

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Крупенин Павел Михайлович

**Болезнь мелких сосудов головного мозга и когнитивные нарушения у  
пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне антикоагулянтной терапии**

3.1.24. Неврология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Воскресенская Ольга Николаевна

Москва - 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1. Патогенез и клиника основных феноменов болезни мелких сосудов головного мозга .....	11
1.2. Изменения в ментальной сфере, сопутствующие БМС в клинической практике.....	13
1.3. Нейровизуализационные критерии БМС .....	14
1.4. Глимфатическая система и БМС.....	16
1.5. БМС вне церебрального русла .....	16
1.6. Исследования когнитивных функций при ФП .....	17
1.7. Церебральная циркуляция и когнитивных функций.....	20
1.8. Когнитивные функции и их изменение при БМС .....	22
1.9. Изменение когнитивных функций при нормальном старении .....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
2.1. Дизайн исследования .....	29
2.1.1. Группа А .....	29
2.1.2. Группа В .....	30
2.1.3. Группа С, проект OASIS 3 .....	33
2.2. Сегментация очагов гиперинтенсивного белого вещества .....	33
2.3. Обработка данных диффузионно-тензорной МРТ.....	34
2.4. Расчет толщины коры.....	38
2.5. Сегментация структур гиппокампального комплекса .....	38
2.6. Оценка перфузии головного мозга .....	39
2.7. Статистическая обработка .....	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ .....	41
3.1. Характеристики пациентов, включенных в исследование .....	41
3.2. Познавательные функции в группе А.....	43

3.3. Познавательные функции в группе В .....	45
3.4. Состояние белого вещества головного мозга в группе В .....	46
3.4.1. Визуальный анализ МРТ в соответствии со шкалами Фазекас и Шелтенс ...	46
3.4.2. Результаты волюметрического анализа ГИБВ в группе В .....	47
3.4.3. Диффузионно-тензорные изображения в группе В.....	49
3.5. Анализ толщины коры в группе В .....	49
3.6. Характеристика МР данных в зависимости от типа ФП .....	50
3.6.1. Результаты анализа ASL перфузии головного мозга в группе В.....	50
3.6.2. Анализ состояния белого вещества в зависимости от типа ФП в группе В .	51
3.7. Корреляция между нейропсихологическими тестами и МР-маркерами болезни мелких сосудов .....	53
3.7.1. Корреляция между долей ГИБВ и когнитивным тестами .....	53
3.7.2. Корреляция между нейропсихологическими тестами и МР-маркерами серого вещества .....	54
3.7.3. Корреляция между нейропсихологическими тестами и МР- маркерами гиппокампального комплекса.....	56
3.8. Сравнение маркеров БМС в группах В и С .....	60
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ .....	62
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	65
ВЫВОДЫ .....	67
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	68
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	69

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Превалентность умеренного когнитивного расстройства (УКР) всех типов зависит от возраста и у лиц 65-69 лет находится на уровне 8.4%, увеличиваясь до 25.2% у людей 80-84 лет [1]. Учитывая, что риск развития деменции среди пациентов с УКР в среднем в три раза выше, нежели у сопоставимых по возрасту людей [2], именно УКР представляет интерес с точки зрения мер вторичной профилактики. Сердечно-сосудистые факторы могут обеспечивать до 40% всех случаев деменции со смешанной этиологией [3,4]. Ведущими факторами риска для сосудистого типа УКР служат, среди прочих, артериальная гипертензия и сахарный диабет, [5] до полутора раз увеличивая риск развития деменции в пожилом возрасте. Одним из дополнительных факторов риска для сосудистого когнитивного расстройства может быть фибрилляция предсердий (ФП) - самый частый вид нарушения ритма сердца [6].

Мета-анализы оценили относительный риск развития деменции на фоне ФП, вне зависимости от перенесенного инсульта, равен 1,4 [7,8]. Однако, среди пациентов с ФП существует значительная гетерогенность, зачастую не позволяющая экстраполировать уровень риска когнитивного снижения на всю группу пациентов. Значение  $I^2$  в работе Santangeli et. al. составило 50-53%, что свидетельствует о значимой гетерогенности включенных в мета-анализ исследований. По мнению авторов, это связано с продолжительностью наблюдений: для регистрации повышенного риска требовался более продолжительный период исследования. Так, в зависимости от балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, риск развития инсульта в течение года находится в интервале 0.9% – 12.2% [8].

Если связь ФП с тромбозмболическими событиями установлена точно, то её влияние на развитие болезни мелких сосудов (БМС) головного мозга не однозначно. Изменения в тканях головного мозга при БМС переменны и в

большой степени затрагивают белое вещество: лейкоареоз, лакуны, расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния, подкорковые инфаркты и атрофия [9]. Схожие изменения в веществе головного мозга происходят именно у пациентов с сердечно-сосудистыми рисками, такими как артериальная гипертензия и сахарный диабет [10]. Но кроме факторов, напрямую влияющих на свойства сосудистой стенки, возможную роль в развитии БМС может играть гипоперфузия головного мозга [11,12]. ФП напрямую влияет на объем перфузии головного мозга, а хроническая форма ФП ассоциирована с максимальным снижением объема кровотока [13].

На сегодняшний день влияние микроэмболизации, немых инфарктов и снижение перфузии головного мозга в развитие БМС на фоне ФП остаётся неясным, как в отношении их патогенетического вклада, так возможной клинической значимости. Таким образом, изучение характеристик БМС головного мозга у пациентов с ФП и компенсированной сопутствующей патологией, понимание механизмов их взаимного влияния позволит разработать персонализированный подход к лечению и уменьшить риски развития сосудистого когнитивного расстройства.

### **Степень разработанности темы**

Теоретическую основу для проведенной работы составили исследования Snowdon et al. на основе Nun Study [14], продолженные Rush University в Religious Orders Study [15]. Научные сведения, полученные в ходе этих работ, сегодня вылились в консенсус, сформулированный, в том числе, Natchinski [16]: существенный вклад в развитие деменции вносит комбинация болезни Альцгеймера и сосудистых факторов, преумножающих значение друг друга. Этот факт подчеркивает важность работы с сосудистыми факторами риска. Более того, исследование людей с умеренным когнитивным нарушением в российской популяции пациентов специализированных лечебных учреждений свидетельствует о преобладании когнитивных расстройств с преимущественным страданием управляющих функций и внимания [17], возможно сосудистого генеза. На

следующих этапах развития знания о болезни мелких сосудов были сформулированы практические рекомендации по изучению МР маркеров БМС [18]. Вопрос о влиянии ФП на когнитивные функции изучался Stefansdottir et al. [19], чьи труды заложили понимание о разных патогенетических механизмах при постоянной форме ФП. Категория пациентов с ФП и острым инсультом изучалась Mayasi et al. [20], дополнительно подчеркивая разнородность пациентов с ФП и вариабельностью их патологии БМС. Исследование ARIC [21] заложило понимание о вкладе ФП в повреждение белого вещества в популяции. Таким образом, на современном этапе актуально изучение отдельных факторов риска БМС на фоне ФП, таких как гипоперфузия головного мозга.

### **Цель исследования**

Оценить вклад фибрилляции предсердий в развитие умеренного когнитивного расстройства и церебральной болезни мелких сосудов.

### **Задачи исследования**

1. Изучить отношение шансов развития умеренного когнитивного расстройства у пациентов с ФП и артериальной гипертензией.
2. Сопоставить клиничко-нейровизуализационные характеристики болезни мелких сосудов в группах пациентов с постоянной и пароксизмальной ФП на фоне терапии ПОАК.
3. Проанализировать взаимосвязь между нейровизуализационными характеристиками болезни мелких сосудов и когнитивными функциями на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП.
4. Сравнить нейровизуализационные МР маркеры БМС у пациентов с ФП и популяционным контролем.

## Научная новизна исследования

В ходе исследования вычислено отношение шансов УКР среди госпитализированных пациентов с ФП + АГ в сравнении с АГ, ОШ = 0.32 (0.12 – 0.85). Нами подтверждено относительное снижение перфузии лобных отделов головного мозга у пациентов с постоянной формой ФП. Напротив, при анализе когнитивных функций пациентов с пароксизмальной и постоянной формой ФП установлена их сопоставимость, что так же справедливо и для основных МР маркеров БМС. Зарегистрированы МР маркеры, потенциально служащие ранним указанием на нейродегенеративный процесс на фоне БМС: толщина коры в одном из кластеров префронтального комплекса и уровень фракционной анизотропии в холинергических трактах белого вещества. Установлена сопоставимость МР маркеров БМС в белом и сером веществе головного мозга среди пациентов с ФП и здоровым популяционным контролем с нормальными когнитивными функциями.

## Теоретическая и практическая значимость исследования

Проведено сравнение шансов развития умеренного когнитивного расстройства среди пациентов с ФП + АГ и артериальной гипертензией с последующей оценкой МР маркеров болезни мелких сосудов среди пациентов с аритмией. Продемонстрирована взаимосвязь между МР маркерами БМС и когнитивными функциями, состоянием белого вещества и ключевых холинергических систем головного мозга. Полученные данные позволяют оценить вклад ФП в формирование церебральной БМС и когнитивного статуса пациентов без инсульта. Разработанные в ходе работы скрипты – набор команд на языке `bash` для систем, работающих под управлением операционных систем UNIX, могут быть использованы для следующих исследований с использованием МР данных.

## **Методология и методы исследования**

Проведено исследование случай-контроль с ретроспективным анализом одной из подгрупп пациентов. В ходе работы использованы: теоретический анализ, сравнение, компьютерная обработка данных и их статистический анализ.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У госпитализированных пациентов с ФП и АГ шанс регистрации УКР ниже, чем при изолированной артериальной гипертензии. Постоянная форма ФП ассоциирована с гипоперфузией головного мозга, но не с объемом очагов ГИБВ или толщиной коры головного мозга. Различные формы ФП не сопровождаются особенностями когнитивного статуса пациентов.
2. Производительность в когнитивных тестах управляющего домена определяется состоянием белого вещества головного мозга и ряда корковых кластеров. На ранних стадиях БМС волюметрические показатели гиппокампального комплекса не коррелируют с производительностью в гиппокампальных тестах. Основные нейровизуализационные маркеры БМС у пациентов с ФП без инсульта не отличаются от показателей здорового популяционного контроля.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.24. Неврология (14.01.11 Нервные болезни). Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно — 1, 3, 18, 19 пунктам паспорта.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Проведено всестороннее обследование пациентов с применением валидизированных методов когнитивного тестирования и одновременным МРТ исследованием. Результаты диссертационного исследования получены с применением стандартизированных и валидизированных методик. Анализ данных



проводился с помощью программного обеспечения, являющегося отраслевым стандартом, либо с помощью алгоритмов с наилучшей производительностью в конкретных наборах данных. Достоверность полученных результатов определяется использованием современных методов исследования; достаточным количеством клинических наблюдений; применением адекватного пакета программ статистического анализа.

Была проведена проверка достоверности первичной документации (копии выписок из историй болезней, журнал учета больных, база данных, протоколы лабораторных и инструментальных исследований).

Апробация диссертации состоялась 08 июня 2022 г. на научно-методическом заседании кафедры неврологии и нейрохирургии с представителями кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в формулировании темы, разработке дизайна исследования, составлении грантовой документации, наборе пациентов, нейропсихологическом и неврологическом обследовании. Автором самостоятельно проводилась обработка МР данных пациентов и анализ эффективности применения соответствующего программного обеспечения. Интерпретация полученного набора данных, а также его статистическая обработка проводилась лично автором. Автору принадлежит определяющая роль в обсуждении результатов в научных публикациях и выступлениях на конференциях по теме диссертации.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, используются в работе Первого неврологического отделения клиники А. Я.

Кожевникова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), в учебном процессе на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе: 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Университета, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций. Материалы диссертации были доложены на IV Конференции Европейской Организации Инсульта (Гётеборг, Швеция, 16 Мая 2018 г.), III Национальном Конгрессе «Кардионеврология» (6 Декабря 2018 г.), VI Конгрессе Европейской Академии Неврологии (Он-лайн, Май 2020 г.), Научно-образовательной онлайн-конференции с международным участием «Доказательная неврология» (Он-лайн, 26 Февраля 2021 г.), X конференции молодых ученых-неврологов «Третьяковские чтения» (Он-лайн, 22 мая 2021 г.).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 83 страницах машинописи, включает 15 таблиц и 16 рисунков. В списке литературы указано 127 иностранных и 9 отечественных источников. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Патогенез и клиника основных феноменов болезни мелких сосудов головного мозга

Лакуны, полости диаметром 3–15 мм в веществе головного мозга, были описаны Maxime Durand-Fardel в 1843 году. В 1965 году Fisher [22] предложил гипотезу, объясняющую механизм формирования лакун за счет острой закупорки артериолы на фоне артериальной гипертензии. Позже, роль сосудов малого диаметра в качестве основной причины формирования лакун подвергалась серьезной критике [23] в связи с игнорированием церебрального атеросклероза магистральных артерий в оригинальных исследованиях Fisher. Существующие доказательства свидетельствуют о структурных изменениях в микроциркуляции на фоне АГ в виде фибриноидной ангиопатии и формирования микроаневризм. Однако, микроатерома устья пенетрирующей артерии, кардио- или атеротромбоз в равной степени может быть ответственны за формирование лакуны [24]. Спектр клинических синдромов, связанный с лакунарным процессом исчисляется десятками по данным Fisher, но ограничивается основными четырьмя в работах Bamford [25]: изолированный моторный и сенсорный инсульт, гемипарез с атаксией, сенсомоторный инсульт.

Если патогенез формирования лакун теоретизируется в связи с острым воздействием ишемии на белое вещество, то хроническое снижение перфузии, вероятно, приводит к дегенерации миелинизированных волокон из-за гибели олигодендроцитов. Обсуждается так же вклад коллагеноза венул, обуславливающий транспорт плазмы в белое вещество и нарушение работы гемато-энцефалического барьера [26]. Вне зависимости от этиологии, синергизм патологических факторов вероятно концентрируется на уровне нейроваскулярной единицы [27]. Большой объем доклинических исследований также отводит значительную роль микроглии и воспалению в повреждении белого вещества,

определяя эти звенья патогенеза в качестве потенциальной терапевтической мишени [28,29]. Описанные механизмы по всей видимости связаны с формированием МР феномена гиперинтенсивного белого вещества предположительно сосудистого происхождения в определении STRIVE [18]. На компьютерной томограмме такие изменения характеризуются гиподенсными очагами – лейкоареозом, на МРТ в режиме T2 – гиперинтенсивными очагами. Клинически прослеживается причинно-следственная связь очагов гиперинтенсивного белого вещества (ГИБВ) с когнитивным снижением и деменцией [30], а диссеминация очагов в пространстве, по всей видимости, обуславливает нарушения походки, мочеиспускания [31] и отдельные элементы паркинсонизма [32].

Церебральные микрокровоизлияния (ЦМКИ), как одно из проявлений БМС, было выделено в отдельную категорию – амилоидная БМС. Накопление  $\beta$ -амилоида в стенке лептоменингеальных и корковых артерий приводит к фибриноидному некрозу, потере гладкомышечных клеток, истончению, формированию аневризм. Помимо микрокровоизлияний и гемосидероза, церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) служит причиной крупных полушарных кровоизлияний. В зависимости от фенотипа, локализация кровоизлияний может быть разной, но чаще всего они локализируются в задних отделах ГМ. ЦМКИ имеют отдельный от всех остальных маркеров БМС патогенез, связанный, в том числе с генетическими факторами [32]. В то время как не все ЦМКИ происходят из-за ЦАА, аневризмы Шарко-Бушара в ветвях лентикюлостриарных артерий, исторически ассоциируемые с артериальной гипертензией, рассматриваются, в том числе, как одно из возможных проявлений ЦАА [33]. Клиническая значимость ЦМКИ обусловлена повышенным риском полушарного кровоизлияния [34,35].

Расширенные периваскулярные пространства рассматриваются в качестве маркера БМС благодаря увеличению разрешающей способности МРТ. Периваскулярное пространство – важное составляющее гематоэнцефалического барьера и лимфатической системы. Здесь происходит как транспорт метаболитов,

так и продуктов их распада, в том числе  $\beta$ -амилоида. Периваскулярные пространства обеспечивают связь между состоянием гематоэнцефалического барьера и прогрессией ГИБВ [36]. У пациентов с ранними признаками когнитивного снижения проницаемость ГЭБ была повышена в структурах гиппокампаляльного комплекса за счет повреждения именно сосудистого компонента барьера [37], что может свидетельствовать о дополнительном уровне взаимодействия между сосудистыми и нейродегенеративными факторами деменции.

В результате накопления факторов, описанных выше, развивается комплексный маркер БМС – атрофия. В контексте цереброваскулярной болезни субстрат атрофии включает гибель нейронов, истончение коры, снижение плотности и объема белого вещества и вторичную нейродегенерацию [18]. В исследовании Rizvi et al. было показано, что эффект ГИБВ на когнитивные функции опосредован, в том числе, кортикальной атрофией [38]. Аналогичное исследование зарегистрировало диффузную вторичную атрофию на фоне тяжелого повреждения белого вещества [39].

Понимание патогенетических механизмов повреждения микроциркуляторного русла и его сопряженных структур в качестве болезни с оформленными клиническими проявлениями, нежели состояния, подчеркивает прогрессирующий характер БМС, позволяет планировать клинические исследования с использованием универсальных диагностических критериев.

## **1.2. Изменения в ментальной сфере, сопутствующие БМС в клинической практике**


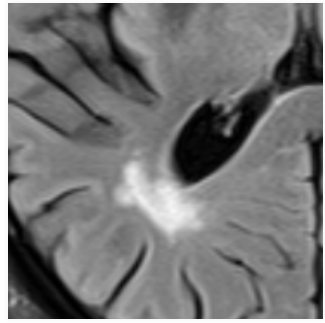
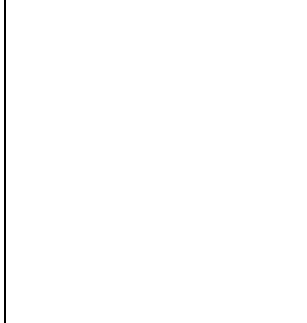
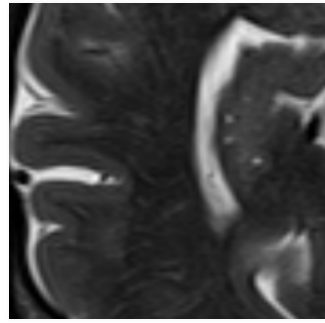
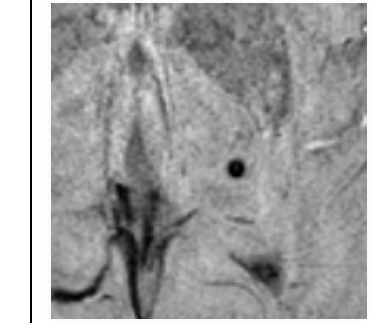
Депрессия или изолированная апатия широко распознаются как исход или коморбидность больших сосудистых церебральных событий. У людей, перенесших инсульт, депрессия диагностируется в 30% случаев [40], и частично реализуется за счет изменения метаболизма в лимбических структурах [41]. Эмпирически так же существует настороженность в отношении ментальных расстройств у людей с

признаками церебральной БМС вне перенесенного сосудистого события. Депрессия на фоне церебральной БМС с соответствующим когнитивным дефицитом в управляющих функциях кумулятивно влияет на ключевые элементы депрессивного синдрома: когнитивная и моторная заторможенность, апатия [42]. Принимая во внимание риски ментальных расстройств в этой популяции, важно учитывать их в качестве вмешивающихся факторов в результирующее когнитивное снижение.

### **1.3. Нейровизуализационные критерии БМС**

Основной объем терминологии для описания признаков БМС берет начало в радиологических феноменах, визуализируемых при КТ и МРТ исследованиях головного мозга. Широко используются критерии STRIVE [18] (Таблица 1, адаптировано из Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12:822. Для иллюстраций использованы изображения, полученные в ходе настоящего исследования

Таблица 1 – Нейровизуализационные маркеры БМС

	Недавний малый субкортикальный инфаркт	Гиперинтенсивное белое вещество	Лакуна	Расширенные периваскулярные пространства	Церебральное микрокровоизлияние
Пример изображения					
Обычный диаметр	≤ 20 мм	Разный	3 – 15 мм	≤ 2 мм	≤ 10 мм
Комментарий	Лучше всего идентифицируется на DWI	Расположены в белом веществе	Часто именно гиперинтенсивный ободок	Большинство – линейные, без гиперинтенсивного кольца	Регистрируется на GRE последовательностях
DWI	↑	↔	↔ (↓)	↔	↔
FLAIR	↑	↑	↓	↓	↔
T2	↑	↑	↑	↑	↔
T1	↓	↔ (↓)	↓	↓	↔
T2* GRE	↔	↑	↔ (↓ при кровоизлиянии)	↔	↓↓

#### 1.4. Глимфатическая система и БМС

Важным звеном, связывающим сосудистые факторы с нейродегенеративными, в частности с болезнью Альцгеймера, служит глимфатическая система. Исследования на животных моделях показали, что ток ликвора в периваскулярных пространствах обуславливается работой аквапоринов-4 [43] и пульсацией артерий и совпадает с сердечным циклом [44]. Во время гипертензии течение ликвора замедляется, возникают эпизоды его обратного тока, что снижает объем прямого течения до 40% [44]. Это наблюдение интересно и в отношении ФП не только по тому, что АГ часто служит коморбидным фактором, но и из-за изменения сердечного цикла на фоне аритмии, потенциально изменяя колебания стенок артериол. Роль изменений в работе глимфатической системы предлагается в качестве одного из ведущих патогенетических механизмов БМС [45]. Расширенные периваскулярные пространства могут отражать стагнацию периваскулярной жидкости и дисфункцию глимфатической системы [45]. Относительная новизна методов изучения глимфатической системы в ряде случаев приводит к противоречащим результатам исследований [46], однако существующий интерес к системе обусловлен потенциальными терапевтическими целями. Центральную роль в этом аспекте занимает проблема транспорта бета-амилоида [47,48].

#### 1.5. БМС вне церебрального русла

Патология малых сосудов не ограничена бассейном головного мозга, поскольку влияние основных патогенетических факторов справедливо и для остальных бассейнов. Особенности анатомии и гемодинамики почек и головного мозга позволяют установить ряд закономерностей: оба органа зависят от стабильного тока крови в бассейне сосудов с низкой резистентностью и самостоятельно регулируют перфузионное давление в своей сети. Анатомически ток крови в этих системах организован в перфорирующих сосудах малого



диаметра, начинающихся от магистральной ветви. Закономерно, что оба органа страдают от основных сосудистых факторов риска: АГ, диабета, курения. Для почечной циркуляции исходом микроангиопатии служит хроническая болезнь почек (ХБП). Подчеркивается не только независимое повреждение в двух бассейнах, но и аддитивный эффект ХБП для когнитивного снижения [49,50] Здесь становятся справедливыми уникальные для ХБП изменения метаболизма: влияние уремических токсинов [51], задержки соли, перегрузка фосфатами и потеря ингибиторов кальцификации. Важно подчеркнуть, что среди > 3000 пациентов с ХБП в исследовании CRIC ФП была выявлена почти у каждого пятого (18%) [52]. Аналогично почечной циркуляции, малые сосуды в сердце имеют ряд анатомических особенностей, схожих с церебральной циркуляцией, а БМС в мозге и сердце подчиняется схожим механизмам [53]. Таким образом, БМС является системным процессом, однако фенотип болезни может включать разные комбинации бассейнов микроциркуляции.

### **1.6. Исследования когнитивных функций при ФП**

Интерес к изучению роли фибрилляции предсердий в изменении когнитивных функций прослеживается в течение последних 20 лет. По мере широкого применения варфарина и, позже, ПОАК, актуальными стали сравнения пациентов, не перенесших инсульт. Таблица 2 описывает основные крупные исследования по этой тематике. Большинство исследований находят либо ассоциацию, либо связь ФП с когнитивным снижением вне зависимости от перенесенного инсульта. Закономерно, что внутри большой популяции пациентов с ФП существуют группы людей, к которым применимы профилактические и лечебные подходы. Так, в исследовании пациентов, проходивших радиочастотную абляцию по поводу ФП, когнитивные функции улучшались в течение одного года. В большей степени эта закономерность была характерна для участников с исходно сниженными результатами когнитивного тестирования [54].

Таблица 2 – Исследования о роли ФП в когнитивном снижении

Исследование	Год	Дизайн	Вопрос исследования	Инструмент исследования	Основной вывод
Association Between Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment in Individuals With Prior Stroke A Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis [55]	2020	Мета-анализ	Влияние ФП на риск деменции и когнитивного нарушения у пациентов, перенёсших инсульт	14 исследований, 14 360 участников	ФП у пациентов, перенёсших инсульт, ассоциирована с когнитивным нарушением и деменцией
The association of atrial fibrillation and dementia incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies [56]	2019	Мета-анализ	Ассоциация между ФП и инцидентностью деменции	11 проспективных исследований, 112 876 участников.	ФП независимо ассоциирована с инцидентностью деменции
Atrial fibrillation increases the risk of dementia amongst older adults even in the absence of stroke [57]	2019	Проспективное исследование	Ассоциация между ФП и инцидентностью деменции	561 участник, ФП у 54 (10.7%)	ФП ассоциирована с повышенным риском деменции в течение 12-летнего периода наблюдения. Риск сохраняется при исключении пациентов с инсультом.
Atrial Fibrillation and Cognitive Decline in the Framingham Heart Study [58]	2018	Проспективный и поперечный анализ	Связь между превалентной ФП и когнитивными функциями	2682 участников, у 112 (4.2%) – ФП. Тесты зрительной памяти, абстракция, зрительно-пространственные и управляющие функции	ФП ассоциирована с сосудистым паттерном когнитивных изменений
Atrial fibrillation, cognitive impairment,	2016	Проспективный анализ	Связь между ФП, КФ, хрупкостью и бытовыми	MMSE, скорость ходьбы, бытовые активности	ФП – независимый предиктор когнитивного

frailty and disability in older heart failure patients [59]			активностями у пациентов с ХСН		расстройства, сниженной скорости ходьбы, связана с общей инвалидизацией
Cognitive Impairment Associated with Atrial Fibrillation: A Meta-analysis [60]	2013	Мета-анализ	21 исследование, в т.ч. 7 исследований с пациентами с инсультом	90 338 пациентов без инсульта, 2410 с инсультом	ФП ассоциирована с когнитивным нарушением вне зависимости от перенесённого инсульта
Atrial fibrillation and cognitive decline A longitudinal cohort study [61]	2013	Проспективный анализ	Связана ли ФП вне перенесённого инсульта с когнитивным снижением	5150 участников, у 552 (10.7%) была зарегистрирована инцидентная ФП 3MSE	Баллы в тестировании 3MSE снижались быстрее после диагноза ФП
Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: A meta-analysis [8]	2012	Мета-анализ	8 проспективных исследований об оценке связи ФП и инцидентной деменции у пациентов без инсульта	77 668 пациентов, ФП у 15%	ФП независимо связана с деменцией

### 1.7. Церебральная циркуляция и когнитивных функций

Исследования церебрального кровотока возможно с использованием разных методик, как с применением радионуклидных подходов (позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография), так и не инвазивных (различные методы на основе МРТ, в том числе arterial spin labeling (ASL), доплеровское сканирование). Исследования на основе ПЭТ характеризуются высокой воспроизводимостью, сравнительно низкой лучевой нагрузкой, позволяют оценивать перфузию в белом веществе и не зависят от патологии магистральных сосудов. Данные ASL используются для оценки перфузии в сером веществе и зависят от патологии магистральных артерий [62]. Существующие данные позволяют оценивать ПЭТ в качестве «золотого стандарта», а ASL – сопоставимым методом, при условии коррекции на время транспорта меченого болюса крови (arterial transit time) и получением изображений с разным показателем post label delay – времени от сообщения спина до его регистрации [63,64].

Изучение церебральной БМС на фоне фибрилляции предсердий позволяет изучить ряд факторов, потенциально ассоциированных с интегральной характеристикой здоровья головного мозга. Сниженная перфузия головного мозга – перспективный фактор, обеспечивающий надстройку над отдельным сердечно-сосудистыми рисками их влияния на состояние головного мозга. В ряде исследований было продемонстрировано снижение перфузии головного мозга у пациентов с УКР [65–67] однако причинно-следственные характеристики такой связи ставились под сомнение. Закономерно, что снижение перфузии может лишь описывать сниженные метаболические потребности головного мозга на фоне нейродегенерации. В поперечном исследовании сердечного выброса (как меры перфузии мозга) и нагрузки ГИБВ была установлена их обратная корреляция [68]. Некоторые исследователи использовали лишь суррогатные метрики в виде скорости церебрального кровотока в качестве перфузии и установили отрицательные корреляции с ГИБВ [69]. Однако степень связи скорости кровотока

и объемных характеристик перфузии остается под вопросом. В проспективном роттердамском исследовании было показано, что участники с исходно сниженной церебральной перфузией имели более высокие риски когнитивного снижения и деменции в следующие семь лет наблюдений [70]. Но даже проспективное исследование не позволяет делать строгий вывод о причинно-следственной связи, поскольку нейродегенеративный процесс присутствует задолго до клинической манифестации болезни и потенциально может обуславливать исходное снижение перфузии. Исследования о связи гипоперфузии и когнитивных функций проводились и на модели ортостатической гипотензии (ОГ) при болезни Паркинсона. Несмотря на то, что гипоперфузия при ОГ не сопоставима по амплитуде и продолжительности с таковой при ФП, это наблюдение выявило связь острой гипоперфузии со снижением производительности в тестах управляющего домена [71].

Компьютерное моделирование предполагает снижение перфузии головного мозга при тахисистолической форме ФП [72], а в проспективном исследовании с радиочастотной абляцией с имплантацией водителя ритма было показано положительное влияние на перфузию головного мозга, качество жизни и когнитивные функции [73]. Изучение влияния гипоперфузии на состояние вещества головного мозга представляет интерес не только с точки зрения прямого влияния ишемии и гипоксии, но и потенциации нейродегенеративных процессов [74]. Параллельно гемодинамическому значению ФП для цереброваскулярных заболеваний, описана связь аритмии с полиморфизмами гена *PITX* [75,76], объединяющая ФП и церебральную БМС на генетическом уровне. Таким образом, в сердечно-сосудистом континууме ФП занимает особую роль. Часто являясь исходом ремоделирования миокарда на фоне артериальной гипертензии и диабета [77], этот вид аритмии продолжает вносить вклад в церебральную БМС целым спектром патогенетических факторов с разным и не изученным размером эффекта. Дополнительно, изучение БМС на модели ФП представляет возможным изучение вклада гипоперфузии головного мозга без использования ПЭТ.

## 1.8. Когнитивные функции и их изменение при БМС

DSM-V классифицирует когнитивные функции в шесть основных доменов: управляющие функции, социальный интеллект, комплексное внимание, перцептивно-моторные функции, речь, память и запоминание. Для когнитивного снижения на фоне БМС характерен дефицит в доменах комплексного внимания (скорость обработки информации) и управляющих функций [78]. При сосудистом паттерне когнитивных нарушений подчеркивается значение функций планирования и построения очередности действий, эффективность в неструктурированных заданиях [79,80].

Изменение когнитивных функций на фоне старения и сосудистых факторов риска связано с синдромом «разобщения» корковых структур из-за повреждения проводников в белом веществе [81]. Исследования с применением детерминистической диффузионно-тензорной трактографии свидетельствуют о глобальной сегрегации нейронных сетей, с преимущественным вовлечением сетей, связанных межполушарными и префронтальными трактами [82]. В исследовании Rizvi et al. [83] ГИБВ изучались в трех группах трактов белого вещества: ассоциативных, комиссуральных и проекционных. Было показано, что больший объем ГИБВ в ассоциативных и проекционных трактах был связан со сниженной производительностью функции памяти. Среди ассоциативных трактов пучки волокон в нижнем лобно-затылочном, нижнем продольном и крючковидном трактах наиболее надежно были связаны с памятью, а среди проекционных волокон такая связь была установлена для передней таламической лучистости и кортикоспинального тракта.

Управляющие функции иначе описываются термином когнитивный контроль и позволяют использовать восприятие, знания и цели для приоритизации действий и мыслей из всего возможного спектра. Управляющие функции обеспечивают целенаправленное поведение и принятие решений. Анатомически эти функции обеспечиваются сетями нейронов префронтального коркового комплекса (ПФК). Латеральные части ПФК участвуют в формировании

целенаправленного поведения и обеспечивают функционирование рабочей памяти, важной для задач планирования, предугадывания результата, инициации, ингибирования и смены поведения. Медиальные отделы ПФК важны для контроля поведения, модулирования степени когнитивного контроля для поддержания поведения в соответствие с целью. Адекватное функционирование ПФК требует участие нейронных сетей теменных долей, базальных ядер, структур, обеспечивающих внимание [84]. Одним из валидных инструментов для оценки этих функций служит тест проведения пути (Trail making test), который преимущественно служит мерой т.н. fluid cognitive ability [85] – обработки и интеграции информации, решения новых задач [86].

Домен внимания, влияющий на скорость обработки информации, анатомически вовлекает широкий спектр как глубоких, так и корковых структур. Дорзальная фронто-париетальная система внимания преимущественно вовлечена в анализ важных объектов и позволяет сосредотачиваться на текущей задаче. Эта часть системы внимания получает афферентацию от сетей, регулирующих эмоции, память и планирование. Вентральная система участвует в реагировании на стимулы, важна для переориентировки фокуса внимания на новые раздражители. Эта система во многом латерализована в правое полушарие. Широкая афферентация и вовлечение основных мозговых реле, в том числе таламуса, обуславливает изменение домена внимания при БМС. Мерой скорости обработки информации служит тест символично-цифрового кодирования [87] и тест вычеркивания цифр, которые во многом зависят от работы именно вентральной фронто-париетальной системы внимания [84].

Проблема изучения когнитивных функций при БМС у пожилых людей неразрывно связана с исследованием памяти. Анатомия функции памяти в широком ее понимании включает не только гиппокампальный комплекс, но и ассоциативные зоны коры, дополнительно участвующие как в кодировании воспоминаний, так и в их извлечении. Например, при воспроизведении визуальной и звуковой информации, гиппокампальный комплекс активирует соответствующие зоны зрительной и слуховой коры [88], а кора лобных долей асимметрично

участвует в кодировании и извлечении воспоминаний [89]. В зависимости от срока хранения информации память может быть кратковременной, рабочей и долговременной. В зависимости от типа хранимой информации, долговременная память может быть декларативной (память на факты – семантическая; память на события – эпизодическая) и недеklarативной – невербализуемой памятью (процедуральной). Запоминание и память как процесс включает три этапа. Кодирование состоит из этапа получения сенсорной информации и ее консолидации. Результатом получения и консолидации служит хранение следов памяти. Извлечение – сознательный доступ к хранимой информации. Несмотря на сложность нейрофизиологии памяти, клинически важно разграничить состояния с первичным нарушением гиппокампальных механизмов памяти. Одним из широко используемых методов исследования функции памяти служит подход Buschke, использующий контролируемое запоминание семантической информации. В то время как вариаций тестов на основе этой методике много, оригинальная работа Buschke подчеркивает необходимость использования 16 слов для запоминания с целью регистрации ранних проявлений истинного нарушения памяти [90]. Автор так же эмпирически предлагает уделять внимание в том числе и на воспроизведение слов с подсказкой. Поскольку невозможность воспроизведения слова даже с семантической подсказкой указывает на нарушение механизма не только извлечения воспоминания, но, потенциально, может свидетельствовать о нарушении его кодирования [90]. Центральная роль в этих процессах принадлежит именно гиппокампам [84]. Классическая точка зрения на разницу в нарушении механизмов памяти у пациентов с БА и сосудистой деменции заключается в следующем. Повреждение гиппокампов при БА вызывает быстрое угасание следов памяти с дефектом как вспоминания, так и узнавания. При сосудистой деменции дефицит преимущественно связан с извлечением следов памяти, но не с узнаванием [91]. Это в том числе пересекается с предложением Buschke по использованию тестов с введением семантической подсказки. Сосудистая патология дополнительно влияет на функционирование памяти опосредовано, через домен управляющих функций и рабочую память [92].



Диагностика сосудистого расстройства базируется на ряде диагностических критериев (Таблица 3). Разные критерии для диагностики сосудистого когнитивного расстройства в своей основе имеют комбинацию характерных когнитивных изменений и объективных признаков цереброваскулярной болезни. В то время как исход сосудистого процесса ясен, исследования в этой области посвящены изучению особенностей различных сосудистых рисков, магнитуды и особенностей их вклада в результирующее когнитивное нарушение. Изучение фибрилляции предсердий вне кардиоэмболического процесса позволяет расширить понимание дополнительных механизмов БМС и разрабатывать инструменты ее профилактики.

Таблица 3 – Критерии для диагностики сосудистого когнитивного расстройства

AHA/ASA [93]	VAS-COG Society [94]	DSM-5 [95]
<b>Терминология для описания сосудистых когнитивных нарушений</b>		
Различают сосудистое умеренное когнитивное расстройство и сосудистую деменцию	Различают умеренное и большое сосудистое когнитивное расстройство.	Различают умеренное и большое сосудистое нейрокогнитивное расстройство.
<b>Критерии для вероятного сосудистого когнитивного расстройства</b>		
<p>Существуют визуализационные доказательства цереброваскулярной болезни и:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Существует временная связь между сосудистым событием и началом когнитивного дефицита</li> <li>▪ <i>Либо</i></li> <li>▪ Существует связь между тяжестью и паттерном когнитивного расстройства и наличием диффузных подкорковых цереброваскулярных очагов.</li> </ul> <p>Не должно быть свидетельств о постепенном прогрессирующем когнитивном дефиците до или после</p>	<p>Одно из:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Начало когнитивного дефицита следует за одним или несколькими инсультами, либо присутствуют признаки перенесенного инсульта при физикальном осмотре</li> <li>▪ <i>Либо</i></li> <li>▪ В отсутствии инсульта есть признаки когнитивного снижения в скорости обработки информации, сложного внимания, или лобных управляющих функциях, которым сопутствует одно или более: нарушение походки, изменения</li> </ul>	<p>Состояние согласуется с критериями умеренного или большого когнитивного расстройства</p> <p>Клинические особенности согласуются с сосудистой этиологией, о чем свидетельствует одно из следующего:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Начало когнитивного дефицита связано с одним или несколькими сосудистыми событиями</li> <li>▪ <i>Либо</i></li> <li>▪ Явные свидетельства о дефиците управляющих функций и сложного внимания, включая скорость обработки информации</li> </ul> <p>Существуют доказательства цереброваскулярной болезни из анамнеза,</p>

<p>инсульта, который предположительно связан с несосудистым расстройством.</p>	<p>мочеиспускания или изменения личности и настроения</p> <p>Должны существовать нейровизуализационные признаки инсульта в бассейне крупного сосуда, одиночный(е) инфаркт(ы) в стратегических зонах или внутримозговое кровоизлияние, более двух лакунарных инсультов вне ствола головного мозга, либо распространенные сливные очаги повреждения белого вещества</p> <p>Не должно быть признаков других несосудистых когнитивных, терапевтических, психиатрических или неврологических нарушений, достаточных для объяснения когнитивного расстройства (включая болезнь Альцгеймера)</p>	<p>физикального осмотра и/или нейровизуализации, сочтенные достаточными для объяснения нейрокогнитивного дефицита.</p> <p>Симптомы не могут быть объяснены другим системным или церебральным заболеванием</p>
--	---	---

## 1.9. Изменение когнитивных функций при нормальном старении

При построении выводов о когнитивных функциях и их изменениях на фоне болезни у пожилых людей важно учитывать нормальные процессы старения. Однако, исследования о «нормальном старении» подвержены серьезным методологическим ограничениям, а их результаты могут ограниченно экстраполироваться на генеральную совокупность [96]. Существующие данные свидетельствуют о изменениях в скорости обработки информации, зрительно-пространственных и управляющих функциях, а также отдельных элементах функции памяти [96–98]. Примечательно, что в разных исследованиях ведущее когнитивное снижение определяется в разных доменах. По всей видимости, изменения в когнитивных функциях у пожилых людей могут напоминать сосудистый паттерн когнитивных изменений [81].

Учитывая вышеизложенное, можно констатировать, что патогенетические механизмы развития БМС головного мозга на фоне ФП остаются неясными, в связи с чем изучение диагностических и клинических характеристик БМС у пациентов с ФП, понимание механизмов их взаимного влияния на функциональную активность головного мозга позволит разработать персонализированную тактику лечения данной категории пациентов и, возможно, уменьшить риски развития сосудистого когнитивного расстройства.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Диссертационная работа представляет собой исследование случай – контроль с ретроспективным анализом одной из групп участников.

#### 2.1.1. Группа А

На первом этапе было проведено обследование пациентов, госпитализированных в клинику Факультетской терапии УКБ №1 Сеченовского Университета [99]. Эти пациенты вошли в состав группы А. Первый этап исследования заключался в сопоставлении рисков УКР между пациентами с ведущим диагнозом артериальная гипертензия и пациентами с ФП с сопутствующей АГ. Критерии включения для пациентов группы А учитывали следующие факторы: (1) возраст  $\geq 65$  лет, (2) документированная на ЭКГ ФП или (3) артериальная гипертензия, (4) письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии не включения: (1) ранее принесённое нарушение мозгового кровообращения, (2) ранее диагностированное большое когнитивное расстройство.

Пациенты прошли когнитивное тестирование с применением монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) [100], с целью увеличения чувствительности диагноза УКР, для MoCA теста использовался порог 23 балла. Тест на запоминание 16 слов, или Free and Cued Selective Reminding Test Immediate Recall – FCSRT-IR [90,101,102] применялся для оценки гиппокампальных функций. По данным FCSRT-IR рассчитывался показатель чувствительности к подсказкам:

$$\text{чувствительность} = \frac{\text{свободное воспроизведение} - \text{общее воспроизведение}}{\text{свободное воспроизведение} - 48} \times 100\%$$

Так же пациенты проходили скрининг на наличие депрессии с помощью гериатрической шкалы депрессии, версии из 30 вопросов [103].

По данным медицинской документации была установлена продолжительность фибрилляции предсердий и ее актуальный тип, а также сопутствующие сердечно-сосудистые факторы риска.

### 2.1.2. Группа В

На втором этапе было проведено исследование пациентов с ФП, находящихся на лечении в клинике Факультетской терапии УКБ №1 Сеченовского Университета, стационарно или амбулаторно. Критерии включения для этой группы учитывали: (1) наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании, (2) возраст  $\geq 65$  лет, (3) установленный диагноз фибрилляции предсердий, (4) лечение антикоагулянтом из группы прямых оральных антикоагулянтов. Критерии не включения: (1) ОНМК с механизмом отличным от лакунарного, (2) инфаркт миокарда и другие состояния, компрометирующие фракцию выброса, (3) неконтролируемая артериальная гипертензия, (4) сахарный диабет вне достижения целевых уровней гликемии, (5) клинически значимый стеноз внутренней сонной артерии, (6) курение, (7) ожирение, метаболические, эндокринные нарушения, (8) депрессия и тревожное расстройство, (9) большое когнитивное расстройство, (10) синдром паркинсонизма.

Пациенты проходили когнитивное тестирование с применением MoCA теста в стандартной методике, теста FCSRT-IR, и батареи тестов для определения дисфункции управляющего домена: тест рисования пути (trailmaking test, TMT) части А и В [104], тест символично-цифрового кодирования [105], и задание на вычеркивание цифр, адаптированное из шкалы ADAS-Cog [106,107]. Ментальные коморбидности оценивались с применением шкалы апатии Штаркштейна [108] и Гериатрической шкалы депрессии, вариант с 15 вопросами.

После когнитивного тестирования пациенты проходили скрининговое ультразвуковое исследование магистральных артерий головы и шеи для исключения клинически значимого стеноза. Исследование проводилось на базе отделения функциональной диагностики УКБ №1.

Для проверки состояния системы гемостаза на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов все участники группы В проходили лабораторное исследование с применением как стандартных коагулологических тестов, так и теста «Тромбодинамика». Для последнего теста венозная кровь собиралась в 4,5 мл вакуумные пробирки с 3,8% содержанием цитрата натрия. Пробирки дважды центрифугировались в течение 15 минут при 1600g с отбором верхней части плазмы и 5 минут при 10000g с получением плазмы без тромбоцитов. 120 мкл плазмы затем помещались в каналы измерительной кюветы, в которую вносилась вставка-активатор, содержащая тканевой фактор. В момент соприкосновения плазмы со вставкой запускался рост фибринового сгустка, который регистрировался в течение 30 минут с помощью фотосъемки в темном поле. Полученная серия снимков анализировалась в отношении формы, размеров и плотности фибринового сгустка на протяжении времени.

На заключительном этапе пациенты проходили МРТ по протоколу:

- 3D (трехмерный) T1 MPRAGE (magnetization-prepared rapid acquisition gradient-echo) импульсная последовательность в сагиттальной плоскости с изотропным 0.9 мм вокселем, симметричным полем обзора (FoV) 230 мм, матрицей 256x256 вокселей, TR (время повторения) 2300 мс, TE (время эхо) 2.41 мс, NEX (число усреднений) 1;
- 2D (двухмерный) T2 TSE (turbo spin-echo) импульсная последовательность в косо́й аксиальной плоскости, симметричным FoV 220 mm, матрицей 384x384 пикселей, толщиной среза 2 мм, TR 9470 мс, TE 100 мс, NEX 2;
- 2D T2 FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) импульсная последовательность косо́й аксиальной плоскости, симметричной FoV 220 мм, матрицей 356x356 пикселей, толщиной среза 4 мм, расстоянием между срезов 1.3 мм, TR 9000 ms, TE 81 ms, NEX 2;
- DTI (diffusion tensor pulse sequence), SE EPI (spin-echo echo-planar imaging) MDDW (Multi-Directional Diffusion Weighting). Диффузионные градиенты накладывались в 30 неколлинеарных направлениях со значением b равное 0 с/мм<sup>2</sup>

и 1000 с/мм<sup>2</sup>, симметричным FoV 220 мм, матрицей 128x128 пикселей, толщина среза 4 мм, TR 3700 мс, TE 92 мс, NEX 1;

- 3D SWI GRE (gradient-echo susceptibility-weighted image) импульсная последовательность в аксиальной плоскости, FoV 230x200 мм, матрицей 384x384 пикселей, толщина среза 1.2 мм, размер воксела 0.6x0.6x1.2 мм, TR 30 мс, TE 21.30 мс, Flip Angle 15°, NSA.
- 2D ASL (arterial spin labeling) PASL (импульсное асимметричное спиновое маркирование артериальной крови дистальнее визуализируемых срезов) в аксиальной плоскости.

Снимки MPT были сконвертированы в формат NIFTI для всех последующих манипуляций приложением MRICron с использованием командной строки, Код командной строки 1.

Код командной строки 1

---

```
#Конвертация DICOM в .nii

#Имя пациента для созданий директорий:
PATIENT="PatientName"
mkdir ~/MRI/mricron/$PATIENT/

#Настройки конвертации:
/Applications/MRICron.app/Contents/Resources/dcm2niix -f "%p" -i y -l y -
m n -p n -v y -z n -o "/Users/macbook/MRI/mricron/$PATIENT"
"/Users/macbook/Desktop/DICOM/PatientName"

#Перемещение полученных .nii в соответствующие директории:

mkdir ~/MRI/mricron/$PATIENT/DWI
mv ~/MRI/mricron/$PATIENT/ep2d_diff_mddw_30_p2*
~/MRI/mricron/$PATIENT/DWI
#Move anatomical data to Anatomy folder
mkdir ~/MRI/mricron/$PATIENT/Anatomy
mv ~/MRI/mricron/$PATIENT/t2* ~/MRI/mricron/$PATIENT/Anatomy
mv ~/MRI/mricron/$PATIENT/t1* ~/MRI/mricron/$PATIENT/Anatomy
mv ~/MRI/mricron/$PATIENT/TO* ~/MRI/mricron/$PATIENT/Anatomy
#Move ASL data to ASL folder
mkdir ~/MRI/mricron/$PATIENT/ASL
mv ~/MRI/mricron/$PATIENT/ASL_2* ~/MRI/mricron/$PATIENT/ASL
```

---



### 2.1.3. Группа С, проект OASIS 3

Для создания контрольной группы здоровых пожилых индивидуумов была использована открытая база клинических и МР данных OASIS 3 [109], ретроспективно оценившая >1000 человек в течение 30 лет. Были выбраны участники, когнитивный статус которых был оценен клинически как «Нормальные когнитивные функции». Остальные критерии реплицировали характеристики группы В: возраст 65–85 лет, образование 10 – 22 лет, отсутствие диагнозов ФП, АГ, диабета; отсутствие в анамнезе алкоголизма и курения более 100 сигарет в течение жизни.

Этот подход позволил сформировать выборку из 191 МР сессии индивидуумов без когнитивных нарушений и сердечно-сосудистых факторов риска, схожих по уровню образования с группой В и проходивших МР исследования на томографах с напряженностью поля 3 Тл. Для каждого участника была выбрана одна МР-сессия, содержащая одновременно T1 и FLAIR изображения. Если таких сессий было больше одной, выбиралась сессия, наиболее близкая к дате клинической оценки участника. После визуального анализа снимков, были исключены участники OAS30167\_MR\_d1340, OAS31006\_MR\_d1106, OAS31013\_MR\_d0067, OAS31019\_MR\_d0076 в связи с наличием МР признаков перенесенного нарушения мозгового кровообращения или наличия крупных субкортикальных очагов ГИБВ, учесть которые при анализе толщины коры без методов заполнения очагов невозможно. Для итогового исследования были отобраны 50 человек.

## 2.2. Сегментация очагов гиперинтенсивного белого вещества

Для сегментации очагов ГИБВ использовался плагин Lesion Segmentation Tool с методом Lesion prediction algorithm (LPA) [110] для Statistical Parametric Mapping 12 версия 7771 (SPM12) [111] в среде MATLAB R2020b. В качестве основного изображения для сегментации использовали изображения FLAIR, в качестве референсных – T1. LPA использует логистическую регрессию для

двоичной классификации, обученный на данных 53 пациентов с большой нагрузкой очагов в белом веществе. Дополнительно используется lesion belief map и пространственная ковариата. Параметры этой модели используются для расчета вероятности, что каждый из вокселей принадлежит к ГИБВ. Полученные сегментации были оценены визуально на наличие грубых ошибок. Воксели, классифицированные как ГИБВ с вероятностью  $\leq 20\%$  не учитывались при расчете объема ГИБВ. Для нормализации объема ГИБВ в зависимости от внутрочерепного объема была рассчитана доля ГИБВ во внутрочерепном объеме (далее по тексту – доля ГИБВ).

$$\text{Доля ГИБВ} = \frac{\text{Объем ГИБВ мм}^3}{\text{Внутричерепной объем мм}^3} \times 100\%$$

### 2.3. Обработка данных диффузионно-тензорной МРТ

Все снимки предварительно подвергались обработке в MRtrix3 [112–115], включая устранение шума (функция `dwidenoise`), коррекцию движений и Eddy currents в FMRIB Software Library (FSL) [116] (функция `dwifslpreproc`). Затем, немозговые структуры и ткани черепа были удалены с помощью FSL Brain Extraction Tool [117]. На заключительном этапе были вычислены диффузионные тензоры и получены карты соответствующих диффузионных векторов и коэффициентов (eigenvectors, eigenvalues) с помощью FMRIB's Diffusion Toolbox [118]. Этот этап завершался получением карт фракционной анизотропии, ФА (Fractional anisotropy, FA); аксиального коэффициента диффузии  $\lambda_1$  АД (Axial diffusivity, AD); средней диффузивности СД (Mean diffusivity, MD). С использованием  $\lambda_2$  и  $\lambda_3$  коэффициентов был вычислен радиальный коэффициент диффузии РД (Radial diffusivity, RD) (Код командной строки 2). Код командной строки 3 содержит последовательность описанных действий.

Код командной строки 2

---

```
for first in non_mci**_L2.nii.gz
do
    fslmaths "$first" -add "${first/_L2.nii.gz/_L3.nii.gz}" -div 2
    "${first/_L2.nii.gz/.nii.gz}"
done
```

---

## Код командной строки 3

---

```

PATIENT="PatientName"

cd ~/MRI/mricron/$PATIENT/DWI

#Convert .nii to .mif with all info stored in the header
mrconvert ep2d_diff_mddw_30_p2.nii dwi.mif -fslgrad
ep2d_diff_mddw_30_p2.bvec ep2d_diff_mddw_30_p2.bval -json_import
ep2d_diff_mddw_30_p2.json

#Check number of volumes
mrinfo -size dwi.mif | awk '{print $4}'
awk '{print NF; exit}' ep2d_diff_mddw_30_p2.bvec
awk '{print NF; exit}' ep2d_diff_mddw_30_p2.bval

#Denoise
dwidenoise dwi.mif dwi_denoised.mif -noise noise.mif
mrview noise.mif

#Set FSL directory
FSLDIR=/usr/local/fsl
PATH=${FSLDIR}/bin:${PATH}
export FSLDIR PATH
. ${FSLDIR}/etc/fslconf/fsl.sh

#Eddy currents correction
dwifslpreproc dwi_denoised.mif dwi_corr.mif -rpe_header -eddy_options="--
slm=linear"

#Export back to .nii
mrconvert dwi_corr.mif dwi_corr.nii

#Create mask
#Extract first volume of DWI
fslroi dwi_corr.nii firstvol 0 1

#Creating a mask with bet
bet firstvol.nii mask -m -f 0.2

#Fitting tensors
/usr/local/fsl/bin/dtifit --
data=/Users/macbook/MRI/mricron/$PATIENT/DWI/dwi_corr.nii --
out=/Users/macbook/MRI/mricron/$PATIENT/DWI/dti --
mask=/Users/macbook/MRI/mricron/$PATIENT/DWI/mask_mask.nii.gz --
bvecs=/Users/macbook/MRI/mricron/$PATIENT/DWI/ep2d_diff_mddw_30_p2.bvec -
-bvals=/Users/macbook/MRI/mricron/$PATIENT/DWI/ep2d_diff_mddw_30_p2.bval

```

---

Для сравнения диффузионных характеристик между группами пациентов применялся подход Tract based spatial statistics (TBSS) [119]. TBSS нелинейно преобразует карты ФА (А, Рисунок 1) в стандартное пространство Montreal Neurological Institute (MNI) (В, Рисунок 1). Индивидуальные карты ФА затем используются для создания усредненной карты диффузии в четырехмерном

изображении (С, Рисунок 1) где каждый срез несет информацию обо всех участниках группы. Усредненная карта ФА подвергается скелетонизации (D, Рисунок 1): тракты и пучки белого вещества усредняются до плоскостей и линий, а значения соседних вокселей проецируются на полученный скелет. Для значения ФА был установлен минимальный порог 0,2 для исключения данных ликвора и повышения точности определения пучков белого вещества. Для диффузионных характеристик, отличных от ФА (АД, СД, РД), все шаги анализа были повторены, но соответствующие значения были проецированы на оригинальный скелет ФА. Статистическому анализу подвергались скелетонизированные карты диффузии с использованием инструмента randomize и Threshold-Free Cluster Enhancement с 500 перестановками. Код командной строки 4 содержит этапы TBSS.

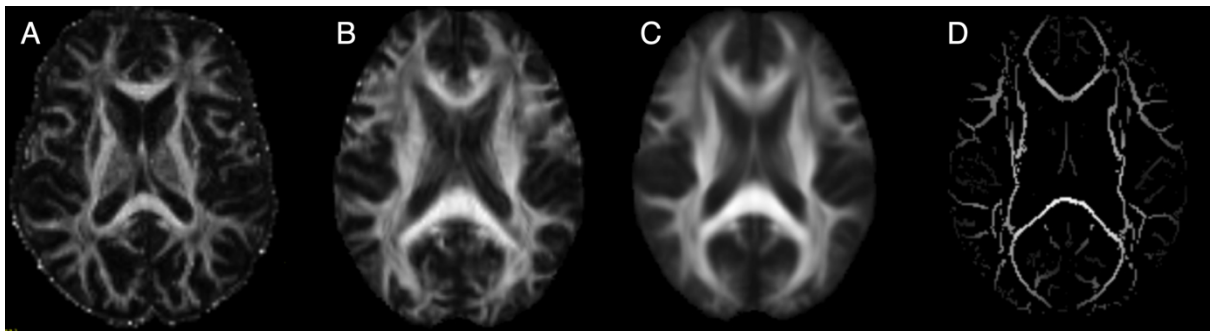


Рисунок 1 – Этапы обработки диффузионно-тензорного МРТ

Код командной строки 4

---

```
#TBSS
cd ~/MRI/tbss/afib/

#Информация о используемых командах:
http://ftp.nmr.mgh.harvard.edu/pub/dist/freesurfer/tutorial_packages/centos6/fs1_507/doc/wiki/TBSS(2f)UserGuide.html

#Moves images to a subdirectory and runs slicesdir, which creates an overview webpage
tbss_1_preproc *.nii.gz

#Nonlinearly aligns all FA images to a standard space: -T flag to align to FMRIB58_FA space
tbss_2_reg -T

#Transforms images to MNI152 space
tbss_3_postreg -S
tbss_4_prestats 0.2

#Check order
```

---

```
cd FA
imglob *_FA.*

cd ../stats
#####
###          Создание матрицы статистического дизайна          ###
#####
design_ttest2 design 22 9

randomise -i all_FA_skeletonised -o tbss -m mean_FA_skeleton_mask -d design.mat
-t design.con -n 500 --T2
```

Для Region of interest (ROI, Область интереса) анализа были использованы атласы John Hopkins University White Matter Tractography Atlas и JHU ICBM-DTI-81 White-Matter [120–122]. Для извлечения данных диффузии в соответствии с маской ROI применялся Код командной строки 5.

Код командной строки 5

```
fslstats -t all_FA_skeletonised.nii.gz -k MASKNAME.nii.gz -M
```

Для исследования показателей диффузии в зонах водораздела была разработана маска [123] для извлечения этих данных на основе карты кровоснабжения головного мозга [124] в приложении ITK-SNAP, Рисунок 2.

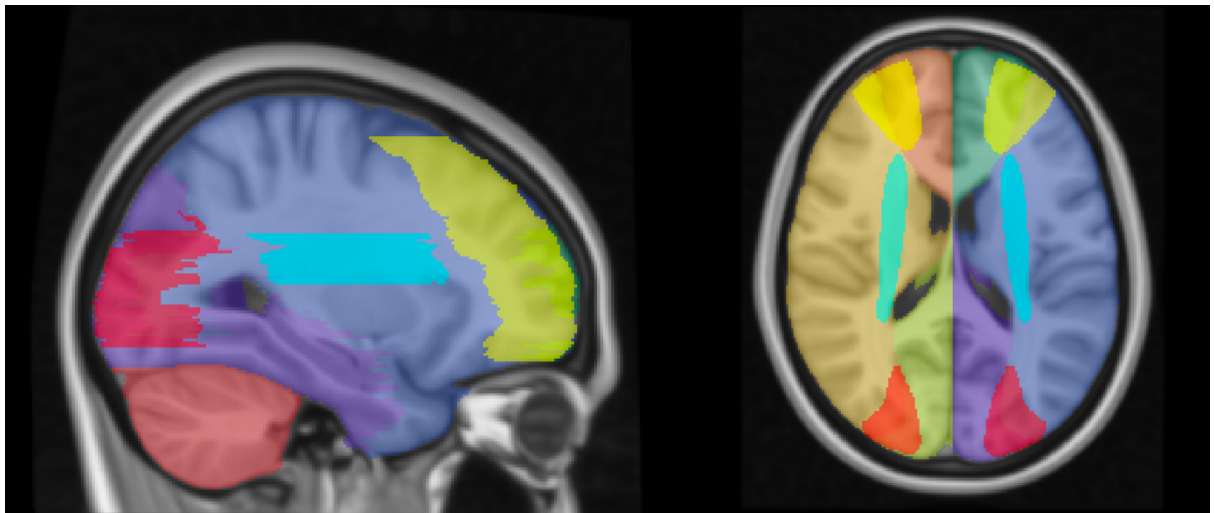


Рисунок 2 – Расположение зон водораздела и основных сосудистых бассейнов

## 2.4. Расчет толщины коры

Анализ характеристик серого вещества в больших полушариях был проведён с помощью расчета толщины коры. Визуальная (клиническая) оценка ограничена разрешающей способностью, близкой к  $1 \text{ мм}^3$  и эффектом частичного заполнения (partial volume effect) – стирающим наружную границу серого вещества между двумя прилегающими извилинами. Для решения задачи по расчету толщины коры был применен пакет Computational Anatomy Toolbox (CAT) [125] для SPM12 [111] MATLAB. Для определения толщины коры CAT использует МР изображения в T1 последовательности. Изображения ГМ классифицируются (сегментируются) на ликвор, серое и белое вещества. На следующем этапе, сегментированные изображения сглаживаются с Гауссовским ядром 12мм. Для каждого вокселя серого вещества определяется дистанция до наружной границы коры – карта расстояния белого вещества, а полученные значения проецируются на внутреннюю границу, создавая карту толщины коры. Оба значения затем используются для создания центральной поверхности (central surface), что позволяет проводить расчет толщины коры точнее, в том числе в глубине и на границе извилин с учетом эффекта частичного заполнения. Для анализа толщины коры были использованы атласы Human connectome project [126] и Desikan-Killiany [127].

## 2.5. Сегментация структур гиппокампального комплекса

Для сегментации структур медиальной части височных долей использовался подход, предложенный в Automatic Segmentation of Hippocampal Subfields (ASHS) для изображений в режиме T1 [128,129]. Преимущество подхода ASHS заключается в успешном разграничении структур гиппокампального комплекса и прилежащей твердой мозговой оболочки. С этой целью алгоритм интерполирует исходное изображение до  $0.5 \times 0.5 \times 1 \text{ мм}^3$  с получением изображения в высоком разрешении (super resolution image). Полученное изображение корегистрируется с шаблоном головного мозга атласа, идентифицируя структуры гиппокампального комплекса, включая энторинальную кору, поля Бродмана 35 и 36 (периринальная

кора), твердую мозговую оболочку, коллатеральную и височно-затылочные борозды.

## 2.6. Оценка перфузии головного мозга

Для исследования уровня перфузии головного мозга было использовано ПО Olea Sphere 3.0-SP23 с плагином для работы с ASL MPT. Изображения ASL были корегистрированы с анатомическими изображениями. ROI для извлечения данных перфузии были размещены в корковых областях в соответствии с ранее предложенным подходом [130]. Были выбраны симметричные области на двух последовательных срезах на уровне базальных ядер (Рисунок 3). Полученные значения перфузии были усреднены между полушариями и срезами.

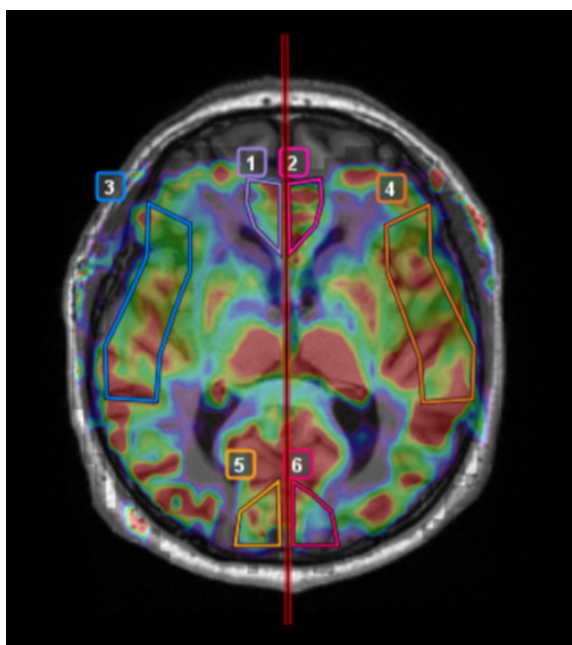


Рисунок 3 – Пример расположения зон ROI на изображении T1 с корегистрацией карты перфузии

## 2.7. Статистическая обработка

Анализ данных выполнен в R version 4.1.2 (2021-11-01) – "Bird Hippie" с использованием двусторонних тестов. Непрерывные и ранговые переменные представлены в виде медианы  $\tilde{x}$  и межквартильного интервала. Для непрерывных

переменных с нормальным распределением данные представлены с описательной целью в виде среднего  $\bar{X}$  со среднеквадратичным отклонением. Непрерывные переменные подвергались анализу с помощью непараметрических ранговых статистических тестов: теста Манна-Уитни для сравнения групп и теста Спирмена для оценки корреляций. Качественные переменные представлены в виде частоты и доли (процента) и сравнивались с помощью точного критерия Фишера. ROC (receiver operating characteristic curve) анализ применен для визуализации возможностей тех или иных методов верно классифицировать бинарную переменную. Эта же характеристика описана с помощью AUC (Area Under Curve) – площади под ROC. Значения  $P < 0.05$  считались достоверными.



### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

#### 3.1. Характеристики пациентов, включенных в исследование

В исследование был включен 181 человек в составе трех групп: группа А в составе 100 пациентов стационара, группа В – 31 амбулаторный пациент и контрольная группа С в составе 50 человек (Таблица 4).

Таблица 4 – Структура групп пациентов, включенных в исследование

	Группа А n = 100		Группа В n = 31	Контрольная группа С
Ведущий диагноз	Артериальная гипертензия n = 50	Фибрилляция предсердий n = 50	Фибрилляция предсердий n = 31	–
Доступность МРТ исследований			100%	100%

В составе группы А было 100 человек: 50 человек с изолированной артериальной гипертензией и 50 человек с ФП и сопутствующей артериальной гипертензией. Медианный возраст в группе А составил  $\tilde{x} = 77$  (73–80.25) лет. Наряду с артериальной гипертензией, одним из сердечно-сосудистых факторов риска был диабет – у 17 пациентов из 100. Шесть пациентов перенесли инфаркт миокарда. Таблица 5 содержит подробное описание пациентов группы А.

Таблица 5 – Демографическая и нозологическая характеристика пациентов группы А

	Пациенты с АГ n = 50	Пациенты с ФП+АГ n = 50	P-value
Возраст	76 (73 - 80)	78 (74 - 81)	0.11
Женщины	36 (72%)	36 (72%)	1.0
ИМТ	29 (24 - 32)	30 (27 - 33)	0.12
Артериальная гипертензия	50 (100%)	49 (98%)	1.0

Инфаркт миокарда			0.41
Да	4 (8%)	2 (4%)	
Нет данных	6 (12%)	0 (0%)	
Диабет			0.60
Да	9 (18%)	8 (16%)	
Нет данных	6 (12%)	0 (0%)	
Тип ФП			
Постоянная		10 (20%)	
Персистирующая		10 (20%)	
Пароксизмальная		30 (60%)	
Продолжительность ФП, лет		5 (2 – 10.75)	
Общий ХС			0.12
Среднее $\pm$ sd	5.01 $\pm$ 1.1	4.66 $\pm$ 1.21	
Missing	6 (12%)	3 (6%)	

Доля пациентов, достигших целевых чисел АД, среди пациентов с ФП+АГ была несколько выше – 50 % против 28 %,  $p = 0.061$ . Таблица 6 содержит информацию о классах используемых препаратов (один пациент мог принимать несколько классов препаратов).

Таблица 6 – Антигипертензивная терапия в группе А

	Пациенты с АГ n = 50	Пациенты с ФП+АГ n = 50	P-value
Достигнут контроль АД			0.061
Да	14 (28%)	25 (50%)	
Антигипертензивная терапия			0.52
Да	39 (78%)	43 (86%)	
Ингибиторы АПФ			0.67
Да	17 (34%)	21 (42%)	
Сартаны			0.50
Да	15 (30%)	13 (26%)	
Блокаторы Ca <sup>2+</sup> каналов			0.27
Да	12 (24%)	19 (38%)	
Диуретики			0.006
Да	12 (24%)	27 (54%)	
Препараты центрального действия ( $\alpha$ -адрено блокаторы)			0.47
Да	3 (6%)	1 (2%)	

Группа В включала пациентов с ведущим диагнозом ФП, при этом у 26 пациентов (84%) диагностирована АГ, а у 6 (9%) – сахарный диабет. Все пациенты

имели удовлетворительные результаты в тестах гемостаза, характерные для адекватной дозировки ПОАК.

Участники группы С не имели сердечно-сосудистых факторов риска и были моложе пациентов группы В. Участники этих групп имели высокий уровень образования  $\bar{x} = 16$ . В Таблица 7 представлены демографические и нозологические характеристики групп В и С.

Таблица 7 – Демографическая и нозологическая характеристика пациентов групп В и С

	<b>Группа В n = 31</b>	<b>Группа С n = 50</b>	<b>P-value</b>
Возраст	73 (68 - 78)	70 (66 - 75)	0.024
Женщины	18 (58%)	36 (72%)	0.22
Образование, лет	15 (14 - 18)	16 (13 - 18)	0.84
АГ	26 (84%)	0 (0%)	
Диабет	6 (9%)	0 (0%)	
ФП			
Пароксизмальная	22 (71%)	0 (0%)	
Постоянная	9 (29%)	0 (0%)	

### 3.2. Познательные функции в группе А

Среди пациентов с АГ у 36% не выявлялось когнитивных нарушений, УКР сосудистого генеза диагностирован у 52%, амнестического – у 12% обследованных. Сосудистый паттерн когнитивного расстройства был выявлен у 28% пациентов с ФП+АГ, это доля была достоверно ниже, нежели в группе сравнения, ОШ = 0.38 (0.15–0.92),  $p = 0.046$ . Группы не различались в отношении амнестического типа УКР. Когнитивные нарушения у двух пациентов были классифицированы как БКР. В Таблица 8 представлено распределение пациентов в подгруппы в зависимости от когнитивного статуса.

Таблица 8 – Распределение пациентов группы А в подгруппы в зависимости от когнитивного статуса

	Пациенты с АГ n = 50	Пациенты с ФП + АГ n = 50	P-value
Нет КР	18 (36%)	28 (56%)	0.046
УКР сосудистого типа	26 (52%)	14 (28%)	
УКР амнестического типа	6 (12%)	6 (12%)	0.34
БКР	0 (0%)	2 (4%)	0.49

Среди основных факторов риска когнитивного расстройства только принадлежность к группе «Фибрилляция предсердий» имела достоверную связь с классификацией в подгруппы «Нет когнитивного расстройства» и «УКР сосудистого типа», ОШ = 0.32 (0.12–0.85),  $p = 0.0252$  – множественная логистическая регрессия. Среди остальных предикторов анализировались возраст, достижение целевых значений АД и сахарный диабет (Рисунок 4).

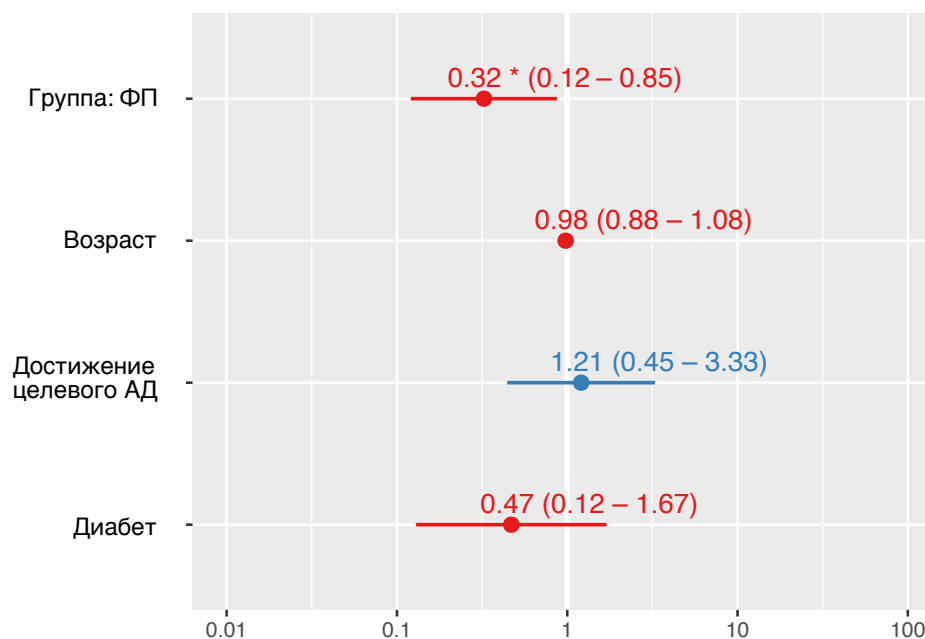


Рисунок 4 – Отношение шансов сосудистого УКР в группе А

Корреляции между продолжительностью ФП и производительностью в когнитивных тестах выявлено не было.

### 3.3. Познательные функции в группе В

В зависимости от наличия когнитивных нарушений группа В была разделена на две подгруппы. У шестнадцати пациентов было диагностировано УКР сосудистого типа, включая двух пациентов со смешанным паттерном когнитивных нарушений. Пациенты с УКР закономерно хуже справлялись с заданиями управляющего домена (тест символьно-цифрового кодирования и ТМТ В). Не было выявлено достоверной разницы в производительности в гиппокампальных функциях в тесте FCSRT-IR, однако метрика «Воспроизведение с подсказкой» достоверно была выше в группе пациентов с УКР. Нами не было зарегистрировано сопутствующего изменения ментальной сферы, поскольку уровень апатии по шкале Штаркштейна и уровень депрессии в гериатрической шкале не отличались в подгруппах в зависимости от наличия УКР. Кроме того, производительность в когнитивных тестах не коррелировала с метриками ментального статуса (MoCA тест и гериатрическая шкала депрессии  $r = 0.01$ ; MoCA тест и шкала апатии Штаркштейна  $r = 0.07$ ). В Таблица 9 представлена производительность в когнитивных тестах.

Таблица 9 – Результаты когнитивного тестирования в группе В в зависимости от наличия УКР

	Все пациенты n = 31	УКР n = 16	Без УКР n = 15	P-value
MoCA	25 (23 - 27)	23 (22 - 25)	27 (26 - 28)	< 0.0001
Чувствительность к подсказкам	95 (86 - 100)	96 (85 - 97)	92 (88 - 100)	0.56
Свободное воспроизведение	28 (24 - 30)	24 (21 - 28)	29 (28 - 32)	0.012
Воспроизведение с подсказкой	19 (16 - 22)	20 (18 - 23)	17 (14 - 19)	0.025
Литеральные ассоциации†	9 (8 - 12)	8 (6 - 10)	11 (8 - 12)	0.11
Тест вычеркивания цифр				0.29
0	12	5 (31%)	7 (47%)	
1	10	4 (25%)	6 (40%)	
2	6	4 (25%)	2 (13%)	
3	3	3 (19%)	0 (0%)	

Тест символьно-цифрового кодирования	34 (28 - 42)	29 (24 - 38)	36 (34 - 43)	0.034
Тест проведения пути, часть В	169 (125 - 200)	192 (146 - 220)	127 (125 - 176)	0.048
Шкала Штаркштейна	12 (10 - 16)	14 (9 - 16)	12 (10 - 14)	0.87
Гериатрическая шкала депрессии	3 (2 - 6)	4 (2 - 6)	3 (2 - 5)	0.73
† Задание МоСА теста				

### 3.4. Состояние белого вещества головного мозга в группе В

#### 3.4.1. Визуальный анализ МРТ в соответствии со шкалами Фазекас и Шелтенс

Данные клинической оценки МРТ свидетельствовали об умеренном количестве очагов ГИБВ в группе В. Так, большинство пациентов (n = 22, 71%) имели 0 – 1 балла по шкале Фазекас в глубоком белом веществе. По данным шкалы Шелтенс, основное количество очагов было одиночным, и оценивалось в 1 балл в каждой анатомической зоне, а у 45% пациентов суммарная оценка по этой шкале составила 0 баллов. Таблица 10 подробно иллюстрирует распределение баллов по визуальным шкалам оценки МРТ в подгруппах в зависимости от наличия УКР.

Таблица 10 – Распределение баллов по визуальным шкалам оценки МРТ в подгруппах в зависимости от наличия УКР

	Все пациенты n = 31	УКР n = 16	Без УКР n = 15	P-value
Шкала Фазекас				
Глубокое белое вещество				1.00
0	3	2 (12%)	1 (7%)	
1	19	9 (56%)	10 (67%)	
2	6	3 (19%)	3 (20%)	
3	3	2 (12%)	1 (7%)	
Перивентрикулярные отделы				0.77
0	1	0 (0%)	1 (7%)	
1	19	11 (69%)	8 (53%)	
2	9	4 (25%)	5 (33%)	
3	2	1 (6%)	1 (7%)	

Шкала Шелтенс				
Лобные отделы				0.65
0 - 2	26	14 (88%)	12 (80%)	
3 - 5	5	2 (12%)	3 (20%)	
Теменно-затылочные отделы				1.0
0 - 2	24	12 (75%)	12 (80%)	
3 - 6	7	4 (25%)	3 (20%)	
Височные отделы				1.0
0	26	13 (81%)	13 (87%)	
0 - 2	5	3 (19%)	2 (13%)	
Подкорковые отделы				0.65
0	26	14 (88%)	12 (80%)	
0 - 2	5	2 (12%)	3 (20%)	
Субтенториальные отделы				1.0
0	29	15 (94%)	14 (93%)	
1	2	1 (6%)	1 (7%)	
Общий балл				0.88
0	14	8 (50%)	6 (40%)	
1 - 7	13	6 (38%)	7 (47%)	
8 - 14	4	2 (12%)	2 (13%)	

### 3.4.2. Результаты волюметрического анализа ГИБВ в группе В

Медианное значение объема ГИБВ в группе В составило  $\tilde{x} = 4.68 \text{ см}^3$  (1.68–12.25)[131]. Рисунок 5 иллюстрирует пример сегментации очагов ГИБВ, ГИБВ выделены в желто-оранжевой схеме, отражающей карту вероятности. Желтые воксели с большей вероятностью относятся к ГИБВ, чем оранжевые.

. Таблица 11 описывает объем и долю ГИБВ в подгруппах в зависимости от наличия УКР.

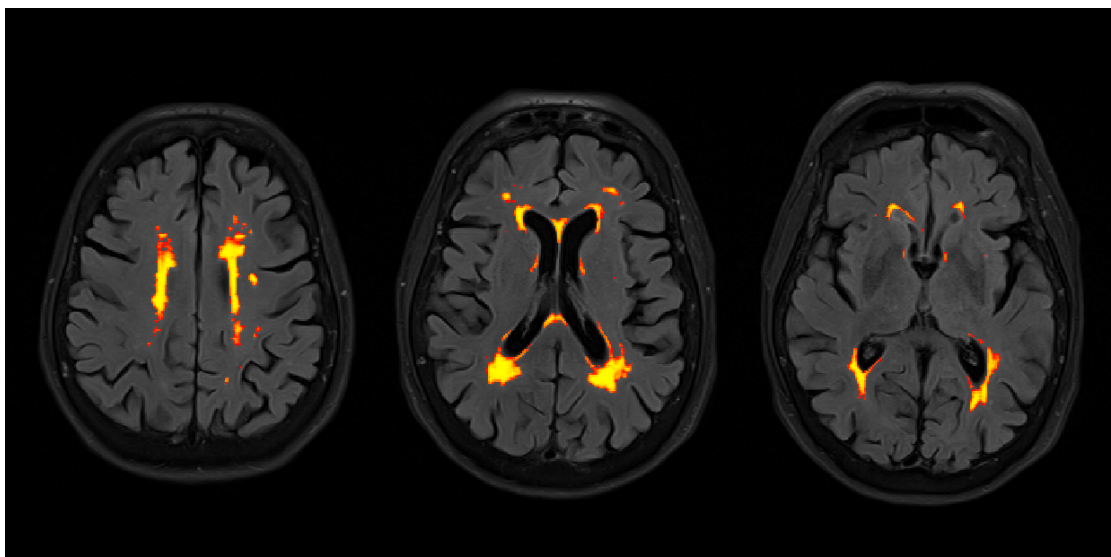


Рисунок 5 – Пример сегментации очагов ГИБВ у пациента 83 лет, Фазекас 2 + 2

Таблица 11 – Объем очагов ГИБВ в подгруппах в зависимости от наличия УКР

	<b>Все пациенты n = 31</b>	<b>УКР n = 16</b>	<b>Без УКР n = 15</b>	<b>P-value</b>
Объем ГИБВ, см <sup>3</sup>				0.95
Median (IQR)	4.68 (1.68 - 12.25)	6.55 (1.53 - 11.81)	4.39 (1.87 - 10.6)	
Доля ГИБВ, %				0.89
Median (IQR)	0.32 (0.13 – 0.81)	0.45 (0.11 – 0.82)	0.28 (0.14 – 0.7)	

Данные воллюметрического анализа ГИБВ согласовывались с клинической интерпретацией изображений по шкале Фазекас. Так, в пуассоновской регрессии зависимость суммарного балла от доли ГИБВ принимала вид  $\log(y) = 1.91 + 1.63 \times (\text{Доля ГИБВ})$ ,  $p = 0.0005$ .

Значение доли ГИБВ объяснялось баллом по шкале Шелтенс, что отчасти может описывать анатомическое распределение очагов: (adjusted  $R^2$  0.77,  $p < 0.001$ ,  $y = 0.174 + 0.193 \times (\text{Балл в лобных отделах}) + 0.175 \times (\text{Балл в теменно-затылочных отделах})$ ).



### 3.4.3. Диффузионно-тензорные изображения в группе В

Исследование ДТИ методом TBSS не выявило достоверных различий в значениях FA, RD, MD, AD среди пациентов с УКР и нормальными когнитивными функциями.

### 3.5. Анализ толщины коры в группе В

Сравнение пациентов в зависимости от наличия УКР выявило множество кортикальных кластеров, отличающихся в толщине коры. Возраст был использован как ковариата. Таблица 12 описывает значения толщины коры в основных подгруппах пациентов. Рисунок 6 иллюстрирует кластеры, толщина которых была больше среди пациентов без УКР.

Таблица 12 – Значения толщины коры в ключевых структурах, усредненные между полушариями

	<b>Все пациенты n = 31</b>	<b>УКР n = 16</b>	<b>Без УКР n = 15</b>	<b>P-value</b>
Префронтальный комплекс	2.51 ( $\pm 0.09$ )	2.48 ( $\pm 0.11$ )	2.53 ( $\pm 0.07$ )	0.18
Затылочная доля	1.99 ( $\pm 0.12$ )	1.95 ( $\pm 0.13$ )	2.03 ( $\pm 0.09$ )	0.060
Прецентральные извилины	2.33 ( $\pm 0.20$ )	2.26 ( $\pm 0.22$ )	2.40 ( $\pm 0.14$ )	0.066
Парагиппокампальная кора	2.57 ( $\pm 0.18$ )	2.57 ( $\pm 0.21$ )	2.56 ( $\pm 0.14$ )	0.77
Энторинальная кора	3.16 ( $\pm 0.33$ )	3.06 ( $\pm 0.36$ )	3.26 ( $\pm 0.26$ )	0.15

В таблице представлены средние значения  $\pm$  среднеквадратичное отклонение

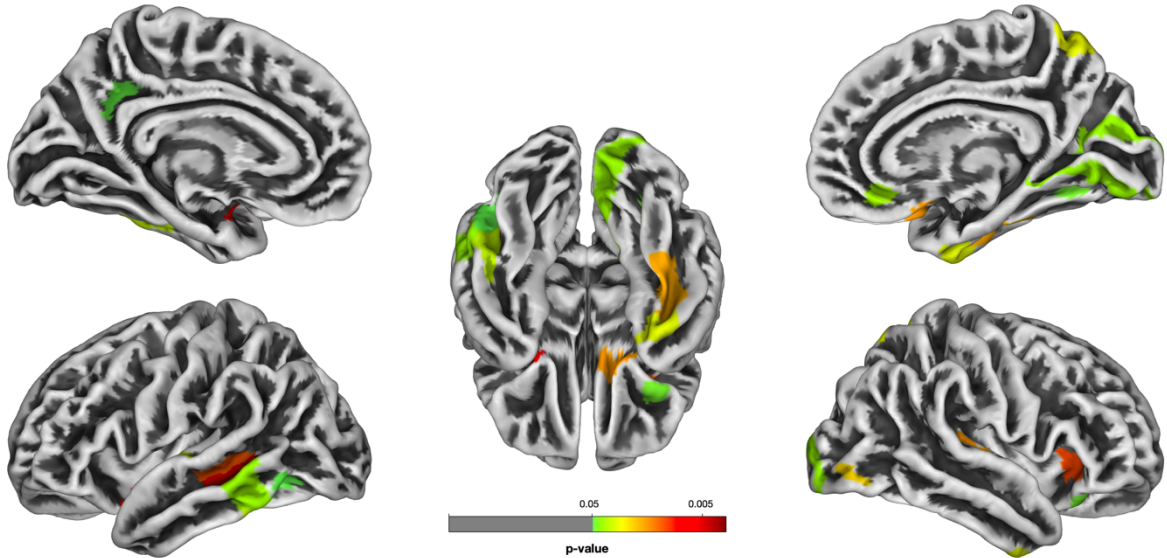


Рисунок 6 – Кортиковые кластеры с большей толщиной коры у пациентов без УКР

Однако, внесение поправки на множественное сравнение нивелировало первично достоверные результаты.

Так же не было выявлено корреляции между толщиной коры и долей ГИБВ.

### 3.6. Характеристика МР данных в зависимости от типа ФП

#### 3.6.1. Результаты анализа ASL перфузии головного мозга в группе В

Среднее значение перфузии головного мозга составило  $21.59 \pm 4.38$  мл/100г вещества мозга/мин. Перфузия лобных отделов у пациентов с постоянной ФП была ниже, чем у пациентов с пароксизмальной ФП,  $15.23 \pm 4.97$  против  $18.56 \pm 7.02$  мл/100г вещества мозга/мин,  $p = 0.045$ .

Таблица 13 описывает значения перфузии в основных анатомических областях.

Таблица 13 – Перфузия основных анатомических областей у пациентов группы В

	Все пациенты n = 30	Пароксизмальная ФП n = 21	Постоянная ФП n = 9	P-value
--	------------------------	------------------------------	------------------------	---------

Головной мозг, среднее значение	21.59 ( $\pm 4.38$ )	21.88 ( $\pm 4.18$ )	20.91 ( $\pm 5.02$ )	0.48
Лобные доли	18.56 ( $\pm 7.02$ )	19.99 ( $\pm 7.38$ )	15.23 ( $\pm 4.97$ )	0.045
Теменно-височные области	24.14 ( $\pm 6.24$ )	24.49 ( $\pm 6.80$ )	23.33 ( $\pm 4.92$ )	0.69
Затылочные области	21.74 ( $\pm 9.00$ )	21.16 ( $\pm 7.78$ )	23.08 ( $\pm 11.81$ )	0.79

Данные представлены в виде среднего  $\pm$  среднее квадратичное отклонение. Значения перфузии усреднены между полушариями. Размерность данных мл/100г вещества мозга/мин.

Уровень перфузии головного мозга не коррелировал с МР маркерами БМС или когнитивными функциями (Среднее значение перфузии и фракция ГИБВ  $r = 0.01$ ; Среднее значение перфузии и МоСА тест  $r = 0.04$ ).

### 3.6.2. Анализ состояния белого вещества в зависимости от типа ФП в группе В

Не было зарегистрировано различий в доле ГИБВ среди пациентов с постоянной или пароксизмальной ФП. Однако, при анализе диффузионно-тензорного режима МРТ методом TBSS, пациенты с пароксизмальной формой ФП имели более высокие значения фракционной анизотропии в дорзальных участках мозолистого тела. Рисунок 7 иллюстрирует воксели с более высокими значениями ФА среди пациентов с пароксизмальной ФП, скелет белого вещества изображен в зеленой схеме, участок мозолистого тела, где значения ФА были выше, изображен в красной схеме, красным обозначены воксели только с  $p < 0.05$ .

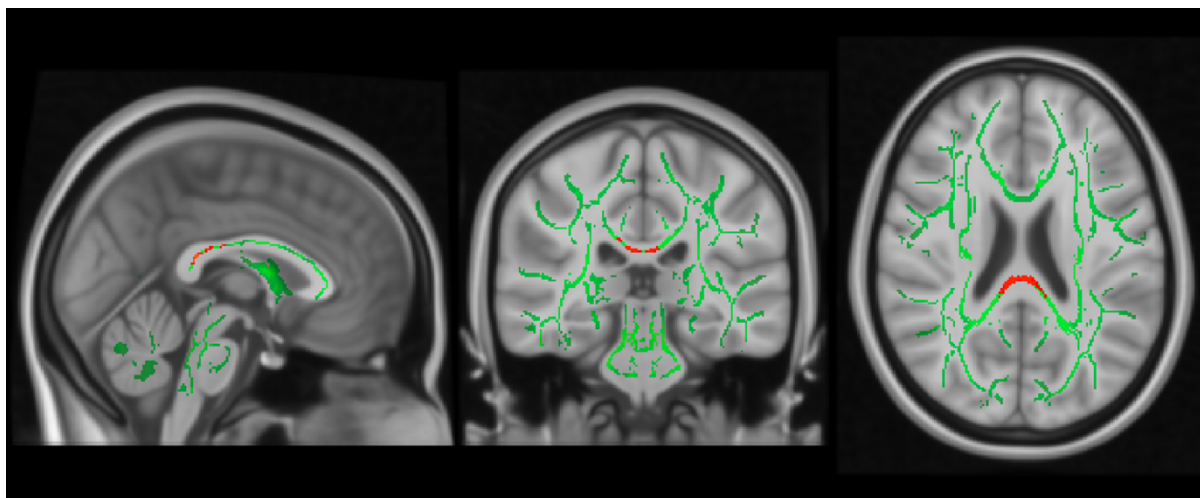


Рисунок 7 – Отделы мозолистого тела с высокой фракционной анизотропией у пациентов с пароксизмальной ФП.

Дополнительно были изучены характеристики диффузии в зонах водораздела. Средняя диффузивность в зоне водораздела задней и средней мозговых артерий левого полушария была достоверно выше среди пациентов с постоянной ФП,  $p = 0.039$ . В этой же области была зарегистрирована погранично сниженная фракционная анизотропия,  $p = 0.056$ . Таблица 14 описывает медианные значения диффузионно-тензорных маркеров.

Таблица 14 – Диффузионно-тензорные характеристики в подгруппах пациентов с постоянной и пароксизмальной формой ФП

Зона водораздела	ДТИ маркер	Постоянная ФП n = 9	Пароксизмальная ФП n = 21	p-value
АСА-МСА слева	FA	0.405	0.402	0.48
	MD	0.000797	0.000791	0.68
	AD	0.00116	0.001152	0.82
	RD	0.00062	0.000609	0.54
АСА-МСА справа	FA	0.387	0.404	0.28
	MD	0.000806	0.000789	0.48
	AD	0.00117	1146	0.82
	RD	0.000624	0.000623	0.96
РСА-МСА слева	FA	0.424	0.444	0.056
	MD	0.00085	0.0008	0.039
	AD	0.001262	0.001236	0.2
	RD	0.000592	0.000601	0.72
РСА-МСА справа	FA	0.396	0.422	0.13
	MD	0.000828	0.000803	0.3
	AD	0.001206	0.001218	0.5
	RD	0.000613	0.000604	0.56
Внутренняя зона слева	FA	0.528	0.537	0.59
	MD	0.000767	0.000743	0.18
	AD	0.00127	0.001246	0.22
	RD	0.0005	0.000503	1
Внутренняя зона справа	FA	0.544	0.55	0.48
	MD	0.000758	0.000716	0.26
	AD	0.001238	0.001215	0.085
	RD	0.000476	0.000479	1

### 3.7. Корреляция между нейропсихологическими тестами и МР-маркерами болезни мелких сосудов

#### 3.7.1. Корреляция между долей ГИБВ и когнитивным тестами

Результаты когнитивного тестирования в тестах управляющего домена коррелировали с умеренной силой связи с долей ГИБВ: ТМТ А  $r = 0.43$ ,  $p = 0.016$ ; ТМТ В  $r = 0.36$ ,  $p = 0.045$ ; тест символьно-цифрового кодирования  $r = -0.41$ ,  $p = 0.023$ ; тест вычеркивания цифр  $r = -0.54$ ,  $p = 0.016$ ; (Рисунок 8).

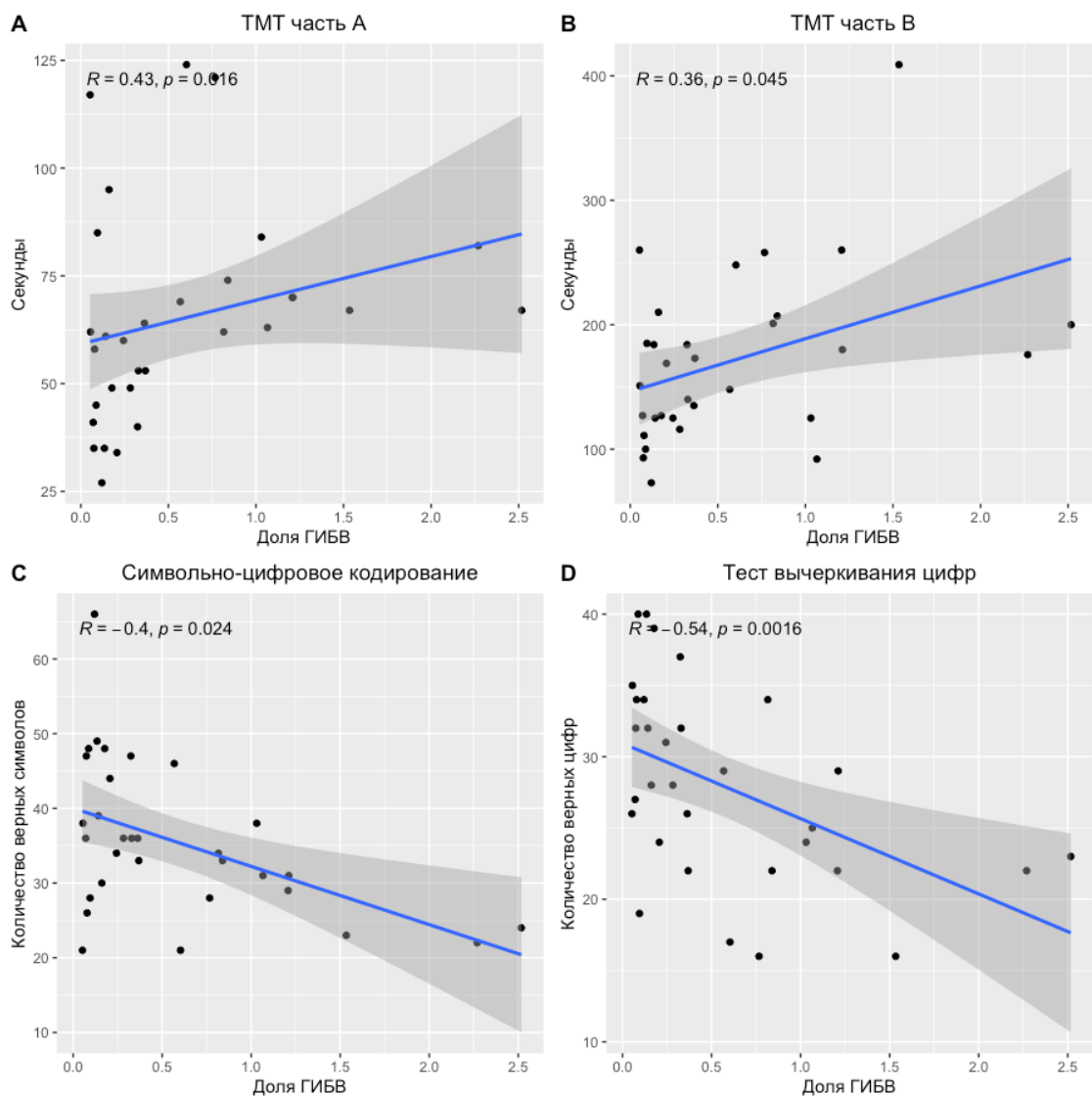


Рисунок 8 – Корреляция между долей ГИБВ и когнитивным тестами

Среди тестов управляющего домена, наибольшей силой связи с метриками ДТИ обладал тест вычеркивания цифр. Рисунок 9 иллюстрирует корреляции между

фракционной анизотропией и результатами теста вычеркивания цифр (А) Лобные щипцы, (В) Затылочные щипцы, (С) Верхний продольный пучок (SLF), (D) Нижний продольный пучок (ILF).

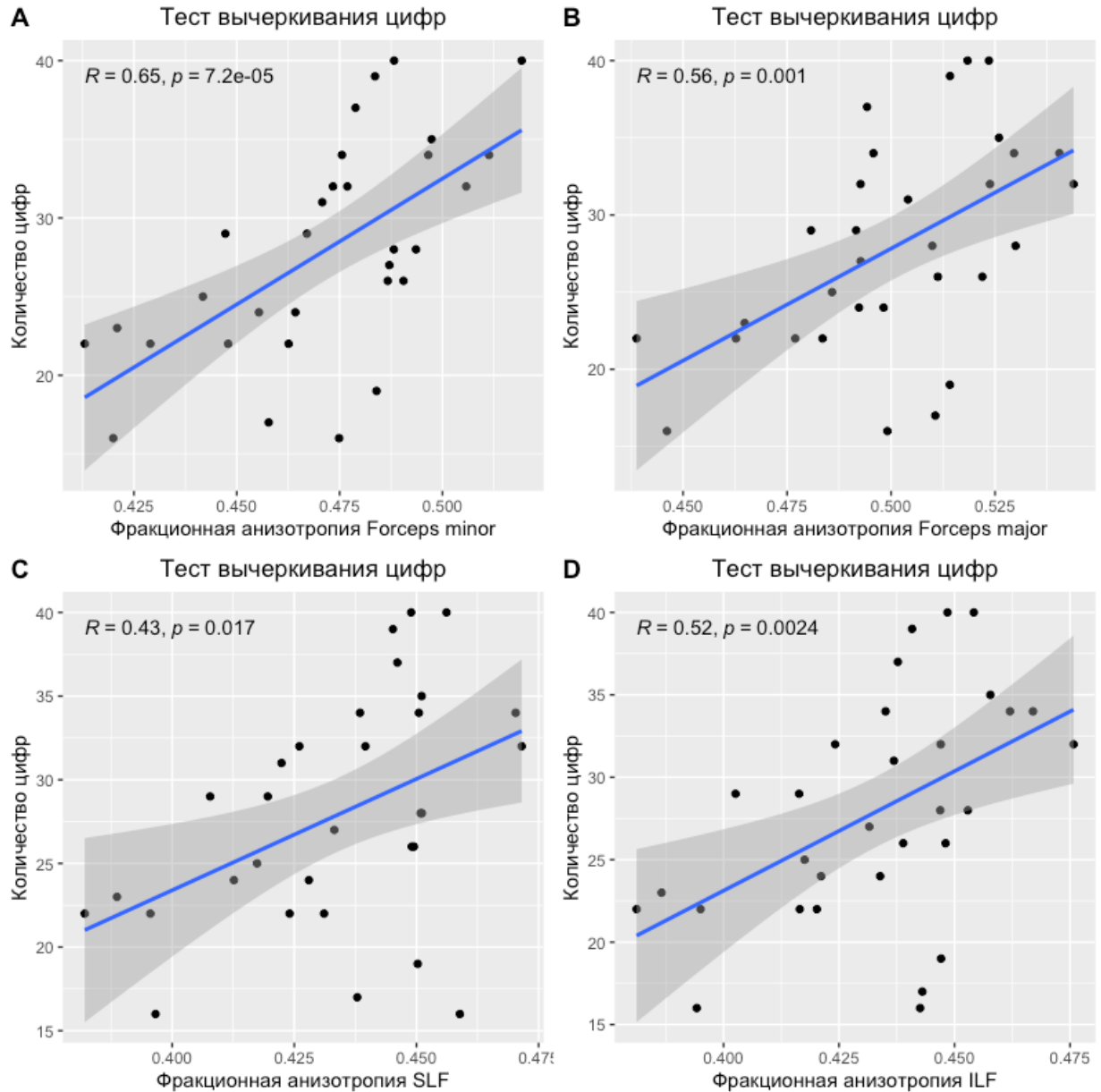


Рисунок 9 – Корреляция между фракционной анизотропией в ключевых пучках белого вещества и тестом на вычеркивание цифр

### 3.7.2. Корреляция между нейропсихологическими тестами и МР-маркерами серого вещества

Среди результатов когнитивного тестирования, производительность в тесте ТМТ В коррелировала с толщиной коры в ростральной части средней лобной

извилины левого полушария,  $r = -0.53$ ,  $p = 0.02$  и верхней височной извилины правого полушария,  $r = -0.55$ ,  $p = 0.001$  (Рисунок 10).

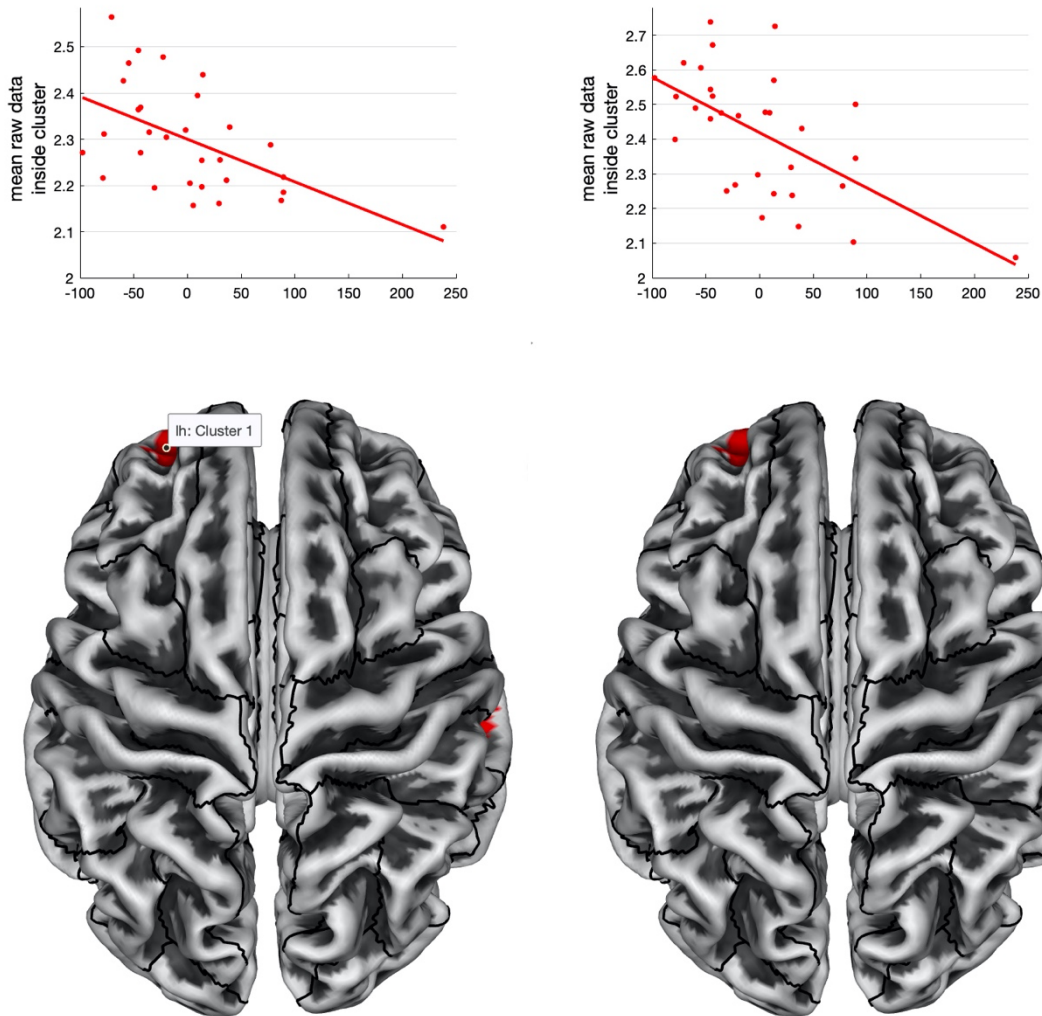


Рисунок 10 – Корреляция между корковыми кластерами и результатами теста TMT B

Толщина коры в кластере медиальной орбитофронтальной извилины правого полушария была ассоциирована с чувствительностью к подсказкам теста FCSRT-IR,  $r = 0.42$ ,  $p = 0.003$  (Рисунок 11).

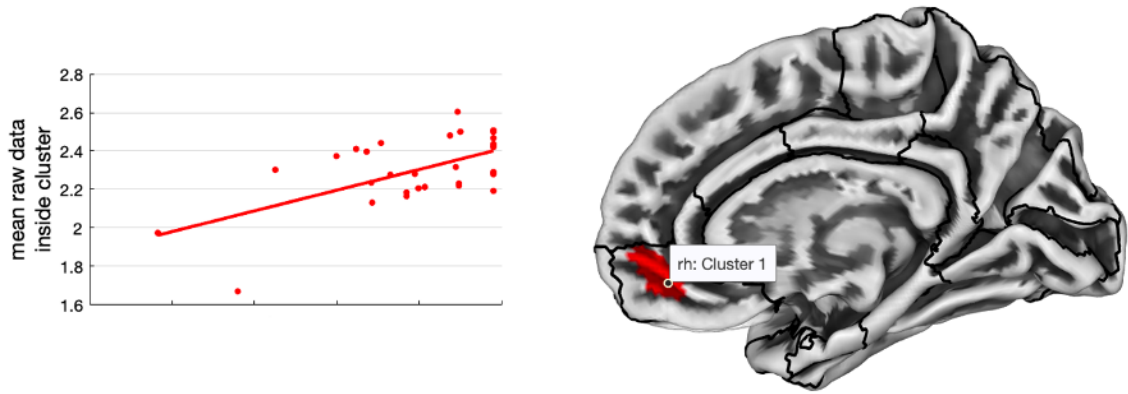


Рисунок 11 – Корреляция между корковыми кластерами и чувствительностью к подсказкам

### 3.7.3. Корреляция между нейропсихологическими тестами и МР-маркерами гиппокампального комплекса

Доля гиппокампов (билатерально) во внутричерепном объеме составила  $\bar{x} = 0.47$  (0.44 – 0.5). Разницы в объемах гиппокампов и структур гиппокампального комплекса в подгруппах в зависимости от наличия УКР не было выявлено (Таблица 15). Рисунок 12 отображает пример сегментации гиппокампального комплекса в режиме T1.

Таблица 15 – Доля структур гиппокампального комплекса от внутричерепного объема в подгруппах в зависимости от наличия УКР

	Все пациенты n = 31	УКР n = 16	Без УКР n = 15	P-value
Гиппокампы	0.47 (0.44 - 0.50)	0.46 (0.44 - 0.48)	0.47 (0.44 - 0.51)	0.47
Передние отделы гиппокампа	0.24 (0.22 - 0.27)	0.23 (0.22 - 0.25)	0.25 (0.23 - 0.27)	0.28
Задние отделы гиппокампов	0.22 (0.21 - 0.24)	0.22 (0.21 - 0.23)	0.22 (0.21 - 0.24)	0.89
Энторинальная кора	0.08 (0.07 - 0.09)	0.08 (0.07 - 0.08)	0.09 (0.07 - 0.09)	0.22



Парагиппокам- пальная кора	0.13 (0.12 - 0.14)	0.13 (0.12 - 0.14)	0.12 (0.11 - 0.14)	0.68
-------------------------------	-----------------------	-----------------------	--------------------	------

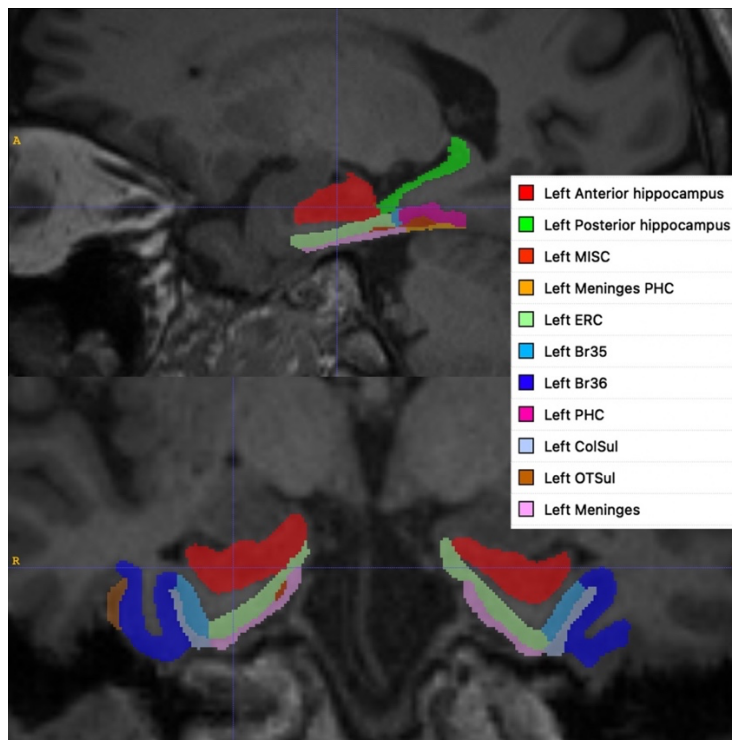


Рисунок 12 – Пример сегментации гиппокампального комплекса

Фракционная анизотропия в ключевых холинергических структурах (гиппокампальном комплексе, А) и трактах (Наружной капсуле, В; Поясной извилине, С) коррелировала с долей гиппокампов во внутричерепном объеме ( Рисунок 13).

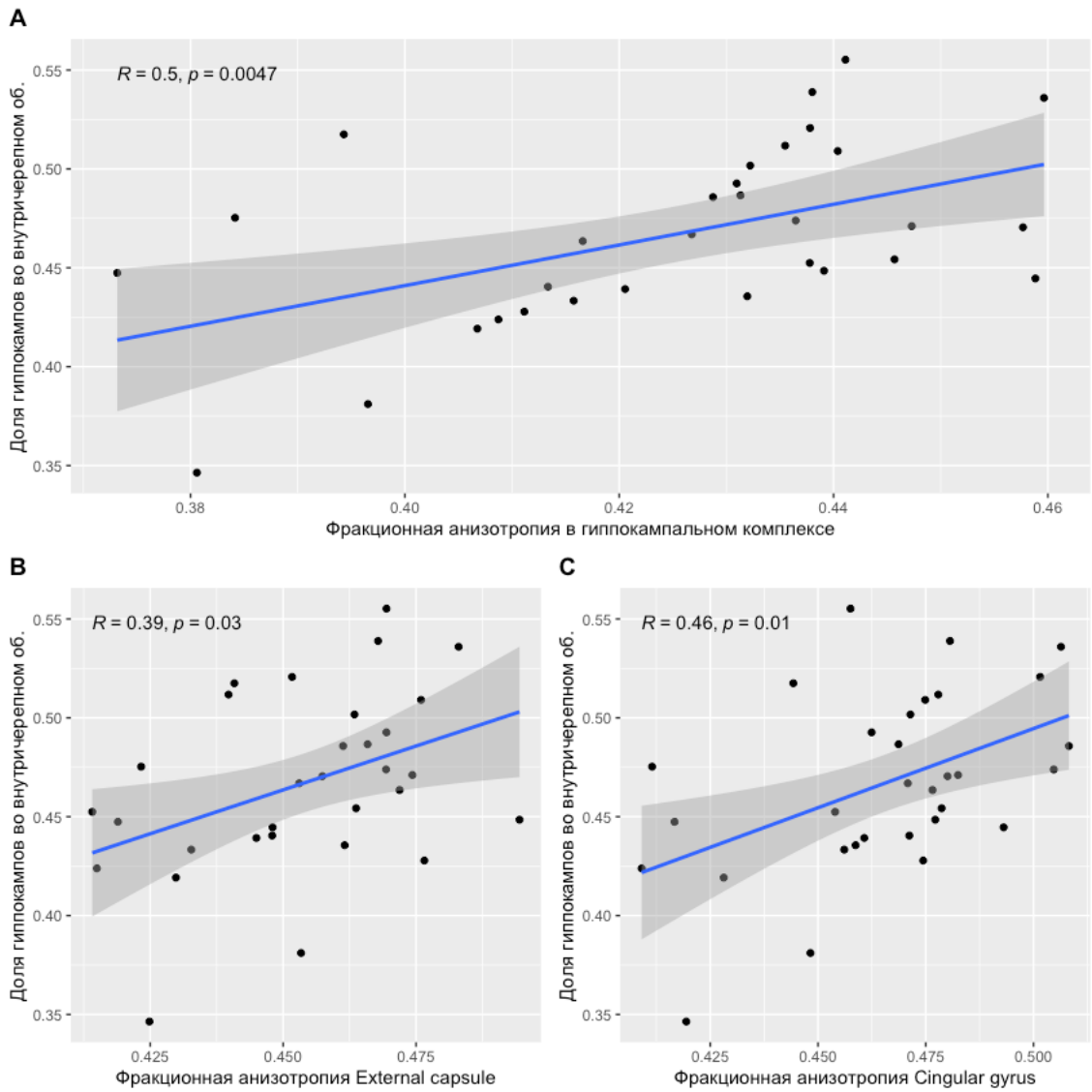


Рисунок 13 – Корреляция между фракционной анизотропией холинергических структур и долей гиппокампального комплекса во внутричерепном объеме

Производительность в тесте FCSRT-IR не коррелировала с объемными характеристиками гиппокампов,  $p = 0.45$ . Однако тесты на производительность в управляющем домене имели среднюю и высокую силу связи с этой метрикой (Рисунок 14).

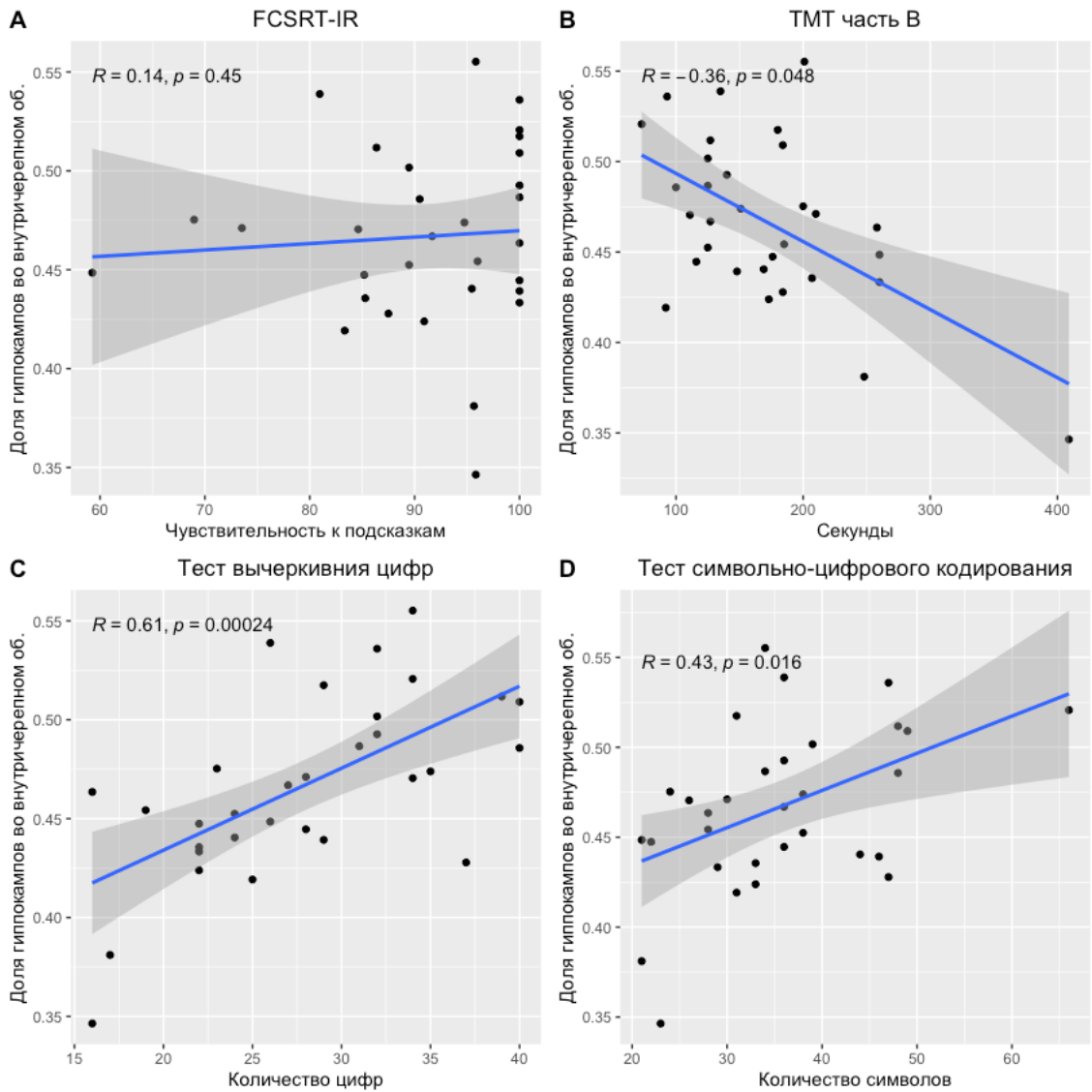


Рисунок 14 – Корреляция между тестами на гиппокампальные и управляющие функции и долей гиппокампов во внутричерепном объеме

Точность МР маркеров в диагностике УКР не превышала 70% для показателя толщины коры в затылочных долях, а для доли ГИБВ и гиппокампов была 55% и 57.9%, соответственно. Точность же когнитивных тестов была несколько выше, в интервале 71%–76.7% для тестов управляющего домена и гиппокампальных функций (Рисунок 15).

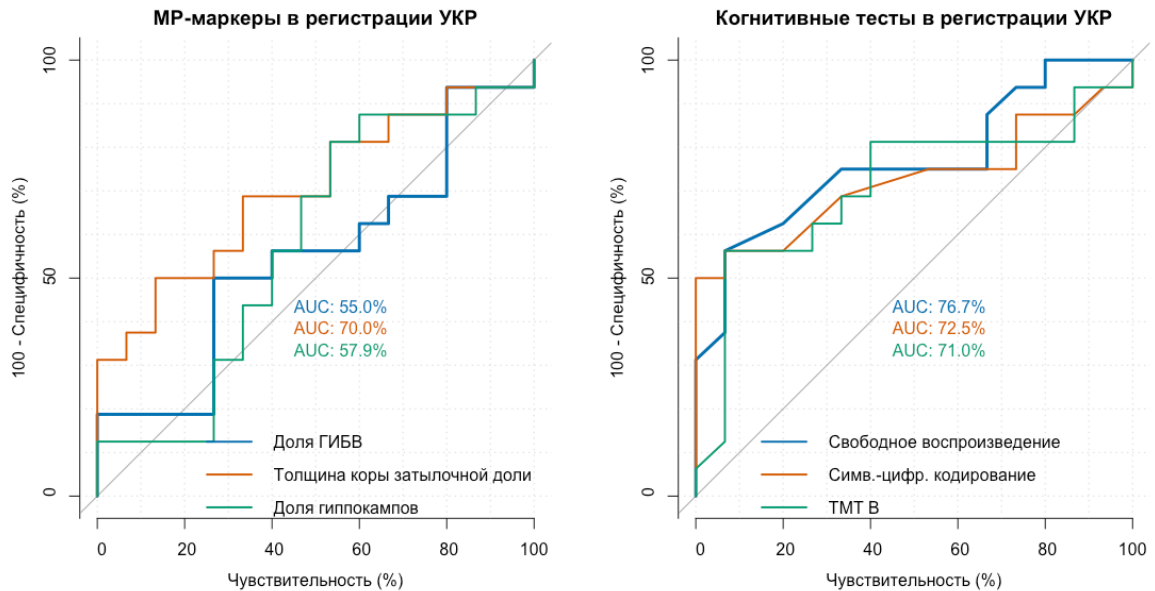


Рисунок 15 – ROC анализ MR-маркеров и когнитивных тестов в диагностике УКР

### 3.8. Сравнение маркеров БМС в группах В и С

В группах В и С существовала зависимость доли ГИБВ от возраста, (Рисунок 16). Поскольку разница в возрасте в этих группах была достоверной, с тенденцией к более низкому возрасту в группе С, сравнение групп по нагрузке ГИБВ было выполнено с учетом возраста. В логистической модели взаимодействие двух независимых переменных – доли ГИБВ и возраста имело достоверную связь с зависимой переменной «отношение к группе В», ОШ = 1.017 (1.0037–1.0351),  $p = 0.026$ .

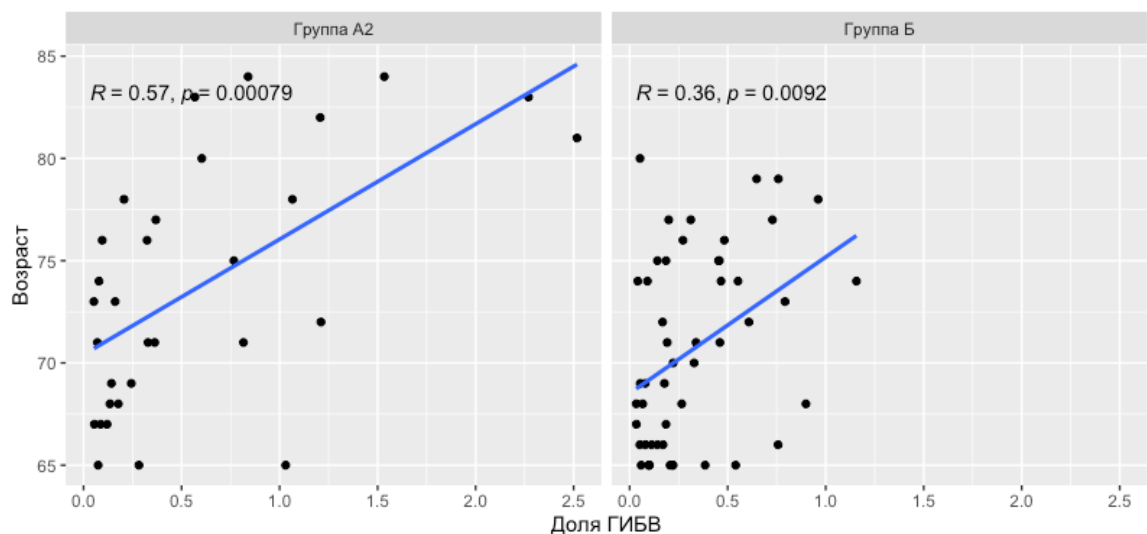


Рисунок 16 – Зависимость между долей ГИБВ и возрастом в группах В и С

Анализ толщины коры с учетом возраста не выявил достоверных отличий между группами В и С. При анализе зависимости толщины коры от доли ГИБВ с учетом возраста в укрупненной группе В + С, была установлена отрицательная связь с двумя кластерами: средней лобной извилиной слева ( $p = 0.00117$ ) и супрамаргинальной извилины справа (0.00192). Оба взаимодействия нивелировались после внесения поправки на множественное сравнение.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Существующие данные свидетельствуют об ассоциации и связи ФП с когнитивным нарушением и деменцией, часто не зависимо от перенесенного инсульта. Проведенные исследования были выполнены в популяционных когортах, а методы мета-анализов позволили оценивать уровень риска без вклада коморбидностей. Несмотря на то, что в нашем исследовании артериальная гипертензия была сопутствующей патологией среди пациентов с ФП, частота УКР среди этих пациентов в сравнение с пациентами, госпитализированными по поводу артериальной гипертензии, была ниже. Эта находка может отчасти отражать структуру популяции госпитализированных пациентов: участники с ФП могут находиться в стационаре, в том числе, по поводу плановых манипуляций, например, радиочастотной абляции. В то время как основная причина госпитализации для пациента с изолированной АГ это неадекватный контроль чисел АД и не достижение их целевых значений. Помимо прочего, дополнительным вмешивающимся фактором в это наблюдение может быть ментальный фон у пациентов с ФП. В ряде исследований было показано, что пациенты с ФП имеют высокий фоновый уровень тревоги [132,133], что может оправдывать более частые визиты в медицинские учреждения.

Уникальные для ФП механизмы БМС в виде немых инсультов, гипоперфузии и изменения реологии крови получили недостаточное освещение в прошлых исследованиях с применением нейровизуализации. В одном из исследований пациентов с ФП, поступавших в госпиталь по поводу эмболического ОНМК было подчеркнута лобное преобладание очагов ГИБВ [20]. Наши данные, полученные у пациентов без инсульта, не подтверждают гипотезу об уникальных характеристиках нейровизуализационных маркеров БМС. Так, основной объем ГИБВ был локализован в равной степени в лобных и теменно-затылочных отделах. Мы так же не выявили зависимости толщины коры от доли ГИБВ, что ранее было установлено в аналогичных исследованиях [134]. Отчасти это может

свидетельствовать о более ранних этапах БМС без вторичной нейродегенерации коры в текущей выборке. Однако наши данные подтверждают преимущественное изменение управляющих функций в результате БМС, что по всей видимости связано с разобщением нейрональных сетей.

Данные об отрицательном влиянии гипоперфузии на когнитивные функции поступали из исследований с разным методологическим качеством и на основе различных моделей заболеваний. В нашей работе продемонстрировано снижение перфузии в лобных отделах головного мозга у пациентов с постоянной формой ФП. Одним из ограничений этих данных может служить протокол ASL MPT, который не включал множественное время регистрации меченного спина. Несмотря на прошлые данные о гипоперфузии на фоне ФП [13] и более ранние свидетельства о большей степени атрофии при постоянной ФП [19], мы не зарегистрировали различий в маркерах БМС среди пациентов с постоянной и пароксизмальной формой ФП. Отчасти это может определяться малым размером выборки. Но, с учетом применения чувствительных методов нейровизуализации и последующего анализа МР данных, это так же может быть связано с низким размером эффекта наблюдаемого феномена снижения перфузии. Мы так же зарегистрировали более высокий уровень фракционной анизотропии в валике мозолистого тела среди пациентов с пароксизмальной ФП, однако размер этого участка не представляет клинического интереса.

Изучение механизмов и закономерностей БМС в перспективе должно служить основой для проведения клинических исследований. В работе Lawrence et al. [135] был проведен анализ динамики изменения когнитивных функций у пациентов с верифицированной БМС в течение трех лет. Авторы работы приходят к выводу, что изменения в управляющем домене отражают динамику изменения когнитивных функций с наибольшим размером эффекта. На основании этих наблюдений так же проведен расчет выборки для потенциального клинического исследования. Так, в исследовании с первичной конечной точкой с оценкой управляющих функций для демонстрации клинического эффекта размером 30% на протяжении трех лет с мощностью 0.8 необходима когорта из 4384 участников. Это

наблюдение подчеркивает необходимость определения суррогатных маркеров БМС, в том числе на основе МРТ. В нашей работе описывается как роль «классических» маркеров в виде доли ГИБВ, так и взаимодействие между метриками ДТИ и характеристиками гиппокампального комплекса. Так, наши данные свидетельствуют о связи между интегративностью белого вещества и объемными характеристиками гиппокампального комплекса, что соответствует прошлым сообщениям [136].

Среди исследований превалентной ФП в популяции с применением методов нейровизуализации особый интерес представляет исследование ARIC [21], изучившее состояние белого вещества методами ДТИ. В этом исследовании не было получено сведений о связи ФП со степенью повреждения белого вещества. Данные нашей работы согласуются с общим выводом исследования ARIC, т.к. нами не было получено разницы в доле ГИБВ между пациентами с ФП и здоровым популяционным контролем участников исследования OASIS3.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сосудистое когнитивное расстройство и цереброваскулярная болезнь являются остроактуальными проблемами и сопряжены с определенными сложностями теоретического характера. А именно, является ли ФП вне перенесенного инсульта самостоятельным фактором риска как когнитивного снижения, так и болезни мелких сосудов. Существующие исследования, в зависимости от первичных конечных точек и исследуемой популяции, отвечают на этот вопрос по-разному. В попытке изучить превалентность и сравнить частоту УКР среди госпитализированных пациентов, нами был проведен анализ людей с ФП и артериальной гипертензией. Эти данные свидетельствуют о том, что в популяции пациентов специализированного стационара риск наличия УКР выше у пациентов с изолированной артериальной гипертензией. В дополнение к этому, нами в первые в России был проведен анализ пациентов с ФП и минимальной сопутствующей морбидностью. В этой выборке был изучен вклад сниженной перфузии головного мозга как на маркеры БМС, так и на когнитивные функции с применением методов компьютерного анализа данных МРТ, ранее не применявшихся отечественными авторами. Эти данные свидетельствуют о крайне низком размере эффекта, который постоянная форма ФП и сопряженная с ней гипоперфузия оказывают на состояние вещества головного мозга.

Кроме того, мы оценили взаимоотношения между когнитивными функциями и МР-маркерами БМС. Несмотря на то, что МР данные не имеют дополнительной ценности в диагностике УКР, нами были продемонстрированы маркеры, потенциально обуславливающие связь между сосудистыми и нейродегенеративными механизмами когнитивного расстройства. Так, повреждения белого вещества в холинергических трактах были ассоциированы с объемными характеристиками гиппокампальных комплексов.

В заключении, были проведены сравнения МР-маркеров БМС между пациентами с ФП и здоровыми участниками исследования OASIS 3. Мы не

получили достоверных различий как в объемных характеристиках очагов ГИБВ, так и толщине коры.

Полученные в ходе исследования данные характеризуют пациентов с ФП, наблюдаемых в специализированном стационаре. В то время как дизайн исследования не позволяет строить причинно-следственные связи о наблюдаемых феноменах и зависимостях, наши данные косвенно свидетельствуют о размере клинического эффекта. Результаты наших наблюдений могут быть использованы для планирования проспективных исследований этой группы пациентов с применением методов компьютерной обработки МР-данных.

## ВЫВОДЫ

1. Среди госпитализированных пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и артериальной гипертензией (АГ) была зарегистрирована более низкая частота развития умеренного когнитивного расстройства (УКР), чем у пациентов с изолированной АГ, ОШ = 0.32 (0.12 – 0.85).
2. Особенности когнитивных функций в зависимости от типа ФП, как в отношении частоты УКР, так и производительности в отдельных когнитивных тестах не выявлено. У пациентов с постоянной формой ФП выявлено снижение перфузии в лобных отделах головного мозга. У пациентов с пароксизмальной формой ФП зарегистрирован более высокий уровень фракционной анизотропии в дорзальных отделах мозолистого тела. Достоверной разницы в объёмной доле гиперинтенсивного белого вещества (ГИБВ) и толщине коры головного мозга не получено. Каких-либо закономерностей распределения очагов ГИБВ среди пациентов с ФП не выявлено.
3. Объём ГИБВ и показатели диффузии коррелировали с производительностью в тестах управляющего домена. Толщина коры кластера орбитофронтальной извилины коррелировала с чувствительностью к подсказкам. Производительность в гиппокампальных тестах не коррелировала с характеристиками гиппокампального комплекса, но была ассоциирована с результатами в тестах управляющего домена. Фракционная анизотропия в холинергических трактах коррелирует с долей гиппокампов во внутричерепном объеме.
4. Характеристики белого и серого вещества головного мозга у пациентов с ФП не имели достоверных различий со здоровыми участниками исследования OASIS3. Нейровизуализационный паттерн болезни мелких сосудов у пациентов с ФП без инсульта соответствуют популяционному контролю.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выделение пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, в обособленную группу риска по развитию БМС и УКР, по-видимому, не имеет клинической релевантности. Основным направлением для вторичной профилактики у этой группы пациентов следует считать контроль сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска и обеспечение адекватной антигипертензивной и антикоагулянтной терапии.
2. Определение толщины коры орбитофронтальной извилины, а также фракционной анизотропии в холинергических трактах при проведении МРТ головного мозга наряду с чувствительностью к подсказкам при когнитивном тестировании могут служить ранними маркерами дегенеративного процесса в головном мозге.
3. Для последующих исследований с использованием МР данных по протоколу настоящего исследования рекомендовано использовать разработанные скрипты – набор команд на языке `bash` для систем, работающих под управлением операционных систем UNIX.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* [Internet]. 2018;90(3):126–35. doi:10.1212/WNL.0000000000004826
2. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. *Neurology* [Internet]. 2018 Jan 16;90(3):126–35. doi:10.1212/WNL.0000000000004826
3. Feldman H, Levy AR, Hsiung G-Y, Peters KR, Donald A, Black SE, et al. A Canadian Cohort Study of Cognitive Impairment and Related Dementias (ACCORD): Study Methods and Baseline Results. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2003;22(5):265–74. doi:10.1159/000071189
4. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* [Internet]. 2007 Dec 11;69(24):2197–204. doi:10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24
5. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet* [Internet]. 2017 Dec;390(10113):2673–734. doi:10.1016/S0140-6736(17)31363-6
6. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Circulation* [Internet]. 2014 Feb 25;129(8):837–47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
7. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Annals of internal medicine* [Internet]. 2013 Mar 5;158(5 Pt 1):338–46. doi:10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007
8. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart rhythm* [Internet]. 2012 Nov;9(11):1761–8. doi:10.1016/j.hrthm.2012.07.026

9. ter Telgte A, van Leijsen EMC, Wiegertjes K, Klijn CJM, Tuladhar AM, de Leeuw F-E. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective. *Nature Reviews Neurology* [Internet]. 2018;14(7):387–98. doi:10.1038/s41582-018-0014-y
10. Abraham HMA, Wolfson L, Moscufo N, Guttmann CRG, Kaplan RF, White WB. Cardiovascular risk factors and small vessel disease of the brain: Blood pressure, white matter lesions, and functional decline in older persons. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* [Internet]. 2016 Jan 3;36(1):132–42. doi:10.1038/jcbfm.2015.121
11. Ihara M, Yamamoto Y. Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2016;47(2):554–60. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009627
12. Mustapha M, Nassir CMNCM, Aminuddin N, Safri AA, Ghazali MM. Cerebral Small Vessel Disease (CSVD) – Lessons From the Animal Models. *Frontiers in Physiology*. 2019;10(October):1–29. doi:10.3389/fphys.2019.01317
13. Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, Rokita H, Launer LJ, Gudnason V, et al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *EP Europace* [Internet]. 2017;1–7. doi:10.1093/europace/eux220
14. Snowdon DA. Healthy Aging and Dementia: Findings from the Nun Study. *Annals of Internal Medicine*. 2003;139(5 II):450–4. doi:10.7326/0003-4819-139-5\_part\_2-200309021-00014
15. A. Bennett D, A. Schneider J, Arvanitakis Z, S. Wilson R. Overview and Findings from the Religious Orders Study. *Current Alzheimer Research*. 2013;9(6):628–45. doi:10.2174/156720512801322573
16. Hachinski V. Stroke and Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*. 2011;68(6):797–8. doi:10.1001/archneurol.2011.118
17. Lokshina AB, Zakharov V V., Grishina DA, Koberskaya NN, Mkhitaryan EA, Posohov SI, et al. Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis). *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2021;13(3):34–41. doi:10.14412/2074-2711-2021-3-34-41
18. 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. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2013;12(8):822–38. doi:10.1016/S1474-4422(13)70124-8
19. Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T, Sigurdsson S, Jonsdottir MK, Hjaltason H, et al. Atrial Fibrillation is Associated With Reduced Brain Volume and Cognitive Function Independent of Cerebral Infarcts. *Stroke* [Internet]. 2013 Apr;44(4):1020–5. doi:10.1161/STROKEAHA.12.679381
20. Mayasi Y, Helenius J, McManus DD, Goddeau RP, Jun-O’Connell AH, Moonis M, et al. Atrial fibrillation is associated with anterior predominant white matter lesions in patients presenting with embolic stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. 2018 Jan;89(1):6–13. doi:10.1136/jnnp-2016-315457
21. Shao IY, Power MC, Mosley T, Jack C, Gottesman RF, Chen LY, et al. Association of Atrial Fibrillation With White Matter Disease. *Stroke* [Internet]. 2019 Apr;50(4):989–91. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023386
22. Hakim AM. Small vessel disease. *Frontiers in Neurology*. 2019;10(SEP):1–6. doi:10.3389/fneur.2019.01020
23. Millikan C, Futrell N. The fallacy of the lacune hypothesis. *Stroke* [Internet]. 1990 Sep;21(9):1251–7. doi:10.1161/01.STR.21.9.1251
24. Daroff R, Jankovic J, Mazziotta J, Pomeroy S. *Bradley’s Neurology in Clinical Practice*,. 7th ed. Elsevier; 2015. 932 p.
25. Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* [Internet]. 1987 May;18(3):545–51. doi:10.1161/01.STR.18.3.545
26. Lin J, Wang D, Lan L, Fan Y. Multiple factors involved in the pathogenesis of white matter lesions. *BioMed Research International*. 2017;2017(Figure 1). doi:10.1155/2017/9372050
27. Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW, Middlebrooks EH, Meschia JF. CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology*. 2019;92(24):1146–56. doi:10.1212/WNL.0000000000007654
28. Levit A, Hachinski V, Whitehead SN. Neurovascular unit dysregulation, white matter disease, and executive dysfunction: the shared triad of vascular cognitive

- impairment and Alzheimer disease. *GeroScience*. 2020;42(2):445–65. doi:10.1007/s11357-020-00164-6
29. Saitgareeva AR, Bulygin K V., Gareev IF, Beylerli OA, Akhmadeeva LR. The role of microglia in the development of neurodegeneration. *Neurological Sciences*. 2020;41(12):3609–15. doi:10.1007/s10072-020-04468-5
30. Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. The relation between white-matter lesions and cognition. *Current Opinion in Neurology* [Internet]. 2007 Aug;20(4):390–7. doi:10.1097/WCO.0b013e328172d661
31. Pantoni L. Leukoaraiosis: From an Ancient Term to an Actual Marker of Poor Prognosis. *Stroke* [Internet]. 2008 May;39(5):1401–3. doi:10.1161/STROKEAHA.107.505602
32. Cuadrado-Godia E, Dwivedi P, Sharma S, Santiago AO, Gonzalez JR, Balcells M, et al. Cerebral small vessel disease: A review focusing on pathophysiology, biomarkers, and machine learning strategies. *Journal of Stroke*. 2018;20(3):302–20. doi:10.5853/jos.2017.02922
33. Magaki S, Chen Z, Haeri M, Williams CK, Khanlou N, Yong WH, et al. Charcot–Bouchard aneurysms revisited: clinicopathologic correlations. *Modern Pathology*. 2021;34(12):2109–21. doi:10.1038/s41379-021-00847-1
34. van Etten ES, Auriel E, Haley KE, Ayres AM, Vashkevich A, Schwab KM, et al. Incidence of symptomatic hemorrhage in patients with lobar microbleeds. *Stroke* [Internet]. 2014 Aug;45(8):2280–5. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005151
35. Charidimou A, Peeters AP, Jäger R, Fox Z, Vandermeeren Y, Laloux P, et al. Cortical superficial siderosis and intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* [Internet]. 2013 Nov 5;81(19):1666–73. doi:10.1212/01.wnl.0000435298.80023.7a
36. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2019;18(7):684–96. doi:10.1016/S1474-4422(19)30079-1
37. Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, D’Orazio LM, Pachicano M, et al. Blood–brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive



- dysfunction. *Nature Medicine*. 2019;25(2):270–6. doi:10.1038/s41591-018-0297-y
38. Rizvi B, Narkhede A, Last BS, Budge M, Tosto G, Manly JJ, et al. The effect of white matter hyperintensities on cognition is mediated by cortical atrophy. *Neurobiology of Aging* [Internet]. 2018;64:25–32. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.006
39. Wang Y, Yang Y, Wang T, Nie S, Yin H, Liu J. Correlation between White Matter Hyperintensities Related Gray Matter Volume and Cognition in Cerebral Small Vessel Disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2020;29(12):105275. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105275
40. Towfighi A, Ovbiagele B, El Hussein N, Hackett ML, Jorge RE, Kissela BM, et al. Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2017 Feb;48(2). doi:10.1161/STR.0000000000000113
41. Spalletta G, Bossù P, Ciaramella A, Bria P, Caltagirone C, Robinson RG. The etiology of poststroke depression: a review of the literature and a new hypothesis involving inflammatory cytokines. *Molecular Psychiatry* [Internet]. 2006 Nov 8;11(11):984–91. doi:10.1038/sj.mp.4001879
42. Bogolepova AN. Vascular depression and cognitive dysfunction. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2019;11:26–31. doi:10.14412/2074-2711-2019-3S-26-31
43. Hablitz LM, Plá V, Giannetto M, Vinitzky HS, Stæger FF, Metcalfe T, et al. Circadian control of brain glymphatic and lymphatic fluid flow. *Nature Communications* [Internet]. 2020 Dec 2;11(1):4411. doi:10.1038/s41467-020-18115-2
44. Mestre H, Tithof J, Du T, Song W, Peng W, Sweeney AM, et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension. *Nature Communications* [Internet]. 2018;9(1). doi:10.1038/s41467-018-07318-3
45. Benveniste H, Nedergaard M. Cerebral small vessel disease: A glymphopathy? *Current Opinion in Neurobiology* [Internet]. 2022;72(Figure 2):15–21. doi:10.1016/j.conb.2021.07.006
46. Mestre H, Mori Y, Nedergaard M. The Brain's Glymphatic System: Current Controversies. *Trends in Neurosciences* [Internet]. 2020 Jul;43(7):458–66.

doi:10.1016/j.tins.2020.04.003

47. Nikolenko VN, Oganessian M V., Yakhno NN, Orlov EA, Porubayeva EE, Popova EY. The brain's glymphatic system: physiological anatomy and clinical perspectives. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* [Internet]. 2018 Dec 15;10(4):94–100. doi:10.14412/2074-2711-2018-4-94-100
48. Carlstrom LP, Eltanahy A, Perry A, Rabinstein AA, Elder BD, Morris JM, et al. A clinical primer for the glymphatic system. *Brain* [Internet]. 2021 Dec 9; doi:10.1093/brain/awab428
49. Lau WL, Huisa BN, Fisher M. The Cerebrovascular-Chronic Kidney Disease Connection: Perspectives and Mechanisms. *Translational Stroke Research* [Internet]. 2017;8(1):67–76. doi:10.1007/s12975-016-0499-x
50. Fomin V V., Rogova I V., Damulin I V., Mukhin NA. Cognitive impairment in predialysis stages of chronic kidney disease. *Zhurnal Nevrologii i Psihatrii imeni SS Korsakova*. 2015;2015(12):25–30. doi:10.17116/jnevro201511511225-30
51. Shao X, Lu W, Gao F, Li D, Hu J, Li Y, et al. Uric Acid Induces Cognitive Dysfunction through Hippocampal Inflammation in Rodents and Humans. *Journal of Neuroscience* [Internet]. 2016;36(43):10990–1005. doi:10.1523/JNEUROSCI.1480-16.2016
52. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *American Heart Journal*. 2010 Jun 22;159(6):1102–7. doi:10.1016/j.ahj.2010.03.027
53. Berry C, Sidik N, Pereira AC, Ford TJ, Touyz RM, Kaski JC, et al. Small-Vessel Disease in the Heart and Brain: Current Knowledge, Unmet Therapeutic Need, and Future Directions. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(3):e011104. doi:10.1161/JAHA.118.011104
54. Jin MN, Kim TH, Kang KW, Yu HT, Uhm JS, Joung B, et al. Atrial Fibrillation Catheter Ablation Improves 1-Year Follow-Up Cognitive Function, Especially in Patients with Impaired Cognitive Function. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2019;12(7):1–11. doi:10.1161/CIRCEP.119.007197
55. Kokkinidis DG, Zareifopoulos N, Theochari CA, Arfaras-Melainis A,

- Papanastasiou CA, Uppal D, et al. Association between Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment in Individuals with Prior Stroke: A Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis. *Stroke*. 2020;1662–6. doi:10.1161/STROKEAHA.119.027815
56. Liu DS, Chen J, Jian WM, Zhang GR, Liu ZR. The association of atrial fibrillation and dementia incidence: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2019;16(3):302–10. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.006
57. Rydén L, Zettergren A, Seidu NM, Guo X, Kern S, Blennow K, et al. Atrial fibrillation increases the risk of dementia amongst older adults even in the absence of stroke. *Journal of Internal Medicine*. 2019;286(1):101–10. doi:10.1111/joim.12902
58. Nishtala A, Piers RJ, Himali JJ, Beiser AS, Davis-Plourde KL, Saczynski JS, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline in the Framingham Heart Study. *Heart Rhythm [Internet]*. 2018;15(2):166–72. doi:10.1016/j.hrthm.2017.09.036
59. Pulignano G, Del Sindaco D, Tinti MD, Di Lenarda A, Alunni G, Senni M, et al. Atrial fibrillation, cognitive impairment, frailty and disability in older heart failure patients: In memoriam Giovanni Gaschino. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md) [Internet]*. 2016; doi:10.2459/JCM.0000000000000366
60. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive Impairment Associated with Atrial Fibrillation: A Meta- analysis. *Annals of internal medicine [Internet]*. 2013 Mar 5;158(5 Pt 1):338–46. doi:10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007
61. Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, Longstreth WT, Sitlani CM, Dublin S, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline: A longitudinal cohort study. *Neurology*. 2013;81(2):119–25. doi:10.1212/wnl.0b013e31829a33d1
62. Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbély K, Dillon WP, Eastwood JD, et al. Comparative Overview of Brain Perfusion Imaging Techniques. *Stroke*. 2005;36(9). doi:10.1161/01.str.0000177884.72657.8b
63. Tsujikawa T, Kimura H, Matsuda T, Fujiwara Y, Isozaki M, Kikuta KI, et al. Arterial transit time mapping obtained by pulsed continuous 3D ASL imaging with multiple post-label delay acquisitions: Comparative study with PET-CBF in patients with chronic occlusive cerebrovascular disease. *PLoS ONE*. 2016;11(6).

doi:10.1371/journal.pone.0156005

64. Jann K, Hauf M, Kellner-Weldon F, El-Koussy M, Kiefer C, Federspiel A, et al. Implication of cerebral circulation time in intracranial stenosis measured by digital subtraction angiography on cerebral blood flow estimation measured by arterial spin labeling. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2016;22(5):481–8. doi:10.5152/dir.2016.15204
65. Johnson NA, Jahng G-H, Weiner MW, Miller BL, Chui HC, Jagust WJ, et al. Pattern of Cerebral Hypoperfusion in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment Measured with Arterial Spin-labeling MR Imaging: Initial Experience. *Radiology* [Internet]. 2005 Mar;234(3):851–9. doi:10.1148/radiol.2343040197
66. Benedictus MR, Leeuwis AE, Binnewijzend MAA, Kuijer JPA, Scheltens P, Barkhof F, et al. Lower cerebral blood flow is associated with faster cognitive decline in Alzheimer's disease. *European Radiology* [Internet]. 2017 Mar 22;27(3):1169–75. doi:10.1007/s00330-016-4450-z
67. Caroli A, Testa C, Geroldi C, Nobili F, Guerra UP, Bonetti M, et al. Brain perfusion correlates of medial temporal lobe atrophy and white matter hyperintensities in mild cognitive impairment. *Journal of Neurology*. 2007;254(8):1000–8. doi:10.1007/s00415-006-0498-z
68. Jefferson AL, Tate DF, Poppas A, Brickman AM, Paul RH, Gunstad J, et al. Lower cardiac output is associated with greater white matter hyperintensities in older adults with cardiovascular disease. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(7):1044–8. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01226.x
69. Alosco ML, Brickman AM, Spitznagel MB, Garcia SL, Narkhede A, Griffith EY, et al. Cerebral perfusion is associated with white matter hyperintensities in older adults with heart failure. *Congestive Heart Failure*. 2013;19(4):29–34. doi:10.1111/chf.12025
70. Wolters FJ, Zonneveld HI, Hofman A, Van Der Lugt A, Koudstaal PJ, Vernooij MW, et al. Cerebral perfusion and the risk of dementia: A population-based study. *Circulation*. 2017;136(8):719–28. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027448
71. Centi J, Freeman R, Gibbons CH, Nearing S, Canova AO, Cronin-Golomb A. Effects of orthostatic hypotension on cognition in Parkinson disease. *Neurology*

[Internet]. 2017 Jan 3;88(1):17–24. doi:10.1212/WNL.0000000000003452

72. Saglietto A, Scarsoglio S, Ridolfi L, Gaita F, Anselmino M. Higher ventricular rate during atrial fibrillation relates to increased cerebral hypoperfusions and hypertensive events. *Scientific Reports* [Internet]. 2019;9(1):1–9. doi:10.1038/s41598-019-40445-5
73. Efimova I, Efimova N, Chernov V, Popov S, Lishmanov Y. Ablation and pacing: Improving brain perfusion and cognitive function in patients with atrial fibrillation and uncontrolled ventricular rates. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2012;35(3):320–6. doi:10.1111/j.1540-8159.2011.03277.x
74. Bannai T, Mano T, Chen X, Ohtomo G, Ohtomo R, Tsuchida T, et al. Chronic cerebral hypoperfusion shifts the equilibrium of amyloid  $\beta$  oligomers to aggregation-prone species with higher molecular weight. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1–5. doi:10.1038/s41598-019-39494-7
75. Yang YQ, Xu YJ, Li RG, Qu XK, Fang WY, Liu X. Prevalence and spectrum of PITX2c mutations associated with familial atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology* [Internet]. 2013;168(3):2873–6. doi:10.1016/j.ijcard.2013.03.141
76. French C, Seshadri S, Destefano A, Fornage M, Arnold C, Gage P, et al. Mutation of FOXC1 and PITX2 induces cerebral small-vessel disease. *CLIN Journal*. 2014;124(11):4877–81. doi:10.1172/JCI75109DS1
77. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
78. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste D V., Paulsen JS, et al. Classifying neurocognitive disorders: The DSM-5 approach. *Nature Reviews Neurology* [Internet]. 2014;10(11):634–42. doi:10.1038/nrneurol.2014.181
79. Desmond DW. The neuropsychology of vascular cognitive impairment: Is there a specific cognitive deficit? *Journal of the Neurological Sciences*. 2004;226(1-2 SPEC.ISS.):3–7. doi:10.1016/j.jns.2004.09.002
80. Dichgans M, Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circulation Research*. 2017;120(3):573–91. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308426
81. O’Sullivan M, Jones DK, Summers PE, Morris RG, Williams SCR, Markus HS.

- Evidence for cortical “disconnection” as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology*. 2001;57(4):632–8. doi:10.1212/WNL.57.4.632
82. Lawrence AJ, Chung AW, Morris RG, Markus HS, Barrick TR. Structural network efficiency is associated with cognitive impairment in small-vessel disease. *Neurology*. 2014;83(4):304–11. doi:10.1212/WNL.0000000000000612
83. Rizvi B, Lao PJ, Colón J, Hale C, Igwe KC, Narkhede A, et al. Tract-defined regional white matter hyperintensities and memory. *NeuroImage: Clinical* [Internet]. 2020;25(December 2019):102143. doi:10.1016/j.nicl.2019.102143
84. Gazzaniga M. *Cognitive Neuroscience: The Biology of the Mind*. 5th ed. 2019. 771 p.
85. Salthouse TA. What cognitive abilities are involved in trail-making performance? *Intelligence* [Internet]. 2011;39(4):222–32. doi:10.1016/j.intell.2011.03.001
86. Stawski RS, Almeida DM, Lachman ME, Tun PA, Rosnick CB. Fluid cognitive ability is associated with greater exposure and smaller reactions to daily stressors. *Psychology and Aging* [Internet]. 2010 Jun;25(2):330–42. doi:10.1037/a0018246
87. Silva PHR, Spedo CT, Barreira AA, Leoni RF. Symbol Digit Modalities Test adaptation for Magnetic Resonance Imaging environment: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* [Internet]. 2018;20(January):136–43. doi:10.1016/j.msard.2018.01.014
88. Wheeler ME, Petersen SE, Buckner RL. Memory’s echo: Vivid remembering reactivates sensory-specific cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 2000 Sep 26;97(20):11125–9. doi:10.1073/pnas.97.20.11125
89. Nyberg L, Cabeza R, Tulving E. PET studies of encoding and retrieval: The HERA model. *Psychonomic Bulletin & Review* [Internet]. 1996 Jun;3(2):135–48. doi:10.3758/BF03212412
90. Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology* [Internet]. 1987 Jan;3(1):13–36. doi:10.1080/87565648709540361
91. Graham NL, Emery T, Hodges JR. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer’s disease and subcortical vascular dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2004;75(1):61–71. doi:10.1016/s0084-3970(08)70286-x

92. Kim HW, Hong J, Jeon JC. Cerebral Small Vessel Disease and Alzheimer's Disease: A Review. *Frontiers in Neurology*. 2020;11(August):1–11. doi:10.3389/fneur.2020.00927
93. 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* [Internet]. 2011 Sep;42(9):2672–713. doi:10.1161/STR.0b013e3182299496
94. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, et al. Diagnostic Criteria for Vascular Cognitive Disorders. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* [Internet]. 2014 Jul;28(3):206–18. doi:10.1097/WAD.0000000000000034
95. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [Internet]. American Psychiatric Association; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596
96. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2013;29(4):737–52. doi:10.1016/j.cger.2013.07.002
97. Kujawski S, Kujawska A, Perkowski R, Androsiuk-Perkowska J, Hajec W, Kwiatkowska M, et al. Cognitive Function Changes in Older People. Results of Second Wave of Cognition of Older People, Education, Recreational Activities, Nutrition, Comorbidities, Functional Capacity Studies (COPERNICUS). *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2021;13(May):1–12. doi:10.3389/fnagi.2021.653570
98. Zakharov V V., Savushkina IY, Mkhitarian EA, Koberskaya NN, Lokshina AB, Grishina DA, et al. Age-Related Dynamics of Cognitive Functions in Persons Aged 50–85 Years. *Advances in Gerontology*. 2018;8(1):41–6. doi:10.1134/S2079057018010137
99. Krupenin P, Gabitova M, Bordovsky S, Kirichuk Y, Napalkov D, Preobrazhenskaya I, et al. Impact of atrial fibrillation on the rate of mild cognitive impairment in the elderly. *Journal of the Neurological Sciences* [Internet]. 2018 Nov;394(June):75–7. doi:10.1016/j.jns.2018.08.023
100. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;695–9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x

101. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, et al. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: A longitudinal study. *Neurology* [Internet]. 2007 Nov 6;69(19):1859–67. doi:10.1212/01.wnl.0000279336.36610.f7
102. Buschke H. Cued recall in Amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology* [Internet]. 1984 Nov 4;6(4):433–40. doi:10.1080/01688638408401233
103. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*. 1982;17(1):37–49. doi:10.1016/0022-3956(82)90033-4
104. Reitan RM, Wolfson D. The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation (Vol. 4). *Reitan Neuropsychology*.; 1985.
105. Smith A. Symbol Digit Modalities Test. In Los Angeles: Western Psychological Services; 1973.
106. Mohs RC, Knopman D, Petersen RC, Ferris SH, Ernesto C, Grundman M, et al. Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antidementia drugs: additions to the Alzheimer’s Disease Assessment Scale that broaden its scope. The Alzheimer’s Disease Cooperative Study. *Alzheimer disease and associated disorders* [Internet]. 1997;11 Suppl 2:S13-21.
107. Ferris SH. General measures of cognition. *International Psychogeriatrics*. 2003;15(SUPPL. 1):215–7. doi:10.1017/S1041610203009220
108. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson’s disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 1992;4(2):134–9. doi:10.1176/jnp.4.2.134
109. LaMontagne PJ, Benzinger TLS, Morris JC, Keefe S, Hornbeck R, Xiong C, et al. OASIS-3: Longitudinal Neuroimaging, Clinical, and Cognitive Dataset for Normal Aging and Alzheimer Disease. *medRxiv* [Internet]. 2019 Jan 1;2019.12.13.19014902. doi:10.1101/2019.12.13.19014902
110. Schmidt P, Gaser C, Arsic M, Buck D, Förchler A, Berthele A, et al. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis.



- NeuroImage [Internet]. 2012 Feb;59(4):3774–83. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.032
111. Friston K. Statistical parametric mapping. In: Statistical Parametric Mapping [Internet]. Elsevier; 2007. p. 10–31. doi:10.1016/B978-012372560-8/50002-4
112. Tournier J-D, Smith R, Raffelt D, Tabbara R, Dhollander T, Pietsch M, et al. MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. NeuroImage [Internet]. 2019 Nov;202:116137. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.116137
113. Cordero-Grande L, Christiaens D, Hutter J, Price AN, Hajnal J V. Complex diffusion-weighted image estimation via matrix recovery under general noise models. NeuroImage [Internet]. 2019 Oct;200:391–404. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.06.039
114. Veraart J, Fieremans E, Novikov DS. Diffusion MRI noise mapping using random matrix theory. Magnetic Resonance in Medicine [Internet]. 2016 Nov;76(5):1582–93. doi:10.1002/mrm.26059
115. Veraart J, Novikov DS, Christiaens D, Ades-aron B, Sijbers J, Fieremans E. Denoising of diffusion MRI using random matrix theory. NeuroImage [Internet]. 2016 Nov;142:394–406. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.08.016
116. Andersson JLR, Sotiropoulos SN. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. NeuroImage [Internet]. 2016 Jan;125:1063–78. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.10.019
117. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. Human Brain Mapping [Internet]. 2002 Nov;17(3):143–55. doi:10.1002/hbm.10062
118. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. NeuroImage [Internet]. 2012 Aug;62(2):782–90. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.015
119. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. NeuroImage [Internet]. 2006 Jul;31(4):1487–505. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.02.024
120. Mori S, Wakana S, Zijl PCM van, Nagae-Poetscher LM. MRI Atlas of Human White Matter. Elsevier Science; 2005. 276 p.
121. Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, Fallon JH, Perry M, Gollub RL, et al.

- Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *NeuroImage* [Internet]. 2007 Jul;36(3):630–44. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.049
122. Hua K, Zhang J, Wakana S, Jiang H, Li X, Reich DS, et al. Tract probability maps in stereotaxic spaces: Analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. *NeuroImage* [Internet]. 2008 Jan;39(1):336–47. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.07.053
123. Krupenin PM, Perepelov VA, Perepelova EM, Bordovsky SP, Sidorov E V., Preobrazhenskaya IS, et al. White matter integrity of watershed areas is potentially influenced by hypoperfusion in the presence of permanent atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention* [Internet]. 2021 Jul 17;20(4):2915. doi:10.15829/1728-8800-2021-2915
124. Schirmer MD, Giese A-K, Fotiadis P, Etherton MR, Cloonan L, Viswanathan A, et al. Spatial Signature of White Matter Hyperintensities in Stroke Patients. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 2019 Mar 19;10(March):1–10. doi:10.3389/fneur.2019.00208
125. Dahnke R, Yotter RA, Gaser C. Cortical thickness and central surface estimation. *NeuroImage* [Internet]. 2013 Jan;65:336–48. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.09.050
126. Glasser MF, Coalson TS, Robinson EC, Hacker CD, Harwell J, Yacoub E, et al. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature* [Internet]. 2016 Aug 20;536(7615):171–8. doi:10.1038/nature18933
127. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* [Internet]. 2006 Jul;31(3):968–80. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.021
128. Yushkevich PA, Pluta JB, Wang H, Xie L, Ding S-L, Gertje EC, et al. Automated volumetry and regional thickness analysis of hippocampal subfields and medial temporal cortical structures in mild cognitive impairment. *Human Brain Mapping* [Internet]. 2015 Jan;36(1):258–87. doi:10.1002/hbm.22627
129. Xie L, Wisse LEM, Das SR, Wang H, Wolk DA, Manjón J V., et al. Accounting for the Confound of Meninges in Segmenting Entorhinal and Perirhinal Cortices in T1-Weighted MRI. In: *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)* [Internet]. 2016. p.

564–71. doi:10.1007/978-3-319-46723-8\_65

130. Bokkers RRP, Bremmer JP, Van Berckel BNM, Lammertsma AA, Hendrikse J, Pluim JPW, et al. Arterial spin labeling perfusion MRI at multiple delay times: A correlative study with H<sup>2</sup> 15 O positron emission tomography in patients with symptomatic carotid artery occlusion. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* [Internet]. 2010;30(1):222–9. doi:10.1038/jcbfm.2009.204

131. Krupenin P, Perepelov V, Perepelova E, Bordovsky S, Preobrazhenskaya I, Sokolova A, et al. Verifying small vessel disease and mild cognitive impairment with a computational magnetic resonance imaging analysis. *CONSILIUM MEDICUM*. 2022;24(2):90–5. doi:10.26442/20751753.2022.2.201353

132. Severino P, Mariani MV, Maraone A, Piro A, Ceccacci A, Tarsitani L, et al. Triggers for Atrial Fibrillation: The Role of Anxiety. *Cardiology Research and Practice* [Internet]. 2019 Feb 18;2019:1–5. doi:10.1155/2019/1208505

133. Shen Z-X, Sun Y-M, Gu H-H, Zhang Y, Shen Z-W, Liang X-N, et al. Association between anxiety symptoms and atrial fibrillation in a community cohort of Chinese older adults: a case-control study. *BMC Cardiovascular Disorders* [Internet]. 2021 Dec 30;21(1):471. doi:10.1186/s12872-021-02278-x

134. Zhuang Y, Zeng X, Wang B, Huang M, Gong H, Zhou F. Cortical surface thickness in the middle-aged brain with white matter hyperintense lesions. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017;9(JUL):1–9. doi:10.3389/fnagi.2017.00225

135. Lawrence AJ, Brookes RL, Zeestraten EA, Barrick TR, Morris RG, Markus HS. Pattern and rate of cognitive decline in cerebral small vessel disease: A prospective study. *PLoS ONE*. 2015;10(8):1–15. doi:10.1371/journal.pone.0135523

136. Liu Q, Zhu Z, Teipel SJ, Yang J, Xing Y, Tang Y, et al. White matter damage in the cholinergic system contributes to cognitive impairment in subcortical vascular cognitive impairment, no dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017;9(FEB):1–9. doi:10.3389/fnagi.2017.00047