

Școala doctorală în domeniul Științelor medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U:

GAVRILIUC Pavel

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

NEUROLOGIE CLINICĂ – 321.05

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2025

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 Olesea, 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

Cuprins

INTRODUCERE	4
MATERIALE ȘI METODE	7
2.1 Tipul de studiu și structura eșantionului	7
2.2 Criterii de selecție a pacienților	7
2.3 Justificarea dimensiunii eșantionului.....	7
2.4 Metodele de cercetare utilizate	8
2.5 Prelucrarea statistică a datelor	8
3.1 Analiza comparativă a grupurilor de cercetare	10
4. CONSIDERAȚII ASUPRA REZULTATELOR ȘI COMPARAȚII CU STUDII	
ANTERIOARE	19
CONCLUZII GENERALE.....	21
RECOMANDĂRI PRACTICE.....	21
Bibliografie selectivă	23

INTRODUCERE

Hemoragia intracerebrală este a doua cea mai frecventă formă de accident vascular cerebral, după accidentul vascular cerebral ischemic. Cauze frecvente ale hemoragiei 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 ansamblu, incidența hemoragiilor intracerebrale variază de la 12 la 31 de cazuri la 100.000 pacienți [4], [5], [6]. Incidența hemoragiilor intracerebrale crește odată cu înaintarea în vârstă, dublându-se cu fiecare 10 ani după vârsta de 35 de ani [7].

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), fiind o patologie caracterizată prin depozite de peptid amiloid beta în vasele de calibru mic și mijlociu ale creierului și leptomeningelui, este, de obicei, cauza unor hemoragii primare lobare intracerebrale. Poate apărea sporadic, uneori în asociere cu boala Alzheimer (BA) sau în cadrul unui sindrom familial [8] [9], [10]. În timp ce angiopatia amiloidă cerebrală se suprapune în prezentarea clinică cu boala Alzheimer, angiopatia amiloidă este o formă de demență vasculară, iar BA este o demență non-vasculară [11]. Aceste două boli, clinic distincte, au mai multe trăsături comune patofiziologice și patologice, inclusiv prin depozitarea de amiloid-beta (A β). Ținând cont de faptul 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 [12], pare să existe o verigă comună dintre bolile neurodegenerative și cele cerebrovasculare care necesită a fi elucidate și documentate [13] [14].

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 [15]. Angiopatia amiloidă cerebrală se caracterizează prin depunerea progresivă a A β în pereții vaselor corticale și leptomeningeale. Alte caracteristici ale AAC includ hemoragia intracerebrală și demența progresivă, mai cu seamă la persoanele în vârstă [16] [17]. 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 comportă în sine factori de risc genetici și non-genetici.

Hemoragia intracerebrală (HIC) lobară primară este semnul clinic distinctiv al angiopatiei amiloide cerebrale [18]. 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 [16].

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) [19], [20], [21], [22], [23].

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 [24]. Studiile histopatologice arată că microhemoragiile cerebrale corespund acumulărilor focale de hemosiderină adiacent vaselor mici afectate de angiopatie hipertensivă sau de angiopatie amiloidă cerebrală [25] [26].

Criteriile Boston pentru diagnosticarea angiopatiei amiloide au fost introduse în 1995, și folosesc markeri imagistici și morfopatologici pentru diagnostic [27]. 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.

Implicarea cerebelului în angiopatia amiloidă cerebrală este un subiect controversat și insuficient clarificat. Hemoragiile cerebeloase spontane sunt, de obicei, asociate cu modificări secundare ale hipertensiunii arteriale [28]. Totuși, se presupune, că un subgrup de hemoragii, localizate în cerebel, izolate sau combinate cu hemoragii supratentoriale, sunt asociate cu depozitarea de amiloid.

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 implicare 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 afectiv-cognitiv cerebelos în spectrul manifestărilor cognitive asociate AAC, sugerând că afectarea cerebeloasă poate influența procesarea cognitivă.

Scopul cercetării: Investigarea rolului implicării cerebeloase în cadrul angiopatiei amiloide cerebrale (AAC), cu scopul de a caracteriza impactul acesteia asupra manifestărilor clinico-imagistice, funcției cognitive și strategiilor de diagnostic și management clinic.

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 implicarea cerebeloasă și statusul 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 vizat investigarea pacienților diagnosticați cu hemoragii cerebrale spontane la tomografia computerizată inițială, printr-o analiză de tip cohortă, desfășurată în mod retrospectiv și prospectiv, în perioada 2009–2019.

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), iar gradul de dizabilitate funcțională a fost cuantificat prin *Modified Rankin Scale* (mRS). Statusul cognitiv al pacienților a fost testat cu ajutorul scalei *Mini Mental State Examination* (MMSE).

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.

MATERIALE ȘI METODE

2.1 Tipul de studiu și structura eșantionului

Cohorta finală a studiului a inclus un număr de 154 de pacienți diagnosticați cu angiopatie amiloidă cerebrală (AAC), selectați dintre pacienții internați cu hemoragie intracerebrală spontană în perioada 2009–2019 în cadrul a două centre universitare din Israel: Hadassah-Hebrew University Medical Center din Ierusalim și Tel Aviv Medical Center din Tel Aviv.

Selecția pacienților a fost realizată în mai multe etape succesive. Inițial, au fost analizați 718 pacienți consecutiv internați cu AVC hemoragic. Dintre aceștia, 189 de pacienți au fost examinați prin rezonanță magnetică cerebrală (IRM), efectuată între zilele 5 și 10 post-AVC, incluzând secvențe sensibile la sânge precum SWI.

Din acest grup, 154 de pacienți au îndeplinit criteriile Boston modificate (versiunea 1.5) pentru diagnosticul de AAC și au fost înrolați în studiu. Aceștia au fost împărțiți în două subgrupuri în funcție de prezența sau absența implicării cerebeloase:

- Subgrupul L1: pacienți cu AAC și implicare cerebeloasă;
- Subgrupul L0: pacienți cu AAC fără implicare cerebeloasă.

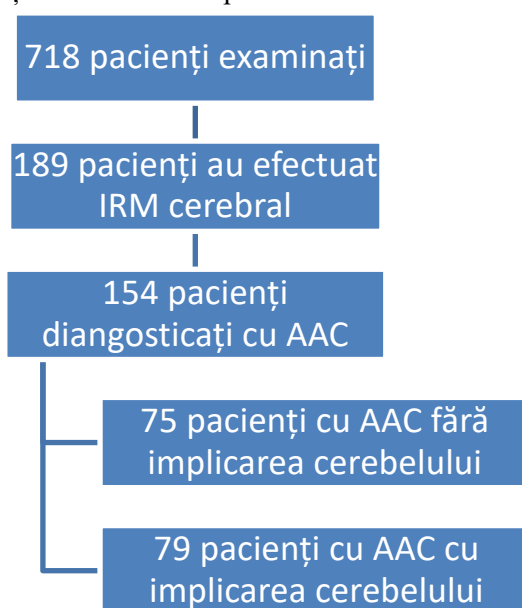


Figura 2.1. Algoritmul de selectare a pacienților în studiu

2.2 Criterii de selecție a pacienților

Criteriile de includere în studiu au presupus:

- Diagnosticul confirmat imagistic (prin CT) de hemoragie intracerebrală spontană.
- Efectuarea unei IRM cerebrale între zilele 5 și 10 de la AVC, incluzând secvențe SWI.
- Prezența unui hematom lobar sau a unui pattern hemoragic atipic.
- Confirmarea diagnosticului de AAC conform criteriilor Boston modificate, versiunea 1.5.

Criteriile de excludere au inclus:

- Hemoragii profunde localizate în ganglionii bazali, sugestive pentru angiopatie hipertensivă.
- Absența unei IRM adecvate sau imposibilitatea efectuării acesteia.
- Contraindicații absolute pentru IRM (dispozitive metalice, pacemaker, claustrofobie);
- Hemoragii secundare unor alte cauze: traumatisme, malformații vasculare, tumori.

2.3 Justificarea dimensiunii eșantionului

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

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

Calculul dimensiunii eșantionului a fost realizat pe baza unei formule dedicate studiilor observaționale de tip cohortă, luând în considerare următorii parametri:

- Proporția estimativă a pacienților cu implicare cerebeloasă în AAC ($P_0 = 0.20$);
- Proporția pacienților cu AAC fără implicare cerebeloasă ($P_1 = 0.40$);
- $P = (P_0 + P_1)/2 = 0.30$;
- $Z_{\alpha} = 1.96$ (pentru $\alpha = 5\%$);
- $Z_{\beta} = 1.65$ (pentru o putere statistică de 95%);
- $f = 10\%$ rata estimată de abandon; $q = 1/(1-f)$.

Astfel, mărimea minimă calculată a fost de 67 pacienți pentru fiecare grup (L1 și L0).

2.4 Metodele de cercetare utilizate

1. Metoda documentară – a implicat analiza retrospectivă a datelor medicale stocate electronic, inclusiv fișe clinice și rezultate imagistice, înregistrate sistematic într-o bază de date comună celor două centre spitalicești implicate.
2. Metoda demografică – a inclus analiza datelor legate de vârstă, sex și comorbidități asociate (factori vasculari, afecțiuni cognitive), cu scopul de a contura profilul pacientului cu AAC.
3. Metoda clinică – deficitul neurologic a fost cuantificat prin scala NIHSS, care include 11 itemi referitori la starea de conștiență, câmpurile vizuale, motricitate, coordonare, vorbire și sensibilitate. Scorurile variază între 0 (absența deficitului) și 42 (deficit sever), iar utilizarea acestei scale permite monitorizarea evoluției clinice.
4. Metoda imagistică – investigațiile IRM au inclus secvențe SWI sau T2*, pentru identificarea microhemoragiilor (MB) și macrohemoragiilor (MH), clasificate conform scalei MARS. S-a evaluat prezența siderozei corticale superficiale (CSS), a hiperintensităților substanței albe (WMH) prin scala Fazekas, a hemoragiilor subarahnoidiene corticale, a atrofiei corticale și a gradientului occipito-frontal inversat. CT-ul cerebral a fost utilizat pentru confirmarea hemoragiei și identificarea semnelor „spot” (extravazare activă de contrast). Hemoragiile cerebeloase au fost localizate în regiuni superficiale și profunde, inclusiv în nucleii dentat, globos și emboliform.
5. Metoda de diagnostic diferențial – a presupus excluderea altor etiologii ale hemoragiei intracerebrale, precum hipertensiunea arterială severă ($TA > 150$ mmHg), traumatisme, malformații arteriovenoase sau tumori, pe baza imagisticii CT/IRM și a contextului clinic.
6. Metoda de chestionare – statutul cognitiv a fost evaluat prin MMSE (Mini-Mental State Examination), un test compus din 30 de itemi ce investighează orientarea, memoria, atenția, limbajul și funcțiile constructive. Scorul ≥ 24 a fost considerat normal, în timp ce scoruri sub 24 au indicat grade variabile de afectare cognitivă (ușoară, moderată, severă), cu ajustări după vârstă și nivel educațional.
7. Metoda etică – Consiliul instituțional de etică (IRB) al Hadassah a aprobat studiul și a renunțat la necesitatea obținerii consimțământului informat, dat fiind caracterul retrospectiv și lipsa riscului direct pentru pacienți.

2.5 Prelucrarea statistică a datelor

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul software-ului R (versiunea 3.6.3). Variabilele categorice au fost exprimate ca frecvențe absolute și procente, iar cele continue au fost raportate ca medii și deviații standard. Pentru compararea variabilelor categorice s-au folosit testul chi-pătrat sau testul exact al lui Fisher, iar pentru variabilele continue, testul t pentru eșantioane independente (Welch).

Pentru evaluarea asocierilor dintre implicarea cerebeloasă și factorii relevanți s-a efectuat o analiză de regresie logistică, inițial univariată, apoi multivariată, incluzând variabile precum vârsta, numărul total de MB, antecedentele de hemoragii, gradul de leucoaraioză (Fazekas), utilizarea de antiagregante și anticoagulate. Pragul de semnificație statistică a fost setat la $p < 0.05$.

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.

3. ANALIZA COMPARATIVĂ A GRUPURILOR DE CERCETARE

Din totalul de 718 pacienți, 189 (26,3%) au fost examinați prin IRM cerebrală. O sută cincizeci și șase pacienți din grupul cu rezonanță magnetică au îndeplinit criteriile Boston pentru diagnosticul de angiopatie amiloidă cerebrală [29]. Astfel, au fost create două grupuri de cercetare, un grup cu 75 pacienți cu angiopatie amiloidă cerebrală fără implicarea cerebelului și, un alt grup cu 79 de pacienți cu angiopatie amiloidă cerebrală și implicarea cerebelului. Graficul de mai jos arată distribuția pacienților cu AAC, în funcție de implicarea cerebeloasă și grupa de vârstă.

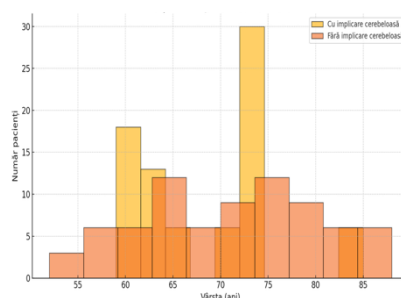


Figura 3.1 Distribuția pacienților după vârstă

În general, pacienții diagnosticați cu AAC cu implicarea cerebelului erau mai tineri, decât cei fără implicarea cerebelului, parametru cu semnificație statistică. Vârsta medie a pacienților cu angiopatie amiloidă fără implicarea cerebelului a fost de 72 ± 10 ani, pe când vârsta medie a pacienților cu angiopatie amiloidă și cu hemoragii în cerebel a fost de 67 ± 5 ani, cu un $p < 0.001$. Aceste date sunt redată în figura 3.2.

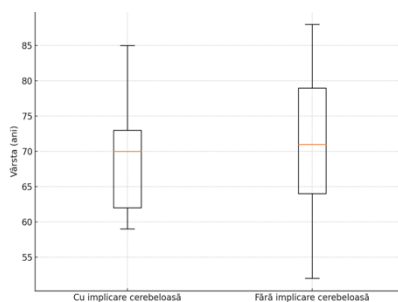


Figura 3.2. Vârsta medie a pacienților cu și fără hemoragii cerebeloase

De asemenea, s-a observat că pacienții cu angiopatie amiloidă și cu implicarea cerebelului au mai multe microhemoragii, comparativ cu pacienții fără implicarea cerebelului. Pacienții cu AAC fără implicarea cerebelului aveau în mediu 3 ± 9 microhemoragii determinate la examinarea prin IRM cerebrală. În grupul de pacienți cu angiopatie amiloidă și implicarea cerebelului s-a determinat că, numărul mediu de microhemoragii era de 33 ± 23 . Între grupurile de cercetare s-a determinat o diferență statistic semnificativă în această categorie de analiză cu un $p < 0.001$. Analiza comparativă a acestor parametri este redată grafic în figura 3.3.

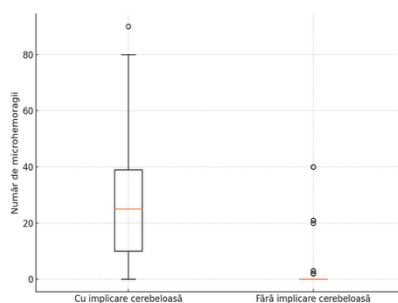


Figura 3.3. Numărul de microhemoragii

Modificările substanței albe, reflectate prin scorul Fazekas, reprezintă un marker imagistic important al afectării microvasculare cronice. În contextul angiopatiei amiloide cerebrale (AAC), aceste leziuni sunt frecvent întâlnite și pot indica severitatea procesului patologic și gradul de afectare difuză a parenchimului cerebral. Analiza comparativă efectuată asupra scorurilor Fazekas a evidențiat o diferență semnificativă statistic ($p = 0.0006$) între pacienții cu și fără implicare cerebeloasă. Pacienții cu afectare cerebeloasă au prezentat scoruri Fazekas mai ridicate, ceea ce sugerează o leziune mai extinsă și mai severă a substanței albe.

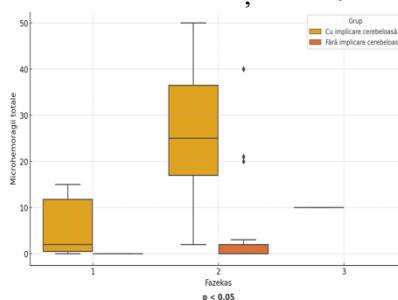


Figura 3.4. Leziunile substanței albe conform scalei Fazekas

Aceste date susțin ipoteza conform căreia implicarea cerebeloasă în AAC ar putea reprezenta un marker imagistic al progresiei bolii, reflectând nu doar extinderea topografică, ci și o disfuncție neurovasculară generalizată. Integrarea scorului Fazekas în evaluarea acestor pacienți poate contribui la stratificarea riscului și la orientarea strategiilor de management clinic și prognostic.

Analiza dereglărilor cognitive ale pacienților, intrați în studiu, în funcție de severitatea manifestărilor clinice este reprezentată în figura 3.5.

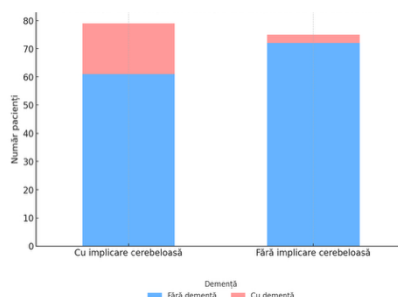


Figura 3.5. Numărul pacienților cu și fără demență din studiu

Astfel, demența severă, cu un scor MMSE < 9 a fost documentată la 2 (1.3%) pacienți, un scor între 10-18 puncte, caracteristic pentru demență moderată au acumulat 19 pacienți, ceea ce reprezintă 12% din totalul de pacienți examinați. Majoritatea pacienților nu au

demonstrat un deficit cognitiv sever, 86% din pacienții prezentând un punctaj MMSE mai mare de 24 de puncte.

Tabelul 3.1. Scorurile MMSE ale pacienților din studiu

MMSE	n (%)
≤ 9	2 (1.3%)
10-18	19 (12%)
19-23	0 (0%)
≥ 24	133 (86%)

Analiza corelației dintre numărul microhemoragiilor și demență a fost executată utilizând mediana (IQR). Distribuția microhemoragiilor și un număr semnificativ de mare de microhemoragii a fost statistic semnificativă la pacienții cu demență $P < 0,001$ (testul *Wilcoxon Rank Sum*), atât pentru pacienții fără implicarea cerebelului, cât și pentru cei cu afectare cerebeloasă (figura 3.12).

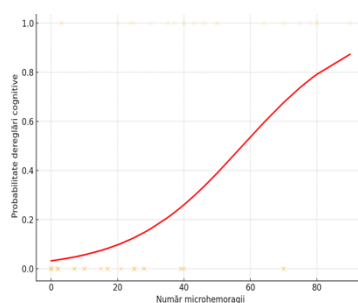


Figura 3.6. Probabilitatea dereglărilor cognitive și numărul de microhemoragii

Graficul evidențiază relația dintre numărul de microhemoragii și probabilitatea de a prezenta tulburări cognitive (MMSE < 24) la pacienții cu angiopatie amiloidă cerebrală. Pe măsură ce numărul de microhemoragii crește, crește și probabilitatea estimată a deteriorării cognitive. Linia roșie reprezintă curba logistică de predicție, demonstrând această tendință ascendentă clară. Acest model susține ipoteza că încărcătura hemoragică cerebrală este asociată semnificativ cu afectarea cognitivă în AAC.

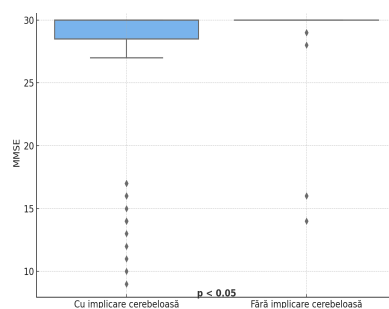


Figura 3.7. Distribuția scorului MMSE în funcție de implicarea cerebeloasă

Distribuția scorurilor MMSE sugerează o concentrare a valorilor în zona normală la pacienții fără implicare cerebeloasă, în timp ce pacienții cu implicare cerebeloasă prezintă o dispersie mai largă și scoruri mai frecvente în zona afectării cognitive ușoare. Aceste rezultate susțin ipoteza că implicarea cerebeloasă în AAC este un marker pentru un fenotip clinic mai sever, asociat nu doar

cu un număr mai mare de microhemoragii, ci și cu disfuncții cognitive detectabile la evaluarea standardizată.

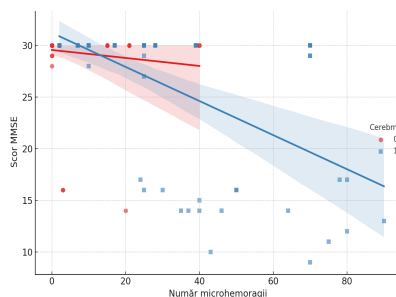


Figura 3.8. Relația dintre scorul MMSE și numărul de microhemoragii

- Corelație totală (toți pacienții): Spearman = -0.47, $p = 8.39e-10$
- Cu implicare cerebeloasă: Spearman = -0.56, $p = 3.99e-07$
- Fără implicare cerebeloasă: Spearman = -0.16, $p = 1.49e-01$

Numărul de microhemoragii este semnificativ corelat negativ cu scorul MMSE, mai ales în rândul pacienților cu implicare cerebeloasă, sugerând o posibilă contribuție a acesteia la declinul cognitiv.

Compararea scorurilor MMSE între pacienții cu și fără implicare cerebeloasă a evidențiat o diferență semnificativă statistic: media scorului MMSE a fost de 26,3 în grupul cu implicare cerebeloasă, comparativ cu 29,4 în grupul fără implicare ($p < 0,05$, test Mann-Whitney U).

Pentru a determina dacă această diferență poate fi explicată prin alți factori de risc, s-au evaluat corelațiile dintre MMSE și variabile clinice relevante. În grupul cu implicare cerebeloasă, vârsta ($\rho = -0,263$; $p = 0,019$) și fumatul activ ($\rho = -0,269$; $p = 0,017$) au fost corelate negativ cu scorul cognitiv, sugerând un impact aditiv asupra disfuncției cognitive. În schimb, în grupul fără implicare cerebeloasă, doar hiperlipidemia a fost asociată cu scăderea MMSE ($\rho = -0,296$; $p = 0,010$).

Acești parametri nu explică integral diferența dintre grupuri, indicând faptul că implicarea cerebeloasă în AAC reflectă un subtip patologic distinct, caracterizat prin afectare cognitivă mai accentuată și o sarcină mai mare de leziuni microangiopatice. Integrarea acestor date susține ideea că implicarea cerebeloasă poate constitui un biomarker imagistic de severitate în AAC, cu valoare prognostică pentru declinul cognitiv.

De asemenea, am analizat influența hemoragiilor simptomatice repetate asupra evoluției bolii la pacienții din ambele grupuri, cu AAC fără și AAC cu implicarea cerebelului (figura 3.9). Proporția pacienților cu hemoragii intracerebrale anterioare a fost mai mare în grupul cu implicare cerebeloasă (22,8%) comparativ cu cel fără implicare cerebeloasă (12%). Totuși, diferența nu a atins semnificație statistică ($p = 0,122$, test Chi-pătrat), sugerând o tendință, dar fără validare robustă în acest eșantion. Totuși, pacienții cu angiopatie amiloidă cerebrală se consideră că posedă un risc mai mare de hemoragie repetată, ceea ce este una din principalele cauze de deces al pacienților diagnosticați cu această maladie. Din cohorta noastră de studiu au decedat 6 pacienți, din care 3 cu hemoragii repetate, iar unul cu hematom primar cerebelos.

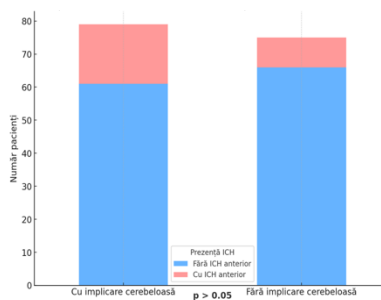


Figura 3.9. Hemoragiile intracerebrale anterioare

Pentru a identifica alți factori care ar putea influența apariția hemoragiilor anterioare, s-au analizat corelațiile Spearman între mai mulți factori clinici și imagistici. Vârsta s-a corelat pozitiv și semnificativ cu prezența hemoragiilor intracerebrale anterioare ($\rho = 0,300$; $p = 0,0002$), indicând o susceptibilitate crescută la vârstnici. În mod interesant, hipertensiunea arterială a prezentat o corelație negativă slabă ($\rho = -0,184$; $p = 0,022$), posibil reflectând o proporție mai mare de hemoragii lobare în context de AAC pură, nehipertensivă.

Alți factori, precum diabetul zaharat, hiperlipidemia și fumatul activ, nu au evidențiat corelații semnificative. Aceste rezultate sugerează că vârsta avansată rămâne principalul factor de risc asociat cu recurența sau antecedentele hemoragice, în timp ce implicarea cerebeloasă, deși frecvent asociată cu leziuni extinse, nu este suficientă pentru a explica apariția hemoragiilor anterioare în mod independent.

Pentru a explora potențiala relație dintre istoricul unui accident vascular cerebral (AVC) și localizarea leziunilor în angiopatia amiloidă cerebrală (AAC), a fost analizată prevalența AVC-urilor precedente la pacienții cu și fără implicare cerebeloasă. Graficul de mai jos ilustrează distribuția acestora, evidențiind tendințele de asociere dintre afectarea cerebeloasă și un posibil istoric de evenimente cerebrovasculare.

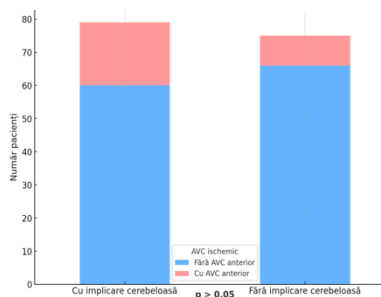


Figura 3.10. Prevalența AVC-ului precedent

Graficul arată distribuția pacienților cu și fără accident vascular cerebral precedent (AVC) în funcție de implicarea cerebeloasă în cadrul angiopatiei amiloide cerebrale. Deși pacienții cu implicare cerebeloasă au prezentat o proporție mai mare de AVC ischemic anterior (24,1%) comparativ cu cei fără implicare (12%), această diferență nu a atins semnificație statistică ($p = 0,084$, test Chi-pătrat).

Pentru identificarea altor factori potențial asociați cu prezența AVC ischemic, au fost calculate corelații Spearman între variabilele clinice și prezența AVC-ului ischemic. Analiza a evidențiat o asociere pozitivă semnificativă cu diabetul zaharat ($\rho = 0,345$; $p < 0,0001$) și hipertensiunea arterială ($\rho = 0,239$; $p = 0,0028$), sugerând un profil de risc vascular clasic. În mod

surprinzător, fumatul a fost asociat negativ cu istoricul de AVC ischemic ($p = -0,187$; $p = 0,0200$), posibil reflectând influențe confondante sau caracteristici de selecție în eșantion.

Vârsta, hiperlipidemia, numărul de microhemoragii și scorul Fazekas nu au demonstrat asocieri semnificative. Aceste rezultate indică faptul că factorii vasculari tradiționali, în special diabetul și hipertensiunea, rămân determinanți importanți ai riscului de AVC ischemic, independent de implicarea cerebeloasă în AAC.

În acest context, a fost investigată influența antecedentelor de accidente vasculare cerebrale ischemice (AVC) și hemoragii intracerebrale (HIC) asupra funcției cognitive, cuantificate prin scorul Mini-Mental State Examination (MMSE). Analiza a fost efectuată utilizând testul non-parametric Mann-Whitney U, pe un eșantion cu date complete pentru MMSE, AVC ischemic în antecedente și hemoragii intracerebrale anterioare. Rezultatele nu au evidențiat o diferență semnificativă statistic în scorul MMSE între pacienții cu și fără AVC ischemic anterior ($U = 1637,5$; $p = 0,387$), respectiv între cei cu și fără HIC anterioară ($U = 1503,5$; $p = 0,142$). Aceste constatări sugerează că, în cadrul acestui eșantion, evenimentele vasculare anterioare nu influențează în mod semnificativ performanța cognitivă globală. Este posibil ca efectul acestora să fie mascat de alți factori dominanți ai disfuncției cognitive în AAC, precum leziunile de substanță albă (Fazekas), numărul de microhemoragii sau încărcătura globală a bolii. Sunt necesare studii suplimentare cu evaluări neuropsihologice mai fine pentru a valida aceste observații.

Cercetările anterioare [30] au arătat că numărul de microhemoragii cerebrale depistate incidental la examinările prin IRM cerebrală, este mai mare pentru pacienții care utilizează preparate antiagregante, ca aspirină sau clopidogrel, cu scop de profilaxie secundară.

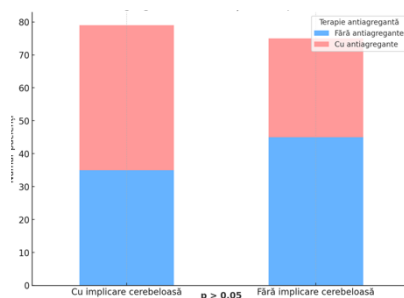


Figura 3.11. Utilizarea de aspirină în loturile de cercetare

În cadrul unei cohorte de pacienți cu angiopatie amiloidă cerebrală (AAC), a fost evaluată utilizarea terapiei antiagregante plachetare (aspirină sau clopidogrel) în funcție de implicarea cerebeloasă. Rezultatele au arătat o utilizare mai frecventă a antiagregantelor în grupul cu implicare cerebeloasă (55,7%, 44 pacienți) comparativ cu cel fără implicare (40%, 30 pacienți). Diferența nu a fost statistic semnificativă ($p = 0,074$), dar evidențiază o tendință clinică relevantă.

A fost evaluată frecvența utilizării terapiei anticoagulante (warfarină, heparină sau DOAC). Rezultatele au arătat că pacienții cu implicare cerebeloasă primesc semnificativ mai frecvent tratament anticoagulant (15,2%) comparativ cu cei fără implicare cerebeloasă (4,0%), diferența fiind semnificativă statistic ($p = 0,039$, test Chi-pătrat).

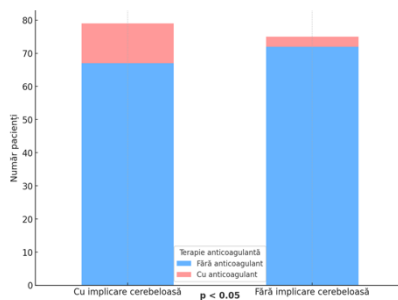


Figura 3.12. Utilizarea de anticoagulante în loturile cercetate

Această observație poate reflecta o prevalență mai mare a comorbidităților cardioembolice, în special fibrilația atrială, în rândul pacienților cu afectare cerebeloasă. De asemenea, ea poate semnala un profil vascular mai sever sau mixt (hemoragic și ischemic), care determină clinicianul să adopte strategii de profilaxie mai agresive. Totodată, această subpopulație poate prezenta un risc cumulativ crescut de recurență a evenimentelor cerebrale, justificând astfel utilizarea anticoagulantelor.

În cadrul cohortei analizate de pacienți cu angiopatie amiloidă cerebrală (AAC), a fost investigată influența tratamentului anticoagulant (warfarină, heparină, DOAC) asupra numărului de microhemoragii cerebrale. Analiza a inclus pacienții cu date complete privind administrarea anticoagulantelor și cuantificarea microhemoragiilor.

Compararea celor două grupuri – pacienți cu și fără tratament anticoagulant – a fost realizată prin testul Mann-Whitney U, datorită distribuției asimetrice a variabilei. Rezultatele nu au evidențiat o diferență semnificativă statistic ($U = 902.0$; $p = 0.379$), indicând că tratamentul anticoagulant nu este asociat cu o creștere semnificativă a numărului de microhemoragii în acest eșantion.

Un interes aparte în cadrul cercetării noastre a avut analiza în premieră a rezultatelor utilizarea preparatelor anticoagulante directe orale noi, sau grupul *non-vitamina K*, asupra evoluției și numărului de microhemoragii la pacienții cu AAC fără și cu implicarea cerebelului. Însă, din motiv că, tratamentul cu NOAC-uri este unul relativ nou, deocamdată doar 2 pacienți din grupul de angiopatie amiloidă cerebrală fără implicarea cerebelului urmau acest tip de tratament. Niciun pacient din grupul cu AAC și implicarea cerebelului la momentul înrolării nu utilizau NOAC-uri.

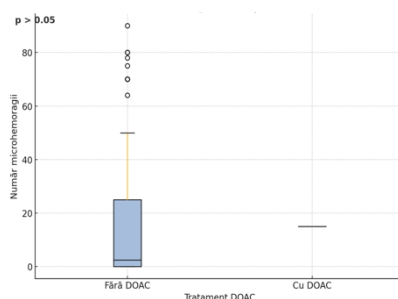


Figura 3.13. Utilizarea de anticoagulante orale directe

Analiza distribuției numărului de microhemoragii în funcție de utilizarea DOAC în cadrul cohortelor cu AAC nu a evidențiat o diferență clară și consistentă. Deși graficul sugerează o ușoară tendință către o sarcină hemoragică mai mare la pacienții aflați sub tratament cu anticoagulante

directe, acest rezultat trebuie interpretat cu precauție, având în vedere dimensiunea foarte redusă a subgrupului de utilizatori NOAC în acest eșantion. Prin urmare, deși datele nu permit formularea unor concluzii ferme, analiza sugerează necesitatea unei abordări individualizate și prudente în administrarea anticoagulanților la pacienții cu AAC, cu o evaluare imagistică atentă a riscului hemoragic și o monitorizare continuă în cazul în care tratamentul este considerat necesar.

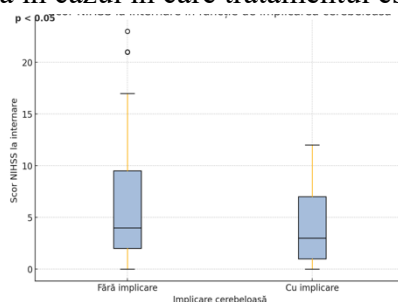


Figura 3.14. Scorurile NIHSS la internare

A fost comparat scorul NIHSS la internare între pacienții cu și fără implicare cerebeloasă. Analiza a fost efectuată utilizând testul Mann-Whitney U, având în vedere distribuția asimetrică a datelor. Rezultatele au evidențiat o diferență semnificativă statistic ($U = 2409,5$; $p = 0,044$), însă pacienții cu implicare cerebeloasă au avut scoruri NIHSS semnificativ mai mici la internare comparativ cu cei fără afectare cerebeloasă. Această constatare poate părea contraintuitivă, însă este coerentă cu tabloul clinic al hemoragiilor cerebeloase, care pot avea manifestări motorii mai subtile și un NIHSS inițial mai scăzut, în contrast cu leziunile corticale sau profunde supratentoriale care induc afazie, hemiplegie sau alte deficite marcate. De asemenea, scala NIHSS este cunoscută pentru subestimarea severității afectării cerebeloase, ceea ce poate explica acest rezultat (figura 3.14).

Severitatea dizabilității pacienților incluși în studiu a fost evaluată cu ajutorul scalei modified Rankin Scale (mRS) [31]. Scorul mediu pentru pacienții cu AAC fără implicarea cerebelului s-a dovedit a fi 3.15 ± 1.39 puncte, iar pentru pacienții cu AAC și implicarea cerebelului scorul mRS la externare a fost de 2.13 ± 1.01 puncte. Aceste valori au prezentat o diferență statistic semnificativă între grupurile respective de cercetare ($p < 0.001$).

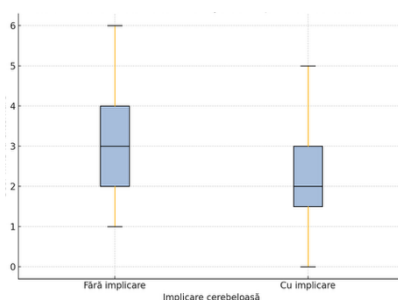


Figura 3.15. Dizabilitatea neurologică la externare

Analiza scorului mRS la externare a fost realizată utilizând testul Mann-Whitney U, având în vedere distribuția potențial non-gaussiană a variabilei. Rezultatele au evidențiat o diferență semnificativă statistic ($U = 2002,5$; $p = 0,0003$), cu scoruri mRS semnificativ mai mici la pacienții cu implicare cerebeloasă. Acest fapt sugerează o recuperare funcțională mai bună în această subgrupă, în ciuda prezenței leziunilor hemoragice. Constatarea este în concordanță cu observațiile clinice conform cărora hemoragiile cerebeloase, deși pot fi severe în faza acută, permit adesea o

recuperare neurologică satisfăcătoare, cu rezerve funcționale relativ păstrate în comparație cu leziunile supratentoriale.

În cadrul analizei multivariate care a verificat legătura vârstei cu severitatea accidentului vascular cerebral, episoadele anterioare de hemoragii intracerebrale, numărul de microhemoragii, singurele variabile care au avut o corelație semnificativă cu implicarea cerebelului la pacienții cu AAC s-au dovedit a fi numărul total de microhemoragii și utilizarea de medicamente anticoagulante.

De asemenea, am constatat că pacienții cu implicarea cerebelului în angiopatia amiloidă cerebrală sunt mai tineri și prezintă mai multe microhemoragii, atât la nivelul emisferelor cerebrale, cât și în cerebel. Acest fapt susține presupunerea că implicarea cerebelului în proces denotă un parcurs mai agresiv al maladiei sau prezența unui mecanism patofiziologic subiacent diferit. Cele expuse conduc spre presupunerea că pacienții cu AAC fără și cu implicarea cerebelului, cu demență și microhemoragii preexistente și care utilizează anticoagulante comportă un risc sporit de a dezvolta o macrohemoragie cerebrală sau cerebeloasă și necesită prudență deosebită la indicarea acestor medicamente, urmând formula risc-beneficiu.

4. CONSIDERAȚII ASUPRA REZULTATELOR ȘI COMPARAȚII CU STUDII ANTERIOARE

Analiza prezentată subliniază relația complexă dintre vârsta înaintată, încărcătura hemoragică cerebrală și topografia leziunilor în cadrul angiopatiei amiloide cerebrale (AAC), punând accent pe implicarea cerebeloasă. Compararea pacienților cu și fără afectare cerebeloasă a evidențiat un aspect paradoxal: cei cu leziuni cerebeloase au fost, în medie, mai tineri, însă prezentau un număr mult mai mare de microhemoragii. Această constatare sugerează că implicarea cerebeloasă nu este un fenomen întâmplător, ci mai degrabă un semn al unui stadiu avansat al bolii, cu o fragilitate vasculară accentuată și o povară globală mai mare asupra rețelelor cerebrale.

Consecințele cognitive ale acestei afectări sunt evidente. Deteriorarea cognitivă, una dintre cele mai invalidante manifestări ale AAC, se corelează direct cu numărul total de microhemoragii și cu prezența micro-infarctelor corticale. Pacienții cu implicare cerebeloasă prezintă o probabilitate mai ridicată de a avea scoruri MMSE scăzute și chiar diagnostice formale de demență, ceea ce susține ipoteza că sarcina hemoragică cumulativă este un determinant esențial al disfuncției cognitive. Astfel, declinul cognitiv în AAC nu este consecința unui singur tip de leziune, ci rezultatul cumulativ al microhemoragiilor, hiperintensităților de substanță albă și micro-infarctelor, care dereglează progresiv conectivitatea cerebrală.

Literatura de specialitate a propus diferențierea AAC în două fenotipuri imagistice: cel macrohemoragic, caracterizat prin hematoame lobare și sideroză superficială corticală, și cel microhemoragic, în care predomină multiplele microhemoragii lobare. Studiile nu au reușit să demonstreze clar că microhemoragiile prezic apariția unei macrohemoragii, dar datele sugerează că aceste fenotipuri nu se exclud și pot coexista. De asemenea, dintre markerii imagistici analizați, micro-infarctele corticale s-au dovedit a fi cei mai relevanți pentru declinul cognitiv, confirmând observațiile altor cercetări asupra prevalenței acestora în AAC și boala Alzheimer.

O altă observație importantă este legătura dintre afectarea cerebeloasă și antecedentele de accidente vasculare ischemice, mai frecvente în acest grup de pacienți. Această tendință sugerează existența unui fenotip particular de AAC, caracterizat prin vulnerabilitate microvasculară extinsă, predispus atât la leziuni hemoragice, cât și ischemice. Totodată, studiile cu PET amiloid au confirmat faptul că pozitivitatea pentru beta-amiloid se asociază cu pierderea cognitivă, chiar și în absența criteriilor neuropatologice de AAC sau Alzheimer, sugerând un efect sinergic între procesele degenerative și cele vasculare.

Importanța cerebelului în tabloul clinic al AAC reiese și din rolul său în rețelele cognitive superioare. Modificările cerebeloase structurale și funcționale au fost raportate în mai multe tipuri de demență, iar factorii genetici par să influențeze severitatea și distribuția acestor leziuni. Conectivitatea cerebeloasă joacă un rol semnificativ în menținerea funcțiilor cognitive, iar afectarea sa poate modula intensitatea și tipul deficitelor cognitive. Astfel, cerebelul nu trebuie privit exclusiv ca o structură motorie, ci ca un element integrat în rețelele cortico-subcorticale responsabile de cogniție.

Rezultatele clinice proprii aduc detalii importante asupra prognosticului. Pacienții cu implicare cerebeloasă au avut scoruri NIHSS mai mici la internare și scoruri mRS mai bune la externare, sugerând o severitate neurologică inițială mai redusă și o dizabilitate funcțională mai mică la externare. Totuși, acești pacienți au prezentat un risc mai mare de conversie către demență, asociat cu numărul crescut de microhemoragii și scoruri Fazekas mai ridicate. Această discrepanță între prognosticul funcțional motor relativ favorabil și riscul cognitiv major demonstrează limitele scalelor standard, care nu surprind suficient afectarea cognitivă.

În concluzie, implicarea cerebeloasă în AAC nu este doar un marker imagistic secundar, ci un indicator important al severității și extinderii bolii. Ea se asociază cu o povară hemoragică crescută, un risc ridicat de declin cognitiv și de conversie spre demență. Prin urmare, managementul pacienților trebuie să integreze evaluarea topografică a leziunilor, numărul total de microhemoragii, hiperintensitățile de substanță albă și micro-infarctele corticale. Doar o abordare globală, care să ia în calcul povara

cumulativă a bolii vaselor mici și implicarea cerebelului, poate oferi o predicție validă asupra prognosticului și poate ghida intervențiile clinice și strategiile de monitorizare pe termen lung.

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 neuroimagistic 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 pacienții 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 algoritmii de diagnostic

Afectarea cerebelului ar trebui să fie considerată un marker important în evaluarea globală a pacienților cu AAC, inclusiv pentru estimarea riscului de afec 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 SELECTIVĂ

- [1] E. E. Smith, "Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia.," *Clin Sci (Lond)*, vol. 131, no. 11, pp. 1059–1068, Jun. 2017, doi: 10.1042/CS20160607.
- [2] T. Steiner *et al.*, "European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage," *Int J Stroke*, vol. 9, no. 7, p. 840—855, Oct. 2014, doi: 10.1111/ijss.12309.
- [3] V. L. Feigin, C. M. M. Lawes, D. A. Bennett, S. L. Barker-Collo, and V. Parag, "Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review.," *Lancet Neurol*, vol. 8, no. 4, pp. 355–369, Apr. 2009, doi: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0.
- [4] S. Sacco, C. Marini, D. Toni, L. Olivieri, and A. Carolei, "Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry.," *Stroke*, vol. 40, no. 2, pp. 394–399, Feb. 2009, doi: 10.1161/STROKEAHA.108.523209.
- [5] M. L. Flaherty *et al.*, "Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage.," *Stroke*, vol. 36, no. 5, pp. 934–937, May 2005, doi: 10.1161/01.STR.0000160756.72109.95.
- [6] D. L. Labovitz, A. Halim, B. Boden-Albala, W. A. Hauser, and R. L. Sacco, "The incidence of deep and lobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and Hispanics.," *Neurology*, vol. 65, no. 4, pp. 518–522, Aug. 2005, doi: 10.1212/01.wnl.0000172915.71933.00.
- [7] M. Stein, B. Misselwitz, G. F. Hamann, W. Scharbrodt, D. I. Schummer, and M. F. Oertel, "Intracerebral hemorrhage in the very old: future demographic trends of an aging population.," *Stroke*, vol. 43, no. 4, pp. 1126–1128, Apr. 2012, doi: 10.1161/STROKEAHA.111.644716.
- [8] A. Viswanathan and S. M. Greenberg, "Cerebral amyloid angiopathy in the elderly.," *Ann Neurol*, vol. 70, no. 6, pp. 871–880, Dec. 2011, doi: 10.1002/ana.22516.
- [9] A. Charidimou, Q. Gang, and D. J. Werring, "Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 83, no. 2, pp. 124–137, 2012, doi: 10.1136/jnnp-2011-301308.
- [10] P. Gavriliuc, R. Leker, and M. Gavriliuc, "Actualități în angiopatia amiloidă cerebrală. Update on Amyloid angiopathy. Актуальность церебральной амилоидной ангиопатии.," no. Numărul 5(57) / 2017 / ISSN 1857-0011, pp. 10–15, 2017.
- [11] D. R. Thal, L. T. Grinberg, and J. Attems, "Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain.," *Exp Gerontol*, vol. 47, no. 11, pp. 816–824, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.exger.2012.05.023.
- [12] V. Deramecourt *et al.*, "Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia.," *Neurology*, vol. 78, no. 14, pp. 1043–1050, Apr. 2012, doi: 10.1212/WNL.0b013e31824e8e7f.
- [13] M. A. Erickson and W. A. Banks, "Blood-brain barrier dysfunction as a cause and consequence of Alzheimer's disease.," *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 33, no. 10, pp. 1500–1513, Oct. 2013, doi: 10.1038/jcbfm.2013.135.
- [14] S. M. Greenberg, B. J. Bacskai, M. Hernandez-Guillamon, J. Pruzin, R. Sperling, and S. J. van Veluw, "Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease - one peptide, two pathways.," *Nat Rev Neurol*, vol. 16, no. 1, pp. 30–42, Jan. 2020, doi: 10.1038/s41582-019-0281-2.
- [15] A. Charidimou *et al.*, "Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy.," *Brain*, vol. 140, no. 7, pp. 1829–1850, Jul. 2017, doi: 10.1093/brain/awx047.
- [16] A. Biffi and S. M. Greenberg, "Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review.," *J Clin Neurol*, vol. 7, no. 1, pp. 1–9, Mar. 2011, doi: 10.3988/jcn.2011.7.1.1.
- [17] M. Yamada, "Cerebral amyloid angiopathy: emerging concepts.," *J Stroke*, vol. 17, no. 1, pp. 17–30, Jan. 2015, doi: 10.5853/jos.2015.17.1.17.
- [18] L. F. Maia, I. R. A. Mackenzie, and H. H. Feldman, "Clinical phenotypes of Cerebral Amyloid Angiopathy.," *J Neurol Sci*, vol. 257, no. 1–2, pp. 23–30, Jun. 2007, doi: 10.1016/j.jns.2007.01.054.

- [19] C. Guidoux *et al.*, “Amyloid Angiopathy in Brain Hemorrhage: A Postmortem Neuropathological-Magnetic Resonance Imaging Study,” *Cerebrovascular Diseases*, vol. 45, no. 3–4, pp. 124–131, 2018, doi: 10.1159/000486554.
- [20] B. Hall, E. Mak, S. Cervenka, F. I. Aigbirhio, J. B. Rowe, and J. T. O’Brien, “In vivo tau PET imaging in dementia: Pathophysiology, radiotracer quantification, and a systematic review of clinical findings,” *Ageing Res Rev*, vol. 36, pp. 50–63, 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.03.002>.
- [21] H. Jang, M. Y. Chun, H. J. Kim, D. L. Na, and S. W. Seo, “The effects of imaging markers on clinical trajectory in cerebral amyloid angiopathy: a longitudinal study in a memory clinic,” *Alzheimers Res Ther*, vol. 15, no. 1, p. 14, Jan. 2023, doi: 10.1186/s13195-023-01161-5.
- [22] S. Suppiah, M.-A. Didier, and S. Vinjamuri, “The Who, When, Why, and How of PET Amyloid Imaging in Management of Alzheimer’s Disease-Review of Literature and Interesting Images,” *Diagnostics (Basel)*, vol. 9, no. 2, Jun. 2019, doi: 10.3390/diagnostics9020065.
- [23] K. A. Johnson *et al.*, “Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy,” *Ann Neurol*, vol. 62, no. 3, pp. 229–234, Sep. 2007, doi: <https://doi.org/10.1002/ana.21164>.
- [24] S. M. Greenberg *et al.*, “Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation,” *Lancet Neurol*, vol. 8, no. 2, pp. 165–174, Feb. 2009, doi: 10.1016/S1474-4422(09)70013-4.
- [25] F. Fazekas *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*, vol. 20, no. 4, pp. 637–642, Apr. 1999.
- [26] M. Schrag *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*, vol. 119, no. 3, pp. 291–302, Mar. 2010, doi: 10.1007/s00401-009-0615-z.
- [27] S. M. Greenberg and A. Charidimou, “Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria,” *Stroke*, vol. 49, no. 2, pp. 491–497, Feb. 2018, doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016990.
- [28] M. Pasi *et al.*, “Cerebellar hematoma location implications for the underlying microangiopathy,” *Stroke*, vol. 49, no. 1, 2018, doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019286.
- [29] K. A. Knudsen, J. Rosand, D. Karluk, and S. M. Greenberg, “Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria,” *Neurology*, vol. 56, no. 4, pp. 537–539, Feb. 2001, doi: 10.1212/wnl.56.4.537.
- [30] J. Qiu, H. Ye, J. Wang, J. Yan, J. Wang, and Y. Wang, “Antiplatelet Therapy, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis,” *Stroke*, vol. 49, no. 7, 2018, doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021789.
- [31] S. L. Linwood, “Digital Health.”