

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: [616.831-005.1:616.133.33-
003.821]-073.75(043.2)

GAVRILIUC Pavel

**STUDIU CLINICO-IMAGISTIC AL HEMORAGIILOR
CEREBELOASE ÎN ANGIOPATIA AMILOIDĂ CEREBRALĂ**

NEUROLOGIE CLINICĂ – 321.05

Teză de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU

Teza a fost elaborată în cadrul catedrei de neurologie nr. 2 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Conducător

Groppa Stanislav,
dr. hab. șt. med., prof. univ., academician AȘM

semnătura 

Membrii comisiei de îndrumare:

Lisnic Vitalie,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

semnătura 

Manole Elena,
dr. șt. med., conf. univ.

semnătura 

Andronachi Victor,
dr. șt. med., conf. univ.

semnătura 

Susținerea va avea loc la 18.03.2026, 14:00 în incinta USMF "Nicolae Testemițanu", bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctor, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din _____ (proces-verbal nr. _).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctor:

Lăcusta Victor, dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
din Republica Moldova, **președinte**



Groppa Stanislav, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
academician al AȘM – membru,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
din Republica Moldova, Conducător științific

Lisnic Vitalie, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
din Republica Moldova



Odainic Olesia, dr. șt. med.,
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”,
Republica Moldova

Tuță Sorin, dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de neurologie,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”,
București, România

Autor
Gavriliuc Pavel

semnătura



© Gavriliuc Pavel, 2025

Cuprins

ADNOTARE	6
ANNOTATION.....	7
LISTA TABELELOR	8
LISTA FIGURILOR	9
LISTA ABREVIERILOR.....	10
INTRODUCERE	12
1. ASPECTE ACTUALE ÎN ÎNȚELEGEREA ANGIOPATIEI AMILOIDE CEREBRALE: MECANISME, DIAGNOSTIC ȘI MANIFESTĂRI CLINICE	17
1.1 Rolul cerebelului în apariția demenței la pacienții cu AAC	24
1.2 Diagnosticul angiopatiei amiloide cerebrale	33
1.3 Criteriile Boston versiunea 2.0	38
1.4 Biomarkerii bolilor neurodegenerative și angiopatia amiloidă cerebrală	40
1.5 Rolul explorărilor imagistice în diagnosticul și evaluarea hemoragiilor intracerebrale ..	41
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	46
2.1 Caracteristicile generale ale studiului: lotul de cercetare, etapele și designul cercetării.....	46
2.2 Algoritmul de diagnostic al pacienților suspecți de AAC	48
2.3 Scale internaționale utilizate în evaluarea pacienților	49
2.4 Metode de prelucrare statistică a rezultatelor	51
2.5 Limitările studiului.....	52
3. COMPARAREA PROFILULUI CLINIC ȘI IMAGISTIC LA PACIENȚII CU ANGIOPATIE AMILOIDĂ CEREBRALĂ, ÎN FUNCȚIE DE AFECTAREA CERECELULUI	54
3.2 Rezultatele evaluării factorilor de risc în dezvoltarea microhemoragiilor cerebrale la pacienții din grupurile cercetate	65
4. CONSIDERAȚII ASUPRA REZULTATELOR ȘI COMPARAȚII CU STUDII ANTERIOARE	70
4.1 Prognosticul evoluției tulburărilor clinice-imagistice la pacienții cu AAC	74
4.2 Managementul pacienților cu angiopatie amiloidă și demență	77
4.2.1 Antiagregantele în tratamentul pacienților cu microhemoragiile cerebrale	78
4.2.2 Tromboliza intravenoasă pentru accidentul vascular cerebral ischemic acut și angiopatia amiloidă cerebrală.....	86
4.2.3 Managementul episoadelor neurologice tranzitorii focale la pacienții cu AAC.....	87
4.3 Tratamentul neurochirurgical la pacienții cu AAC	88
4.4 Tratamente de perspectivă în angiopatia amiloidă cerebrală	89
4.5 Algoritmul de investigație a pacientului cu hemoragie intracerebrală	92
4.6 Perspective pentru cercetarea AAC.....	93
CONCLUZII GENERALE.....	96
RECOMANDĂRI PRACTICE	97
BIBLIOGRAFIE	98
Anexa 1. Scala NIHSS	116

Anexa 2. Scala mRS.....	118
Anexa 3. Mini mental state examination (MMSE)	119
Anexa 4. Scala MARS	120
LISTA publicațiilor și PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI științifice.....	121
Declarația privind asumarea răspunderii	125
CURRICULUM VITAE	126

ADNOTARE

Pavel Gavriluc ”*Studiu clinico-imagistic al hemoragiilor cerebeloase în angiopatia amiloidă cerebrală*”. Titlul științific solicitat: Doctor în științe medicale, Chișinău, 2025.

Structura tezei: Teza include introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări, bibliografie (224 titluri), 4 anexe, 92 pagini text, 24 figuri, 4 tabele; rezultatele au generat 9 publicații și 7 prezentări.

Cuvinte-cheie: angiopatie amiloidă, cerebel, microhemoragii, IRM SWI, Fazekas, sideroză, hemoragie lobară, declin cognitiv, biomarkeri imagistici, beta-amiloid.

Scopul: Evaluarea particularităților clinice, imagistice și cognitive la pacienții cu AAC, în funcție de afectarea cerebelului, și integrarea lor într-un model diagnostic-prognostic.

Obiective: (1) Compararea markerilor imagistici între pacienții cu și fără afectare cerebeloasă; (2) Analiza relației dintre afectarea cerebelului și performanța cognitivă; (3) Evaluarea asocierii cu factorii de risc vasculari și tratamentele antitrombotice.

Noutatea științifică: Este realizată prima caracterizare complexă a unui posibil fenotip cerebelos al AAC, într-o cohortă extinsă. Se demonstrează că afectarea cerebeloasă se asociază cu o încărcătură hemoragică globală semnificativ crescută, independent de vârstă și comorbidități. Microhemoragiile cerebeloase sunt propuse ca biomarker imagistic de severitate, cu impact cognitiv distinct. Modelele multivariate arată că numărul de microhemoragii și anticoagulatele prezic independent afectarea cerebelului.

Semnificația teoretică: Lucrarea extinde cadrul conceptual al AAC prin definirea unui subtip infratentorial, consolidând înțelegerea disfuncției microvasculare globale și a legăturii acesteia cu declinul cognitiv.

Valoarea aplicativă: Rezultatele susțin includerea sistematică a markerilor cerebeloși în evaluarea IRM a AAC și contribuie la îmbunătățirea deciziilor privind terapia antitrombotică și managementul prognostic.

Implementare: Concluziile au fost aplicate în colaborare cu Hadassah Medical Center și Tel Aviv Medical Center, optimizând evaluarea pacienților cu microhemoragii multiple, și integrate în programele didactice USMF.

ANNOTATION

Pavel Gavriluc — “*Clinical–Imaging Study of Cerebellar Hemorrhages in Cerebral Amyloid Angiopathy.*” Requested scientific title: Doctor of Medical Sciences, Chişinău, 2025.

Thesis structure: The thesis includes an introduction, 4 chapters, general conclusions, recommendations, bibliography (224 references), 4 appendices, 92 pages of text, 24 figures, and 4 tables. The results generated 9 publications and 7 presentations.

Keywords: cerebral amyloid angiopathy, cerebellum, microhemorrhages, MRI SWI, Fazekas, siderosis, lobar hemorrhage, cognitive decline, imaging biomarkers, beta-amyloid.

Aim: To evaluate the clinical, imaging, and cognitive characteristics of patients with CAA depending on cerebellar involvement, and to integrate these parameters into a diagnostic–prognostic model.

Objectives: (1) To compare imaging markers between patients with and without cerebellar involvement; (2) To analyze the relationship between cerebellar involvement and cognitive performance; (3) To assess associations with vascular risk factors and antithrombotic treatments.

Scientific novelty: This is the first comprehensive characterization of a possible cerebellar phenotype of CAA within a large cohort. The study demonstrates that cerebellar involvement is associated with a significantly higher global hemorrhagic burden, independent of age and comorbidities. Cerebellar microhemorrhages are proposed as an imaging biomarker of disease severity with a distinct cognitive impact. Multivariate models show that the number of microhemorrhages and anticoagulant therapy independently predict cerebellar involvement.

Theoretical significance: The study expands the conceptual framework of CAA by defining an infratentorial subtype, strengthening the understanding of global microvascular dysfunction and its relationship to cognitive decline.

Practical value: The findings support the systematic inclusion of cerebellar markers in MRI assessment of CAA and contribute to improving decision-making regarding antithrombotic therapy and prognostic management.

Implementation: The conclusions were applied in collaboration with Hadassah Medical Center and Tel Aviv Medical Center, optimizing the evaluation of patients with multiple microhemorrhages, and were integrated into the educational programs of USMF.

LISTA TABELELOR

Tabelul 1.1. Caracteristicile principale ale patologiei vaselor mici întâlnite în angiopatia amiloidă și vasculopatia non-amiloidă, pag. 21

Tabelul 1.2. Criteriile modificate Boston, pag. 33

Tabelul 3.1. Scorurile MMSE ale pacienților din studiu, pag. 56

Tabelul 3.2. Analiza multivariată a loturilor de cercetare, pag. 63

LISTA FIGURILOR

- Figura 1.1.** Nucleii cerebeloși (Imagine generată de inteligența artificială), pag. 24
- Figura 2.1.** Algoritmul de selectare a pacienților în studiu, pag. 47
- Figura 2.2.** Algoritmul de diagnostic al pacienților suspecti de AAC, pag. 48
- Figura 3.1** Distribuția pacienților după vârstă în loturile cercetate, pag. 54
- Figura 3.2.** Vârsta medie a pacienților cu și fără hemoragii cerebeloase în loturile cercetate, pag. 54
- Figura 3.3.** Numărul de microhemoragii în loturile cercetate, pag. 55
- Figura 3.4.** Leziunile substanței albe conform scalei Fazekas în loturile cercetate, pag. 55
- Figura 3.5.** Numărul pacienților cu și fără demență din loturile cercetate, pag. 56
- Figura 3.7.** Distribuția scorului MMSE în funcție de afectarea cerebeloasă în loturile cercetate, pag. 57
- Figura 3.6.** Probabilitatea dereglărilor cognitive și numărul de microhemoragii în loturile cercetate, pag. 57
- Figura 3.8.** Relația dintre scorul MMSE și numărul de microhemoragii în loturile cercetate, pag. 58
- Figura 3.9.** Hemoragii intracerebrale anterioare în loturile cercetate, pag. 59
- Figura 3.10.** Prevalența AVC-ului precedent în loturile cercetate, pag. 59
- Figura 3.11.** Utilizarea de aspirină în loturile de cercetare, pag. 60
- Figura 3.12.** Utilizarea de anticoagulate în loturile cercetate, pag. 61
- Figura 3.13.** Utilizarea de anticoagulate orale directe în loturile cercetate, pag. 62
- Figura 3.14.** Scorurile NIHSS la internare în loturile cercetate, pag. 62
- Figura 3.15.** Dizabilitatea neurologică la externare în loturile cercetate, scor mRS, pag. 63
- Figura 3.21.** Prevalența hipertensiunii arteriale în loturile cercetate, pag. 64
- Figura 3.22.** Tratament anti hipertensiv anterior în loturile cercetate, pag. 65
- Figura 3.23.** Prevalența diabetului zaharat în loturile cercetate, pag. 65
- Figura 3.24.** Prevalența dislipidemiei în loturile cercetate, pag. 66
- Figura 3.25.** Prevalența fumatului în loturile cercetate, pag. 67
- Figura 3.26.** Istoric familial de hemoragie intracerebrală, pag. 67

LISTA ABREVIERILOR

AAC - Angiopatie amiloidă cerebrală

AMPA - α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (acidul α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic)

APOE – *Apolipoproteina E*

APP - proteinei precursor de amiloid

AVC - Accident vascular cerebral

A β – amiloid beta

BA – Boala Alzheimer

BHE – braiera hemotoencefalică

CBV - *Cerebral blood volume* (volumul sângelui cerebral)

CHARTS – Cerebral Haemorrhage Anatomical Rating Instrument (Instrument de evaluare anatomică a hemoragiei cerebrale)

CI – confidence interval (interval de încredere)

CT – computed tomography (tomografie computerizată)

CTA – computed tomography angiography (angiografie prin tomografie computerizată)

CTP – Computed tomography perfusion (perfuzie prin tomografie computerizată)

DAVF - fistulelor arteriovenoase durale

DSA – Digital subtraction angiography (angiografie cu subtracție digitală)

FLAIR – Fluid attenuated inversion recovery

HIC – Hemoragie intracerebrală

IRB – Institutional review board

IRM – imagistică prin rezonanță magnetică

LCR – lichid cefalo-rahidian

MARS – Microbleed anatomical rating scale (Scala de evaluare anatomică a microhemoragiilor)

MAV – malformație arterio-venoasă

MHC – microhemoragii cerebrale

MMSE – mini mental state examination

mRS – modified Rankin Scale (scala Rankin modificată)

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale (Scala de evaluare a accidentului vascular cerebral a Institutului Național de Sănătate)

NMDA - N-metil-D-aspartat

LTD – Long term depression (depresie pe termen lung)

LTP – Long term potentiation (potențare pe termen lung)

PET – positron emission tomography (tomografia cu emisie de pozitroni)

SWI – susceptibility weighted imaging

INTRODUCERE

Hemoragia intracerebrală este a doua cea mai frecventă formă de accident vascular cerebral, după accidentul vascular cerebral ischemic. Cauze frecvente ale hemoragiilor intracerebrale spontane sunt hipertensiunea arterială, angiopatia amiloidă, hemoragiile anevrismale și cele din malformațiile vasculare (1).

Hemoragiile intracerebrale non-traumatice reprezintă de la 9 la 27% din totalul de accidente vasculare cerebrale la nivel mondial (2,3). Per total, incidența hemoragiilor intracerebrale variază de la 12 la 31 cazuri per 100.000 pacienți (4–6). Incidența hemoragiilor intracerebrale crește odată cu înaintarea în vârstă, dublându-se cu fiecare 10 ani după vârsta de 35 de ani (7).

Mortalitatea la 30 de zile după hemoragii intracerebrale variază de la 35 la 52% (8–11). Jumătate dintre deces au loc în primele 2 zile de la debut (8).

În pofida lipsei unei conduite unanim acceptate de tratament pentru hemoragiile intracerebrale, rata mortalității a scăzut în ultimele decenii, posibil datorită tratamentului de suport avansat și a unui control mai bun al factorilor de risc și prevenției secundare (12,13). Reducerea mortalității este, însă, contracarată de creșterea numărului de supraviețuitori cu deficit neurologic (14).

Factorii de risc majori pentru hemoragia intracerebrală rămân a fi hipertensiunea arterială, angiopatia amiloidă cerebrală, vârsta înaintată, și utilizarea medicamentelor anticoagulante.

Angiopatia amiloidă cerebrală (AAC), patologie caracterizată prin depozite de peptid amiloid-beta în vasele de calibru mic și mijlociu ale creierului și leptomeningelui, reprezintă în mod obișnuit cauza hemoragiilor primare lobare intracerebrale. Poate apărea sporadic, uneori în asociere cu boala Alzheimer (BA) sau în cadrul unui sindrom familial (15) (16,17). Deși angiopatia amiloidă cerebrală poate mima parțial manifestările clinice ale bolii Alzheimer, angiopatia amiloidă este o formă de demență vasculară, iar BA este o demență neurodegenerativă non-vasculară (18). Aceste două boli, clinic distincte, au mai multe trăsături comune patofiziologice și patologice, inclusiv prin depozitarea de amiloid-beta ($A\beta$). Având în vedere că bolile neurodegenerative posedă caracteristici ale patologiei cerebrovasculare ce implică perturbarea barierei hematoencefalice, iar bolile cerebrovasculare au aspecte proprii neurodegenerării, cum ar fi pierderea neuronală și demielinizarea (19), pare să existe o verigă comună dintre bolile neurodegenerative și cele cerebrovasculare care necesită a fi elucidate și documentate (20) (21).

Angiopatia amiloidă cerebrală este o problemă în ascensiune pe măsură ce populația îmbătrânește, iar prevalența AAC crește odată cu vârsta și este observată la peste jumătate din persoanele vârstnice (22). Angiopatia amiloidă cerebrală se caracterizează prin depunerea progresivă a $A\beta$ în pereții vaselor corticale și leptomeningeale. Alte caracteristici ale AAC includ

hemoragia intracerebrală și demența progresivă, observate în special la persoanele vârstnice (23) (24). Angiopatia amiloidă cerebrală este responsabilă de la 15% până la 20% din cazurile de accident vascular cerebral hemoragic la vârstnici (25) și la autopsie la 80% la 90% dintre pacienții cu BA (24), o altă boală a îmbătrânirii. Din păcate, deși prevalența AAC este ridicată la vârstnici, nu există terapii sau remedii care să modifice evoluția bolii. Înțelegerea mecanismelor care stau la baza patologiei și progresiei bolii rămâne crucială, deoarece prevalența bolilor legate de vârstă continuă să crească, invalidizând considerabil populația de pe glob.

Cel mai important factor de risc asociat cu AAC este vârsta înaintată, care include atât factori de risc genetici, cât și non-genetici. Multe dintre genele asociate cu AAC sunt legate de patogeneza BA și reprezintă proteine sau *chaperoni* (grupă de proteine ce asistă pliarea proteinelor în celulă în condiții fiziologice și de stres și au capacitatea de a recunoaște și lega proteinele non-naturale, prevenind astfel agregarea nespecifică) asociați amiloidului care duc la creșterea producției de amiloid beta și la depunerea vasculară a amiloidului. Factorii de risc non-genetici includ hipertensiunea arterială, traumatismele cranio-cerebrale, tromboliza sistemică, utilizarea de anticoagulante și antiplachetare și terapiile anti-amiloide în tratamentul BA (23,24,26).

Hemoragia intracerebrală (HIC) lobară primară este semnul clinic distinctiv al angiopatiei amiloide cerebrale (27). Cu toate acestea, tabloul clinic poate fi variabil, iar unii pacienți se pot prezenta doar cu un declin cognitiv subacut, deficite neurologice focale, cefalee sau crize epileptice (23).

Neuroimagistica este componenta principală în diagnosticul și monitorizarea angiopatiei amiloide cerebrale. Investigațiile de localizare topografică a leziunilor hemoragice includ imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), tomografia computerizată (CT), și tomografia cu emisie de pozitroni cu trăsători pentru amiloid (PET) (28–32).

Utilizarea pe scară largă a secvențelor IRM T2* ponderate în ultimii 15 ani, a condus la detectarea crescândă a microhemoragiilor cerebrale (MHC): leziuni mici, bine delimitate, hipointense, care nu pot fi observate la IRM convențional (33). Studiile histopatologice arată că microhemoragiile cerebrale corespund acumulărilor focale de hemosiderină adiacent vaselor mici afectate de angiopatie hipertensivă sau de angiopatie amiloidă cerebrală (34) (35).

Criteriile Boston pentru diagnosticarea angiopatiei amiloide au fost introduse în 1995, și folosesc markeri imagistici și morfopatologici pentru diagnostic (36). Deși acesta este instrumentul cel mai frecvent utilizat pentru diagnostic, un diagnostic definitiv poate fi făcut doar la autopsie și, prin urmare, aceasta este o limitare majoră a acestor criterii de diagnostic.

Afectarea cerebelului în angiopatia amiloidă cerebrală este un subiect controversat și totodată opacizat-descalificat. Hemoragiile cerebeloase spontane sunt, de obicei, asociate cu modificări secundare ale hipertensiunii arteriale (37). Totuși, se presupune, că un subgrup de

hemoragii, localizate în cerebel, izolate sau combinate cu hemoragii supratentoriale, sunt asociate cu depozitarea de amiloid. Un studiu recent a determinat, că, analogic hemoragiilor supratentoriale, localizarea hematoamelor în cortexul cerebelului este cauzată de angiopatia amiloidă (~16%), iar localizarea profundă este caracteristică pentru hemoragiile hipertensive (38).

Noutatea științifică constă în abordarea originală și aprofundată a implicării cerebeloase în cadrul angiopatiei amiloide cerebrale (AAC), o temă puțin explorată în literatura de specialitate, în care accentul este pus aproape exclusiv pe afectarea cortico-subcorticală supratentorială. Studiul propune o analiză comparativă clinico-imagistică între pacienții cu AAC cu și fără afectare cerebeloasă, evidențiind relevanța topografică a hemoragiilor cerebeloase ca potențial marker pentru mecanismul etiopatogenic al bolii (amiloid versus hipertensiv).

În același timp, cercetarea încearcă să integreze conceptul de sindrom cognitiv cerebelos în spectrul manifestărilor cognitive asociate AAC, sugerând că afectarea cerebeloasă poate influența procesarea cognitivă. Această perspectivă susține extinderea criteriilor de diagnostic imagistic (Boston 2.0) pentru a include localizarea cerebeloasă superficială a hemoragiilor ca element cu valoare predictivă în diagnosticarea AAC.

Depistarea pacienților cu angiopatie amiloidă cerebrală și afectarea cerebelului poate avea un impact crucial asupra deciziilor de tratament, iar determinarea localizării topografice a hematoamelor cerebeloase poate ajuta semnificativ la identificarea pacienților ce suferă de angiopatie amiloidă cerebrală, în așa mod instituind măsuri terapeutice și de profilaxie eficiente.

Scopul cercetării: studierea manifestărilor clinico-imagistice, funcțiilor cognitive și strategiilor de diagnostic și management clinic la pacienții cu angiopatie amiloidă cerebrală (AAC) în funcție de prezența/absența afectării cerebeloase.

Obiective:

- Identificarea diferențelor între pacienții cu AAC cu și fără afectare cerebeloasă, din punct de vedere imagistic și clinic, în vederea îmbunătățirii diagnosticului diferențial.
- Investigarea relației dintre afectarea cerebeloasă și statutul cognitiv al pacienților, utilizând scoruri standardizate (precum MMSE), pentru a evidenția posibilele consecințe funcționale.
- Analiza implicațiilor pe care le are afectarea cerebeloasă în aplicarea criteriilor Boston revizuite și în stabilirea conduitei clinice, incluzând monitorizarea imagistică și ajustarea tratamentului.

Metodologia studiului a inclus investigarea pacienților diagnosticați cu hemoragii cerebrale spontane, identificați la computer tomografia inițială, printr-o analiză de tip cohortă retrospectivă și prospectivă desfășurată între 2009 și 2019.

Pacienții au fost selectați din baza de date clinică a două centre universitare: Hadassah Medical Center din Ierusalim și Tel Aviv Medical Center din Tel Aviv, Israel. Evaluarea imagistică a inclus examinarea prin rezonanță magnetică nucleară (IRM) cerebrală 1.5T, utilizând secvențe susceptibile (SWI – Susceptibility Weighted Imaging) în vederea identificării microhemoragiilor. Diagnosticul de angiopatie amiloidă cerebrală (AAC) a fost stabilit conform criteriilor modificate de la Boston.

Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 60 din 21.05.2018), precum și de Institutional Review Board (IRB) al Hadassah-Hebrew University Medical Center (aviz HMO 1.0 20-0437-20 din 10.06.2020).

Evaluarea severității deficitului neurologic în cazul hemoragiilor simptomatice a fost realizată utilizând scala *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) (Anexa 1), iar gradul de dizabilitate funcțională a fost cuantificat prin *Modified Rankin Scale* (mRS) (Anexa 2). Statutul cognitiv al pacienților a fost testat cu ajutorul scalei *Mini Mental State Examination* (MMSE) (Anexa 3).

Rezultatele scontate vizează identificarea caracteristicilor imagistice și clinice ale pacienților cu AAC, corelarea acestora cu severitatea manifestărilor neurologice și definirea unor profiluri clinico-radiologice care ar putea contribui la optimizarea diagnosticului și tratamentului.

Studiul nostru prezintă o serie de limitări metodologice ce trebuie avute în vedere în interpretarea rezultatelor. În primul rând, designul observațional, mixt retrospectiv–prospectiv, bazat pe pacienți recrutați din două centre universitare, presupune un potențial bias de selecție și de centru, reflectând posibile diferențe în practica clinică și în criteriile de includere. De asemenea, investigația imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) a fost efectuată la discreția medicului curant și doar la un subset de 189 de pacienți, în intervalul de 5–10 zile după episodul hemoragic, ceea ce introduce un posibil bias de indicație, un efect de „supraviețuire” (survivor bias) și o heterogenitate temporală a datelor.

Un alt aspect limitativ este reprezentat de definirea etiologiei exclusiv pe baza criteriilor Boston modificate v1.5, fără confirmare histopatologică, ceea ce poate genera erori de clasificare,

în special în cazurile cu etiologie mixtă. Criteriile de includere, care au presupus vârsta ≥ 55 de ani, disponibilitatea unei IRM și prezența microhemoragiilor corticale, restrâng aplicabilitatea rezultatelor doar la pacienții tipici cu angiopatie amiloidă cerebrală, limitând generalizarea la cazurile atipice sau la populațiile mai tinere.

În plus, evaluarea funcției cognitive s-a bazat exclusiv pe testul Mini-Mental State Examination (MMSE), un instrument de screening global, cu sensibilitate redusă pentru detectarea deficitelor executive, atenționale și de procesare vizual-spațială. Prin urmare, gradul real al afectării cognitive ar putea fi subestimat, mai ales în subgrupul pacienților cu afectare cerebeloasă, unde disfuncțiile executive pot fi mai proeminente.

În ansamblu, aceste limitări metodologice nu invalidează rezultatele obținute, dar impun prudență în extrapolarea concluziilor și susțin necesitatea unor studii prospective, multicentrice, cu evaluare imagistică și cognitivă standardizată.

Cuvinte-cheie: angiopatie, amiloid-beta, cerebral, hemoragie, neuroimagistică, microhemoragii, cerebel, deficit cognitiv, AVC, lobar.

1. ASPECTE ACTUALE ÎN ÎNȚELEGEREA ANGIOPATIEI AMILOIDE CEREBRALE: MECANISME, DIAGNOSTIC ȘI MANIFESTĂRI CLINICE

Depunerea de beta-amiloid în vasele cerebrale și leptomeningeale, cunoscută și sub denumirea de angiopatie amiloidă cerebrală (AAC), este frecventă la vârstnici fiind o cauză majoră a hemoragiei intracerebrale spontane la pacienții normotensivi. De asemenea, maladia are o contribuție importantă la declinul cognitiv al pacienților, mai ales fiind răspândită la persoanele în vârstă (15,39). În trecut se stipula că AAC este o patologie a creierului îmbătrânit care însoțește frecvent boala Alzheimer, iar această ipoteză a persistat mult timp (40–43). Angiopatia amiloidă cerebrală este clinic distinctă de boala Alzheimer, în pofida faptului că cele două afecțiuni au mecanisme moleculare practic similare. Angiopatia amiloidă poate reprezenta un cap de pod în legătura dintre patologia cerebrovasculară și bolile neurodegenerative ale sistemului nervos central (13).

Angiopatia amiloidă cerebrală a fost descrisă pentru prima dată ca nozologie în 1938 de W. Scholz (44). În 1954, Stefanos Pantelakis de la Clinica Universitară de Psihiatrie din Bel-Air, Elveția, a evidențiat AAC drept entitate nozologică separată și a emis ipoteza că vasele cerebrale pot fi locul de acumulare a amiloidului în creier fără nicio legătură cu amiloidoza sistemică. El a descris distribuția topografică a procesului patologic în regiunile posterioare ale creierului, în special în lobii occipitali, în varianta de normalitate vaselor substanței albe periventriculare. El a remarcat, de asemenea, implicarea preferențială a vaselor la nivelul arteriolelor și capilarelor mici ale leptomeningelor și cortexului cerebral, fără atingerea neapărată a parenchimului adiacent. În plus, s-a pus în discuție legătura dintre vârsta înaintată și demență, precum și absența unor legături dintre afecțiune și hipertensiunea arterială și ateroscleroză (45,46).

În ultimele decenii, cercetătorii au realizat progrese semnificative în înțelegerea mecanismelor fiziopatologice ale manifestărilor clinice și manifestărilor imagistice asociate cu AAC. Termenul angiopatie amiloidă cerebrală se referă la o anumită caracteristică patologică cerebrovasculară, precum și la un sindrom clinic care are un set de criterii de diagnostic clinice și imagistice cunoscute sub denumirea „*criteriile Boston*”, care oferă oportunități practice de diagnosticare a patologiei *in vivo* (47,48).

Dezvoltarea și progresia AAC la pacient reprezintă rezultatul unui proces degenerativ cronic. În timpul acestui proces, celulele musculare netede din tunica medie a arteriolelor parenchimatoase mor treptat și, în același timp, se acumulează un material hialin eozinofil care este alcătuit în principal din *amiloid beta-40*. Acest fenomen contrastează clar cu plăcile de amiloid caracteristice bolii Alzheimer, în care plăcile sunt alcătuite din *amiloid beta-42* (49). Modificările vasculare secundare, în cadrul bolii Alzheimer, cât și în angiopatia amiloidă, se pot instala în vasele de sânge care au fost deteriorate de beta-amiloid. Aceste modificări pot include necroza fibrinoidă,

pierderea celulelor musculare netede, formarea de microanevrisme, cauzate de divizarea concentrică a straturilor peretelui vascular, și depunerea de produse de degradare a sângelui perivascular (50). Angiopatia amiloidă cerebrală predominant capilară este un alt subtip particular de AAC (49). AAC este împărțită în două tipuri patologice pe baza acestor tipuri diferite de leziuni: AAC numit tip 1, care se caracterizează prin depunerea de amiloid în capilarele corticale (cu sau fără implicarea altor vase) și AAC tip 2, în care se acumulează depozite de amiloid în vasele leptomeningeale și corticale, dar nu și în capilare. Ambele tipuri patologice de AAC sunt cunoscute ca angiopatie amiloidă cerebrală (49).

Depozitele de amiloid ce se găsesc de obicei la nivelul adventiției, se observă și în vasele din spațiul subarahnoidian în cadrul angiopatiei amiloide cerebrale. Aceste depozite afectează pereții arteriolelor mari prin formarea de aglomerări de dimensiuni crescute, dispuse în spirală, ceea ce sugerează că ele ar putea fi rezultat din agregatele de beta-amiloid din cauza dereglării drenajului perivascular (51). Distribuția modificărilor patologice în cadrul AAC este neuniformă, ceea ce contribuie și la eterogenitatea clinico-imagistică a bolii (52). Acest lucru se datorează și faptului că distribuția vaselor afectate în mod clar de AAC poate fi adiacentă altor segmente de vase cu depunere ușoară sau chiar absentă de beta-amiloid (49,53).

Spre deosebire de AAC, care este relativ ușor de definit la un pacient concret, celălalt subtip de boală a vaselor mici rămâne mai puțin clar, atât din punct de vedere al diagnosticului, cât și la nivel molecular, și este descris drept „arteriopatie hipertensivă” (54). Termenul empiric umbrelă de „arteriopatie hipertensivă” înglobează un spectru de patologii *non-amiloide* ale vaselor mici, asociate adesea cu vârsta înaintată, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și alți factori de risc vascular metabolici comuni (54).

Arteriopatia hipertensivă se caracterizează prin îngroșarea colagenoasă a peretelui vascular cu îngustarea lumenului și pierderea progresivă a mușchilor netezi din tunica medie, și, uneori, prin exsudarea fibrinei și a altor proteine serice în spațiul perivascular sau prin depunerea sistemică intra-murală a lipidelor (54). Diferite subtipuri patologice includ arterioscleroza, necroza fibrinoidă și lipohialinoza (54), (55).

Cu toate că până la momentul actual oamenii de știință nu au un concept comun referitor la patologia vaselor mici, necesitatea de a face o distincție clară între AAC și microangiopatia non-amiloidă cerebrală sporadică este una esențială (54,56,57). În primul rând, cele două procese patologice se regăsesc predominant în vasele mici din zonele topografic cerebrale diferite. Spre deosebire de AAC, care afectează în mod clasic arterele mici și arteriolele din cortexul cerebral și leptomeninge, microangiopatia non-amiloidă afectează predominant arterele mici perforante la nivelul nucleilor bazali cerebrali și substanței albe profunde a creierului (54), (55). De asemenea, microangiopatia non-amiloidă este frecvent asociată cu microhemoragii cerebrale și hematoame

spontane în regiunile profunde ale creierului cum sunt ganglionii bazali, talamusul și trunchiul cerebral, în timp ce AAC se caracterizează prin microhemoragii cerebrale și hematoame spontane localizate lobar (cortical-subcortical), precum și sideroză corticală superficială (28,32,58,59). Cele două variante ale bolii vaselor mici au o evoluție naturală diferită și un risc de hemoragie recurentă diferit: hemoragiile lobare asociate cu AAC prezintă un risc semnificativ mai mare de recurență comparativ cu hematoamele profunde din cauza microangiopatiei non-amiloide (60–63). Acest lucru este deosebit de relevant pentru deciziile de tratament, în special când se instituie terapia antitrombotică la pacienți cu boli ale vaselor mici.

Din punct de vedere epidemiologic, AAC este frecventă la vârstnici, iar vârstă, la rândul său, este cel mai puternic factor de risc cunoscut pentru angiopatia amiloidă cerebrală sporadică (52). Studiile populaționale, în cadrul cărora s-a efectuat autopsia, indică o prevalență a AAC de 20-40% la persoanele fără demență și 50-60% la persoanele vârstnice diagnosticate cu demență (64). Pentru AAC severă, caracterizată printr-un număr mare de microinfarcte și microhemoragii cerebrale, prevalența în grupurile de vârstnici demenți și non-demenți se estimează la 30-40% și, respectiv, 7-24% (64).

Prezentările clinice ale angiopatiei amiloide cerebrale includ hemoragia intracerebrală lobară spontană, deficitul cognitiv, caracterizat prin scăderea vitezei de percepție, dereglări ale memoriei episodice și ale celei semantice, și demența post-hemoragică, sau în absența unei hemoragii de proporții, precum și episoade neurologice focale tranzitorii asociate deseori cu o hemoragie subarahnoidiană convexitală sau cu sideroza corticală superficială. Frecvența diferitelor prezentări clinice ale AAC este o sarcină greu de evaluat, deoarece depinde în mare măsură de suspiciunea clinică și examinarea secvențelor IRM potrivite pentru diagnostic, inclusiv secvențele sensibile la sânge. Trăsăturile neuroimagistice caracteristice ale bolii la IRM includ microhemoragiile cerebrale localizate strict lobar, sideroza corticală superficială, hiperintensitățile substanței albe, microinfarctele corticale și spațiile perivascularare lărgite (39).

Deficitul cognitiv în AAC a fost raportat pentru prima dată cu peste două decenii în urmă (65). Cu toate acestea, aprecierea impactului independent al AAC asupra cogniției este dificilă din cauza asocierii cu boala Alzheimer și cu alte patologii legate de vârstă (de exemplu, microangiopatia non-amiloidă sporadică). Studiile recente efectuate sugerează o asociere dintre angiopatia amiloidă cerebrală de la moderată până la severă și viteza de procesare mai mică precum și o afectare a memoriei episodice la persoanele în vârstă (66). În aceste cohorte de pacienți, AAC este constatată frecvent și pare să contribuie independent la nivelul deficitului cognitiv dincolo de boala Alzheimer sau alte patologii însoțitoare (67). Într-o cohortă, pacienții diagnosticați cu AAC nu numai că au avut un risc crescut de demență, ci și o rată mai rapidă de declin atât în cogniția

globală, cât și în cea specifică domeniului de activitate, mai ales care se bazează pe viteza de procesare mintală și funcțiile executive ale creierului (67).

Pacienții cu AAC fără demență documentată, care au fost internați în spital și evaluați din motivul unui accident vascular cerebral sau simptome asemănătoare accidentului vascular cerebral creează impresia că prezintă un risc ridicat de dezvoltare a demenței (11). În același studiu, istoricul de hemoragie intracerebrală legată de AAC nu a fost asociat cu gradul de deficit cognitiv, iar lucrările anterioare au sugerat că declinul cognitiv în AAC poate preceda hemoragiile simptomatice, indicând astfel că declinul cognitiv legat de AAC poate apărea independent de hemoragia intracerebrală simptomatică (60,68,69). Într-un alt studiu, pacienții cu AAC fără demență, evaluați pentru accident vascular cerebral au arătat performanțe semnificativ mai slabe la aproape toate testele neurocognitive standard, comparativ cu grupul de persoane sănătoase de vârstă și nivel de educație similar (70). În studiul citat, deficitul cognitiv era prezent în mod clar, chiar dacă majoritatea pacienților nu erau cunoscuți cu dereglări cognitive anterioare (70). În analizele relației dintre deficitul cognitiv și markerii imagistici, volumul total scăzut al creierului a fost asociat cu o viteză de procesare mintală mai mică și o funcție executivă redusă, iar volumul hiperintensităților substanței albe corela cu gradul de disfuncție executivă la pacienții cu AAC (70). În pofida observațiilor clinice de afectare cognitivă în AAC, frecvența, severitatea și profilul cognitiv specific pacienților cu AAC încă nu sunt pe deplin înțelese (71).

Datele actuale sugerează că afectarea cognitivă ușoară și demența sunt foarte răspândite la pacienții cu AAC diagnosticați clinic (66,72–74). Profilul cognitiv general al acestor pacienți prezintă o disfuncție executivă, cu o viteză de procesare mintală redusă, iar memoria episodică este relativ păstrată, ceea ce este asemănător cu deficitul cognitiv observat în suferința pacienților cu o dereglare vasculară clasică mai accentuată, decât în boala Alzheimer. Dereglările cognitive și demența în AAC reprezintă probabil rezultatul leziunilor cerebrale mici după cum sunt microhemoragiile lobare, microinfarctele cerebrale, precum și distribuția lor spațială (11). De asemenea, a fost examinată importanța conectivității structurale, astfel rețelele neuronale din AAC au fost folosite drept instrument de măsură a patologiei vaselor mici, iar studiul respectiv a arătat că eficiența mai mică a rețelei neuronale este independent legată de performanțele mai slabe la testele de viteză de procesare mintală și a funcție executive (75).

Tabloul clinic caracteristic al angiopatiei amiloide cerebrale este cel mai adesea manifestat prin hemoragii intracerebrale spontane, simptomatice, afectând preferențial regiunile cortico-subcorticale (lobare), în special lobii occipitali și porțiunile posterioare ale lobilor temporali (76). Hemoragiile repetate multiple legate de AAC pot apărea la pacienți în decurs de luni sau ani, cu o rată de recurență de aproximativ 10% pe an, ceea ce ar putea duce la un declin neurologic progresiv (23). Angiopatia amiloidă cerebrală poate fi, de asemenea, un factor de risc important sau o cauză

a hemoragiilor intracerebrale legată de utilizarea anticoagulării orale (*coumadina* sau anticoagulantele orale directe), și de transformarea hemoragică legată de tromboliza intravenoasă în accidentul vascular cerebral ischemic acut (77,78). Astfel, evaluarea riscului hemoragic al unei persoane în timp și prevenirea viitoarelor hemoragii intracerebrale este o componentă cheie în managementul pacienților cu AAC. Mai mult decât atât, în cazul hemoragiilor lobare, alți biomarkeri caracteristici ai AAC depistați la IRM cerebral includ microhemoragiile strict lobare, sideroza corticală superficială, hiperintensitățile substanței albe (mai ales în regiunile posterioare), spațiile perivascularare în substanța albă cerebrală vizibile la examenul prin IRM, și microinfarctele corticale (79). Acești markeri neuroimagingistici reflectă, probabil, aspectele legate distincte ale fiziopatologiei AAC (80).

Un progres important în domeniul abordat a fost publicarea recentă a standardelor internaționale propuse pentru descrierea și raportarea leziunilor vaselor cerebrale mici (81). Microhemoragiile multiple, localizate strict lobar, detectate la IRM T2 * / SWI sunt acceptate în calitate de biomarkerii distinctivi pentru angiopatia amiloidă cerebrală și pot fi folosite pentru diagnosticarea AAC în cadrul criteriilor Boston și pentru a evalua evoluția în timp și spațiu a bolii (47,82,83). Microhemoragiile cerebrale lobare în cadrul criteriilor propuse par să aibă o valoare predictivă pozitivă ridicată pentru AAC chiar și la persoanele fără macro hemoragii intracerebrale, cu o specificitate mai mare de 90% și valoare predictivă pozitivă mai mare de 87% (84). Acest lucru ar avea o relevanță clinică deosebită, deoarece, în prezent, AAC este ”recunoscută” din ce în ce mai mult fără macrohemoragii. Cu toate acestea, detectarea microhemoragiilor cerebrale în diferite situații clinice și imagistice pot ridica dileme referitoare la mecanismele patofiziologice și modul în care acestea ar putea determina deciziile de tratament, în special în ceea ce privește medicamentele antiplachetare și anticoagulante (33,85). Caracteristicile principale ale patologiei vaselor mici întâlnite în angiopatia amiloidă și vasculopatia non-amiloidă sunt redate în tabelul 1.

Un alt marker neuroimagingistic al AAC este hemoragia acută sau cronică în interiorul sau adiacent sulcurilor corticale, descrisă ca sideroză superficială corticală atunci când este cronică sau sub formă de hemoragie subarahnoidă sulcală atunci când este acută (86). Acestea se datorează, probabil, hemoragiilor repetate în spațiul subarahnoidian din vasele corticale și leptomeningeale afectate de AAC. Sideroza probabil este cea mai relevantă manifestare clinică a bolii, întrucât este un factor declanșator al simptomelor neurologice focale tranzitorii ((48,65,87)) și s-a demonstrat că prezintă un factor de risc pentru o hemoragie lobară simptomatică (47,80) cu implicații importante pentru managementul clinic al AAC, cum ar fi controlul strict al tensiunii arteriale ((37,88,89) și evitarea tratamentului antitrombotic, cu excepția cazurilor în care reprezintă o indicație absolută (16,90)), poate fi un factor de risc independent pentru pacienții cu demență după o hemoragie intracerebrală simptomatică (91).

Tabelul 1.1. Caracteristicile principale ale patologiei vaselor mici întâlnite în angiopatia amiloidă și vasculopatia non-amiloidă (79,92,93).

Caracteristici	Angiopatia amiloidă cerebrală	Arteriopatie hipertensivă (non-amiloidă)
Modificările patofiziologice ale vaselor mici	Depunerea amiloidului beta în vasele corticale și leptomeningeale	O varietate de caracteristici diverse (arterioscleroză, necroză fibrinoidă, lipohialinoză etc).
Factori de risc	Vârsta, <i>APOE e4</i> și <i>e2</i> .	Vârsta, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, fumatul.
Sindroame clinice asociate		
Hemoragie intracerebrală	Localizare lobară, cerebeloasă Risc mare de recurență, 7-12% pe an	Localizare profundă: ganglionii cerebrali bazali, tuberculul optic, trunchiul cerebral, cerebelul, uneori - lobar.
Ictus ischemic	De obicei nu este asociat cu lacune preexistente	Sindroame lacunare preexistente
Alte sindroame clinice	Episoade de deficit neurologic tranzitorii. Dereglări cognitive, demență.	Deficit cognitiv de tip vascular, demență vasculară.
Markeri IRM al patologiei vaselor mici		
Microhemoragii	Strict lobare	Predominant profunde, cu sau fără localizare lobară
Sideroza corticală superficială	Des întâlnită, aprox. 40% din pacienți cu manifestări clinice de AAC	Rar întâlnită, <5% în hemoragiile profunde
Spații perivasculare vizibile la examen IRM	<i>Centrum semiovale</i>	Ganglionii cerebrali bazali
Hiperintensități ale substanței albe	Localizate predominant posterior, manifestate prin pete sau pete confluențe ale substanței albe	Localizate periventricular, ganglionii cerebrali bazali

Lacune	De obicei nu se determină	Des întâlnite, de obicei localizate în regiunea ganglionilor cerebrali bazali și substanța albă
Diagnostic	Criteriile Boston modificate	Nu sunt criterii stabilite, se diagnostichează la pacienții ce nu întrunesc criteriile Boston, în context clinic și modificări imagistice proprii pentru patologia vaselor mici.
Implicații terapeutice	Tratamentul în perioada acută conform sindromului clinic la prezentare. Scopul principal pe termen lung este prevenirea hemoragiilor lobare repetate, prin managementul tensiunii arteriale și evitarea terapiei antitrombotice, cu excepția cazurilor în care există o indicație absolută. Reabilitare cognitivă în afectarea cognitivă ușoară / demență.	Tratament în perioada acută conform sindromului clinic la prezentare. Controlul factorilor de risc vasculari. Reabilitarea cognitivă în afectarea cognitivă vasculară / demență. Terapia anticoagulantă sau antitrombotică nu este contraindicată.

Totuși, afectarea cerebelului în cadrul angiopatiei amilodice cerebrale rămâne incertă (86), iar studiile publicate recent sugerează că afectarea cortexului cerebelos poate fi observată în AAC (94).

Hemoragia intracerebrală cerebelară spontană este, de obicei, asociată în principal cu modificări vasculare secundare hipertensiunii arteriale. Cu toate acestea, un subgrup de hemoragii cerebelare pare să fie legat de depunerea de beta amiloid (37). În hemoragiile cerebeloase, hematumul este, de obicei, localizat în/sau aproape de nucleul dințat, care poate fi denumit drept localizare profundă (33,94). În alt subgrup de cazuri, localizarea hematomului poate fi limitată la cortexul cerebelos și vermis, considerate zone cerebeloase superficiale (94,95). În analogie cu hemoragiile intracerebrale supratentoriale, localizarea hematomului cerebelos, profund sau superficial, ar putea indica mecanismul patofiziologic subiacent (37,96). Din acest motiv, criteriile Boston pot lua în considerare hemoragiile cerebeloase în calitate de argument pentru, sau contra diagnosticului de angiopatie amiloidă cerebrală (36,82). Oricum, dovezi limitate bazate pe

patologie sugerează că localizarea hematomului în cerebel poate ajuta, de asemenea, la identificarea tipului dominant de afectare a vaselor cerebrale mici (37,94). Se consideră că hematomul cerebelos constituit în cea mai mare parte la cortexul lui și la vermis, adică în regiunile cerebeloase superficiale, este rezultatul unei angiopatii amiloide cerebrale (38). În schimb, atunci când hemoragia este mai probabil să fie legată de hipertensiune arterială, hematomul cerebelos este localizat, cu predilecție, în nucleii cerebelului (nucleu dințat și emboliform) și în substanța albă profundă a lui (37).

În conformitate cu aceste constatări, pacienții cu hemoragii spontane, localizate în regiuni cerebeloase superficiale, au mai frecvent microhemoragii lobare corticale supratentoriale la examinarea prin IRM, ceea ce este un marker al angiopatiei amiloide cerebrale (37,94,97). În același timp, pacienții cu hemoragii cerebeloase profund localizate, mai des, suferă de hipertensiune arterială comparativ cu pacienții cu hematoame cerebeloase superficiale (37,98).

Sarcinile studiului nostru cuprind din aceste considerente evaluarea implicării cerebeloase la pacienții cu AAC în conformitate cu criteriile modificate de la Boston și de a caracteriza impactul acesteia asupra manifestărilor clinico-imagistice, funcției cognitive și strategiilor de diagnostic și management clinic.

1.1 Rolul cerebelului în apariția demenței la pacienții cu AAC

Demența cuprinde un grup de tulburări neurodegenerative care se caracterizează prin pierderea progresivă atât a funcției cognitive, cât și a capacității de a efectua activitățile zilnice. Poate fi însoțită de simptome neuropsihiatrice și comportamente provocatoare de diferite tipuri și severitate. Patologia sa de bază este de obicei degenerativă, iar subtipurile de demență includ demența din boala Alzheimer (BA), demența vasculară, demența cu corpi Lewy și demența frontotemporală, precum și alte variante clinico-patofiziologice interdependente. Se poate observa o suprapunere considerabilă în prezentările clinice și patologice ale demenței (99), iar demența din boala Alzheimer și demența vasculară adesea coexistă (100,101). Din aceste motive, există un mare interes în găsirea unor scoruri de *screening* și potențiali predictorii ai demenței.

Afirmațiile fondatorilor neurofiziologiei moderne precum că cerebelul este responsabil de mișcarea voluntară, mersul, controlul posturii, s-au completat cu o multitudine de date noi, odată cu avansarea spectaculoasă achizițiilor neuroștiințelor. S-a dovedit că cerebelul este implicat nemijlocit în procesarea cognitivă și reglarea emoțiilor (102).

Cerebelul a prezentat interes de studiu din cele mai vechi timpuri. Totuși, primele noțiuni care se referă la aranjarea anatomică a lui au apărut abia la începutul secolului al XX-lea. Impedimentul principal în aceste eforturi a fost presupunerea autoritară a unor savanți că structurile cerebeloase distincte funcționează independent (103). Abia în anii 40-50 ai secolului al

XX-lea s-a acceptat clasificarea anatomică-funcțională a cerebelului, principiile căreia sunt valabile și astăzi (103).

Cerebelul cântărește între 120 și 150 de grame, reprezentând o optime din greutatea totală a creierului. El are o suprafață de peste 1000 cm³, din care aproximativ 15-20% se face vizibilă macroscopic. Acest compartiment al creierului include mai mult de jumătate din toți neuronii din sistemul nervos central și joacă un rol semnificativ în arhitectura morfologică a encefalului, reprezentând 10% din masa creierului și 38% din suprafața totală a acestuia (104).

Celulele granulare sunt cel mai frecvent tip de neuron localizat în cortexul cerebelos al homosapiens. Numărul lor total variază de la 10 la 100 de miliarde, ceea ce este mai mare decât numărul total al altor subtipuri de neuroni specializați găsiți în orice altă parte a creierului. Substanța albă este situată imediat sub cortexul cerebelului, fiind mai modest reprezentată în vermis, și mai bine în emisferile lui. Cele patru perechi de nuclei cerebeloși, dințat, emboliform, globos, fastigial, sunt scufundați în substanța albă cerebeloasă (104).

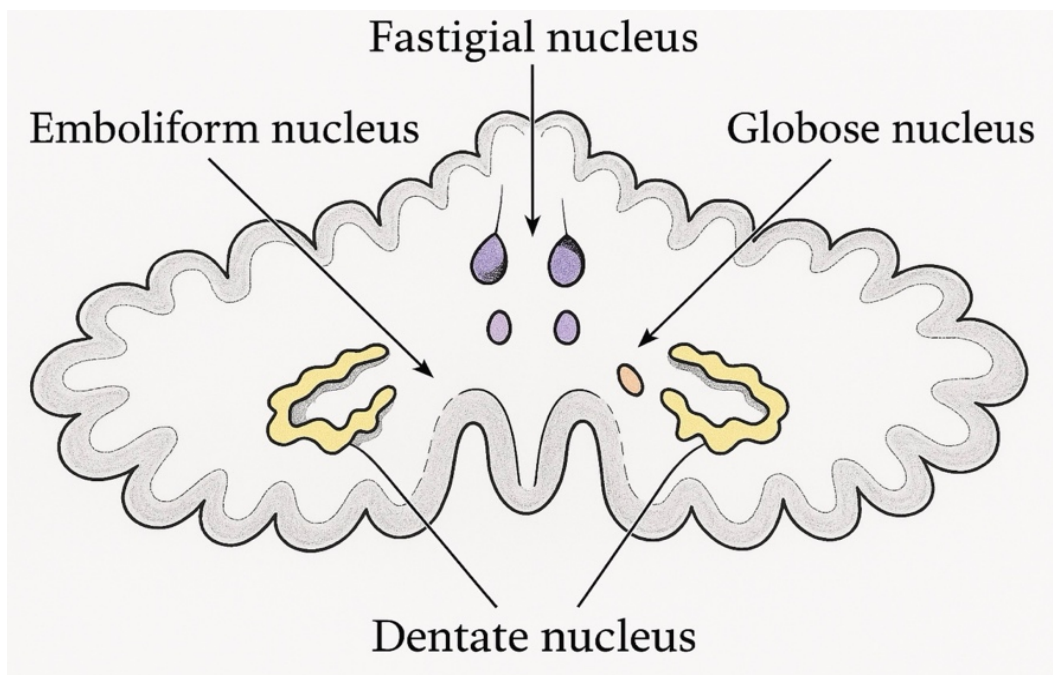


Figura 1.1. Nucleii cerebeloși (Imagine generată de inteligența artificială)

Prezența obstacolelor pe traiectul căilor implicate în consolidarea atenției reprezintă întotdeauna un factor de dezorganizare cognitiv-mintală, în timp ce funcționarea concentrată a funcției psihice reprezintă întotdeauna un element de optimizare a activității cerebrale (105). Pe lângă selecția, organizarea și susținerea schemelor operaționale implicate în procesele mintale interne (atenția intelectuală), atenția este implicată și în detectarea, selecția și organizarea stimulilor recepționați (atenție vizuală, auditivă, tactilă etc.) (105). Această însușire mintală

cerebeloasă este implicată și în selecția și organizarea schemelor motrice și verbal-motrice corespunzătoare precum și în activități și comportamente externe (atenția motrică) (105).

Cortexul cerebral, în special lobii frontali, participă la realizarea atenției deliberate, iar structurile subcorticale și formațiunea reticulară sunt factori cheie ai atenției involuntare. Studii anterioare au arătat că cerebelul joacă un rol crucial în arhitectura structural-funcțională a atenției, care implică în circuit și tuberculul optic cerebral, cortexul prefrontal și parietal, nucleii cerebrali bazali și mezencefalici (105). Expresiile „*dismetria atenției*” și „*ataxia atenției*” au fost, de asemenea, propuse pentru a defini leziunea cerebeloasă față de „*dismetria motorie*” (103). S-a determinat că proiecțiile din nucleul dințat, care este filogenetic mai tânăr, sunt prezente nu numai în cortexul motor primar, ci și în zona prefrontală, zona parietală posterioară a cortexului cerebral și alte regiuni cortico-cerebrale care sunt implicate în funcțiile cognitive, inclusiv în controlul atenției (103,105,106).

Numeroase studii imagistice-funcționale au demonstrat creșterea activității cerebeloase în timpul îndeplinirii sarcinilor pur cognitive, cum ar fi limbajul, memoria de lucru, funcțiile executive și procesarea vizuală spațială (107). Studiile de structură și conectivitate funcțională au legat unele dintre regiunile cerebeloase implicate în aceste procese cognitive de rețelele funcționale superioare cerebeloase (108).

Conceptele de „*dismetrie a gândirii*” și „*sindrom afectiv cognitiv cerebelos*” s-au dezvoltat ca urmare a unor studii clinice care au demonstrat modul în care afectarea acestor zone ar putea influența cogniția (109). Rămâne a le aplica principiile în cercetarea acelorași funcții în AAC cu afectarea cerebelului.

Se crede că rolul cerebelului în cogniție constă în modularea proceselor deja preexistente, dar nu în crearea unor activități *de novo*. Potrivit lui Ito (1993), cerebelul „*servește la prevenirea, detectarea și corectarea erorilor de gândire în același mod în care o face pentru erorile de mișcare*”, iar Snider (1950) consideră că cerebelul este „*cel mai mare modulator al funcției neurologice*”. Heath (1977) a sugerat că cerebelul este un „*pacemaker*” emoțional pentru creier (110).

Astfel, disfuncția cerebeloasă ar cauza deficite specifice care compromit cogniția și starea emoțională, inclusiv disfuncția executivă, cogniția spațială, schimbarea personalității, comportamentul dezinhibat sau inadecvat și dificultăți lingvistice, cum ar fi disprozodia (tulburarea intonației), agramatismul (scriere și vorbire incorectă) și anomia (uitarea substantivelor) (110).

Aceste rezultate au dat naștere conceptului provocator că cerebelul poate juca un potențial rol în diferite tipuri de tulburări cognitive atât în îmbătrânirea sănătoasă, cât și în evoluția bolilor neurodegenerative, unde funcția cerebelului rămâne încă un mister (111). Emisfera cerebeloasă stângă este strâns legată funcțional de emisfera cerebrală dreaptă și implicată în execuția activităților vizual-spațiale (112). S-a demonstrat, că neglijarea spațială are o componentă atențională și una intenționată, manifestându-se, în mod special, vizual (112). Emisfera cerebrală dreaptă (dominantă pentru orientarea spațială) focusează atenția asupra întregului spațiu extra-personal, în timp ce emisfera cerebrală stângă direcționează atenția în primul rând către hemispațiul drept contralateral (112). Studiile fiziologice de anvergură au demonstrat că neglijarea contralezională nu este cauzată de afectarea unilaterală a emisferei cerebrale stângi, deoarece mecanismele atenționale ipsilaterale ale emisferei drepte pot compensa efectiv pierderea activităților contralaterale de direcționare a atenției din emisfera stângă (112). Cu toate acestea, afectarea unilaterală a emisferei drepte are ca rezultat neglijare severă a spațiului stâng contralezional, deoarece emisfera stângă nedeteriorată nu are procese atenționale ipsilaterale, lucru important în identificarea clinică-imagistică a leziunilor cerebelare și la bolnavi cu AAC (107).

În baza unor studii funcționale imagistice s-a demonstrat că cerebelul participă la mecanismele atenției selective independent de executarea actelor motorii (104,107,112). Mai mult decât atât, unii cercetători au mers mai departe și au demonstrat că, cerebelul prezintă modificări structurale și funcționale în diferite forme de demență, în timp ce se credea anterior că este absolut imun la procese neurodegenerative (108,109). Alți autori susțin că aceste modificări sunt cauzate de dezvoltarea fenomenului de *diaschizis*, ce se caracterizează printr-o scădere a activității zonelor cerebrale sau cerebeloase legate funcțional de o leziune primară, eventual microhemoragii, iar în boala Alzheimer, s-a observat că modificările patologice din cortexul cerebral sunt rezultatul modificărilor citoarhitectonice survenite inițial în cerebel, cum ar fi scăderea numărului de celule granulare și pierderea de volum în stratul molecular (114). Se consideră că mecanismul *diaschizis* este comun pentru diferite tipuri de demență, dar cu variații dictate de dinamica degenerării specifice a bolii (108,109,114).

Este actuală pentru pacienții cu AAC și teoria privind rolul cerebelului în trecerea rapidă și precisă a atenției de la o modalitate de informare la alta, care a fost formulată pe baza constatărilor experimentale (115). S-a demonstrat că persoanele cu leziuni cerebeloase au dificultăți în integrarea funcțională a diversilor stimuli senzoriali, cum ar fi stimulii auditivi, vizuali și vestibulari (115). Este de remarcat faptul că la pacienții cu infarct cerebelos, cel mai frecvent simptom clinic de debut este o deficiență a atenției voluntare, în pofida finalizării

satisfăcătoare a testelor cognitive, la fel ca și problemele observate în succesiunea executării sarcinilor (103,116).

Tulburări ale atenției voluntare și ale comutării atenției, care pot fi extrapolate și la cazurile de afectare cerebeloasă dobândită, au fost descrise la copiii cu tumori cerebeloase, semnificativ cu mai multe variații decât la copiii sănătoși (117). Cercetările în premieră realizate în Republica Moldova au arătat că, deși comutarea atenției vizual-spațiale este mai puțin reușită la copiii cu tumori cerebeloase, indiferent de afectarea emisferelor sau a vermisului, gradul de divergență față de indicele copiilor sănătoși este mai mare în aceste cazuri. În situațiile de afectare a emisferei cerebeloase stângi, stabilitatea comutării atenției acestor indivizi este redusă semnificativ (103,106).

Curiozitatea științifică pentru explorarea teoriei conform căreia cerebelul joacă un rol în apariția și dezvoltarea demenței s-a confruntat cu o serie de obstacole existând mai multe explicații logice pentru eșecurile referitoare la documentarea implicării cerebelului în acest sindrom clinic (118). În primul rând, este recunoscut faptul că cerebelul prezintă impedimente tehnice pentru modalitățile de imagistică din cauza structurii sale anatomice – topografice complicate și plasării caudale în fosa craniană posterioară, ceea ce face dificilă obținerea imaginilor prin rezonanță magnetică de înaltă calitate. În al doilea rând, presupunerea nefondată că cerebelul este protejat de neurodegenerare a determinat multe studii să omită cerebelul din cercetări. În această ordine de idei, meta-analiza atrofiei cerebeloase în neurodegenerare efectuată de către Gellersen și colab. (2017) arătată că 64 de studii au ignorat complet rolul cerebelului în demență (119). Mai mult decât atât, deoarece studiile PET folosesc frecvent cerebelul ca locație de referință din cauza aceleiași ipoteze eronate, detectarea degradării cerebeloase legate de demență a fost subestimată. S-a demonstrat ulterior, că cerebelul este afectat de patologia *tau* și *amiloid*, în timp ce, mulți ani la rând, se credea că este imun la neurodegenerare (114,119).

Cu toate că, mecanismele de neurodegenerare nu afectează cerebelul la fel de grav ca și telencefalul, deficitul de integritate cerebeloasă pot fi consecința altor fenomene precum degenerescența Walleriana care se răspândește de-a lungul conexiunilor dintre cerebel și cortexul cerebral (113,118), fenomen care încă nu a fost descris la pacienții cu AAC.

Explorările neurofiziologice contemporane au confirmat presupunerile anterioare precum că disfuncțiile neurodinamice, așa ca fluctuația procesului mintal inclusiv oboseala procesuală evidentă, pot determina dificultățile de atenție, indiferent de etiologia procesului patologic (115).

Vârful de lance al universului este creierul uman care posedă organizarea structural-funcțională, cea mai perfectă capacitate de memorie, ceea ce determină și creșterea abilităților nelimitate de învățare. Memorarea, conservarea și reactualizarea interacționează între ele pentru a crea însușirea de memorie într-o perspectivă dinamică (120). Tipurile de memorie au fost clasificate în funcție de durata lor (121). Memoria senzorială vizuală durează aproximativ 250 ms, iar memoria senzorială auditivă durează aproximativ 1-2 s. Aproximativ 30 de secunde sunt alocate memoriei imediate (pe termen scurt, operativă sau primară, de lucru). Din motivul importanței evaluării precoce a tulburărilor posibile în contextul AAC menționăm, că durata memoriei recente este măsurată în minute, săptămâni sau luni. Informațiile din memoria de lungă durată sunt păstrate pentru un număr de săptămâni, luni, ani sau chiar până la moarte (121).

În acest context, ținem să menționăm, că cercetările recente asupra cerebelului și a cogniției au devenit deosebit de relevante, deoarece pot avea implicații în maladiile neurodegenerative despre care se știe că cauzează disfuncție cognitivă și au un impact social enorm asupra populației ”îmbătrânite” (111).

Unii cercetători au propus și au validat o funcție cerebeloasă prin care cerebelul influențează activitățile cognitive interacționând cu diverse regiuni ale cortexului cerebral după realizarea modului intrinseci a informației achiziționate. Cu toate acestea, mecanismele prin care s-ar întâmpla acest lucru nu sunt încă pe deplin cunoscute (107). Înțelegerea contribuțiilor cerebelului la procesul de cogniție necesită luarea în considerare a lui ca parte componentă a sistemelor de conexiune ale creierului, care includ controlul executiv de lateralizare (dreapta și stânga), și rețelele senzoro-motorii (115). Prin urmare, cerebelul ar exercita o funcție de reglare care susține și promovează alte activități ale creierului prin conectivitate directă și indirectă, având importanță funcțională multifactorială în afecțiuni de diversă etiologie (96,104,107,119,122)

Având în vedere tulburările de memorie, care pot fi una din primele manifestări ale demenței induse de AAC, considerăm că modelul triadic este cel mai potrivit pentru explicarea modului în care mecanismele memoriei sunt organizate la nivel topografic și în această patologie (109,114,122). Reieșind din această paradigmă, creierul uman poate fi împărțit funcțional în trei sisteme: C (codificare), A (activare) și S (supraveghere). Zonele senzoriale și motorii primare, structurile corticale asociative, cortexul pre motor, regiunea motorie suplimentară, *stria* medulară și cerebelul sunt toate părți ale Sistemului C (codificare). Starea de vigilență și motivație este gestionată de Sistemul A (activare) (*substanță reticulară, rafe, locus ceruleus, nucleii din talamus și hipotalamus, nucleul bazal al telencefalului, sistemul limbic*) (123). Deși sistemul S (de supraveghere) este mai dificil de definit anatomic, funcția lui constă în realizarea activităților de

modulare prin utilizarea metodelor adecvate energetic și a comportamentului ordonat. Structurile frontale cerebrale anterioare sunt responsabile în principal pentru aceste funcții sofisticate(123).

Din datele obținute de cercetători prin intermediul scanărilor PET și IRM, s-a făcut cunoscut că anumite zone corticale frontale sunt extrem de active în realizarea mecanismelor neuronale ce stau la baza memoriei, inclusiv memoria de lucru (zonele 9, 4, 45 și 46), memoria semantică, categorizarea (actualizarea), zona 45, memoria episodică (codificare), zonele 6, 9, 4, 45 și 46 și memoria episodică (reactualizare), zonele 9, 10, 4 (124).

Mulți savanți susțin în continuare ipoteza, similară cu cea preluată din altă patologie neurodegenerativă (boala Alzheimer), precum că afectarea cerebelului în procesul patologic are loc în stadiile tardive ale bolii, sau nu se întâmplă deloc. Deja totuși, noile cercetări au arătat că în boala Alzheimer, cel puțin, se afectează materia cenușie cerebeloasă, cu pierderi volumetrice mari în mai multe zone (114,125,126), iar Liang și Carlson (2020) au rezumat concluziile unor studii care au folosit o varietate de tehnici neuroimagistice și au emis ipoteza că cerebelul uman determină modificări morfologice și funcționale în stadiile târzii ale BA, în timp ce este relativ neafectat în stadiile incipiente ale aceleiași bolii (111). Cercetătorii au sugerat, de asemenea, că afectarea cerebelului poate grăbi progresul negativ al bolii Alzheimer, devenind un factor crucial de prognostic personalizat în evoluția bolii unui pacient (114).

Cercetările dedicate funcției de modulare au demonstrat că nucleii fastigiali au o însemnătate unică în procesele de memorare, astfel iritarea electrică a secțiunilor lor rostrale determinând o scădere a memoriei condiționate, în timp ce iritarea părților lor caudale nu a exercitat un efect semnificativ asupra ei (127). Aceste constatări arată că există o specializare a funcțiilor de modulare în cadrul structurilor cerebeloase, demonstrată și în studiul citat cu stimularea nucleilor fastigiali, mai mult decât de regiunile cerebeloase "tradițional" cunoscute a fi implicate în sistemele de memorie. Nu este prea veche și demonstrarea rolului cerebelului în memoria fonologică și comunicarea lingvistică legat de dezvoltarea lui evolutivă spectaculoasă la om (115). S-a constatat cu certitudine, că funcțiile stabilite mai devreme în ontogeneză, precum memoria tactilă, suferă într-o măsură mai mică în infarctul cerebelos decât funcțiile ontogenetice "tinere" (memoria vizuală), care suferă la aproximativ jumătate dintre pacienți (128).

Altă modalitate de abordare a tulburărilor cerebeloase posibile în AAC cu afectarea cerebelului sunt studiile consacrate interconexiunilor cerebelului și regiunilor premotorii ale cortexului cerebral care joacă un rol semnificativ în asigurarea actului motor (104,118). Pe lângă faptul că ajută la articularea externă, aceste regiuni joacă, de asemenea, un rol statistic concludent în crearea imaginilor verbale și non-verbale legate de memoria de lucru (115,121). Abilitatea de repetare, bazată pe articulația internă, este o condiție prealabilă pentru ca oamenii sănătoși să finalizeze cu succes sarcini precum rezolvarea ecuațiilor matematice și reiterarea cifrelor de pe

telefon (129). S-a constatat, la fel, că cerebelul este mai puternic activat decât zonele frontale corticale în timpul testelor de „vorbire internă”, care implică memorarea stimulilor verbali și non-verbali și apoi recunoașterea acestora (câmpurile Brodman 4 și 45) (129). Pe baza acestor constatări, s-a determinat că zonele cerebeloase, împreună cu zonele prefrontale și premotorii ale cortexului cerebral sunt structuri ale encefalului care contribuie în mod specific la articularea verbală (129).

În cursul examinării pacienților cu diverse boli cerebeloase, au fost scoase la iveală unele elemente clinico-fiziologice ale memoriei ne explorate până atunci (123,127). Teoria colinergică a tulburărilor cognitive a fost dezvoltată sub influența datelor obținute la cercetarea disfuncțiilor colinergice la nivelul cortexului, structurilor subcorticale, sistemului limbic și cerebelului în relație cu specificitatea tulburărilor de memorie la pacienții cu ataxiei spinocerebeloase ereditare (131–133).

Constatăm că în baza altor cercetări realizate recent, problemele severe de memorie alături de atenția diminuată, sunt un deficit activ manifestat clinic și în bolile atrofile și vascular-atrofile ale cerebelului (în special după vârsta de 70 de ani) (104,111,128).

Grație studiilor lui Buckner din 2011 și ulterior 2013 s-a stabilit că cerebelul ajută creierul mare să devină pregătit să proceseze și să stocheze informații noi ca parte componentă a procesului de învățare (118). Această teorie a fost validată și de experimentele care au arătat că activarea cerebelului, măsurată prin metode neuroimagistice aplicate în timpul executării sarcinilor funcționale noi prezentate unui subiect, se retrage treptat pe măsură ce persoana stăpânește sarcina și scade semnificativ atunci când sarcina este efectuată automat (exemplu mersul pe bicicletă) (108). Pe baza cercetărilor pacienților cu boli cerebeloase, s-au strâns dovezi convingătoare suficiente care indică semnificația cerebelului în procesul de memorie și învățare (107,109–111,114,115,127).

Alte studii recente au arătat că experiența și antrenamentul insistent, regulat, două componente cheie ale învățării motorii, pot schimba direcția și semnificația circuitelor cerebeloase. Funcția cerebelului în procesele de conservare și reproducere a reacțiilor condiționate a fost dovedită în cercetările pe animale, avizate de comitetele de etică. Învățarea motorie este împovărată de afectarea formațiunilor vestibulo-cerebeloase și a altor structuri ale creierului, iar adaptarea comportamentală este împiedicată uneori de inactivarea farmacologică a cortexului cerebelos.

Deja de mai mult timp s-a demonstrat că cerebelul este o parte importantă a procesului de învățare a mișcărilor (134). Centrii cerebrale superiori asigură direcția generală a mișcărilor, cele mai înalte niveluri ale creierului creează tiparele, iar sistemele subcortical și cerebelos reglează specificul execuției lor (134). Procesele de discriminare spațială și temporală, de învățare și de

automatizare a mișcărilor vizuale-spațiale fine ale degetelor implică toate interacțiuni între cerebel, ganglionii cerebrali bazali și lobii frontali. Nivelul mijlociu al ierarhiei cerebeloase motorii conține circuitul cerebro-cerebelos. Acest circuit conectează simultan cortexul motor și trunchiul cerebral, iar apoi formațiunile corespunzătoare converg către măduva spinării și spre executor – calea spino-musculară (104). Nucleul roșu, care își are originea în nucleul dințat, este destinat pentru a exercita controlul motor asupra măduvei spinării. *Striatul*, *globus pallidus*, *nucleul ventrolateral* al tuberculului optic și *cortexul motor* sunt toate părți ale celei de-a doua bucle de control motor al mișcării.

Cu toate acestea, unele cercetări nu au putut face legătura dintre atrofia cerebeloasă și evaluările cognitive. Discrepanța respectivă în literatură de specialitate se poate datora rezultatelor fals pozitive, dar poate fi cauzată și de discrepante în *designul* diferitelor studii, cum ar fi schematizarea variată a cerebelului sau dificultățile tehnice în imagistica lui (138).

Se prezintă foarte interesant rezultatele studiului realizat într-o cohortă longitudinală în cadrul unei clinici de memorie în care autorii au examinat caracteristicile pacienților cu AAC probabilă pe baza markerilor IRM specifici ai angiopatiei amilode cerebrale și implicațiile lor asupra traiectoriei clinice (30). Au fost trasate câteva concluzii cheie: în primul rând, hemoragia intracerebrală în cadrul AAC este clinic semnificativă chiar și la pacienții dintr-o clinică de memorie, iar sideroza superficială corticală și microhemoragiile lobare dezvoltate temporal anterior au fost predictorii suficienți pentru dezvoltarea ei. În al doilea rând, cea mai proastă traiectorie în cogniția generală la pacienții cu AAC a fost legată doar de existența microinfarctelor cerebrale și testul pozitiv pentru amiloidul beta. În așa mod, aceste date analizate arată că markerii imagistici diferiți la pacienții cu AAC au relevanță clinică și semnificație prognostică diferită pentru rezultatele clinice viitoare.

Prima constatare semnificativă a fost că, pe parcursul unei perioade de supraveghere în mediu de 3,5 ani, 4,4% din pacienții cu AAC probabilă, din clinica respectivă de memorie au dezvoltat hemoragie intracerebrală și 3,5% au suferit un accident vascular cerebral ischemic (30). Această prevalență este mai mică decât cea raportată în studiile anterioare (62,76). Având în vedere că angiopatia amiloidă cerebrală cu și fără macro-hemoragii lobare poate avea mecanisme fiziopatologice diferite, această discrepanță fiind explicată de neomogenitatea participanților din diferite cohorte de AAC: pacienți cu o prevalență relativ scăzută a hemoragiilor anterioare sau sideroză superficială corticală vis-a-vis de pacienții cu hemoragii lobare simptomatice din studiile anterioare (60).

1.2 Diagnosticul angiopatiei amiloide cerebrale

Diagnosticul de hemoragie intracerebrală a fost inițial confirmat prin computer tomografie (CT) pentru toți pacienții care s-au prezentat cu o macrohemoragie, iar o parte din pacienți au fost investigați prin computer tomografie cu angiografie (CTA) pentru a determina extravazarea contrastului în hematom ca factor de prezicere a creșterii hematomului, în conformitate cu protocoalele instituționale în vigoare. Examinarea prin administrarea substanței de contrast nu s-a efectuat la pacienții cunoscuți cu alergie la iod și cu disfuncții renale severe.

Recomandările pentru efectuarea IRM cerebral au fost lăsate la latitudinea neurologului curant și s-au bazat pe prezentarea imagistică atipică a hemoragiei intracerebrale. Pacienții cu hemoragii intracerebrale spontane care au fost examinați prin rezonanță magnetică (IRM) au fost incluși în mod special în studiul nostru. Pacienții cu hemoragii secundare traumatismelor, malformațiilor vasculare sau tumorilor au fost excluși din studiu de la bun început.

Principalii biomarkeri IRM ai AAC și bolii vaselor mici au fost selectați printr-o revizuire exhaustivă a literaturii publicate până în perioada de 2020 și monitorizarea publicațiilor noi. Acestea au inclus biomarkeri hemoragici caracteristici angiopatiei amiloide cerebrale cum ar fi, microhemoragiile cerebrale, hematumul intracerebral, sideroza superficială corticală, precum și markerii nehemoragici, așa ca hiperintensitățile substanței albe (59,86,139,140).

Prezența și numărul de microhemoragii au fost evaluate pe imagini axiale T2* ponderate utilizând criteriile de consens actuale (33) și clasificate conform unei versiuni simplificate a Scalei de evaluare anatomică a microhemoragiilor (MARS) (141). Hematomul intracerebral a fost definit și clasificat ca lobar sau profund conform definițiilor Instrumentului de evaluare anatomică a hemoragiei cerebrale (CHARTS) (142).

Sideroza corticală superficială a fost identificată conform recomandărilor recente ca, hipointensități localizate pe o linie curbată care repetă undulațiile suprafeței corticale, distincte de vase, și evaluate pe secvențe axiale sensibile la sânge (80).

Hiperintensitățile substanței albe periventriculare și cele profunde au fost evaluate și cuantificate utilizând scara Fazekas, de la 0 la 3, pe imagini FLAIR (143). La pacienții cu hematoame intracerebrale, cu acest scop, a fost analizată emisfera neafectată.

Recomandările pentru efectuarea IRM post hemoragie au fost acceptate în variant hotărâtă de neurologul curant și s-au bazat pe suspiciunea clinică de AAC sau pe prezentarea/localizarea atipică a hemoragiei pe CT.

Din cohorta de pacienți care au fost examinați prin IRM cerebral, am identificat pacienți care îndeplineau criteriile Boston pentru angiopatia amiloidă cerebrală. Pacienții care prezentau hemoragii profunde și tensiune arterială sistolică peste 150 mmHg au fost considerați cu hemoragii de origine hipertensivă.

Angiopatia amiloidă cerebrală (AAC) este definită histopatologic prin depunerea β -amiloidului în vasele cerebrale și ale leptomeningelui, iar în anii 1980, diagnosticul era bazat pe mostrele de țesut disponibile de la pacient, fie din evacuarea hematomului, biopsie, sau cel mai frecvent - examen post-mortem (52). Introducerea Criteriilor Boston de diagnostic bazat pe datele imagistice ale angiopatiei amiloide cerebrale în anii 90 ai secolului XX, a permis identificarea formei posibile a bolii fără necesitatea cercetării biopsatului de țesut. Astfel s-a creat baza investigării clinice a bolii, spectrului ei fenotipic, facilitării conduitei, cât și pentru cercetarea științifică lărgită a evoluției și progresiei bolii, precum și pentru potențiale terapii de modificare a ei (23,144), (145)

Criteriile au fost publicate pentru prima dată în 1995 în secțiunea Metode ale unei analize de cazuri a pacienților cu AAC și relația cu alela $\epsilon 4$ a apolipoproteinei E. Diagnosticul de angiopatie amiloidă cerebrală certă este bazat pe datele obținute la autopsie, iar diagnosticul de AAC posibilă sau probabilă este bazat pe datele imagisticii cerebrale cu unele criterii clinice de excludere, și o categorie suplimentară de AAC probabilă cu examinarea histopatologică a țesutului cerebral obținut prin biopsie sau la evacuarea hematomului (tabelul 1.2).

Tabelul 1.2. Criteriile modificate Boston (36)

	Criteriile Boston
AAC certă	Examinare postmortem ce demonstrează: - Hemoragii corticale, subocorticale, sau cortico/subcorticale - AAC severă cu vasculopatie; - Absența altor leziuni.
AAC probabilă cu criterii de suport	- Hemoragii corticale, subocorticale, sau corticosubcorticale - Un anumit grad de încărcare cu amiloid în specimenul biopsat; - Absența altor leziuni.
AAC probabilă	- Multiple hemoragii lobare, corticale, sau cortico/subcorticale (sunt posibile hemoragii cerebeloase); - Vârsta ≥ 55 de ani; - Nu există alte cauze pentru hemoragii.
AAC posibilă	- Hemoragie unică lobară, corticală, sau cortico-subcorticală; - Vârsta ≥ 55 ani; - Nu există alte cauze pentru hemoragii.

Notă: Nu există o limită universală stabilită pentru numărul de microhemoragii care să le clasifice definitiv drept „severe”. Cu toate acestea, în general, un număr mai mare de microsângerări, mai ales atunci când sunt răspândite și localizate în regiuni critice ale creierului, poate indica o formă mai severă de AAC.

Diagnosticul de AAC certă implică o evoluție severă a maladiei cu modificări histopatologice proprii unei vasculopatii avansate cum ar fi înlocuirea țesutului muscular al peretelui vascular cu beta-amiloid și scindarea lui pentru a o diferenția de starea când patologia este ușoară și/sau incidentală (65). Modificări histopatologice mai puțin severe stau la baza diagnosticului de *AAC probabilă* cu examinarea de țesut cerebral, care reflectă o cantitate mai mică de țesut prelevat și, în consecință, probabilitatea mai mică de identificare a altor focare de vasculopatie (146).

Angiopatia amiloidă cerebrală probabilă comportă cel mai înalt nivel de certitudine diagnostică realizabil fără necesitatea de examinare a țesutului cerebral, și presupune demonstrarea neuroimagică a 2 sau mai multe hemoragii localizate în cortexul cerebral, joncțiunea cortico-subcorticală și substanță albă subcorticală, zone numite lobare (144,145). Sideroza corticală superficială este considerată o leziune hemoragică care permite cuantificarea prezenței produselor sanguine între șanțurile cerebrale, și a fost propusă și validată drept criteriu de diagnostic al hemoragiilor în angiopatia amiloidă din anul 2010 (47).

Versiunea cea mai recentă a criteriilor este cunoscută sub denumirea de criterii Boston modificate (tabelul 1.2). Criteriul ce presupune prezența mai multor hemoragii localizate strict lobare este bazat pe afectarea regiunilor lobare în angiopatia amiloidă cerebrală, cât și predispoziția pentru hemoragii repetate în evoluția bolii. Distribuția hemoragiilor în zonele lobare este în contrast cu hemoragiile ce au loc în structurile cerebrale profunde și în trunchiul cerebral pe fundal de arteriopatie hipertensivă (147). Deoarece AAC cruțează de obicei aceste teritorii profunde, prezența oricărei leziuni hemoragice în ganglionii cerebrali bazali, tuberculul optic sau puntea cerebrală contravine diagnosticului de AAC probabilă. Hemoragiile cerebeloase pot fi întâlnite atât în AAC, cât și în arteriopatia hipertensivă și, prin urmare, nu sunt luate în considerare de către criteriile Boston, în favoarea sau împotriva unui diagnostic de AAC.

Aplicarea în practică a criteriilor Boston scoate în evidență și unele probleme metodologice. O problemă este că toate tipurile de leziuni hemoragice – macrohemoragiile cerebrale, microhemoragiile cerebrale (MHC), multiple și localizate lobar sunt necesare pentru stabilirea diagnosticului de AAC probabilă, iar localizarea lor profundă exclude acest diagnostic (148). Includerea tuturor tipurilor de leziuni hemoragice consideră că este rațională, deoarece numărul lor reprezintă un eveniment distinct de deteriorare a vaselor și, prin urmare, oferă dovezi independente pentru starea subiacentă a vaselor de calibru mic, în timp ce diferite dimensiuni ale hemoragiei intracerebrale pot apărea prin mecanisme patofiziologice diferite (60). Utilizarea din ce în ce mai largă a metodelor de IRM sensibile la sânge, cum ar fi T2 *, a influențat foarte mult detectarea microhemoragiilor cerebrale și hemosiderozei corticale superficiale și, prin urmare, a facilitat substanțial diagnosticul de angiopatie amiloidă cerebrală. În schimb, leziunile hemoragice

care pot face parte dintr-o hemoragie de proporții, cum ar fi extensiile hemoragice mici în apropierea unei hemoragii mai mari sau focare de sideroza superficială corticală în proximitatea sau direct legate de hemoragia subarahnoidiană, sunt considerate a fi un singur eveniment și nicidecum hemoragii separate.

O a doua problemă practică reprezintă leziunile din regiunea centrului semioval, care pot fi considerate localizate la o distanță mare de cortex, dar, totuși, încă destul de aproape de joncțiunea cortico/subcorticală din cauza curbilor ondulate ale circumvoluțiunilor corticale. Hemoragiile sunt considerate profunde numai atunci când implică în mod clar ganglionii cerebrali bazali, tuberculul optic sau capsula internă.

Studiile care au corelat tabloul IRM cu examenul histopatologic publicate până în prezent (47) au validat criteriile Boston pentru angiopatia amiloidă cerebrală, iar sensibilitatea tehnologiei respective ne sugerează că depinde esențial de prezentarea clinică a pacienților. Printre 3 studii intra-spitalicești efectuate pe pacienți care s-au prezentat din motivul unei hemoragii intracerebrale și au fost examinați prin IRM în regim T2*-ponderat, criteriile originale Boston pentru AAC probabilă au arătat o sensibilitate cuprinsă între 57,9% și 76,9% și o specificitate de 87,5% la 100%, iar încorporarea prezenței siderozei corticale superficiale la aceiași pacienți a îmbunătățit sensibilitatea de diagnosticare fără a scădea specificitatea ei (47,82,84). Un studiu din șirul celor patru analizate a evaluat o cohortă de pacienți care s-au adresat cu alte manifestări clinice decât cele cauzate de hemoragii, cum ar fi dereglările cognitive sau episoadele neurologice focale tranzitorii, și a găsit o sensibilitate mai mică de 42,4% și o specificitate similară a AAC de 90,9%. Analiza de regresie logistică a arătat că specificitatea crește odată cu un număr mai mare de microhemoragii cerebrale dezvoltate (84).

Criteriile Boston au fost, de asemenea, validate în contextul modificărilor IRM și corelația genetică la indivizii care poartă mutații ale APP (proteină precursoră amiloidă) specifice pentru angiopatia amiloidă cerebrală. Printre purtătorii mutației APP de tip olandez, 15 din 15 cu accident vascular cerebral hemoragic simptomatic au prezentat multiple leziuni hemoragice strict lobare care întruneau criteriile pentru AAC probabilă (cu excepția vârstei ≥ 55 ani) (149). Doar 2 din 12 purtători de mutație fără hemoragie intracerebrală simptomatică au întrunit criteriile de diagnostic, care au sugerat o sensibilitate ridicată pentru boala ereditară simptomatică de tip olandez, dar o sensibilitate scăzută pentru faza pre-simptomatică. Specificitatea în acest studiu nu a putut fi estimată, deoarece nu au fost examinate persoane fără mutație. Un alt studiu a identificat 5 persoane care purtau alte mutații APP asociate cu AAC (tip *Iowa*, *italian* și *Flemish*) al căror tablou imagistic corespundea criteriilor modificate pentru AAC probabilă (150).

Studiile respective de validare a AAC au avut și limitări notabile: numărul redus al eșantionului, un singur *site*, și metodele IRM T2*-ponderate neomogene. Cu toate acestea, studiile

realizate au sugerat precum că criteriile pentru AAC probabilă au o specificitate ridicată pentru angiopatia amiloidă cerebrală în majoritatea condițiilor și o sensibilitate ridicată în structura pacienților cu hemoragii simptomatice, o sensibilitate scăzută pentru pacienți ce se prezintă fără hemoragii intracerebrale, și o sensibilitate destul de scăzută în populația generală. Tendința sensibilității de a crește odată cu creșterea severității maladiei reflectă, probabil, observația recunoscută de mult timp că angiopatia amiloidă cerebrală trebuie să fie substanțial de avansată înainte de a fi suficient de severă pentru a declanșa hemoragiile intracerebrale (65).

Multitudinea micro-hemoragiilor detectate prin IRM la bolnavii cu AAC adaugă un indice suplimentar de complexitate în problema analizată. Detectarea MHC, este puternic influențată de o serie de factori în realizarea și procesarea IRM-ului, inclusiv puterea câmpului magnetic, timpul ecoului, rezoluția scanării, încorporarea informațiilor de fază (imagistica susceptibilității ponderate) sau media ponderată a ecourilor multiple. Comparațiile sistematice ale IRM-urilor obținute indică asupra faptului că acești parametri influențează în mod substanțial numărul de MHC depistate, ceea ce înseamnă că orice studiu al MHC asociate cu angiopatia amiloidă cerebrală va fi influențat și de metoda IRM utilizată (151). Investigarea prin IRM post-mortem a creierelor pacienților cu angiopatie amiloidă cerebrală sugerează că obiectivizarea a aproape 100% MHC ar fi realizabilă, dar numai cu condiția utilizării unei rezoluții de scanare foarte mare (200 μm) (152). Leziunile suplimentare depistate, cu reducerea și mai mare ale *voxelului* (până la 75 μm), au reprezentat în cea mai mare parte derivate ale microhemoragiilor, cum ar fi ocluziile vaselor mici sau microaneurismele.

O categorie de criterii Boston se referă la pacienții cu doar exclusiv 1 leziune hemoragică, sau (criterii modificate) sideroză corticală superficială fără hemoragii intracerebrale de proporții și fără microhemoragii, așa numită angiopatia amiloidă cerebrală posibilă (153). Din 8 pacienți dintr-un studiu inițial de validare documentați cu o singură hemoragie lobară izolată pe IRM T2*-ponderată, doar 3 aveau modificări patologice proprii pentru angiopatie amiloidă cerebrală, astfel confirmându-se presupunerea că *AAC posibilă* are o certitudine de diagnostic mai mică decât *AAC probabilă* (82).

Leziunile hemoragice mixte localizate atât în teritoriile lobare, cât și în cele profunde reprezintă un alt tip de tablou imagistic. O analiză recentă a 75 de pacienți cu hemoragii intracerebrale mixte a constatat că 66 (88%) din ei au avut hemoragii hipertensive cu prezența altor markeri ai arteriopatiei hipertensive, cum ar fi creatinina serică crescută și lărgirea spațiilor perivascularare în ganglionii cerebrali bazali spre deosebire de pacienții cu *AAC probabilă*. Aceste descoperiri sugerează și contribuția arteriopatiei hipertensive la procesul patologic cerebral, dar nu exclude suprapunerea cu AAC. Din cauza nivelului ridicat de incertitudine, pacienții din această

categorie mixtă prezintă dificultăți substanțiale pentru clinicieni, și determină direcția cercetărilor științifice în desfășurare.

1.3 Criteriile Boston versiunea 2.0

La fel ca și în cazul bolilor neurodegenerative, evaluarea histologică a materialului de autopsie cerebrală sau a biopsatului continuă să rămână standardul de aur pentru diagnosticul de AAC. Criteriile Boston au permis diagnosticul *in-vivo* non-invaziv prin definirea *AAC probabilă* numai pe bază de informații clinice și IRM.

Unul dintre dezavantajele criteriilor probabile ale AAC prezintă faptul că acestea au fost validate doar la populații mici de pacienți (100 de persoane), majoritatea lor provenind din centre unice, precum și că sensibilitatea lor pentru prezentările fără hemoragie intracerebrală simptomatică era mai mică decât pentru cazurile cu hemoragii intracerebrale.

Definiția de *AAC probabilă* publicată pentru prima dată în 1995 (v. 1.0) (145) stipula necesitatea prezenței a cel puțin două leziuni hemoragice limitate topografic la regiunile lombare ale creierului de tip hemoragie de proporții și microhemoragii. Sideroza superficială corticală a fost tratată drept o singură leziune hemoragică legată de AAC în conformitate cu criteriile Boston modificate în 2010 (v1.5) (36), care au adăugat la cele anterioare prezența produselor sanguine între circumvoluțiunile corticale în calitate de leziune hemoragică suplimentară. Atenția pentru acești indicatori poate îmbunătăți substanțial sensibilitatea diagnosticului, în special pentru alte prezentări decât hemoragia intracerebrală, cum ar fi hiperintensitățile substanței albe ca marker non-hemoragic în cadrul AAC (140).

Revizuirea criteriilor Boston v2.0 (36), a modificat termenul *AAC probabilă* pentru a "face loc" unor noi indicatori IRM recent descoperiți. Modificările respective includ pentru diagnosticul de *AAC probabilă* (1) hemoragia sub-arahnoidiană convexitală multifocală și/sau sideroza superficială corticală, fără a fi prezentă o eventuală hemoragie intracerebrală parenchimatoasă comorbidă sau microhemoragiile cerebrale, și (2) prezența leziunilor specifice ale substanței albe (în primul rând spații perivasculare lărgite în centrul semioval, suplimentar unei leziuni hemoragice, adică, hemoragie intracerebrală, microhemoragii cerebrale).

Caracteristicile IRM suplimentare par să identifice pacienți veritabili cu AAC fără a crește semnificativ numărul de rezultate fals pozitive, conform unei comparații efectuate a criteriilor Boston v2.0 versus v1.5 (36). Acest lucru îmbunătățește sensibilitatea fără a degrada specificitatea de diagnostic a AAC, lucru pe care am intenționat să-l realizăm în studiul nostru la nivelul cerebelului.

De asemenea, a fost modificată și definiția de *AAC posibilă*, care vizează cel mai înalt nivel de sensibilitate, pentru a include indicatorii IRM noi descoperiți. Conform rezultatelor validării,

poate exista un compromis între sensibilitatea crescută și specificitatea scăzută în comparație cu criteriile v1.5 și în așa mod unele diagnostice fals pozitive să se poată încadra în grupul cu *AAC posibilă*. Cu toate acestea, după părerea noastră, clasificarea după criteriile Boston v2.0 atinge obiectivul unui diagnostic verosimil al AAC prin excluderea majorității cazurilor non-AAC.

Una dintre actualizările cheie ale criteriilor Boston v2.0 este adăugarea siderozei superficiale corticale multifocale, care consideră hemoragia subarahnoidiană convexitală multifocală sau sideroza superficială corticală drept cel puțin două evenimente - leziuni hemoragice care pot îndeplini individual definiția de *AAC probabilă*. Prin excluderea focarelor de sideroză superficială corticală adiacente de hemoragia intracerebrală lobară se încearcă diferențierea dintre un singur focar de sideroză superficială corticală (chiar dacă se extinde la o circumvoluțiune adiacentă) și sideroza superficială corticală multifocală sau extinsă, care implică girusuri separate de zone neafectate sau implicând trei sau mai multe circumvoluțiuni adiacente.

În special, sideroza corticală superficială și hemoragia subarahnoidiană convexitală acută sunt evaluate drept markeri IRM echivalenți ai AAC, cu înțelegerea că sideroza superficială corticală este forma cronică a aceluiași proces patologic ca și hemoragia corticală superficială, iar hemoragia subarahnoidiană convexitală este forma acută a ei.

Hemoragia subarahnoidiană convexitală acută este considerată o dovadă a doi markeri hemoragici ai AAC atunci când este asociată cu sideroza superficială corticală sau în apropiere, deoarece hemoragia acută poate prezenta semne de difuzie în timp.

Criteriile Boston v2.0 includ, de asemenea, adăugarea indicatorilor de afectare a substanței albe, inclusiv hiperintensitățile substanței albe într-un model multi-punctat în centrul semioval cu lărgirea semnificativă a spațiilor perivasculare. În pofida faptului că aceste leziuni ale substanței albe nu sunt nici perfect specifice și nici sensibile pentru AAC, datele (59,140,154,155) indică faptul că prezența lor, împreună cu o singură leziune hemoragică, ajută la distingerea unui subgrup de pacienți cu AAC cu adevărat pozitivi vis-a-vis de pacienți care în mod tradițional ar fi diagnosticați doar cu *AAC probabilă* mai degrabă decât *posibilă*. Chiar și în absența unei leziuni hemoragice, aceste leziuni ale substanței albe pot detecta pacienți mai înainte "neobservați" cu AAC adevărat pozitivi. Acest lucru permite intervenția timpurie pentru a opri progresia acumulării de amiloid beta la bolnavii cu AAC și preveni dezvoltarea hemoragiei ulterioare, profilaxia primară având supremație asupra tratamentului chiar și timpuriu instituit. Traficul perivascular al amiloidului beta și severitatea AAC în arterele corticale din jur par să fie legate de spațiile perivasculare din centrul semioval. Deși mecanismul de bază pentru hiperintensitățile substanței albe într-un model *multispot* este incert, vasele penetrante corticale pot fi, de asemenea, implicate la pacienții cu AAC. Spre deosebire de lărgirea spațiilor perivasculare din centrul semioval,

conexiunea hiperintensităților substanței albe într-un model *multispot* cu angiopatia amiloidă nu a fost evaluată sistematic, ceea ce impune o atenție în acest sens și cercetării noastre.

Deși leziunile hemoragice lobare sunt deosebit de tipice pentru AAC, manifestările lor clinice nu comportă careva specificități premergătoare în stadiile anterioare ale bolii, ceea ce crește contribuția markerilor de suferință a substanței albe în sensibilitatea procesului de diagnostic al AAC. Chiar și atunci când se utilizează criteriile Boston v2.0, dezvoltarea relativ târzie a sângerării în progresia AAC explică cel mai probabil și sensibilitatea diagnostică mai mică pentru prezentările clinice respective altele decât hemoragia intracerebrală diferite de cazuistica pacienților cu AAC și hemoragie intracerebrală. Leziunile hemoragice lobare, cât și non-lobare la unul și același pacient reprezintă o descoperire IRM critică în practica clinică. Acest model poate semnifica o AAC avansată combinată cu boala vaselor mici, confirmată în studiile anterioare (139,156), subliniind importanța dezvoltării criteriilor imagistice care ar putea distinge subgrupul respectiv de pacienți cu AAC. Alți indicatori non-IRM ai AAC, cum ar fi imagistica PET și determinarea amiloidului în LCR, nu s-au dovedit încă a fi utili în stabilirea standardelor de diagnostic, dar posibil că vor fi valorificate în realizările științifice viitoare.

1.4 Biomarkerii bolilor neurodegenerative și angiopatia amiloidă cerebrală

Pentru a identifica biomarkerii prezenței bolii, severității și prognosticului ei, este necesar să avem la dispoziție un instrument sigur de diagnosticare a AAC bazat pe un nivel ridicat de specificitate pe tot parcursul vieții. De fapt, diagnosticul de *AAC probabilă* care este susținut de numărul și distribuția leziunilor microhemoragice a servit drept fundație pentru descoperirea unei varietăți de biomarkeri non-hemoragici ai AAC. La determinarea biomarkerilor în baza *AAC probabilă* fără confirmare histopatologică, există pericolul ca pacienții care au fost diagnosticați fals pozitivi să inducă decizii clinice incorecte. Cu toate acestea, experiența anterioară în domeniul cercetării angiopatiei amiloide cerebrale sugerează că această abordare este preferabilă alternativei de limitare a cercetării la doar cazurile de AAC care au fost confirmate prin examenul histopatologic (25,36,82). Studiile histopatologice au limitările sale, atât în ceea ce privește dimensiunea eșantionului, cât și în ceea ce privește generalizarea concluziilor, deoarece țesutul cerebral examinat nu este omogen (obținut din hematoma evacuat, biopsie, autopsie), adică provine din subgrupuri specifice care au o patologie fie mai fie severă, fie atipică.

În lista de biomarkerii posibili ai AAC au intrat hiperintensitățile substanței albe în IRM T2, (155); reactivitatea vasculară la stimularea funcțională (157); grosimea corticală (158); hiperintensitățile punctiforme în regim ponderat de difuzie cu microinfarcte acute (159,160) spațiile perivascularare lărgite în centrul semioval (32,161,162); tomografia cu emisie de pozitroni cu liganzii pentru amiloid (32,161,162); și concentrațiile reduse de β -amiloid în lichidul cefalorahidian (163,164).

Deoarece pentru diagnosticul de AAC este necesară identificarea leziunilor hemoragice conform criteriilor Boston, acest lucru impune o restricție asupra capacității de a analiza biomarkerii care pot apărea în timp fie înainte, fie după evenimentul hemoragic. Limitarea diagnostică impusă determină strategia principală, ce constă în investigarea persoanelor suspecte care poartă mutația în APP. În angiopatia amiloidă cerebrală, o analiză a purtătorilor unor astfel de mutații de tip olandez sugerează că reactivitatea funcțională redusă, microinfarctele și hiperintensitățile substanței albe pot preceda microhemoragiile cerebrale și/sau hemoragiile intracerebrale de proporții. (165,166).

Asociația Internațională AAC (<https://caaforum.org/index.php/for-scientists/>) a decis să facă următorul pas spre modernizarea și îmbunătățirea procesului de diagnostic prin lansarea unui proiect multicentric cu scopul de a moderniza și valida extern criteriile Boston. Acest proiect va analiza toate datele clinice și neuroimagistice care sunt disponibile în prezent de la persoanele cu vârsta sub 50 de ani și care au careva din prezentările potențiale cunoscute asociate cu AAC. Obiectivul acestui proiect este de a aduce criteriile Boston până la versiunea 2.0 și de a le valida, astfel încât clasificarea să poată servi perfect cerințelor clinicienilor, precum și celor de cercetare.

1.5 Rolul explorărilor imagistice în diagnosticul și evaluarea hemoragiilor intracerebrale

Neuroimagistica a revoluționat procesul de diagnosticare a AAC prin achizițiile rapide ale hemoragiilor intracerebrale și a etiologiei lor și prin identificarea riscului de creștere a hematoamelor, adesea asociat cu un prognostic nefavorabil. Evaluarea riscului de expansiune a hematomului este important pentru intervenția medicală de urgență, cât și pentru determinarea pericolului unei intervenții chirurgicale de evacuare nejustificată.

Hemoragia intracerebrală (HIC) este una dintre cele mai devastatoare forme de suferință cerebrală: mortalitatea la un an este de aproximativ 50%, iar rata de supraviețuire la cinci ani este mai mică de 30% (167). În timp ce incidența ei a scăzut în ultimele trei decenii, HIC a fost totuși responsabilă pentru 2,8 milioane de decese și 64,5 milioane de ani de viață condamnată pentru dizabilitate între 1990 și 2016 (168). Povară globală semnificativă evidențiază o nevoie urgentă de a dezvolta noi strategii pentru tratamentul și prevenirea HIC. În prezent, nu există nicio intervenție terapeutică acceptată unanim și pe larg pentru tratamentul HIC. Oricum, există numeroase trial-uri clinice promițătoare care sunt orientate pentru prevenirea, managementul acut și recuperare a HIC, dintre care majoritatea se bazează pe datele oferite de neuroimagistică.

Managementul de prevenire secundară a HIC variază de la controlul hipertensiunii arteriale la pacienții cu boala vaselor mici până la embolizarea endovasculară a malformațiilor arteriovenoase, iar acestea la rândul său se bazează pe diagnostice etiologice efectuate prin intermediul imagisticii cerebrale multimodale. În mod similar, terapiile acute necesită o evaluare

rapidă a riscului de creștere a hematomului, care reprezintă atât o oportunitate pentru intervenție terapeutică, cât și un potențial pericol de efecte adverse pentru operația de evacuare chirurgicală a hematomului.

Prognosticul și eșalonarea riscului sunt, de asemenea, legate intrinsec de caracteristicile neuroimagistice, inclusiv volumul hemoragiei, localizarea ei și invadarea ventriculară.

Termenul de HIC primară se asociază în mod tradițional cu hemoragia care rezultă din boala vaselor mici, cel mai frecvent fiind cauzată de arteriopatia hipertensivă (microangiopatii sporadice neamiloide) și angiopatie amiloidă cerebrală (AAC) (54,169). Hemoragiile intracerebrale secundare se referă, de obicei, la hemoragiile intracraniene ca urmare a traumatismelor sau a patologiilor intracraniene, cum ar fi anevrismele, malformațiile vasculare, tumorile, etc.

HIC este, de regulă, detectată la examinarea prin tomografie computerizată nativă. CT-ul cerebral nativ identifică rapid și precis o hemoragie intracerebrală acută, este mai puțin costisitor decât alte modalități de imagistică și este accesibil pe scară largă. Din aceste motive, examinarea prin CT cerebral este recomandată ca imagistică de primă alegere pentru diagnosticarea HIC la pacienții care prezintă deficite neurologice acute (170).

Datele imagistice pot oferi detalii importante despre posibila etiologie subiacentă a HIC (171). Riscul de HIC secundar este mai mare la pacienții cu hemoragii localizate lobar, posibil din cauza angiopatiei amiloide, ce predispune unui risc de resângerare mai mare, sau hemoragii localizate în fosa posterioară, în contrast cu localizările în structurile profunde cerebrale, și în cazurile cu hemoragie intraventriculară izolată, iar acești pacienți ar trebui să fie investigați prin CT angiografie de urgență, mai ales când nu sunt asociate cu o leziune de suferință cronică a substanței albe cerebrale determinate imagistic (172,173)

Localizarea hematomului poate oferi indici importanți în identificarea etiologiei procesului patologic. Hematoamele profunde sunt mai frecvent asociate cu hipertensiunea arterială cronică sau cu alți factori de risc vascular (174–176), iar hematoamele lobare sunt asociate cu angiopatia amiloidă cerebrală (177). Deosebirea dintre angiopatia amiloidă cerebrală și arteriopatia hipertensivă este importantă deoarece pacienții cu HIC din cadrul AAC prezintă cel puțin un risc de recurență anual de 8-10%, față de 1-2% la pacienții cu hemoragii hipertensive precum și un risc mai mare de demență post-AVC (86,178). Datele obținute prin IRM sunt mult mai sensibile decât cele la CT cerebral non-contrast mai ales în procesul de diferențierea arteriopatiei hipertensive de angiopatia amiloidă cerebrală. În special, distribuția strict lobară a microhemoragiilor cerebrale și / sau prezența siderozei superficiale corticale sunt markeri fideli ai AAC incluși în criteriile Boston (36). După cum am menționat mai sus, spațiile perivascularare lărgite și hiperintensitățile substanței

albe sunt la fel markeri ai AAC, și pot îmbunătăți considerabil diagnosticul de angiopatie amiloidă cerebrală în cadrul cercetărilor și în practica clinică (79).

Angiografia prin tomografie computerizată (CTA) și angiografia tradițională cu substrație digitală sunt indispensabile pentru evaluarea cauzelor macro-vasculare ale hemoragiilor intracerebrale.

Următorul pas în procesul de evaluare a pacientului acut, după detectarea HIC la CT cerebral nativ, este efectuarea imagisticii vasculare cerebrale (179). Angiografia prin tomografie computerizată poate identifica rapid și cu acuratețe mai multe anomalii vasculare care necesită intervenție promptă, cum ar fi malformațiile arteriovenoase (MAV) sau anevrismele erupte și silențioase (179). Angiografia cu substrație digitală (DSA) joacă un rol central pentru caracterizarea ulterioară a anomaliilor vasculare și pentru investigarea HIC de etiologie nedeterminată, grație rezoluțiilor sale spațiale și temporale mai mari și, prin urmare, a sensibilității mai mari pentru detectarea anomaliilor vasculare care pot fi omise de CTA.

Examinarea prin DSA este recomandată insistent pacienților tineri (<45 de ani) fără antecedente de hipertensiune arterială, fără semne de boală a vaselor mici la examinarea prin computer tomografie, sau hemoragii lobare și/sau cerebeloase (173). Momentul optim pentru efectuarea DSA nu este pe deplin cunoscut, dar teoretic trebuie efectuat cât mai curând posibil pentru a identifica malformațiile vasculare oculte. Mai mult decât atât, serviciul endovascular este din startul inițierii angiografiei pregătit pentru o eventuală intervenție vital necesară.

Uneori surprinzător, chiar și la adulții vârstnici cu boală a vaselor mici și hipertensiune arterială preexistentă sau dezvoltarea unei HIC în ganglionii cerebrali bazali, examenul DSA, în aproximativ 2%, detectează alte cauze în afară de AAC (173).

În practica clinică din ultimul deceniu, CTA a înlocuit DSA ca studiu inițial de *screening* vascular, deoarece este o metodă neinvazivă care poate detecta rapid și fără efecte adverse majore, cauzele macrovasculare ale proceselor patologice cu o precizie bună (95% sensibilitate și 99% specificitate) (180). Totuși, în prezența unor caracteristici speciale, cum ar fi calcificarea, hemoragia subarahnoidiană sau localizarea neobișnuită a hemoragiei, se impune obligator efectuarea DSA (181).

Contribuția imagisticii prin rezonanță magnetică nucleară în managementul pacientului cu AAC

Informații suplimentare despre etiologia subiacentă a proceselor vasculare cerebrale pot fi obținute prin imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). Dacă există suspiciune clinică pentru un proces neoplazic preexistent, examinarea prin IRM cu administrarea substanței de contrast poate fi efectuată îndată ce hematumul s-a rezolvat pentru a se asigura că el nu ascunde o masă tisulară în faza de proliferare. Examinarea prin IRM poate sugera diagnosticul de angiopatie amiloidă

cerebrală prin prezența a numeroase microhemoragii localizate cortical și în cerebel, mai ales la nivelul cortexului cerebelar, dar nu și la nivelul nucleilor cerebelari, pe secvențele de susceptibilitate pentru hemosiderină (SWI) (36,39). Studii recente sugerează, de asemenea, o sensibilitate excelentă a IRM pentru detectarea malformațiilor arteriovenoase atunci când se utilizează SWI și secvențe de spin arterial, în special în ceea ce privește detectarea și evaluarea fistulelor arteriovenoase durale (DAVF) (185).

Examinarea prin IRM permite evaluarea corelării dintre afectarea parenchimului cerebral din cadrul patologiei vasculare preexistente cu creșterea acută și volumul final al HIC la pacienții cu AAC. Prezența siderozei superficiale corticale și a microhemoragiilor cerebrale au fost asociate cu un risc crescut de extindere a hemoragiei și volume mai mari ale hematomului (199), sugerând că fragilitatea pre-existentă a vaselor mici poate contribui la apariția zonelor noi de hemoragie și creșterea dimensiunilor hematomului (186,187,192).

Luând ca model de reper relația între nivelurile scăzute de volumul sângelui cerebral (*Cerebral blood volume*, CBV) măsurate prin CT perfuzie în zona ischemică și riscul de transformare hemoragică (200,201), a fost investigată relația potențială dintre valorile CBV din vecinătatea hematomului și creșterea lui în continuarea procesului patologic (202). Un studiu pe 155 de pacienți cu HIC spontan care au fost examinați prin CT cerebral nativ și CT perfuzie la internare și apoi la un termen de 24 de ore, a arătat că valorile CBV au fost invers proporționale cu creșterea volumului hematomului, iar scăderea nivelurilor de CBV perihematomaie a fost asociată în mod independent cu extinderea hematomului, după ajustarea celorlalți factori de risc (202).

Caracteristicile neuroimagistice pot oferi informații prețioase despre prognosticul procesului patologic din interiorul creierului. Scorul ICH, unul dintre cele mai utilizate instrumente de prognostic, se bazează în mare măsură pe elementele imagistice detectate (203). Volumul HIC este cel mai puternic factor predictiv al unui prognostic nefavorabil ce poate fi măsurat la CT cerebral nativ folosind formula $ABC / 2$ (204). Localizarea infratentorială (în trunchiul cerebral, sau la nivelul cerebelului), invadarea intraventriculară, efectul de masă și devierea structurilor medii, sunt de asemenea incluse în scorul ICH, toate fiind asociate cu un prognostic negativ. Timpul optim pentru utilizarea instrumentelor de prognostic rămâne neclar. Cercetările sugerează că volumul hematomului apreciat la CT cerebral repetat este mai informativ pentru prognostic, decât a volumului hematomului măsurat la CT cerebral inițial (205).

Biomarkerii IRM ai bolii vaselor mici cerebrale sunt puternic asociați cu rezultatele funcționale și cognitive reduse, precum și cu riscul de recurență al hemoragiei și cu mortalitatea pe termen lung (11,167,205). Astfel, microhemoragiile cerebrale și hiperintensitățile substanței albe sunt corelate cu un prognostic mai rău, cu un risc mai mare de recurență al hemoragiei și

mortalitatea crescută după HIC (206). În general, examinarea prin IRM oferă informații complementare despre etiologia HIC, riscul de recurență și rezultatul clinic probabil (206).

În sumar, analiza literaturii de specialitate începând cu publicațiile istorice și cele din ultimii 5-10 ani constată faptul că AAC este o problemă de sănătate actuală, importantă prin indici de mortalitate și dizabilitate care îi exercită asupra societății contemporane.

Cu toate realizările obținute, o mare parte din verigile clinice-patofiziologice-imagistice și respectiv opțiunile de prevenție și tratament acut și de recuperare a AAC rămân în obscuritate. O secvență rămasă neexplorată, dar după părerea noastră bazată pe factologie clinică-imagistică este afectarea în AAC a vaselor și funcției cerebeloase, unul dintre compartimentele misterioase ale encefalului uman, căruia i se atribuie funcții din ce în ce mai fundamentale și semnificative.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1 Caracteristicile generale ale studiului: lotul de cercetare, etapele și designul cercetării

Studiul a avut un design observațional de tip cohortă, cu componentă retrospectivă (analiza pacienților internați între 2009-2019) și o componentă prospectivă limitată (evaluarea IRM și aplicarea scalelor standardizate la un subset de pacienți. În cadrul cercetării au fost observați pacienții cu angiopatie amiloidă cerebrală în perspectiva înregistrării cazurilor de afectare a cerebelului în cadrul acestei maladii.

Pentru realizarea studiului a fost elaborat planul metodologic al cercetării, care a presupus stabilirea criteriilor pentru eligibilitate a pacienților incluși ulterior în cercetare, elaborarea și completarea formularelor de studiu, analiza, sinteza și interpretarea rezultatelor obținute, cu formularea ulterioară a concluziilor.

Volumul eșantionului de cercetare a fost calculat în baza formulei de estimare a eșantioanelor de cercetare observațional-analitice, tip studiu de cohortă.

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

Unde:

P_0 = Proporția pacienților cu afectarea cerebelului în angiopatia amiloidă. Conform datelor bibliografice cota pacienților la care se determină acest fenomen în mediu este de 20.0% ($P_0=0.20$).

P_1 = Proporția pacienților cu accidente vasculare cerebrale hemoragice din cadrul angiopatie amiloide cerebrale fără afectarea cerebelului. Presupunem, că cota acestora va constitui 40.0% ($P_1=0.40$)

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0.30$$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha}=1.96$

Z_{β} – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\beta}=1.65$

f = Proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din diferite motive $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+1.65)^2 \times 0.3 \times 0.7}{(0.2 \times 0.4)^2} = 67.5$$

Pentru cercetare vor fi create două loturi:

1. Lotul de cercetare L_1 va include nu mai puțin de 67 de pacienți cu angiopatie amiloidă și afectarea cerebelului.
2. Lotul de control L_0 va include nu mai puțin de 67 de pacienți cu angiopatie amiloidă fără afectarea cerebelului.

Pentru selecția participanților în cadrul studiului au fost aplicate următoarele criterii:

Criterii de includere:

- Accident vascular cerebral hemoragic
- Vârsta pacienților mai mare de 55 de ani – conform criteriilor Boston modificate pentru diagnosticarea angiopatiei amiloide.
- Investigarea prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) cerebrală – pentru determinarea microhemoragiilor care nu pot fi determinate prin altă modalitate.
- Prezența microhemoragiilor în cortexul cerebral – marker specific de afectare a creierului în angiopatia amiloidă cerebrală; hemoragiile în cerebel sunt luate în studiu ca variabilă principală.

Criterii de excludere:

- Prezența hemoragiilor în ganglionii bazali, cu semnificație sugestivă pentru angiopatia hipertensivă, indicând necesitatea excluderii în contextul diagnosticului diferențial.
- Lipsa examinării prin IRM cerebrală.
- Contraindicații majore pentru realizarea IRM (inclusiv implanturi metalice, pacemaker cardiac, sau claustrofobie severă).

Astfel, în vederea includerii în studiu, au fost analizați un număr de 718 pacienți diagnosticați cu accidente vasculare cerebrale hemoragice, internați în unități spitalicești din Israel în perioada 2009–2019.

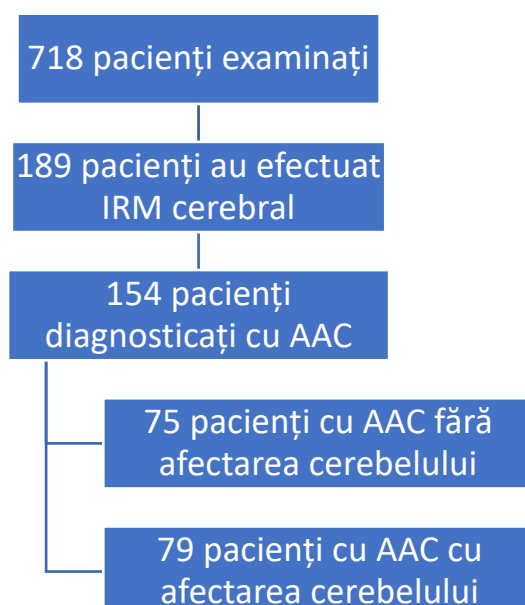


Figura 2.1. Algoritmul de selectare a pacienților în studiu

Pentru a realiza cercetarea noastră fost creată o bază de date în care au fost incluși toți pacienții consecutiv diagnosticați cu hemoragie intracerebrală acută internați în două centre academice de îngrijire terțiară: 1) Hadassah-Hewbrew University Medical Center, Jerusalem, Israel și 2) Tel Aviv Medical Center, Tel Aviv, Israel. Consiliul instituțional de examinare al Organizației Medicale Hadassah și-a dat aprobarea pentru colectarea anonimă a datelor în această bază de date și a renunțat la cerința de obținere a consimțământului informat pe motiv de lipsa a unui eventual pericol etic pentru pacienți și familiile lor.

Am efectuat un studiu observațional de cohortă. Diagnosticul de hemoragie intracerebrală spontană a fost confirmat la toți pacienții utilizând tomografia computerizată (CT) fără administrarea substanței iodate de contrast. În plus, ca parte a protocolului instituțional pentru identificarea semnelor ”spot”, determinată de extravazarea substanței de contrast în interiorul hematomului, ca semn al unei hemoragii continue, la unii dintre pacienți a fost efectuată angiografia CT.

Pacienților cărora le-a fost diagnosticată anterior o alergie la iod, precum și celor ale căror funcții renale erau compromise, nu li s-a administrat substanță iodată de contrast. Pacienții care au avut o hemoragie intracerebrală spontană și au fost examinați suplimentar cu imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) au constituit un grup de studiu special pentru efectuarea cercetării curente. Pacienții care au suferit de hemoragie intracerebrală secundară ca urmare a unui traumatism, anomalii vasculare cerebrale sau alte afecțiuni maligne nu au fost incluși în studiu.

2.2 Algoritmul de diagnostic al pacienților suspecti de AAC

Recomandările pentru efectuarea unui IRM post-hemoragie au fost lăsate la discreția medicului responsabil și s-au bazat pe suspiciunea clinică de AAC sau pe o prezentare sau localizare atipică a hemoragiilor la examenul CT. Toți pacienții care au fost implicați în studiu, în număr de 189, au fost supuși unei investigații IRM standardizate care a inclus susceptibilitate ponderată sau regimul *T2 Star* (scrisă și ca SWI sau, respectiv, T2 *) la un termen de 5-10 zile după accidentul vascular cerebral hemoragic identificat imagistic la admitere în spital.

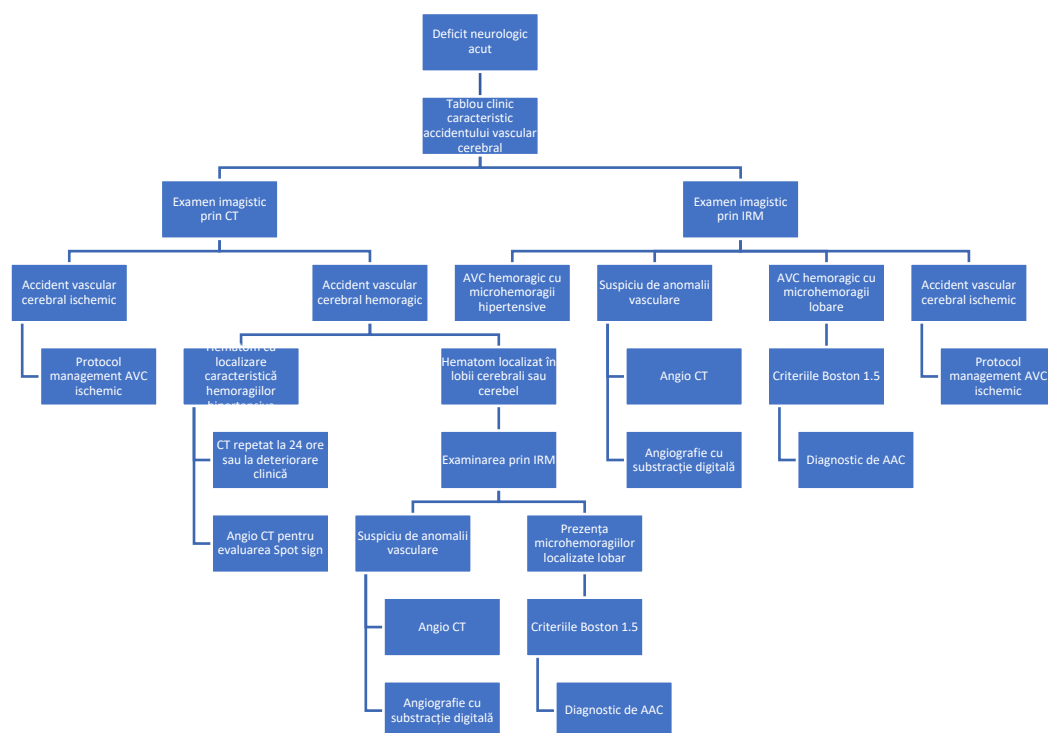


Figura 2.2. Algoritm de diagnostic al pacienților suspecți de AAC

Următorul pas în realizarea studiului nostru a fost identificarea pacienților cu AAC în cohorta de pacienți care au fost investigați prin IRM, avându-i în vizor pe cei care au îndeplinit criteriile de diagnostic Boston modificate (v 1.5) pentru AAC. Pacienții care s-au prezentat cu un hematom non-lobar și cu o tensiune arterială sistolică ≥ 150 au fost clasificați ca având hemoragie intracerebrală hipertensivă (207), conform protocolului instituțional (179). Pacienții cu microhemoragii localizate profund suplimentar la microhemoragiile identificate în stratul cortical au fost considerați ca având hemoragii non-AAC (139). Posibilitatea unei eventuale depuneri intravasculare de amiloid în materialul de biopsie a fost investigată la pacienții care au suferit proceduri chirurgicale precum evacuarea hematomului sau craniectomia decompresivă.

2.3 Scale internaționale utilizate în evaluarea pacienților

Pe lângă profilul factorului de risc vascular, au fost colectate informații despre tipurile, locațiile și volumele hematoamelor. În studiu, am clasificat formele de hemoragie, conform

clasificării *MARS* (The Microbleed Anatomical Rating Scale) fie ca macrohemoragii (MH) sau microhemoragii (MB) și am calculat numărul total de microsângerări în cortexul cerebral la fiecare pacient (207). Conform criteriilor STRIVE, MB au fost găsite pe secvențele SWI sau T2*, în timp ce alte secvențe au fost utilizate pentru a elimina imitățile MB. Ambele metode au fost folosite pentru a identifica MB posibile (208).

Conform ghidurilor actuale, a fost notată prezența siderozei corticale superficiale (CSS), iar dacă CSS a afectat mai mult de trei circumvoluțiuni, a fost calificată drept diseminată. Hiperintensitățile substanței albe au fost măsurate pe secvențele T2 FLAIR utilizând criteriile STRIVE și scala Fazekas (0 = niciunul, 1 = leziuni punctiforme, 2 = zone confluențe moderate și 3 = leziuni difuze, extinse), fiind clasificate ca severe, la gradele de expresie 2-3, sau non-severe pentru gradul de expresie 0-1).

Au fost făcute comparații suplimentare pentru pacienții cu AAC și afectare cerebeloasă și pacienții cu AAC fără afectare cerebeloasă. Astfel, am corelat numărul total de MB la pacienți cu afectare cerebeloasă și cei fără afectare cerebeloasă, precum și localizarea microhemoragiilor. Suplimentar am analizat pattern-ul modificărilor substanței albe la pacienți cu AAC și afectare cerebeloasă, comparativ cu cei fără hemoragii cerebeloase. Potrivit unui studiu recent, locațiile MB cerebeloase au fost clasificate în regiuni corticale superficiale și regiuni cerebeloase profunde care au implicat nucleii lui, dințat, emboliform, globos (37,96).

Severitatea accidentelor vasculare cerebrale la pacienți a fost evaluată utilizând scala NIHSS (**Anexa 1**). National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS, scala națională pentru accidentul vascular cerebral este cea mai utilizată scală de evaluare a deficitului neurologic la pacienții cu AVC la nivel mondial în medicina modernă. Scala NIHSS a devenit standardul de aur pentru evaluarea severității AVC în majoritatea studiilor clinice și în neurologia vasculară, fiind, de asemenea, utilizată la pacienții cu AVC, cu scop de monitorizare a rezultatelor terapeutice medicale și intervenționale (209).

NIHSS este o scală de examinare neurologică cu 11 itemi, ce evaluează conștiența, limbajul, neglektul, câmpurile vizuale, mișcarea globilor oculari, forța musculară, ataxia, disartria și dereglările de sensibilitate. Examinatorul evaluează capacitatea pacientului de a răspunde la întrebări și de a efectua instrucțiuni. Evaluările pentru fiecare item sunt punctate cu maximum de la 2 la 4 puncte, iar 0 se punctează pentru funcțiile păstrate. Scorurile totale variază de la 0 la 42, scorurile mai mari indicând o severitate mai mare (210,211).

Statutul cognitiv al pacienților a fost evaluat utilizând scala *Mini Mental State Examination* (MMSE). Mini-Mental State Examination este cel mai cunoscut și cel mai des folosit instrument de *screening* pentru determinarea generală a statutului cognitiv al persoanelor admise în spitale sau în cadrul studiilor clinice (212,213).

Diagnosticul exact și cuantificat contribuie la diferite oportunități de tratament. În prezent, însă, nu se cunoaște niciun tratament exhaustiv pentru demență, dar cu siguranță că unele intervenții pot încetini declinul cognitiv și funcțional sau pot reduce simptomele comportamentale și psihiatrice asociate demenței (214,215). Mai mult, diagnosticarea AAC (și a altor demențe) într-un stadiu incipient va ajuta persoanele cu demență, familiile lor și îngrijitorii instituționali să facă planuri în timp util pentru viitor, personalizând programul de observație și tratament. Deopotrivă cu o planificare adecvată pentru situațiile de urgență, recunoașterea adecvată a AAC în diferite ipostaze poate ajuta la prevenirea internărilor inoportune și potențial dăunătoare pentru îngrijirea spitalicească sau instituțională. Mai mult decât atât, identificarea precoce precisă a demenței poate crește oportunitățile de utilizare a intervențiilor medicale și care se află în derulare recentă, având scopul să încetinească sau să prevină progresia nefastă a demenței (212).

Mini-Mental State Examination este o evaluare compusă din 30 de întrebări cu scopul evaluării a funcției cognitive și orientării, memoriei, înregistrării, reamintirii, calculului, limbajului și capacității de a desena un poligon complex (216).

Avantajele MMSE includ administrarea rapidă, disponibilitatea variantelor autorizate traduse în mai multe limbi și validare unanimă drept instrument de diagnostic în rândul profesioniștilor din domeniul practic și de cercetare (217). Prezența declinului cognitiv este determinată și documentată de scorul total. Patru niveluri-prag de diagnostic cantitative au fost utilizate pentru a defini un MMSE pozitiv (≤ 24 , $\leq 19-23$, $\leq 10-18$, ≤ 9). Orice scor de 24 sau mai mult (din 30) indică o cogniție normală. Sub aceasta, scorurile pot indica tulburări cognitive severe (≤ 9 puncte), moderate (10-18 puncte) sau ușoare (19-23 puncte) (218). Este posibil ca scorul brut să fie corectat și pentru nivelul de educație și vârsta (218).

2.4 Metode de prelucrare statistică a rezultatelor

Pentru analiza statistică s-a utilizat versiunea 3.6.3 a limbajului de programare R. Datele categorice sunt prezentate ca frecvențe, folosind procente. Datele continue sunt prezentate ca medie și abatere standard (SD). Un test chi-pătrat sau exact al lui Fisher a fost folosit pentru a examina asocierea dintre variabilele categorice de rezultat și hemoragiile cerebrale. Testul t pentru eșantioane independente (Welch Two Sample) a fost utilizat pentru a examina asocierea dintre variabilele continue și hemoragiile cerebrale.

S-a analizat regresia logistică pentru a identifica factorii asociați cu apariția în timp a hemoragiilor intracraniene. Variabilele independente luate în considerare în analiză au fost vârsta, numărul total de microsângerări, hemoragia intracerebrală antecedentă, hiperintensitățile substanței albe/scala Fazekas, utilizarea de antiplachetare și anticoagulante. Inițial s-a făcut o analiză univariată pentru a identifica factorii asociați cu hemoragiile cerebrale, iar ulterior s-a făcut o analiză multivariată pentru a identifica factorii independenți asociați cu hemoragiile cerebrale.

Acest lucru a fost realizat luând în considerare o selecție treptată, pas cu pas, a variabilelor. O valoare $p < 0,05$ a fost considerată statistic semnificativă.

2.5 Limitările studiului

Cercetarea a fost concepută sub forma unui studiu observațional, mixt retrospectiv–prospectiv, desfășurat în două centre universitare de referință - Hadassah Medical Center (Ierusalim) și Tel Aviv Medical Center. Acest design, deși permite includerea unui număr extins de pacienți și analizarea unor cazuri complexe, implică biaiuri de selecție și de centru. Componenta retrospectivă presupune dependența de datele clinice deja existente, care pot fi incomplete sau neuniform documentate, în timp ce componenta prospectivă a inclus pacienți evaluați după implementarea criteriilor Boston modificate, ceea ce a generat o heterogenitate temporală a criteriilor de diagnostic.

O limitare majoră o constituie modul de selecție pentru IRM, care a fost efectuată la discreția medicului curant și nu sistematic pentru toți pacienții din cohorta inițială. Din totalul pacienților cu hemoragie intracerebrală, doar 189 de pacienți au beneficiat de IRM cerebral complet, realizată la 5-10 zile după evenimentul hemoragic. Această abordare introduce un *bias* de indicație, întrucât pacienții trimiși la IRM sunt de obicei cei cu suspiciune mai mare de AAC sau cu un statut clinic stabil, precum și un „*survivor bias*”, deoarece pacienții cu evoluție fatală precoce nu au fost incluși. În consecință, rezultatele pot supraestima prevalența formelor cronice și subestima cazurile severe sau acute care nu au supraviețuit suficient pentru a fi investigate imagistic.

În plus, utilizarea unui scanner IRM de 1.5 Tesla, deși standard în practica clinică, are o sensibilitate limitată pentru detectarea microhemoragiilor fine și a siderozei corticale subtile, comparativ cu sistemele 3T moderne. Acest aspect poate duce la o subestimare a sarcinii hemoragice și, implicit, la o subevaluare a corelațiilor dintre încărcătura leziunilor microangiopatice și afectarea cognitivă. Lipsa standardizării secvențelor (SWI vs. T2*) între centre și posibila variabilitate în parametrii tehnici (TR, TE, flip angle, thickness) adaugă o sursă suplimentară de eroare sistematică.

O altă limitare importantă constă în stabilirea etiologiei exclusiv pe baza criteriilor Boston modificate v1.5, fără confirmare histopatologică. În timp ce aceste criterii sunt recunoscute internațional ca standard pentru diagnosticul non-invaziv, ele prezintă limitări în specificitate, în special în cazurile cu prezentări mixte (hemoragii lobare suprapuse peste leziuni hipertensive profunde).

De asemenea, criteriile Boston au fost validate inițial pe cohorte relativ reduse, majoritatea

monocentrice, iar versiunile ulterioare (v2.0) includ deja o definiție mai detaliată a implicării cerebeloase și a siderozei corticale. Utilizarea versiunii anterioare poate, prin urmare, subestima unele forme subtile de AAC sau include eronat cazuri de angiopatie mixtă.

Criteriile de includere în studiu (vârsta ≥ 55 ani, disponibilitatea IRM și prezența microhemoragiilor corticale) au fost formulate în conformitate cu recomandările criteriilor Boston, însă aceste praguri impun o limitare a generalizabilității rezultatelor. Astfel, pacienții mai tineri, cazurile cu prezentări atipice sau formele incipiente de AAC fără microhemoragii detectabile pe IRM au fost excluse. Această selecție, deși necesară pentru consistența diagnostică, reduce aplicabilitatea rezultatelor la populația generală cu hemoragii spontane. În plus, prin excluderea cazurilor fără imagistică completă, studiul tinde să supra-reprezinte pacienții cu acces mai bun la investigații avansate, creând un efect de strat socio-economic indirect asupra compoziției eșantionului.

Evaluarea funcției cognitive s-a bazat exclusiv pe Mini-Mental State Examination (MMSE), un instrument de screening global, larg utilizat, dar cu rezoluție cognitivă limitată. MMSE evaluează preponderent orientarea, memoria de scurtă durată și limbajul, dar nu surprinde deficitele executive, atenționale și de coordonare care pot rezulta din disfuncția rețelelor cerebro-cerebeloase.

Prin urmare, severitatea reală a disfuncției cognitive la pacienții cu afectare cerebeloasă ar putea fi subestimată. În plus, MMSE este influențat de nivelul educațional și de vârstă, ceea ce poate genera efecte de plafon sau de podea în analiza statistică. Lipsa altor teste neuropsihologice complementare (MoCA, Trail Making Test, Stroop) restrânge interpretarea rezultatelor la un nivel global și reduce capacitatea de a corela specific tipurile de disfuncție cognitivă cu topografia leziunilor cerebeloase.

3. COMPARAREA PROFILULUI CLINIC ȘI IMAGISTIC LA PACIENȚII CU ANGIOPATIE AMILOIDĂ CEREBRALĂ, ÎN FUNCȚIE DE AFECTAREA CEREBELULUI

Din totalul de 718 pacienți cu hemoragie intracerebrală spontană incluși în baza inițială, 189 (26,3%) au fost examinați prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) cerebrală. Majoritatea hemoragiilor intracerebrale au fost considerate de origine hipertensivă și nu au necesitat IRM pentru clarificare etiologică. Indicația pentru IRM a fost reprezentată de localizarea atipică a hematomului și/sau de suspiciunea clinică a medicului curant, iar aceste cazuri au constituit ulterior populația supusă analizei retrospective.

Dintre cei 189 de pacienți investigați prin IRM, 154 au îndeplinit criteriile Boston modificate (v1.5) pentru diagnosticul de angiopatie amiloidă cerebrală (AAC). În cadrul acestui subgrup, 79 de pacienți au prezentat afectare cerebeloasă (microhemoragii și/sau hemoragii cerebeloase), iar 75 nu au prezentat leziuni cerebeloase asociate AAC.

Vârsta medie a pacienților cu AAC și afectare cerebeloasă a fost de 67 ± 5 ani.

3.1 Analiza comparativă a grupurilor de cercetare

Au fost definite două grupuri de analiză:

- **Grupul fără afectare cerebeloasă (AAC-C-):** 75 pacienți cu AAC fără leziuni cerebeloase;
- **Grupul cu afectare cerebeloasă (AAC-C+):** 79 pacienți cu AAC și afectare cerebeloasă.

3.1.1 Distribuția pe vârstă

Distribuția pacienților în funcție de grupa de vârstă și afectarea cerebeloasă este prezentată în Figura 3.1.

Per ansamblu, pacienții cu AAC și afectare cerebeloasă au fost mai tineri comparativ cu cei fără afectare cerebeloasă.

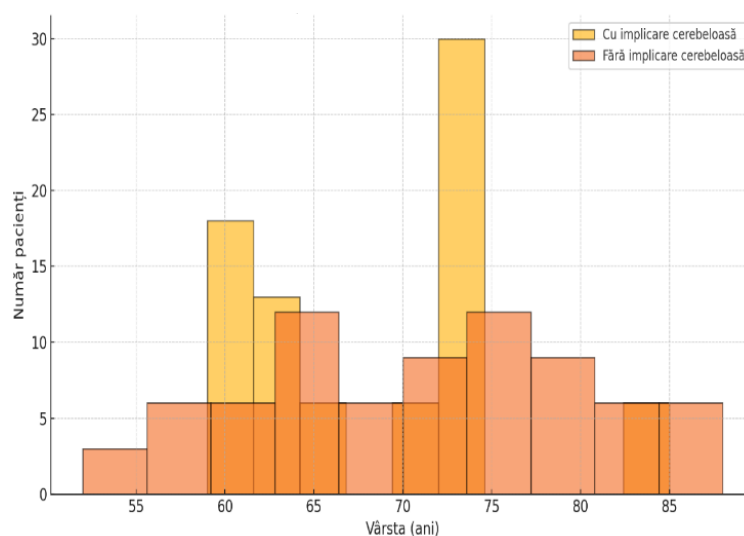


Figura 3.1 Distribuția pacienților după vârstă în loturile cercetate

- Vârsta medie în grupul AAC-C- a fost de **72 ± 10 ani**.
- Vârsta medie în grupul AAC-C+ a fost de **67 ± 5 ani**.

Diferența de vârstă între grupuri a fost **semnificativă statistic**, cu **p < 0,001** (Figura 3.2).

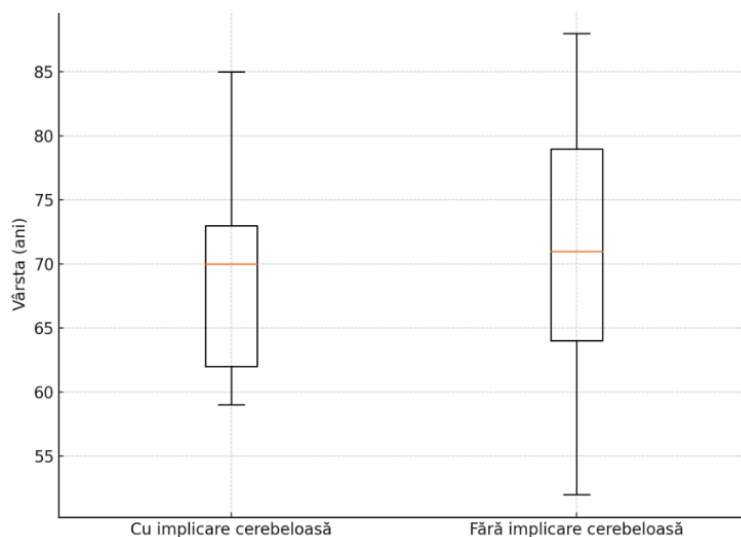


Figura 3.2. Vârsta medie a pacienților cu și fără hemoragii cerebeloase în loturile cercetate

3.1.2 Încărcătura de microhemoragii cerebrale

Numărul de microhemoragii cerebrale (MB) a fost cuantificat pe secvențele SWI/T2*, conform criteriilor STRIVE și scalei MARS.

- În grupul AAC-C-, numărul mediu de microhemoragii a fost de **3 ± 9 MB/pacient**.
- În grupul AAC-C+, numărul mediu de microhemoragii a fost de **33 ± 23 MB/pacient**.

Diferența între cele două grupuri a fost **semnificativă statistic**, cu **p < 0,001** (Figura 3.3).

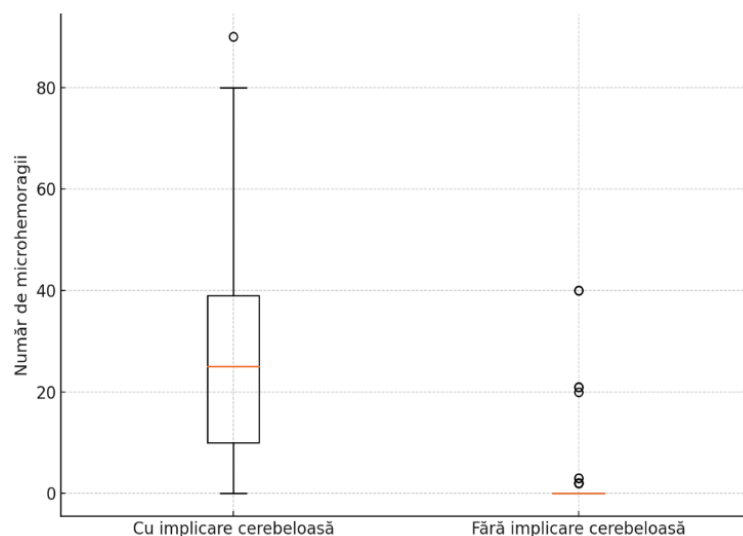


Figura 3.3. Numărul de microhemoragii în loturile cercetate

3.1.3 Leziunile substanței albe – scor Fazekas

Leziunile de substanță albă au fost evaluate pe imagini FLAIR utilizând scala Fazekas (0–3).

Analiza comparativă a scorului Fazekas între grupurile AAC-C- și AAC-C+ a evidențiat valori mai mari în grupul cu afectare cerebeloasă, cu **diferență semnificativă statistic ($p = 0,0006$)** (Figura 3.4).

Pacienții cu AAC și afectare cerebeloasă au prezentat o proporție mai mare de scoruri Fazekas 2–3 comparativ cu pacienții fără afectare cerebeloasă. Integrarea scorului Fazekas în analiza comparativă indică o asocierie între afectarea cerebeloasă și un grad mai avansat de leziuni ale substanței albe.

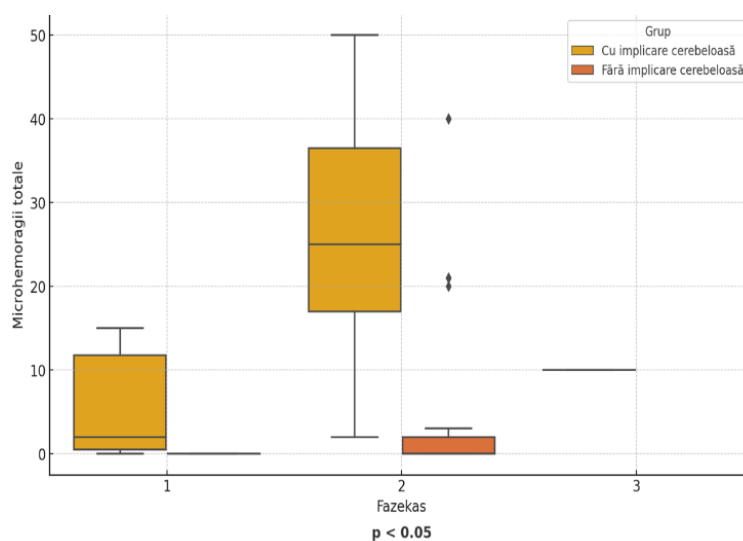


Figura 3.4. Leziunile substanței albe conform scalei Fazekas în loturile cercetate

3.1.4 Statusul cognitiv – distribuția scorurilor MMSE

Statusul cognitiv a fost evaluat cu Mini-Mental State Examination (MMSE) la pacienții cu AAC din subcohorta IRM (n = 154). Distribuția scorurilor MMSE în întregul lot este prezentată în Figura 3.5.

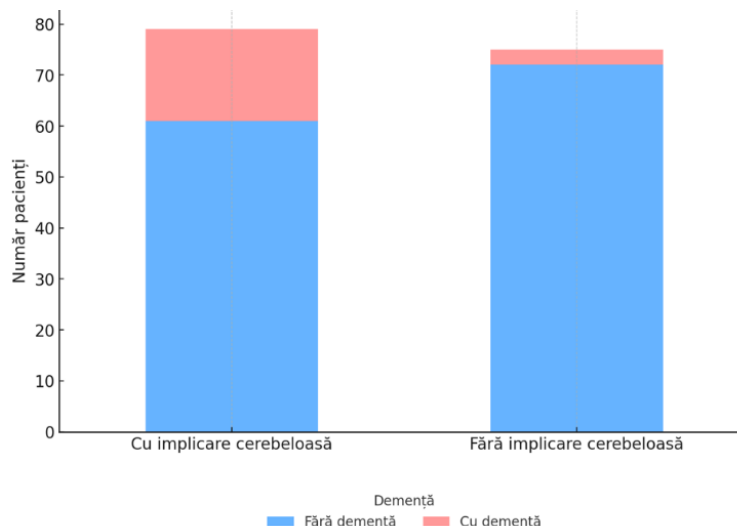


Figura 3.5. Numărul pacienților cu și fără demență din loturile cercetate
Clasificarea pe intervale MMSE este redată în Tabelul 3.1.

Tabelul 3.1. Scorurile MMSE ale pacienților din studiu

MMSE (puncte)	n (%)
≤ 9	2 (1,3%)
10–18	19 (12%)
19–23	0 (0%)
≥ 24	133 (86%)

Demența severă (MMSE ≤ 9) a fost documentată la 2 pacienți (1,3%), iar demența moderată (10–18 puncte) la 19 pacienți (12%). Niciun pacient nu s-a încadrat în intervalul 19–23 puncte. Majoritatea pacienților (133, 86%) au avut un scor MMSE ≥ 24.

Distribuția scorurilor MMSE în funcție de afectarea cerebeloasă este prezentată în Figura 3.7. Pacienții din grupul AAC-C– au prezentat în majoritate scoruri MMSE în intervalul normal (≥ 24), în timp ce în grupul AAC-C+ s-a constatat o dispersie mai largă a valorilor, cu frecvență mai mare a valorilor sugestive pentru afectare cognitivă ușoară.

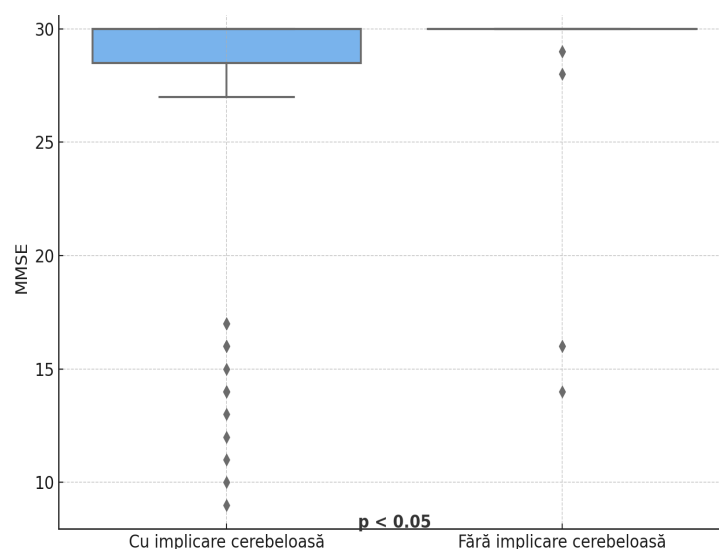


Figura 3.7. Distribuția scorului MMSE în funcție de afectarea cerebeloasă în loturile cercetate

Compararea scorurilor MMSE între cele două grupuri a evidențiat:

- MMSE mediu în grupul AAC-C-: **29,4** puncte;
- MMSE mediu în grupul AAC-C+: **26,3** puncte.

Diferența între grupuri a fost **semnificativă statistic** ($p < 0,05$, test Mann-Whitney U).

3.1.5 Relația dintre numărul de microhemoragii și MMSE

Relația dintre numărul de microhemoragii și tulburările cognitive (definite prin MMSE < 24) a fost analizată utilizând modele logistice și corelații Spearman.

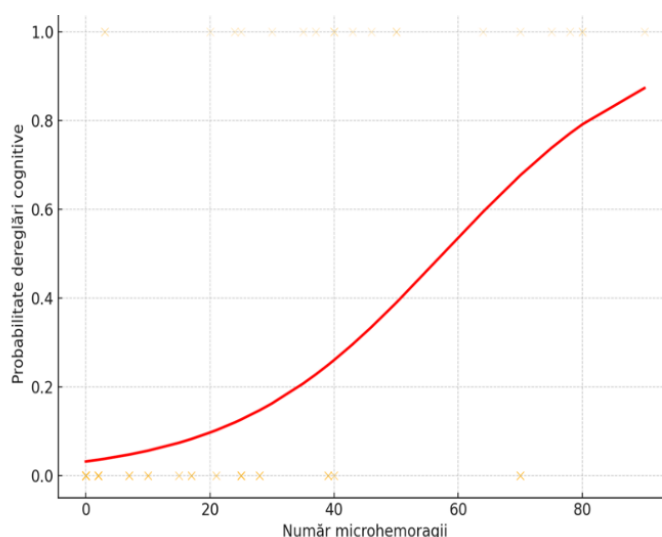


Figura 3.6. Probabilitatea dereglărilor cognitive și numărul de microhemoragii în loturile cercetate

Figura 3.6 prezintă probabilitatea estimată de a avea tulburări cognitive (MMSE < 24) în funcție de numărul de microhemoragii. Curba logistică (linia roșie) indică o creștere progresivă a probabilității de deficit cognitiv odată cu creșterea numărului de microhemoragii.

Corelația dintre numărul de microhemoragii și scorul MMSE a fost:

- **Toți pacienții:** ρ Spearman = $-0,47$; $p = 8,39 \times 10^{-10}$
- **AAC-C+:** $\rho = -0,56$; $p = 3,99 \times 10^{-7}$
- **AAC-C-:** $\rho = -0,16$; $p = 0,149$

Rezultatele indică o corelație negativă semnificativă între numărul de microhemoragii și scorul MMSE în lotul total și mai pronunțat la pacienții cu afectare cerebeloasă (AAC-C+), în timp ce în grupul fără afectare cerebeloasă (AAC-C-) nu s-a atins pragul de semnificație statistică (Figura 3.8).

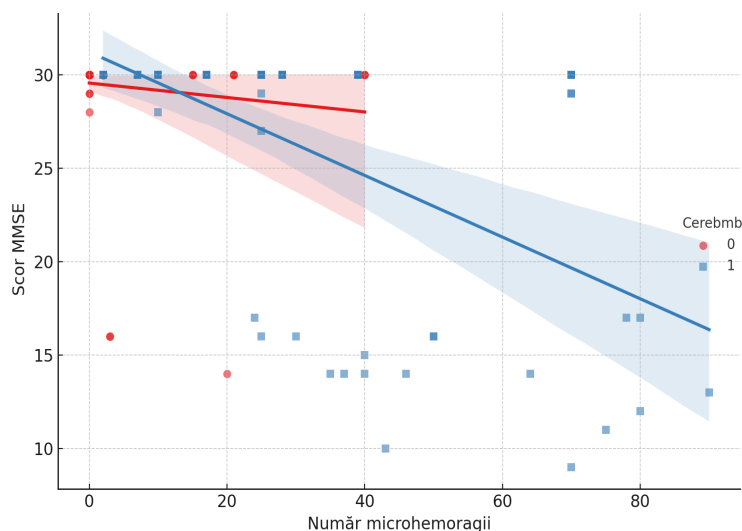


Figura 3.8. Relația dintre scorul MMSE și numărul de micorhemoragii în loturile cercetate

În grupul AAC-C+, scorul MMSE s-a corelat negativ cu vârsta ($\rho = -0,263$; $p = 0,019$) și cu fumatul activ ($\rho = -0,269$; $p = 0,017$). În grupul AAC-C-, hiperlipidemia a prezentat o asociere negativă cu scorul MMSE ($\rho = -0,296$; $p = 0,010$). Toți pacienții incluși aveau cel puțin studii medii complete.

3.1.6 Hemoragii intracerebrale anterioare și antecedente de AVC

Prezența hemoragiilor intracerebrale anterioare a fost comparată între grupuri (Figura 3.9):

- AAC-C+: hemoragii intracerebrale anterioare la **22,8%** dintre pacienți;
- AAC-C-: hemoragii intracerebrale anterioare la **12%** dintre pacienți.

Diferența nu a atins semnificație statistică ($p = 0,122$, test Chi-pătrat).

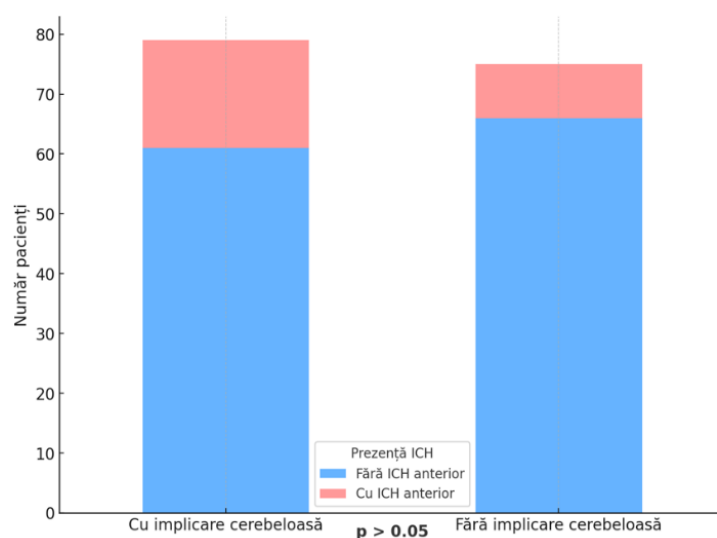


Figura 3.9. Hemoragii intracerebrale anterioare în loturile cercetate

Analiza corelațiilor Spearman între prezența hemoragiilor anterioare și variabilele clinice a evidențiat:

- vârstă: $\rho = 0,300$; $p = 0,0002$ (corelație pozitivă semnificativă);
- hipertensiune arterială: $\rho = -0,184$; $p = 0,022$ (corelație negativă slabă);
- diabet zaharat, hiperlipidemie și fumat activ: fără corelații semnificative.

Prevalența antecedentelor de accident vascular cerebral ischemic este prezentată în Figura 3.10:

- AAC-C+: AVC ischemic anterior la **24,1%** dintre pacienți;
- AAC-C-: AVC ischemic anterior la **12%** dintre pacienți.

Diferența nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,084$, test Chi-pătrat).

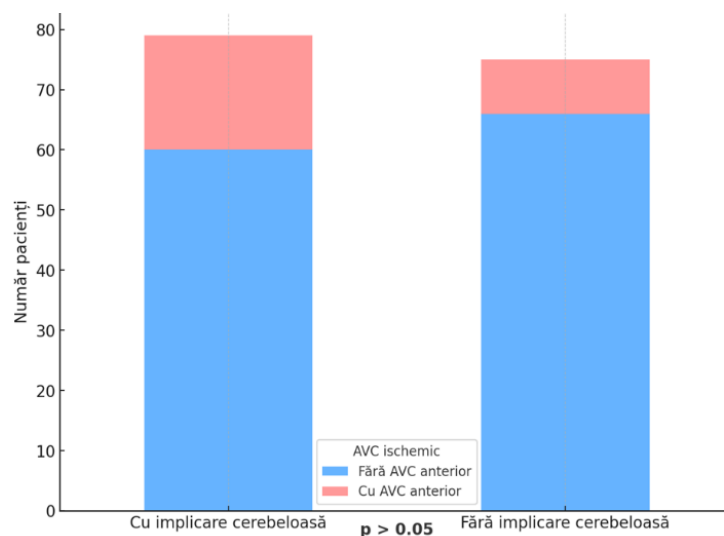


Figura 3.10. Prevalența AVC-ului precedent în loturile cercetate

Corelațiile Spearman între AVC ischemic anterior și factorii clinici au arătat:

- diabet zaharat: $\rho = 0,345$; $p < 0,0001$;

- hipertensiune arterială: $\rho = 0,239$; $p = 0,0028$;
- fumat: $\rho = -0,187$; $p = 0,020$;

Vârsta, hiperlipidemia, numărul de microhemoragii și scorul Fazekas nu au prezentat asocieri semnificative cu prezența AVC ischemic.

Analiza scorului MMSE în funcție de antecedentele de AVC ischemic și HIC anterioară (test Mann-Whitney U) nu a evidențiat diferențe semnificative:

- AVC ischemic anterior: $U = 1637,5$; $p = 0,387$;
- HIC anterioară: $U = 1503,5$; $p = 0,142$.

În această analiză, majoritatea pacienților au prezentat accidente vasculare localizate în emisfera non-dominantă.

3.1.7 Terapia antiplachetară și anticoagulantă

Utilizarea terapiei antiagregante plachetare (aspirină sau clopidogrel) este prezentată în Figura 3.11:

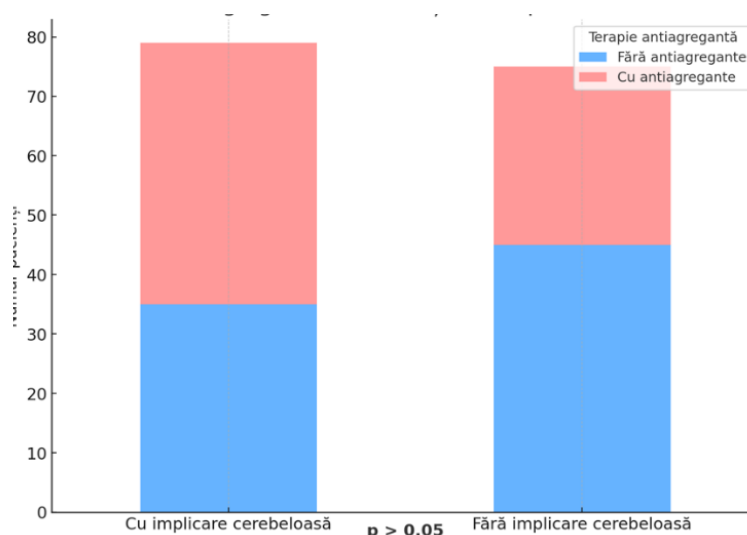


Figura 3.11. Utilizarea de aspirină în loturile de cercetare

- AAC-C+: 44 pacienți (55,7%);
- AAC-C-: 30 pacienți (40%).

Diferența între grupuri nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,074$, test Chi-pătrat).

Utilizarea terapiei anticoagulante (warfarină, heparină sau DOAC) este ilustrată în Figura 3.12:

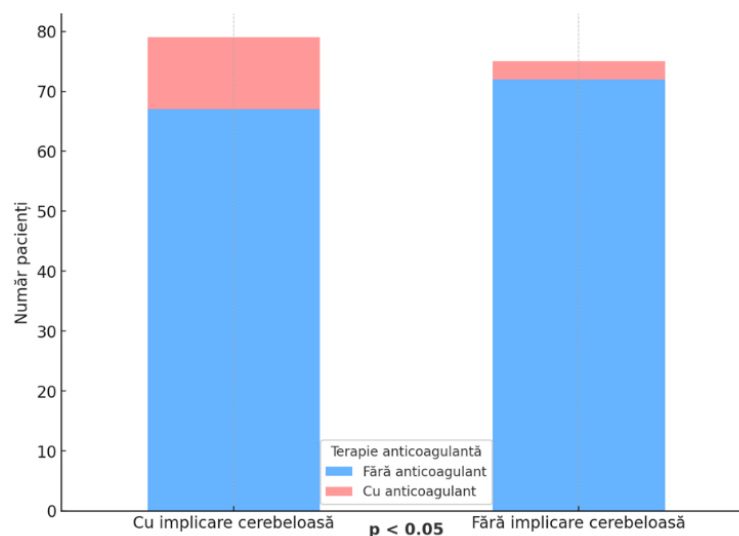


Figura 3.12. Utilizarea de anticoagulante în loturile cercetate

- AAC-C+: 15,2% dintre pacienți;
- AAC-C-: 4,0% dintre pacienți.

Diferența a fost **semnificativă statistic** ($p = 0,039$, test Chi-pătrat).

Analiza efectului general al tratamentului anticoagulant asupra numărului de microhemoragii (test Mann-Whitney U) nu a evidențiat diferențe semnificative între pacienții cu și fără tratament anticoagulant ($U = 902,0$; $p = 0,379$).

În ceea ce privește anticoagulantele orale directe (DOAC), în momentul înrolării:

- 2 pacienți din grupul AAC-C- utilizau DOAC;
- niciun pacient din grupul AAC-C+ nu era tratat cu DOAC.

Figura 3.13 prezintă distribuția numărului de microhemoragii în funcție de utilizarea DOAC.

Dimensiunea foarte redusă a subgrupului de utilizatori DOAC nu a permis detectarea unor diferențe semnificative sau conturarea unui model robust.

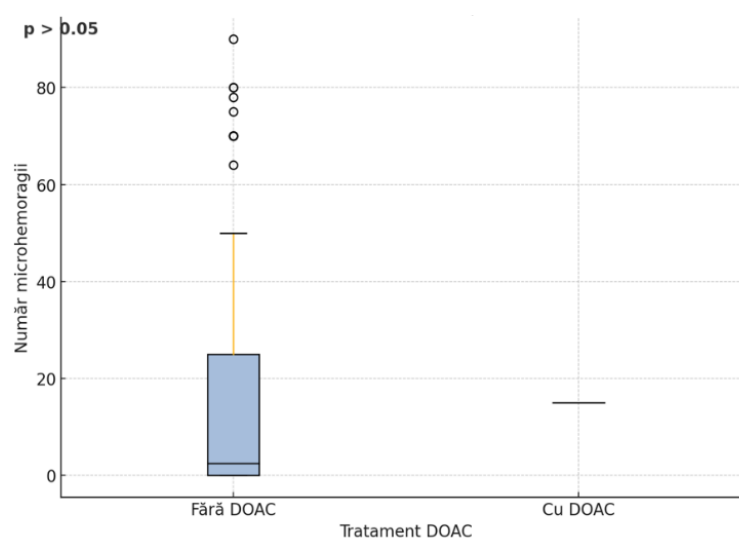


Figura 3.13. Utilizarea de anticoagulate orale directe în loturile cercetate

3.1.8 Severitatea evenimentului acut și dizabilitatea funcțională

Severitatea accidentului vascular cerebral la internare a fost evaluată cu scala NIHSS. Compararea scorurilor NIHSS între pacienții cu și fără afectare cerebeloasă a fost realizată cu testul Mann-Whitney U.

Rezultatele au evidențiat o diferență **semnificativă statistic** ($U = 2409,5$; $p = 0,044$), cu **scoruri NIHSS mai mici la internare în grupul AAC-C+ comparativ cu grupul AAC-C-** (Figura 3.14).

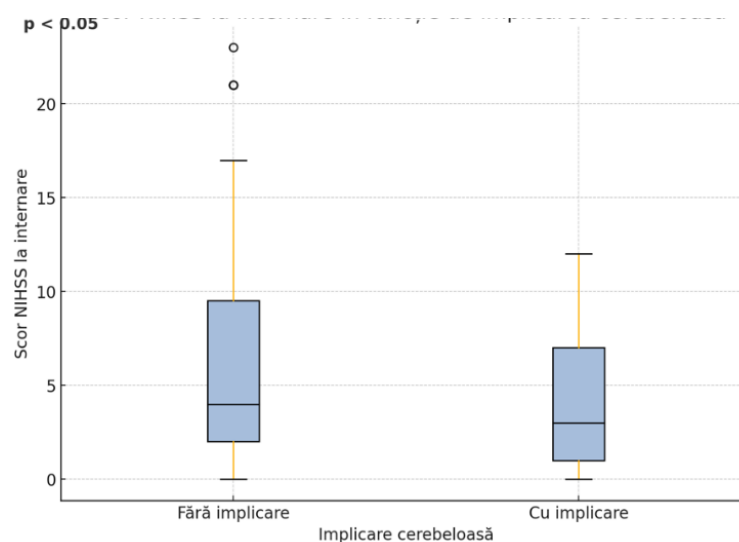


Figura 3.14. Scorurile NIHSS la internare în loturile cercetate

Dizabilitatea neurologică la externare a fost evaluată cu modified Rankin Scale (mRS).

Valorile medii ale scorului mRS:

- AAC-C-: $3,15 \pm 1,39$;
- AAC-C+: $2,13 \pm 1,01$.

Diferența între grupuri a fost **semnificativă statistic** ($p < 0,001$) (Figura 3.15). Testul Mann-Whitney U a confirmat această diferență ($U = 2002,5$; $p = 0,0003$), indicând scoruri mRS mai mici la externare în grupul AAC-C+.

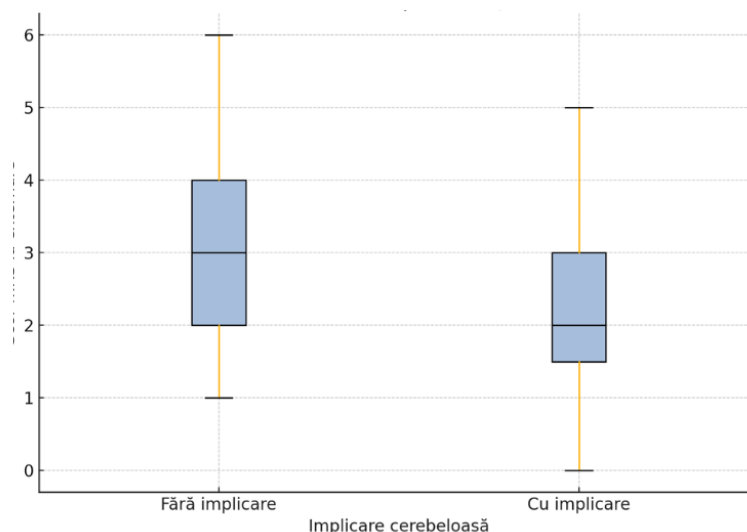


Figura 3.15. Dizabilitatea neurologică la externare în loturile cercetate, scor mRS

În cadrul cohorței analizate, au fost înregistrate 6 decese, dintre care 3 la pacienți cu hemoragii repetate și 1 la un pacient cu hematom primar cerebelos.

3.1.9 Analiza multivariată a factorilor asociați cu afectarea cerebeloasă

A fost efectuată o analiză de regresie logistică multivariată pentru a identifica variabilele asociate independent cu afectarea cerebeloasă la pacienții cu AAC. Variabilele incluse în model au fost: vârsta, numărul total de microhemoragii, hemoragii cerebrale precedente, scor Fazekas și utilizarea anticoagulantelor.

Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 3.2.

Tabelul 3.2. Analiza multivariată a loturilor de cercetare

Caracteristici	log(OR) ¹	95% CI ¹	p-value
Vârsta	-0,36	-0,59; -0,20	<0,001
Numărul de microhemoragii	0,22	0,14; 0,32	<0,001
Hemoragii cerebrale precedente			
– Nu (0)	—	—	—
– Da (1)	2,1	0,39; 4,0	0,021
Leziuni ale substanței albe (Fazekas)			

– 1	—	—	—
– 2	4,8	1,7; 9,1	0,010
– 3	20	–67; NA	>0,9
Utilizare de anticoagulate			
– 0	—	—	—
– 1	5,3	2,4; 9,3	0,002

¹ OR = odds ratio, CI = interval de încredere.

În modelul multivariat, vârsta mai mică, numărul mai mare de microhemoragii, prezența hemoragiilor cerebrale precedente, scorul Fazekas 2 și utilizarea anticoagulantelor au fost asociate semnificativ cu prezența afectării cerebeloase.

3.2 Rezultatele evaluării factorilor de risc în dezvoltarea microhemoragiilor cerebrale la pacienții din grupurile cercetate

3.2.1 Hipertensiunea arterială și tratamentul antihipertensiv

Prevalența hipertensiunii arteriale (HTA) la pacienții cu AAC este prezentată în Figura 3.21:

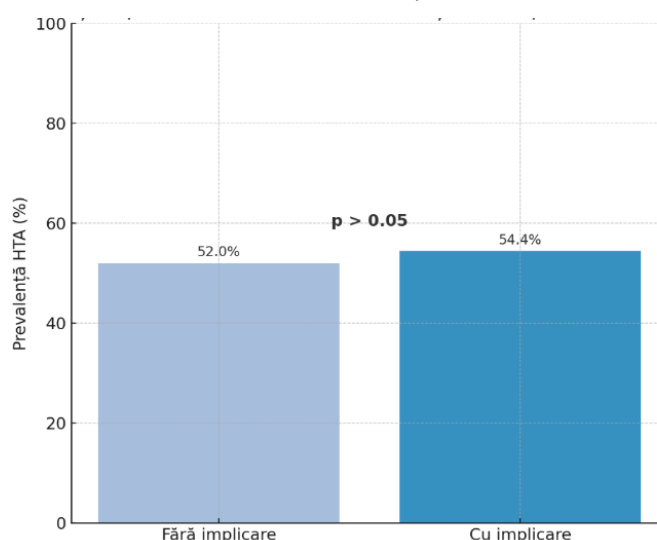


Figura 3.21. Prevalența hipertensiunii arteriale în loturile cercetate

- AAC-C+: HTA la 54,4% dintre pacienți;
- AAC-C–: HTA la 52,0% dintre pacienți.

Diferența nu a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 0,021$; $p = 0,888$).

Analiza relației dintre tratamentul antihipertensiv și numărul de microhemoragii a inclus cinci clase de medicamente: clonidină, beta-blocante, blocante de canale de calciu, inhibitori ai

enzimei de conversie și diuretice. Prezența tratamentului antihipertensiv a fost codificată într-o variabilă compusă.

Figura 3.22 prezintă distribuția numărului de microhemoragii în funcție de utilizarea tratamentului antihipertensiv, separat pentru AAC-C- și AAC-C+. În toate subgrupurile, pacienții cu afectare cerebeloasă au avut un număr mai mare de microhemoragii comparativ cu cei fără afectare cerebeloasă.

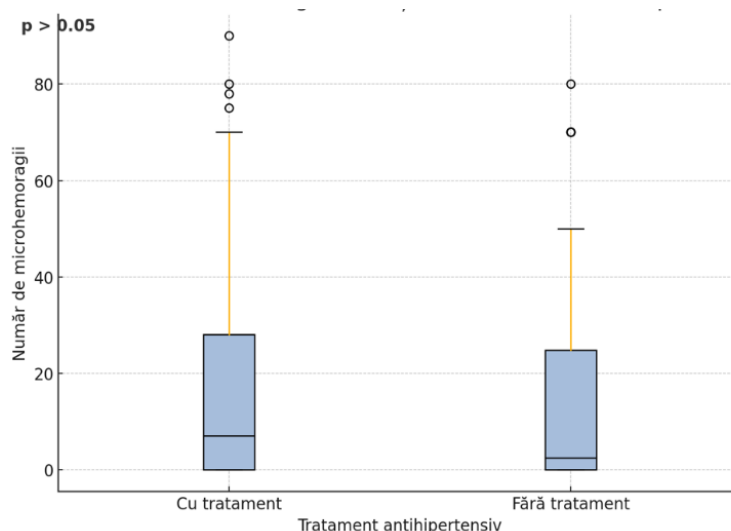


Figura 3.22. Tratament anti hipertensiv anterior în loturile cercetate

Testul Mann-Whitney U nu a evidențiat o diferență semnificativă a numărului de microhemoragii între pacienții cu și fără tratament antihipertensiv ($U = 3148,5$; $p = 0,358$), nici în prezența, nici în absența afectării cerebeloase.

3.2.2 Diabetul zaharat

Prevalența diabetului zaharat (DZ) în funcție de afectarea cerebeloasă este reprezentată în Figura 3.23:

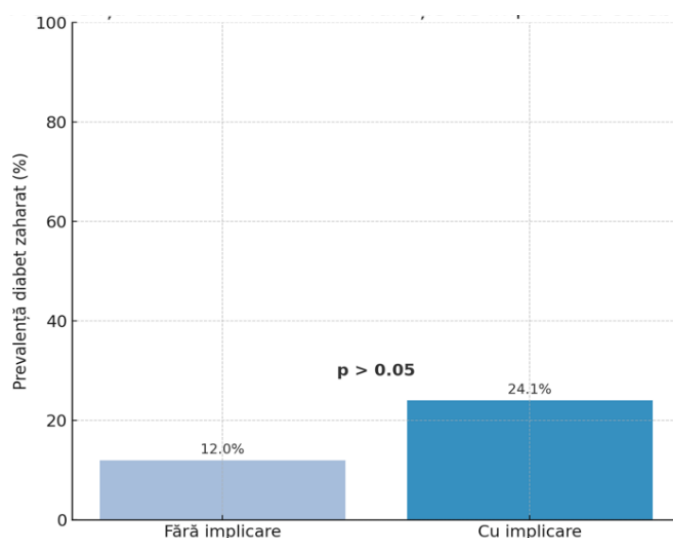


Figura 3.23. Prevalența diabetului zaharat în loturile cercetate

- AAC-C+: DZ la 24,1% dintre pacienți;
- AAC-C-: DZ la 12,0% dintre pacienți.

Diferența nu a atins semnificație statistică ($p = 0,084$, test Chi-pătrat), dar indică valori procentuale mai mari în grupul cu afectare cerebeloasă.

Analize suplimentare din literatură, raportate în text, indică o incidență crescută a microhemoragiilor la pacienți cu DZ tip 1 și retinopatie diabetică proliferativă, dar în lotul actual relația exactă DZ–microhemoragii nu a fost cuantificată separat în acest capitol.

3.2.3 Dislipidemia

Figura 3.24 prezintă prevalența dislipidemiei în rândul pacienților cu AAC:

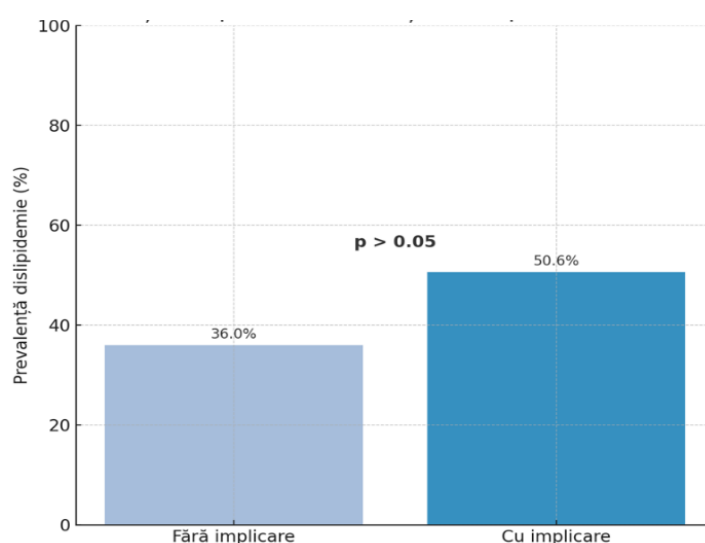


Figura 3.24. Prevalența dislipidemiei în loturile cercetate

- AAC-C+: dislipidemie la 50,6% dintre pacienți;
- AAC-C-: dislipidemie la 36,0% dintre pacienți.

Diferența nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,095$, test Chi-pătrat), dar valorile procentuale au fost mai ridicate în grupul cu afectare cerebeloasă.

3.2.4 Fumatul

Prevalența fumatului activ sau în antecedente este ilustrată în Figura 3.25:

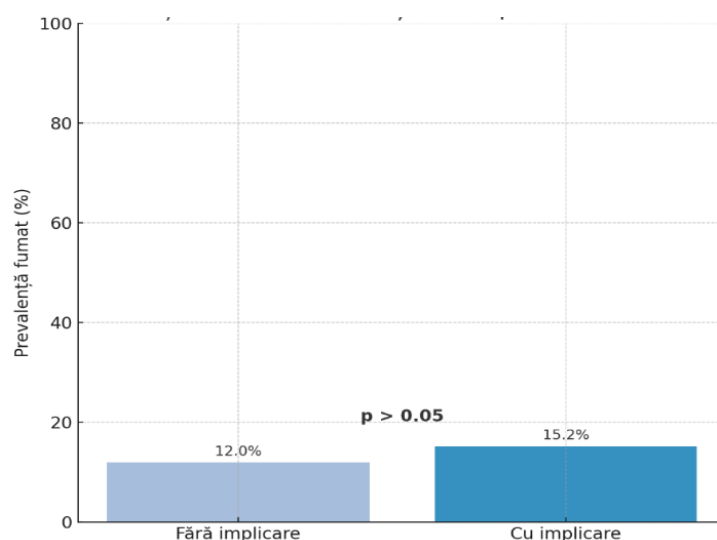


Figura 3.25. Prevalența fumatului în loturile cercetate

- AAC-C+: fumători (actuali sau foști) în 15,2% din cazuri;
- AAC-C–: fumători în 12,0% din cazuri.

Diferența nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,733$). În analiza corelațiilor Spearman, fumatul a prezentat o asocierie negativă cu istoricul de AVC ischemic ($\rho = -0,187$; $p = 0,020$) și o corelație negativă cu MMSE în grupul AAC-C+ ($\rho = -0,269$; $p = 0,017$), fără alte asocieri semnificative raportate cu numărul de microhemoragii.

3.2.5 Istoricul familial de hemoragie intracerebrală

Figura 3.26 prezintă distribuția istoricului familial de hemoragie intracerebrală (HIC):

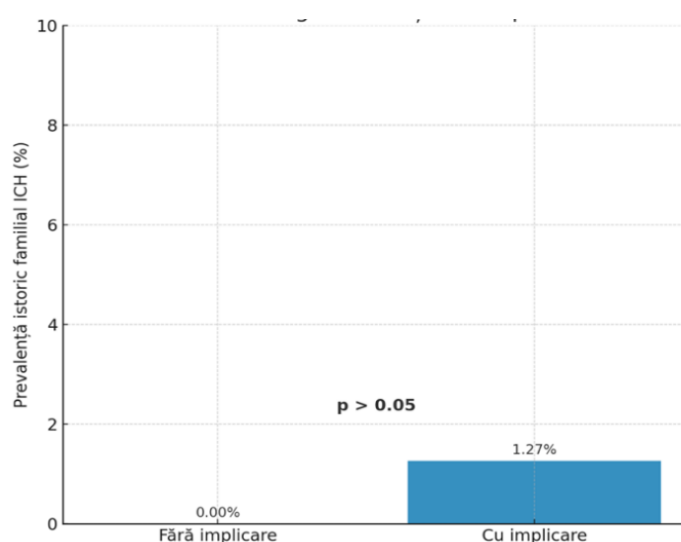


Figura 3.26. Istoric familial de hemoragie intracerebrală

- AAC-C+: antecedente familiale de HIC la 1,27% dintre pacienți;
- AAC-C–: antecedente familiale de HIC la 0% dintre pacienți.

Testul Chi-pătrat nu a evidențiat diferențe semnificative ($p = 1,000$), numărul absolut de cazuri cu istoric familial pozitiv fiind foarte redus.

4. CONSIDERAȚII ASUPRA REZULTATELOR ȘI COMPARAȚII CU STUDII ANTERIOARE

Vârsta înaintată este un factor de risc major în angiopatia amiloidă cerebrală (AAC), atât pentru apariția bolii, cât și pentru severitatea manifestărilor sale. În mod particular, acumularea de microhemoragii cerebrale este recunoscută ca un marker imagistic al progresiei AAC, reflectând fragilitatea vaselor afectate de depozitele de beta-amiloid. Pentru a înțelege mai bine interacțiunea dintre vârstă și sarcina hemoragică cerebrală, această analiză compară pacienții cu AAC cu și fără afectare cerebeloasă. Rezultatele extrase din baza de date indică faptul că pacienții cu afectare cerebeloasă sunt, în medie, mai tineri și prezintă un număr semnificativ mai mare de microhemoragii. Acest lucru sugerează că implicarea topografică extinsă (inclusiv cerebelară) poate reflecta un stadiu mai avansat al bolii, cu impact atât asupra severității imagistice, cât și al vulnerabilității legate de vârstă. Această relație evidențiază valoarea prognostică potențială a localizării leziunilor în AAC și necesitatea unei monitorizări atente a pacienților cu afectare cerebeloasă.

Deteriorarea cognitivă este una dintre cele mai frecvente și invalidante manifestări ale angiopatiei amiloide cerebrale (AAC), reflectând afectarea progresivă a rețelelor neuronale prin microhemoragii, leziuni ale substanței albe și disfuncție neurovasculară. Analiza bazei de date relevă o asociere semnificativă între prezența tulburărilor cognitive și încărcătura hemoragică cerebrală, pacienții cu un număr mai mare de microhemoragii având o probabilitate crescută de scoruri MMSE sub 24 sau un diagnostic formal de demență.

În mod particular, pacienții cu afectare cerebeloasă prezintă nu doar un număr mai ridicat de microhemoragii, ci și o rată mai mare de afectare cognitivă, sugerând că această localizare topografică ar putea fi un indicator indirect al severității și extinderii leziunilor cerebrale.

Aceste date susțin ipoteza că sarcina hemoragică cerebrală cumulativă contribuie semnificativ la disfuncția cognitivă, chiar și în absența unor leziuni ischemice majore, și subliniază importanța unei evaluări neuropsihologice sistematice la pacienții cu AAC, mai ales în formele extinse sau cerebelare.

Cu toate acestea, în cadrul cercetărilor anterioare analizate, prezența microhemoragiilor lobare nu a prezis semnificativ dezvoltarea unei macrohemoragii. Astfel s-a propus divizare AAC în două fenotipuri imagistice distincte: 1) cele cu macrohemoragii (hematom intracerebral și sideroză superficială corticală) și 2) cele cu microhemoragii (multiple hemoragii lobare). Deși lipsa puterii statistice în acest studiu ar fi putut contribui la asocierea negativă dintre

microhemoragiile lobare și dezvoltarea hemoragiilor intracerebrale, este, de asemenea, posibil ca prezența microhemoragiilor lobare și sideroză superficială corticală/hematom intracerebral într-o cohortă dintr-o clinică de memorie să nu însemne neapărat că acestea se exclud reciproc și pot exista simultan. În concluzie, riscul de a dezvolta o macrohemoragie intracerebrală viitoare la pacienții cu AAC probabilă ar trebui investigat în continuare la persoanele care au mai multe microhemoragii lobare, dar fără sideroză superficială corticală sau hematoame intracerebrale anterioare.

În al doilea rând, dintre toți indicatorii imagistici detectați la IRM, doar prezența micro infarctelor corticale a fost legată de scăderea generală a cogniției reflectată de scorul MMSE. Se știe din studiile publicate că prevalența micro infarctelor corticale în creierul persoanelor cu boala Alzheimer și AAC este corelată cu severitatea angiopatiei amiloide (222).

Am constatat în studiul realizat de noi, că 20,25% dintre pacienții cu afectare cerebeloasă aveau antecedente de AVC ischemic, comparativ cu 16,00% în grupul fără afectare cerebeloasă. Deși diferența nu a fost statistic semnificativă, tendința observată sugerează o posibilă asocieri între afectarea cerebeloasă și o încărcătură vasculară globală mai crescută. Această observație poate reflecta un fenotip particular de AAC, caracterizat printr-o vulnerabilitate extinsă a rețelei microvasculare, predispunând pacienții atât la leziuni hemoragice infratentoriale, cât și la ischemie cerebrală anterioară.

Prin urmare, identificarea unui istoric de AVC ischemic în contextul implicării cerebeloase poate fi un indicator indirect al severității globale a disfuncției vasculare în ACA, justificând o evaluare clinică și imagistică mai atentă.

Aceste date sunt comparabile cu prevalența descrisă în studiile cercetătorilor de nivel mondial. Constatarea noastră că prezența infarctelor cerebrale a fost documentată la pacienți cu un scor MMSE scăzut, susține ideea că infarctele cerebrale joacă un rol crucial în cogniție. Prezența siderozei superficiale corticale și numărul de microhemoragii lobare, în special, au fost alți markeri imagistici pe care am încercat să-i asociem cu declinul cognitiv din studiul nostru.

Principalul accent al cercetării privind relația dintre markerii hemoragici și urmărirea clinică longitudinală din majoritatea studiilor anterioare, a fost conexiunea dintre markerii imagistici și riscul de apariție a unei hemoragii intracerebrale ulterioare. Rezultatele studiului nostru indică faptul că, deși sideroza superficială corticală și microhemoragiile cerebrale sunt legate de dezvoltarea hematoamelor intracerebrale, nu are neapărat un impact negativ asupra cogniției, până, probabil, la atingerea unei "mase critice" de microhemoragii, care poate perturba conectivitatea dintre structurile cerebrale implicate în procesele de cogniție, inclusiv cerebelul.

Numeroase studii longitudinale și transversale au analizat relația dintre microhemoragii lobare și declinul cognitiv, dar deoarece majoritatea lor au fost bazate pe populație (72,73,93,156), nu au putut argumenta relația doză-efect dintre microhemoragiilor lobare și dereglările cognitive în special la pacienții cu AAC probabilă, ceea ce am încercat să facem în studiul nostru. Prin urmare, putem specula că cantitatea de microhemoragii lobare poate să fie un indicator de încredere al dereglărilor cognitive la persoanele cu AAC probabilă.

Rezultatele unui studiu citat anterior, dintr-o clinică de memorie au arătat că, prezența amiloidului beta A pozitiv a avut cel mai semnificativ impact asupra deteriorării cognitive, reflectată în MMSE în cadrul pacienților cu AAC (30). În primul rând, în timp ce cercetările anterioare au indicat o sensibilitate relativ ridicată (peste 80%) a amiloidului beta la examinările prin PET la pacienții cu AAC probabilă, proporția de pacienți pozitiv (74,6%) în acest studiu a fost echivalentă cu cea de 60% sau 70% în alte cercetări (223,224). Deși efectele altor markeri hemoragici nu au fost luați în considerare anterior, cercetarea citată a arătat că pozitivitatea pentru amiloid beta a fost asociată cu pierderea cognitivă la pacienții cu AAC. Conform studiului anterior, amiloidul beta pozitiv la pacienții cu AAC poate indica o patologie avansată chiar și în absența caracteristicilor neuropatologice pentru angiopatia amiloidă sau boala Alzheimer (225). Prin urmare, leziunile vasculare cauzate de sideroza superficială corticală severă sau efectul sinergic al bolii Alzheimer cuplată poate agrava afectarea cognitivă (137).

În studiul realizat de noi, încercăm să prezentăm argumente pentru contribuția frecvent ignorată a leziunii cerebeloase la mecanismele care produc tulburări neurocognitive la bolnavii cu AAC. De fapt, literatura de specialitate despre acest subiect raportează modificări structurale cerebeloase într-o varietate de tipuri de demență și le referă la simptomatologia cognitivă a bolii de bază. Aceste modificări par să afecteze în principal zonele cerebelului care s-au dovedit a avea un rol mai mare în rețelele cognitive superioare sau, în orice caz, în circuitele non-motorii. Prin urmare, se poate susține că afectarea cerebelului se datorează unor modificări la nivel de rețele de conectivitate cerebeloasă prin mecanisme precum degenerarea Walleriana (un proces activ de degenerare anterogradă a capătului distal al axonului care este rezultatul unei leziuni nervoase). Diferențierea între simptomele cognitive și motorii, precum și între numeroasele forme de demență și subgrupurile acestora, pare să se reflecte în modelele de afectare cerebeloasă corespunzătoare. Dacă acest fenomen va fi acceptat de către cercetători, semnificația lui va fi deosebit de prețioasă în procesul de diagnosticare timpurie a bolnavilor cu AAC. Cauzele care determină topografia specifică a atrofiei cerebeloase în diferitele tulburări nu sunt încă pe deplin cunoscute, dar posibil să se manifeste neurologic în mod divers, deoarece factorii care pot influența afectarea cerebelului sunt multipli. Genotipul individual, de exemplu, pare să se coreleze cu diferențele în momentul și

severitatea leziunilor cerebeloase în boala Alzheimer și demența fronto-temporală. În același timp, factorii genetici, în special, par a fi importanți în definirea modelelor de atrofia cerebeloasă în boala Alzheimer și demența fronto-temporală (226,227).

Ținem să menționăm că, în ceea ce privește efectele asupra cogniției, afectarea cerebeloasă nu reprezintă, probabil, nici o condiție prealabilă pentru dezvoltarea demenței în sine și nici nu pare a fi doar o consecință a neurodegenerării. O parte a cercetărilor sugerează legătura dintre afectarea cerebeloasă și declinul cognitiv (109,114). Mai multe cercetări au demonstrat existența legăturilor dintre modelele unice de afectare și atrofia cerebeloasă cu simptome cognitive distincte (112,114). Conform cercetărilor din acest domeniu, afectarea cerebelului influențează intensitatea și natura deficiențelor cognitive manifestate de pacienți. Cu toate acestea, dovezile încă rămân, după părerea noastră, inconsistente. Analiza modelelor de conectivitate și a gradientilor funcționali ai cerebelului a relevat faptul că organizarea funcțională cerebeloasă este diferită de organizarea anatomică (108,110). Prin urmare, cercetările viitoare trebuie să se axeze pe aspectul funcțional al dereglărilor cerebeloase la pacienții cu AAC, ceea ce va clarifica relația dintre modelele de afectare cerebeloasă și problemele cognitive.

Studiile fundamentale precum și cele mai recente, certifică faptul că creierul în întregime este implicat în formarea și executarea limbajului, ceea ce impune o analiză detaliată mecanismelor neurofiziologice existente. Având o structură multidimensională, limbajul presupune o bază neurofiziologică amplă: a) zonele corticale auditive ale lobului temporal, în special centrul Wernicke, porțiunea posterioară a zonei 22 Brodmann (necesare pentru realizarea percepției limbajului oral al celor din jur și controlul asupra propriului discurs); b) zonele corticale motorii ale lobului frontal (predominant stâng), în special zonele 44, 45 Broadman; c) zonelor motorii din lobii frontali, zonele vizuale din lobii occipitali și zonele auditive din lobii temporali (cititul); d) lobii frontali (stânga la dreapta și dreapta la stângaci), zonele vizuale din lobii occipitali și auditive (scrisul) (228).

Asocierea dintre deficitul funcției specifice limbajului și localizarea leziunii nu este o manifestare rigidă, de aceea trebuie luată în considerare în contextul modelului de rețea (229). Tulburările de limbaj pot fi împărțite în două categorii: „centrale”, care sunt identificate prin leziuni în cele două centre ale rețelei de limbaj (regiunile lui Wernike și Broca) și „deconectare” (conductive), care se manifestă ca leziuni ce întrerup conexiunile dintre acești centri și alte elemente a rețelei. În această ordine de idei, tulburări semnificative de limbaj au fost observate la persoanele cu sindrom Down și autism, deficiențele fiind corelate cu gradul de pierdere a volumului neocerebelului și deteriorarea conexiunilor cerebelo-cerebeloase (230).

Conform achizițiilor studiilor fiziologice și fiziologice – clinice din ultimul deceniu, căile cortico-cerebeloase provin în cea mai mare parte din zonele corticale asociative, dar nu din zonele primare demonstrând baza fizică a participării cerebelului la executarea activităților mentale superioare. Faptul că fluxul de sânge în cortexul cerebelos se modifică semnificativ în primele etape ale activităților de calcul aritmetic și apoi scade în etapele ulterioare oferă dovezi în favoarea acestei idei, precum și că există toate premizile pentru afectarea lui în cadrul proceselor asociate AAC.

Rezultatele cercetărilor noastre sugerează că modificările structurale ale cerebelului pot avea, de asemenea, semnificație predictivă (96). Cerebelul pare să fie afectat și în stadiile incipiente ale declinului cognitiv de origine vasculară. Este intrigant faptul că afectarea cerebelului poate fi prezentă nu doar la pacienții cu deficit cognitiv minor sau asimptomatici, dar, de asemenea, poate fi un predictor al tulburărilor neurocognitive majore. Această constatare poate fi utilizată ca instrument de prognostic suplimentar în identificarea pacienților grupului de risc și planificarea strategiei adecvate de gestionare a tulburărilor cognitive din la pacienți, inclusiv cu AAC, care se manifestă imagistic printr-un număr statistic semnificativ mai mare de microhemoragii și o afectare mai severă a substanței albe subcorticale, evaluată imagistic conform scalei Fazekas.

Reieșind din datele obținute de noi, îndrăznim să afirmăm că, la pacienții cu angiopatie amiloidă, manifestările clinice-imagistice de afectare a cerebelului se asociază cu un risc mai mare de dezvoltare și progresie a tulburărilor cognitive, comparativ cu pacienții cu AAC la care cerebelul nu a fost afectat.

4.1 Prognosticul evoluției tulburărilor clinice-imagistice la pacienții cu AAC

Eșalonarea datelor clinice-imagistice la bolnavii cu AAC în aspectul prognosticului în primul rând a hemoragiei cerebrale lobare care, de regulă, are un volum mai mare decât hematomul spontan profund, are o influență de efect de masă mai puțin determinativă și este tolerată mai ușor în faza acută. În al doilea rând, hemoragia lobară este precedată la bolnavii cu AAC de manifestări timpurii ale structurilor cerebrale din zona viitoare hemoragii, așa încât, când ea are loc, nu se instalează un deficit major ”nou”, recuperarea fiind și ea mai ”rapidă”.

Majoritatea pacienților cu AAC din studiul nostru au arătat grade diferite de atrofie a creierului, constatat vizual de medicul imagist sau neurolog, ceea ce este un element de prognostic pozitiv deoarece poate reduce riscul de hernie/angajare cerebrală cauzată de efectul de masă. Prin urmare, cu excepția cazului în care există sângerări semnificative, volumul hematomului lobar la pacienții cu AAC are o influență minimă asupra prognosticului. În al doilea rând, se pare că

leziunea cerebrală după o hemoragie intracerebrală la pacientul cu AAC apare pe seama acumulării unor acțiuni multiple: 1) efectului de masă, 2) edemul asociat și 3) a leziunii suplimentare cauzate de toxicitatea celulară. Procesele de recuperare după hemoragia intracerebrală pot fi frânate de AAC care, fiind o boală a vaselor mici, și prin adunarea leziunilor preexistente ale parenchimului și vascularizației creierului, duc la afectarea conectivității materiei albe, care afectează învățarea, funcția cognitivă și reabilitarea. Markerii patologiei vaselor mici pot fi, prin urmare, un predictor semnificativ al prognosticului pe termen lung.

În studiul nostru, s-a evaluat distribuția scorului NIHSS la internare între pacienții cu angiopatie amiloidă cerebrală (AAC), în funcție de prezența implicării cerebeloase.

Rezultatele au evidențiat că pacienții cu afectarea cerebeloasă au avut scoruri NIHSS semnificativ mai mici la internare, comparativ cu cei fără afectare cerebeloasă ($p < 0.05$), ceea ce indică o severitate neurologică globală mai redusă la debut.

Această constatare poate reflecta mai mulți factori:

1. Leziunile cerebeloase amiloidice sunt adesea silențioase clinic sau cu simptomatologie motorie subtilă, ceea ce poate contribui la scoruri NIHSS mai mici, în special în absența afectării trunchiului cerebral.
2. În contrast, afectarea lobară (fără cerebel) poate afecta rețele corticale funcționale și duce la deficite neurologice detectabile mai severe, crescând scorul NIHSS.

Astfel, în AAC, afectarea cerebeloasă pare asociată cu un debut clinic mai puțin sever din punct de vedere neurologic, deși aceasta nu exclude riscul cumulativ al leziunilor sau progresia bolii. Rezultatele susțin ideea că topografia leziunilor influențează semnificativ tabloul clinic inițial.

Scorul Modified Rankin Scale (mRS) este un indicator esențial al dizabilității funcționale post-eveniment vascular cerebral. În acest studiu, a fost comparată distribuția scorului mRS la externare între pacienții cu și fără afectare cerebeloasă în contextul angiopatiei amiloide cerebrale. Contrar ipotezei inițiale conform căreia afectarea cerebeloasă ar putea fi asociată cu un prognostic funcțional mai rezervat, analiza a demonstrat că pacienții cu afectare cerebeloasă au avut un scor mRS semnificativ mai mic la externare ($p < 0.05$), indicând o dizabilitate funcțională globală mai redusă în comparație cu cei fără afectare cerebeloasă.

Această constatare poate fi explicată prin:

1. O posibilă afectare predominant cortico-subcorticală în grupul fără afectare cerebeloasă, asociată cu tulburări motorii și cognitive mai severe.
2. Leziunile cerebeloase amiloidice fiind, în unele cazuri, clinico-funcțional mai puțin invalidante, în special în absența hematomului extins sau a afectării trunchiului cerebral.

În concluzie, rezultatele sugerează că, în contextul AAC, afectarea cerebeloasă nu este un predictor al unui prognostic funcțional negativ, ci dimpotrivă, poate fi asociată cu un grad de dizabilitate mai scăzut la externare. Trebuie de menționat că, scala mRS cuantifică în special deficitul motor, senzitiv și de ataxie în timp ce nu evaluează statutul cognitiv al lor (231).

Una din concluziile inițiale ale studiului nostru constă în faptul că pacienții cu AAC probabilă și afectarea cerebelului fără hematoame lobare au un risc semnificativ de dezvoltare a demenței. În acest grup, conversia către demență poate fi prezisă independent de vârstă, statut cognitiv la momentul adresării, modificări ale substanței albe și număr de microhemoragii. În așa mod, înaintăm spre validare ipoteza noastră, conform căreia persoanele cu AAC comportă un risc de dezvoltare a demenței reieșind din povara totală pe care o exercită suferința vaselor cerebrale mici, dar nicidecum doar din prezentarea unui singur sau mai multor semne neuroimagistice. Astfel, pacienții cu afectarea cerebelului din studiul nostru, au prezentat atât un număr mai mare de microhemoragii cerebrale și infratentoriale ($p < 0.001$), cât și un grad mai mare de afectare a substanței albe subcorticale sau la nivelul joncțiunii corticale-subcorticale, conform scalei Fazekas ($p < 0.001$).

Într-un studiu retrospectiv executat anterior de al nostru, au fost examinate modificările cognitive la pacienții cunoscuți ca sănătoși clinic, dar cu microhemoragii lobare multiple determinate la examinare prin IRM. S-a descoperit că subiecții cu AAC probabilă au prezentat o scădere mai rapidă a funcției executive decât cei fără microhemoragii lobare (232)

Similar acestor date, după ajustarea pentru vârstă, sex și nivelul de educație, microhemoragiile lobare s-au dovedit că au fost factorul major în scăderea vitezei de procesare a informațiilor în populația generală (233). În plus, două studii recente care au analizat prevalența demenței la supraviețuitorii cu microhemoragii intracerebrale au descoperit că ele au fost predictorii mai buni de dezvoltare a demenței pe termen lung la bolnavii cu AAC, mai degrabă decât volumul și locația hematomului (234,235).

Împreună, aceste cercetări demonstrează importanța patologiei vaselor mici asociată cu AAC la supraviețuitorii cu hemoragii intracerebrale. Rezultatele noastre sugerează că AAC poate provoca deteriorarea cognitivă la oameni chiar și fără de hematoame intracerebrale. Este necesar

să se efectueze cercetări pe termen mai lung care să evalueze efectele AAC asupra dezvoltării declinului cognitiv la pacienții cu AAC probabilă fără hemoragie intracerebrală și la persoanele în vârstă fără AAC. Cercetările anterioare au analizat relația dintre diverși markeri neuroimagistici ai bolii vaselor mici și afectarea cognitivă la diferite populații (56,236).

A rămas neclar dacă afectarea cognitivă în AAC este cauzată în principal de efectele cumulate ale mai multor tipuri de leziuni sau de un singur tip de leziune. În studiul nostru, hiperintensitățile substanței albe, dar și numărul total de microhemoragii, au fost predictori independenți de dezvoltare a deficitului cognitiv la pacienții cu AAC probabilă, dar fără hemoragii intracerebrale anterioare. Ca urmare, declinul cognitiv în AAC este cel mai probabil legat de acumularea de multiple leziuni ischemice și hemoragice, care au efecte globale asupra creierului. Astfel, valoarea predictivă pentru dezvoltarea demenței scade în cazurile pacienților cu un singur tip de leziune sau microhemoragie unică, cum ar fi AAC posibilă.

În concluzie, studiul nostru a constatat un risc ridicat de conversie la demență în rândul pacienților cu AAC și afectarea cerebelului comparativ cu cei fără afectarea lui. Vârsta mai tânără, numărul de microhemoragii, hiperintensitățile ale substanței albe au prezis conversia spre demență la acești pacienți.

4.2 Managementul pacienților cu angiopatie amiloidă și demență

Deficiența cognitivă ușoară este un simptom care este observat la mulți pacienți care au AAC (233). Deficiența cognitivă independentă de asocierea cu boala Alzheimer a fost legată de prezența microinfarctelor corticale la pacienții cu angiopatie amiloidă, precum și la pacienții cu alți factori de risc vasculari (237). Studiile neuropatologice au arătat că microinfarctele sunt asociate cu vase care au depunere semnificativă de amiloid și apar în zone ale creierului care au o încărcătură mai mare de amiloid (237). La pacienții diagnosticați cu angiopatie amiloidă, s-a demonstrat că microinfarctele nu sunt singurul factor care contribuie la afectarea cognitivă, dar de asemenea și hiperintensitățile și atrofia substanței albe, precum și modificările rețelei structurale, prezente la acești pacienți (66)(238,239).

Cu părere de rău, actualmente, nu există niciun tratament care să fie dovedit a fi eficient pentru simptomele cognitive pe care le prezintă pacienții cu angiopatie amiloidă cerebrală. Un diagnostic prompt, eventual prin detectarea precoce a microinfarctelor, poate oferi o ”fereastră” pentru intervenția timpurie. Microinfarctele pot reprezenta o manifestare imagistică relativ precoce a angiopatiei amiloide, precedând atât apariția micro/macro hemoragiilor cerebrale.

4.2.1 Antiagregantele în tratamentul pacienților cu microhemoragiile cerebrale

Rezultatele studiului nostru sunt în unison cu rezultatele cercetărilor recent publicate (66,67,70,233,236,240) au arătat că numărul de microhemoragii cerebrale este direct proporțional cu riscul de a dezvolta o macrohemoragie în boala vaselor mici, astfel reprezentând un factor de risc indubitabil în evoluția nefastă a bolii, ceea ce necesită inițierea neamânată a măsurilor profilactice primare și secundare.

În acest aspect, există îngrijorări întemeiate cu privire la siguranța administrării medicamentelor antitrombotice pacienților care sunt diagnosticați cu microhemoragii. În studiul nostru am analizat conexiunea dintre numărul de microhemoragii cerebrale și utilizarea preparatelor antiagregante la pacienții cu AAC cu și fără afectarea cerebelului.

Microhemoragiile sunt indicatori ai predispoziției la sângerare de proporții care este și cea mai de temut complicație asociată cu administrarea medicamentelor antitrombotice (241). Din acest motiv, întrebare cardinală se reduce la utilizarea medicației antitrombotice la persoanele care au microhemoragii cerebrale.

Acest subiect are abordări controversate și este important să luăm în considerare toate punctele de vedere existente. Microhemoragiile se produc din cauza: angiopatiei amiloide cerebrală și/sau arteriopatiei hipertensive. Depunerea de beta-amiloid în pereții vaselor, care este caracteristică AAC, și este atribuită unui anumit genotip al apolipoproteinei E2, (în special amiloidul inflamator), produce o inflamație locală care poate varia de la modificări modeste până la angiită granulomatoasă cu moartea celulelor musculare netede din peretele vascular (24,25,242). Factorii de risc vasculari, cum ar fi de exemplu, vârsta, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat (243), sunt nemijlocit legați de microangiopatia hipertensivă, care poate fi marcată prin prezența fibrohalinozei și a arteriosclerozei. Atât AAC, cât și microangiopatia hipertensivă sunt capabile să provoace leziuni ale barierei hemato-encefalice, precum și dereglarea funcției unităților neurovasculare (244). Acest fenomen va duce la scurgeri de sânge, precum și la depunerea de hemosiderină, care la rândul său provoacă în cele din urmă microhemoragii cerebrale. După cum am menționat, boala vaselor mici, prezintă atât angiopatia amiloidă cerebrală, cât și în angiopatia hipertensivă, este agravată și accelerată de alți factori vasculari precum vârsta, hipertensiunea, diabetul zaharat, factorii ereditari. În acest aspect considerăm că utilizarea medicamentelor antiagregante reprezintă un factor de risc separat în dezvoltarea macrohemoragiilor la pacienți cu AAC și/sau angiopatie hipertensivă.

Argumente suplimentare acestor date aduce un studiu care a descoperit că unele microhemoragii ar putea dispărea după o perioadă de urmărire de mai mult de un an de la sistarea administrării de antiagregante (245). Scăderea numărului de microhemoragii în aceste cazuri posibil să fie condiționată de "eliminarea" din țesutul cerebral a macrofagelor încărcate cu

hemosiderină. Deoarece microhemoragiile încă nu au fost studiate pe modele animale, patofiziologia și mecanismele specifice care stau în spatele progresiei sau dispariției microhemoragiilor sunt încă nu până la sfârșit clarificate.

S-a constatat în baza de dovezi IRM că pacienții care au avut un accident vascular cerebral ischemic sau un atac ischemic tranzitoriu și care urmează terapie antitrombotică au o incidență mare a microhemoragiilor. Prevalența microhemoragiilor în această populație variază de la 18% la 68% (246). Conform rezultatelor unei revizui sistematice, prevalența fibrilației atriale este de 23% la pacienții care au suferit primul accident vascular cerebral ischemic (marea majoritate a acestor pacienți nu au administrat niciodată medicamente antitrombotice) și de 44% la pacienții care au suferit un accident vascular cerebral ischemic recurent (247).

În studiul nostru, utilizarea redusă a medicamentelor anticoagulante orale noi poate fi explicată prin deschiderea bazei noastre de date pentru analiză începând cu anul 2009, pe când rezultatele preliminare pentru NOAC-uri au fost publicate abia în 2008. Astfel, nu a fost timp suficient pentru ca un număr mai mare de pacienți să beneficieze de tratament cu acest tip de medicamente. Oricum, examinarea răspunsului pacienților cu AAC și cu microhemoragii la tratament cu anticoagulante noi rămâne o cercetare de perspectivă, luând în considerare că complicațiile hemoragice pentru acest grup de medicamente sunt similare cu cele a antiagregantelor, dar și cu o eficacitate similară observată la tratamentul cu anticoagulantele indirecte. NOAC-urile au un profil de siguranță mai bun posibil și la pacienții cu AAC comparativ cu anticoagulantele indirecte pentru un efect anticoagulant similar. Rămâne de verificat acest lucru și la pacienții cu AAC și afectarea cerebelului.

Această constatare sugerează că, în contextul AAC, administrarea atentă a anticoagulantelor nu conduce în mod automat la agravarea încărcării microhemoragice, contrar temerilor frecvente în practica clinică. Totuși, având în vedere posibila subestimare a riscului real în eșantioane mici, este necesară prudență în interpretare și confirmare prin studii prospective cu eșantioane mai largi.

Conform concluziilor din alt studiu, microhemoragiile sunt semnificativ mai răspândite la pacienții care suferă un accident vascular cerebral ischemic, spre deosebire de AIT (248). Cercetările care au comparat incidența microhemoragiilor în diferite tipuri de accidente vasculare cerebrale au constatat o prevalență mai mică a microhemoragiilor la pacienții cu accidente vasculare cerebrale cauzate de cardioembolism comparativ cu cei la care AVC-urile au fost aterotrombotice sau lacunare (249). Un studiu a constatat că la pacienții cu AVC ischemic care au avut fibrilație atrială nonvalvulară, frecvența microhemoragiilor a crescut odată cu povara factorilor de risc vascular (insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta,

diabetul zaharat, accident vascular cerebral anterior/TIA [scor CHADS2]) [258]. De asemenea, s-a observat că prevalența microhemoragiilor a fost mai mică de 5% la persoanele care nu au avut antecedente de boală cerebrovasculară (247). Suplimentar, microsângerările cerebrale sunt frecvente la pacienții care au arteriopatie cerebrală autosomal dominantă cu infarcte subcorticale și leucoencefalopatie (25%-69%): o formă de boală cerebrovasculară ereditară care de regulă beneficiază de tratament antiagregant (251). Puține studii au analizat incidența microhemoragiilor la persoanele care au avut alte motive pentru terapia antitrombotică, cum ar fi infarctul miocardic sau boala arterelor periferice. Aceste afecțiuni sunt printre cele mai frecvente motive în administrarea acestui tratament. Conform constatărilor unui studiu realizat în Olanda, incidența depunerilor de hemosiderină a fost mai mică la pacienții diagnosticați cu boală arterială periferică (13%) sau infarct miocardic (4%) decât în cazul pacienților diagnosticați cu AVC ischemic (26%) (252).

În cadrul cercetării noastre, o utilizare mai frecventă a antiagregantelor în grupul cu afectare cerebeloasă (55,7%, 44 pacienți) comparativ cu cel fără afectare (40%, 30 pacienți). Diferența nu a fost statistic semnificativă ($p = 0,074$), dar evidențiază o tendință clinică relevantă.

Această observație poate reflecta o indicație terapeutică crescută în rândul pacienților cu afectare cerebeloasă, posibil ca urmare a unui risc vascular global mai ridicat sau a prezenței unor evenimente ischemice anterioare. Deși nu se atinge pragul de semnificație statistică, datele sugerează necesitatea unor studii suplimentare pentru a determina dacă utilizarea antiagregantelor este un marker de severitate a bolii sau un factor de risc pentru extinderea leziunilor hemoragice.

În studiu nostru, pacienții cu afectare cerebeloasă au prezentat un număr mediu semnificativ mai mare de microhemoragii (26.4 ± 28.5), comparativ cu cei fără afectare cerebeloasă (15.4 ± 21.2). Diferența este semnificativă statistic ($p = 0.0099$), ceea ce susține ipoteza unei forme mai agresive sau difuze a angiopatiei amiloide în cazul afectării infratentoriale. Acest rezultat este concordant cu literatura care sugerează o asocierie înaltă între leziunile cerebeloase și severitatea globală a bolii.

În general, microhemoragiile sunt detectate în calitate de efect advers la persoanele care necesită medicație antitrombotică profilactică pe motiv de accident vascular cerebral ischemic sau atac ischemic tranzitoriu (253). Cel puțin aproximativ un sfert dintre pacienți cu medicație antitrombotică sunt documentați cu microhemoragii detectate la examenul imagistic prin rezonanță magnetică cerebrală (254). Având în vedere această prevalență ridicată, se va lua în vedere raportul risc-beneficiu în fiecare caz de administrare a tratamentului antiplachetar.

În același timp, nu se știe încă cu certitudine dacă terapia antitrombotică contribuie sau nu la dezvoltarea microhemoragiilor (253). S-a observat că microhemoragiile cerebrale sunt mai răspândite în rândul utilizatorilor de antiagregante plachetare în ansamblu (OR, 1,71; CI, 1,21–2,41) sau utilizatorilor de clopidogrel (OR, 1,55; CI, 1,01–2,37), mai degrabă decât la utilizatorii de anticoagulate (151). Două studii au găsit o corelație între utilizarea medicamentelor antitrombotice în general (aspirină) și existența microhemoragiilor la persoanele care suferiseră un accident vascular cerebral ischemic (255,256). Un studiu din Japonia a demonstrat că utilizarea medicamentelor antiplachetare este legată de prezența microhemoragiilor la 412 pacienți care au dezvoltat mai târziu o hemoragie intracerebrală. Totuși această asocieră nu a fost detectată la 1502 pacienți care au avut un accident vascular cerebral ischemic. Este de menționat că, aspirina a fost asociată cu microhemoragii, în special cu cele profunde, în timp ce acest fenomen nu s-a observat la administrarea de clopidogrel, cilostazol sau ticlopidină (257).

În loturile noastre de pacienți, nu am obținut o diferență statistic semnificativă, $p=0.039$, privind utilizarea medicamentelor antiagregantelor la pacienți cu AAC fără afectarea cerebelului 50 versus 34 pacienți (60% vs 40%), și cei cu AAC și microhemoragii cerebeloase, 30 versus 40 pacienți, sau 43% vs 57%. Considerăm, însă, că progresia angiopatiei amiloide, și nu prevalența factorilor de risc sau a utilizării medicamentelor antiagregante au dus la creșterea numărului de microhemoragii la lotul nostru de pacienți cu AAC și afectarea cerebelului.

Câteva studii longitudinale recente arată că microhemoragiile cerebrale se acumulează în timp la pacienții cu AAC, terapia antitrombotică, însă, nu pare să aibă o legătură directă cu această acumulare temporală (245,258). Numărul de microhemoragii la începutul studiului, vârsta, tensiunea arterială și prezența bolilor vaselor mici au fost toți factori de risc documentați pentru dezvoltarea de noi microhemoragii la pacienți din studiile citate. Această tendință observată și în cadrul analizei loturilor noastre de cercetare cu privire la utilizarea tratamentului antiagregant. Totuși, pacienții cu AAC care se prezentau cu un număr mai mare de microhemoragii și afectarea cerebelului, erau mai tineri, și respectiv durata tratamentului antiagregant era mai scurtă, corespunzător și prevalența altor factori de risc vasculari era mai mică.

Conform constatărilor unui studiu caz-control, a existat un risc de 83 de ori mai mare de hemoragie intracerebrală de proporții asociată cu administrarea de warfarină la pacienții care au fost diagnosticați concomitent și cu microhemoragii cerebrale (259).

Mai multe studii longitudinale au arătat, de asemenea, un risc crescut de hemoragie intracerebrală ulterioară de proporții la populațiile sănătoase, pacienții cu AVC ischemic acut sau pacienții cu AVC hemoragic care au fost identificați mai înainte cu microhemoragii. Cu toate acestea, există încă unele controverse în abordarea acestui subiect. Un studiu de cohortă recent a observat o asocieră semnificativă a prezenței microhemoragiilor cu un viitor accident vascular

cerebral în general, dar nu și cu hemoragii intracerebrale de volum mare, precum și în rândul pacienților cu AVC ischemic/AIT care administrează terapie antitrombotică cronică (260,261)

Prezența microhemoragiilor la momentul diagnosticării unei hemoragii sau ischemii intracerebrale a fost determinată într-o analiză grupată a 768 de utilizatori de medicamente antitrombotice, incluzând atât utilizatorii de antiagregante, cât pe și utilizatorii de anticoagulante, ceea ce a determinat nominalizarea lor în calitate de factor de risc semnificativ. Interesant a fost faptul că, microhemoragiile cerebrale nu s-au dovedit a fi legate de hemoragiile intracerebrale viitoare la un eșantion de 164 de persoane care au utilizat warfarină după ce datele au fost stratificate pe agenți antitrombotici. Cu toate acestea, deoarece au existat și 5 cazuri de recurență a hemoragiilor intracerebrale, această analiză servește în calitate de steag roșu în administrarea unor categorii de antitrombotice (262).

Un studiu de meta-analiză a combinat date din 10 cohorte prospective, cu un total de 3067 de pacienți care au suferit un accident vascular cerebral ischemic sau AIT. Cercetătorii au descoperit că riscul de hemoragie intracerebrală a crescut de 8,52 ori (OR, 8,52; CI, 4,23-17,18) la pacienții cu microhemoragii comparativ cu cei care nu le-au avut. Pe de altă parte, riscul de accident vascular cerebral ischemic și riscul general de accident vascular cerebral a fost de 1,55 și de respectiv 2,25 ori mai mare (263).

Rezultate similare au fost găsite la 790 de pacienți cu AVC ischemic acut care au fost tratați prin tromboliză intravenoasă, conform meta-analizelor care au reunit datele din cinci studii separate. S-a constatat că prezența microhemoragiilor cerebrale a fost asociată cu un risc crescut de hemoragii intracerebrale simptomatice post-tromboliză (odds ratio, 2,29; interval de încredere, 1,01–5,17; $P=0,05$), în timp ce numărul de microhemoragii a fost asociat semnificativ cu hemoragia intracerebrală simptomatică ($P=0,0015$). Pacienții care au avut mai mult de 10 microhemoragii cerebrale s-au dovedit a fi expuși unui risc crescut (264).

Un număr limitat de studii au fost efectuate până în acest moment pentru a investiga raportul risc-beneficiu în aspectul identificării microhemoragiilor intracerebrale în calitate de factor de risc de dezvoltare a hemoragiilor de proporții la pacienții care administrează antitrombotice în calitate de tratament profilactic.

Pe parcursul a 26 de luni de urmărire, Soo et al. (265) a comparat riscul de apariție a hemoragiei intracerebrale viitoare cu beneficiul utilizării agenților antitrombotici la 908 pacienți cu AVC ischemic acut care au fost tratați cu un singur agent antitrombotic, 840 utilizatori de medicamente antiagregante, 39 utilizatori de medicație anticoagulantă și 29 utilizatori care au trecut de la medicație antiagregantă la anticoagulantă sau invers. Procentul de pacienți care au dezvoltat hemoragie intracerebrală în anii următori a crescut semnificativ de la 0,6% (4/656) în rândul celor care nu au avut microhemoragii cerebrale la 4,4% (11/252) în rândul celor care au

avut microhemoragii cerebrale ($p < 0,001$). Riscul de apariție ulterioară a hemoragiei intracerebrale a fost de 0,6% când nu au existat microhemoragii, 1,9% când a existat o singură microhemoragie, 4,6% când au existat de la două până la patru microhemoragii și de 7,6% când au existat cinci sau mai multe microhemoragii ($p < 0,001$). A existat, de asemenea, o creștere semnificativă a mortalității prin hemoragie intracerebrală asociată cu numărul total de microhemoragii: 0,6%, 0,9%, 1,5% și, respectiv, 3,8% ($P = 0,054$). Ratele acestor patru grupuri de infarct cerebral recurent au fost de 9,6%, 5,6%, 21,5% și, respectiv, 15,2%, pe baza cantității de microhemoragii cerebrale ($p = 0,226$). În comparație cu beneficiile relativ mici oferite de agenții antitrombotici în prevenirea accidentelor vasculare cerebrale secundare, o reducere a riscului absolut de 0,69%–2,49% pentru aspirină și, respectiv, 6% pentru warfarină (266), riscul crescut de sângerare atunci când au existat mai mult de cinci microhemoragii (7,6%) pare să depășească avantajele oferite de tratament. În plus, rata mortalității prin hemoragie intracerebrală recurentă este mai mare decât rata mortalității prin accident vascular cerebral ischemic recurent la pacienții care au mai puțin de cinci microhemoragii (265).

Într-o analiză de decizie care a studiat terapia cu warfarină la pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară, s-a stabilit că terapia anticoagulantă ar fi în continuare mai superioară aspirinei pentru pacienții care aveau un risc mediu de accident vascular cerebral tromboembolic (4,5% pe an). Această estimare a formulat ipoteza conservatoare precum că pacienții cu microhemoragii au un risc crescut de două ori mai mare pentru a dezvolta o hemoragie intracerebrală de proporții. Anticoagulantele nu trebuie utilizate în baza datelor care au demonstrat că riscul de hemoragie intracerebrală este mai mare de șaisprezece ori la pacienții care prezintă un risc mediu de accident vascular cerebral tromboembolic sau mai mare de trei ori la pacienții care prezintă un risc scăzut de accident vascular cerebral tromboembolic și au utilizat warfarina și au avut microhemoragii (1,5%/an) (267).

Deși o serie de studii au analizat deja legătura dintre microhemoragiile cerebrale, hemoragiile intracerebrale de proporții și tratamentul antitrombotic, multe întrebări au rămas în continuare fără răspuns, ceea ce determină importanța investigațiilor de mai departe a acestui subiect.

În acest aspect menționăm pentru început de discuție la acest compartiment că, aspirina, clopidogrelul și warfarina au fost subiectele majorității studiilor efectuate. Alți agenți antitrombotici, cum ar fi dipiridamolul și cilostazolul, precum și noile anticoagulate orale și un regim dublu antiplachetar, au mai puține investigații științifice. Mai mult, majoritatea studiilor nu au evaluat hemoragiile intracerebrale posibil precedate de microhemoragii prin stratificarea pacienților în funcție de agenții antitrombotici utilizați, ignorând astfel faptul că diferiți agenți antitrombotici posedă riscuri variate de sângerare. Un profil general de siguranță pentru riscul de

sângerare a fost demonstrat de cercetările anterioare și de experiența clinică, astfel, terapia combinată cu antiagregant și anticoagulant este mai sigură decât terapie anticoagulantă unică sau antiagregantă dublă (adică, aspirină cu clopidogrel) și decât monoterapia cu antiagregant plachetar, pe ultim loc plasându-se terapia combinată cu antiagregant trombocitar și anticoagulant. Chiar și în cadrul unei singure terapii antitrombotice, riscul de sângerare poate varia de la un agent la altul. De exemplu, riscul de sângerare este mai mic la administrarea de aspirina decât cu cilostazol sau warfarină sau anticoagulante orale noi. Pacienții care au microhemoragii cerebrale pot avea un raport risc-beneficiu inacceptabil dacă sunt tratați cu medicație anticoagulantă (warfarină), acest lucru fiind depășit în cazul când este administrat tratament cu anticoagulante orale noi. Mandatoriu, în studiile ulterioare, stratificarea riscului prezentat de microhemoragii în funcție de agenții antitrombotici utilizați va fi necesară.

În al doilea rând, nu este clar dacă hemoragia intracerebrală asociată cu microhemoragii depinde de locațiile topografice a acestora. Deși AAC și microangiopatia hipertensivă pot interacționa sau coexista în practica clinică, se presupune că etiologia microhemoragiilor diferă în funcție de localizarea lor. Astfel, microhemoragiile strict lobare sunt mai susceptibile de a fi cauzate de AAC, în timp ce cele profunde sau infratentoriale sunt mai susceptibile de a fi cauzate de microangiopatia hipertensivă. Sunt necesare studii patologice suplimentare detalizate pentru a controla această afirmație. S-a constatat că supraviețuitorii hemoragiei lobare au avut mai multe recurențe de hemoragii intracerebrale comparativ cu supraviețuitorii ce au dezvoltat microhemoragii profunde. Pacienții cu hemoragii intracerebrale asociate cu utilizarea de medicamente antiplachetare au avut un număr mai mare de microhemoragii lobare decât pacienții cu hemoragii cauzate de alte medicamente. Studiile care urmăresc participanții de-a lungul timpului au arătat că microhemoragiile lobare pot prezice cu exactitate hemoragia lobară recurentă, precum și accidentul vascular cerebral recurent.

În al treilea rând, poate exista un număr limită de microhemoragii sub care raportul risc-beneficiu se înclină în favoarea renunțării la tratamentul antitrombotic. Riscul de hemoragie intracerebrală cauzat de medicamentele antiagregante sau de warfarină crește proporțional cu numărul de microhemoragii prezente și există posibilitatea ca riscul de hemoragie intracerebrală simptomatică să depășească orice beneficii potențiale pentru pacienții cu mai mult de cinci microhemoragii vizibile pe imagistica prin rezonanță magnetică.

Poate fi necesară o terapie antitrombotică personalizată. Dr. Mark Fisher (268) a propus recent un algoritm, în care a sugerat că ar trebui evitată warfarina, dar că anticoagulantele orale ar fi acceptabile la pacienții cu fibrilație atrială care aveau microhemoragii lobare sau mai puțin de cinci microhemoragii subcorticeale. Deși acest lucru pare logic, încă trebuie validat. În pofida faptului că se efectuează cercetări pentru a determina dacă microhemoragiile au sau nu potențialul

de a servi ca marker radiologic care direcționează tratamentul antitrombotic, decizia privind tratamentul ar trebui să ia întotdeauna în considerare alți factori de risc subiacenți. Este posibil ca un model de risc fiabil care să țină cont de markerii hemoragici imagistici (cum ar fi microhemoragiile, hiperintensitățile substanței albe, sideroza superficială corticală etc.), factori genetici (cum ar fi apolipoproteina E, subunitatea 1 a complexului epoxid reductază de vitamina K.), și factorii de risc clinici, cum ar fi vârsta, hipertensiunea, diabetul zaharat, boala renală în stadiu terminal, pot fi de ajutor pentru luarea deciziilor individuale pentru anumiți pacienți.

Pentru a depista microhemoragiile, marea majoritate a cercetărilor publicate recent au folosit tehnica gradient T2 ponderat pe 1,5-T la IRM. Încă nu se știe în ce măsură tehnicile mai avansate, cum ar fi imagistica ponderată cu susceptibilitate pe intensități mai mari ale câmpului magnetic (3,0 sau 7,0 T), cu sensibilitate și fiabilitate mai mari pentru detectarea microhemoragiilor, pot schimba relevanța clinică în ceea ce privește asocierea dintre ele și riscul de hemoragie intracerebrală.

În concluzie, din ce în ce mai multe dovezi indică o legătură între microhemoragiile cerebrale, care reprezintă o formă de patologie vasculară predispusă la sângerare, și un risc crescut de hemoragie intracerebrală. Terapia antitrombotică poate crește riscul de sângerare asociat cu microhemoragiile, în special la pacienții care au anumite caracteristici (cum ar fi microhemoragiile multiple) care sunt asociate cu un risc extrem de crescut de hemoragie intracraniană. Alți factori de risc pentru hemoragia intracraniană, cum ar fi vârsta înaintată, hipertensiunea arterială necontrolată, diabetul zaharat, funcția renală și prezența bolilor vaselor mici, trebuie să fie luați în considerare atunci când se ia o decizie cu privire la tratament. La alegerea unei terapii antitrombotice trebuie să se țină cont de raportul risc-beneficiu, iar regula *primum non nocere* trebuie respectată în cazul pacienților care prezintă cel mai mare risc.

În studiul nostru, am observat că pacienții cu AAC și afectarea cerebelului au un număr impunător mai mare de microhemoragii comparativ cu grupul fără afectarea cerebelului. Astfel, detectarea la imagistica prin rezonanță magnetică a microhemoragiilor la nivelul cerebelului, fie chiar și în număr mic inițial, trebuie să pună în gardă gândirea clinică de inițiere a tratamentului antiagregant sau anticoagulant la acești pacienți.

Rezultatele noastre sugerează că afectarea cerebelului reprezintă o evoluție accelerată, agresivă a angiopatiei amiloide care poate duce în scurt timp la o creștere semnificativă a numărului de microhemoragii, atât corticale, cât și infratentoriale, chiar dacă la examinarea inițială au fost prezente mai puțin de 5 microhemoragii. Inițierea tratamentului antiagregant și anticoagulant la acești pacienți necesită prudență și trebuie luat în calcul raportul risc/beneficiu. De asemenea, acești pacienți ar beneficia de urmărire a tuturor factorilor de risc, dar și explorări

imagistice prin IRM mai frecvente decât sugerează protocoalele curente pentru a analiza numărul, localizarea și evoluția microhemoragiilor.

4.2.2 Tromboliza intravenoasă pentru accidentul vascular cerebral ischemic acut și angiopatia amiloidă cerebrală

Pacienții care au suportat un accident vascular cerebral ischemic și au fost tratați prin tromboliză intravenoasă au un risc de aproximativ 2% până la 10% de a dezvolta hemoragie intracerebrală simptomatică, în funcție de definiția utilizată și de caracteristicile coortei studiate (269). Apariția transformărilor hemoragice simptomatice împiedică sever recuperarea funcțională și este asociată independent cu o rată mai mare a mortalității. Pentru a obține o estimare mai precisă atât a riscului, cât și a beneficiului tratamentului prin tromboliză intravenoasă, principalul accent al cercetării asupra AVC este pus pe identificarea predictorilor transformării hemoragice. Predictorii imagistici, cum ar fi gradul de leucoaraioză și prezența microhemoragiilor cerebrale au apărut ca posibili factori de risc pentru transformarea hemoragică suplimentar față de predictorii clinici, cum ar fi severitatea accidentului vascular cerebral și tensiunea arterială sistolică mare (270).

În funcție de caracteristicile populației studiate, cum ar fi vârsta și accidentul vascular cerebral, intensitatea câmpului magnetic și secvențele IRM care au fost utilizate, aproximativ 12% până la 39% dintre pacienții cu AVC ischemic acut care sunt candidați pentru tromboliză intravenoasă au avut microhemoragii cerebrale la imagistica pretratament (77,263). Nu se cunoaște dacă prezența microhemoragiilor crește sau scade riscul de hemoragie intracerebrală cauzat de tromboliza intravenoasă. Microhemoragiile cerebrale nu au fost considerate a fi o contraindicație pentru tromboliza intravenoasă până în acest moment. Cu toate acestea, clinicienii care au acces la IRM au o incertitudine, mai ales când sunt prezente un număr semnificativ de microhemoragii.

Constatarea că există o corelație între numărul de microhemoragii cerebrale pretratament și riscul de a dezvolta o hemoragie intracerebrală simptomatică după tromboliza intravenoasă este în concordanță cu ipoteza că o vasculopatie subiacentă predispozează la hemoragie și asociată cu mai multe microhemoragii cerebrale. Este posibil ca vasculopatia mai severă să fie prezentă la acei pacienți care au un număr mai mare de microhemoragii cerebrale, deoarece acest factor este asociat cu un risc crescut de complicații hemoragice. Vasculopatiile cauzate de AAC și hipertensiunea arterială sunt, în general, considerate a fi cele mai importante ce duc la apariția microhemoragiilor cerebrale (271).

Într-un studiu, pacienții care aveau atât microhemoragii lobare, cât și profunde au fost cei care au avut cea mai mare rată de transformare hemoragică. Acest grup a fost calificat ca având o vasculopatie nedeterminată din punct de vedere fiziopatologic (254). Fenomenul respectiv poate

însemna că prezența atât a vasculopatiei hipertensive, cât și a patologiei legate de AAC în momentul trombolizei intravenoase pot duce la dezvoltarea unei hemoragii intracerebrale simptomatice. Deoarece microhemoragiile nu sunt detectabile cu CT nativ, unii cercetători sugerează că, dacă este disponibil, IRM-ul multimodal care include T2* sau alte secvențe ponderate ar putea fi superior pentru evaluarea riscului de sângerare în comparație cu CT nativ înainte de tromboliză intravenoasă (272,273).

În concluzie, prezența mai multor, în special mai mult de 5 microhemoragii la IRM pretratament este legată de un risc crescut de complicații hemoragice după tromboliza intravenoasă pentru accidentul vascular cerebral ischemic acut. Relația doză-răspuns a hemoragiei intracerebrale și un număr crescut de microhemoragii inițiale, sugerează că o arteriopatie asociată cu formarea de multiple microhemoragii poate fi o cauză importantă a hemoragiei intracerebrale post tromboliză. Datele recomandă că pacienții cu mai multe microhemoragii să evite riscul crescut de sângerare precoce, ceea ce necesită o evaluare atentă a raportului risc-beneficiu (254). Deși s-a demonstrat că tromboliza intravenoasă are un beneficiu general în accidentul vascular cerebral ischemic acut, cercetările în domeniul vasculopatiilor sugerează că pacienții cu mai multe microhemoragii pot prezenta risc sporit de transformare hemoragică (270). Cu toate acestea, nu pare rezonabil să nu se administreze tratament acut prin tromboliză intravenoasă doar pe baza prezenței microhemoragiilor pe IRM-ul pretratament până când nu vor fi efectuate studii suplimentare.

4.2.3 Managementul episoadelor neurologice tranzitorii focale la pacienții cu AAC

Pacienții diagnosticați cu angiopatie amiloidă cerebrală suferă frecvent de episoade tranzitorii neurologice de focar, care sunt crize scurte de simptome neurologice tranzitorii ce durează mai puțin de 24 de ore și pot include simptome senzitive (cum ar fi paresteziile și amorțeala), slăbiciune focală și tulburări de limbaj (48). Există unele generalizări care pot fi făcute despre aceste episoade tranzitorii, cum ar fi faptul că ele progresează într-o manieră specială de răspândire (65). Se crede că simptomatologia respectivă reprezintă depolarizări de răspândire corticală, care ar putea fi declanșate de regiunile de sideroză superficială corticală și sunt, de asemenea, asociate cu hemoragia subarahnoidiană acută de convexitate (16,48). Fiziopatologia lor este încă în mare parte necunoscută.

Sunt puține informații disponibile cu privire la tratamentul episoadelor tranzitorii focale în cadrul angiopatiei amiloide cerebrale. Medicamentele antiepileptice precum acidul valproic, lamotrigina și topiramatul s-au dovedit a fi eficiente în reducerea simptomelor de depresie corticală continuă la pacienți cu migrenă (274,275). Ca rezultat, pe viitor, s-ar putea testa eficacitatea acestor medicamente la pacienții care suferă de episoade focale neurologice tranzitorii recurente.

Trebuie notat faptul că episoadele tranzitorii focale neurologice pot fi confundate cu atacurile ischemice tranzitorii, așa că oricine suspectează că un pacient are deficite neurologice focale ar trebui să ia în considerare examinarea pacientului prin IRM T2* ponderate sau imagini *gradient echo* pentru a verifica prezența microhemoragiilor cerebrale și a siderozei superficiale corticale. Dacă se confirmă diagnosticul de episoade neurologice tranzitorii focale, atunci tratamentul antitrombotic sau anticoagulat, probabil nu trebuie inițiat sau crescută doză de medicament.

4.3 Tratatamentul neurochirurgical la pacienții cu AAC

Deși caracteristica patognomonică a angiopatiei amiloide cerebrale este reprezentată de microhemoragii care nu sunt vizibile la examinarea prin CT cerebral nativ, o parte din pacienți se pot prezenta cu hematoame intracerebrale care necesită a fi evaluate în privința tratamentului chirurgical, fie prin craniotomie și evacuarea hematomului, fie prin intervenții minimal invazive sau prin craniotomie decompresivă. Influența microhemoragiilor cerebrale asupra prognosticului sau asupra deciziei de tratament neurochirurgical nu este pe deplin studiată. Totuși, studii mai vechi (276,277), sugerează că prezența patologiei amiloide cerebrale pare să nu influențeze mult rezultatele tratamentului chirurgical.

În comparație cu managementul conservator, beneficiile craniotomiei pentru hemoragia intracraniană cu volum mai mare de 10 mililitri la pacienții care au deficite neurologice semnificative sunt încă neclare, iar studiile STICH I și STICH II au demonstrat că craniotomia nu a îmbunătățit rezultatele funcționale (278). Totuși, în comparație doar cu managementul medical, studiile au arătat că procedurile minim invazive pentru evacuarea hematoamelor supratentoriale și hemoragiile intraventriculare au ca rezultat rate mai scăzute de mortalitate (278). Dovezile din studiile clinice cu privire la o îmbunătățire a rezultatului funcțional determinată de aceste proceduri sunt, totuși, neconcludente. La pacienții care au hemoragie cerebeloasă, indicațiile pentru evacuarea chirurgicală imediată cu sau fără drenaj ventricular extern pentru reducerea mortalității este indicată în cazul hematoamelor cerebeloase ce depășesc volumul de 15 ml sau dacă la pacient se observă o deteriorare neurologică, compresie a trunchiului cerebral și hidrocefalie (279). La 7, 180 și 365 de zile, mortalitatea, care a fost o analiză secundară prespecificată în studiul MISTIE III, a fost semnificativ mai mică în grupul de intervenție minimal invazivă comparativ cu grupul standard de îngrijire medicală, dar nu au dus la o îmbunătățire a prognosticului funcțional (280). Studiile care au comparat chirurgia minim invazivă cu craniotomia convențională au arătat rezultate mai bune cu abordarea mai puțin invazivă (279). Aceste rezultate indică riscul craniotomiei deschise în afectarea unei zone mari de țesut cerebral, concomitent cu eliminarea

sângelui, ceea ce ar putea determina și hemoragii repetate cauzate de lezarea țesutului cerebral în care sunt deja prezente microhemoragii.

Deși în cadrul cercetării noastre am demonstrat că pacienții care se prezintă cu microhemoragii sau hematoame cerebeloase par să aibă un grad mai avansat de vasculopatie (hipertensivă / amiloidă), recomandările pentru tratamentul chirurgical, bazate pe dovezile curente, constată că dacă un pacient se prezintă cu o hemoragie cerebeloasă și starea lui neurologică se deteriorează prin compresia trunchiului cerebral și/sau hidrocefalia din obstrucția ventriculară sau volumul hemoragiei cerebeloase este mai mare de 15 mililitri, se recomandă îndepărtarea chirurgicală imediată a hemoragiei cu sau fără drenare ventriculară externă pentru a reduce mortalitatea (278,280).

În concluzie, selectarea pacienților pentru tratament neurochirurgical este primordială pentru un prognostic bun al pacientului. La momentul actual, majoritatea intervențiilor neurochirurgicale au ca scop salvarea vieții pacientului, dar nu par să aibă impact major asupra stării funcționale a lor. În acest context, prezența microhemoragiilor cerebrale nu este contraindicație pentru intervenție chirurgicală, deoarece ea are ca scop susținerea funcțiilor vitale în pofida dizabilității severe posibile ulterioare.

4.4 Tratamente de perspectivă în angiopatia amiloidă cerebrală

Există o necesitate imperativă pentru dezvoltarea de strategii terapeutice inovatoare pentru pacienții cu angiopatie amiloidă cerebrală, cu scopul fie de a stopa, fie de a încetini progresia nefastă a bolii. Aceste abordări se concentrează în primul rând pe strategiile de scădere de acumulare a amiloidului în diferite stadii ale patogenzei bolii. Aceste strategii includ eliminarea formelor agregate sau solubile de amiloid prin utilizarea anticorpilor, reducerea producției de amiloid și strategii nonfarmacologice pentru a îmbunătăți *clearance-ul* amiloidului prin căile de drenaj perivascular, prin intermediul sistemului glimfatic.

În domeniul cercetării bolii Alzheimer, îndepărtarea amiloidului din creier prin utilizarea anticorpilor a fost, de mult timp, în centrul atenției. Având în vedere undele suprapuneri în fiziopatologia acestor boli, s-a considerat că o abordare similară ar putea fi utilă și pentru pacienții diagnosticați cu angiopatie amiloidă cerebrală (281). Rezultatele studiilor de imunoterapie efectuate pe pacienți cu boala Alzheimer, ar avea implicații importante pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu AAC. Imunizarea activă a fost obiectivul principal al primelor studii efectuate pentru a elimina amiloid-ul din creierul pacienților cu boala Alzheimer (281). În pofida faptului că aceste încercări a avut succes în îndepărtarea plăcilor de amiloid, 18 din 298 (6%) din pacienții tratați au dezvoltat o meningoencefalită, ceea ce a dus la suspendarea studiului (282,283).

La examinarea acestor pacienți s-a determinat că ei aveau "anomalii" imagistice de depozitarea amiloidului ceea ce a determinat conexiunea cu angiopatia amiloidă la examenul morfopatologic. De atunci cercetătorii și-au îndreptat atenția către imunoterapia pasivă a pacienților cu acumulare de amiloid beta folosind anticorpi anti-amiloid, dar rezultatele încă sunt mai puțin decât satisfăcătoare (284).

Rapoarte recente din studiul de fază 3 sugerează că declinul cognitiv poate fi încetinit cu *aducanumab* (anticorp monoclonal care leagă amiloidul beta și previne formarea conglomeratelor) la pacienții cu boala Alzheimer comparativ cu placebo (285,286).

Deși, la fel ca în studiile anterioare de imunoterapie pasivă, anomaliile imagistice legate de procesul inflamator ca răspuns la amiloid rămân a fi frecvent observate. De fapt, până la 47% dintre pacienții care au primit cea mai mare doză au prezentat aceste anomalii. Într-adevăr, anomaliile imagistice legate de amiloid sunt documentate mai frecvent la pacienții cu APOE4 și microhemoragii corticale pe IRM, ceea ce sugerează că angiopatia amiloidă cerebrală coexistentă crește și riscul de dezvoltare a angiopatiei amiloide inflamatorii la pacienții cu boala Alzheimer. Perspectivile obținute din investigațiile neuropatologice sugerează că îndepărtarea amiloidului din vasele sever afectate în contextul AAC avansat poate predis pune aceste vase la sângerare. Acest lucru este în concordanță cu observațiile făcute la pacienții diagnosticați cu angiopatia amiloidă inflamatorie (285,286). De aici, imunoterapia ar putea să nu fie cea mai lipsită de riscuri opțiune de tratament pentru pacienții cu angiopatie amiloidă cerebrală. Rezultatele doar unui singur studiu efectuat prin administrarea de imunoterapie pasivă de îndepărtare a beta amiloidului la pacienții cu AAC s-au dovedit a fi negative (284). Este important de menționat că pacienții nu au dezvoltat anomalii inflamatorii legate de amiloid, dar cu toate acestea, s-a descoperit că reactivitatea vasculară (markerul de rezultat primar) a fost redusă la pacienții care au primit anticorpul în comparație cu pacienții care au servit ca martor placebo. Această constatare sugerează că a existat o înrăutățire pe termen scurt a funcției vasculare. Nu se cunoaște în acest context care sunt efectele pe termen lung ale imunoterapiei la pacienții cu AAC avansat, deoarece pacienții studiului respectiv au fost urmăriți doar pe o durată de nouăzeci de zile. De asemenea, nu se știe dacă imunoterapia inițiată în stadiile incipiente ale bolii s-ar putea dovedi a fi mai benefică și mai sigură decât imunoterapia asociată mai târziu în fazele de progresie a ei.

Rezultatele unor eventuale studii, raportate la rezultatele cercetării noastre, sugerează că pacienții diagnosticați cu angiopatie amiloidă care prezintă microhemoragii și/sau hematoame cerebeloase nu ar trebui tratați cu anticorpi, până când nu este demonstrată siguranța deplină a acestora.

De asemenea, terapiile pot fi orientate spre eliminarea amiloidului solubil. La modelele animale pe șoarece, agentul cu greutate moleculară mică *tramiprozatul* s-a dovedit că se leagă de

amiloidul solubil și scade eficient nivelurile de amiloid vascular (42). Acest compus și-a demonstrat atât siguranța, cât și capacitatea de a-și angaja ținta în primul studiu clinic care a fost vreodată raportat că testează un tratament candidat pentru pacienții cu angiopatie amiloidă cerebrală (287). Nu se știe încă dacă această strategie poate opri sau nu în mod eficient progresia bolii și poate împiedica apariția viitoare a hemoragiilor intracerebrale la pacienții care au AAC. Creșterea degradării proteolitice a amiloidului este o altă opțiune terapeutică potențială pentru pacienții cu AAC. *Neprilysin*, o enzimă, metalopeptidază cu rol important în proteoliză, a demonstrat eficacitatea potențială în modelele de șoareci, sugerând că această abordare poate fi eficientă (227).

Dirijarea producției de amiloid este o strategie alternativă care poate fi utilizată pentru a opri lanțul de evenimente care duce la acumularea lui în sistemul vascular. Este posibil ca purtătorii de mutații pre-simptomatice ale formelor ereditare de AAC să beneficieze cel mai mult de pe urma acestei strategii de prevenire. Inhibitorii enzimei de scindare a amiloidului din *situs beta*, au fost considerați de mult timp cea mai promițătoare opțiune de tratament pentru boala Alzheimer. Cu toate acestea considerăm că, studiile recente la pacienții cu boala Alzheimer au trebuit să fie oprite din cauza declinului cognitiv în continuare, ceea ce la imprimă un aspect etic experimental pe oameni. În așteptarea descoperirilor viitoare, se fac în prezent eforturi pentru a dezvolta *oligonucleotide anti-sens* care sunt direcționate împotriva proteinei precursor de amiloid (APP) (288).

Nu în ultimul rând, se crede că o reducere a *clearance*-ului de beta-amiloid prin căile de drenaj perivascular joacă un rol semnificativ în patofiziologia AAC (281). Vasomotricitatea, cunoscută și sub numele de *oscilații spontane de frecvență joasă* ale patului arterial, este o potențială forță motrice pentru eliminarea deșeurilor din creier, inclusiv amiloidului beta. Aceste oscilații arteriolare de joasă frecvență sunt vizibile în special în timpul somnului cu unde lente. Mai mult, s-a demonstrat că acestea sunt cuplate cu dinamica fluxului de LCR la ființele umane. Este interesant de menționat că cercetările recente au demonstrat creșterea vasomotricității prin intermediul reactivității vasculare evocate senzorial poate spori *clearance*-ul trasorilor fluorescenți din creierul șoarecelui. Este necesar să se efectueze studii suplimentare pentru a determina dacă pacienții cu AAC își pot îmbunătăți vasomotricitatea prin stimularea senzorială neinvazivă sau prin promovarea unui somn sănătos și dacă acest lucru poate duce sau nu la o creștere a *clearance*-ului amiloidului (289).

Angiopatia amiloidă cerebrală este o boală care afectează vasele mici și este asociată clinic cu hemoragii intracerebrale lobare recurente, tulburări cognitive și episoade tranzitorii neurologice

de focar la persoanele vârstnice. Biomarkerii care pot diagnostica AAC și prezice riscul de hemoragie intracerebrală lobară recurentă sunt descoperiți și validați de un număr din ce în ce mai mare de studii realizate în ultimii ani. Chiar și în cazurile de fibrilație atrială nonvalvulară, medicii sunt hotărâți să argumenteze necesitatea de a utiliza anticoagulantele pentru tot restul vieții pacienților, deoarece există strategii de prevenire a accidentului vascular cerebral care până acum nu implică utilizarea anticoagulantelor. În pofida evoluțiilor încurajatoare în prevenirea accidentului vascular cerebral ischemic și a hemoragiei intracraniene, nu există tratamente eficiente disponibile de modificare a bolii care să poată încetini sau opri progresia angiopatiei amiloide cerebrale la etapa actuală. Considerăm că există o necesitate imperativă de cercetare și dezvoltare de strategii terapeutice inovatoare pentru pacienții cu angiopatie amiloidă cerebrală.

4.5 Algoritmul de investigație a pacientului cu hemoragie intracerebrală

Propunem un algoritm de examinare clinică - imagistică a pacienților cu hemoragii intracerebrale prin care să fie evaluate toate cauzele potențiale și etiologia nemijlocită a lor la acești pacienți. Examenul prin CT cerebral este testul imagistic de primă linie în investigarea pacienților cu orice suspecție la procese intracerebrale acute, inclusiv și cu hemoragii intracerebrale. Localizarea nespecifică, prezența demenței, vârsta pacienților; toate pot ghida conversia spre o examinare suplimentară fie prin angiografie prin CT sau imagistică prin rezonanță magnetică. În dependență de rezultatele acestor investigații va fi instituită tactica de management acut și de profilaxie.

4.6 Perspective pentru cercetarea AAC

Rezultatele obținute în cadrul acestui studiu, deși au evidențiat diferențe semnificative între pacienții cu angiopatie amiloidă cerebrală (AAC) cu și fără afectare cerebeloasă, au scos în evidență și o serie de tendințe fără semnificație statistică, dar cu valoare potențial explicativă și prognostică. Aceste observații constituie premise solide pentru direcții viitoare de cercetare, care pot aprofunda mecanismele vasculare, cognitive și imagistice implicate în acest spectru patologic.

Un prim aspect care merită explorat suplimentar este recurența hemoragică și rolul afectării cerebeloase. Deși proporția pacienților cu hemoragii intracerebrale anterioare a fost mai mare în grupul cu afectare cerebeloasă (22,8%) comparativ cu grupul fără afectare (12%), diferența nu a atins semnificație statistică ($p = 0,122$). Această tendință sugerează existența unei vulnerabilități vasculare crescute la pacienții cu implicare infratentorială, care ar putea reprezenta un biomarker imagistic de severitate. Cercetări viitoare ar trebui să vizeze extinderea loturilor multicentrice pentru creșterea puterii statistice, evaluarea longitudinală a recurenței hemoragice în raport cu gradul afectării cerebeloase, precum și aplicarea criteriilor Boston v2.0 și a modelelor multivariate de predicție.

De asemenea, o direcție promițătoare de investigare o reprezintă interacțiunea dintre ischemia cerebrală anterioară și fenotipul mixt hemoragico-ischemic. În cohorta actuală, 20,25% dintre pacienții cu afectare cerebeloasă au prezentat antecedente de accident vascular cerebral ischemic, față de 16,00% în grupul fără afectare cerebeloasă – o diferență nesemnificativă statistic, dar biologic plauzibilă. Aceste rezultate pot indica existența unui subtip vascular mixt, caracterizat prin disfuncție microangiopatică difuză, cu tendințe concomitente spre hemoragie și ischemie. În viitor, ar trebui integrate metode imagistice avansate de difuzie și perfuzie pentru detecția microinfarctelor corticale și cerebeloase, precum și analiza markerilor metabolici (HbA1c, profil lipidic) în cadrul evaluării fenotipurilor vasculare. Totodată, investigarea relației dintre ischemia silențioasă, afectarea cerebeloasă și declinul cognitiv ar putea aduce noi perspective asupra progresiei bolii.

Un alt element important îl constituie impactul tratamentului anticoagulant și al terapiei antitrombotice asupra încărcăturii microhemoragice. Analiza noastră nu a evidențiat diferențe semnificative statistic între pacienții tratați și cei netratați ($p = 0,379$), însă eșantionul redus de pacienți sub anticoagulate directe orale ($n = 2$) limitează interpretarea. Sunt necesare studii prospective comparative între DOAC și antagoniștii vitaminei K, cu monitorizare longitudinală a microhemoragiilor și corelarea parametrilor imagistici cu profilul genetic (APOE $\epsilon 2/\epsilon 4$) și biomarkerii de lezare vasculară (GFAP, A β 40/42).

În ceea ce privește rolul factorilor clinici și metabolici, deși parametrii precum diabetul zaharat, hiperlipidemia și fumatul activ nu au demonstrat corelații semnificative cu recurența hemoragică, aceștia pot influența indirect funcția cognitivă și progresia microangiopatiei cerebrale. Viitoare cercetări ar trebui să exploreze interacțiunea dintre controlul glicemic, profilul lipidic și severitatea leziunilor de substanță albă, efectele cumulative ale fumatului asupra fluxului sangvin cerebelos și modificările endoteliale sau microinflamația cronică drept factori de vulnerabilitate vasculară.

În final, extinderea evaluării cognitive reprezintă o direcție esențială pentru cercetările viitoare. Evaluarea bazată exclusiv pe testul Mini-Mental State Examination (MMSE) oferă o imagine globală, dar limitată, a profilului neuropsihologic. Având în vedere rolul cerebelului în funcțiile executive și atenționale, este recomandată o abordare neurocognitivă mai complexă, care să includă teste precum MoCA, Trail Making Test, Stroop și fluency verbal. Corelarea acestor rezultate cu parametrii imagistici – numărul de microhemoragii, gradul Fazekas și atrofia cerebeloasă – precum și integrarea analizelor de conectivitate funcțională (fMRI) pot furniza o înțelegere mai completă a relației dintre afectarea cerebeloasă și declinul cognitiv.

Luând în considerare că pacienții cu angiopatie amiloidă cerebrală și afectarea cerebelului sunt mai tineri decât grupul de pacienți cu AAC fără afectarea cerebelului, prezintă mai multe microhemoragii și o afectare mai severă a substanței albe, putem presupune o evoluție mai agresivă a maladiei la acești pacienți, cu acumularea unui deficit clinic și metabolic mai mare pe parcursul bolii, sau, dimpotrivă, o aparentă limitare la un singur eveniment clinic major, cum ar fi instalarea tulburărilor de somn.

Este cunoscut faptul că somnul este esențial pentru fiziologia sistemului nervos central. Calitatea și structura somnului se schimbă în timp și se accentuează în timpul îmbătrânirii fiziologice. Mai multe studii au găsit o legătură între somn și tulburările SNC, cum ar fi bolile cerebrovasculare, boala Parkinson, scleroza multiplă, epilepsia, cefaleea, durerea, și tulburările neurodegenerative (290). Datorită rolului fiziologic esențial al celulelor gliale și asemănător funcției sistemului limfatic, recent a fost identificat și numit *sistem glimfatic*, mecanismul principal de eliminare a compușilor nocivi din creier (291).

Potrivit unui studiu din 2012, în timpul somnului interstițial se extinde cu 60%, permițând în așa mod, schimbul mai ușor de compuși dintre LCR și lichidul interstițial, îmbunătățind *clearance*-ul beta amiloidului la pacienți cu boala Alzheimer. Astfel, tulburările de somn pot deregla schimbul de substanțe între LCR și interstițiu și, ca urmare, un *clearance* mai mic al amiloidului (292).

În așa mod, două potențiale mecanisme pot duce la o acumulare mai mare de amiloid beta solubil în lichidul interstițial, și ulterior la depunerea lui în parenchimul cerebral și/sau vasele cerebrale la pacienți cu dereglări de somn: 1) scăderea funcției sistemului glimfatic și 2) creșterea activității cerebrale duce la acumularea de amiloid beta în țesutul cerebral.

Conexiunea dintre tulburările neurodegenerative și dereglările de somn devine din ce în ce mai importantă în constatările cercetărilor realizate în domeniu. Tulburările de somn pot juca un rol semnificativ în patologia bolii Alzheimer și a altor maladii neurodegenerative. În așa mod, cercetarea pe viitor a dereglărilor de somn la pacienții cu angiopatie amiloidă cerebrală ar putea deschide noi orizonturi în diagnosticul și tratamentul acestei maladii.

În concluzie, datele obținute susțin necesitatea dezvoltării unor studii prospective, multicentrice și multimodale, care să combine evaluarea imagistică avansată, analiza biomarkerilor vasculari și testarea neurocognitivă detaliată, pentru a clarifica rolul afectării cerebeloase în evoluția angiopatiei amiloide cerebrale.

CONCLUZII GENERALE

1. Afectarea cerebelului în angiopatia amiloidă cerebrală (AAC) constituie un marker clinic, imagistic și biologic semnificativ. În cohorta analizată, pacienții cu afectare cerebeloasă au fost semnificativ mai tineri decât cei fără afectare (67 ± 5 ani vs. 72 ± 10 ani, $p < 0,001$), iar analiza multivariată a confirmat asocierea independentă dintre vârsta mai tânără și afectarea cerebeloasă (log OR = $-0,36$; 95% CI $-0,59 - -0,20$; $p < 0,001$). Aceste date sugerează că afectarea cerebelului apare mai frecvent în formele mai precoce și mai severe ale AAC, reprezentând un posibil fenotip vascular distinct și agresiv.
2. Profilul neuroimagic al pacienților cu AAC și afectare cerebeloasă s-a distins semnificativ printr-un număr mediu mai mare de microhemoragii corticale (33 ± 23 vs. 3 ± 9 , $p < 0,001$, test Mann-Whitney U) și o prevalență crescută a hiperintensităților de substanță albă (Fazekas 2–3 la 68,4% dintre pacienți cu afectare cerebeloasă, față de 44,0% în grupul fără afectare, $p = 0,004$, test Chi-pătrat). Aceste diferențe sugerează un model patologic difuz, în care afectarea cerebeloasă se corelează cu severitatea globală a angiopatiei și cu deteriorarea integrității microvasculare.
3. Screening-ul cognitiv prin *Mini-Mental State Examination* (MMSE) a evidențiat o afectare mai pronunțată la pacienții cu angiopatie amiloidă cerebrală și afectare cerebeloasă, comparativ cu cei fără afectare cerebeloasă. Scorul mediu MMSE a fost semnificativ mai mic la pacienții cu afectare cerebeloasă ($26,3$ vs. $29,4$, $p < 0,05$), iar numărul de microhemoragii s-a corelat negativ cu scorul cognitiv ($\rho = -0,56$; $p < 0,001$). Aceste date confirmă că afectarea cerebelului se asociază cu un declin cognitiv mai accentuat, justificând includerea testării cognitive sistematice în evaluarea pacienților cu AAC.
4. Integrarea afectării cerebeloase în algoritmi de diagnostic și monitorizare a pacienților cu AAC este justificată de valoarea sa prognostică și de potențialul de a stratifica severitatea bolii. Se recomandă includerea sistematică a evaluării cerebelului în protocoalele IRM sensibile la sânge ($T2^*$, SWI), întrucât aceasta poate îmbunătăți predicția evoluției clinico-cognitive și optimiza strategiile de management personalizat, în special în selecția pacienților pentru profilaxia secundară și în monitorizarea declinului cognitiv.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Evaluarea imagistică avansată a cerebelului

Pacienții cu angiopatie amiloidă cerebrală (AAC) ar trebui să fie supuși evaluării imagistice prin rezonanță magnetică nucleară, inclusiv a cerebelului, indiferent de localizarea hemoragiilor, pentru identificarea precoce a microhemoragiilor și a altor modificări relevante.

2. Stratificarea riscului de recurență și progresie

Este recomandată o abordare personalizată în managementul pacienților cu AAC și afectare cerebeloasă, bazată pe factori de risc identificați, precum vârsta, numărul de microhemoragii și hiperintensitățile substanței albe, pentru prevenirea hemoragiilor recurente și progresiei către demență.

3. Integrarea evaluării cerebeloase în algoritmi de diagnostic

Afectarea cerebelului ar trebui să fie considerată un marker important în evaluarea globală a pacienților cu AAC, inclusiv pentru estimarea riscului de pierdere cerebrală și impact asupra dizabilității funcționale.

4. Monitorizarea neurocognitivă și prevenția demenței

Pacienții cu AAC și afectare cerebeloasă, mai ales cei fără hematoame intracerebrale, ar trebui monitorizați îndeaproape pentru declin cognitiv, cu implementarea timpurie a intervențiilor menite să reducă riscul de demență.

BIBLIOGRAFIE

1. Smith EE. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Jun;131(11):1059–68.
2. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke [Internet]*. 2014 Oct;9(7):840—855. Available from: <https://doi.org/10.1111/ijss.12309>
3. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009 Apr;8(4):355–69.
4. Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke*. 2009 Feb;40(2):394–9.
5. Flaherty ML, Woo D, Haverbusch M, Sekar P, Khoury J, Sauerbeck L, et al. Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2005 May;36(5):934–7.
6. Labovitz DL, Halim A, Boden-Albala B, Hauser WA, Sacco RL. The incidence of deep and lobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and Hispanics. *Neurology*. 2005 Aug;65(4):518–22.
7. Stein M, Misselwitz B, Hamann GF, Scharbrodt W, Schummer DI, Oertel MF. Intracerebral hemorrhage in the very old: future demographic trends of an aging population. *Stroke*. 2012 Apr;43(4):1126–8.
8. Zia E, Engström G, Svensson PJ, Norrving B, Pessah-Rasmussen H. Three-year survival and stroke recurrence rates in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2009 Nov;40(11):3567–73.
9. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010 Feb;9(2):167–76.
10. González-Pérez A, Gaist D, Wallander MA, McFeat G, García-Rodríguez LA. Mortality after hemorrhagic stroke: data from general practice (The Health Improvement Network). *Neurology*. 2013 Aug;81(6):559–65.
11. Moulin S, Cordonnier C. Prognosis and Outcome of Intracerebral Haemorrhage. *Front Neurol Neurosci*. 2015;37:182–92.
12. Jolink WMT, Klijn CJM, Brouwers PJAM, Kappelle LJ, Vaartjes I. Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2015 Oct;85(15):1318–24.
13. Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet*. 2018 Oct;392(10154):1257–68.
14. Wang CY, Miyoshi S, Chen CH, Lee KC, Chang LC, Chung JH, et al. Walking ability and functional status after post-acute care for stroke rehabilitation in different age groups: a prospective study based on propensity score matching. *Aging*. 2020 Jun;12(11):10704–14.
15. Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol*. 2011 Dec;70(6):871–80.
16. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]*. 2012;83(2):124–37. Available from: <http://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2011-301308>
17. Gavriluc P, Leker R, Gavriluc M. Actualități în angiopatia amiloidă cerebrală. Update on Amyloid angiopathy. *Актуальность церебральной амилоидной ангиопатии*. 2017;(Numărul 5(57) / 2017 / ISSN 1857-0011):10–5.

18. Thal DR, Grinberg LT, Attems J. Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain. *Exp Gerontol*. 2012 Nov;47(11):816–24.
19. Deramecourt V, Slade JY, Oakley AE, Perry RH, Ince PG, Maurage CA, et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology*. 2012 Apr;78(14):1043–50.
20. Erickson MA, Banks WA. Blood-brain barrier dysfunction as a cause and consequence of Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013 Oct;33(10):1500–13.
21. Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, Pruzin J, Sperling R, van Veluw SJ. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease - one peptide, two pathways. *Nat Rev Neurol*. 2020 Jan;16(1):30–42.
22. Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, Ayata C, Bacskai BJ, Frosch MP, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2017 Jul;140(7):1829–50.
23. Biffi A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *J Clin Neurol*. 2011 Mar;7(1):1–9.
24. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging concepts. *J Stroke*. 2015 Jan;17(1):17–30.
25. Rensink AAM, de Waal RMW, Kremer B, Verbeek MM. Pathogenesis of cerebral amyloid angiopathy. *Brain Res Brain Res Rev*. 2003 Oct;43(2):207–23.
26. Revesz T, Ghiso J, Lashley T, Plant G, Rostagno A, Frangione B, et al. Cerebral amyloid angiopathies: a pathologic, biochemical, and genetic view. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003 Sep;62(9):885–98.
27. Maia LF, Mackenzie IRA, Feldman HH. Clinical phenotypes of Cerebral Amyloid Angiopathy. *J Neurol Sci*. 2007 Jun;257(1–2):23–30.
28. Guidoux C, Hauw JJ, Klein IF, Labreuche J, Berr C, Duyckaerts C, et al. Amyloid Angiopathy in Brain Hemorrhage: A Postmortem Neuropathological-Magnetic Resonance Imaging Study. *Cerebrovascular Diseases*. 2018;45(3–4):124–31.
29. Hall B, Mak E, Cervenka S, Aigbirhio FI, Rowe JB, O'Brien JT. In vivo tau PET imaging in dementia: Pathophysiology, radiotracer quantification, and a systematic review of clinical findings. *Ageing Res Rev [Internet]*. 2017;36:50–63. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163716303063>
30. Jang H, Chun MY, Kim HJ, Na DL, Seo SW. The effects of imaging markers on clinical trajectory in cerebral amyloid angiopathy: a longitudinal study in a memory clinic. *Alzheimers Res Ther [Internet]*. 2023 Jan 12;15(1):14. Available from: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-023-01161-5>
31. Suppiah S, Didier MA, Vinjamuri S. The Who, When, Why, and How of PET Amyloid Imaging in Management of Alzheimer's Disease-Review of Literature and Interesting Images. *Diagnostics (Basel)*. 2019 Jun;9(2).
32. Johnson KA, Gregas M, Becker JA, Kinnecom C, Salat DH, Moran EK, et al. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol [Internet]*. 2007 Sep 1;62(3):229–34. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.21164>
33. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009 Feb;8(2):165–74.
34. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999 Apr;20(4):637–42.
35. Schrag M, McAuley G, Pomakian J, Jiffry A, Tung S, Mueller C, et al. Correlation of hypointensities in susceptibility-weighted images to tissue histology in dementia patients with cerebral amyloid angiopathy: a postmortem MRI study. *Acta Neuropathol*. 2010 Mar;119(3):291–302.

36. Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke*. 2018 Feb;49(2):491–7.
37. Pasi M, Marini S, Morotti A, Boulouis G, Xiong L, Charidimou A, et al. Cerebellar hematoma location implications for the underlying microangiopathy. *Stroke*. 2018;49(1).
38. Pasi M, Marini S, Morotti A, Boulouis G, Xiong L, Charidimou A, et al. Cerebellar Hematoma Location. *Stroke*. 2017;STROKEAHA.117.019286.
39. Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, Ayata C, Bacskai BJ, Frosch MP, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2017;140(7):1829–50.
40. Kalaria RN, Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999;13 Suppl 3:S115-23.
41. Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, Pruzin J, Sperling R, van Veluw SJ. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease — one peptide, two pathways. Vol. 16, *Nature Reviews Neurology*. Nature Research; 2020. p. 30–42.
42. Gauthier S, Scheltens P, Cummings J. *Alzheimer's Disease and Related Disorders*. CRC Press; 2005.
43. Ghiso J, Tomidokoro Y, Revesz T, Frangione B, Rostagno A. Cerebral Amyloid Angiopathy and Alzheimer's Disease. *Hirosaki Igaku [Internet]*. 2010;61(Suppl):S111–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21037967>5Cn<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2964669>
44. Scholz W. Studien zur Pathologie der Hirngefäße II. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie [Internet]*. 1938;162(1):694–715. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF02890989>
45. PANTELAKIS S. [A particular type of senile angiopathy of the central nervous system: congophilic angiopathy, topography and frequency]. *Monatsschr Psychiatr Neurol*. 1954 Oct;128(4):219–56.
46. Anestiadi V, Zota E, Groppa S, Melnic E, Foca E, Zota E. Unele aspecte în patogenia aterosclerozei. 2005.
47. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010 Apr;74(17):1346–50.
48. Charidimou A, Peeters A, Fox Z, Gregoire SM, Vandermeeren Y, Laloux P, et al. Spectrum of transient focal neurological episodes in cerebral amyloid angiopathy: Multicentre magnetic resonance imaging cohort study and meta-analysis. *Stroke*. 2012;43(9):2324–30.
49. Attems J, Jellinger K, Thal DR, Van Nostrand W. Review: sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011 Feb;37(1):75–93.
50. Love S, Chalmers K, Ince P, Esiri M, Attems J, Jellinger K, et al. Development, appraisal, validation and implementation of a consensus protocol for the assessment of cerebral amyloid angiopathy in post-mortem brain tissue. *Am J Neurodegener Dis*. 2014;3(1):19–32.
51. Vinters H V. Emerging concepts in Alzheimer's disease. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:291–319.
52. Vinters H V, Gilbert JJ. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain. II. The distribution of amyloid vascular changes. *Stroke*. 1983;14(6):924–8.
53. Gilbert JJ, Vinters H V. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain. I. Cerebral hemorrhage. *Stroke*. 1983;14(6):915–23.
54. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):689–701.
55. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 2016 Jan;11(1):6–18.

56. Staals J, Makin SDJ, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden [Internet]. 2014. Available from: www.equatornetwork.org
57. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: A dynamic whole-brain disease. *Stroke and Vascular Neurology*. 2016.
58. Park JH, Seo SW, Kim C, Kim GH, Noh HJ, Kim ST, et al. Pathogenesis of cerebral microbleeds: In vivo imaging of amyloid and subcortical ischemic small vessel disease in 226 individuals with cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2013;73(5):584–93.
59. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jul;341:c3666.
60. Greenberg SM, Kaveer Nandigam RN, Delgado P, Betensky RA, Rosand J, Viswanathan A, et al. Microbleeds versus macrobleeds: Evidence for distinct entities. *Stroke*. 2009;40(7):2382–6.
61. Hill MD, Silver FL, Austin PC, Tu J V. Rate of stroke recurrence in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2000 Jan;31(1):123–7.
62. Bailey RD, Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Recurrent brain hemorrhage is more frequent than ischemic stroke after intracranial hemorrhage. *Neurology*. 2001 Mar;56(6):773–7.
63. Hermann DM, Keyvani K, van de Nes J, Weimar C, Wiltfang J, Nitsch RM, et al. Brain-reactive α -amyloid antibodies in primary CNS angiitis with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* [Internet]. 2011;77(5):503–5. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e318227b250>
64. Keage HAD, Carare RO, Friedland RP, Ince PG, Love S, Nicoll JA, et al. Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: A systematic review. *BMC Neurol*. 2009;9:1–8.
65. Greenberg SM, Vonsattel JP, Stakes JW, Gruber M, Finklestein SP. The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: presentations without lobar hemorrhage. *Neurology*. 1993 Oct;43(10):2073–9.
66. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, Wilson RS, Bennett DA, Schneider JA. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol*. 2011;69(2):320–7.
67. Boyle PA, Yu L, Nag S, Leurgans S, Wilson RS, Bennett DA, et al. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons. *Neurology*. 2015 Dec;85(22):1930–6.
68. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672–713.
69. Yang J, Wong A, Wang Z, Liu W, Au L, Xiong Y, et al. Risk factors for incident dementia after stroke and transient ischemic attack. *Alzheimers Dement*. 2015 Jan;11(1):16–23.
70. Xiong L, Reijmer YD, Charidimou A, Cordonnier C, Viswanathan A. Intracerebral hemorrhage and cognitive impairment. *Biochim Biophys Acta*. 2016 May;1862(5):939–44.
71. Schrag M, Kirshner H. Neuropsychological effects of cerebral amyloid angiopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2016;16(8):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-016-0674-1>
72. Poels MMF, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Niessen WJ, Krestin GP, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function. *Neurology* [Internet]. 2012 Jan 31;78(5):326. Available from: <http://n.neurology.org/content/78/5/326.abstract>

73. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, de Bruijn RF, van der Lugt A, Hofman A, et al. Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia. *JAMA Neurol* [Internet]. 2016 Aug 1;73(8):934–43. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1017>
74. Case NF, Charlton A, Zwiers A, Batool S, McCreary CR, Hogan DB, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy is Associated with Executive Dysfunction and Mild Cognitive Impairment. *Stroke*. 2016 Aug 1;47(8):2010–6.
75. Reijmer YD, Fotiadis P, Riley GA, Xiong L, Charidimou A, Boulouis G, et al. Progression of Brain Network Alterations in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*. 2016 Oct;47(10):2470–5.
76. Rosand J, Muzikansky A, Kumar A, Wisco JJ, Smith EE, Betensky RA, et al. Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol*. 2005 Sep;58(3):459–62.
77. Charidimou A, Nicoll JAR, McCarron MO. Thrombolysis-related intracerebral hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: accumulating evidence. *Front Neurol*. 2015;6:99.
78. Mattila OS, Sairanen T, Laakso E, Paetau A, Tanskanen M, Lindsberg PJ. Cerebral amyloid angiopathy related hemorrhage after stroke thrombolysis: case report and literature review. *Neuropathology*. 2015 Feb;35(1):70–4.
79. Boulouis G, Charidimou A, Greenberg SM. Sporadic Cerebral Amyloid Angiopathy: Pathophysiology, Neuroimaging Features, and Clinical Implications. *Semin Neurol*. 2016 Jun;36(3):233–43.
80. Charidimou A, Jäger RH, Fox Z, Peeters A, Vandermeeren Y, Laloux P, et al. Prevalence and mechanisms of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2013;81(7):626–32.
81. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822–38.
82. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*. 2001 Feb;56(4):537–9.
83. Pasquini M, Benedictus MR, Boulouis G, Rossi C, Dequatre-Ponchelle N, Cordonnier C. Incident Cerebral Microbleeds in a Cohort of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2016;47(3):689–94.
84. Martinez-Ramirez S, Romero JR, Shoamanesh A, McKee AC, Van Etten E, Pontes-Neto O, et al. Diagnostic value of lobar microbleeds in individuals without intracerebral hemorrhage. *Alzheimers Dement*. 2015 Dec;11(12):1480–8.
85. Wang Z, Soo YOY, Mok VCT. Cerebral microbleeds: is antithrombotic therapy safe to administer? *Stroke*. 2014 Sep;45(9):2811–7.
86. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, Opherk C, Akoudad S, Baron JC, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain*. 2015 Aug;138(Pt 8):2126–39.
87. Calviere L, Cuvinciuc V, Raposo N, Faury A, Cognard C, Larrue V, et al. Acute Convexity Subarachnoid Hemorrhage Related to Cerebral Amyloid Angiopathy: Clinico-radiological Features and Outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 May;25(5):1009–16.
88. Carcel C, Sato S, Anderson CS. Blood Pressure Management in Intracranial Hemorrhage: Current Challenges and Opportunities. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2016 Apr;18(4):22.
89. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):2032–60.

90. Biffi A, Greenberg MS. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in ... [Neurology. 2010] - PubMed result. 2010;04:693–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20733144>
91. Moulin S, Labreuche J, Bombois S, Rossi C, Boulouis G, Hénon H, et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2016 Jul;15(8):820–9.
92. Auriel E, Greenberg SM. The pathophysiology and clinical presentation of cerebral amyloid angiopathy. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(4):343–50.
93. Jang YK, Kim HJ, Lee JS, Kim YJ, Kim KW, Kim Y, et al. Distinctive Clinical Effects of Haemorrhagic Markers in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
94. Pasi M, Pongpitakmetha T, Charidimou A, Singh SD, Tsai HH, Xiong L, et al. Cerebellar Microbleed Distribution Patterns and Cerebral Amyloid Angiopathy: A Magnetic Resonance Imaging and Pathology-Based Study. *Stroke*. 2019;50(7):1727–33.
95. Charidimou A, Boulouis G, Pasi M, Auriel E, van Etten ES, Haley K, et al. MRI-visible perivascular spaces in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology*. 2017 Mar;88(12):1157–64.
96. Gavriluc P, Molad J, Yagmour N, Honig A, Gomori JM, Cohen JE, et al. Cerebellar hemorrhages in patients with cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Sci*. 2019 Oct 15;405.
97. Samarasekera N, Smith C, Al-Shahi Salman R. The association between cerebral amyloid angiopathy and intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2012;83(3):275–81. Available from: <http://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2011-300371>
98. DINSDALE HB. SPONTANEOUS HEMORRHAGE IN THE POSTERIOR FOSSA.A STUDY OF PRIMARY CEREBELLAR AND PONTINE HEMORRHAGES WITH OBSERVATIONS ON THEIR PATHOGENESIS. *Arch Neurol*. 1964 Feb;10:200–17.
99. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet*. 2001 Jan;357(9251):169–75.
100. Matthews FE, Brayne C, Lowe J, McKeith I, Wharton SB, Ince P. Epidemiological pathology of dementia: attributable-risks at death in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. *PLoS Med*. 2009 Nov;6(11):e1000180.
101. Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med*. 2009 May;360(22):2302–9.
102. Kelly RM, Strick PL. Behavioral/Systems/Cognitive Cerebellar Loops with Motor Cortex and Prefrontal Cortex of a Nonhuman Primate. 2003.
103. Lăcustă V. Cerebelul si funcțiile cognitive. Chișinău; 2010.
104. Singh R. Cerebellum: Its Anatomy, Functions and Diseases. In: Tunalı NE, editor. *Neurodegenerative Diseases* [Internet]. Rijeka: IntechOpen; 2020. p. Ch. 1. Available from: <https://doi.org/10.5772/intechopen.93064>
105. Litwińczuk MC, Trujillo-Barreto N, Muhlert N, Cloutman L, Woollams A. Relating Cognition to both Brain Structure and Function: A Systematic Review of Methods. Vol. 13, *Brain Connectivity*. Mary Ann Liebert Inc.; 2023. p. 120–32.
106. Lăcustă V. Factorii care influențiază dinamica DEREGLĂRIILOR MOTORII ȘI COGNITIV-AFECTIVE ÎN AFECTAREA CEREBELULUI.
107. Habas C. Functional Connectivity of the Cognitive Cerebellum. Vol. 15, *Frontiers in Systems Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2021.
108. Buckner RL. The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. Vol. 80, *Neuron*. 2013. p. 807–15.
109. Jacobs HIL, Hopkins DA, Mayrhofer HC, Bruner E, van Leeuwen FW, Raaijmakers W, et al. The cerebellum in Alzheimer’s disease: evaluating its role in cognitive decline. *Brain*

- [Internet]. 2018 Jan 1;141(1):37–47. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/awx194>
110. Devita M, Alberti F, Fagnani M, Masina F, Ara E, Sergi G, et al. Novel insights into the relationship between cerebellum and dementia: A narrative review as a toolkit for clinicians. Vol. 70, *Ageing Research Reviews*. Elsevier Ireland Ltd; 2021.
 111. Liang KJ, Carlson ES. Resistance, vulnerability and resilience: A review of the cognitive cerebellum in aging and neurodegenerative diseases. *Neurobiol Learn Mem*. 2020 Apr 1;170.
 112. Starowicz-Filip A, Prochwicz K, Kłosowska J, Chrobak AA, Myszka A, Bętkowska-Korpala B, et al. Cerebellar Functional Lateralization From the Perspective of Clinical Neuropsychology. *Front Psychol*. 2021 Dec 10;12.
 113. Cundari M, Vestberg S, Gustafsson P, Gorcenco S, Rasmussen A. Neurocognitive and cerebellar function in ADHD, autism and spinocerebellar ataxia. Vol. 17, *Frontiers in Systems Neuroscience*. Frontiers Media SA; 2023.
 114. Schmahmann JD. Cerebellum in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: Not a silent bystander. Vol. 139, *Brain*. Oxford University Press; 2016. p. 1314–8.
 115. Mannarelli D, Pauletti C, Missori P, Trompetto C, Cotellessa F, Fattapposta F, et al. Cerebellum's Contribution to Attention, Executive Functions and Timing: Psychophysiological Evidence from Event-Related Potentials. Vol. 13, *Brain Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
 116. Ciolac D, Crivorucica I, Zota E, Gorincioi N, Efremova D, Manea D, et al. Extensive cerebellar involvement and cognitive impairment in COVID-19-associated acute necrotizing encephalopathy. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2021 Jan 1;14:1756286420985175. Available from: <https://doi.org/10.1177/1756286420985175>
 117. Lacusta V, Gudumac E, Litovcenco A. STĂRILE PAROXISMALE ȘI FUNCȚIILE COGNITIVE LA COPII CU TUMORI CEREBELARE (STUDIUL CLINICO-NEUROFIZIOLOGIC). *Fiziologia și sănătatea* 2012. 2012;
 118. Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A, Diaz JC, Thomas Yeo BT. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*. 2011 Nov;106(5):2322–45.
 119. Gellersen HM, Guo CC, OCallaghan C, Tan RH, Sami S, Hornberger M. Cerebellar atrophy in neurodegeneration meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2017;88(9):780–8. Available from: <https://jnnp.bmj.com/content/88/9/780>
 120. Di Russo F, Lucia S. Special issue: Neural bases of cognitive processing. Vol. 11, *Brain Sciences*. MDPI; 2021.
 121. Mujawar S, Patil J, Chaudhari B, Saldanha D. Memory: Neurobiological mechanisms and assessment. *Ind Psychiatry J*. 2021;30(3):311.
 122. Baldaçara L, Borgio JGF, Moraes WA dos S, Lacerda ALT, Montaña MBMM, Tufik S, et al. Cerebellar volume in patients with dementia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2011;33(2):122–9.
 123. Lee MD, Abramyan M, Shankle WR. New methods, measures, and models for analyzing memory impairment using triadic comparisons. *Behav Res Methods*. 2016 Dec 1;48(4):1492–507.
 124. Lorking N, Murray AD, O'Brien JT. The use of positron emission tomography/magnetic resonance imaging in dementia: A literature review. Vol. 36, *International Journal of Geriatric Psychiatry*. John Wiley and Sons Ltd; 2021. p. 1501–13.
 125. Serra L, Cercignani M, Mastropasqua C, Torso M, Spanò B, Makovac E, et al. Longitudinal Changes in Functional Brain Connectivity Predicts Conversion to Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016;51:377–89.
 126. Ossenkoppele R, Pijnenburg YAL, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NME, Vogel JW, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical,

- neuroimaging and pathological features. *Brain* [Internet]. 2015 Sep;138(Pt 9):2732—2749. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC4623840>
127. Jackson A, Xu W. Role of cerebellum in sleep-dependent memory processes. Vol. 17, *Frontiers in Systems Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2023.
 128. Amore G, Spoto G, Ieni A, Vetri L, Quatrosi G, Di Rosa G, et al. A Focus on the Cerebellum: From Embryogenesis to an Age-Related Clinical Perspective. Vol. 15, *Frontiers in Systems Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2021.
 129. Silveri MC. Contribution of the Cerebellum and the Basal Ganglia to Language Production: Speech, Word Fluency, and Sentence Construction—Evidence from Pathology. Vol. 20, *Cerebellum*. Springer; 2021. p. 282–94.
 130. Sobczak-Edmans M, Lo YC, Hsu YC, Chen YJ, Kwok FY, Chuang KH, et al. Cerebro-Cerebellar Pathways for Verbal Working Memory. *Front Hum Neurosci*. 2019 Jan 8;12.
 131. Agarwal A, Kaur H, Agarwal A, Nehra A, Pandey S, Garg A, et al. Cognitive impairment in spinocerebellar ataxia type 12. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2021;85:52–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353802021001036>
 132. Chen ZR, Huang JB, Yang SL, Hong FF. Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. Vol. 27, *Molecules*. MDPI; 2022.
 133. Maurer S V., Williams CL. The cholinergic system modulates memory and hippocampal plasticity via its interactions with non-neuronal cells. Vol. 8, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2017.
 134. Baladron J, Vitay J, Fietzek T, Hamker FH. The contribution of the basal ganglia and cerebellum to motor learning: A neuro-computational approach. *PLoS Comput Biol* [Internet]. 2023 Apr 3;19(4):e1011024-. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1011024>
 135. Verma RK. Neuroplasticity: Evolving Concept in Neurology. *Journal of Clinical Research and Applied Medicine*. 2023 Jan 9;2(3):52–3.
 136. Brown RE, Bligh TWB, Garden JF. The Hebb Synapse Before Hebb: Theories of Synaptic Function in Learning and Memory Before Hebb (1949), With a Discussion of the Long-Lost Synaptic Theory of William McDougall. Vol. 15, *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2021.
 137. Boyle PA, Yu L, Wilson RS, Leurgans SE, Schneider JA, Bennett DA. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age. *Ann Neurol* [Internet]. 2018 Jan 1;83(1):74–83. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.25123>
 138. Pettemeridou E, Kallousia E, Constantinidou F. Regional Brain Volume, Brain Reserve and MMSE Performance in Healthy Aging From the NEUROAGE Cohort: Contributions of Sex, Education, and Depression Symptoms. *Front Aging Neurosci*. 2021 Nov 12;13.
 139. Ungvari Z, Tarantini S, Kirkpatrick AC, Csiszar A, Prodan CI. Cerebral microhemorrhages: mechanisms, consequences, and prevention. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2017;312:1128–43. Available from: <http://www.ajpheart.org>H1128
 140. Charidimou A, Boulouis G, Haley K, Auriel E, Van Etten ES, Fotiadis P, et al. White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology*. 2016;86(6).
 141. Gregoire S, Chauchary U, Jager R, Brown M, Yousry T, Werring D. The Microbleed Anatomical Rating Scale (mars): A New Reliable Scale With Good Intra- And Inter-observer Agreement For Mapping Brain Microbleeds. *Neurology*. 2009;40(4):227–227.
 142. Charidimou A, Schmitt A, Wilson D, Yakushiji Y, Gregoire SM, Fox Z, et al. The Cerebral Haemorrhage Anatomical RaTing inStrument (CHARTS): Development and assessment of reliability. *J Neurol Sci* [Internet]. 2017;372:178–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.021>
 143. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Neuroradiology*. 1987;8(3):421–6.

144. Biffi A, Anderson CD, Jagiella JM, Schmidt H, Kissela B, Hansen BM, et al. APOE Genotype Predicts Extent of Bleeding and Outcome in Lobar Intracerebral Hemorrhage. *Lancet neurology*. 2011;10(8):702–9.
145. Greenberg S. M. EMA. Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 22-1996). *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1996 Oct 10;335(15):1167. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199610103351523>
146. Greenberg SM VJ. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*. 1997;28(7):1418–22.
147. Fisher CM. Pathological Observations in Hypertensive Cerebral Hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet]. 1971 Jul 1;30(3):536–50. Available from: <https://doi.org/10.1097/00005072-197107000-00015>
148. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. Vol. 8, *The Lancet Neurology*. 2009. p. 165–74.
149. van Rooden S, van der Grond J, van den Boom R, Haan J, Linn J, Greenberg SM, et al. Descriptive Analysis of the Boston Criteria Applied to a Dutch-Type Cerebral Amyloid Angiopathy Population. *Stroke* [Internet]. 2009 Sep 1;40(9):3022–7. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.554378>
150. Sellal F, Wallon D, Martinez-Almoyna L, Marelli C, Dhar A, Oesterlé H, et al. APP Mutations in Cerebral Amyloid Angiopathy with or without Cortical Calcifications: Report of Three Families and a Literature Review. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;56:37–46.
151. Poels MMF, Ikram MA, Van Der Lugt A, Hofman A, Krestin GP, Breteler MMB, et al. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: The Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2011;42(3):656–61.
152. van Veluw SJ, Charidimou A, van der Kouwe AJ, Lauer A, Reijmer YD, Costantino I, et al. Microbleed and microinfarct detection in amyloid angiopathy: a high-resolution MRI-histopathology study. *Brain* [Internet]. 2016 Dec 1;139(12):3151–62. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/aww229>
153. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;74(17):1346–50.
154. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol*. 2000 Feb;47(2):145–51.
155. Gurol ME, Irizarry MC, Smith EE, Raju S, Diaz-Arrastia R, Bottiglieri T, et al. Plasma β -amyloid and white matter lesions in AD, MCI, and cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* [Internet]. 2006 Jan 10;66(1):23. Available from: <http://n.neurology.org/content/66/1/23.abstract>
156. Ding J, Sigurðsson S, Jónsson P V, Eiriksdóttir G, Meirelles O, Kjartansson O, et al. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community. *Neurology* [Internet]. 2017 May 30;88(22):2089. Available from: <http://n.neurology.org/content/88/22/2089.abstract>
157. Dumas A, Dierksen GA, Eng M, Gurol ME, Halpin A, Martinez-ramirez S, et al. Functional MRI detection of vascular reactivity in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol*. 2012;72(1):76–81.
158. Fotiadis P, van Rooden S, van der Grond J, Schultz A, Martinez-Ramirez S, Auriel E, et al. Cortical atrophy in patients with cerebral amyloid angiopathy: A case-control study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016;15(8):811–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30030-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30030-8)
159. Kimberly WT, Gilson A, Rost NS, Rosand J, Viswanathan A, Smith EE, et al. Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy.

- Neurology [Internet]. 2009 Apr 7;72(14):1230. Available from: <http://n.neurology.org/content/72/14/1230.abstract>
160. Gregoire SM, Charidimou A, Gadapa N, Dolan E, Antoun N, Peeters A, et al. Acute ischaemic brain lesions in intracerebral haemorrhage: multicentre cross-sectional magnetic resonance imaging study. *Brain* [Internet]. 2011 Aug 1;134(8):2376–86. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/awr172>
 161. Baron JC, Farid K, Dolan E, Turc G, Marrapu ST, O'Brien E, et al. Diagnostic Utility of Amyloid PET in Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Symptomatic Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* [Internet]. 2014 Mar 12;34(5):753–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.43>
 162. Ly J V, Donnan GA, Villemagne VL, Zavala JA, Ma H, O'Keefe G, et al. ^{11}C -PIB binding is increased in patients with cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. *Neurology* [Internet]. 2010 Feb 9;74(6):487. Available from: <http://n.neurology.org/content/74/6/487.abstract>
 163. Martinez-Ramirez S, Pontes-Neto OM, Dumas AP, Auriel E, Halpin A, Quimby M, et al. Topography of dilated perivascular spaces in subjects from a memory clinic cohort. *Neurology* [Internet]. 2013 Apr 23;80(17):1551. Available from: <http://n.neurology.org/content/80/17/1551.abstract>
 164. Martínez-Lizana E, Carmona-Iragui M, Alcolea D, Gómez-Choco M, Vilaplana E, Sánchez-Saudinós MB, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Atraumatic Convexal Subarachnoid Hemorrhage: An ARIA before the Tsunami. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* [Internet]. 2015 Mar 4;35(5):710–7. Available from: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.25>
 165. van Rooden S, Goos JDC, van Opstal AM, Versluis MJ, Webb AG, Blauw GJ, et al. Increased Number of Microinfarcts in Alzheimer Disease at 7-T MR Imaging. *Radiology* [Internet]. 2014 Jan 1;270(1):205–11. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.13130743>
 166. van Opstal AM, van Rooden S, van Harten T, Ghariq E, Labadie G, Fotiadis P, et al. Cerebrovascular function in presymptomatic and symptomatic individuals with hereditary cerebral amyloid angiopathy: a case-control study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2017;16(2):115–22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442216303465>
 167. Poon MTC, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Jun;85(6):660–7.
 168. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019;18(5):439–58. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442219300341>
 169. Al-Shahi Salman R, Labovitz DL, Stapf C. Spontaneous intracerebral haemorrhage. *BMJ*. 2009 Jul;339:b2586.
 170. Salmela MB, Mortazavi S, Jagadeesan BD, Broderick DF, Burns J, Deshmukh TK, et al. ACR Appropriateness Criteria® Cerebrovascular Disease. *Journal of the American College of Radiology*. 2017;14(5):S34–61.
 171. H. K, S.A. M, A. D, B.S. J, D.J. G, M. F, et al. Emergency noninvasive angiography for acute intracerebral hemorrhage. *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 2013;34(8):1481–7. Available from: <http://www.ajnr.org/content/34/8/1481.full.pdf+html%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed15&NEWS=N&AN=369672924>
 172. Wilson D, Ogungbemi A, Ambler G, Jones I, Werring DJ, Jäger HR. Developing an algorithm to identify patients with intracerebral haemorrhage secondary to a macrovascular cause. *Eur Stroke J*. 2017 Dec;2(4):369–76.

173. Hilkens NA, van Asch CJJ, Werring DJ, Wilson D, Rinkel GJE, Algra A, et al. Predicting the presence of macrovascular causes in non-traumatic intracerebral haemorrhage: the DIAGRAM prediction score. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. 2018 Jul 1;89(7):674 LP – 679. Available from: <http://jnnp.bmj.com/content/89/7/674.abstract>
174. Zota E, Efremova D, Groppa S. Accidentul vascular cerebral in Republica Moldova: aspect medico-social. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2015;2(50):189–93.
175. Groppa -Academician S, Rm AŞ, Zota E, Efremova -Medic Neurolog D, Chiforîşina - Medic Neurolog V. Buletinul AŞM PROFILAXIA SECUNDARĂ A ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC ŞI FACTORII DE RISC MODIFICABILI ÎN POPULAȚIA REPUBLICII MOLDOVA.
176. GHERMAN D, Coşciug L, GAVRILIUC M, UNCUTĂ A. Ictusul hemoragic minor (IHM): factori de risc şi particularităţi de evoluţie clinică. *Anale ştiinţifice ale USMF Nicolae, Testemiţanu*”, ediţia VI. 3:71–5.
177. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, Humphreys C, McCarron MO, White PM, et al. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol*. 2018 Mar;17(3):232–40.
178. Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Shoamanesh A, Oliveira-Filho J, Frosch M, Vashkevich A, et al. Cerebral amyloid angiopathy with and without hemorrhage. *Neurology* [Internet]. 2015 Mar 24;84(12):1206 LP – 1212. Available from: <http://n.neurology.org/content/84/12/1206.abstract>
179. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlathshahi D, Francis B, Goldstein JN, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Vol. 53, *Stroke*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. E282–361.
180. Manninen AL, Isokangas JM, Karttunen A, Siniluoto T, Nieminen MT. A comparison of radiation exposure between diagnostic CTA and DSA examinations of cerebral and cervicocerebral vessels. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Dec;33(11):2038–42.
181. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2015;46(7):2032–60.
182. Pleşcan T, Costru-Taşnic E, Gavriliuc P, Manole E, Gavriliuc M, Arion M. Predicţia transformării hemoragice a infarctului cerebral prin perfuzie CT. Vol. 61, *Radiology and Medical Imaging Congress Issue*. 2018.
183. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *The Lancet* [Internet]. 2009;373(9675):1632–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60371-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60371-8)
184. Kim DJ, Krings T. Whole-Brain Perfusion CT Patterns of Brain Arteriovenous Malformations: A Pilot Study in 18 Patients. *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 2011 Dec 1;32(11):2061 LP – 2066. Available from: <http://www.ajnr.org/content/32/11/2061.abstract>
185. Jagadeesan BD, Almandoz JED, Benzinger TLS, Moran CJ. Postcontrast Susceptibility-Weighted Imaging. *Stroke*. 2011;42(11):3127–31.
186. Brouwers HB, Greenberg SM. Hematoma expansion following acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(3):195–201.
187. Dowlathshahi D, Demchuk AM, Flaherty ML, Ali M, Lyden PL, Smith EE. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology* [Internet]. 2011 Apr 5;76(14):1238 LP – 1244. Available from: <http://n.neurology.org/content/76/14/1238.abstract>
188. Steiner T, Bösel J. Options to Restrict Hematoma Expansion After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(2):402–9.

189. Al-Shahi Salman R, Frantzijs J, Lee RJ, Lyden PD, Battey TWK, Ayres AM, et al. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*. 2018;17(10):885–94.
190. Du FZ, Jiang R, Gu M, He C, Guan J. The accuracy of spot sign in predicting hematoma expansion after intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(12):e115777.
191. Demchuk AM, Dowlatshahi D, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Blas YS, Dzialowski I, et al. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): A prospective observational study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012;11(4):307–14. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70038-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70038-8)
192. Brouwers HB, Chang Y, Falcone GJ, Cai X, Ayres AM, Battey TWK, et al. Predicting Hematoma Expansion After Primary Intracerebral Hemorrhage. *JAMA Neurol* [Internet]. 2014;71(2):158–64. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5433>
193. Morotti A, Brouwers HB, Romero JM, Jessel MJ, Vashkevich A, Schwab K, et al. Intensive Blood Pressure Reduction and Spot Sign in Intracerebral Hemorrhage: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* [Internet]. 2017;74(8):950–60. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1014>
194. Morotti A, Arba F, Boulouis G, Charidimou A. Noncontrast CT markers of intracerebral hemorrhage expansion and poor outcome: A meta-analysis. *Neurology*. 2020 Oct;95(14):632–43.
195. Morotti A, Boulouis G, Dowlatshahi D, Li Q, Barras CD, Delcourt C, et al. Standards for Detecting, Interpreting, and Reporting Noncontrast Computed Tomographic Markers of Intracerebral Hemorrhage Expansion. *Ann Neurol*. 2019;86(4):480–92.
196. Sporns PB, Kemmling A, Schwake M, Minnerup J, Nawabi J, Broocks G, et al. Triage of 5 Noncontrast Computed Tomography Markers and Spot Sign for Outcome Prediction After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2018;49(10):2317–22.
197. Sporns Peter B. Schwake Michael KAMJSWNTSRHU. Comparison of Spot Sign, Blend Sign and Black Hole Sign for Outcome Prediction in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke* [Internet]. 2017;19(3):333–9. Available from: <http://www.j-stroke.org/journal/view.php?number=203>
198. Boulouis G, Morotti A, Brouwers HB, Charidimou A, Jessel MJ, Auriel E, et al. Association Between Hypodensities Detected by Computed Tomography and Hematoma Expansion in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *JAMA Neurol* [Internet]. 2016;73(8):961–8. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1218>
199. Boulouis G, van Etten ES, Charidimou A, Auriel E, Morotti A, Pasi M, et al. Association of Key Magnetic Resonance Imaging Markers of Cerebral Small Vessel Disease With Hematoma Volume and Expansion in Patients With Lobar and Deep Intracerebral Hemorrhage. *JAMA Neurol* [Internet]. 2016 Dec 1;73(12):1440–7. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.2619>
200. Batchelor C, Pordeli P, d’Este CD, Najm M, Al-Ajlan FS, Boesen ME, et al. Use of Noncontrast Computed Tomography and Computed Tomographic Perfusion in Predicting Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Alteplase Therapy. *Stroke*. 2017;48(6):1548–53.
201. Jain AR, Jain M, Kanthala AR, Damania D, Stead LG, Wang HZ, et al. Association of CT perfusion parameters with hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Oct;34(10):1895–900.
202. Morotti A, Busto G, Bernardoni A, Tamborino C, Fainardi E. Association between perihematoma cerebral blood volume and intracerebral hemorrhage expansion: A computed tomography perfusion study. *Ann Neurol* [Internet]. 2019;85(6):943–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.25466>

203. Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001 Apr;32(4):891–7.
204. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of Measuring Intracerebral Hemorrhage Volumes. *Stroke*. 1996;27(8):1304–5.
205. Lun R, Yogendrakumar V, Demchuk AM, Aviv RI, Rodriguez-Luna D, Molina CA, et al. Calculation of Prognostic Scores, Using Delayed Imaging, Outperforms Baseline Assessments in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2020;51(4):1107–10.
206. Lioutas VA, Wu B, Norton C, Helenius J, Modak J, Selim M. Cerebral small vessel disease burden and functional and radiographic outcomes in intracerebral hemorrhage. *J Neurol* [Internet]. 2018;265(12):2803–14. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9059-5>
207. Gregoire SM, Chaudhary UJ, Brown MM, Yousry TA, Kallis C, Jäger HR, et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS). *Neurology* [Internet]. 2009;73(21):1759–66. Available from: <https://www.neurology.org/doi/abs/10.1212/WNL.0b013e3181c34a7d>
208. Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, Chen C, Cordonnier C, de Leeuw FE, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013. *Lancet Neurol* [Internet]. 2023;22(7):602–18. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147444222300131X>
209. Leifer D, Bravata DM, Connors JJ, Hinchey JA, Jauch EC, Johnston SC, et al. Metrics for measuring quality of care in comprehensive stroke centers: Detailed follow-up to brain attack coalition comprehensive stroke center recommendations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke A. *Stroke*. 2011;42(3):849–77.
210. Gherman D, Moldovanu I, Zapuhlăh G. Manual de Neurologie și Neurochirurgie. Chișinău: C.E.P Medicina al USMF; 2003.
211. Gavriluc M. EXAMENUL NEUROLOGIC. Chișinău;
212. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roquéi Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer’s disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2015(3).
213. Oloeri M, Gavriluc M. PATHOGENETIC ASPECTS OF VASCULAR DEMENTIA. 2021.
214. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer’s disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan;(1):CD005593.
215. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr;(2):CD003154.
216. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189–98.
217. Nieuwenhuis-Mark RE. The death knoll for the MMSE: has it outlived its purpose? *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010 Sep;23(3):151–7.
218. Tsoi KKF, Chan JYC, Hirai HW, Wong SYS, Kwok TCY. Cognitive tests to detect dementia a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1450–8.
219. Qiu J, Ye H, Wang J, Yan J, Wang J, Wang Y. Antiplatelet Therapy, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis. *Stroke*. 2018;49(7).
220. Linwood SL. Digital Health.
221. Yates PA, Sirisriro R, Villemagne VL, Farquharson S, Masters CL, Rowe CC. Cerebral microhemorrhage and brain beta-amyloid in aging and Alzheimer disease. *Neurology* [Internet]. 2011;77(1):48–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700585>

222. DeBette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Kelly-Hayes M, et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke*. 2010 Apr;41(4):600–6.
223. Baron JC, Farid K, Dolan E, Turc G, Marrapu ST, O'Brien E, et al. Diagnostic Utility of Amyloid PET in Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Symptomatic Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* [Internet]. 2014 Mar 12;34(5):753–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.43>
224. Gurol ME, Becker JA, Fotiadis P, Riley G, Schwab K, Johnson KA, et al. Florbetapir-PET to diagnose cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* [Internet]. 2016 Nov 8;87(19):2043. Available from: <http://n.neurology.org/content/87/19/2043.abstract>
225. Jang H, Jang YK, Kim HJ, Werring DJ, Lee JS, Choe YS, et al. Clinical significance of amyloid β positivity in patients with probable cerebral amyloid angiopathy markers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2019;46(6):1287–98. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04314-7>
226. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 2016 Feb;374(6):523–32.
227. Marr R, Hafez D. Amyloid beta and Alzheimer's Disease: The role of neprilysin-2 in amyloid-beta clearance. *Front Aging Neurosci*. 2014;6(JUL).
228. Yuan Q, Wu J, Zhang M, Zhang Z, Chen M, Ding G, et al. Patterns and networks of language control in bilingual language production. *Brain Struct Funct* [Internet]. 2021;226(4):963–77. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02218-7>
229. Zhang P, Duan L, Ou Y, Ling Q, Cao L, Qian H, et al. The cerebellum and cognitive neural networks. Vol. 17, *Frontiers in Human Neuroscience*. Frontiers Media SA; 2023.
230. Kelly E, Escamilla CO, Tsai PT. Cerebellar Dysfunction in Autism Spectrum Disorders: Deriving Mechanistic Insights from an Internal Model Framework. Vol. 462, *Neuroscience*. Elsevier Ltd; 2021. p. 274–87.
231. Baron JC, Budincevic H, Bachur JA, Karli M. Reliability of the modified Rankin Scale in clinical practice of stroke units and rehabilitation wards.
232. Meier IB, Gu Y, Guzman VA, Wiegman AF, Schupf N, Manly JJ, et al. Lobar Microbleeds Are Associated with a Decline in Executive Functioning in Older Adults. *Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2014;38(5):377–83. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000368998>
233. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, de Bruijn RF, van der Lugt A, Hofman A, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia. *JAMA Neurol*. 2016 Aug 1;73(8):934–43.
234. Biffi A, Bailey D, Anderson CD, Ayres AM, Gurol EM, Greenberg SM, et al. Risk factors associated with early vs delayed dementia after intracerebral hemorrhage. *JAMA Neurol*. 2016 Aug 1;73(8):969–76.
235. Moulin S, Labreuche J, Bombois S, Rossi C, Boulouis G, Hénon H, et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016 Jul 1;15(8):820–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00130-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00130-7)
236. Staekenborg SS, Koedam ELGE, Henneman WJP, Stokman P, Barkhof F, Scheltens P, et al. Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia. *Stroke* [Internet]. 2009 Apr 1;40(4):1269–74. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.531343>
237. Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2009 Aug;66(2):200–8.
238. Gavriluc P, Andronachi V, Andrusca A, Gavriluc M, Groppa S. Management of non-traumatic, non-aneurismal intracerebral hemorrhage. Vol. 64, *AbSTRACTS Moldovan Medical Journal*. Neuro Congress Issue; 2021.

239. Gasnaş A, Groppa S. NEUROPLASTICITATEA CEREBRALĂ ÎN ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL. Vol. 2 (47). Chişinău: Buletinul AŞM. Ştiinţe Medicale; 2015. 100–107 p.
240. Poels MMF, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Niessen WJ, Krestin GP, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: The Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2012;78(5):326–33.
241. Pasquini M, Benedictus MR, Boulouis G, Rossi C, Dequatre-Ponchelle N, Cordonnier C. Incident Cerebral Microbleeds in a Cohort of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2016;47(3):689–94.
242. Piazza F, Greenberg SM, Savoirdo M, Gardinetti M, Chiapparini L, Raicher I, et al. Anti-amyloid β autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: Implications for amyloid-modifying therapies. *Ann Neurol*. 2013;73(4):449–58.
243. GROPPA S. Accidentul Vascular cerebral: epidemiologie, factori de risc, prevenție.
244. Popescu BO, Toescu EC, Popescu LM, Bajenaru O, Muresanu DF, Schultzberg M, et al. Blood-brain barrier alterations in ageing and dementia. *J Neurol Sci*. 2009 Aug 15;283(1–2):99–106.
245. Lee SH, Lee ST, Kim BJ, Park HK, Kim CK, Jung KH, et al. Dynamic temporal change of cerebral microbleeds: Long-Term Follow-Up MRI study. *PLoS One*. 2011 Oct 11;6(10).
246. Viswanathan, Anand and Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol* [Internet]. 2011;70(6):871–80. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/7204810>
247. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* [Internet]. 2007 Aug 1;130(8):1988–2003. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/awl387>
248. Werring DJ, Coward LJ, Losseff NA, Jäger HR, Brown MM. Cerebral microbleeds are common in ischemic stroke but rare in TIA. *Neurology* [Internet]. 2005 Dec 27;65(12):1914. Available from: <http://n.neurology.org/content/65/12/1914.abstract>
249. Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, Takahashi A, Itoyama Y. Silent Cerebral Microbleeds on T2*-Weighted MRI. *Stroke* [Internet]. 2002 Jun 1;33(6):1536–40. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000018012.65108.86>
250. Song TJ, Kim J, Lee HS, Nam CM, Nam HS, Heo JH, et al. The frequency of cerebral microbleeds increases with CHADS2 scores in stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur J Neurol* [Internet]. 2013 Mar 1;20(3):502–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/ene.12003>
251. Viswanathan A, Chabriat H. Cerebral Microhemorrhage. *Stroke* [Internet]. 2006 Feb 1;37(2):550–5. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000199847.96188.12>
252. Kwa VIH, Franke CL, Verbeeten Jr. B, Stam J, Group F the AVM. Silent intracerebral microhemorrhages in patients with ischemic stroke. *Ann Neurol* [Internet]. 1998 Sep 1;44(3):372–7. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.410440313>
253. Vernooij MW. Use of Antithrombotic Drugs and the Presence of Cerebral Microbleeds. *Arch Neurol* [Internet]. 2009;66(6):714. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.2009.42>
254. Wang Z, Soo YOY, Mok VCT. Cerebral microbleeds: Is antithrombotic therapy safe to administer? Vol. 45, *Stroke*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 2811–7.
255. Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, Blanc-Lasserre K, Derex L, Honnorat J, et al. Old Microbleeds Are a Potential Risk Factor for Cerebral Bleeding After Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2002 Mar 1;33(3):735–42. Available from: <https://doi.org/10.1161/hs0302.104615>
256. Ge L, Niu G, Han X, Gao Y, Wu Q, Wu H, et al. Aspirin Treatment Increases the Risk of Cerebral Microbleeds. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des*

- Sciences Neurologiques [Internet]. 2014/12/02. 2011;38(6):863–8. Available from: <https://www.cambridge.org/core/article/aspirin-treatment-increases-the-risk-of-cerebral-microbleeds/21CF36925257A1EAC94E8558603F6776>
257. Naka H, Nomura E, Kitamura J, Imamura E, Wakabayashi S, Matsumoto M. Antiplatelet Therapy as a Risk Factor for Microbleeds in Intracerebral Hemorrhage Patients: Analysis Using Specific Antiplatelet Agents. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2013 Aug 1;22(6):834–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.06.001>
 258. Jeon SB, Kwon SU, Cho AH, Yun SC, Kim JS, Kang DW. Rapid appearance of new cerebral microbleeds after acute ischemic stroke. *Neurology* [Internet]. 2009 Nov 17;73(20):1638. Available from: <http://n.neurology.org/content/73/20/1638.abstract>
 259. Gregoire SM, Jager HR, Yousry TA, Kallis C, Brown MM, Werring DJ, et al. Brain microbleeds as a potential risk factor for antiplatelet-related intracerebral haemorrhage: hospital-based, case-control study. *Neurosurgery and Psychiatry* [Internet]. 2010;(6):81. Available from: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00557436>
 260. Kwa VIH, Algra A, Brundel M, Bouvy W, Kappelle LJ. Microbleeds as a predictor of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke after a TIA or minor ischaemic stroke: a cohort study. *BMJ Open* [Internet]. 2013 Jan 1;3(5):e002575. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/content/3/5/e002575.abstract>
 261. Lee SH, Ryu WS, Roh JK. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology* [Internet]. 2009;72(2):171–6. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/19139370>
 262. Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, Al-Shahi Salman R, Sudlow CLM, null null, et al. Antithrombotic Drug Use, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* [Internet]. 2010 Jun 1;41(6):1222–8. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.572594>
 263. Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ. Cerebral Microbleeds and Recurrent Stroke Risk. *Stroke* [Internet]. 2013 Apr 1;44(4):995–1001. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000038>
 264. Shoamanesh A, Kwok CS, Lim PA, Benavente OR. Postthrombolysis Intracranial Hemorrhage Risk of Cerebral Microbleeds in Acute Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Stroke* [Internet]. 2012 Sep 13;8(5):348–56. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00869.x>
 265. Soo YOY, Yang SR, Lam WWM, Wong A, Fan YH, Leung HHW, et al. Risk vs benefit of anti-thrombotic therapy in ischaemic stroke patients with cerebral microbleeds. *J Neurol* [Internet]. 2008;255(11):1679–86. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0967-7>
 266. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2004;(4). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000187.pub2>
 267. Eckman MH, Wong LKS, Soo YOY, Lam W, Yang SR, Greenberg SM, et al. Patient-Specific Decision-Making for Warfarin Therapy in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke* [Internet]. 2008 Dec 1;39(12):3308–15. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.523159>
 268. Fisher M. MRI screening for chronic anticoagulation in atrial fibrillation. Vol. 4 OCT, *Frontiers in Neurology*. 2013.
 269. Seet RCS, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: A critical review of case definitions. Vol. 34, *Cerebrovascular Diseases*. 2012. p. 106–14.

270. Strbian D, Sairanen T, Meretoja A, Pitkaniemi J, Putaala J, Salonen O, et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2011 Jul 26;77(4):341–8.
271. Vernooij M, van der Lugt A, Ikram M, Wielopolski P, Niessen W, Hofman A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds. *Neurology*. 2008;70(Dg Xii):1208–14.
272. Walker DA, Broderick DF, Kotsenas AL, Rubino FA. Routine use of gradient-echo MRI to screen for cerebral amyloid angiopathy in elderly patients. *American Journal of Roentgenology*. 2004;182(6):1547–50.
273. Cheng AL, Batool S, McCreary CR, Lauzon ML, Frayne R, Goyal M, et al. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo mri for detecting microbleeds. *Stroke*. 2013;44(10):2782–6.
274. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol [Internet]*. 2006 Apr 1;59(4):652–61. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.20778>
275. Costa C, Tozzi A, Rainero I, Cupini LM, Calabresi P, Ayata C, et al. Cortical spreading depression as a target for anti-migraine agents. *Journal of Headache and Pain*. 2013;14(1):1–18.
276. McCarron MO, Nicoll JAR. Surgery for Cerebral Amyloid Angiopathy–Related Hemorrhage. *Stroke [Internet]*. 1999 Jun 1;30(6):1291. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.STR.30.6.1291>
277. Greene GM, Godersky JC, Biller J, Hart MN, Adams HP. Surgical Experience With Cerebral Amyloid Angiopathy [Internet]. Available from: <http://ahajournals.org>
278. Gregson BA, Mitchell P, Mendelow AD. Surgical Decision Making in Brain Hemorrhage: New Analysis of the STICH, STICH II, and STITCH(Trauma) Randomized Trials. *Stroke*. 2019 May 1;50(5):1108–15.
279. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlatshahi D, Francis B, Goldstein JN, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Vol. 53, *Stroke*. NLM (Medline); 2022. p. e282–361.
280. Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, Yenokyan G, Lane K, McBee N, et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial. *The Lancet [Internet]*. 2019 Mar 9;393(10175):1021–32. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30195-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30195-3)
281. Greenberg SM, Bacskaï BJ, Hernandez-Guillamon M, Pruzin J, Sperling R, van Veluw SJ. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease — one peptide, two pathways. Vol. 16, *Nature Reviews Neurology*. Nature Research; 2020. p. 30–42.
282. Overk C, Masliah E. Could changing the course of Alzheimer’s disease pathology with immunotherapy prevent dementia? Vol. 142, *Brain*. Oxford University Press; 2019. p. 1853–5.
283. Orgogozo JM, Gilman ; S, Dartigues JF, Laurent ; B, Puel ; M, Kirby ; L C, et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after A42 immunization. 2003.
284. Leurent C, Goodman JA, Zhang Y, He P, Polimeni JR, Gurol ME, et al. Immunotherapy with ponzemab for probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019 Apr 1;6(4):795–806.
285. Nicoll JAR, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid- β peptide: A case report. *Nat Med*. 2003 Apr 1;9(4):448–52.
286. sevigny2016.

287. Greenberg SM, Rosand J, Schneider AT, Creed Pettigrew L, Gandy SE, Rovner B, et al. A Phase 2 Study of Tramiprosate for Cerebral Amyloid Angiopathy. *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. 2006;20(4). Available from: https://journals.lww.com/alzheimerjournal/Fulltext/2006/10000/A_Phase_2_Study_of_Tramiprosate_for_Cerebral.15.aspx
288. Evers MM, Toonen LJA, van Roon-Mom WMC. Antisense oligonucleotides in therapy for neurodegenerative disorders. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2015;87:90–103. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X15000435>
289. Hablitz LM, Nedergaard M. The glymphatic system: A novel component of fundamental neurobiology. Vol. 41, *Journal of Neuroscience*. Society for Neuroscience; 2021. p. 7698–711.
290. Palma JA, Urrestarazu E, Iriarte J. Sleep loss as risk factor for neurologic disorders: A review. *Sleep Med* [Internet]. 2013;14(3):229–36. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1389945712004431>
291. Borges CR, Poyares D, Piovezan R, Nitrini R, Brucki S. Alzheimer's disease and sleep disturbances: a review. Vol. 77, *Arquivos de neuro-psiquiatria*. NLM (Medline); 2019. p. 815–24.
292. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* (1979). 2013;342(6156):373–7.

Anexa 1. Scala NIHSS

Categorie	Scor	Descriere
1. Nivelul de conștiență	0-3	0 = Alert; 1 = Arouzat doar prin stimulare; 2 = Nu răspunde la întrebări simple; 3 = Complet inconstient.
2. Răspunsurile la întrebări simple	0-2	0 = Răspunde corect la ambele întrebări; 1 = Răspunde corect doar la una; 2 = Nu răspunde corect.
3. Urmărirea comenzilor simple	0-2	0 = Efectuează ambele comenzi (ex: strânge mâna, închide ochii); 1 = Efectuează doar una; 2 = Nu efectuează niciuna.
4. Mișcările oculare	0-2	0 = Normale; 1 = Deplasare parțială a ochilor; 2 = Paralizie completă a mișcării oculare (ex: deviere conjugată).
5. Câmpul vizual	0-3	0 = Normal; 1 = Hemianopsie parțială; 2 = Hemianopsie completă; 3 = Orbire bilaterală.
6. Paralizia facială	0-3	0 = Normală; 1 = Slăbiciune minimă; 2 = Slăbiciune parțială; 3 = Paralizie completă.
7. Forța motorie (braț drept)	0-4	0 = Fără cădere; 1 = Cădere minimă; 2 = Cădere severă (atinge patul); 3 = Fără mișcare împotriva gravitației; 4 = Fără mișcare deloc.
8. Forța motorie (braț stâng)	0-4	Același scor ca pentru brațul drept.
9. Forța motorie (picior drept)	0-4	0 = Fără cădere; 1 = Cădere minimă; 2 = Cădere severă (atinge patul); 3 = Fără mișcare împotriva gravitației; 4 = Fără mișcare deloc.
10. Forța motorie (picior stâng)	0-4	Același scor ca pentru piciorul drept.
11. Ataxia la membre	0-2	0 = Absentă; 1 = Prezentă la un membru; 2 = Prezentă la două membre.

12. Senzația	0-2	0 = Normală; 1 = Pierdere ușoară/moderată; 2 = Pierdere severă/totală.
13. Limbajul	0-3	0 = Normal; 1 = Afazie ușoară/moderată; 2 = Afazie severă; 3 = Mutenie globală.
14. Disartria	0-2	0 = Normală; 1 = Disartrie ușoară/moderată; 2 = Disartrie severă (ininteligibilă sau mut).
15. Neglijarea spațială	0-2	0 = Absentă; 1 = Neglijare parțială; 2 = Neglijare completă (nu recunoaște stimulii din partea afectată).

Anexa 2. Scala mRS

Scor	Descriere
0	Fără simptome.
1	Fără dizabilitate semnificativă; pacientul își poate îndeplini toate activitățile obișnuite, în ciuda unor simptome minore.
2	Dizabilitate ușoară; pacientul nu este complet independent și nu poate îndeplini toate activitățile obișnuite fără asistență.
3	Dizabilitate moderată; pacientul necesită o anumită asistență, dar poate merge fără ajutor.
4	Dizabilitate moderat-severă; pacientul nu poate merge fără ajutor și nu poate îndeplini fără ajutor activitățile de bază zilnice.
5	Dizabilitate severă; pacientul este imobilizat la pat, necesită îngrijire constantă și atenție medicală.
6	Deces.

Anexa 3. Mini mental state examination (MMSE)

Mini-Mental State Examination - MMSE (Mini test pentru examinarea stării mentale)	
Așezați pacientul într-o poziție confortabilă și stabiliți o bună comunicare. Puneți întrebările în ordinea prezentată. Scorul maxim posibil este de 30.	
	Punctaj maxim
Orientare	
În ce (an), (anotimp), (zi a săptămânii), (zi din lună), (lună) suntem?	5
Unde ne aflăm - (țară), (județul), (orașul), (spitalul), (etajul)?	5
Înregistrarea informațiilor	
Rostiți numele a trei obiecte obișnuite (de ex. "măr", "masă", "monedă"). Între fiecare cuvânt faceți câte o pauză de câte o secundă. Cereți pacientului să le repete pe toate 3. Acordați câte 1 punct pentru fiecare răspuns corect. Apoi relatați-le până le învață pe toate 3. <i>Evaluați din câte încercări a reușit și notați. Încercări:</i>	3
Atenție și calcul	
Numărare inversă de la 100 scăzând câte 7. Opriti-l după 5 răspunsuri corecte. Test alternativ: rostirea cuvântului "avion" în sens invers. Punctajul este în funcție de numărul de litere așezate în ordine corectă. (N_O_I_V_A).	5
Reproducerea informațiilor	
Întrebați-l cele 3 nume de obiecte pe care le-a auzit anterior. Acordați câte 1 punct pentru fiecare răspuns corect. (Notă: învățarea nu poate fi testată dacă cele 3 nume nu au fost memorate în timpul testării memoriei.)	3
Limbaaj	
Denumirea unui "creion" și a unui "ceas".	2
Repetarea propoziției: "Capra neagră calcă piatra".	1
Înțelegerea unei comenzi:	
"Luați o foaie de hârtie, împăturiți-o în două și așezați-o pe podea".	3
Citirea și executarea comenzii: "Închide ochii".	1
Scrierea unei propoziții.	1
Copierea următorului desen:	1
	
Scor maxim total: 30	Scor total:
<i>Repere recomandate pentru evaluarea severității disfuncției cognitive</i> Ușoară: MMSE >21 Moderată: MMSE 10-20 Severă: MMSE < 9 Scăderea medie a scorului MMSE la pacienții cu boala Alzheimer ușoară și moderată este de 2-4 puncte pe an. Adaptat după Burns, Lawor B, Craig S - Assessment Scales in Old Age Psychiatry, Martin Duniz 1999:34-35, Mini-Mental Examination	

Anexa 4. Scala MARS

Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS) Rating Form

Patient ID:

Date of Birth

Date of MRI

DEFINITE MICROBLEEDS:

Small, round, well-defined, hypointense on GRE T2*; 2-10 mm; not well seen on T2

MICROBLEED MIMICS

Vessels: linear/curvilinear lesions in subarachnoid space, usually cortical or juxta-cortical (visible on T2)

Mineralization in globi pallidi or dentate nuclei: symmetrical hypointensities (may be bright flecks on CT)

Haemorrhages within area of infarction (look at the T2, FLAIR or DWI sequences to identify infarction)

Air-bone interfaces: frontal/temporal lobes (check adjacent GRE T2* slices to clarify)

Partial volume artefact at the edges of the cerebellum (check adjacent GRE T2* to clarify)

Small haemorrhages close to a large ICH (visible on GRE T2*) or to an infarct (visible on T2, FLAIR or DWI)

Right

Left

		DEFINITE		POSSIBLE	
		R	L	R	L
Infratentorial TOTAL	Brainstem (B)				
	Cerebellum (C)				
	Basal ganglia (Bg)*				
Deep TOTAL	Thalamus (Th)				
	Internal capsule (Ic)				
	External capsule (Ec)				
	Corpus callosum (Cc)				
	Deep and periventricular WM (DPWM)				
Lobar** TOTAL	Frontal (F)				
	Parietal (P)				
	Temporal (T)				
	Occipital (O)				
	Insula (I)				
	TOTALS				

* (Caudate, Lentiform), **Lobar regions include cortex and subcortical white matter

120

LISTA publicațiilor și PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI științifice
a dlui **Pavel Gavriluc**, absolvent al doctoratului, asistent universitar Catedra de neurologie
nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica
Moldova,

publicate la teza de doctor în științe medicale, cu tema "Studiul clinico-imagistic al hemoragiilor
cerebeloase în angiopatia amiloidă cerebrală", Program de doctorat 321.05 - Neurologie clinică

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale***

1. **Gavriluc P.**, Molad J., Yaghmour N., Honig A., Gomori JM., Cohen JE., Auriel E., Leker RR. Cerebellar hemorrhages in patients with cerebral amyloid angiopathy. In: *Journal of Neurological Sciences*, Volume 405, 15 October 2019, 116418 Online only
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022510X19303399>
2. Leker R., **Gavriluc P.**, Yaghmour N., Gomori J.M., Cohen J., Increased risk for unfavorable outcome in patients with pre-existing disability undergoing endovascular therapy. In: *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* Vol. 27 (2018), pp. 92-96.
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.08.007>
3. Leker R., Cohen J., Tanne D., Orion D., Telman G., Raphaeli G., Amsalem J., Streifler J., Hallevi H., **Gavriluc P.**, Bornstein N., Horev A., Yaghmour N., NASIS-REVAS Study Group Direct Thrombectomy versus Bridging for Patients with Emergent Large-Vessel Occlusions. In: *Interventional Neurology*, Vol. 7 (2018), pp. 403-412
<https://doi.org/10.1159/000489575>
4. **Gavriluc P.**, Kharouba R., Cohen JE., Gomori JM., Yaghmour N., Leker RR. Clot length does not impact outcome following thrombectomy. In: *Journal of the neurological sciences*, Volume 395, pp. 91 – 94, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.09.032>
5. Kharouba R., **Gavriluc P.**, Yaghmour N., Gomori JM., Cohen JE, Leker RR. Number of Stentriever Passes and Outcome after Thrombectomy in Stroke. In: *Journal of Neuroradiology*, Volume 46, Issue 5, September 2019, pp. 327-330
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0150986118303213>

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B+**

6. **Gavriluc P.**, Gavriluc M., Groppa S., Leker R. White matter hyper-intensity patterns in patients with amyloid angiopathy and cerebellum involvement. In: *Moldovan Medical*

Journal nr. 3(63) / 2020 / ISSN 2537-6373 / ISSN_e 2537-6381 pp. 22-24
<https://doi.org/10.5281/zenodo.3958435>

7. Pleșcan T., Costru-Tașnic E., **Gavriliuc P.**, Manole E., Gavriliuc M., Arion M. Predicția transformării hemoragice a infarctului cerebral prin perfuzie CT. In: *Moldovan Medical Journal* nr. 61(S_RMI) / 2018 / ISSN 2537-6373 / ISSN_e 2537-6381 p. 92
https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/204385

- **Articole în reviste de categoria B**

8. Groppa S., Zota E., Bodiș A., Gasnaș Al., **Gavriliuc P.**, Ciobanu N., Leahu P., Crivorucica I., Barbu C., Glavan D., Bălănuță T. Recomandările și strategiile actuale de tratament al accidentului vascular cerebral ischemic acut: articol de sinteză. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* nr. 3(25) pp. 4 – 21 / 2020 / ISSN 2345-1467
https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/113578

- **Articole în reviste de categoria C**

9. Gavriliuc M., Leker R., **Gavriliuc P.** Actualități în angiopatia amiloidă cerebrală. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2017, nr. 5(57), pp. 10-15. ISSN 1857-0011. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/57974

- ✓ **Publicații la manifestări științifice din Republica Moldova**

- **Gavriliuc P.**, Costru-Tașnic E., Pleșcan T., Dacin I. Intracerebral hemorrhage in a patient with moyamoya syndrome: case report. In: *MedEspera Abstract Book 7th Edition*, 2018, 7, p. 29, Chisinau, Republic of Moldova https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/112816
 - **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**
10. **Gavriliuc P.**, Yagmur N., Gomori J. M., Cohen J. E., Leker R. R. Implicarea cerebelului în angiopatia amiloidă cerebrală. In: *Conferința Națională cu participare internațională, Buletin informativ, nr. 5, p. 89*, Iași, România, 2017,
11. Costru-Tasnic E., Manole E., Gavriliuc M., Odainic O., **Gavriliuc P.**, Filioglo A., Stroke registries to improve patient's outcome - first data of institutional stroke registry. In: *Journal of the Neurological Sciences*, 2017; *Special issue – Abstracts of the World Congress of Neurology 2017*

12. **Gavriliuc P.**, Fala P., Andrușca Al., Andronachi V. Differential Diagnosis of intracerebral haemorrhages. Cases from the Institute of Neurology and Neurosurgery. In: *MedEspera Abstract Book 8th Edition 2020*, p. 38, Chișinău, 2020
13. **Gavriliuc P.**, Andronachi V., Andrușca Al., Gavriliuc M., Groppa S. Management of non-traumatic, non-aneurismal intracerebral hemorrhage. În: *Congress of the Society of Neurologists Issue of the Republic of Moldova*, Ed. 7, 16-18 septembrie 2021, Chișinău. Chișinău: *Revista Curier Medical*, 2021, Ediția 7, Vol.64, p. 21. ISSN 2537-6381 (Online). https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/139016
14. **Gavriliuc P.**, Gavriliuc M., Leker R. Patternul modificărilor substanței albe la pacienții cu angiopatie amiloidă și implicarea cerebelului. În: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, 21-23 octombrie 2020, Chișinău. Chișinău: *CEP "Medicina"*, 2020, p. 353. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/125961
15. Costru-Tasnic E., **Gavriliuc P.**, Plescan T., Manole E., Odainic O. Posterior reversible encephalopathy syndrome mimicking stroke in a young woman. In: *MedEspera Abstract book 8th Edition*, p. 30, Chișinău, 2018
16. Plescan T., Costru-Tașnic E., **Gavriliuc P.** Current achievements in reporting brain imaging in ischemic stroke: zones and score aspects. In: *MedEspera Abstract book 8th Edition*, p. 55, Chișinău, 2018
17. Costru-Tașnic E., Manole E., Gavriliuc M., Odainic O., **Gavriliuc P.**, Filioglo A. Stroke registries to improve patient's outcome - first data of institutional stroke registry. In: *Journal of the Neurological Sciences*. In: *Journal of the Neurological Sciences*, 2017, vol. 381, supl. nr. 1, p. 406. ISSN 0022-510X https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/211051
- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**
 - ✓ **Internaționale:**
 - 18. **Gavriliuc P.**, Implicarea cerebelului în angiopatia amiloidă cerebrală. *Conferința Națională de Neuroștiințe cu participare internațională, Congresul reunit de neurologie, Iași-Chișinău 2017, ediția a XV-a*, Iași, România, 19-22 octombrie 2017.
 - ✓ **Naționale:**
 - 19. **Gavriliuc P.**, Actualități în angiopatia cerebrală amiloidă. *Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova*, Chișinău, 2-5 octombrie 2017.
 - 20. **Gavriliuc P.**, Costru-Tașnic E., Pleșcan T., Dacin I. Hemoragia intracerebrală la pacient cu sindromul Moya-moya. *Prezentare de caz. Al 7-lea congres internațional pentru studenți și doctori tineri, Medesepa 2018*, 3-5 Mai 2018, Chișinău.

21. **Gavriliuc P.** Amiloidoza cerebrală. *Actualități în patologia vasculară medulară și cerebrală. Management terapeutic și chirurgical. Mold Medizin*, Chișinău, 2018
22. **Gavriliuc P.** Lungimea trombului nu influențează rezultatul trombectomiei, *Conferința Științifică anuală consacrată Zile Universității de Stat de Medicină și Farmacie, "Nicolae Testemițanu"*, Chișinău 15-18 octombrie, 2018.
23. **Gavriliuc P.** Reinițierea tratamentului anticoagulant după accident vascular cerebral hemoragic, *conferință internațională "Managementul trombozei în era ACON"*, 24 octombrie 2018, Chișinău.
24. **Gavriliuc P.** Numărul de pass-uri și rezultatele trombectomiei mecanice. *Actualități în tratamentul patologiilor sistemului nervos. Moldmedizin & Molddent*, Chișinău, 2019.
25. **Gavriliuc P.** Hemoragie intracerebrală: patofiziologie, diagnostic diferențial. *Școala de Neuroștiințe*, Orhei, 27-29 septembrie 2024
26. **Gavriliuc P.** Amiloid beta. *Școala de Neuroștiințe*, Orhei, 27-29 septembrie 2024

- **Participări cu postere la foruri științifice:**

- ✓ **Internaționale:**

27. **Gavriliuc P.,** Yaghmour N., Gavriliuc M., Gomori M., Leker R. White matter hyperintensities in patients with cerebral amyloid angiopathy and cerebellar involvement. *European Stroke Organization Conference, 22-24 Mai 2019, Milan, Italia.*
28. **Gavriliuc P.,** Yaghmour N., Gavriliuc M., Gomori M., Cohen J., Leker R. Cerebellar hemorrhages in patients with cerebral amyloid angiopathy. *The 5th Congress of the European Academy of Neurology, 29 iunie – 02 iulie, 2019, Oslo, Norvegia.*

Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnatul, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Gavriliuc Pavel

Semnătura



Data

16.02.2026

Declaration on accountability

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Gavriliuc Pavel

Signature



Date

16.02.2026

Déclaration sur la responsabilité

Je déclare la responsabilité personnelle que les informations présentées dans cette thèse sont le résultat de mes propres recherches et réalisations scientifiques. Je me rends compte que, sinon, en subiront les conséquences conformément à la loi.

Gavriliuc Pavel

Signature



Date

16.02.2026

CURRICULUM VITAE

Data nașterii: 19.07.1986

Naționalitate: Moldoveană

Adresa: str. Ip. Soroceanu 71A, ap. 8, Chișinău, Moldova

E-mail: gavriliucpavel@gmail.com

Telefon: +373 69391367

EXPERIENȚĂ PROFESIONALĂ

01.09.2017 – prezent

Asistent universitar

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova

02.02.2019 – prezent

Neurolog, Electrofiziolog

Centrul de Instruire Fala Dental / Fala Medical, Chișinău, Moldova

01.12.2023 – prezent

Neurolog

Spitalul Clinic Municipal Nr. 3 „Sfânta Treime”, Chișinău, Moldova

01.09.2020 – 30.11.2023

Neurolog

Institutul de Medicină de Urgență, Chișinău, Moldova

2014 – 2017

Electrofiziolog (NCS și EMG)

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău, Moldova

18.07.2014 – 28.08.2020

Cercetător asistent

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău, Moldova

EDUCAȚIE ȘI FORMARE

01.09.2005 – 30.06.2011

Student, facultatea Medicină generală

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova

(www.usmf.md)

01.09.2011 – 30.06.2014

Rezidențiat în Neurologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova

(www.usmf.md)

15.09.2014 – 01.11.2014

Neurofiziologie clinică – program EFNS de cooperare interdepartamentală

Linköping University, Suedia

(<https://liu.se/en>)

03.09.2015 – 31.01.2017

Fellowship în Neurologie Vasculară

Hadassah–Hebrew University Medical Center, Ierusalim, Israel

(<https://www.hadassah.org.il/en/>)

01.11.2017 – prezent

Școala Doctorală (PhD)

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova

COMPETENȚE LINGVISTICE

Limba maternă: Româna

Engleză – C1 (Ascultare, Citire, Scriere, Producere orală, Interacțiune)

Rusă – C1 (Ascultare, Producere orală, Interacțiune), B2 Scriere

Ebraică – A1–A2

Germană – A1–A2

COMPETENȚE DIGITALE

Microsoft Office

Microsoft Word

Google Meet

Lector pe Udemy