

Czynniki wpływające na występowanie mikrokrwawień mózgowych

Marek Mazurek, Ewa Papuć, Konrad Rejda

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

STRESZCZENIE

Mikrokrwawienia mózgowie są efektem wynacznienia krwi z patologicznie zmienionych naczyń. Produkty jej rozpadu, dzięki swoim charakterystycznym właściwościom, są wykrywane w polu magnetycznym i uwidaczniane jako małe, okrągłe ogniska hipointensywne w obrazach T2 badania rezonansu magnetycznego mózgu. Mechanizm powstawania mikrokrwawień jest złożonym zjawiskiem. Główną rolę odgrywają w nim angiopatia amyloidowa oraz angiopatia związana z nadciśnieniem tętniczym. Związek angiopatii z mikrokrwawieniami dotyczy różnorodnych czynników, do których zalicza się między innymi wiek, płeć, dietę, palenie tytoniu, choroby współistniejące oraz przyjmowane leki. W niniejszej pracy omówiono zależność między mikrokrwawieniami mózgowymi a czynnikami wpływającymi na ich rozpowszechnienie w populacji pacjentów.

Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (3): 151–155

Słowa kluczowe: mikrokrwotoki mózgowie, nadciśnienie tętnicze, angiopatia amyloidowa, angiopatia nadciśnieniowa

Wprowadzenie

Mikrokrwawienia mózgowie (CMB, *cerebral microbleeds*) wraz z rozwojem technik radiologicznych stanowią coraz częściej wykrywaną zmianę w badaniach obrazowych w ogólnej populacji pacjentów. Są to małe, owalne lub okrągłe ogniska hipointensywne w sekwencjach T2 badania rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) mózgu [1]. Szacuje się, że występują

u 5% zdrowej populacji, a ich zwiększone rozpowszechnienie wiąże się z wieloma jednostkami chorobowymi [2]. Patofizjologicznie mikrokrwawienia są efektem uwidocznienia w badaniach neuroobrazujących sfagocytowanych produktów rozpadu krwi (głównie hemosyderyny) wynaczynionych ze zmienionych naczyń mózgowych. Geneza CMB jest bardzo złożona, ponieważ w ich powstawaniu często uczestniczy kilka procesów patologicznych. Obecnie wskazuje się na dwie główne przyczyny występowania mikrokrwawień. Pierwszą z nich jest angiopatia związana z nadciśnieniem tętniczym. W wyniku przewlekłego wzrostu ciśnienia tętniczego dochodzi do zmian struktury naczyń prowadzących do utraty integralności ich ściany, czego efektem jest wynacznienie krwi [3]. Spowodowane tą patologią CMB częściej występują w głębiej położonych okolicach mózgu: jądrach podstawnych, podwzgórzu, głęboko położonej istocie białej, pniu mózgu oraz w mózdzku [1]. Inną częstą przyczyną obecności mikrokrwawień jest mózgową angiopatia amyloidowa. W tym przypadku wynacznienie krwi również jest spowodowane zaburzeniem struktury ściany naczyń mózgowych, lecz dochodzi do tego w wyniku powstawania mikro tętniaków i czasowego zablokowania światła naczynia na skutek kumulacji złogów amyloidu beta ($A\beta$) [3]. Spowodowane mózgową angiopatią amyloidową CMB są zwykle mnogie, różnoczasowe i częściej występują w płatach mózgu i mózdzku, zwłaszcza w płacie potylicznym [1, 4]. Pod względem radiologicznym mikrokrwawienia to niewielkie obszary ubytku sygnału, których rozmiary mieszczą się zwykle w granicach 5–10 mm średnicy [5]. Ich uwidocznienie jest możliwe dzięki charakterystycznym cechom hemosyderyny, stanowiącej składnik złogów powstałych w wyniku rozkładu wynaczynionej krwi. Dzięki swoim właściwościom

Adres do korespondencji:

lek. Marek Mazurek
 Klinika Neurologii
 Uniwersytet Medyczny w Lublinie
 ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin
 tel. 81 724 47 20, faks 81 724 45 40
 e-mail: marekmazurek@hotmail.com
 Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (3): 151–155
 Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
 Copyright © 2018 Via Medica

paramagnetycznym wykazuje ona tak zwany efekt podatności. Przy obecności pola magnetycznego ulega wewnętrznej magnetyzacji, czego skutkiem jest powstanie zakłóceń, które można wykryć za pomocą technik radiologicznych [6]. Cechuje ją także „efekt kwitnienia” (*blooming effect*), dzięki czemu niewielkie złogi dają większe rozświetlenie w badaniach neuroobrazowych niż powinny dawać w rzeczywistości. Ułatwia to ich uwidocznienie, lecz powoduje także nadwykrywalność mikrokrwawień u osób, u których są nieobecne [7]. Do diagnostyki CMB często używa się sekwencji gradient echo-T2-zależnych (GRE), ale najdokładniejszą metodą ich obrazowania jest badanie podatności magnetycznej (SWI, *susceptibility weighted imaging*) [1, 5].

Występowanie mikrokrwawień nie jest obojętne dla ustroju. Liczne prace przedstawiają związek między ich rozpowszechnieniem a obecnością różnych stanów chorobowych [2, 8, 9]. Jednym z takich stanów są zaburzenia funkcji poznawczych. W obserwacji przeprowadzonej w Japonii u 518 osób wykonano badanie gradient-echo MRI oraz badanie za pomocą kwestionariusza krótkiej skali oceny stanu psychicznego (MMSE, *mini mental state examination*) pod kątem występowania zaburzeń procesów poznawczych. Wykazano, że rozpowszechnienie CMB wyraźnie koreluje z obecnością deficytów poznawczych [10]. Mikrokrwawienia mózgowe są często znajdowane w badaniach obrazowych osób dotkniętych otępieniem. W obserwacjach przeprowadzonych przez Polyakovą i wsp. [11] w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera, otępieniem naczyniopochodnym oraz otępieniem z ciałami Lewy’ego stwierdzono występowanie mikrokrwawień u 1/3 badanych. Obecność CMB wiąże się także ze wzrostem ryzyka wystąpienia udarów mózgu. Korelacja ta dotyczy zarówno udarów krwotocznych, jak i niedokrwiennych [12].

Czynniki ryzyka

Istnieje wiele czynników mogących zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia mikrokrwawień. Ich rozpowszechnienie rośnie wraz z wiekiem. Są obecne u 17,8% osób w wieku 60–69 lat, podczas gdy po 80. roku życia odsetek ten wrasta do 38,3% [13]. Badania pokazują jednak, że także płeć męska stanowi niezależny czynnik ryzyka [14]. Znaczenie ma również ekspozycja na tytoń. Dotyczy to jednak tylko mikrokrwawień zlokalizowanych płatowo, a nie tych w głębokich partiach mózgu [15]. Istotne są także inne schorzenia

współistniejące u pacjenta. W starszym wieku, kiedy występowanie CMB jest najczęstsze, rzadko mamy do czynienia tylko z jednym schorzeniem. Często chorobą w podeszłym wieku jest nadciśnienie tętnicze. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) dotyczy ono około 40% mieszkańców świata powyżej 25. roku życia [16]. Stanowi też niezależny czynnik ryzyka występowania mikrokrwawień w głębokich partiach mózgu [17]. Potwierdzają to badania przeprowadzone u 21 pacjentów po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu lub incydencie przejściowych epizodów niedokrwiennych (TIA, *transient ischemic attack*), u których wykonano badanie MRI w średnio 5,5-letnich interwałach. Wykazano w nich, że najsilniejszym predyktorem wystąpienia CMB jest właśnie nadciśnienie tętnicze [18]. Lepsza kontrola ciśnienia może zapobiec powstawaniu mikrokrwawień w mózgu i związanych z tym konsekwencji.

Innym schorzeniem powszechnie występującym u osób w starszym wieku jest cukrzyca. Jej wpływ na obecność CMB jest jednak odmienny. Obserwacje pacjentów wykazały, że współistnienie cukrzycy negatywnie wiązało się z obecnością mikrokrwawień w mózgu [19]. Według badań zwiększa ona ryzyko miażdżycy w dużych tętnicach, ale nie wpływa znacząco na rozwój chorób małych naczyń [20].

Również współistnienie migotania przedsionków może zwiększać ryzyko wystąpienia mikrokrwawień. Podczas 3-letnich badań przeprowadzonych za pomocą MRI stwierdzono, że pacjenci z migotaniem przedsionków cechują się znacznie częstszym występowaniem CMB w porównaniu z grupą kontrolną [21]. Podobną tendencję zauważyli Horstmann i wsp. [22] podczas badania grupy pacjentów po przebytych udarze niedokrwiennym. Wnioski wysunięte z kilku długoterminowych obserwacji wskazują, że także sama obecność mikrokrwawień stanowi czynnik ryzyka powstawania kolejnych zmian tego typu. W wynikach badań Lee i wsp. [19] w grupie 224 chorych wykazali, że nowe zmiany o charakterze CMB pojawiły się u 53,9% pacjentów, u których mikrokrwotoki były obecne w badaniu wyjściowym, a tylko u 6,8% osób bez podobnych zmian w chwili rozpoczęcia badania. Podobne rezultaty otrzymali Poels i wsp. [23] w ramach badania *Rotterdam Scan Study* przeprowadzonego na grupie 831 osób w wieku powyżej 60 lat.

Istotne znaczenie ma także dieta. Jednym z czynników wpływających na częstość mikro-

krwawień może być zawartość kwasów omega w spożywanych pokarmach. Obserwacje przeprowadzone w Ekwadorze u osób powyżej 60. roku życia potwierdziły odwrotną korelację między dziennym spożyciem oleju rybnego a rozpoznaniem CMB w populacji. W badaniach tych wykazano, że osoby spożywające 4,3 i mniej porcji ryb oleistych tygodniowo cechują się znacznie częstszym występowaniem CMB niż osoby spożywające większe ich ilości [24]. Spowodowane jest to prawdopodobnie pozytywnym oddziaływaniem składników ryb na śródbłonek naczyń, którego dysfunkcja bierze udział w patogenezie mikrokrwawień. W badaniach udowodniono, że przyjmowanie 2 g/dobę oleju ryb poprawia funkcję śródbłonna naczyń, zmniejsza sztywność tętnic oraz wykazuje działanie przeciwzapalne — dzięki temu wpływa na zmniejszenie występowania CMB [25]. Również w innej pracy wykazano, że przyjmowanie oleju rybnego (200 g/tydzień) zmniejsza w osoczu stężenie markerów dysfunkcji śródbłonna [26]. Wskazuje się w badaniach na znaczną rolę jednego z kwasów omega 3 — kwasu dokozaheksanowego (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*), który dodatkowo chroni przed uszkodzeniem mózgu indukowanym odkładaniem się beta-amyloidu [27]. Duże znaczenie ma także liczba kalorii spożywanych w diecie. W wielu pracach stwierdzono związek między występowaniem krwawienia wewnątrzczaszkowego a wartością wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) badanych pacjentów. W obserwacjach przeprowadzonych w grupie 384 osób w wieku powyżej 40. roku życia wykazano, że skrajna niedowaga (BMI < 17 kg/m²) znacząco podnosi poziom ryzyka wystąpienia CMB w porównaniu z chorymi z prawidłowym BMI (18,5–24,9 kg/m²) [28]. Tendencja ta występowała niezależnie od innych czynników ryzyka krwawień, takich jak wiek, palenie tytoniu czy obecności nowotworów [28]. We wcześniejszych badaniach przeprowadzonych w Korei oraz w Japonii również potwierdzono związek wartości BMI z występowaniem CMB. W pracach japońskich wykazano, że osoby z BMI poniżej 18,5 kg/m² cechują się 2-krotnie większą śmiertelnością spowodowaną krwawieniem śródczaszkowym w porównaniu z wartościami referencyjnymi BMI wynoszącymi 23–24,9 kg/m² [29]. Inne obserwacje przeprowadzone przez badaczy koreańskich na populacji męskiej pokazały, że BMI mniejsze niż 18 zwiększa ryzyko udaru krwotocznego w porównaniu z wartościami normalnym w przedziale wyznaczonym między 22 a 23,9 kg/m². Co ciekawe,

w pracach tych wskazywano wzrost ryzyka krwawień również wśród pacjentów z BMI powyżej 26 kg/m² [30]. Biffi i wsp. [31] także udowodnili, że niskie (< 18,5 kg/m²) oraz bardzo wysokie (> 30 kg/m²) wartości BMI wiążą się z krwawieniami w głębokich strukturach mózgu. Podobna zależność nie występowała jednak w przypadku ryzyka krwawień płatowych [31].

Istotny wpływ na występowanie CMB mają także zaburzenia gospodarki lipidowej. Wiele badań przeprowadzonych w dużych kohortach wykazało, że niskie stężenie cholesterolu w surowicy stanowi czynnik ryzyka krwawienia śródmózgowego, zwłaszcza w Japonii [32, 33]. Podobną zależność odnotowano między stężeniem cholesterolu a ryzykiem zgonu na skutek udaru krwotocznego w krajach zachodnich [34]. Lee i wsp. [19] w badaniach przeprowadzonych na grupie 224 pacjentów pokazali, że liczba epizodów mikrokrwawień zależy od stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) oraz całkowitego stężenia cholesterolu we krwi. Osoby z wyższymi stężeniami cholesterolu cechowały się rzadszym występowaniem CMB [19]. Nasunęło to wnioski, że stężenie cholesterolu frakcji LDL jest potencjalnie niezależnym czynnikiem chroniącym przed krwawieniami. Możliwym wyjaśnieniem tej tezy jest to, że wysokie stężenie cholesterolu frakcji LDL może chronić małe naczynia przed pękaniem. Wyniki te są zaskakujące, utleniony LDL bowiem stanowi czynnik ryzyka dysfunkcji śródbłonna składającej się na patogenezę chorób małych naczyń, do których zalicza się CMB [35]. Wymagane są dodatkowe badania w celu wyjaśnienia tej zależności. Znaczenie ma także stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) w surowicy. Badanie przeprowadzone na grupie 116 pacjentów w wieku 60–70 lat z pierwszym epizodem udaru niedokrwiennego lub TIA wykazały, że u pacjentów z niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL częściej występują CMB w głębokich obszarach mózgu. Podobna zależność nie dotyczy CMB w lokalizacjach płatowych [36]. Teza ta znalazła potwierdzenie także w obserwacjach przeprowadzonych przez Amarengo i wsp. [37] w ramach badań *Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels* (SPARCL). Kontrowersje budzi natomiast kwestia wpływu leczenia statynami na występowanie CMB. Tylko niewielka część badań wykazała wzrost liczby epizodów krwawienia śródmózgowego w wyniku nasilonego leczenia obniżającego stężenie cholesterolu [38]. W obserwacjach przeprowadzonych

u 163 pacjentów ze spontanicznym krwawieniem śródmózgowym stwierdzono, że występowanie i liczba CMB u chorych leczonych statynami są podobne jak u pacjentów niepodlegających takiej terapii. Prawie 2-krotnie zwiększyła się natomiast częstotliwość występowania mikrokrwawień korowo-podkorowych w porównaniu z pacjentami nieleczonymi [39]. W celu wyjaśnienia tej zależności niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań.

Uwarunkowania genetyczne również mogą mieć wpływ na rozpowszechnienie mikrokrwawień. U pacjentów z mózgową angiopatią amyloidową często wykrywa się określony genotyp apolipoproteiny E (APOE). Czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju krwawień wewnątrzczaszkowych jest izoforma APOE $\epsilon 4$ [40]. Potencjalne znaczenie w patogenezie CMB przypisuje się również genom kolagenu typu IV: alfa 1 (*COL4A1*) oraz alfa 2 (*COL4A2*) warunkującym między innymi stan błony podstawnej naczyń mózgowych [35]. Zaburzenia związane z *COL4A1* występują w rodzinnej waskulopatii mogącej się objawiać udarami niedokrwiennymi i krwotocznymi z radiologicznymi cechami leukoarajozji i mikrokrwawień [41]. Udowodniono również zależność obecności genu receptora sortoliny 1 z występowaniem mikrokrwawień związanych z odkładaniem amyloidu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [42].

Rozpowszechnienie CMB zależy także od przyjmowanych leków. Oprócz wspomnianych już preparatów modyfikujących gospodarkę lipidową znaczenie mają także leki wpływające na krzepnięcie. Obserwacja chorych stosujących pochodne kumaryny wykazała znacznie częstsze występowanie mikrokrwawień w porównaniu z osobami niestosującymi takiego leczenia. Większość wykrytych zmian była obecna w głębokich i podnamiotowych obszarach mózgu. Obserwowano także większe rozpowszechnienie CMB u badanych ze znaczną zmiennością w zakresie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) [43]. Wpływ leczenia przeciwplatekowego pozostaje jednak kwestią sporną [35]. W analizie przeprowadzonej na podstawie *The Rotterdam Scan Study* Vernooij i wsp. [44] wykazali częstsze występowanie CMB u pacjentów poddanych terapii przeciwplatekowej. Z kolei w innych obserwacjach Naka i wsp. [45] wskazali, że ten rodzaj leczenia wiąże się jedynie z obecnością mikrokrwawień u pacjentów z krwotokiem śródmózgowym, ale nie udarem niedokrwiennym. Badacze podkreślają także, że

rozpowszechnienie CMB nie zmieniło się przy zastosowaniu pojedynczego leku przeciwplatekowego [45]. Kwestia ta wymaga przeprowadzenia kolejnych badań.

Podsumowanie

Mikrokrwawienia mózgowe stanowią coraz częściej opisywaną zmianę w badaniach obrazowych mózgu (MRI). Mechanizm ich powstawania wciąż jednak pozostaje nie do końca wyjaśniony. Mimo to dzięki badaniom w szerszej populacji osób obciążonych występowaniem CMB możliwe stało się wskazanie zależności między rozpowszechnieniem mikrokrwawień a wpływem czynników zewnętrznych oraz licznymi procesami patologicznymi współobecnymi w ustroju. Niektóre z tych czynników, do których zalicza się wiek, płeć czy genom chorego, są niemodyfikowalne. Dzięki informacjom uzyskanym z najnowszych badań można jednak wpływać na inne elementy biorące udział w patofizjologii mikrokrwawień. Można wśród nich wymienić między innymi dietę, kontrolę chorób współistniejących oraz stosowane leczenie. Stwarza to możliwość zapobiegania rozwojowi poważnych konsekwencji związanych z obecnością CMB, takich jak zaburzenia funkcji poznawczych czy występowanie udarów krwotocznych i niedokrwiennych. Efektem tych działań będzie poprawa jakości oraz wydłużenie życia wielu pacjentów zagrożonych problemem mikrokrwawień mózgowych. W celu dokładniejszego poznania wszystkich zależności potrzebne są jednak dalsze badania.

PIŚMIENNICTWO

- Martinez-Ramirez S, Greenberg SM, Viswanathan A. Cerebral microbleeds: overview and implications in cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther*. 2014; 6(3): 33, doi: [10.1186/alzrt263](https://doi.org/10.1186/alzrt263), indexed in Pubmed: [24987468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24987468/).
- 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(8): 1988–2003, doi: [10.1093/brain/awl387](https://doi.org/10.1093/brain/awl387), indexed in Pubmed: [17322562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17322562/).
- Shams S, Granberg T, Martola J, et al. Cerebrospinal fluid profiles with increasing number of cerebral microbleeds in a continuum of cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36(3): 621–628, doi: [10.1177/0271678X15606141](https://doi.org/10.1177/0271678X15606141), indexed in Pubmed: [26661151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26661151/).
- Scharf J, Bräuherr E, Forsting M, et al. Significance of haemorrhagic lacunes on MRI in patients with hypertensive cerebrovascular disease and intracerebral haemorrhage. *Neuroradiology*. 1994; 36(7): 504–508, indexed in Pubmed: [7845571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7845571/).
- Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Microbleed Study Group. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009; 8(2): 165–174, doi: [10.1016/S1474-4422\(09\)70013-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70013-4), indexed in Pubmed: [19161908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19161908/).
- Roob G, Fazekas F, Roob G, et al. MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population. *Neurology*. 1999; 52(5): 991–994, doi: [10.1097/00019052-200002000-00013](https://doi.org/10.1097/00019052-200002000-00013), indexed in Pubmed: [10102418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10102418/).
- Lawrence TP, Pretorius PM, Ezra M, et al. Early detection of cerebral microbleeds following traumatic brain injury using MRI in the hyper-

- acute phase. *Neurosci Lett*. 2017; 655: 143–150, doi: [10.1016/j.neulet.2017.06.046](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.06.046), indexed in Pubmed: [28663054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28663054/).
8. Pettersen JA, Sathiyamoorthy G, Gao FQ, et al. Microbleed topography, leukoaraiosis, and cognition in probable Alzheimer disease from the Sunnybrook dementia study. *Arch Neurol*. 2008; 65(6): 790–795, doi: [10.1001/archneur.65.6.790](https://doi.org/10.1001/archneur.65.6.790), indexed in Pubmed: [18541799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18541799/).
 9. Van der Flier WM, Cordonnier C. Microbleeds in vascular dementia: clinical aspects. *Exp Gerontol*. 2012; 47(11): 853–857, doi: [10.1016/j.exger.2012.07.007](https://doi.org/10.1016/j.exger.2012.07.007), indexed in Pubmed: [22824542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22824542/).
 10. Yakushiji Y, Noguchi T, Hara M, et al. Brain microbleeds and global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke*. 2008; 39(12): 3323–3328, doi: [10.1161/STROKEAHA.108.516112](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.516112), indexed in Pubmed: [18688000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18688000/).
 11. Polyakova TA, Levin OS. Cerebral microbleeds in cerebrovascular and neurodegenerative diseases with cognitive impairments. *Neurosci. Behav. Physiol*. 2017; 47(9): 1078–1085, doi: [10.1007/s11055-017-0515-y](https://doi.org/10.1007/s11055-017-0515-y).
 12. Akoudad S, Portegies MLP, Koudstaal PJ, et al. Cerebral microbleeds are associated with an increased risk of stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2015; 132(6): 509–516, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016261](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016261), indexed in Pubmed: [26137955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26137955/).
 13. Ikram MA, van der Lugt A, Niessen WJ, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2008; 70(14): 1208–1214, doi: [10.1212/01.wnl.0000307750.41970.d9](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000307750.41970.d9), indexed in Pubmed: [18378884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378884/).
 14. Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, et al. Cerebral microbleeds: prevalence and associations with cardiovascular risk factors in the Framingham Study. *Stroke*. 2004; 35(8): 1831–1835, doi: [10.1161/01.STR.0000131809.35202.1b](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000131809.35202.1b), indexed in Pubmed: [15155954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15155954/).
 15. Ding J, Sigurdsson S, Garcia M, et al. Risk factors associated with incident cerebral microbleeds according to location in older people: the Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES) — Reykjavik Study. *JAMA Neurol*. 2015; 72(6): 682–688, doi: [10.1001/jamaneurol.2015.0174](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0174), indexed in Pubmed: [25867544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25867544/).
 16. World Health Organization — a global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/WHO_DCO_WHD_2013_2_eng.pdf;jsessionid=BED1A45FB7C6D0C52B8D2E730861B9598?sequence=1 (02-10-2018).
 17. Liu W, Liu R, Sun W, et al. CASISP Study Group. Different impacts of blood pressure variability on the progression of cerebral microbleeds and white matter lesions. *Stroke*. 2012; 43(11): 2916–2922, doi: [10.1161/STROKEAHA.112.658369](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.658369), indexed in Pubmed: [22949472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22949472/).
 18. Gregoire SM, Brown MM, Kallis C, et al. MRI detection of new microbleeds in patients with ischemic stroke: five-year cohort follow-up study. *Stroke*. 2010; 41(1): 184–186, doi: [10.1161/STROKEAHA.109.568469](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.568469), indexed in Pubmed: [19892991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19892991/).
 19. Lee SH, Lee ST, Kim BJ, et al. Dynamic temporal change of cerebral microbleeds: long-term follow-up MRI study. *PLoS One*. 2011; 6(10): e25930, doi: [10.1371/journal.pone.0025930](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025930), indexed in Pubmed: [22022473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22022473/).
 20. Kim BJ, Lee SH, Kang BSU, et al. Diabetes increases large artery diseases, but not small artery diseases in the brain. *J Neurol*. 2008; 255(8): 1176–1181, doi: [10.1007/s00415-008-0864-0](https://doi.org/10.1007/s00415-008-0864-0), indexed in Pubmed: [18537055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18537055/).
 21. Saito T, Kawamura Y, Tanabe Y, et al. Cerebral microbleeds and asymptomatic cerebral infarctions in patients with atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23(6): 1616–1622, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.01.005](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.01.005), indexed in Pubmed: [24680089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24680089/).
 22. Horstmann S, Möhlenbruch M, Wegele C, et al. Prevalence of atrial fibrillation and association of previous antithrombotic treatment in patients with cerebral microbleeds. *Eur J Neurol*. 2015; 22(10): 1355–1362, doi: [10.1111/ene.12608](https://doi.org/10.1111/ene.12608), indexed in Pubmed: [25557113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25557113/).
 23. Poels MMF, Ikram MA, van der Lugt A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke*. 2010; 41(10 Suppl): S103–S106, doi: [10.1161/STROKEAHA.110.595181](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.595181), indexed in Pubmed: [20876479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20876479/).
 24. Del Brutto OH, Mera RM, Ha JE, et al. Oily fish consumption is inversely correlated with cerebral microbleeds in community-dwelling older adults: results from the Atherosclerosis Project. *Aging Clin Exp Res*. 2016; 28(4): 737–743, doi: [10.1007/s40520-015-0473-6](https://doi.org/10.1007/s40520-015-0473-6), indexed in Pubmed: [26497828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497828/).
 25. Tousoulis D, Plastiras A, Siasos G, et al. Omega-3 PUFAs improved endothelial function and arterial stiffness with a parallel antiinflammatory effect in adults with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2014; 232(1): 10–16, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.014](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.014), indexed in Pubmed: [24401211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24401211/).
 26. van Bussel BCT, Henry RMA, Schalkwijk CG, et al. Fish consumption in healthy adults is associated with decreased circulating biomarkers of endothelial dysfunction and inflammation during a 6-year follow-up. *J Nutr*. 2011; 141(9): 1719–1725, doi: [10.3945/jn.111.139733](https://doi.org/10.3945/jn.111.139733), indexed in Pubmed: [21753064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21753064/).
 27. Veszelka S, Tóth AE, Walter FR, et al. Docosahexaenoic acid reduces amyloid- β induced toxicity in cells of the neurovascular unit. *J Alzheimers Dis*. 2013; 36(3): 487–501, doi: [10.3233/JAD-120163](https://doi.org/10.3233/JAD-120163), indexed in Pubmed: [23645098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23645098/).
 28. Yamada S, Satow T, Fukuda A, et al. Severe underweight and cerebral microbleeds. *J Neurol*. 2012; 259(12): 2707–2713, doi: [10.1007/s00415-012-6574-7](https://doi.org/10.1007/s00415-012-6574-7), indexed in Pubmed: [22711162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22711162/).
 29. Hayashi R, Iso H, Cui R, et al. JACC Study Group, JACC Study Group, JACC Study Group. Body mass index and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC study. *Stroke*. 2005; 36(7): 1377–1382, doi: [10.1161/01.STR.0000169925.57251.4e](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000169925.57251.4e), indexed in Pubmed: [15920029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15920029/).
 30. Song YM, Sung J, Davey Smith G, et al. Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective study in Korean men. *Stroke*. 2004; 35(4): 831–836, doi: [10.1161/01.STR.0000119386.22691.1C](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000119386.22691.1C), indexed in Pubmed: [15001798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15001798/).
 31. Biffi A, Cortellini L, Nearnberg CM, et al. Body mass index and etiology of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2011; 42(9): 2526–2530, doi: [10.1161/STROKEAHA.111.617225](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.617225), indexed in Pubmed: [21778442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21778442/).
 32. Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, et al. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke*. 1982; 13(1): 62–73, doi: [10.1161/01.str.13.1.62](https://doi.org/10.1161/01.str.13.1.62), indexed in Pubmed: [7064181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7064181/).
 33. Konishi M, Iso H, Komachi Y, et al. Associations of serum total cholesterol, different types of stroke, and stenosis distribution of cerebral arteries. The Akita Pathology Study. *Stroke*. 1993; 24(7): 954–964, doi: [10.1161/01.str.24.7.954](https://doi.org/10.1161/01.str.24.7.954), indexed in Pubmed: [8322395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8322395/).
 34. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*. 1989; 320(14): 904–910, doi: [10.1056/NEJM198904063201405](https://doi.org/10.1056/NEJM198904063201405), indexed in Pubmed: [2619783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2619783/).
 35. Wu Y, Chen T. An up-to-date review on cerebral microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016; 25(6): 1301–1306, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.005), indexed in Pubmed: [27085816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27085816/).
 36. Igase M, Kohara K, Igase K, et al. Deep cerebral microbleeds are negatively associated with HDL-C in elderly first-time ischemic stroke patients. *J Neurol Sci*. 2013; 325(1–2): 137–141, doi: [10.1016/j.jns.2012.12.022](https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.12.022), indexed in Pubmed: [23312851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23312851/).
 37. Amarenco P, Goldstein LB, Callahan A, et al. SPARCL Investigators. Baseline blood pressure, low- and high-density lipoproteins, and triglycerides and the risk of vascular events in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Atherosclerosis*. 2009; 204(2): 515–520, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.008](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.008), indexed in Pubmed: [18962621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18962621/).
 38. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006; 355(6): 549–559, doi: [10.1056/NEJMoa061894](https://doi.org/10.1056/NEJMoa061894), indexed in Pubmed: [16899775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16899775/).
 39. Haussen DC, Henninger N, Kumar S, et al. Statin use and microbleeds in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012; 43(10): 2677–2681, doi: [10.1161/STROKEAHA.112.657486](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.657486), indexed in Pubmed: [22829545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22829545/).
 40. Mendel TA. Sporadyczna mózgowia angiopatia amyloidowa — patofizjologia, objawy, diagnostyka i leczenie. *Pol Przegl Neurol*. 2015; 11(4): 163–172.
 41. Lanfranconi S, Markus HS. COL4A1 mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease: a systematic review. *Stroke*. 2010; 41(8): e513–e518, doi: [10.1161/STROKEAHA.110.581918](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.581918), indexed in Pubmed: [20558831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20558831/).
 42. Schuur M, van Swieten JC, Schol-Gelok S, et al. Genetic risk factors for cerebral small-vessel disease in hypertensive patients from a genetically isolated population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82(1): 41–44, doi: [10.1136/jnnp.2009.176362](https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.176362), indexed in Pubmed: [20667857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20667857/).
 43. Akoudad S, Darweesh SKL, Leening MJG, et al. Use of coumarin anticoagulants and cerebral microbleeds in the general population. *Stroke*. 2014; 45(11): 3436–3439, doi: [10.1161/STROKEAHA.114.007112](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007112), indexed in Pubmed: [25316276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25316276/).
 44. Vernooij MW, Haag MDM, van der Lugt A, et al. Use of antithrombotic drugs and the presence of cerebral microbleeds. The Rotterdam Scan Study. *Arch Neurol*. 2009; 66(6): 714–720, doi: [10.1001/archneurol.2009.42](https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.42), indexed in Pubmed: [19364926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19364926/).
 45. Naka H, Nomura E, Kitamura J, et al. Antiplatelet therapy as a risk factor for microbleeds in intracerebral hemorrhage patients: analysis using specific antiplatelet agents. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22(6): 834–840, doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.06.001](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.06.001), indexed in Pubmed: [22784819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22784819/).