

## ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ КРОВОТОК, ИЗМЕРЕННЫЙ С ПОМОЩЬЮ МРТ В РЕЖИМЕ МАРКИРОВКИ АРТЕРИАЛЬНЫХ СПИНОВ (ARTERIAL SPIN LABELING ASL), И МРТ-ПРИЗНАКИ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ (БОЛЕЗНИ МАЛЫХ СОСУДОВ)

Сергеева А.Н., Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Забитова М.Р.,  
Селиверстова Е.В., Кротенкова М.В.

Оценить взаимоотношения общего и регионарного кровотока в основных областях коры, связанных с управляющими функциями мозга (УФМ), с МРТ-признаками церебральной микроангиопатии.

ФГБНУ Научный центр  
неврологии.  
г. Москва, Россия.

**Материалы и методы.** Обследовано 39 пациентов (медиана возраста 57 [55,5; 59,5] лет) с когнитивными расстройствами (КР) разной степени выраженности и МРТ-признаками ЦМА, 15 здоровых добровольцев (медиана возраста 54 [50; 57] лет). МРТ протокол (Siemens Verio 3.0 T) включал режимы T2, T1mpr, SWI, FLAIR, DWI, ASL. МРТ-признаки ЦМА оценивались согласно критериям STRIVE по наличию гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ), микрокровоизлияний, лакун, периваскулярных пространств, атрофии серого вещества. Оценивался общий и регионарный кровоток в покое (CBF, мл/100г/мин), в цингулярной, теменной и дорсолатеральной префронтальной коре (ДЛПФК). Данные сопоставлялись с выраженностью МРТ-признаков ЦМА и обрабатывались с помощью пакета ASLtbx, SPM12, а также ITK-SNAP и IBM SPSS Statistics 23.

**Результаты.** Полученные данные продемонстрировали неизменную общую перфузию у пациентов с ЦМА по сравнению с группой контроля и регионарную гиперперфузию в цингулярной, теменной коре и ДЛПФК. Отмечена связь повышения CBF в данных областях с выраженностью всех МРТ-признаков ЦМА – с увеличением количества микрокровоизлияний и лакун, с выраженностью ГИБВ и атрофии коры.

**Обсуждение.** Сочетание неизменной общей перфузии и региональной гиперперфузии в покое в зонах коры, участвующих в обеспечении УФМ, свидетельствует о неэффективности усиления кровотока в этих зонах. Это обусловлено высокими пульсативными свойствами брахиоцефальных артерий, создающими шунтирующий кровоток через артерио-венулярные пути и приводящими к неэффективной перфузии.

**Заключение.** Полученные данные обуславливают целесообразность уточнения связи регионарной гиперперфузии в областях, обеспечивающих УФМ, с тяжестью КР у пациентов с ЦМА.

Ключевые слова: ASL, перфузия головного мозга, скорость мозгового кровотока, CBF, церебральный кровоток, церебральная микроангиопатия, болезнь малых сосудов, дисциркуляторная энцефалопатия, гиперинтенсивность белого вещества, микрокровоизлияния, лакуны.

Контактный автор: Сергеева А.Н., e-mail: sergeeva@neurology.ru

Для цитирования: Сергеева А.Н., Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Забитова М.Р., Селиверстова Е.В., Кротенкова М.В. Церебральный кровоток, измеренный с помощью МРТ в режиме маркировки артериальных спинов (arterial spin labeling asl), и МРТ-признаки возраст-зависимой церебральной микроангиопатии (болезни малых сосудов). REJR 2019; 9(4):8-17. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-4-8-17.

Статья получена: 10.08.19

Статья принята: 22.10.19

## CEREBRAL BLOOD FLOW MEASURED WITH MRI ARTERIAL SPIN LABELING (ASL) AND NEUROIMAGING SIGNS OF AGE-RELATED SMALL VESSEL DISEASE

Sergeeva A.N., Dobryinina L.A., Gadgieva Z.Sh., Zabitova M.R.,  
Seliverstova E.V., Krotenkova M.V.

**T**o assess the relationship of total and regional cerebral blood flow (CBF) in major areas corresponding to executive function networks (EFN) with neuroimaging signs of small vessel disease (SVD).

Research Center of  
Neurology.  
Moscow, Russia

**Materials and methods.** Thirty nine patients (median age 57 [55.5; 59.5]) at various stages of cognitive impairment (CI) and neuroimaging signs of SVD, and 15 healthy subjects (median age 54 [50; 57]) underwent MRI protocol that included structural and perfusion sequences (T2, T1mpr, SWI, FLAIR, DWI, ASL; Siemens Verio 3.0T scanner). Neuroimaging signs of SVD were evaluated according to STRIVE criteria (white matter hyperintensity [WMH], microbleeds, lacunes, perivascular spaces, gray matter atrophy). Perfusion assessment included calculation of total CBF and regional CBF in cingular, parietal and dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). Data were processed using ASLtbx, SPM12, ITK-SNAP, IBM SPSS Statistics 23 software.

**Results.** The results showed unchanged global CBF and regional hyperperfusion in cingular, parietal and dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in SVD patients vs control group, significant correlations between increasing of CBF within the regions of interest and the severity of all neuroimaging signs (WMH, microbleeds, lacunes and gray matter atrophy).

Pattern of normal total perfusion and regional hyperperfusion at rest in EFN areas indicates the ineffectiveness of increased cortical blood flow. This is due to the high pulsating properties of the brachiocephalic arteries, creating a shunting blood flow through the arterio-venular pathways and leading to ineffective perfusion.

**Conclusion.** These data emphasize the feasibility of clarifying the relationship regional hyperperfusion in areas, providing EFN, with severity of CI in SVD patients.

Keywords: ASL, CBF, brain perfusion, cerebral blood flow, small vessel disease, white matter hyperintensity, microhaemorrhages, lacunes, cerebral microangiopathy.

Corresponding author: Sergeeva Anastasia, e-mail: [sergeeva@neurology.ru](mailto:sergeeva@neurology.ru).

*For citation: Sergeeva A.N., Dobryinina L.A., Gadgieva Z.Sh., Zabitova M.R., Seliverstova E.V., Krotenkova M.V. Cerebral blood flow measured with MRI arterial spin labeling (asl) and neuroimaging signs of age-related small vessel disease. REJR 2019; 9(4):8-17. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-4-8-17.*

Received: 10.08.19

Accepted: 22.10.19

**В**озраст-зависимая церебральная микроангиопатия (ЦМА)/ болезнь мелких сосудов (англ. – cerebral small vessel disease/cerebral microangiopathy) является главной причиной сосудистых когнитивных расстройств (КР) в популяции [12, 8, 13]. На протяжении нескольких десятилетий ЦМА рассматривалась исключительно в качестве осложнения артериальной гипертензии (АГ) [11, 1, 4, 21]. Проводимые в 20-21 веке морфологические исследования больных с АГ показали роль стенозирующе-окклюзирующего поражения мелких сосудов белого вещества в развитии лакунарных инфарктов и ишемическом диффузном поражении головного мозга, а сопоставления с нейровизуализацией установили ведущие диагностические признаки поражения мелких сосудов – лакунарные инфаркты (лаку-

ны) и лейкоареоз (гиперинтенсивность белого вещества) [1, 11, 16]. Последующие мультимодальные исследованиями кровотока подтвердили роль снижения кровотока в их развитии и КР вследствие ЦМА были обозначены как субкортикальные ишемические КР [26].

В последние годы стало очевидно, что лечение АГ приводит к патоморфозу ЦМА с тенденцией к снижению острых осложнений и нарастанию хронических. Особенностью последних, согласно нейрористологическим исследованиям случаев деменций, является высокая перекрываемость ЦМА и болезни Альцгеймера (БА) с развитием смешанных форм [12, 8, 13, 25].

По мнению ведущих зарубежных исследователей, участие ЦМА в развитии деменции достигает 45%, что обосновывает изучение потен-

циальных патофизиологических механизмов взаимодействия ЦМА и БА [22]. Отражением особой актуальности изучения роли ЦМА в развитии КР стало принятие международных МРТ-стандартов исследования ЦМА при старении и нейродегенерации [29], включающих в том числе диагностические МРТ-признаки – ГИБВ, лакуны, микрокровоизлияния, расширенные периваскулярные пространства, атрофию [16], разработана программа Евросоюза по нейродегенеративным заболеваниям (The European Union Joint Program on Neurodegenerative Diseases, EU JPNP) для изучения вклада сосудистой патологии в КР и нейродегенерацию на основе метакогортных исследований [9] и унификации МРТ-методов [28]. Коморбидность ЦМА и БА обосновывает изучение кровотока в коре головного мозга с уточнением взаимосвязи его изменений в формировании диагностических МРТ-признаков ЦМА. Бесконтрастная перфузионная МРТ – ASL (метод меченых артериальных спинов) является доступным для клинической практики методом исследования. В качестве эндогенного маркера в методике используются «меченые» или «маркированные» спины артериальной крови, позволяя количественно оценивать тканевую перфузию (CBF в мл/100 г/мин). Предыдущие исследования показали, что данные ASL при КР сопоставимы с таковыми позитронно-эмиссионной томографии, являющейся «золотым» стандартом оценки перфузии [6, 15, 17]. Следует отметить, что ранее проведенные с помощью ASL исследования коркового кровотока при БА показали неоднозначные данные. При оценке общей корковой перфузии большинством указывается на ее снижение [10, 14], тогда как при региональном ASL-анализе выявляют связь БА с одновременным присутствием зон гипоперфузии и гиперперфузии [10, 7, 5] в коре головного мозга. Поскольку особенностями КР при ЦМА является преобладание нарушений в управляющих функциях мозга (УФМ), использование анализа перфузии в регионах коры, устойчиво вовлекаемых в обеспечение УФМ – дорсолатеральной префронтальной, теменной и цингулярной коры, мы сочли необходимым оценку перфузии в них для уточнения их взаимоотношений с развитием ЦМА и ее МРТ-диагностических критериев.

#### Цель.

Оценить взаимоотношения общего и регионарного кровотока в основных областях коры, связанных с управляющими функциями мозга (УФМ), с МРТ-признаками церебральной микроангиопатии.

#### Материалы и методы.

В исследование было включено 54 человека в возрасте 46-70 лет, среди них 39 пациентов (26 женщин, медиана возраста 57 [55; 59]

лет) с когнитивными расстройствами разной степени выраженности и МРТ-признаками церебральной микроангиопатии. Группу контроля составили 15 здоровых добровольцев (13 женщин, медиана возраста 54 [50; 57] лет) без клинической симптоматики и очаговых изменений в веществе головного мозга по данным МРТ.

МРТ головного мозга проводили на томографе «Magnetom Verio» (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 3.0 Тл в режиме:

1) T2-спиновое эхо в аксиальной проекции (время повторения TR – 4000 мс, время эхо TE – 118 мс, толщина среза – 5 мм, межсрезовый интервал – 1,5 мм, время исследования – 2 мин 2 с);

2) 3D FLAIR с изотропным вокселем (1×1×1 мм) в сагиттальной проекции с последующей реконструкцией изображений во всех трех плоскостях (TR – 6000 мс, TE – 395 мс, время исследования – 7 мин 12 с);

3) 3D T1-mpg в сагиттальной проекции для получения изотропных анатомических данных (TR – 1900 мс, TE – 2,5 мс; толщина среза – 1 мм; межсрезовый интервал – 1 мм, время исследования – 4 мин 16 с);

4) ДВИ (диффузионно-взвешенные изображения) в аксиальной плоскости, TR – 4000 мс, TE – 100 мс, толщина среза – 4 мм, межсрезовый интервал – 1,2 мм, время исследования – 1 мин 20 с;

5) SWI (Susceptibility Weighted Imaging) – режим изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости для оценки наличия и распространенности микрокровоизлияний с получением 88 аксиальных срезов фазовых и магнитудных изображений с толщиной среза 1,2 мм, а также mIP-изображений (minimum intensity projection, проекции минимальных интенсивностей) с толщиной среза 9,6 мм. Параметры сканирования: TR – 28 мс, TE – 20 мс, поле обзора – 179×230 мм, матрица – 448×297 пикселей, время исследования – 8 мин 12 с.

6) ASL (pulsed ASL) с параметрами: TR – 3000 мс, TE – 11 мс, TI1 – 700 мс, TI2 – 1800 мс, 14 срезов, толщина среза – 6,0 мм, размер вокселя – 3×3×6 мм, SNR – 1.00, продолжительность – 5.14 мин.

Визуальный анализ МРТ-признаков ЦМА проводился двумя независимыми нейрорадиологами в соответствии с критериями STRIVE [29]. Лакуны оценивались в белом веществе полушарий и подкорковых структурах по трем категориям: <5, 5-10 и >10. ГИБВ анализировалась качественно по шкале Fazekas (стадии 0-3, далее обозначаем Fz0-Fz3) и количественно – полуавтоматическим методом с использованием пакета SPM12 на базе MATLAB 2013a (8.1.0.604) и ITK-SNAP. Микрокровоизлияния учитывали по категориям: <5, 5-10 и >10

отдельно в подкорковых структурах и по долям мозга (лобные, теменные, височные, затылочные), в сопоставлениях настоящего исследования использовались данные по височным долям, имеющим их наибольшую выраженность. Периваскулярные пространства оценивали по количеству (<5, 5-10 и >10) и размеру (1-4 мм) раздельно в семиовальных центрах и подкорковых структурах. Подострые субкортикальные инфаркты у данной группы пациентов не встречались. Объем серого вещества головного мозга рассчитывался методом повоксельной морфометрии (VBM, voxel-based morphometry) с использованием пакета SPM12.

Данные ASL обрабатывались в ASLtbx (Ze Wang, 2012) на базе SPM12 и MATLAB с получением перфузионных карт CBF. В программе ITK-SNAP с помощью ROI-анализа были выбраны зоны для оценки CBF в обоих полушариях большого мозга – цингулярная кора, дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПФК), теменная доля (CBF теменная кора), также оценивал-

тивные когнитивные расстройства – в 44%, умеренные когнитивные расстройства – 44%, деменция – 5%. Частота встречаемости МРТ-признаков ЦМА представлена в таблице №1.

1. Сопоставление значений CBF в зонах интереса с выраженностью (по шкале Fazekas) и объемом ГИБВ.

При анализе значений общего CBF выявлено значимое снижение CBF в группах Fz1 и Fz2 по сравнению с Fz0 ( $p < 0,05$ ). Анализ регионарных значений CBF показал увеличение CBF в группах Fz2 и Fz3 по сравнению контролем в передней цингулярной коре и теменной коре ( $p < 0,05$ ). В дорсолатеральной префронтальной коре отмечалось достоверное повышение CBF в группе Fz3 по сравнению с Fz0 и Fz1 (рис. 1).

Таким образом, отмечается повышение CBF с увеличением выраженности ГИБВ, что подтверждается количественным анализом – выявлены прямые значимые ( $p < 0,05$ ) корреляции между объемом ГИБВ и увеличением CBF в зонах интереса (рис. 2).

**Таблица №1. МРТ-признаки ЦМА.**

Показатели	п, %
<b>ГИБВ (стадии Fazekas)</b>	
Fz1	14 (36%)
Fz2	10 (25%)
Fz3	15 (39%)
<b>Микрокровоизлияния</b>	
лобные доли	10 (25%)
височные доли	10 (25%)
теменные доли	9 (23%)
подкорковые структуры	19 (49%)
<b>Лакуны</b>	
подкорковые образования	18 (46%)
белое вещество	30 (77%)
<b>Расширенные периваскулярные пространства</b>	
в подкорковых структурах	20 (51%)
в семиовальных центрах	29 (75%)

ся CBF по всему головному мозгу (общий CBF).

Полученные значения CBF сопоставлялись с выраженностью МРТ-признаков ЦМА и объемом серого вещества. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 23 с использованием критериев  $\chi^2$ , Краскела–Уоллиса с последующими попарными сравнениями по Манну–Уитни с поправкой Бонферрони и ранговой корреляцией Спирмена.

**Результаты.**

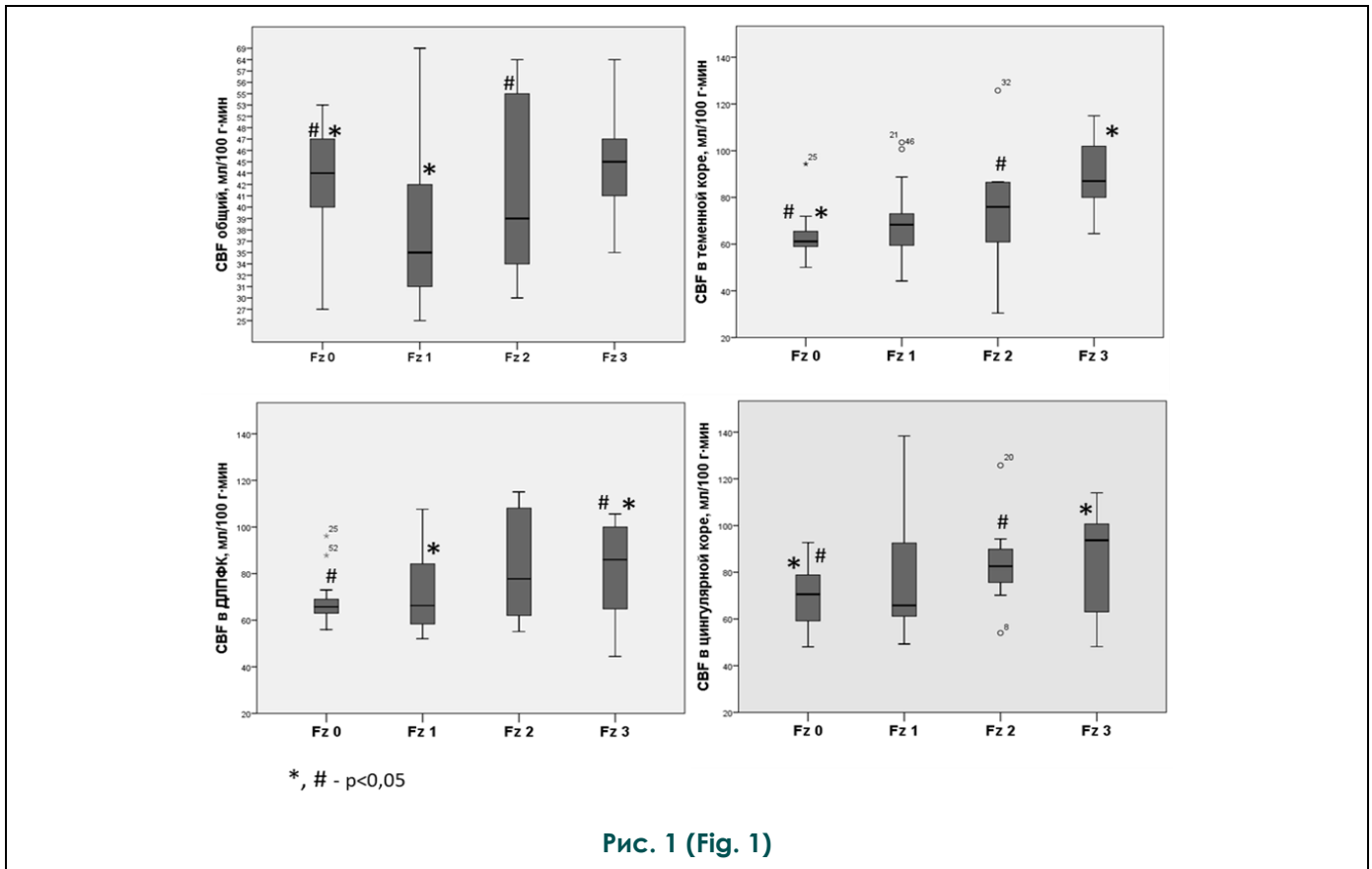
В исследуемой группе пациентов артериальная гипертензия отмечалась в 92%, субъек-

2. Сопоставление CBF в зонах интереса показало прямую умеренную корреляцию с количеством микрокровоизлияний в разных отделах мозга (рис. 3).

3. Статистически значимые зависимости выявлены между повышением CBF в зонах интереса и увеличением количества лакун в белом веществе и подкорковых образованиях (рис. 4).

4. Сопоставление значений CBF с объемом серого вещества.

Отмечалась значимая обратная корреляция между объемом серого вещества (total grey matter) и CBF в цингулярной ( $R = - 0,33, p = 0,03$ )

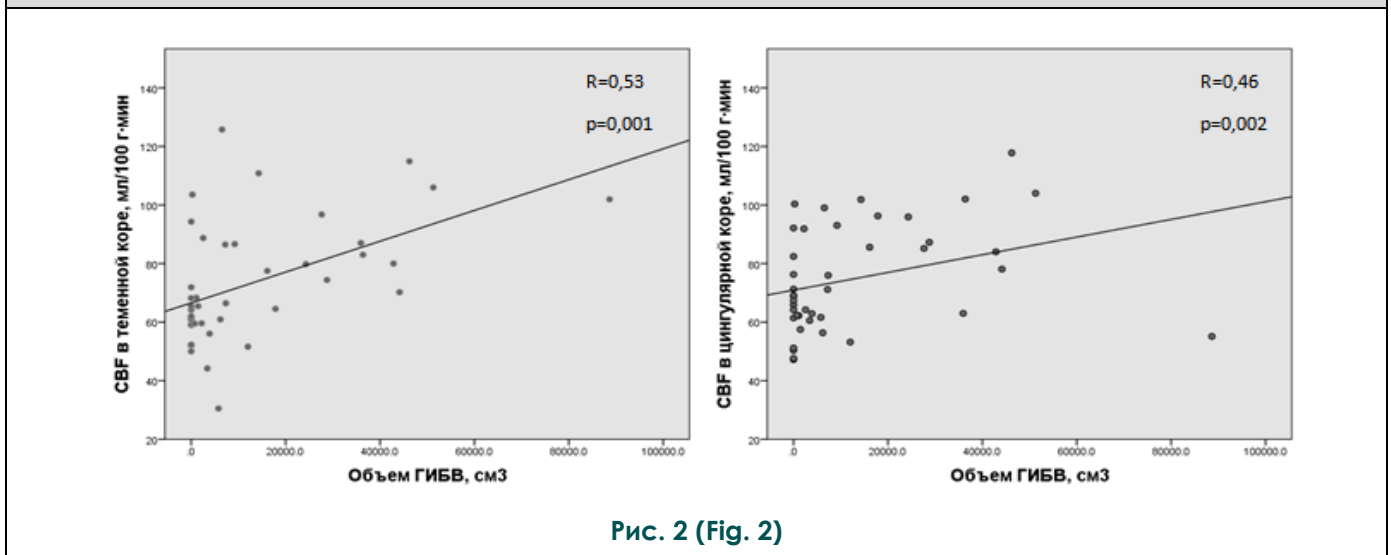


**Рис. 1. Диаграммы.**

Величина общего и регионарного кровотока в цингулярной, теменной и дорсолатеральной префронтальной коре в группах пациентов с оценкой по шкале Fazekas 0-3.

**Fig. 1. Diagrams.**

Global and regional CBF in cingular, parietal and DLPFC cortex in patients groups with Fazekas score of 0-3.



**Рис. 2. Диаграммы.**

Соотношение между CBF в теменной и цингулярной коре и объемом ГИБВ (тест Спирмена).

**Fig. 2. Diagrams.**

Correlation between CBF in parietal and cingular cortex, and WMH volume (Spearman's rank correlation ).



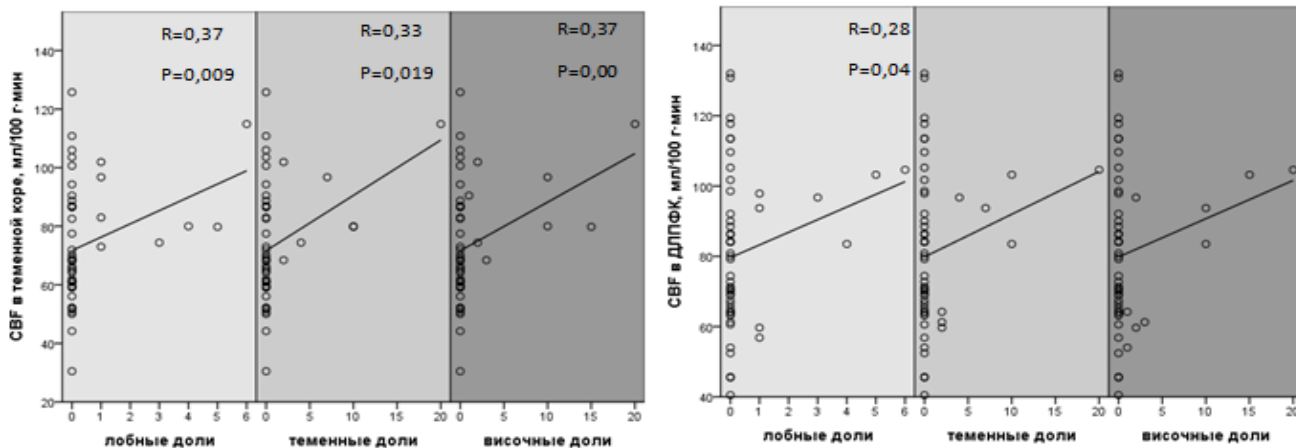


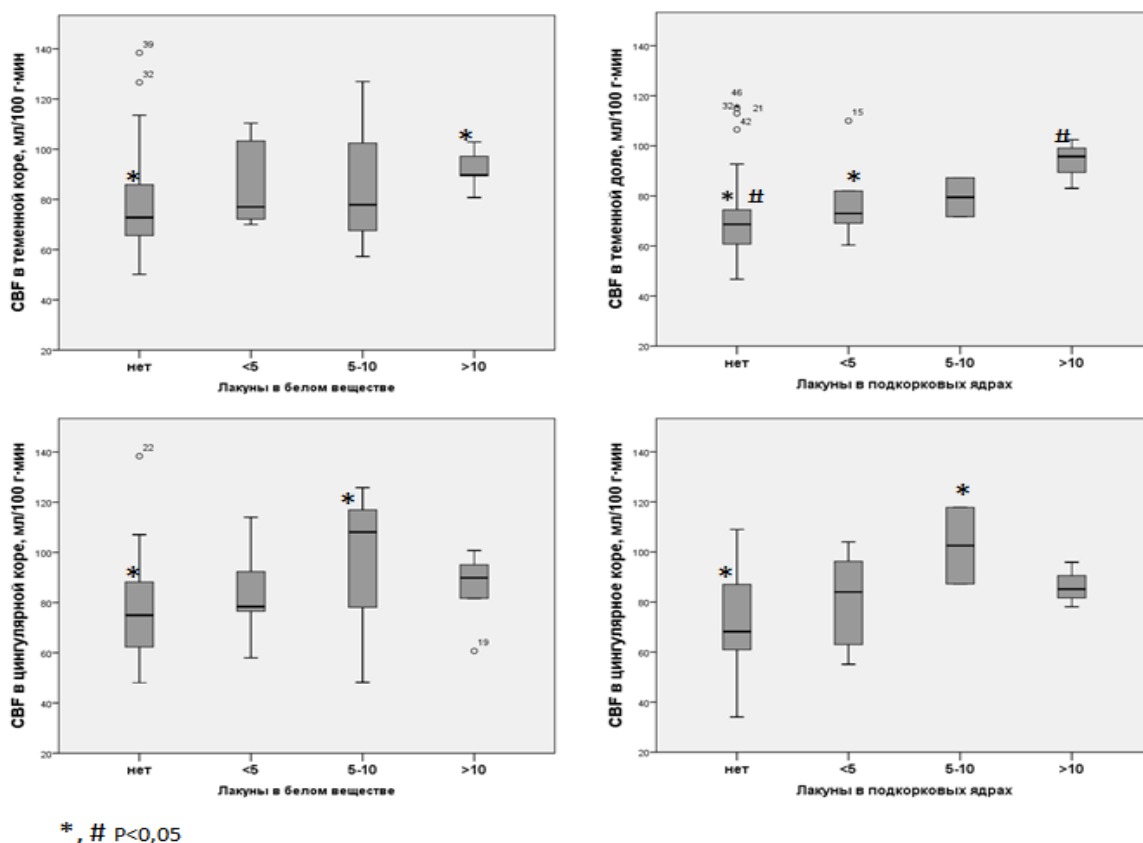
Рис. 3 (Fig. 3)

Рис. 3. Диаграммы.

Соотношение между CBF в теменной и цингулярной коре и количеством микрокровоизлияний (тест Спирмена).

Fig. 3. Diagrams.

Correlation between CBF in parietal and cingular cortex, and cerebral microbleeds count (Spearman's rank correlation).



\*, # P<0,05

Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. Диаграммы.

Значимые зависимости между CBF в теменной и цингулярной коре и количеством лакун.

Fig. 4. Diagrams.

Significant correlations between CBF in cingular and parietal cortex, and lacunes count.

и теменной ( $R = -0,4, p = 0,009$ ) (рис. 5).

**Обсуждение.**

Несмотря на то, что при возраст-зависимой ЦМА общепризнанным является поражение мелких сосудов белого вещества головного мозга с артериолосклерозом, перивентрикулярным венозным коллагенозом, облитерацией капилляров и снижением кровотока, высокая коморбидность ЦМА и болезни Альцгеймера с признанием ЦМА фактором ее риска обосновывает изучение у больных ЦМА коркового кровотока и его взаимосвязи с формированием диагностических МРТ-признаков [12, 8,

Обоснованием данного подхода с выбором регионов интереса было и то, что результаты ASL-исследований при БА, универсально демонстрируя снижение общей перфузии на разных стадиях, при региональном ASL-анализе выявляют связь заболевания с одновременным присутствием зон гипоперфузии и гиперперфузии в коре головного мозга [5, 7, 10, 14, 27]. В нескольких исследованиях получены подтверждения значения в формировании различий в перфузии разных регионов нарушений функционирования сетей и их взаимодействия [1, 19]. Полученные нами данные о связи повыше-

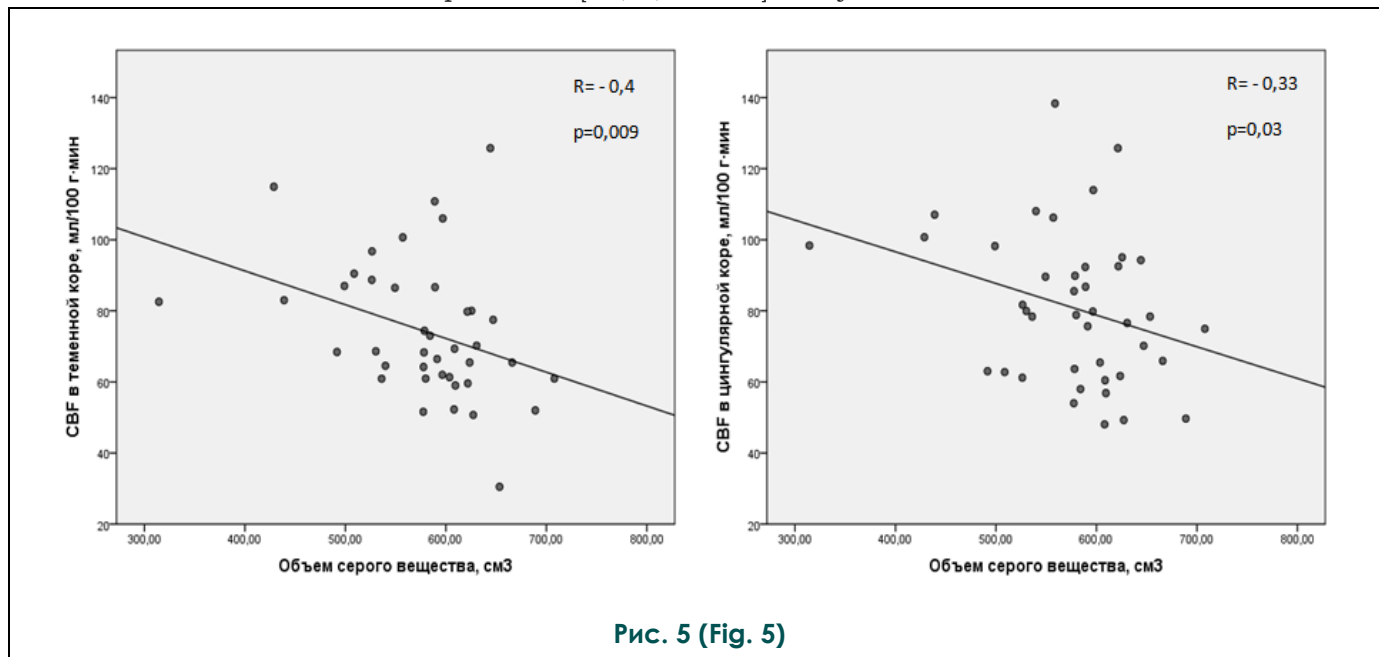


Рис. 5 (Fig. 5)

**Рис. 5. Диаграммы.**

Соотношение между значениями CBF в теменной и цингулярной коре и объемом серого вещества (тест Спирмена).

**Fig. 5. Diagrams.**

Correlation between CBF in parietal and cingular cortex, and total gray volume (Spearman’s rank correlation).

13, 25, 26]. Нами был использован метод МРТ pASL с использованием ROI-анализа для оценки корковых региональных особенностей перфузии у пациентов с ЦМА и КР разной степени выраженности и лицами с нормальной когнитивной функцией. Поскольку у большинства больных с ЦМА нейропсихологический профиль КР представлен нарушением управляющих функций мозга (УФМ) изолированно (дисрегуляторные КР) или в сочетании с нарушениями памяти (смешанные КР) в качестве регионов интереса были выбраны области коры, соответствующие основным зонам активации при выполнении задач на УФМ [24]. Таким образом, расчет перфузии и объема коры проводился по созданным маскам в дорсолатеральной префронтальной, теменной и цингулярной коре, имеющим устойчивую активацию с заданием на УФМ [3].

ния кровотока в оцениваемых регионах интереса с тяжестью всех диагностических МРТ-признаков, включая атрофию коры, позволяют сделать вывод о неблагоприятном значении гиперперфузии в ДЛПФК, теменной и цингулярной коре в обеспечении УФМ при ЦМА. Феномен гиперперфузии коры при БА исследователи рассматривают в качестве компенсаторного усилия на отмечаемое при БА нарушение нейроваскулярного взаимодействия [7]. В нашем исследовании при тяжелой ЦМА имелось сочетание общей нормальной перфузии и региональной гиперперфузии в покое в областях, участвующих в обеспечении УФМ и имеющих их выраженные нарушения, что свидетельствовало о неэффективности усиления кровотока коры. Наиболее вероятным объяснением может быть шунтирующий кровоток через короткие

артерио-веноулярные пути, что создает условия неэффективного извлечения кислорода и глюкозы на уровне капилляров и что может объяснить полученную связь гиперперфузии с атрофией коры. Участие данного механизма в развитии КР было установлено L. Ostergaard и соавторами (2016), и обозначено как капиллярная дисфункция [18]. Мы предполагаем, что наиболее вероятными причинами для шунтирующего кровотока в коре может быть высокое сопротивление измененных мелких сосудов белого вещества с бедной сетью анастомозов и ее разветвленность в коре, что в условиях высоких пульсативных свойств магистральных артерий при ЦМА способствует объемному перераспределению кровотока. Ранее нами была показана связь высокого индекса пульсации брахицефальных артерий с тяжестью КР при ЦМА [2]. Подтверждением данной принципиальной возможности перераспределения кровотока могут служить результаты недавнего 4D-flow МРТ-исследования L.A. Rivera-Rivera и соавторов

(2017), показавших у пациентов с БА на 60% более быструю передачу пикового потока со средней мозговой артерией на верхний сагитальный синус, что было связано с возрастающим повышением индекса артериальной пульсации во внутренней сонной и средней мозговой артериях [23].

**Заключение.**

Полученные данные объемного перераспределения кровотока и механизма капиллярной дисфункции обуславливают целесообразность уточнения связи регионарной гиперперфузии в областях, обеспечивающих управляющие функции мозга, с тяжестью когнитивных расстройств у пациентов с ЦМА.

**Источник финансирования и конфликт интересов.**

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

**Список Литературы:**

1. Гулевская, Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М., Медицина, 2009. 296 с.
2. Добрынина Л.А., Ахметзянов Б.М., Гаджиева З.Ш. и др. Роль нарушений артериального, венозного кровотока и ликворотока в развитии когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2019; 13 (2): 19–31.
3. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Морозова С.Н., Кремнева Е.И., Кротенкова М.В., Кашина Е.М., Поддубская А.А. Управляющие функции мозга: функциональная магнитно-резонансная томография с использованием теста Струпа и теста серийного счета про себя у здоровых добровольцев. *Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2018; 11: 35-42 <https://doi.org/10.17116/jnevro201811811135>
4. Калашикова Л. А., Кулов Б. Б. Факторы риска субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова.* 2002; 102 (7): 3-8.
5. Alsop DC, Casement M, de Bazelaire C, Fong T, Press DZ. Hippocampal Hyperperfusion in Alzheimer's Disease. *Neuroimage.* 2008 Oct 1;42(4):1267-74. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.06.006
6. Berman KF, Ellmore T, et al. ; H(2)(15)O PET validation of steady-state arterial spin tagging cerebral blood flow measurements in humans. *Magn Reson Med* 2000; 44: 450–456,
7. Dai W1, Lopez OL, Carmichael OT, et al. Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging. *Radiology.* 2009; 250(3): 856–866. doi: 10.1148/radiol.2503080751.
8. Deramcourt V., Slade J.Y., Oakley A.E. et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology* 2012; 78: 1043–1050. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824e8e7f. PMID: 22377814.
9. Dichgans M., Wardlaw J., Smith E., Zietemann V., Seshadri S., Sachdev P., De Leeuw F. E. METACOHORTS for the study of

- vascular disease and its contribution to cognitive decline and neurodegeneration: An initiative of the Joint Programme for Neurodegenerative Disease Research. *Alzheimer's & Dementia,* 2016; 12(12), 1235-1249. doi: 10.1016/j.jalz.2016.06.004
10. Ding B1, Ling HW1, Zhang Y2, et al. Pattern of cerebral hyperperfusion in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment using voxel-based analysis of 3D arterial spin-labeling imaging: initial experience. *Clin Interv Aging.* 2014 Mar 26; 9: 493-500. doi: 10.2147/CIA.S58879.
11. Fisher C. M. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta neuropathologica* 1969. 12 (1): 1-15.
12. Gorelick P.B., Scuter A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 2672–2713. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496. PMID: 21778438
13. Grinberg L.T., Nitrini R., Suemoto C. K. et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics.* 2013. 68(8): 1140-1145. DOI: 10.6061/clinics/2013(08)13.
14. Hays CC1,2, Zlata ZZ1,3, Wierenga CE. The Utility of Cerebral Blood Flow as a Biomarker of Preclinical Alzheimer's Disease. *Cell Mol Neurobiol.* 2016 Mar; 36(2): 167-79. doi: 10.1007/s10571-015-0261-z.
15. Heijtel DF, Mutsaerts HJ, Bakker E, et al. Accuracy and precision of pseudo-continuous arterial spin labeling perfusion during baseline and hypercapnia: a head-to-head comparison with (1)(5)O H(2)O positron emission tomography. *NeuroImage* 2014; 92: 182–192
16. JM Wardlaw, C Smith, MD, M Dichgans. Mechanisms underlying sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013 May; 12(5): 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
17. Kamano H, Yoshiura T, Hiwatashi A, et al. Arterial spin labeling in patients with chronic cerebral artery steno-occlusive disease: correlation with (15)O-PET. *Acta Radiol* 2013; 54: 99–



18. Leif Østergaard et al. Cerebral small vessel disease: Capillary pathways to stroke and cognitive decline. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016 Feb; 36(2): 302–325. doi: 10.1177/0271678X15606723
19. Li HJ, Hou XH, Liu HH, Yue CL, He Y, Zuo XN. Toward systems neuroscience in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 75 fMRI studies. *Hum Brain Mapp.* 2015 Mar; 36 (3): 217–32. doi: 10.1002/hbm.22689
20. Melrose RJ, Jimenez AM, Riskin-Jones H Alterations to task positive and task negative networks during executive functioning in Mild Cognitive Impairment. *Neuroimage Clin.* 2018 Jun 12;19:970-981. doi: 10.1016/j.nicl.2018.06.014
21. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology,* 2010; 9(7), 689-701. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6)
22. Reed B.R., Mungas D.M., Kramer J.H. et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain.* 2007. 130(Pt3):731-9. DOI: 10.1093/brain/awl385
23. Rivera-Rivera L. A., Schubert T., Turski P., Johnson K. M., Berman S. E., Rowley H. A., Wieben O. Changes in intracranial venous blood flow and pulsatility in Alzheimer's disease: A 4D flow MRI study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2017; 37(6), 2149-2158.
24. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer disease and associated disorders,* 2014. 28 (3): 206-218. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000034. PMID: 24632990.
25. Santisteban M. M., Iadecola C. Hypertension, dietary salt and cognitive impairment. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism,* 2018; 38(12), 2112-2128. DOI: 10.1177/0271678X18803374
26. Shi Y, Thrippleton M.J., Makin S.D. et al. Cerebral blood flow in small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016. 36 :1653-1667. DOI: 10.1177/0271678X16662891. PMID: 27496552.
27. Sierra-Marcos A. Regional Cerebral Blood Flow in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Measured with Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging. *Int J Alzheimers Dis.* 2017; 2017: 5479597. doi: 10.1155/2017/5479597.
28. Smith E. E., Biessels G. J., De Guio F., de Leeuw F. E., Duchesne S., Düring, M., Thrippleton M. J. Harmonizing brain magnetic resonance imaging methods for vascular contributions to neurodegeneration. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring,* 2019; 11, 191-204. doi: 10.1016/j.dadm.2019.01.002
29. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822–38. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8. PMID: 23867200.
30. Wierenga CE, Hays CC, Zlatar ZZ. Cerebral blood flow measured by arterial spin labeling MRI as a preclinical marker of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014; 42 Suppl 4: S411-9. doi: 10.3233/JAD-141467.

## References:

1. Gulevskaya, T.S., Morgunov V.A. Pathological anatomy of cerebrovascular accidents with atherosclerosis and arterial hypertension. M., Medicine, 2009. 296 p. (in Russian).
2. Dobrynina L.A., Akhmetzyanov B.M., Gadzhieva Z.Sh. et al. Role of disorders of arterial, venous blood flow and cerebrospinal fluid in the development of cognitive disorders in cerebral microangiopathy. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2019; 13 (2): 19–31 (in Russian).
3. Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Morozova S.N., Kremneva E.I., Krotenkova M.V., Kashina E.M., Poddubskaya A.A. Control brain functions: functional magnetic resonance imaging using the Stroop test and the serial count test to oneself in healthy volunteers. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakova.* 2018; 11: 35-42 <https://doi.org/10.17116/jneuro201811811135> (in Russian).
4. Kalashnikova L. A., Kulov B. B. Risk factors for subcortical arteriosclerotic encephalopathy. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakova.* 2002; 102 (7): 3-8 (in Russian).
5. Alsop DC, Casement M, de Bazelaire C, Fong T, Press DZ. Hippocampal Hyperperfusion in Alzheimer's Disease. *Neuroimage.* 2008 Oct 1;42(4):1267-74. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.06.006
6. Berman KF, Ellmore T, et al. ; H(2)(15)O PET validation of steady-state arterial spin tagging cerebral blood flow measurements in humans. *Magn Reson Med* 2000; 44: 450–456,
7. Dai W1, Lopez OL, Carmichael OT, et al. Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging. *Radiology.* 2009; 250(3): 856–866. doi: 10.1148/radiol.2503080751.
8. Deramacourt V., Slade J.Y., Oakley A.E. et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology* 2012; 78: 1043–1050. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824e8e7f. PMID: 22377814.
9. Dichgans M., Wardlaw J., Smith E., Zietemann V., Seshadri S., Sachdev P., De Leeuw F. E. METACOHORTS for the study of vascular disease and its contribution to cognitive decline and neurodegeneration: An initiative of the Joint Programme for Neurodegenerative Disease Research. *Alzheimer's & Dementia,* 2016; 12(12), 1235-1249. doi: 10.1016/j.jalz.2016.06.004
10. Ding B1, Ling HW1, Zhang Y2, et al. Pattern of cerebral hyperperfusion in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment using voxel-based analysis of 3D arterial spin-labeling imaging: initial experience. *Clin Interv Aging.* 2014 Mar 26; 9: 493-500. doi: 10.2147/CIA.S58879.
11. Fisher C. M. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta neuropathologica* 1969. 12 (1): 1-15.
12. Gorelick P.B., Scuter A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 2672–2713. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496. PMID: 21778438
13. Grinberg L.T., Nitrini R., Suemoto C. K. et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics.* 2013. 68(8): 1140-1145. DOI:

10.6061/clinics/2013(08)13.

14. Hays CC1,2, Zlatar ZZ1,3, Wierenga CE. The Utility of Cerebral Blood Flow as a Biomarker of Preclinical Alzheimer's Disease. *Cell Mol Neurobiol.* 2016 Mar; 36(2): 167-79. doi: 10.1007/s10571-015-0261-z.

15. Heijtel DF, Mutsaerts HJ, Bakker E, et al. Accuracy and precision of pseudo-continuous arterial spin labeling perfusion during baseline and hypercapnia: a head-to-head comparison with (1)(5)O H(2)O positron emission tomography. *NeuroImage* 2014; 92: 182–192

16. JM Wardlaw, C Smith, MD, M Dichgans. Mechanisms underlying sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013 May; 12(5): 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.

17. Kamano H, Yoshiura T, Hiwatashi A, et al. Arterial spin labeling in patients with chronic cerebral artery steno-occlusive disease: correlation with (15)O-PET. *Acta Radiol* 2013; 54: 99–106

18. Leif Østergaard et al. Cerebral small vessel disease: Capillary pathways to stroke and cognitive decline. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016 Feb; 36(2): 302–325. doi: 10.1177/0271678X15606723

19. Li HJ, Hou XH, Liu HH, Yue CL, He Y, Zuo XN. Toward systems neuroscience in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 75 fMRI studies. *Hum Brain Mapp.* 2015 Mar; 36 (3): 217-32. doi: 10.1002/hbm.22689

20. Melrose RJ, Jimenez AM, Riskin-Jones H Alterations to task positive and task negative networks during executive functioning in Mild Cognitive Impairment. *Neuroimage Clin.* 2018 Jun 12;19:970-981. doi: 10.1016/j.nicl.2018.06.014

21. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology,* 2010; 9(7), 689-701. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6)

22. Reed B.R., Mungas D.M., Kramer J.H. et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain.* 2007. 130(Pt3):731-9. DOI: 10.1093/brain/awl385

23. Rivera-Rivera L. A., Schubert T., Turski P., Johnson K. M., Berman S. E., Rowley H. A., Wieben O. Changes in intracranial venous blood flow and pulsatility in Alzheimer's disease: A 4D flow MRI study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2017; 37(6), 2149-2158.

24. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer disease and associated disorders,* 2014. 28 (3): 206-218. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000034. PMID: 24632990.

25. Santisteban M. M., Iadecola C. Hypertension, dietary salt and cognitive impairment. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism,* 2018; 38(12), 2112-2128. DOI: 10.1177/0271678X18803374

26. Shi Y, Thrippleton M.J., Makin S.D. et al. Cerebral blood flow in small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016. 36 :1653-1667. DOI: 10.1177/0271678X16662891. PMID: 27496552.

27. Sierra-Marcos A. Regional Cerebral Blood Flow in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Measured with Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging. *Int J Alzheimers Dis.* 2017; 2017: 5479597. doi: 10.1155/2017/5479597.

28. Smith E. E., Biessels G. J., De Guio F., de Leeuw F. E., Duchesne S., Düring, M., Thrippleton M. J. Harmonizing brain magnetic resonance imaging methods for vascular contributions to neurodegeneration. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring,* 2019; 11, 191-204. doi: 10.1016/j.dadm.2019.01.002

29. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822–38. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8. PMID: 23867200.

30. Wierenga CE, Hays CC, Zlatar ZZ. Cerebral blood flow measured by arterial spin labeling MRI as a preclinical marker of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014; 42 Suppl 4: S411-9. doi: 10.3233/JAD-141467..