

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАДИОИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ МЕЛКИХ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Капишников А.В.¹, Суровцев Е.Н.^{1,2}, Пышкина Ю.С.¹, Осетрова И.А.³

Цель исследования. Продемонстрировать развитие радиоиндуцированного поражения мелких сосудов (РПМС) головного мозга после лучевой терапии и показать значение выбора адекватной технологии магнитно-резонансной визуализации для выявления микрогеморрагий.

Материалы и методы. Представлено клиническое наблюдение пациента с герминой головного мозга. Проведён сравнительный анализ серии магнитно-резонансных исследований.

Результаты. Применение протокола SWI позволило обнаружить множественные диффузные фокусы отложения гемосидерина, не визуализируемые на T2-ВИ, T1-ВИ и FLAIR. Наибольшее количество церебральных микрокровоизлияний (ЦМК) расположено в плоскости облучения опухоли мозга.

Заключение. Выбор протокола МРТ имеет решающее значение для распознавания церебральных микрокровоизлияний. Пациентам, перенёвшим облучение головного мозга в детском возрасте, необходим мониторинг с применением протоколов, взвешенных по магнитной неоднородности (SWI или T2*GRE).

Ключевые слова: радиоиндуцированные каверномы, радиоиндуцированные церебральные микрокровоизлияния, опухоль головного мозга, лучевая терапия, МРТ, нейрорадиология.

Контактный автор: Капишников А.В., e-mail: a.kapishnikov@gmail.com

Для цитирования: Капишников А.В., Суровцев Е.Н., Пышкина Ю.С., Осетрова И.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике радиоиндуцированного поражения мелких сосудов головного мозга. REJR 2019; 9(4):162-169. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-4-162-169.

Статья получена: 21.08.19

Статья принята: 12.09.19

MRI IN THE DIAGNOSTICS OF RADIATION-INDUCED CEREBRAL MICROBLEEDS

Kapishnikov A.V.¹, Surovcev E.N.^{1,2}, Pyshkina Y.S.¹, Osetrova I.A.³

Purpose. To demonstrate the development of the radiation-induced cavernomas of a brain after a radiation therapy and to show the selection value of the adequate technology of the MRI for a detection of the microbleeds.

Materials and methods. This study presents the clinical observation of patients with the intracranial germinoma. A comparative analysis of the series of magnetic-resonance examinations was carried out.

Results. The use of the SWI-protocol allowed to detect the multiply diffuse foci of the hemosiderin deposition that cannot be visualized by T2-weighted images, T1-weighted images and FLAIR. The greatest number of the cerebral microbleeds was localized in the plane of the brain tumor irradiation.

Conclusion. The selection of the MRI protocol is crucial for a detection of the cerebral microbleeds. All patients who have undergone brain irradiation in their childhood must be checked with the use of protocols that are weighed by magnetic field inhomogeneity (SWI or T2*GRE).

Keywords: radiation-induced cavernomas, radiation-induced cerebral microbleeds,

1 - ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. г. Самара, Россия.
2 - ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина – Тольятти». г. Тольятти, Россия.
3 - ООО «Медгард», г. Тольятти, Россия.

1 - Samara State Medical University. Samara, Russia.
2 - Medical Institute named after Berezin Sergey – Tolyatti. Tolyatti, Russia.
3 - Medgard. Tolyatti, Russia.

brain tumor, radiation therapy, MRI, neurographics.

Corresponding author: Kapishnikov A.V., e-mail: a.kapishnikov@gmail.com

For citation: Kapishnikov A.V., Surovcev E.N., Pyshkina Y.S., Osetrova I.A. MRI in the diagnostics of radiation-induced cerebral microbleeds. REJR 2019; 9(4):162-169. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-4-162-169.

Received: 21.08.19

Accepted: 12.09.19

Радиоиндуцированное поражение мелких сосудов (РПМС) – состояние, объединяющее два вида осложнений лучевой терапии: радиоиндуцированные кавернозные мальформации и радиоиндуцированные петехиальные кровоизлияния [1]. Последние морфологически проявляются областями фокального отложения гемосидерина [2].

Механизм поражения мелких сосудов при лучевой терапии включает в себя радиационно-индуцированное повреждение стенки сосуда, пролиферацию эндотелия с повышением экспрессии эндотелиального фактора роста, некроз стенки сосуда, в том числе за счёт её воспалительных изменений и окислительных процессов [3, 4, 5].

В последние десятилетия появились факты, доказывающие возникновение кавернозных мальформаций у пациентов после лучевой терапии по поводу опухолей головного мозга. Достоверная связь между образованием кавернозных мальформаций de novo у ребенка с облучением была показана в 1992 году [6]. По данным Passos J., Nzwalo H., Valente M. et al., РПМС возникают у 41,6% детей после лучевой терапии [7]. Отмечено, что чем моложе пациент во время лучевой терапии, тем более вероятно развитие поражения мелких сосудов [3, 8, 9].

Морфологические проявления РПМС неотличимы от подобных изменений их нерадиационных аналогов [10] и, соответственно, их наличие так же является фактором риска развития внутрипаренхиматозных кровоизлияний, в том числе острых геморрагических ОНМК, и, как следствие, повышается риск развития внезапной смерти и инвалидизации.

Известно, что наличие церебральных микрокровоизлияний (ЦМК) в 8,3 раза увеличивает риск развития геморрагических инсультов при противотромботической терапии [11] и увеличивает смертность от геморрагических инсультов в 6 раз [12].

Значение ЦМК, как важного индикатора повышенного риска осложнений лучевой терапии опухолей головного мозга, определяет требования к своевременному выявлению таких нарушений для коррекции тактики лечения и реабилитации пациента.

Клиническое наблюдение.

Пациент О., 1991 года рождения, с апреля 2004 г. (в возрасте 13 лет) начал предъявлять жалобы на жажду (более 10 литров воды в сутки), двоение в глазах, сходящееся косоглазие, ограничение взора вверх. Через месяц стала нарастать сонливость, появились головные боли, рвота и угнетения сознания. Неврологический статус характеризовался состоянием оглушения, параличом взора вверх, отсутствием фотореакции, самостоятельно стоять пациент не мог. На МРТ головного мозга в мае 2004 г. обнаружена опухоль пинеальной области, сопровождающаяся внутренней окклюзионной гидроцефалией (стадия декомпенсации).

В мае-июне 2004 года выполнена серия операций, направленных на устранение гидроцефалии, сопровождавшихся формированием гематомы в области III желудочка с пропитыванием кровью среднего мозга и зрительного бугра. Частичное удаление опухоли пинеальной области проведено 01.06.2004 г. Остаточная опухоль локализовалась в области внутренних вен и крыши III желудочка.

С июля по октябрь 2004 года пациент получил четыре цикла полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу SIOP-96 для чистых гермином. После завершения терапии контрастная МРТ не выявила признаков наличия опухоли. За ноябрь-октябрь 2004 года проведена лучевая терапия на область первичного очага, нижних отделов третьего желудочка с захватом левых отделов крыши среднего мозга с двух встречных полей по методике непрерывного облучения («АГАТ-Р1», разовая очаговая доза – 1,8 Гр; суммарная очаговая доза – 40 Гр).

С октября 2004 года пациент проходил динамическое диспансерное наблюдение. Признаков рецидива опухоли и метастазирования при МРТ не обнаруживалось. Отмечалось разностояние глазных яблок, ограничение взора вверх, умеренное снижение мышечного тонуса и сухожильных рефлексов.

В январе 2006 г. у пациента появились жалобы на общую слабость, головную боль и

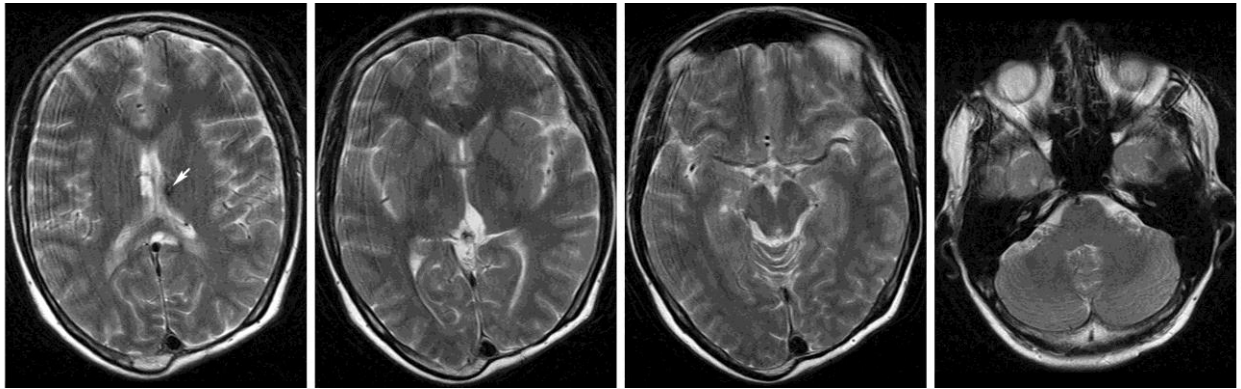


Рис. 1 а (Fig. 1 a)

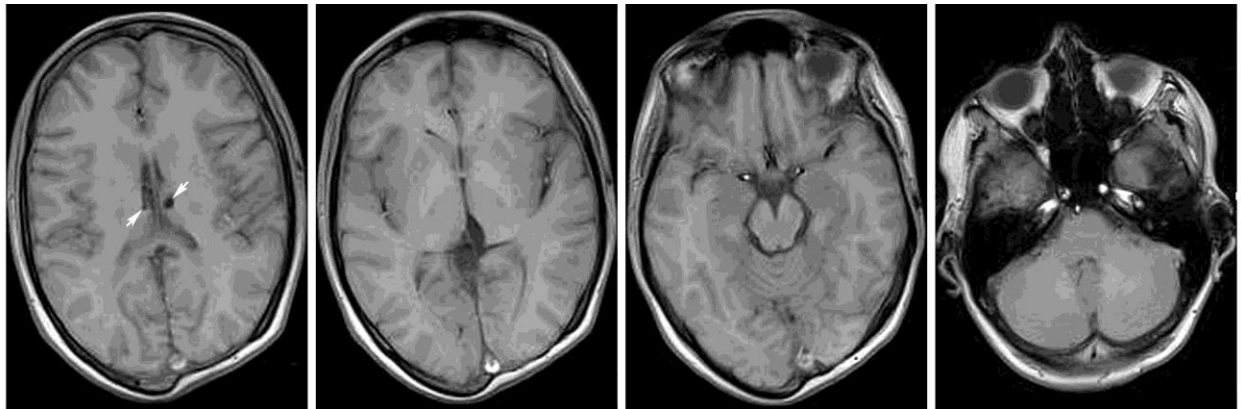


Рис. 1 б (Fig. 1 b)

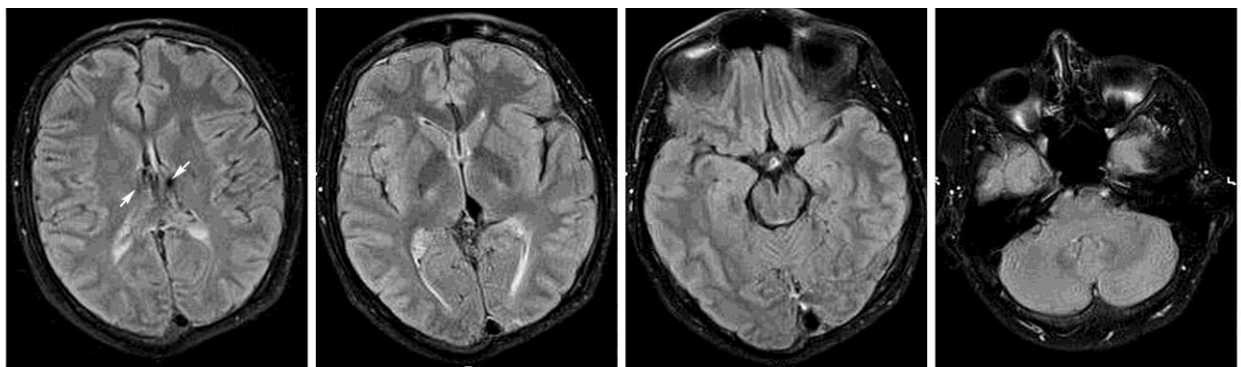


Рис. 1 в (Fig. 1 c)

Рис. 1. МРТ головного мозга, аксиальные реконструкции на различных уровнях от 2014 года: T2-ВИ (а), T1-ВИ (б), FLAIR (в).

Определяются постоперационные изменения (киста в таламусе слева, невыраженное утолщение мозговых оболочек в области левой лобной доли с повышением МР-сигнала от них на FLAIR). Единичные фокусы отложения гемосидерина в виде гипоинтенсивного МР-сигнала на всех импульсных последовательностях в области передней группы ядер таламуса с обеих сторон (стрелки).

Fig. 1. MRI, brain, axial at different levels in 2014: T2-weighted images (a), T1-weighted images (b), FLAIR (c).

Postoperative changes detected (a cyst in the left part of the thalamus, a small thickening of the meninges in the left frontal lobe with an increase in the MR-signal from them on FLAIR).

The single foci of the hemosiderin deposition in the form of a hypo intensive MR-signal on the all impulse sequences in the area of the anterior group of thalamic nuclei on the both sides (arrows).

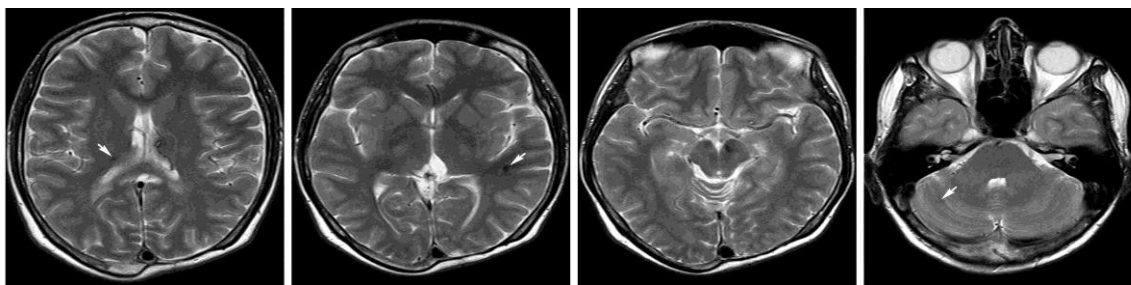


Рис. 2 а (Fig. 2 a)

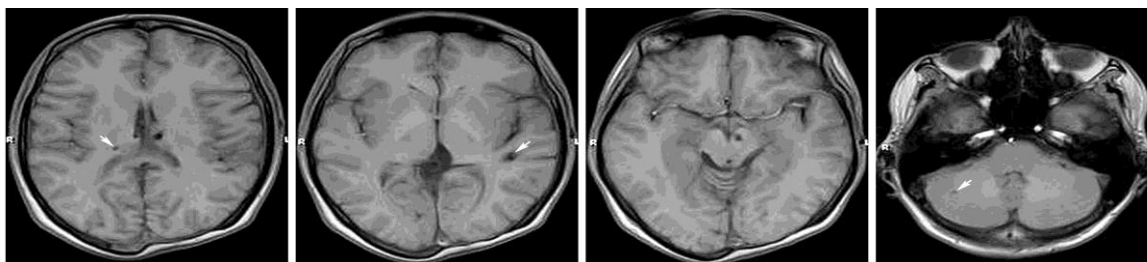


Рис. 2 б (Fig. 2 b)

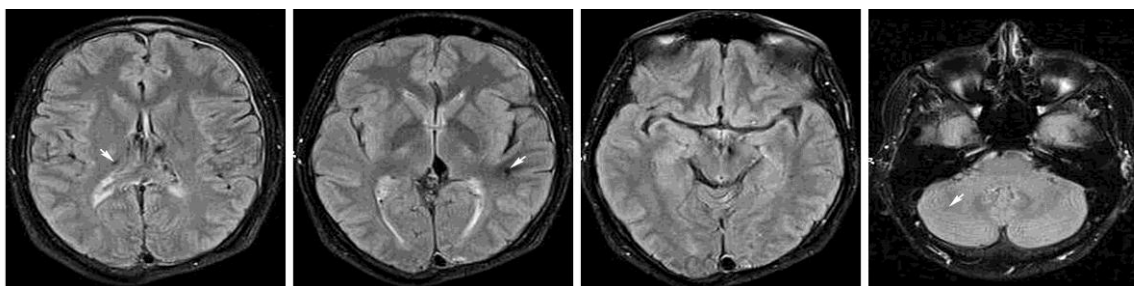


Рис. 2 в (Fig. 2 c)

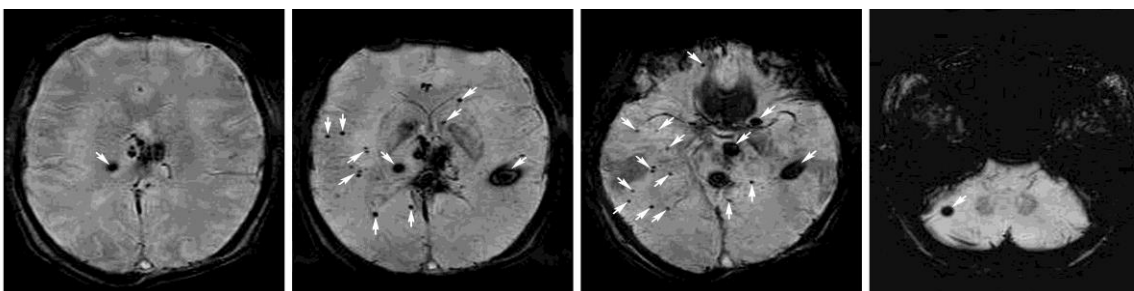


Рис. 2 г (Fig. 2 d)

Рис. 2. МРТ головного мозга аксиальные реконструкции на различных уровнях от 2018 года: T2-ВИ (а), T1-ВИ (б), FLAIR (в), SWI (г).

Наряду с ранее выявленными изменениями (рис. 1) отмечается появление зон гипоинтенсивного МР-сигнала на T2-ВИ, T1-ВИ и FLAIR в области верхней височной извилины левой височной доли и на границе серого и белого вещества правой гемисферы мозжечка (стрелки). На SWI дополнительно определяются множественные участки «выцветания» МР- сигнала диффузно расположенные в веществе височных, лобных долей и базальных структур с обеих сторон (стрелки).

Fig. 2. MRI, brain, axial at different levels in 2018: T2-weighted images (a), T1-weighted images (b), FLAIR (c), SWI (d).

Alongside with the previously identified changes (fig. 1), the appearance of hypo intensive MR-signal zones on T2-WI, T1-WI and FLAIR in the upper temporal gyrus of the left temporal lobe and on the border of the gray and white matter of the right hemisphere of the cerebellum detected (arrows).

At SWI, multiple diffusely located areas of “fading” of the MR-signal are additionally determined in the substance of the temporal, frontal lobes and basal structures on both sides (arrows).

двоение в глазах. Выполнена ревизия вентрикулоперитонеального шунта с заменой перитонеального катетера. На МРТ головного мозга от 06.02.2006 г. не выявлено признаков опухолевого поражения и метастазов.

С апреля 2006 г. состояние ребёнка стало постепенно ухудшаться: нарастала слабость, появилась динамическая атаксия. При МРТ головного мозга с контрастным усилением на фоне отсутствия рецидива начального роста в пинеальной области обнаружены метастазы: в дно третьего желудочка, по дорсальной поверхности продолговатого мозга (17x10 мм) и по переднему контуру спинного мозга (до 3 мм). Принято решение о проведении повторного курса комплексной терапии. С октября 2006 г. по март 2007 г. пациент получил 4 цикла ПХТ (SIOP-96), облучение зоны первичного очага (40 Гр) и спинного мозга (24 Гр). Самочувствие мальчика улучшилось, он стал активнее, однако отмечалось снижение скорости обработки информации и усвоения школьной программы, появилась икота в положении лежа на спине.

Пациент с 2007 года по 2014 год ежегодно проходил МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника, на которых обнаруживались умеренно выраженные признаки пострадационной лейкоэнцефалопатии без признаков рецидива опухоли и наличия метастазов. В этом периоде наблюдения у пациента сохранялись жалобы на утомляемость и сонливость, двоение в глазах, икоту в положении лежа. В неврологическом статусе: ограничение зрения вверх, ослабление конвергенции, сохранение умеренного снижения мышечного тонуса, умеренные когнитивные нарушения.

На МРТ головного мозга в 2014 году (рис. 1) определялись постоперационные изменения, последствия шунтирующей операции и участки отложения гемосидерина в области дистальных отделов шунта, обусловленные кровоизлияниями в результате хирургического вмешательства. Динамики относительно предыдущих МР-исследований не установлено. В виду стабильности состояния пациента после 2014 года контрольные МР-исследования не проводились.

При МРТ в 2018 году (рис. 2), наряду с описанными в 2014 г. изменениями, обнаружено появление единичных зон гипоинтенсивного МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях (ВИ) в левой височной доле, в правой половине таламуса и правой гемисфере мозжечка. Поскольку появление таких очагов может быть обусловлено отложением гемосидерина, для уточнения состояния ткани мозга использован протокол SWI. На SWI данные участки демонстрировали характерный для гемосидерина эффект «выцветания» МР-сигнала. Применение этого протокола позволило дополнительно обнаружить множество диффузных очагов «выцветания», расположенных по гемисферам большого мозга (в белом веществе, суб- и интракортикально).

Для наглядного сравнения информативности различных протоколов МРТ на рис. 3 сопоставлены изображения аналогичных срезов.

Необходимо отметить, что в период наблюдения у пациента не было травм головы, и показатели гемостаза находились в пределах нормы.

Обсуждение полученных результатов.

Лучевая терапия опухоли головного мозга у пациентов моложе 21 года в 48,8% наблюдений приводит к формированию ЦМК, которые тесно ассоциированы с нейрокогнитивной дисфункцией [13]. Возникновение ЦМК может свидетельствовать о повышенной восприимчивости к радиационному повреждению и, возможно, увеличивает вероятность инсульта в дальнейшем [14].

Выявление РПМС на магнитно-резонансных томограммах с использованием стандартного набора последовательностей (T2-ВИ, T1-ВИ, FLAIR) затруднено и часто бывает недостаточно для оценки распространённости микрогеморрагий. Данные изменения лучше определяются на магнитно-резонансных изображениях, взвешенных по магнитной восприимчивости: SWI или T2*-GRE [7]. Последовательность T2*-GRE значительно превосходит классические T2-взвешенные последовательности в обнаружении продуктов крови. Последовательность SWI, сочетающая магнитудные и фазовые изображения ещё более чувствительна к выявлению микрогемморрагий и лизатов крови [15, 16].

В представленном клиническом наблюдении установлено появление новых зон отложения гемосидерина, что указывает на развитие у пациента радиоиндуцированной болезни мелких сосудов примерно через 12 лет от момента лучевой терапии (в период с 2014 г. до 2018 г.), при отсутствии каких-либо изменений со стороны клинического состояния пациента.

Сопоставление стандартных последовательностей МРТ, выполненных в 2014 и 2018 годах, показывает появление зон отложения гемосидерина в левой височной доле и таламусе. На SWI в 2018 году были дополнительно выявлены не визуализируемые на стандартных последовательностях множественные диффузно расположенные фокусы отложения гемосидерина. Максимальное количество данных участков локализовано на уровне шишковидной железы, что соответствует плоскости облучения герминомы. Следует подчеркнуть, что данные изменения не выявлялись на T2-ВИ, T1-ВИ и FLAIR.

Заключение.

Таким образом, анализ данных литерату-

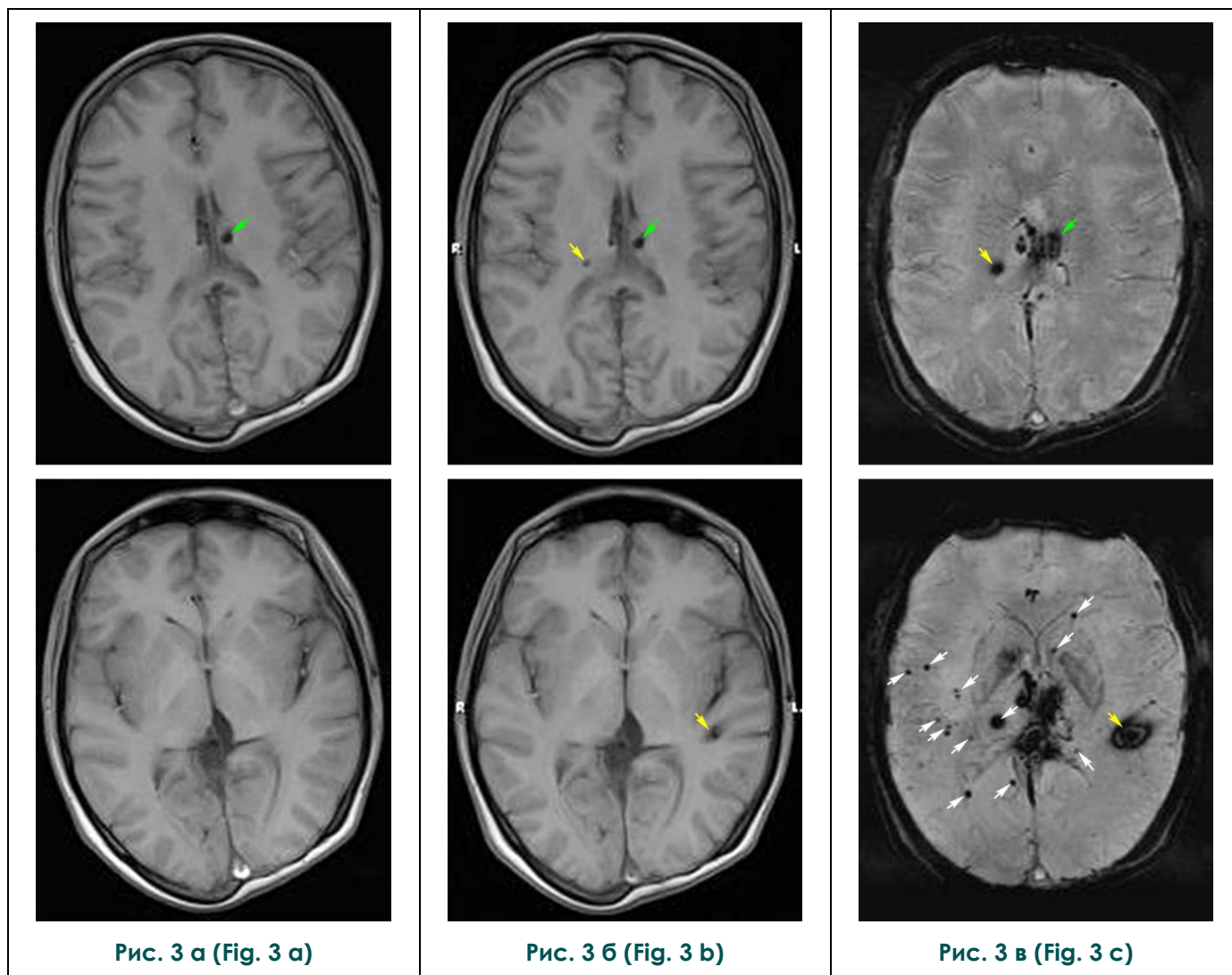


Рис. 3. Сопоставление МРТ головного мозга на аналогичных уровнях в 2014 и 2018 гг.: T1-ВИ от 2014 г. (а), T1-ВИ (б) и SWI (в) от 2018 г.

Зелёные стрелки – очаг обнаруживается с 2014 г., жёлтые – очаги установлены в 2018 г. на обоих режимах (T1-ВИ и SWI), белые – очаги визуализируются только на SWI.

Очевидно преимущество SWI при распознавании фокусов отложения гемосидерина, что проявляется более точной оценкой объёма поражения и способностью выявить очаги, недоступные для T1-ВИ.

Fig. 3. The comparison of the brain MRI, axial at analogical levels at 2014 and 2018 y.y.: T1-weighted images at 2014 y. (a), T1-weighted images (b) and SWI (c) at 2018 y.

The green arrows – the focus has been detected since 2014 y., the yellow ones – the foci were determined in 2018 y. in both modes (T1-WI and SWI), the white ones – the foci can be detected only at SWI.

The advantage of SWI for the foci recognition of the hemosiderin deposition in the brain parenchyma is obvious. It appears by the most accurate assessment of the damage volume and by the capability to detect the foci, which are unavailable for T1-WI.

ры и представленное клиническое наблюдение подтверждают принципиальное значение выбора адекватного МРТ протокола для распознавания церебральных микрокровоизлияний. Выявление радиоиндуцированного поражения мелких сосудов (РПМС) свидетельствует о повышении риска развития внутримозговых кровоизлияний и внутримозговых гематом вследствие пострадиационного поражения мелких

сосудов.

Поскольку от момента лучевой терапии, до развития РПМС проходит достаточно длительное время, пациенты, перенёвшие облучение головного мозга в детском возрасте, нуждаются в постоянном мониторинге с применением протоколов, взвешенных по магнитной неоднородности (предпочтительнее SWI).

Выявление РПМС должно нацеливать вра-

ча на активную профилактику с целью минимизации поражения микроциркуляторного русла головного мозга и проведение реабилитационных мероприятий, в том числе, направленных на преодоление когнитивного дефицита.

Источник финансирования и конфликт

Список Литературы:

1. Passos J., Nzwalo H., Marques J., Azevedo A., Netto E., Nunes S. et al. Late cerebrovascular complications after radiotherapy for childhood primary central nervous system tumors. *Pediatr Neurol.* 2015; 53 (3): 211-215. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.05.015.
2. Yeom K.W., Lober R.M., Partap S., Telischak N., Tsolinas R., Barnes P.D. et al. Increased focal hemosiderin deposition in pediatric medulloblastoma patients receiving radiotherapy at a later age. *J. Neurosurg Pediatr.* 2013; 12 (5): 444-451. DOI: 10.3171/2013.7.PEDS1330.
3. Jain R., Robertson P.L., Gandhi D., Gujar S.K., Muraszko K.M., Gebarski S. Radiation-induced cavernomas of the brain. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2005; 26 (5): 1158-1162.
4. Larson J.J., Ball W.S., Bove K.E., Crone K.R., Tew J.M. Jr. Formation of intracerebral cavernous malformations after radiation treatment for central nervous system neoplasia in children. *J. Neurosurg.* 1998; 88 (1): 51-56. DOI: 10.3171/jns.1998.88.1.0051.
5. Zabramski J.M., Wascher T.M., Spetzler R.F., Johnson B., Golfinos J., Drayer B.P. et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J. Neurosurg.* 1994; 80 (3): 422-432. DOI: 10.3171/jns.1994.80.3.0422.
6. Wilson C.B. Cryptic vascular malformations. *Clin Neurosurg.* 1992; 38: 49-84.
7. Passos J., Nzwalo H., Valente M., Marques J., Azevedo A., Netto E. et al. Microbleeds and cavernomas after radiotherapy for pediatric primary brain tumors. *Journal of the Neurological Sciences.* 2017; 15 (372): 413-416. DOI: 10.1016/j.jns.2016.11.005.
8. Baumgartner J.E., Ater J.L., Ha C.S., Kuttesch J.F., Leeds N.E., Fuller G.N. et al. Pathologically proven cavernous angiomas of the brain following radiation therapy for pediatric brain tumors. *Pediatr Neurosurg.* 2003; 39 (4): 201-207. DOI: 10.1159/000072472.

References:

1. Passos J., Nzwalo H., Marques J., Azevedo A., Netto E., Nunes S. et al. Late cerebrovascular complications after radiotherapy for childhood primary central nervous system tumors. *Pediatr Neurol.* 2015; 53 (3): 211-215. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.05.015.
2. Yeom K.W., Lober R.M., Partap S., Telischak N., Tsolinas R., Barnes P.D. et al. Increased focal hemosiderin deposition in pediatric medulloblastoma patients receiving radiotherapy at a later age. *J. Neurosurg Pediatr.* 2013; 12 (5): 444-451. DOI: 10.3171/2013.7.PEDS1330.
3. Jain R., Robertson P.L., Gandhi D., Gujar S.K., Muraszko K.M., Gebarski S. Radiation-induced cavernomas of the brain. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2005; 26 (5): 1158-1162.
4. Larson J.J., Ball W.S., Bove K.E., Crone K.R., Tew J.M. Jr. Formation of intracerebral cavernous malformations after radiation treatment for central nervous system neoplasia in children.

интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

9. Heckl S., Aschoff A., Kunze S. Radiation-induced cavernous hemangiomas of the brain: a late effect predominantly in children. *Cancer.* 2002; 94 (12): 3285-3291. DOI: 10.1002/cncr.10596.
10. Осборн А.Г., Зальцман К.А., Завери М.Д. Лучевая диагностика. Головной мозг. Москва, Издательство Панфилова, 2018. 420 с.
11. Wang Z., Soo YO., Mok V.C. Cerebral microbleeds: is antithrombotic therapy safe to administer? *Stroke* 2014; 45 (9): 2811-2817. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.004286
12. Song T.J., Kim J., Song D., Nam H.S., Kim Y.D., Lee H.S., Heo J.H. Association of cerebral microbleeds with mortality in stroke patients having atrial fibrillation. *Neurology.* 2014; 7; 83 (15): 1308-1315. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000862.
13. Roddy E., Sear K., Felton E., Tamrazi B., Gauvain K., Torkildson J., Buono B.D., Samuel D., Haas-Kogan D.A., Chen J., Goldsby R.E., Banerjee A., Lupo J.M., Molinaro A.M., Fullerton H.J., Mueller S.. Presence of cerebral microbleeds is associated with worse executive function in pediatric brain tumor survivors. *Neuro Oncol.* 2016; 18 (11): 1548-1558. DOI: 10.1093/neuonc/now163.
14. Lupo J.M., Chuang C.F., Chang S.M., Barani I.J., Jimenez B., Hess C.P., Nelson S.J. 7-Tesla susceptibility-weighted imaging to assess the effects of radiotherapy on normal-appearing brain in patients with glioma. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 1; 82 (3): 493-500. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.046.
15. Agarwal A., Kanekar S., Hummelstown M.V. Cerebral Microbleeds: Imaging Patterns, Interpretation and Relevance. *Congress ESR 2016. Poster C-0787.* DOI: 10.1594/ecr2016/C-0787.
16. Chiang F., Tedeschi G., Mauricio Varon D., Wanderley E. et al. Imaging spectrum of brain microhemorrhages on SWI. *Neuroradiology.* 2016; 6 (3): 174-186.

5. Zabramski J.M., Wascher T.M., Spetzler R.F., Johnson B., Golfinos J., Drayer B.P. et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J. Neurosurg.* 1994; 80 (3): 422-432. DOI: 10.3171/jns.1994.80.3.0422.
6. Wilson C.B. Cryptic vascular malformations. *Clin Neurosurg.* 1992; 38: 49-84.
7. Passos J., Nzwalo H., Valente M., Marques J., Azevedo A., Netto E. et al. Microbleeds and cavernomas after radiotherapy for pediatric primary brain tumors. *Journal of the Neurological Sciences.* 2017; 15 (372): 413-416. DOI: 10.1016/j.jns.2016.11.005.
8. Baumgartner J.E., Ater J.L., Ha C.S., Kuttesch J.F., Leeds N.E., Fuller G.N. et al. Pathologically proven cavernous angiomas of the brain following radiation therapy for pediatric brain

- tumors. *Pediatr Neurosurg.* 2003; 39 (4): 201-207. DOI: 10.1159/000072472.
9. Heckl S., Aschoff A., Kunze S. Radiation-induced cavernous hemangiomas of the brain: a late effect predominantly in children. *Cancer.* 2002; 94 (12): 3285-3291. DOI: 10.1002/cncr.10596.
10. Osborn A.G., Zalcmán K.L., Zaveri M.D. *Radiology. Brain.* Moscow, Panfilova Publishing House, 2018. 420 p. (in Russian).
11. Wang Z., Soo YO., Mok V.C. Cerebral microbleeds: is antithrombotic therapy safe to administer? *Stroke* 2014; 45 (9): 2811–2817. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.004286
12. Song T.J., Kim J., Song D., Nam H.S., Kim Y.D., Lee H.S., Heo J.H. Association of cerebral microbleeds with mortality in stroke patients having atrial fibrillation. *Neurology.* 2014; 7; 83 (15): 1308-1315. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000862.
13. Roddy E., Sear K., Felton E., Tamrazi B., Gauvain K., Torkildson J., Buono B.D., Samuel D., Haas-Kogan D.A., Chen J., Goldsby R.E., Banerjee A., Lupo J.M., Molinaro A.M., Fullerton H.J., Mueller S.. Presence of cerebral microbleeds is associated with worse executive function in pediatric brain tumor survivors. *Neuro Oncol.* 2016; 18 (11): 1548-1558. DOI: 10.1093/neuonc/now163.
14. Lupo J.M., Chuang C.F., Chang S.M., Barani I.J., Jimenez B., Hess C.P., Nelson S.J. 7-Tesla susceptibility-weighted imaging to assess the effects of radiotherapy on normal-appearing brain in patients with glioma. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 1; 82 (3): 493-500. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.046.
15. Agarwal A., Kanekar S., Hummelstown M.V. Cerebral Microbleeds: Imaging Patterns, Interpretation and Relevance. *Congress ESR 2016.* Poster C-0787. DOI: 10.1594/ecr2016/C-0787.
16. Chiang F., Tedesqui G., Mauricio Varon D., Wanderley E. et al. Imaging spectrum of brain microhemorrhages on SWI. *Neurographics.* 2016; 6 (3): 174-186.