. i wsp. Cerebral microbleeds in Binswanger's disease: a gradient-echo T2*-weighted magnetic resonance imaging study. *Neurosci. Lett.* 2003; 340: 213–216.
24. Kikuta K., Takagi Y., Nozaki K. i wsp. Asymptomatic microbleeds in moyamoya disease: T2*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging study. *J. Neurosurg.* 2005; 102: 470–475.
25. Lesnik Oberstein S.A., van den Boom R., van Buchem M.A. i wsp. Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology* 2001; 57: 1066–1070.
26. Dichgans M., Holtmannspötter M., Herzog J. i wsp. Cerebral microbleeds in CADASIL: a gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study. *Stroke* 2002; 33: 67–71.
27. Cordonnier C., van der Flier W.M., Sluimer J.D. i wsp. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. *Neurology* 2006; 66: 1356–1360.
28. Henneman W.J., Sluimer J.D., Cordonnier C. i wsp. MRI biomarkers of vascular damage and atrophy predicting mortality in a memory clinic population. *Stroke* 2009; 40: 492–498.
29. Goos J.D., Kester M.I., Barkhof F. i wsp. Patients with Alzheimer disease with multiple microbleeds. Relation with cerebrospinal fluid biomarkers and cognition. *Stroke* 2009; 40: 3455–3460.
30. Qiu C., Cotch M.F., Sigurdsson S. i wsp. Retinal and cerebral microvascular signs and diabetes: the age, gene/environment susceptibility-Reykjavik study. *Diabetes* 2008; 57: 1645–1650.
31. Lee S.H., Park J.M., Kwon S.J. i wsp. Left ventricular hypertrophy is associated with cerebral microbleeds in hypertensive patients. *Neurology* 2004; 63: 16–21.
32. Lee S.H., Bae H.J., Yoon B.W. i wsp. Low concentration of serum total cholesterol is associated with multifocal signal loss lesions on gradient-echo magnetic resonance imaging: analysis of risk factors for multifocal signal loss lesions. *Stroke* 2002; 33: 2845–2849.
33. Hassan A., Hunt B.J., O'Sullivan M. i wsp. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain* 2004; 127: 212–219.
34. Jeerakathil T., Wolf P.A., Beiser A. i wsp. Cerebral microbleeds: prevalence and associations with cardiovascular risk factors in the Framingham Study. *Stroke* 2004; 35: 1831–1835.
35. Thijs V., Lemmens R., Schoofs C. i wsp. Microbleeds and the risk of recurrent stroke. *Stroke* 2010; 41: 2005–2009.
36. Fan Y.H., Zhang L., Lam W.W., Mok V.C., Wong K. Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 2459–2462.
37. Imaizumi T., Horita Y., Hashimoto Y., Niwa J. Dotlike hemosiderin spots on T2*-weighted magnetic resonance imaging as a predictor of stroke recurrence: a prospective study. *J. Neurosurg.* 2004; 101: 915–920.
38. Nighoghossian N., Hermier M., Adeleine P. i wsp. Old microbleeds are a potential risk factor for cerebral bleeding after ischemic stroke: a gradient-echo T2*-weighted brain MRI study. *Stroke* 2002; 33: 735–742.
39. Fiehler J., Albers G.W., Boulanger J.M. i wsp. Bleeding Risk Analysis in Stroke Imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke* 2007; 38: 2738–2744.
40. Gregoire S.M., Jäger H.R., Yousry T.A. i wsp. Brain microbleeds as a potential risk factor for antiplatelet-related intracerebral haemorrhage: hospital-based, case-control study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010; 81: 679–684.
41. Wong K.S., Chan Y.L., Liu J.Y., Gao S., Lam W.W. Asymptomatic microbleeds as a risk factor for aspirin-associated intracerebral hemorrhages. *Neurology* 2003; 60: 511–513.
42. Lovelock C.E., Cordonnier C., Naka H. i wsp. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke* 2010; 41: 1222–1228.
43. Henneman W.J., Sluimer J.D., Cordonnier C. i wsp. MRI biomarkers of vascular damage and atrophy predicting mortality in a memory clinic population. *Stroke* 2009; 40: 492–498.
44. Werring D.J., Frazer D.W., Coward L.J. i wsp. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI. *Brain* 2004; 127: 2265–2275.
45. Werring D.J., Gregoire S.M., Cipolotti L. Cerebral microbleeds and vascular cognitive impairment. *J. Neurol. Sci.* 2010; 299: 131–135.
46. Staekenborg S.S., Koedam E.L., Henneman W.J. i wsp. Progression of mild cognitive impairment to dementia: contribution of cerebrovascular disease compared with medial temporal lobe atrophy. *Stroke* 2009; 40: 1269–1274.
47. Viswanathan A., Godin O., Jouvent E. i wsp. Impact of MRI markers in subcortical vascular dementia: a multi-modal analysis in CADASIL. *Neurobiol. Aging* 2010; 31: 1629–1636.