

*Ахмадиева А.А.,
студент*

*3 курс, Лечебный факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Россия, г. Москва*

*Гибадатов Б.У.,
студент*

*3 курс, Лечебный факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Россия, г. Москва*

*Гурьева П.А.,
студент*

*3 курс, Лечебный факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Россия, г. Москва*

*Друшлякова А.А.,
студент*

*3 курс, Лечебный факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Россия, г. Москва*

ПЕРФУЗИОННАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ МИКРОСОСУДОВ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Аннотация: Болезнь Альцгеймера (БА) является основной причиной деменции во всем мире и существенно влияет на основные функции повседневной жизни и социальную активность. Выявление $A\beta$ или тау-белка, связанных с патогенезом БА, может быть выполнено с помощью различных методик. В качестве альтернативы МРТ и КТ появились новые методы визуализации, которые могут точно отображать изменения в областях мозга и позволяют врачам и исследователям получить представление о возникновении и

прогрессировании церебральных сосудистых патологий при БА.

Ключевые слова: Болезнь Альцгеймера; перфузионная визуализация; МРТ; КТ; ПЭТ.

Abstract: *Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of Dementia worldwide and significantly affects the basic functions of daily life and social activities. Identification of A β or tau protein associated with the AD pathogenesis can be performed using different techniques. As an Alternatives to MRI and CT, new imaging techniques have emerged that can accurately depict changes in brain regions and allow clinicians and researchers to gain insight into the occurrence and progression of cerebral vascular pathologies in AD.*

Keywords: *Alzheimer's disease; perfusion imaging; MRI; CT; PET.*

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием и часто характеризуется прогрессирующим снижением когнитивных способностей и потерей памяти, что серьезно влияет на основные функции повседневной жизни и обычную социальную активность. СД является основной причиной деменции в мире, от которой страдают около 50 миллионов человек во всем мире, а к 2050 году прогнозируется трехкратное увеличение распространенности заболевания в связи с ростом численности населения [1-2]. Ранняя диагностика БА и своевременное медицинское вмешательство являются основополагающими факторами для снижения риска прогрессирования деменции, замедления этого процесса [3].

Сообщалось, что в патогенезе БА участвуют многочисленные механизмы, включая внеклеточное накопление бляшек амилоида бета (A β) и белков тау, а также цереброваскулярные факторы [4,5]. Переработка белка-предшественника амилоида и дисфункция механизмов клиренса A β способствуют накоплению A β -бляшек, которые могут инициировать формирование тау-белков и дисфункцию нейронов [6]. Хотя в некоторых исследованиях была показана положительная связь между накоплением A β и повышение мозгового кровотока (CBF) в определенных областях мозга [7], а недавние исследования показали, что снижение CBF может быть ранним признаком БА [8]. В частности, A β может вызывать сужение капилляров, потенциально снижая CBF при БА [9]. Снижение CBF также может инициировать амилоидный каскад или усиливать выработку A β [6]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что тау-белки спинномозговой жидкости ассоциируются со снижением CBF у пациентов с легкими когнитивными нарушениями (ЛКР) и деменцией при БА [10]. Накопление гиперфосфорилированного тау-белка и нейрофибриллярных клубков может приводить к гибели нейронов и изменениям в сосудистой системе [11]. Как следствие, изменения перфузии мозговой крови и дисфункция микрососудистой системы могут нарушать клиренс A β и тау-белка из тканей, что приводит к структурной атрофии мозга и когнитивному снижению [12]. Сложное взаимодействие между накоплением A β , патологией тау и цереброваскулярными факторами подчеркивает необходимость многофакторного подхода к разработке эффективных методов диагностики и лечения БА.

Этиологические исследования показывают, что измерение церебральной перфузии и амилоида может быть наиболее перспективным для выявления доклинической БА [13]. В последних исследованиях отмечается сильная корреляция между церебральной перфузией и прогрессированием

заболевания, что указывает на то, что СВФ является полезным параметром на доклинической стадии БА [14]. Для визуализации сосудов было разработано и использовано множество методов визуализации, которые могут точно и наглядно отображать изменения кровотока и метаболизма в каждой области мозга. В данном обзоре мы обобщили имеющиеся в настоящее время методы визуализации микрососудистой перфузии, применяемые при БА, с целью изучения сложности изменений СВФ и потенциала технологии визуализации микрососудистой перфузии для пролития света на механизмы, лежащие в основе изменений СВФ, и их клинические последствия.

Методы

Данный обзор посвящен изучению существующей литературы, касающейся визуализации перфузии микрососудов при БА. Был проведен систематический поиск по нескольким базам данных, включая PubMed, CNKI, Web of Science, Cochrane Library и Wanfang. В поиске использовалась комбинация ключевых слов, охватывающая такие методы, как МРТ, динамический контраст (ДК), артериальное спиновое мечение (ASL), КТ, компьютерно-томографическое перфузионное изображение (КТПИ), эмиссионная компьютерная томография (ЭКТ), транскраниальная доплеровская ультразвуковая томография (ТКДГ), микрососудистая визуализация сетчатки, оптическая когерентная томография (ОКТ) и компьютерная программа измерения микрососудов сетчатки.

Результаты поиска литературы

1. Магнитно-резонансная томография (МРТ)

МРТ основана на поведении атомных ядер, в частности ядер водорода (протонов), которые в избытке присутствуют в человеческом организме. При воздействии радиочастотных импульсов протоны поглощают энергию и

временно отходят от своего равновесного состояния. После выключения радиочастотного импульса возбужденные протоны начинают расслабляться и возвращаются в равновесное состояние. Релаксация T1 - это постоянная времени восстановления продольной намагниченности. В разных тканях время релаксации T1 различно из-за различий в молекулярных взаимодействиях, составе и физических свойствах. Релаксация T2 - это время, за которое поперечная намагниченность ядерных спинов дефазуруется и затухает после начального радиочастотного импульса, в то время как релаксация T2* относится к спаду поперечной намагниченности, наблюдаемому в последовательностях градиент-эхо (GRE). Различные ткани имеют разное время релаксации T1 или T2, что зависит от молекулярных взаимодействий, состава ткани и структурных свойств. T1-взвешенные и T2-взвешенные изображения создают контраст за счет различий в релаксационном поведении ядерных спинов в разных тканях для получения контрастных изображений, чувствительных к различным свойствам тканей. T2*-взвешенные изображения позволяют обнаружить мельчайшие изменения однородности магнитного поля и повышают частоту выявления небольших поражений.

1.1 Артериальное спиновое мечение (ASL)

ASL - это неинвазивная процедура, основанная на разнице в спиновой намагниченности подвижных и статичных протонов. ASL-MPT использует протоны воды артериальной крови в качестве эндогенного перфузионного трассера. Перед поступлением в область визуализации проксимальная артериальная кровь, содержащая протоны воды, маркируется, и получается контрольное изображение области визуализации без меченой артериальной крови. Меченые протоны воды, поступающие в плоскость визуализации с кровотоком в течение определенного времени задержки (время задержки после мечения, PLD), смешиваются с немечеными протонами воды в ткани,

что приводит к изменению локального T1 ткани, тем самым создавая зависящий от кровотока контраст изображения, который может быть рассчитан путем вычитания меченых изображений из контрольных изображений. Оставшиеся сигналы представляют собой линейные измерения, пропорциональные перфузии CBF. Затем на основе информации о перфузии CBF можно получить качественный и количественный анализ.

Реализации ASL делятся на три категории в соответствии с различными методами маркировки: непрерывная ASL (CASL), импульсная ASL (PASL) и псевдо-непрерывная ASL (pCASL). Последняя сочетает в себе преимущества CASL и PASL и достигает эффекта длинных импульсов CASL путем переключения градиентного поля и комбинирования нескольких коротких импульсов, обеспечивая при этом улучшенное соотношение сигнал/шум и эффективность маркировки. В ASL используется быстрое спин-эхо, технология пропеллеров, технология трехмерного объемного поглощения и/или технология передискретизации спирального центра, которые позволяют значительно улучшить соотношение сигнал/шум и качество изображения за счет уменьшения помех от артефактов движения и артефактов магнитной чувствительности. Отсроченное сканирование - еще одна важная техника анализа ASL, облегчающая сбор информации о кровотоке в венах, перфузионной визуализации и структуре мозга.

В исследовании Ding et al. [15] изучались изменения CBF у здоровых людей, пациентов с БА и пациентов с амнестическим ЛКР. Они обнаружили снижение CBF в двусторонней височно-теменно-затылочной коре и левой лимбической доле по сравнению с контрольной группой здоровых людей. По сравнению со здоровыми пациентами, у пациентов с амнестическим ЛКР выявлены области гиперперфузии в правой височной субгиральной и двусторонней лобной долях и гипоперфузии в билатеральной нижней височной коре, левой затылочной доле и правой средней височной коре [15].

В недавнем отчете было обнаружено, что у пациентов с ЛКР и БА значительно ниже количественная перфузия в задней поясной и язычной извилинах, но не было выявлено достоверных положительных корреляций между перфузией и объемом серого вещества в интересующих областях, за исключением височного неокортекса [16]. Однако результаты Чжан и др. [17] выявили значительные различия между пациентами с БА и контрольной группой, а также между ЛКР и БА; у пациентов с БА среднее значение CBF в сером веществе было ниже, чем в других группах. При акценте на познании, обучении и памяти, связанных с областями мозга, такие области, как лобные и височно-половые доли, показали гипоперфузию как при ЛКР, так и при БА, предполагая, что нарушение перфузии является проявлением болезни на доклинической или дементной стадии БА.

1.2 МРТ с динамическим восприимчивым контрастом (DSC)

DSC предполагает отслеживание экзогенного парамагнитного контрастного вещества (соединения на основе гадолиния) по мере его прохождения через капиллярное русло. Болюс контрастного вещества на основе гадолиния с высоким магнитным моментом значительно снижает интенсивность сигнала мозга на T2- или T2*-взвешенных изображениях. Эти изменения сигнала быстро измеряются с помощью спин-эхо или градиентного эхо-планарных последовательностей. Внутритканевая компартиментализация контраст-индуцированных локальных градиентов магнитного поля приводит к эффекту магнитной восприимчивости, который доминирует над усилением T1-релаксации из-за прямого взаимодействия внутрисосудистых протонов с координационной сферой комплексов на основе гадолиния. Кривая интенсивности сигнала во времени в ткани может быть получена для области интереса, что позволяет оценить количественную гемодинамическую информацию, включая объем церебральной крови, CBF и среднее время прохождения. Основным недостатком DSC-MPT является то, что для ее

проведения требуется экзогенный трейсер, например, хелат гадолиния, что может повысить риск развития редкого, но смертельного мультисистемного заболевания (нефрогенного системного фиброза) у пациентов с почечной недостаточностью.

2. Компьютерно-томографическое перфузионное изображение (КТПИ),

КТПИ — это компьютеризированная процедура рентгеновской визуализации, при которой узкий пучок рентгеновских лучей быстро вращается вокруг тела, создавая сигналы, которые обрабатываются компьютером для создания томографических изображений поперечного сечения тела, содержащих более подробную информацию, чем обычные рентгеновские снимки. Затем компьютер может сложить последовательные изображения в цифровой форме, чтобы сформировать трехмерное изображение тела, что позволяет легче идентифицировать и определить местоположение основных структур и возможных аномалий. Врачи и ученые могут получить кривую временной плотности и информацию о перфузии крови, полученную при исследовании головного мозга, с помощью математического моделирования. К таким параметрам относятся объем церебральной крови, СВФ, время до пика, среднее время прохождения и проницаемость капилляров.

Tang et al. [18] использовали КТ для оценки нарушений перфузии при БА. У пациентов с БА наблюдались более низкие значения объема мозговой крови и СВФ в височной коре, двухсторонней лобной коре, гиппокампе и базальных ганглиях по сравнению со здоровым контролем, а среднее время транзита и пиковое время транзита в этих областях мозга были ниже в здоровом контроле, чем при БА. Заболеваемость БА сигнально коррелировала со средними показателями времени транзита перфузии в правой височной коре, левой лобной коре, правом гиппокампе и правых базальных ганглиях

[18]. Эти результаты свидетельствуют о том, что КТ головного мозга является ценным инструментом для выявления нарушений микроциркуляции и предоставляет новые доказательства нарушения микроциркуляции и ишемии при БА.

3. Эмиссионная компьютерная томография (ЭКТ)

ЭКТ — это метод функциональной визуализации, в котором используются радиомеченые биологически активные соединения (радиотракеры) для визуализации и измерения физиологической активности, включая метаболические процессы, кровоток, региональный химический состав и поглощение. Радиотракторы испускают позитроны или гамма-лучи, когда они распадаются при прохождении через гематоэнцефалический барьер.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) использует болюсное введение радионуклидов в форме радиолиганда, который испускает одно гамма-излучение, генерируемое прямо или косвенно в результате распада. Детектор ОФЭКТ пытается зарегистрировать гамма-лучи, а алгоритм реконструкции по обратной проекции определяет местоположение событий распада. Накопление и распределение радионуклидов в тканях мозга прямо пропорционально СВФ.

В нескольких исследованиях ЭКТ использовалась для изучения перфузии и функциональных изменений при БА и ЛКР. Staffen et al. [19] исследовали диагностическую валидность ОФЭКТ с ^{99m}Tc -НМРАО у пациентов с ЛКР и БА. Они сообщили о снижении церебральной перфузии при БА во всех исследуемых областях коры (височной, теменной и лобной долях). У пациентов с ЛКР церебральная перфузия была снижена в этих областях мозга, за исключением левой теменной и лобной коры [19].

4. Транскраниальная доплерография (ТКДГ)

ТКДГ пропускает волны через череп и определяет кровоток в сосудах головного мозга. В большинстве приборов для транскраниальной доплерографии средняя максимальная скорость как функция времени представляет собой непрерывный след пиковых скоростей, который может быть автоматически рассчитан и отображен. Основные преимущества ТКДГ заключаются в том, что она неинвазивна, не требует ионизирующего излучения, использует контрастное вещество, которое быстро выводится из организма, а также многократно повторяема и быстро выполняется. По данным УЗИ, стеноз экстракраниальной сонной артерии является фактором риска развития болезни Альцгеймера [20]. Заболевание сонной артерии изменяет структуру мозга, что ассоциируется с деменцией [21]. Исследования показали, что аномалии внутренней сонной артерии связаны с наличием гиперинтенсивности белого вещества, которая ассоциируется с риском прогрессирования до ЛКР при низких показателях нейродегенерации в спинномозговой жидкости [22]. Ультрасонография может объяснить взаимосвязь между стенозом сонной артерии, функцией мелких сосудов головного мозга и связанными с БА структурными и когнитивными изменениями мозга.

5. Тестирование периферической микроциркуляции

5.1 Визуализация микрососудов сетчатки

Сетчатка имеет большое сходство с головным мозгом в эмбриологическом происхождении, анатомических особенностях и физиологических свойствах. Многие исследователи считают сетчатку продолжением центральной нервной системы. Она предлагает уникальную перспективу для изучения микроциркуляции головного мозга и может улучшить понимание цереброваскулярных патофизиологических процессов,

диагностику и оценку риска деменции в головном мозге. Изменения микроциркуляции сетчатки можно быстро визуализировать и оценить неинвазивными методами, такими как оптическая когерентная томография (ОКТ) и система оценки состояния сосудов сетчатки с помощью компьютерного программного обеспечения для визуализации.

5.1.1 Оптическая когерентная томография (ОКТ)

ОКТ использует неинвазивный метод облучения ткани или образца слабым когерентным светом и измерения временной задержки отраженного света и продольной внутренней структуры ткани. В первоначальном варианте ОКТ-изображения использовался принцип временной области, но механическое движение опорного манипулятора ограничивало скорость визуализации, а осевое разрешение составляло 10 мкм. Низкая скорость визуализации считалась слишком медленной для ангиографической визуализации. С появлением ОКТ в частотной области скорость сканирования возросла до 6800 раз в секунду за одно сканирование. ОКТ обладает более высоким осевым разрешением, что создает условия для появления визуализации сосудов глаза (оптической когерентной томографической ангиографии, ОСТА). ОСТА обнаруживает движение клеток крови в сосудах путем измерения сдвига амплитуды отраженного ОКТ-сигнала. Обычно этот метод используется для визуализации сосудов сетчатки, сосудистой оболочки и зрительного нерва. Врачи могут более точно измерить края и площади новых кровеносных сосудов и капилляров.

5.1.2 Система оценки сосудов сетчатки.

Система оценки состояния сосудов сетчатки включает: (i) интравитальный микроскоп, сфокусированный на сосудах бульбарной конъюнктивы, которые выглядят как острые черные трубки; (ii) видеокамеру с зарядовой связью для видеозаписи и визуализации сосудов бульбарной

конъюнктивы на экране; и (iii) волоконно-оптический источник света, сфокусированный на сосудах бульбарной конъюнктивы для освещения [23]. Выбираются и захватываются хорошо разрешенные кадры видеопоследовательностей, которые затем используются для выявления морфометрических микрососудистых аномалий. С помощью специализированного или общедоступного программного обеспечения для визуализации исследователи могут количественно измерять параметры сосудов по фотографиям сетчатки.

В частности, программное обеспечение под названием Singapore "I" Vessel Assessment улучшило постобработку фотографий сетчатки. Оно позволяет автоматически определять тип сосуда и диск зрительного нерва и рассчитывать параметры сосудов сетчатки. Заданная область измерения стандартизирована и определена относительно центра диска зрительного нерва, и видимые сосуды, проходящие через эту область, могут быть измерены. Согласно пересмотренной формуле Кнудтсона-Парра-Хаббарда, диаметры артериол и вен сетчатки могут быть оценены как эквиваленты центральной артерии и вены сетчатки, соответственно.

Заключение

Проведенные выше исследования свидетельствуют о том, что гиперперфузия и гипоперфузия одновременно проявляются в развитии и прогрессировании БА, а гипоперфузия приводит к структурным изменениям в областях мозга, которые ассоциируются с когнитивными нарушениями и деменцией. Несоответствия между исследованиями могут быть обусловлены методологическими различиями, такими как методы измерения CBF, демографические характеристики пациентов (например, возраст и степень сосудистого риска), диагностические критерии БА, тяжесть заболевания или неправильная классификация ЛКР и БА. Кроме того, существуют различия в

том, как CBF коррелирует с локальной метаболической средой на разных этапах развития и прогрессирования заболевания, и это может объяснить двухфазный ответ.

Использованные источники:

- [1] Sun F, Chima E, Wharton T, Iyengar V. National policy actions on dementia in the Americas and Asia-Pacific: Consensus and challenges. *Revista Panamericana De Salud Publica*. 2020; 44: e2.
- [2] Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*. 2019; 14: 5541–5554.
- [3] Geldmacher DS, Kirson NY, Birnbaum HG, Eapen S, Kantor E, Cummings AK, et al. Implications of early treatment among Medicaid patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2014; 10: 214–224.
- [4] Rajmohan R, Reddy PH. Amyloid-Beta and Phosphorylated Tau Accumulations Cause Abnormalities at Synapses of Alzheimer's disease Neurons. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017; 57: 975–999.
- [5] Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody BAucanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016; 537: 50–56.
- [6] Korte N, Nortley R, Attwell D. Cerebral blood flow decrease as an early pathological mechanism in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*. 2020; 140: 793–810.
- [7] Fazlollahi A, Calamante F, Liang X, Bourgeat P, Raniga P, Dore V, et al. Increased cerebral blood flow with increased amyloid burden in the preclinical phase of alzheimer's disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2020; 51: 505–513.
- [8] Bracko O, Cruz Hernández JC, Park L, Nishimura N, Schaffer CB. Causes and consequences of baseline cerebral blood flow reductions in Alzheimer's disease.

- Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2021; 41: 1501–1516
- [9] Solis E, Jr., Hascup KN, Hascup ER. Alzheimer's Disease: The Link Between Amyloid- β and Neurovascular Dysfunction. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020; 76: 1179–1198.
- [10] Habert MO, de Souza LC, Lamari F, Daragon N, Desarnaud S, Jardel C, et al. Brain perfusion SPECT correlates with CSF biomarkers in Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010; 37: 589–593.
- [11] Moloney CM, Lowe VJ, Murray ME. Visualization of neurofibrillary tangle maturity in Alzheimer's disease: A clinicopathologic perspective for biomarker research. *Alzheimer's & Dementia*. 2021; 17: 1554–1574.
- [12] Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, Glodzik L, Butler T, Fieremans E, et al. Clearance systems in the brain implications for Alzheimer disease. *Nature Reviews. Neurology*. 2015; 11: 457–470.
- [13] Hays CC, Zlata ZZ, Wierenga CE. The Utility of Cerebral Blood Flow as a Biomarker of Preclinical Alzheimer's Disease. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2016; 36: 167–179.
- [14] Binnewijzend MAA, Kuijer JPA, Benedictus MR, van der Flier WM, Wink AM, Wattjes MP, et al. Cerebral blood flow measured with 3D pseudocontinuous arterial spin-labeling MR imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a marker for disease severity. *RAiology*. 2013; 267: 221–230.
- [15] Ding B, Ling HW, Zhang Y, Huang J, Zhang H, Wang T, 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. *Clinical Interventions in Aging*. 2014; 9: 493–500.
- [16] Soman S, Raghavan S, Rajesh PG, Varma RP, Mohanan N, Ramachandran SS, et al. Relationship between Cerebral Perfusion on Arterial Spin Labeling (ASL) MRI with Brain Volumetry and Cognitive Performance in Mild Cognitive Impairment and Dementia due to Alzheimer's Disease. *Annals of Indian Academy of*

- Neurology. 2021; 24: 559–565.
- [17] Zhang Q, Stafford RB, Wang Z, Arnold SE, Wolk DA, Detre JA. Microvascular perfusion based on arterial spin labeled perfusion MRI as a measure of vascular risk in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012; 32: 677–687.
- [18] Tang Z, Pi X, Chen F, Shi L, Gong H, Fu H, et al. Fifty percent reduced-dose cerebral CT perfusion imaging of Alzheimer's disease: regional blood flow abnormalities. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*. 2012; 27: 267–274.
- [19] Staffen W, Bergmann J, Schönauer U, Zauner H, Kronbichler M, Golaszewski S, et al. Cerebral perfusion (HMPAO-SPECT) in patients with depression with cognitive impairment versus those with mild cognitive impairment and dementia of Alzheimer's type: a semiquantitative and automated evaluation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009; 36: 801–810.
- [20] Silvestrini M, Viticchi G, Falsetti L, Balucani C, Vernieri F, Cerqua R, et al. The role of carotid atherosclerosis in Alzheimer's disease progression. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011; 25: 719–726.
- [21] Vitali F, Beach TG, Alexander G, Reiman EM, Arias JA, Brinton RD, et al. Carotid artery stenosis as a risk factor for Alzheimer's disease: Human neuropathology/vascular. *Alzheimer's & Dementia*. 2020; 16: e046162.
- [22] Soldan A, Pettigrew C, Zhu Y, Wang MC, Moghekar A, Gottesman RF, et al. White matter hyperintensities and CSF Alzheimer disease biomarkers in preclinical Alzheimer disease. *Neurology*. 2020; 94: e950–e960.
- [23] Smith MM, Chen PCY, Li CS, Ramanujam S, Cheung ATW. Whole blood viscosity and microvascular abnormalities in Alzheimer's Disease. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2009; 41: 229–239.