



Nauris Zdanovskis

**Galvas smadzeņu  
kvalitatīvu un kvantitatīvu  
radioloģisko biomarķieru izmaiņu  
saistība ar kognitīvo funkciju  
izmaiņām un demenci**

Promocijas darba kopsavilkums zinātnes doktora grāda  
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes  
Nozare – klīniskā medicīna  
Apakšnozare – rentgenoloģija un radioloģija

Rīga, 2023



RĪGAS STRADIŅA  
UNIVERSITĀTE

Nauris Zdanovskis

ORCID 0000-0002-8255-7392

Galvas smadzeņu  
kvalitatīvu un kvantitatīvu  
radioloģisko biomarķieru izmaiņu  
saistība ar kognitīvo funkciju  
izmaiņām un demenci

Promocijas darba kopsavilkums zinātnes doktora grāda  
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – rentgenoloģija un radioloģija

Rīga, 2023

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātē, Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā “Gaiļezers”, Latvijā

Promocijas darba vadītājs:

*Dr. med.* profesors **Ardis Platkājis**,  
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:

*Dr. med.* asociētā profesore **Maija Radziņa**,  
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

*Dr. phil.* profesors **Jurģis Šķilters**,  
Latvijas Universitāte

*PhD* asociētā profesore **Isabel Fragata**, Lisabonas NOVA universitāte  
(*NOVA University of Lisbon*), Portugāle

Promocijas darbs tiks aizstāvēts klīniskās medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē 2023. gada 13. decembrī plkst. 13.00 Hipokrāta auditorijā, Dzirciema ielā 16, Rīgas Stradiņa universitātē, un attālināti, tiešsaistes platformā *Zoom*

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:  
<https://www.rsu.lv/promocijas-darbi>

NATIONAL  
DEVELOPMENT  
PLAN 2020



EUROPEAN UNION  
European Social  
Fund

INVESTING IN YOUR FUTURE

Promocijas darbs veikts projekta Nr. 8.2.2.0/20/I/004 “Atbalsts doktorantu iesaistei zinātniski pētnieciskajā un studiju darbā” ietvaros

Promocijas padomes sekretārs:

*Dr. med.* profesors **Guntis Karelis**

## Satura rādītājs

Darbā izmantotie saīsinājumi.....	5
Ievads.....	7
Darba mērķis .....	7
Darba uzdevumi.....	8
Darba hipotēzes .....	8
Darba novitāte.....	8
1. Literatūras apskats .....	10
1.1. Kognitīvie traucējumi un demence .....	10
1.2. Galvas smadzeņu strukturālā uzbūve .....	11
1.3. MR izmeklējums kognitīvo traucējumu gadījumā.....	13
1.4. Kvalitatīvās vizuālās novērtējuma skalas MR.....	14
1.4.1. Globālās kortikālās atrofijas skala .....	15
1.4.2. Paura daivas atrofijas skala.....	18
1.4.3. Mediālās deniņu daivas atrofijas skala .....	19
1.4.4. Entorinālās garozas atrofijas skala .....	20
1.4.5. Baltās vielas hiperintensitātes skala jeb Fazekas skala .....	22
1.4.6. Mikrohemorāģiju novērtēšana .....	23
1.4.7. Perivaskulāro telpu novērtēšanas skalas.....	24
1.5. Galvas smadzeņu kvantitatīvie mērījumi .....	26
2. Materiāli un metodes.....	28
2.1. Pacientu atlase un demogrāfiskie rādītāji .....	28
2.2. Magnētiskās rezonanses izmeklējuma protokols .....	31
2.3. Kortikālo un subkortikālo kvantitatīvo mērījumu ieguve .....	31
2.4. Difūzijas tensora izmeklējuma (DTI) sekvenču analīze .....	32
2.5. Datu statistiskā analīze .....	33
3. Rezultāti .....	34
3.1. Galvas smadzeņu kvalitatīvās novērtēšanas skalas.....	34
3.1.1. Globālās kortikālās atrofijas skala .....	34
3.1.2. Mediālās deniņu daivas atrofijas (MDA) skala .....	35
3.1.3. Baltās vielas hiperintensitātes skala (Fazekas skala) .....	37
3.1.4. Paura daivas atrofijas jeb Koedama skala .....	39
3.1.5. Entorinālās garozas atrofijas skala .....	41
3.1.6. Mikrohemorāģiju izvērtēšana .....	42
3.1.7. Perivaskulāro telpu paplašinājumu novērtējums .....	43
3.1.8. <i>MoCA</i> rezultātu korelācija ar novērtēšanas skalām .....	45
3.2. Galvas smadzeņu kvantitatīvā izvērtēšana .....	47
3.2.1. Galvas smadzeņu struktūru tilpuma raksturlielumi .....	47
3.2.2. Galvas smadzeņu garozas biezuma kvantitatīvie rādītāji.....	52

3.2.3.	Tilpuma rādītāju un garozas biezuma vērtību korelācija ar <i>MoCA</i> rezultātu .....	55
3.3.	Galvas smadzeņu DTI kvantitatīvā izvērtēšana .....	57
3.3.1.	DTI kvantitatīvie dati, izvērtējot dalībniekus divās grupās ..	59
3.3.2.	DTI kvantitatīvie dati, izvērtējot dalībniekus četrās grupās .	60
3.4.	Principiālo komponentu analīze (PKA) vizuālajām novērtēšanas skalām un kvantitatīvajiem datiem .....	62
3.4.1.	Principiālo komponentu analīze vizuālajām novērtēšanas skalām .....	64
3.4.2.	Principiālo komponentu analīze tilpuma mērījumiem un garozas biezuma mērījumiem .....	71
4.	Diskusija .....	76
	Ierobežojumi un limitācijas, izvērtējot galvas smadzeņu MR kvantitatīvos datus kognitīvo traucējumu gadījumā.....	87
	Secinājumi.....	90
	Priekšlikumi .....	92
	Literatūras saraksts .....	96
	Pielikumi .....	115
1.	pielikums.....	116
2.	pielikums.....	117
3.	pielikums.....	118
4.	pielikums.....	119
5.	pielikums.....	120
6.	pielikums.....	121
7.	pielikums.....	122
8.	pielikums.....	123
9.	pielikums.....	124

## Darbā izmantotie saīsinājumi

ADNI	Alcheimera slimības neiroradioloģijas iniciatīva (no angļu val. <i>The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative</i> )
ASL	MR sekvenca, arteriālo spinu iezīmēšana (no angļu val. <i>Arterial Spin Labeling</i> )
DKT	<i>Desikan-Killiany-Tourville</i> kortikālās parcelācijas atlās
DT	datortomogrāfija
DTI	difūzijas tensora izmeklējums
DzBV	dziļā baltā viela
ERICA	entorinālās garozas atrofijas skala
FA	frakcionālā anizotropija
FLAIR	MR sekvenca (no angļu val. <i>Fluid Attenuation Inversion Recovery</i> )
fMRI	funkcionālā magnētiskā rezonanse
GKA	globālās kortikālās atrofijas skala
GRE	gradienta eho
KF	kognitīvā funkcija
KT	kognitīvie traucējumi
MDA	mediālās deniņu daivas atrofija
mm <sup>3</sup>	kubikmililitri
MoCA	Monreālas kognitīvo funkciju novērtēšanas skala (no angļu val. <i>The Montreal Cognitive Assessment</i> )
MPRAGE	MR sekvenca (no angļu val. <i>Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient-Echo</i> )
MR	magnētiskā rezonanse
MRI	magnētiskās rezonanses izmeklējums
PKA	principiālo komponentu analīze
PVBV	periventrikulārā baltā viela
PVT	perivaskulārās telpas

SD	standartnovirze
SE	standartkļūda
sMRI	strukturālais magnētiskās rezonanses izmeklējums

## Ievads

Galvas smadzeņu neiroradioloģiskā izvērtēšana kognitīvo traucējumu gadījumā sākotnēji tika izmantota, lai izslēgtu patoloģijas, kas saistītas ar kognitīvo funkciju traucējumiem, piemēram, izslēgt tādas patoloģijas kā galvas smadzeņu audzēji (gan intraaksiāli, gan ekstraaksiāli), plaši galvas smadzeņu bojājumi pēc pārciestiem asinsrites traucējumiem (išēmisks vai hemorāģisks insults) un citas patoloģijas (piemēram, hidrocefālija).

Mūsdienās, pateicoties MR iekārtu attīstībai un jaunām galvas smadzeņu izvērtēšanas sekvencēm, MR izmeklējumi sniedz ievērojami vairāk informācijas. Dažādas apstrādes programmatūras ļauj noteikt izmaiņas, kas, vizuāli novērtējot attēlus, nav redzamas. Neiroradioloģiskā atrade MR attēlos var palīdzēt precizēt diagnozi un vairākos gadījumos apstiprināt diagnozi.

Noteikta neiroradioloģiskā izmeklēšana spēj arī izvērtēt slimības progresiju un noteikt pacientus, kam ir lielāks risks kognitīvo traucējumu progresīvai līdz demences stāvoklim. Kopumā galvas smadzeņu MR izmeklējums kombinācijā ar specifiskām sekvencēm un atbilstošu programmatūru sniedz plašu skaitu radioloģisko biomarķieru. Lielākais izaicinājums neiroradioloģiskajā izvērtēšanā ir noteikt, kuri no šiem biomarķieriem ir nozīmīgākie un kuri biomarķieri varētu norādīt uz slimības agrīnu posmu vai preklīnisku stāvokli.

## Darba mērķis

Noteikt galvas smadzeņu kvalitatīvo un kvantitatīvo biomarķieru saistību ar kognitīvo funkciju pacientiem ar kognitīvajiem traucējumiem un demenci.



## **Darba uzdevumi**

Promocijas darba mērķa sasniegšanai izvirzīti šādi uzdevumi:

1. Noteikt kontroles grupas kvalitatīvos un kvantitatīvos galvas smadzeņu raksturlielumus.
2. Noteikt pētījuma grupas kvalitatīvos un kvantitatīvos galvas smadzeņu raksturlielumus.
3. Salīdzināt iegūtos kvalitatīvos un kvantitatīvos rādītājus kontroles grupā un pētījuma grupā.
4. Analizēt kognitīvo testu rezultātu saistību ar kvantitatīvajiem galvas smadzeņu rādītājiem.
5. Analizēt iegūto datu korelāciju ar kognitīvo funkciju, tās traucējumiem un demenci.

## **Darba hipotēzes**

- Galvas smadzenēs kognitīvo traucējumu un demences gadījumā notiek strukturālas pārmaiņas, kas ir konstatējamas MRI attēlos, veicot galvas smadzeņu struktūru kvantitatīvu analīzi.
- Kognitīvie traucējumi ir saistīti ar specifiskām izmaiņām galvas smadzeņu MR kvantitatīvajos rādītājos.

## **Darba novitāte**

Šobrīd viens no aktuālākajiem pētniecības virzieniem neurodeģeneratīvo slimību diagnostikā ir magnētiskās rezonanses (MR) biomarķieru noteikšana, lai agrīni identificētu pacientus ar kognitīvajiem traucējumiem un lai varētu sākt intervenci ievērojami ātrāk. Pētījuma gaitā tika izmantotas gan zināmas galvas smadzeņu MR attēlu analīzes metodes, gan metodes, kuru lietojums pašreiz vēl nav aktuāls ikdienas klīniskajā praksē (piemēram, kvantitatīvo mērījumu

lietojums) un kuru nozīme un lietojums tiek pētīts (piemēram, DTI attēlu analīze un iegūto datu interpretācija). Kopumā darba rezultāti papildina zināšanas par kognitīvo traucējumu diagnostiku, kā arī sniedz jaunas zināšanas gan par DTI analīzi, gan MR biomarkieru analīzi, izmantojot multiparametrisku datu analīzi.

# 1. Literatūras apskats

Kognitīvie traucējumi, tai skaitā viegli kognitīvi traucējumi un demence, kļūst par arvien aktuālāku sabiedrības veselības problēmu visā pasaulē. Lai arī kognitīvo traucējumu neiropatoloģiskais mehānisms ir sarežģīts un ietver daudzus faktorus, attēldiagnostika ir kļuvusi par būtisku izmeklēšanas metodi, lai analizētu strukturālās un funkcionālās izmaiņas galvas smadzenēs. Galvas smadzeņu magnētiskās rezonanses (MR) izmeklējumi mūsdienās tiek plaši izmantoti kognitīvo traucējumu diagnostikā.

Tomēr ikdienas magnētiskās rezonanses attēlu izvērtēšana un attēlu iegūšanas metodes lielākoties balstās uz kvalitatīvu galvas smadzeņu struktūras vai funkcijas novērtējumu, kas nereti nenodrošina pietiekamu jutīgumu un specifiskumu agrīnu izmaiņu noteikšanā (Custodio et al., 2022; Harper et al., 2016; Yuan et al., 2019). Šobrīd kvantitatīvo MR biomarķieru izmantošana ir ienākusi klīniskajā praksē un nodrošina precīzākus un objektīvākus smadzeņu struktūru mērījumus (Pemberton et al., 2021).

Šī promocijas darba mērķis ir izpētīt smadzeņu MRI kvantitatīvo biomarķieru izmantošanu kognitīvo traucējumu diagnostikā. Kopumā smadzeņu MR kvantitatīvo biomarķieru izmantošanai ir potenciāls uzlabot mūsu izpratni par kognitīvo traucējumu neiropatoloģiskajiem mehānismiem, uzlabot diagnostikas iespējas, kā arī izvērtēt intervences rezultātus.

## 1.1. Kognitīvie traucējumi un demence

**Kognitīvie traucējumi** tiek definēti kā stāvoklis, kad cilvēkam ir grūtības ar kādu no kognitīvajām funkcijām, piemēram, uzvedības traucējumi, garastāvokļa traucējumi, dezorientācija laikā un telpā, abstraktās domāšanas traucējumi vai veiktspējas traucējumi. Ja šie kognitīvie traucējumi ierobežo

cilvēka veiktspēju ikdienā un cilvēks vairs nespēj piedalīties ikdienas sociālajā dzīvē, tad kognitīvie traucējumi, iespējams, ir progresējuši demences stāvoklī.

**Demence** tiek definēta kā smadzeņu darbības traucējumi, kuru rezultātā cilvēks vairs nav spējīgs piedalīties sabiedriskajā un/vai darba dzīvē. Šie traucējumi var ietvert gan domāšanu, gan uzvedību, gan veiktspēju.

Lai izvērtētu kognitīvo traucējumu esamību, tiek veikti kognitīvie testi, piemēram, Monreālas kognitīvā novērtējuma skala (*MoCA*). *MoCA* tests izvērtē vizuāli telpisko funkciju/vadības funkciju, atmiņu, uzmanību, valodu, orientāciju laikā un telpā. Maksimālais punktu skaits, ko var iegūt *MoCA* testā, ir 30. Pēc sākotnējiem normatīvajiem datiem, *MoCA* vērtība normālas kognitīvās funkcijas gadījumā tika definēta kā rezultāts, kas ir vienāds vai augstāks par 26 punktiem (kontroles grupas pacientiem vidējā vērtība bija 27,4 punkti, pacientiem ar viegliem kognitīvajiem traucējumiem vidējā vērtība bija 22,1 punkts, un pacientiem ar Alcheimera demenci vidējā vērtība bija 16,2 punkti) (Nasreddine et al., 2005).

Kognitīvie testi sniedz iespēju noteikt kognitīvo traucējumu esamību un noteikt to smaguma pakāpi, kas ir būtiski, lai izvēlētos piemērotu turpmāko intervences stratēģiju un novērtētu intervences efektivitāti. Tomēr individuālās atšķirības un dažādu faktoru mijiedarbība var apgrūtināt šo procesu, aktualizējot nepieciešamību pēc precīziem un objektīviem diagnostikas rīkiem, piemēram, smadzeņu MR kvantitatīvo biomarkieru izmantošanu.

## 1.2. Galvas smadzeņu strukturālā uzbūve

Galvas smadzenes sastāv no divām puslodēm, kuras savieno smadzeņu saiklis (*corpus callosum*), katrā puslodē ir četras daivas (pies, paura, deniņu un pakauša daivas). Papildus četrām daivām daļa autoru izdala arī insulāro daivu un limbisko daivu (Kortz and Lillehei, 2023; Pessoa and Hof, 2015; Purves et al.,

2001; Torrico and Abdijadid, 2023). Katrai no šīm daivām ir atšķirīga funkcija, un tās kopā veic dažādas kognitīvās funkcijas.

Katrā daivā var izšķirt rievās un krokas. Kroku un rievu uzbūve atšķiras katram cilvēkam, t. i., lai gan visiem cilvēkiem ir iespējams izšķirt lielāko daļu anatomiski definētās rievās un krokas, pastāv mainības rievu un kroku biezumā, virsmas lielumā, tilpumā, locījuma apjomā u. c. raksturlielumos (Heidekum et al., 2020; Lin et al., 2021).

Ir izveidoti dažādi strukturālās anatomijas modeļi, balstoties uz kroku un rievu strukturālo uzbūvi, sadala galvas smadzenes mazākās vienībās.

***Desikan-Killiany-Tourville (jeb DKT)*** garozas parcelācijas atlantā galvas smadzenes tiek sadalītas vairākos reģionos, ietverot: deniņu daivas mediālo daļu (entorinālā garoza, parahipokampālā kroka, fuziformā kroka, entorinālā garoza, deniņu daivas laterālā daļa (augšējā deniņu daivas kroka, vidējā deniņu daivas kroka, apakšējā deniņu daivas kroka, deniņu daivas transversālā kroka)); pieres daivu (augšējā pieres kroka, vidējā pieres kroka (rostrālā un kaudālā daļa)); apakšējo pieres kroku (*pars opercularis*, *pars triangularis*, *pars orbitalis*); orbitofrontālo kroku (laterālā daļa, mediālā daļa, precentrālā kroka, paracentrālā daiva); paura daivu (postcentrālā kroka, supramarginālā kroka, augšējā parietālā daiva, apakšējā parietālā daiva, *precuneus*); pakauša daivu (*gyrus lingualis*, perikalkarīnā garoza, *cuneus*, laterālā pakauša garoza); *cingulum* garozu (rostrālā priekšējā, kaudālā priekšējā, mugurējā, sašaurinājuma un insulārā daļa) (Desikan et al., 2006).

Promocijas darba pētījuma dalībnieku analīzē tika izmantots *DKT* garozas parcelācijas atlants.

### 1.3. MR izmeklējums kognitīvo traucējumu gadījumā

Saistībā ar kognitīvajiem traucējumiem magnētisko rezonansi var izmantot vairākos veidos, lai pētītu smadzenēs notiekošās strukturālās un funkcionālās izmaiņas.

Strukturālā magnētiskā rezonanse (sMRI) sniedz detalizētus smadzeņu anatomijas attēlus, tostarp pelēkās vielas, baltās vielas un cerebrospinalā šķidrums attēlus. sMRI var izmantot, lai noteiktu smadzeņu tilpuma izmaiņas, piemēram, atrofiju, un identificētu konkrētus smadzeņu reģionus, kas var būt skarti kognitīvo traucējumu gadījumā.

Kognitīvo traucējumu pētījumos parasti izmanto vairākas sMRI sekvences. T1 uzsvērtie (T1) attēli nodrošina augstas izšķirtspējas galvas smadzeņu attēlus ar spēju izšķirt balto un pelēko vielu un ir noderīgi smadzeņu tilpuma un garozas biezuma izmaiņu noteikšanai. T2 uzsvērti attēli signāls ir jutīgs pret mielinizācijas izmaiņām, un tos var izmantot, piemēram, lai noteiktu baltās vielas integritātes izmaiņas. *FLAIR* attēli ir jutīgi pret audu ūdens satura izmaiņām, un tos izmanto, lai izvērtētu baltās vielas bojājumu, kas parasti novērojams kognitīvo traucējumu gadījumā. Papildus tam, lai iegūtu augstas izšķirtspējas galvas smadzeņu attēlus, parasti izmanto sekvences *MPRAGE* (no angļu val. *Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo*) un 3D T1 uzsvērtas gradientu eho sekvences (3D-T1 GRE) (Brant-Zawadzki et al., 1992).

Funkcionālā magnētiskā rezonanse (fMRI) mēra asins plūsmas izmaiņas smadzenēs, kas ir netiešs smadzeņu aktivitātes rādītājs. fMRI var izmantot miera stāvoklī (no angļu val. *resting-state* fMRI), kā arī lai noteiktu smadzeņu apgabalu, kas aktivizējas konkrētu uzdevumu laikā, piemēram, atmiņas vai valodas uzdevumu laikā.

MR arteriālo spinu iezīmēšanas sekvenca (no angļu val. *Arterial Spin Labeling* (ASL)) mēra smadzeņu perfūziju jeb nosaka asins daudzumu, kas plūst caur smadzenēm noteiktā laika vienībā.

Alcheimera slimības neiroradioloģijas iniciatīva (no angļu val. *The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)*) ir pētniecības projekts, kura mērķis ir noteikt biomarķierus Alcheimera slimības agrīnai diagnostikai. *ADNI* magnētiskās rezonanses izmeklējuma protokols ietver standartizētu MR sekvenču kopumu, kas ietver 3D T1, 3D *FLAIR*, T2\* GRE, augstas izšķirtspējas hipokampa struktūras izvērtēšanas sekvenci, arteriālo spinu iezīmēšanas sekvenci, difūzijas tensora izmeklējumu (DTI) un fMRI sekvenci (Jack et al., 2008; Weiner et al., 2017).

Kvantitatīvie MRI biomarķieri var nodrošināt precīzus un objektīvus mērījumus. Šie mērījumi ir jutīgāki pret nelielām izmaiņām smadzenēs, salīdzinot ar kvalitatīvo MR izmeklējumu izvērtēšanu, kas padara tos par vērtīgu rīku kognitīvo traucējumu diagnostikā.

Analizējot MR datus no vairākām sekvencēm, var iegūt informāciju par strukturālajām un funkcionālajām izmaiņām galvas smadzenēs, kas rodas kognitīvo traucējumu gadījumā.

#### **1.4. Kvalitatīvās vizuālās novērtējuma skalas MR**

Lai veiktu galvas smadzeņu analīzi, tika izmantotas dažādas novērtējuma skalas. Vizuālās novērtējuma skalas MR izmeklējumos ļauj pārveidot galvas smadzeņu kvalitatīvo atradi kvantificētās vērtībās, balstoties uz noteiktām skalām.

Vizuālā novērtējuma skalu lietošanas priekšrocības ir interpretējami un reproducējami dati, kas ļauj salīdzināt pacientus un novērtēt patoloģisko izmaiņu progresiju. Tomēr šādu skalu izmantošanas trūkumi ietver novērtējuma ticamības atšķirības starp vērtētājiem. Vizuālās novērtējuma skalas arī neparāda nelielas tilpuma vai garozas biezuma izmaiņas, kas var būt klīniski nozīmīgas, izvērtējot pacientu ar kognitīvajiem traucējumiem (Vernooij et al., 2019).

Kognitīvo traucējumu kontekstā galvas smadzeņu izvērtēšana, izmantojot novērtējuma skalas, tiek rekomendēta vairākos pētījumos un vadlīnijās (Festari et al., 2022; Harper et al., 2016, 2015; Vernooij et al., 2019; Yuan et al., 2019).

Biežāk izmantotās vizuālās novērtējuma skalas galvas smadzeņu izvērtēšanā:

- globālā kortikālās atrofijas skala,
- mediālās deniņu daivas atrofijas skala,
- paura daivas atrofijas skala,
- entorinālās garozas atrofijas skala,
- baltās vielas hiperintensitātes skala (jeb Fazekas skala),
- perivaskulāro telpu paplašinājuma izvērtēšanas skala,
- mikrohemorāģiju izvērtēšana un izvērtēšanas skala.

Promocijas darba ietvaros visiem iesaistītajiem dalībniekiem galvas smadzenes tika izvērtētas, lietojot iepriekš minētās kvalitatīvās vizuālās novērtējuma skalas.

#### **1.4.1. Globālās kortikālās atrofijas skala**

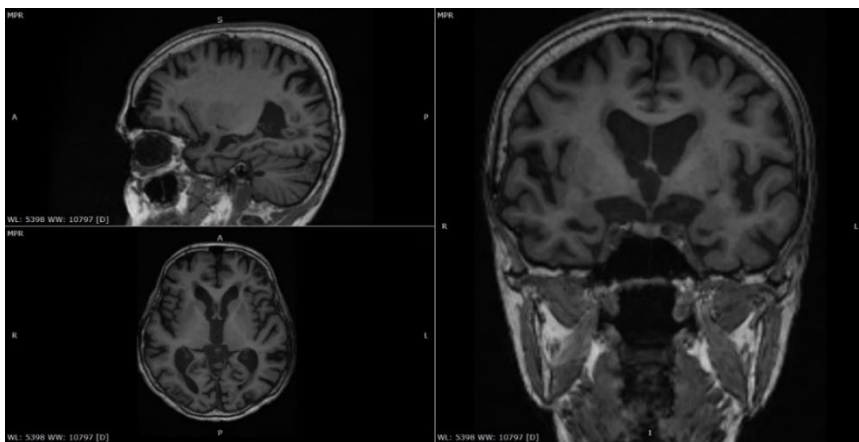
Globālās kortikālās atrofijas skala ir viena no pirmajām atrofijas skalām, kas tika izmantota galvas smadzeņu izvērtēšanā. Sākotnēji to aprakstīja un ieviesa *Pasquier et al.* (Pasquier et al., 1996a; Scheltens et al., 1997), lai izvērtētu galvas smadzeņu atrofijas pakāpi pacientiem pēc pārciesta išēmiska insulta. Galvas smadzeņu izvērtēšana tiek veikta 13 reģionos – katrs galvas smadzeņu reģions tiek novērtēts ar skaitli no 0 līdz 3 (0 – nav atrofijas, 1 – smadzeņu rievu paplašināšanās, 2 – kroku augstuma samazināšanās, 3 – izteikta atrofija ar “naža asmens” tipa atrofiju) un tiek izvērtēta smadzeņu vēderiņu paplašināšanās katrā



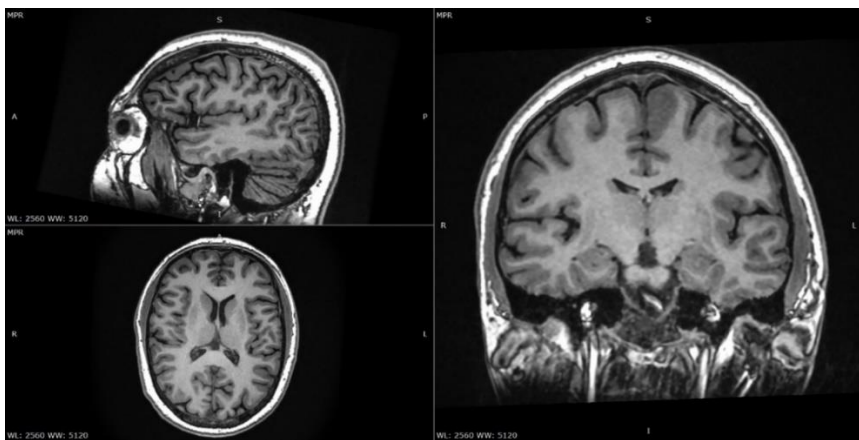
reģionā (0 – nav paplašinājuma, 1 – neliels vēderiņa paplašinājums, 2 – mērens vēderiņa paplašinājums, 3 – izteikts vēderiņa paplašinājums). Ietvertie reģioni:

- 1) labā pieres daiva,
- 2) kreisā pieres daiva,
- 3) sānu vēderiņu pieres rāgi labajā pusē,
- 4) sānu vēderiņu pieres rāgi kreisajā pusē,
- 5) labā deniņu daiva,
- 6) kreisā deniņu daiva,
- 7) sānu vēderiņu deniņu rāgi labajā pusē,
- 8) sānu vēderiņu deniņu rāgi kreisajā pusē,
- 9) kreisās puses paura un pakauša daiva,
- 10) labās puses paura un pakauša daiva,
- 11) sānu vēderiņu pakauša rāgi labajā pusē,
- 12) sānu vēderiņu pakauša rāgi kreisajā pusē,
- 13) III sānu vēderiņš.

Attiecīgi punktu skaits variē no 0 līdz 39 (skatīt 1.1. un 1.2. attēlu). Šo punktu kopsummu sauc arī par Paskēra (*Pasquiere*) skaitli.



**1.1. attēls. Dalībnieks ar globālās kortikālās atrofijas skalas vērtējumu 27 – kortikālo rievu paplašinājums, tilpuma zudums un izteikts vēderiņu sistēmas paplašinājums (autora veidots attēls)**



**1.2. attēls. Dalībnieks ar globālās kortikālās atrofijas skalas vērtējumu 2 – neliels sānu vēderiņu pakauša ragu paplašinājums abās daivās (autora veidots attēls)**

Mūsdienās daļa autoru izmanto arī vienkāršotu globālās kortikālās atrofijas skalu, jeb GKA tiek definēta kā aptuvenā vidējā vērtība, izvērtējot kortikālo rievu paplašināšanos, tilpuma zudumu un “naža asmens” atrofijas esamību.

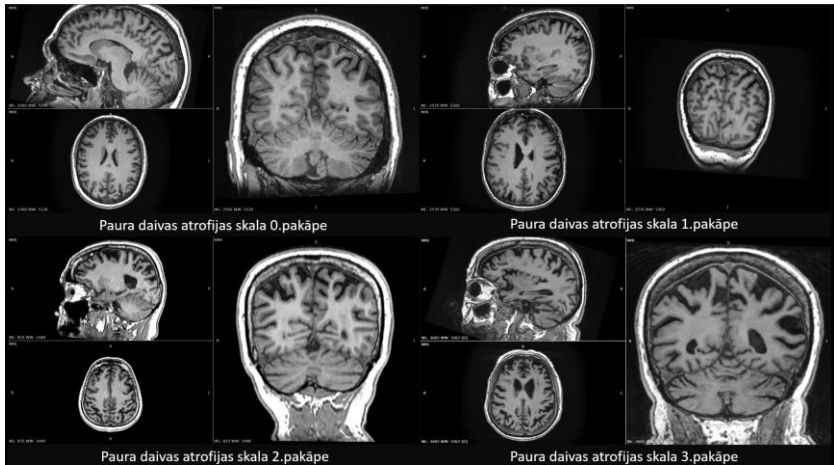
Lai veiktu galvas smadzeņu analīzi pēc globālās kortikālās atrofijas skalas, ir nepieciešams izmantot T1 sekvenču attēlus dažādās plaknēs (vismaz 2). Mūsdienās izvērtēšanai parasti tiek izmantotas 3D plāno slāņu T1 sekvenču, kas sniedz iespēju izmeklēt un izvērtēt galvas smadzenes visās plaknēs, t. sk. arī slīpajās plaknēs.

#### **1.4.2. Paura daivas atrofijas skala**

Paura daivas atrofijas skala jeb Koedama atrofijas skala izvērtē paura daivas kortikālo rievu platumu, augstumu un tilpuma zudumu. Lai izvērtētu paura daivas atrofiju, jāvērtē sagitālā, aksiālā un koronālā plaknē. Šajās plaknēs tiek novērtēta *cingulum* mugurējā daļa, paura un pakauša daivu rievās, t. sk. *precuneus* (skatīt 1.3. attēlu).

Paura daivas atrofijas skala tiek iedalīta trijās pakāpēs:

- 0. pakāpe – nav kortikālās atrofijas, rievās paura daivā *precuneus* nav paplašinātas,
- 1. pakāpe – neliela parietālo rievu atrofija, neliela rievu paplašināšanās mugurējā *cingulum*, paura un pakauša daivās,
- 2. pakāpe – izteikta paura daivas atrofija, ievērojama rievu paplašināšanās mugurējā *cingulum*, paura un pakauša daivās,
- 3. pakāpe – izteikta atrofija ar “naža asmens” atrofijas ainu, izteikta rievu paplašināšanās mugurējā *cingulum*, paura un pakauša daivās.



**1.3. attēls. Paura daivas atrofijas skalas pakāpes no 0. līdz 3. pakāpei**  
(autora veidots attēls)

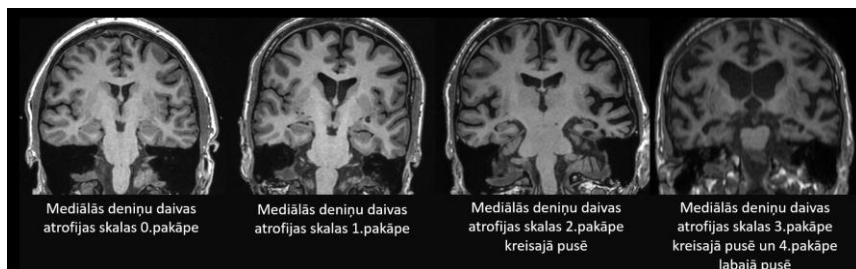
Paura daivas izvērtēšana ir nozīmīga, jo agrīnas Alzheimerā slimības gadījumā sākotnējā atrofija var attīstīties paura daivā, un šādiem pacientiem var būt normālas hipokampa tilpuma vērtības un normālas vērtības mediālās deniņu daivas atrofijas skalas izvērtēšanā (Karas et al., 2007).

### **1.4.3. Mediālās deniņu daivas atrofijas skala**

Mediālā deniņu daiva iekļauj hipokampu, mandeļveida kodolu un parahipokampālo galvas smadzeņu daļu. Šie reģioni ir nozīmīgi epizodiskās un telpiskās atmiņas veidošanā, kā arī piedalās atmiņas kodēšanā, konsolidācijā un atcerēšanās procesos (Baars and Gage, 2013; Cutsuridis and Yoshida, 2017; LaRocque and Wagner, 2015). Visiem šiem procesiem ir nozīmīga loma kognitīvo traucējumu attīstībā, tāpēc mediālās deniņu daivas atrofijas izvērtēšana ir viena no nozīmīgākajām izvērtēšanas skalām. Mediālās deniņu daivas atrofijas skalu novērtē abās galvas smadzeņu puslodes:

- 0. pakāpe – nav atrofijas,
- 1. pakāpe – horoidālās spraugas paplašināšanās,

- 2. pakāpe – sānu vēderiņa deniņu raga paplašināšanās,
- 3. pakāpe – vidējs hipokampa tilpuma zudums (jeb augstuma samazinājums),
- 4. pakāpe – izteikts hipokampa tilpuma zudums.



1.4. attēls. **Mediālās deniņu daivas atrofijas skalas pakāpes no 0. līdz 4. pakāpei** (autora veidots attēls)

Mediālās deniņu daivas atrofijas skalā par patoloģisku vērtību tiek uzskatīta 2 vai augstāka pakāpe, ja pacients ir jaunāks par 75 gadiem, un 3 vai vairāk, ja pacients ir vecāks par 75 gadiem (Claus et al., 2017; Scheltens et al., 1997, 1995, 1992; Velickaite et al., 2018). Jāatzīmē, ka šīs robežvērtības tiek pārskatītas dažos pētījumos un tiek piedāvātas MDA skalas vērtības vairākās vecumgrupās (Claus et al., 2017).

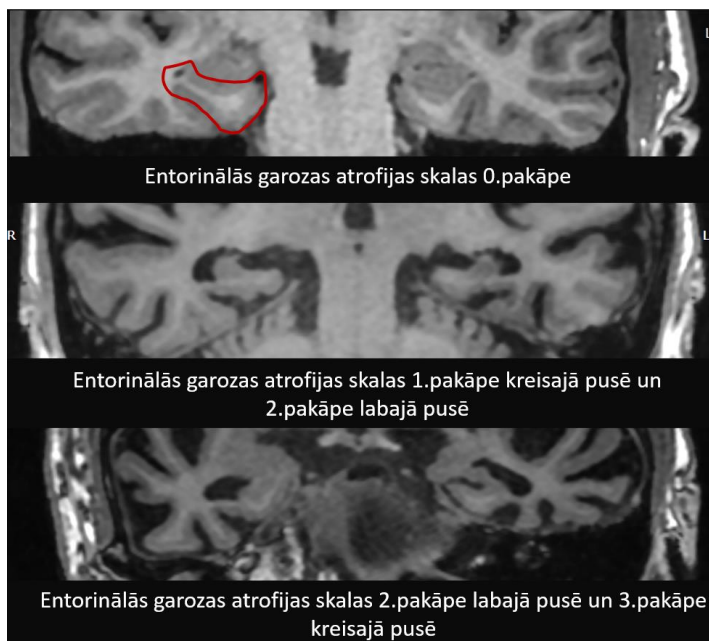
#### 1.4.4. Entorinālās garozas atrofijas skala

Entorinālās garozas atrofijas skala (*ERICA*) tika izveidota, lai mērītu atrofijas pakāpi entorinālajā garozā – garozas daļā, kas ir lokalizēta mediālajā deniņu daivā, ir nozīmīgs saiklis starp hipokampu un *neocortex* un kam ir svarīga loma atmiņā un telpiskajā navigācijā (Enkirch et al., 2018). Skalas amplitūda ir no 0 (nav atrofijas) līdz 3 (smaga atrofija):

- 0. pakāpe – nav atrofijas, normāla entorinālā garoza,
- 1. pakāpe – neliela atrofija un kollaterālās rievās paplašināšanās,

- 2. pakāpe – vidēja atrofija ar entorinālās garozas atdalīšanos no *tentorium cerebelli*,
- 3. pakāpe – smaga atrofija ar parahipokampālās garozas atrofiju, plašu spraugu starp *tenotrium cerebelli* un entorinālo garozu (skatīt 1.5. attēlu).

*ERICA* skala ir pārbaudīta Alcheimera slimības pētījumos un citu neurodeģeneratīvu slimību gadījumos. Tās diagnostiskā precizitāte Alcheimera slimības gadījumā ir 91 %, sensitivitāte 83 %, specifitāte 98 %. Skala var būt noderīga arī citu neurodeģeneratīvu slimību gadījumos, piemēram, Parkinsona slimības gadījumā (Enkirch et al., 2018).



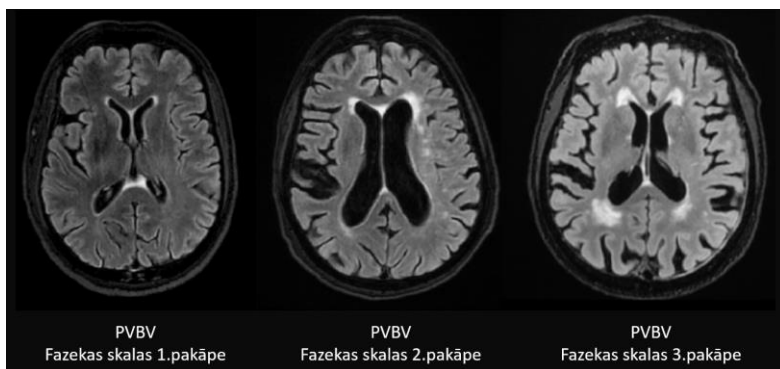
1.5. attēls. Entorinālās garozas atrofijas skalas pakāpes no 0. līdz 3.pakāpei (autora veidots attēls)

### 1.4.5. Baltās vielas hiperintensitātes skala jeb Fazekas skala

Fazekas skalu izmanto, lai novērtētu smadzeņu baltās vielas izmaiņu smaguma pakāpi. Lai izvērtētu balto vielu, tiek izmantota T2 *FLAIR* sekvence. Šajā sekvencē tiek samazināta signāla intensitāte no cerebrospīnālā šķidrums, tādējādi sniedzot labāku galvas smadzeņu bojājumu izšķiršanas spēju, salīdzinot ar T2 sekvenci (Kates et al., 1996).

Fazekas skalu aprakstīja *Fazekas* et al., atsevišķi izdalot dziļo balto vielu (DzBV) un periventrikulāro balto vielu (PVBV). Aprakstot PVBV, tiek izdalītas trīs pakāpes (skatīt 1.6. attēlu):

- 0. pakāpe – nav baltās vielas hiperintensitātes periventrikulāri,
- 1. pakāpe – nelielas “cepurītes” vai tievas līnijas periventrikulāri,
- 2. pakāpe – “halo” periventrikulāri,
- 3. pakāpe – periventrikulāra hiperintensitāte, kas izplatās līdz dziļajai baltajai vielai.

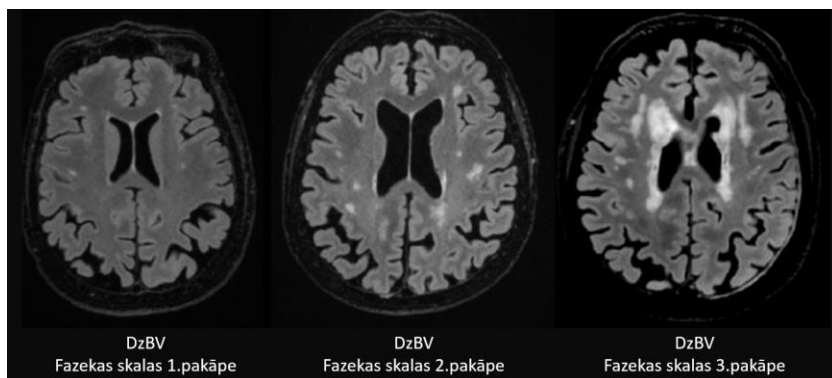


1.6. attēls. Fazekas skolas pakāpes, izvērtējot PVBV

Aprakstot DzBV, tiek izdalītas trīs pakāpes (skatīt 1.7. attēlu):

- 0. pakāpe – nav baltās vielas hiperintensitātes periventrikulāri,
- 1. pakāpe – punktveida hiperintensitātes,

- 2. pakāpe – daļa no punktveida hiperintensitātēm saplūst,
- 3. pakāpe – plašas savstarpēji saplūstošas hiperintensitātes.



1.7. attēls. Fazekas skalas pakāpes, izvērtējot DzBV

#### 1.4.6. Mikrohemorāģiju novērtēšana

Mikrohemorāģijas ir nelieli asinsizplūdumi galvas smadzenēs, kas var veidoties dzīves laikā bez izteiktas klīniskas simptomātikas. Mikrohemorāģijas var noteikt MR izmeklējumos, un tās ir saistītas ar dažādām neurodeģeneratīvām slimībām, arī ar Alcheimera slimību, un kognitīvajiem traucējumiem (Juyoun Lee et al., 2018).

MR izmeklējumos mikrohemorāģijas izvērtē SWI, SWAN vai T2\* GRE sekvencēs. Šīs sekvences ir visjutīgākās attiecībā pret noteikšanu.

Mikrohemorāģijas var veicināt kognitīvo funkciju traucējumus vairākos veidos – tieši bojājot smadzeņu balto un pelēko vielu, bojājot galvas smadzeņu traktus baltajā vielā un izraisot iekaisumu un oksidatīvo stresu. Pacientiem ar viegliem kognitīvajiem traucējumiem mikrohemorāģiju esamība saistīta arī ar palielinātu demences attīstības risku nākotnē (Akoudad et al., 2016; Donaghy et al., 2020; Liu et al., 2020).



Šobrīd nav vienotas pieejas mikrohemorāģiju izvērtēšanai klīniskajā praksē, jāņem vērā, ka ne visiem pacientiem, kuriem ir konstatētas mikrohemorāģijas, attīstās kognitīvie traucējumi, tāpēc ir svarīgi izvērtēt mikrohemorāģiju esamību kontekstā ar klīnisko ainu un citām radioloģiskām novērtēšanas skalām.

#### 1.4.7. Perivaskulāro telpu novērtēšanas skalas

Smadzeņu perivaskulārās telpas (PVT jeb Robina-Virhova telpas) ir daļa no smadzeņu mikrovaskulārās struktūras, tās ieskauj asinsvadu adventīcija un astrocītu izaugumi, tām virzoties no subarahnoidālās telpas caur smadzeņu parenhīmu (Kwee and Kwee, 2007; Ramirez et al., 2016). PVT esamība galvas smadzenēs ir saistīta ar palielinātu amiloīda- $\beta$  nogulsnešanos leptomeningeālajās artērijās (Bakker et al., 2016; Hampel et al., 2021; Murphy and LeVine, 2010; Weller et al., 2009).

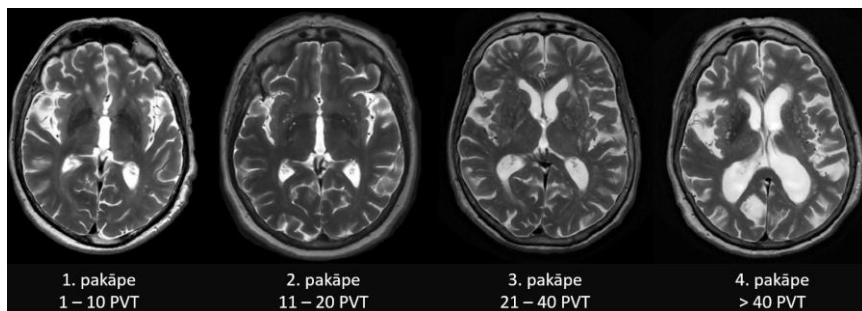
Perivaskulārās telpas iedala četros apakštipos (Lim et al., 2015; Potter et al., 2015; Rawal et al., 2014; Rudie et al., 2018):

- 1. tips – atrodas bazālajos ganglijos gar perforējošām lentikulostriālajām artērijām;
- 2. tips – atrodas *centrum semiovale* gar perforējošo medulāro artēriju ceļu baltajā vielā;
- 3. tips – atrodas smadzeņu vidusdaļā pie pontomezencefāliskā savienojuma;
- 4. tips – atrodas PVT dilatāciju deniņu daivas priekšējā daļā.

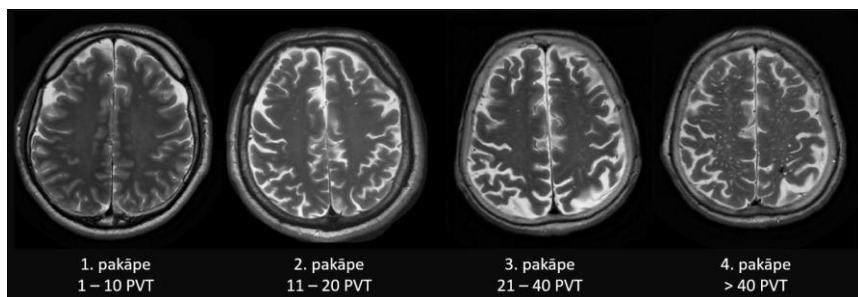
Šobrīd perivaskulāro telpu paplašināšanās klīniskā nozīme kognitīvo traucējumu attīstībā nav pilnībā izskaidrota un ir daļa pētījumu, kur ir atrasta saistība PVT paplašinājumam un kognitīvajiem traucējumiem, bet daļā pētījumu šāda sakarība nav atrasta (Arba et al., 2018; Hurford et al., 2014; Paradise et al., 2021; Smeijjer et al., 2019; Zanon Zotin et al., 2021).

Lai veiktu PVT novērtēšanu, tiek izvērtēti trīs reģioni – vidussmadzenēs, *centrum semiovale* un bazālie gangliji. Vidussmadzenēs tiek konstatēts, vai ir perivaskulāro telpu paplašinājums vai nav, bez sīkāka iedalījuma. Bazālajos ganglijos (skatīt 1.8. attēlu) un *centrum semiovale* (skatīt 1.9. attēlu) PVT dilatācija tiek iedalīta četrās pakāpēs:

- 0. pakāpe – nav PVT dilatācijas,
- 1. pakāpe – dilatētas 1 līdz 10 PVT,
- 2. pakāpe – dilatētas 11 līdz 20 PVT,
- 3. pakāpe – dilatēta 21 līdz 40 PVT,
- 4. pakāpe – dilatētas vairāk nekā 40 PVT.



1.8. attēls. Perivaskulāro telpu paplašinājums bazālajos ganglijos un dalījums pakāpēs



1.9. attēls. Perivaskulāro telpu paplašinājums *centrum semiovale* un dalījums pakāpēs

## 1.5. Galvas smadzeņu kvantitatīvie mērījumi

Galvas smadzeņu kvantitatīvie mērījumi ir skaitlisks rādītājs, kas iegūts no MR izmeklējuma un sniedz salīdzinoši objektīvu un kvantitatīvu informāciju par konkrētā raksturlieluma analīzi. Lai gan kvantitatīvie mērījumi ir veikti jau sen, automātiski, standartizēti un klīniski validēti galvas smadzeņu kvantitatīvie mērījumi tiek izmantoti nesen.

Galvas smadzeņu kvantitatīvos mērījumus var iedalīt vairākos apakštipos. Pētījumā tika analizēti strukturālie kvantitatīvie mērījumi un difūzijas tenzora izmeklējumi.

**Strukturālie kvantitatīvie mērījumi** tiek noteikti anatomiskajās sekvencēs, piemēram, T1, T2 vai *FLAIR*, un iegūtie raksturlielumi ir garozas biežums, baltās vielas tilpums, baltās vielas bojājumu apjoms (Chalavi et al., 2012; McEvoy and Brewer, 2010).

Galvas smadzeņu strukturālie kvantitatīvie mērījumi ietver noteiktu galvas smadzeņu struktūru biežuma, tilpuma, izlocījuma parametru un citus kvantitatīvos rādītājus. Kognitīvo traucējumu kontekstā ir izpētītas vairākas galvas smadzeņu struktūras, kuras var tikt izmantotas kā agrīni biomarķieri kognitīvo traucējumu un demences diagnostikā (Frisoni et al., 2010; Lombardi et al., 2020; Vemuri and Jack, 2010).

Strukturālie kvantitatīvie mērījumi bija pirmie biomarķieri, kas attīstījās pēc kvalitatīvo novērtējuma skalu izmantošanas, un šobrīd ir izveidoti klīniski validēti rīki, kas ļauj šos kvantitatīvos mērījumus ar lielāku pārliecību izmantot klīniskajā praksē (Pemberton et al., 2021), tāpēc ir svarīgi noteikt, kuriem no visiem strukturālajiem MR biomarķieriem ir vislielākā nozīme kognitīvo traucējumu agrīnas diagnostikas gadījumā.

**Difūzijas tenzora un traktogrāfijas mērījumi.** Difūzijas tenzora izmeklējums (DTI) ir difūzijas MRI veids, kas sniedz informāciju par ūdens difūzijas virzienu un anizotropiju smadzenēs. DTI parasti izmanto, lai definētu

galvas smadzeņu traktus, novērtētu to struktūru kvalitatīvi un arī izmantojot kvantitatīvos mērījumus. No DTI datiem var iegūt kvantitatīvus rādītājus konkrētajam traktam, kas tiek izvērtēts. Iegūtie kvantitatīvie rādītāji ir frakcionālā anizotropija (FA), vidējā difuzivitāte, aksiālā difuzivitāte, radiālā difuzivitāte, papildus tam ir iespēja rekonstruēt traktoģrāfijas datus un paplašināt kvantitatīvos raksturlielumus (Oishi et al., 2011; Zhang et al., 2022).

DTI izmeklējumu analīze un lietojums kognitīvo traucējumu gadījumā šobrīd ir izpētes stadijā, un nav vienota viedokļa par šo izmeklējumu lietderīgumu. Daži no ierobežojumiem būtu izmeklējuma veikšanas standartizācijas trūkums (pastāv plašas tehniskās variācijas izmeklējumu iegūšanas laikā); pēcapstrādes standartizācijas trūkums (pēcapstrāde ietver vairākus soļus, piemēram, trokšņu mazināšanu un signāla optimizēšanu); interpretācijas variācijas (atkarībā no izvēlētās pēcapstrādes programmatūras var tikt iegūti dažādi rezultāti); DTI gadījumā primāri tiek analizēta baltā viela (pēc DTI izmeklējuma nevar spriest par izmaiņām pelēkājiā vielā).

## 2. Materiāli un metodes

### 2.1. Pacientu atlase un demogrāfiskie rādītāji

Kopumā pētījumā tika iekļauti 90 dalībnieki (68 sievietes, 22 vīrieši). No sākotnēji iekļautajiem pacientiem 5 pacienti nespēja veikt MR izmeklējumu. Lai pielīdzinātu kontroles grupas un kognitīvo traucējumu grupas pacientu vidējo vecumu, no kontroles grupas tika izslēgti 4 pacienti (vecums 30 gadi, 35 gadi, 36 gadi un 43 gadi). Tālāka analīze un kognitīvo funkciju saistība ar MR izmeklējuma atradi tika veikta 81 dalībniekam – 64 sievietes (vidējais vecums 73,0 gadi, standartnovirze 7,659, jaunākā dalībniece 51 gads, vecākā dalībniece 96 gadi), 17 vīrieši (vidējais vecums 70 gadi, standartnovirze 9,129, jaunākais dalībnieks 48 gadi, vecākais dalībnieks 86 gadi).

Visiem pacientiem tika veikta kognitīvā testēšana, izmantojot Monreālas kognitīvā novērtējuma (*MoCA*) testu. Balstoties uz kognitīvo testu rezultātiem, pacienti tika sadalīti grupās divos veidos:

1. Pacienti tika iedalīti divās grupās – pacienti bez kognitīvajiem traucējumiem (*MoCA* rezultāts 26 un lielāks) un pacienti ar kognitīvajiem traucējumiem (*MoCA* rezultāts 25 un zemāks), skatīt 2.1. tabulu (Nasreddine et al., 2012).
2. Pacienti tika iedalīti četrās grupās (skatīt 2.2. tabulu):
  - pacienti bez kognitīvajiem traucējumiem (*MoCA* rezultāts 26 vai lielāks),
  - viegli kognitīvie traucējumi (*MoCA* rezultāts no 19 līdz 25 (ieskaitot)),
  - mēreni kognitīvie traucējumi (*MoCA* rezultāts no 10 līdz 18 (ieskaitot)),
  - smagi kognitīvie traucējumi (*MoCA* rezultāts zemāks par 9).

**Dalībnieku demogrāfiskie rādītāji un *MoCA* rezultāti grupās  
(iedalot pacientus divās grupās)**

	<b>Normāla kognitīvā funkcija</b>	<b>Konstatēti kognitīvie traucējumi</b>
Dalībnieku skaits	24	57
Vidējais vecums un standartnovirze	70,3 ± 8,2	73,4 ± 7,8
<i>MoCA</i> vidējā vērtība un standartnovirze	27,3 ± 1,2	18,6 ± 6,6
Sievietes : Vīrieši	22 : 2	42 : 15

Tika veikts Manna-Vitnija U tests, lai izvērtētu atšķirības starp grupām, un netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības pēc vecuma ( $p = 0,298$ ), taču novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp *MoCA* rezultātiem ( $p < 0,001$ ). Sadalot pacientus divās grupās (ar kognitīvajiem traucējumiem un bez kognitīvajiem traucējumiem) un veicot hī kvadrāta testu, un izvērtējot dzimuma atšķirības starp grupām, netika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības ( $X^2(1, n = 81) = 3,29$ ,  $p = 0,0696$ ). Izvērtējot pacientus divās grupās, dzimuma atšķirības nav nozīmīgas.

**Dalībnieku demogrāfiskie rādītāji un *MoCA* rezultāti grupās  
(iedalot pacientus četrās grupās)**

	<b>Normāla kognitīvā funkcija</b>	<b>Viegli kognitīvie traucējumi</b>	<b>Mēreni kognitīvie traucējumi</b>	<b>Smagi kognitīvie traucējumi</b>
Dalībnieku skaits	24	38	10	9
Vidējais vecums	70,3 ± 8,2	72,7 ± 6,7	73 ± 5,6	77,1 ± 12,8
<i>MoCA</i> vidējā vērtība	27,3 ± 1,2	22,7 ± 2,1	14,3 ± 2,4	6,1 ± 1,8
Sievietes : Vīrieši	22 : 2	31 : 7	4 : 6	7 : 2

Sadalot pacientus četrās grupās (normāla kognitīvā funkcija, viegli kognitīvie traucējumi, mēreni kognitīvie traucējumi, smagi kognitīvie traucējumi) un veicot hī kvadrāta testu, un izvērtējot dzimuma atšķirības starp grupām, tika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības ( $X^2(4, n = 81) = 11,65$ ,

$p = 0,0087$ ). Izvērtējot pacientus četrās grupās, jāņem vērā, ka dzimuma atšķirības ir statistiski nozīmīgas, un tas ir jāņem vērā, interpretējot rezultātus. Tika veikts Kruskala-Valisa H tests, lai izvērtētu atšķirības starp grupām, un netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības pēc vecuma ( $H(3) = 1,482$ ,  $p = 0,686$ ), bet tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp *MoCA* rezultātiem ( $H(3) = 69,377$ ,  $p < 0,001$ ). Veicot *Dunn post-hoc* analīzi, tika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības starp visām grupām, izņemot mēreni KT – smagi KT traucējumu grupā (skatīt 2.3. tabulu).

2.3. tabula

***Dunn post-hoc* analīze *MoCA* rezultātiem starp pacientu grupām**

<b>Grupu salīdzinājums</b>	<b>z</b>	<b>W<sub>i</sub></b>	<b>W<sub>j</sub></b>	<b>p</b>	<b>P<sub>bonf</sub></b>
Normāla KF – viegli KT	5,028	69,354	38,592	< 0,001	< 0,001
Normāla KF – mēreni KT	6,211	69,354	14,500	< 0,001	< 0,001
Normāla KF – smagi KT	7,016	69,354	5,000	< 0,001	< 0,001
Viegli KT – mēreni KT	2,889	38,592	14,500	0,004	0,023
Viegli KT – smagi KT	3,862	38,592	5,000	< 0,001	< 0,001
Mēreni KT – smagi KT	0,881	14,500	5,000	0,378	1,000

Izslēgšanas kritēriji dalībniekiem bija klīniski nozīmīgas neiroloģiskas slimības (audzēji, smagi insulti, vaskulāras malformācijas u. c.), narkotiku lietošana un pārmērīga alkohola lietošana. Visiem pētījuma pacientiem magnētiskās rezonanses izmeklējumos nebija citu būtisku patoloģiju. Balstoties uz pieejamu klīnisko informāciju, nevienam no dalībniekiem nebija nekontrolēta hipertensija, cukura diabēts vai klīniski pierādīta depresija. Visiem dalībniekiem bija augstākā izglītība ar vismaz 16 izglītības gadiem.

## 2.2. Magnētiskās rezonanses izmeklējuma protokols

Visiem pacientiem tika veikts MR izmeklējums, balstoties uz Alcheimera slimības neiroradioloģijas iniciatīvas (no angļu val. *The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)*) rekomendētajām sekvencēm, kas ietver:

- 3D T1 SPGR (tehniskie parametri *Flip Angle* 11, *TE Min Full*, TI 400, FOV 25,6, slāņa biezums 1 mm);
- 3D *FLAIR* (tehniskie parametri TE 119, TR 4800, TI 1473, *Echo* 182, FOV 25,6, slāņa biezums 1,2 mm);
- augstas izšķirtspējas hipokampa struktūras izvērtēšanas sekvence (tehniskie parametri *Flip Angle* 122, TE 50, *Echo* 1, TR 8020, FOV 17,5, slāņa biezums 2, koronārā virzienā perpendikulāri hipokampam);
- DTI (tehniskie parametri 32 virzieni, difūzijas virziens tensors, FOV 23,2, slāņa biezums 2 mm, TE 100);
- SWI;
- DWI.

Promocijas darba ietvaros netika veiktas *ASL* un fMRI sekvences pētījuma dalībniekiem.

## 2.3. Kortikālo un subkortikālo kvantitatīvo mērījumu ieguve

Kvantitatīvās vērtības kortikālajiem un subkortikālajiem reģioniem tika iegūtas, veicot 3D T1 sekvences analīzi ar *Freesurfer 7.2* programmatūru, kas ir pieejama par brīvu tiešsaistē (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Analīzē tika veikti šādi soļi:

- DICOM failu pārveidošana NIFTI formātā.



- Programmatūras *Freesurfer 7.2 recon-all* komandas startēšana, kas realizē vairākas darbības, t. sk. kustību korekcijas, intensitātes normalizāciju, *Talraich* transformāciju, galvaskausa aušu subtrāciju, kakla daļas aušu subtrāciju, baltās vielas segmentāciju, automātisko topoloģijas labošanu, kortikālo daļu analīzi, kortikālo daļu kvantitatīvo datu izvadi u. c. Tehniskās detaļas, precizitāte un atkārtojamības dati ir aprakstīti iepriekšējās publikācijās (Dale et al., 1999; Fischl et al., 2004, 2002, 2001; Fischl and Dale, 2000; Han et al., 2006; Jovicich et al., 2006; Reuter et al., 2012, 2010; Segonne et al., 2004).
- Pēc analīzes izskatītas iegūtās kvantitatīvās vērtības, veikta iegūto kortikālo un subkortikālo attēlu izvērtēšana un kvalitātes kontrole. Nepieciešamības gadījumā veikta iegūto attēlu korekcija un precizēšana.

Precīza kvantitatīvo datu ieguve un attēlu apstrāde ir aprakstīta iepriekš veiktajos pētījumos ar *FreeSurfer 7.2* (Fischl et al., 2004, 2004; Han et al., 2006; Jovicich et al., 2006; Reuter et al., 2012, 2010).

## 2.4. Difūzijas tensora izmeklējuma (DTI) sekvences analīze

Lai analizētu DTI sekvences, tika izmantoti uzņēmuma *Icometrix* pakalpojumi, kas standartizē, homogenizē un sniedz DTI izmeklējumu strukturālās analīzes kvantitatīvos mērījumus. DTI datu apstrādē ietverta traktu segmentācija ar *TractSeg*, lai izveidotu bināru traktu masku un pēc tā aprēķinātu vidējo frakcionālās anizotropijas (FA) vērtību (Collier et al., 2015; Wasserthal et al., 2018). Rezultātā iegūti frakcionālās anizotropijas dati ar normālās amplitūdas un normatīvās procentiles datiem par šādām struktūrām:

- visām galvas smadzenēm,
- *corpus callosum*,

- *tractus corticospinalis* (abām puslodēm ar papildu asimetrijas indeksu),
- *fasciulus longitudinalis superior* (abām puslodēm ar papildu asimetrijas indeksu),
- *fasciculus frontooccipitalis inferior* (abām puslodēm ar papildu asimetrijas indeksu),
- *cingulum* (abām puslodēm ar papildu asimetrijas indeksu).

Iegūtie rezultāti tika salīdzināti ar pētījuma dalībnieku grupām un izvērtētas frakcionālās anizotropijas procentiles attiecībā pret normalizēto kontroles vērtību.

## 2.5. Datu statistiskā analīze

Datu statistiskajai analīzei tika izmantota *Microsoft Excel 2023*, brīvpiekļuves programmatūra *JASP 0.18.1* un brīvpiekļuves programmatūra *Orange Data Mining 3.34*.

Ņemot vērā nelielu dalībnieku skaitu pētījuma grupā, tika lietoti neparametriskie testi, tāpēc, lai izvērtētu radioloģiskās atrades saistību ar kognitīvajiem traucējumiem, tika izmantots Manna-Vitnija U tests (izvērtējot divas grupas), Kruskala-Valisa H tests (izvērtējot četras grupas), ar *post-hoc* testiem ietverot arī vairāku mērījumu salīdzinājumu korekciju (Bonferoni). Papildus tika izvērtēta *MoCA* korelācija ar biomarķieriem un veikta principiālo komponentu analīze (PKA).

### 3. Rezultāti

#### 3.1. Galvas smadzeņu kvalitatīvās novērtēšanas skalas

##### 3.1.1. Globālās kortikālās atrofijas skala

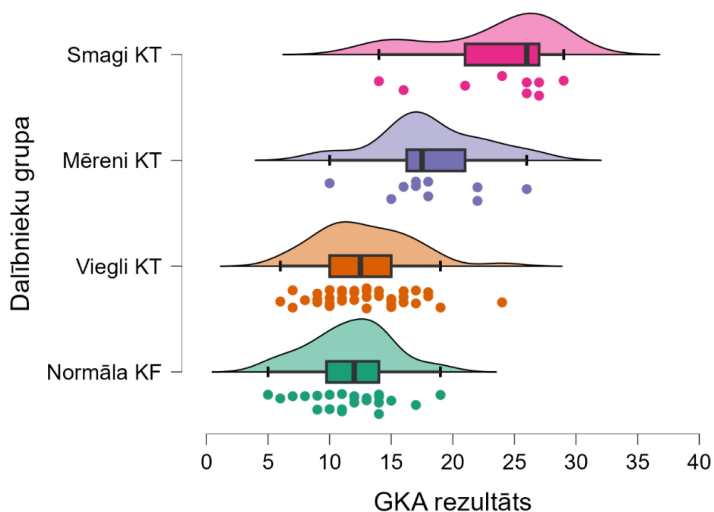
Globālās kortikālās atrofijas skala tika izvērtēta visiem pacientiem atbilstoši aprakstītajai metodei literatūras apskata daļā, kur izvērtēti 13 galvas smadzeņu reģioni un piešķirti punkti atbilstoši izmaiņām.

Sadalot pacientus divās grupās un izvērtējot rezultātus ar Manna-Vitnija U testu, tika iegūtas statistiski nozīmīgas atšķirības starp dalībniekiem ar kognitīvajiem traucējumiem un dalībniekiem bez kognitīvajiem traucējumiem ( $p = 0,006$ ). Vidējais globālās kortikālās atrofijas skalas rezultāts pacientiem bez kognitīvajiem traucējumiem bija 11,7 ( $n = 24$ , standartnovirze 3,345, standartklūda 0,683), pacientiem ar kognitīvajiem traucējumiem 15,4 ( $n = 57$ , standartnovirze 5,707, standartklūda 0,756).

Sadalot pacientus četrās grupās un izvērtējot rezultātus, veicot Kruskala-Valisa H testu, tika iegūtas statistiski nozīmīgas atšķirības starp dalībniekiem ( $H(3) = 29,008$ ,  $p < 0,001$ ), vidējo GKA skalas vērtību sadalījums grupās:

- normālas KF grupā 11,7 (standartnovirze 3,3),
- vieglu KT grupā 12,8 (standartnovirze 3,4),
- mērenu KT grupā 18,1 (standartnovirze 4,4),
- smagu KT grupā 23,3 (standartnovirze 5,2).

GKA skalas rezultātu sadalījumu starp dalībnieku grupām skatīt 3.1. attēlā.



3.1. attēls. Globālās kortikālās atrofijas skales rezultātu sadalījums starp dalībnieku grupām ar normālu kognitīvo funkciju, viegliem kognitīvajiem traucējumiem, mēreniem kognitīvajiem traucējumiem un smagiem kognitīvajiem traucējumiem

Veicot *Dunn post-hoc* analīzi, statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas starp normālu KF – mēreniem KT ( $p < 0,001$ ), normālu KF – smagiem KT ( $p < 0,001$ ), viegliem KT – mēreniem KT ( $p = 0,003$ ) un viegliem KT – smagiem KT ( $p < 0,001$ ).

### 3.1.2. Mediālās deniņu daivas atrofijas (MDA) skala

Mediālās deniņu daivas atrofijas skala tika izvērtēta visiem pacientiem 3D T1 sekvencē atbilstoši aprakstītajai metodei literatūras apskata daļā, kur izvērtētas galvas smadzeņu deniņu daivu mediālās daļas, piešķirot vērtību no 0 līdz 4 katrai puslodei un aprēķinot vidējo rādītāju.

Sadalot pacientus divās grupās un izvērtējot rezultātus ar Manna-Vitnija U testu, tika iegūtas statistiski nozīmīgas atšķirības starp dalībniekiem ar kognitīvajiem traucējumiem un dalībniekiem bez kognitīvajiem traucējumiem

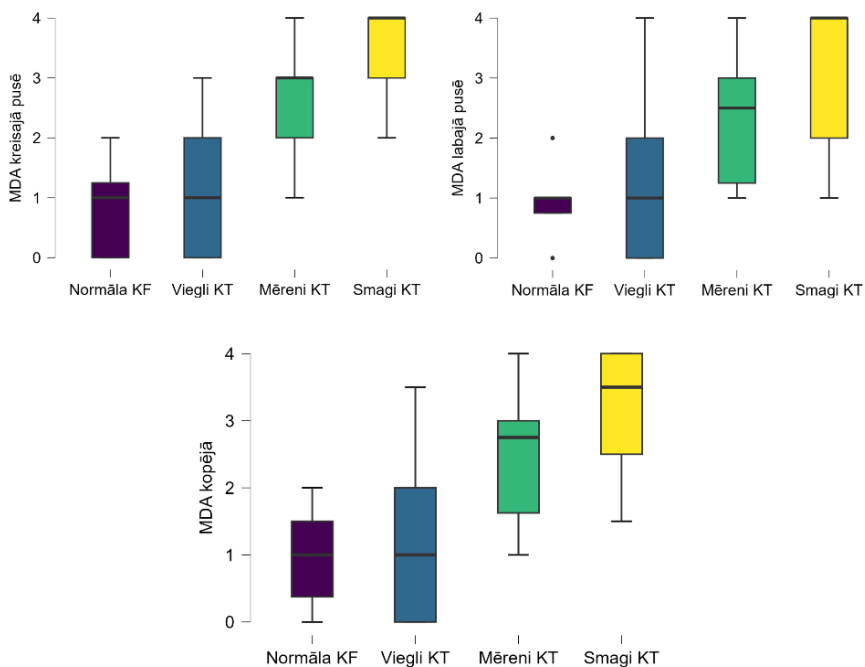
labajā pusē, kreisajā pusē un kopējā MDA skalas vērtībā (attiecīgi  $p = 0,032$ ,  $p = 0,010$  un  $p = 0,017$ ). Vidējais MDA skalas rezultāts pacientiem bez kognitīvajiem traucējumiem labajā pusē 0,917 (SD 0,654, SE 0,683), kreisajā pusē 0,875 (SD 0,797, SE 0,163), kopējais rezultāts 0,896 (SD 0,675, SE 0,138), pacientiem ar kognitīvajiem traucējumiem labajā pusē 1,632 (SD 1,318, SE 0,175), kreisajā pusē 1,684 (SD 1,284, SE 0,170), kopējais rezultāts 1,658 (SD 1,279, SE 0,169).

Sadalot pacientus četrās grupās un izvērtējot rezultātus, veicot Kruskala-Valisa H testu, tika iegūtas statistiski nozīmīgas atšķirības starp dalībniekiem MDA skalas labajā pusē ( $H(3) = 25,335$ ,  $p < 0,001$ ), kreisajā pusē ( $H(3) = 33,782$ ,  $p < 0,001$ ) un kopējā MDA skalas vērtība ( $H(3) = 30,442$ ,  $p < 0,001$ ).

Veicot *Dunn post-hoc* analīzi labajai, kreisajai pusei un izvērtējot kopējo MDA vērtību, statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas starp:

- normālu KF – mēreniem KT (labajā pusē  $p = 0,002$ , kreisajā pusē  $p = 0,003$ , kopējā vērtība  $p < 0,001$ ),
- normālu KF – smagiem KT (labajā pusē  $p < 0,001$ , kreisajā pusē  $p < 0,001$ , kopējā vērtība  $p < 0,001$ ),
- viegliem KT – mēreniem KT (labajā pusē  $p = 0,003$ , kreisajā pusē  $p < 0,001$ , kopējā vērtība  $p < 0,001$ ),
- viegliem KT – smagiem KT (labajā pusē  $p < 0,001$ , kreisajā pusē  $p < 0,001$ , kopējā vērtība  $p < 0,001$ ).

Iegūtie rezultāti grupās ar vidējās vērtības norādi un standartnovirzi redzami 3.2. attēlā.



**3.2. attēls. Mediālās deniņu daivas atrofijas skalas (MDA) vidējās vērtības sadalījums abās daivās un kopējais rezultāts starp dalībnieku grupām ar normālu KF, viegliem KT, mēreniem KT un smagiem KT**

### **3.1.3. Baltās vielas hiperintensitātes skala (Fazekas skala)**

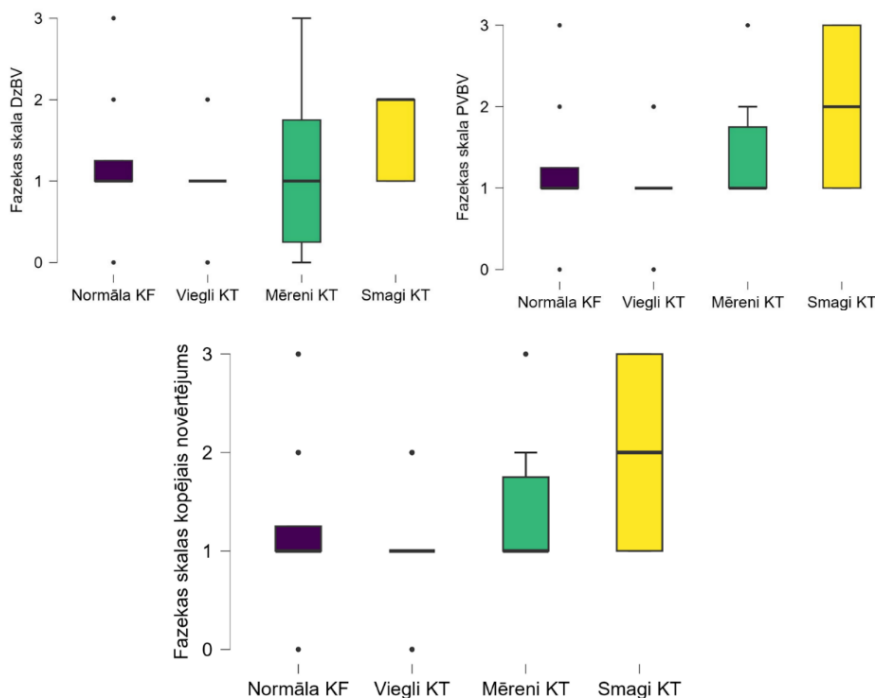
Baltās vielas hiperintensitātes tika izvērtētas T2 *FLAIR* sekvencē, baltā viela izvērtēta periventrikulāri un subkortikāli, kā arī sniegts kopējais Fazekas skalas novērtējums. Detalizēta izvērtēšana ir aprakstīta literatūras apskata sadaļā.

Sadalot pacientus divās grupās un izvērtējot rezultātus ar Manna-Vitnija U testu, netika iegūtas statistiski nozīmīgas atšķirības baltās vielas hiperintensitātēs starp dalībniekiem ar kognitīvajiem traucējumiem un dalībniekiem bez kognitīvajiem traucējumiem PVBV, DzBV un kopējā Fazekas skalas vērtībā (attiecīgi  $p = 0,711$ ,  $p = 0,209$  un  $p = 0,885$ ).

Sadalot pacientus četrās grupās un izvērtējot rezultātus, veicot Kruskala-Valisa H testu, tika iegūtas statistiski nozīmīgas atšķirības starp dalībniekiem PVBV ( $H(3) = 11,588$ ,  $p = 0,009$ ), un kopējā Fazekas skalas vērtība ( $H(3) = 9,415$ ,  $p = 0,024$ ), savukārt netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības DzBV ( $H(3) = 5,221$ ,  $p = 0,156$ ).

Veicot *Dunn post-hoc* analīzi PVBV un izvērtējot kopējo Fazekas skalas vērtību, statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas (skatīt 3.3. attēlu):

- PVBV starp normālu KF – smagiem KT ( $p = 0,010$ ), viegliem KT – smagiem KT ( $p = 0,002$ ), citos grupu salīdzinājumos nozīmīgas atšķirības netika konstatētas;
- kopējā Fazekas skalas vērtībā starp normālu KF – smagiem KT ( $p = 0,011$ ), viegliem KT – smagiem KT ( $p = 0,010$ ), citos grupu salīdzinājumos nozīmīgas atšķirības netika konstatētas.



3.3. attēls. Fazekas skolas vidējās vērtības rezultātu sadalījums dziļajā baltajā vielā (DzBV), periventrikulārajā baltajā vielā (PVBV) un kopējais rezultāts starp dalībnieku grupām ar normālu KF, viegliem KT, mēreniem KT un smagiem KT

### 3.1.4. Paura daivas atrofijas jeb Koedama skala

Paura daivas atrofijas skala tika izvērtēta visiem pacientiem 3D T1 sekvencē atbilstoši aprakstītajai metodei literatūras apskata daļā. Tika izvērtēta paura daiva aksiālā, koronālā un sagitālā plaknē un atbilstoši atrofijas pakāpei piešķirtas vērtības no 0 līdz 4 katrai puslodei.

Sadalot pacientus divās grupās un izvērtējot rezultātus ar Manna-Vitnija U testu, tika iegūtas statistiski nozīmīgas atšķirības starp dalībniekiem ar kognitīvajiem traucējumiem un dalībniekiem bez kognitīvajiem traucējumiem labajā un kreisajā puslodē (attiecīgi  $p < 0,001$  un  $p = 0,003$ ). Vidējais paura

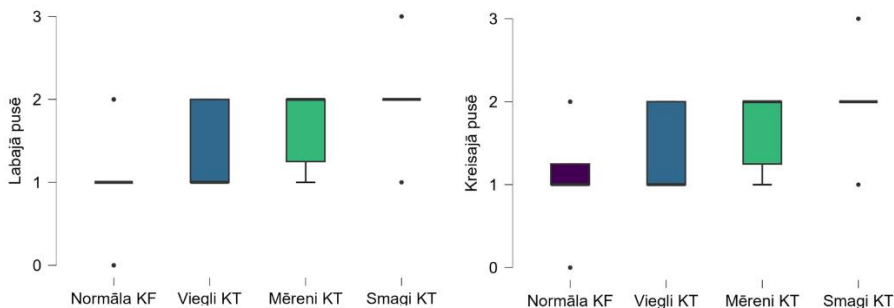


daivas atrofijas skalas rezultāts pacientiem bez kognitīvajiem traucējumiem labajā pusē 1,083 (SD 0,584, SE 0,119), kreisajā pusē 1,125 (SD 0,612, SE 0,125), pacientiem ar kognitīvajiem traucējumiem labajā pusē 1,596 (SD 0,563, SE 0,075), kreisajā pusē 1,596 (SD 0,563, SE 0,075).

Sadalot pacientus četrās grupās un izvērtējot rezultātus, veicot Kruskala-Valisa testu, tika iegūtas statistiski nozīmīgas atšķirības starp dalībniekiem paura daivas labajā pusē ( $H(3) = 18,782$ ,  $p < 0,001$ ) un kreisajā pusē ( $H(3) = 16,796$ ,  $p < 0,001$ ).

Veicot *Dunn post-hoc* analīzi paura daivas atrofijas skalas labajai un kreisajai pusē, statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas (skatīt 3.4. attēlu):

- labajā paura daivā starp normālu KF – viegliem KT ( $p = 0,030$ ), normālu KF – mēreniem KT ( $p = 0,006$ ), normālu KF – smagiem KT ( $p < 0,001$ ) un viegliem KT – smagiem KT ( $p = 0,007$ );
- kreisajā paura daivā starp normālu KF – mēreniem KT ( $p = 0,012$ ), normālu KF – smagiem KT ( $p < 0,001$ ) un viegliem KT – smagiem KT ( $p = 0,007$ ).



**3.4. attēls. Paura daivas atrofijas skalas vidējās vērtības labajā un kreisajā puslodē starp dalībnieku grupām ar normālu KF, viegliem KT, mēreniem KT un smagiem KT**

### 3.1.5. Entorinālās garozas atrofijas skala

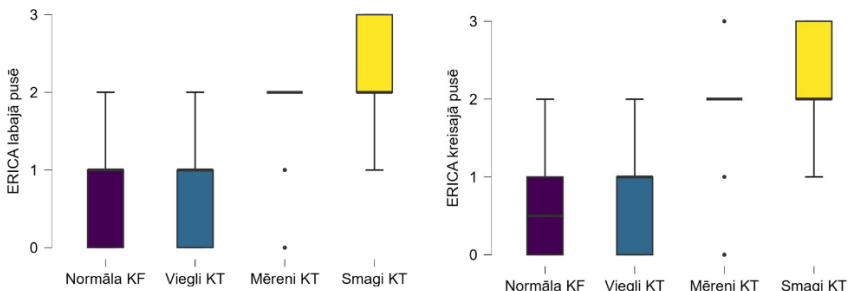
Entorinālās garozas atrofijas skala tika izvērtēta visiem pacientiem 3D T1 sekvencē atbilstoši aprakstītajai metodei literatūras apskata daļā. Entorinālā garoza tika izvērtēta koronālā plaknē un atbilstoši atrofijas pakāpei piešķirtas vērtības no 0 līdz 4 katrai puslodei.

Sadalot pacientus divās grupās un izvērtējot rezultātus ar Manna-Vitnija U testu, tika iegūtas statistiski nozīmīgas atšķirības starp dalībniekiem ar kognitīvajiem traucējumiem un dalībniekiem bez kognitīvajiem traucējumiem labajā un kreisajā puslodē (attiecīgi  $p = 0,013$  un  $p = 0,001$ ). Vidējais entorinālās garozas atrofijas skalas rezultāts pacientiem bez kognitīvajiem traucējumiem labajā pusē 0,583 (SD 0,584, SE 0,119), kreisajā pusē 0,542 (SD 0,588, SE 0,120), pacientiem ar kognitīvajiem traucējumiem labajā pusē 1,140 (SD 0,934, SE 0,124), kreisajā pusē 1,228 (SD 0,887, SE 0,117).

Sadalot pacientus četrās grupās un izvērtējot rezultātus, veicot Kruskala-Valisa H testu, tika iegūtas statistiski nozīmīgas atšķirības starp dalībniekiem entorinālās garozas labajā pusē ( $H(3) = 27,825$ ,  $p < 0,001$ ) un kreisajā pusē ( $H(3) = 28,014$ ,  $p < 0,001$ ).

Veicot *Dunn post-hoc* analīzi entorinālās garozas atrofijas skalai, statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas (3.5. attēls):

- labās puses entorinālajā garozā starp normālu KF – mēreniem KT ( $p = 0,003$ ), normālu KF – smagiem KT ( $p < 0,001$ ), viegliem KT – mēreniem KT ( $p = 0,008$ ) un viegliem KT – smagiem KT ( $p < 0,001$ );
- kreisās puses entorinālajā garozā starp normālu KF – mēreniem KT ( $p < 0,001$ ), normālu KF – smagiem KT ( $p < 0,001$ ), viegliem KT – mēreniem KT ( $p = 0,003$ ) un viegliem KT – smagiem KT ( $p < 0,001$ ).



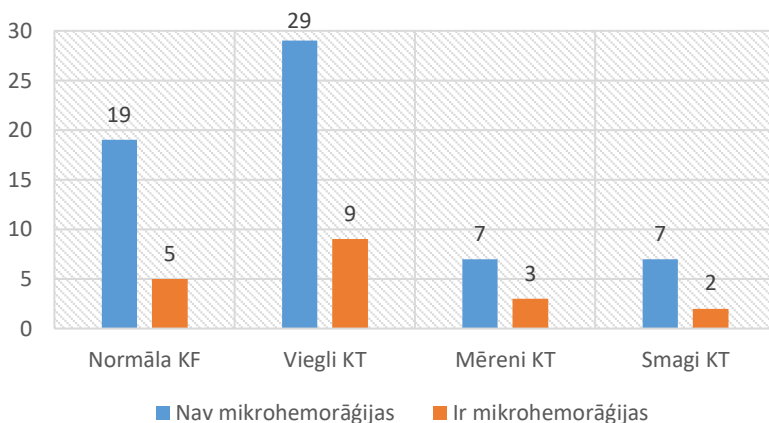
**3.5. attēls. Entorinālās garozas atrofijas skalas vērtības labajā un kreisajā puslodē starp dalībnieku grupām ar normālu KF, viegliem KT, mēreniem KT un smagiem KT**

### 3.1.6. Mikrohemorāģiju izvērtēšana

Visiem pētījuma dalībniekiem tika noteikta mikrohemorāģiju esamība, balstoties uz atradi SWI sekvencē. Nevienam no pacientiem netika konstatētas vairāk kā 2 mikrohemorāģijas, kā arī netika konstatētas klīniski nozīmīgas lobāras hemorāģijas.

Izvērtējot iegūtos rezultātus divās grupās (pacienti ar kognitīvajiem traucējumiem un pacienti bez kognitīvajiem traucējumiem), netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām ( $p = 0,725$ ). Grupā bez kognitīvajiem traucējumiem mikrohemorāģijas tika konstatētas pieciem cilvēkiem (20,8 %) un netika konstatētas 19 cilvēkiem (79,2 %). Grupā ar kognitīvajiem traucējumiem mikrohemorāģijas tika konstatētas 14 cilvēkiem (24,6 %) un netika konstatētas 43 cilvēkiem (75,4 %).

Izvērtējot iegūtos rezultātus četrās grupās (pacienti ar normālu KF, viegliem KT, mēreniem KT un smagiem KT), netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības ( $p = 0,953$ ) (skatīt 3.6. attēlā).



3.6. attēls. Mikrohemorāģiju sastopamība dalībnieku grupās

### 3.1.7. Perivaskulāro telpu paplašinājumu novērtējums

Perivaskulāro telpu paplašinājums tika izvērtēts vidussmadzenēs, bazālajos kodolos un *centrum semiovale*. Izvērtēšana tika veikta T2 un T2 *FLAIR* sekvencēs un bazālajos kodolos tika noteikts perivaskulāro telpu paplašinājums bez iedalījuma pakāpēs (attiecīgi ir paplašinātas vai nav paplašinātas), bazālajos kodolos un *centrum semiovale* perivaskulāro telpu paplašinājums tika iedalīts no 0. līdz 4. pakāpei.

Izvērtējot perivaskulāro telpu paplašinājumu divās grupās (ar kognitīvajiem traucējumiem un bez kognitīvajiem traucējumiem) pēc Manna-Vitnija testa, netika atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības vidussmadzenēs ( $p = 0,348$ ), *centrum semiovale* ( $p = 0,699$ ) un bazālajos kodolos ( $p = 0,497$ ). Detalizēts sadalījums pakāpēs, pēc lokalizācijām un grupas norādīts 3.1. tabulā.

**Perivaskulāro telpu paplašinājuma novērtējums,  
iedalot pacientus divās grupās**

	<b>Pakāpe</b>	<b>Bez kognitīvajiem traucējumiem</b>	<b>Ar kognitīvajiem traucējumiem</b>
Perivaskulāro telpu paplašinājuma pakāpe <i>centrum semiovale</i>	0. pakāpe	2	4
	1. pakāpe	8	22
	2. pakāpe	13	21
	3. pakāpe	1	6
	4. pakāpe	0	4
Perivaskulāro telpu paplašinājuma pakāpe bazālajos kodolos	0. pakāpe	2	0
	1. pakāpe	9	27
	2. pakāpe	11	18
	3. pakāpe	1	9
	4. pakāpe	1	3
Perivaskulāro telpu paplašinājums vidussmadzenēs	Nav paplašinājuma	12	22
	Ir paplašinājums	12	35

Izvērtējot perivaskulāro telpu paplašinājumu četrās grupās (normāla KF, viegli KT, mēreni KT, smagi KT) pēc Kruskala-Valisa H testa, netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības vidussmadznēs ( $p = 0,456$ ), *centrum semiovale* ( $p = 0,083$ ) un bazālajos kodolos ( $p = 0,091$ ). Detalizēts sadalījums pakāpēs, pēc lokalizācijām un grupas norādīts 3.2. tabulā.

**Perivaskulāro telpu paplašinājuma novērtējums,  
iedalot pacientus četrās grupās**

	<b>Pakāpe</b>	<b>Normāla KF</b>	<b>Viegli KT</b>	<b>Mēreni KT</b>	<b>Smagi KT</b>
Perivaskulāro telpu paplašinājuma pakāpe <i>centrum semiovale</i>	0. pakāpe	2	4	0	0
	1. pakāpe	8	16	4	2
	2. pakāpe	13	15	3	3
	3. pakāpe	1	1	2	3
	4. pakāpe	0	2	1	1

### 3.2. tabulas turpinājums

	<b>Pakāpe</b>	<b>Normāla KF</b>	<b>Viegli KT</b>	<b>Mēreni KT</b>	<b>Smagi KT</b>
Perivaskulāro telpu paplašinājuma pakāpe bazālajos kodolos	0. pakāpe	2	0	0	0
	1. pakāpe	9	21	4	2
	2. pakāpe	11	11	5	2
	3. pakāpe	1	5	1	3
	4.pakāpe	1	1	0	2
Perivaskulāro telpu paplašinājums vidussmadzenēs	Nav paplašinājuma	12	16	2	4
	Ir paplašinājums	12	22	8	5

#### 3.1.8. *MoCA* rezultātu korelācija ar novērtēšanas skalām

Kvalitatīvo novērtējuma skalu saistība ar *MoCA* rezultātiem tika analizēta, veicot Spīrmena korelāciju, nosakot korelācijas koeficientu, p vērtību, augšējo un apakšējo 95 % ticamības līmenī efekta apjomu (Fišera z) un standartklūdas efekta apjomu (skatīt 3.3. tabulu).

Vidēji stipra statistiski nozīmīga korelācija (korelācijas koeficients zemāks par 0,4) tika novērota, korelējot *MoCA* rezultātus ar mediālās deniņu daivas atrofijas skalu, paura daivas atrofijas skalu, entorinālās garozas atrofijas skalu un globālās kortikālās atrofijas skalas rezultātu.

Vāja statistiski nozīmīga korelācija (korelācijas koeficients zemāks par 0,2) tika novērota, korelējot *MoCA* rezultātus ar Fazekas skalas kopējo vērtību un PVT paplašinājumu *centrum semiovale* lokalizācijā.

**MoCA korelācija ar kvalitatīvajām novērtēšanas skalām**

<b>Saīdinājums starp MoCA un skalu</b>	<b>Spīrmena korelācijas koeficients</b>	<b>p vērtība</b>	<b>Apakšēja is 95 % TI</b>	<b>Augšējais 95 % TI</b>	<b>Efeka apjoms (Fišera z)</b>	<b>Efeka apjoms</b>
MoCA – MDA skala labajā pusē	-0,489	< 0,001	-0,639	-0,303	-0,535	0,117
MoCA – MDA skala kreisajā pusē	-0,570	< 0,001	-0,701	-0,402	-0,648	0,118
MoCA – MDA kopējā vērtība	-0,538	< 0,001	-0,677	-0,362	-0,601	0,118
MoCA – paura daivas atrofijas skala labajā pusē	-0,507	< 0,001	-0,653	-0,324	-0,558	0,117
MoCA – paura daivas atrofijas skala kreisajā pusē	-0,456	< 0,001	-0,613	-0,264	-0,492	0,117
MoCA – ERICA skala labajā pusē	-0,542	< 0,001	-0,680	-0,368	-0,608	0,118
MoCA – ERICA skala kreisajā pusē	-0,594	< 0,001	-0,719	-0,431	-0,683	0,118
MoCA – GKA	-0,577	< 0,001	-0,706	-0,410	-0,658	0,118
MoCA – PVBV	-0,321	0,399	-0,307	0,126	-0,095	0,113
MoCA – DzBV	-0,095	0,067	-0,405	0,015	-0,207	0,114
MoCA – Fazekas skalas kopējā vērtība	-0,204	< 0,001	0,625	0,827	0,956	0,121
MoCA – mikro- hemorāģiju esamība	-0,046	0,682	-0,262	0,174	-0,046	0,113
MoCA – PVT BG	-0,187	0,095	-0,389	0,033	-0,189	0,114
MoCA – PVT CS	-0,227	0,042	-0,424	-0,009	-0,231	0,115
MoCA – PVT vidus- smadzenēs	-0,113	0,314	-0,324	0,108	-0,114	0,114

## 3.2. Galvas smadzeņu kvantitatīvā izvērtēšana

Galvas smadzeņu kvantitatīvo datu izvērtēšana tika veikta 80 dalībniekiem (vienam dalībniekam kustības artefaktu dēļ nepieciešamā sekvence nebija atbilstošā kvalitātē). Kvantitatīvo datu izvērtēšana tika iedalīta trijās sadaļās:

1. Vispārīgie kvantitatīvie galvas smadzeņu raksturlielumi (*corpus callosum* tilpums, abu smadzeņu pusložu baltās un pelēkās vielas tilpums, abās puslodēs talāms, *lobus caudatus*, *putamen*, *pallidum*, hipokampu, mandeļveida kodola, *accumbens* tilpums, kortikālās daļas tilpums, baltās vielas tilpums, subkortikālās pelēkās vielas tilpums un kopējais pelēkās vielas tilpums).
2. Kortikālo daļu kvantitatīvie mērījumi, balstoties uz *DKT* kortikālo atlasu, kas sadala galvas smadzeņu garozas daļu 31 reģionā katrā puslodē.
3. Difūzijas tensora izmeklējuma kvantitatīvā izvērtēšana, nosakot frakcionālās anizotropijas (FA) raksturlielumus visām galvas smadzenēm, *corpus callosum*, *tractus corticospinalis* (abās puslodēs), *fasciulus longitudinalis superior* (abās puslodēs), *fasciulus frontooccipitalis inferior* (abās puslodēs), *cingulum* (abās puslodēs).

### 3.2.1. Galvas smadzeņu struktūru tilpuma raksturlielumi

Lai izvērtētu galvas smadzeņu struktūru tilpuma kvantitatīvos raksturlielumus, tika veikts kvantitatīvo vērtību salīdzinājums divās grupās un četrās grupās.



Veicot kvantitatīvo vērtību salīdzinājumu divās grupās ar Manna-Vitnija U testu, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības kreisās puses hipokampā, kreisās puses mandeļveida kodolā un labās puses mandeļveida kodolā (skatīt 3.4. tabulu).

3.4. tabula

**Vispārīgo kvantitatīvo mērījumu atšķirības, salīdzinot grupu ar kognitīvajiem traucējumiem un bez kognitīvajiem traucējumiem**

Struktūra	Kreisā puse		Labā puse	
	W	p vērtība	W	p vērtība
Hipokamps	888,000	0,024	820,000	0,121
Mandeļveida kodols	962,000	0,002	880,000	0,029
Smadzeņu baltā viela	755,000	0,386	741,000	0,472
Smadzeņu kortikālā daļa	668,000	0,971	666,000	0,954
Talāms	661,000	0,912	671,000	0,996
<i>Nucleus Caudatus</i>	603,000	0,472	649,000	0,813
<i>Putamen</i>	828,000	0,103	725,500	0,578
<i>Pallidum</i>	654,000	0,854	722,000	0,603
<i>Nucleus accumbens</i>	837,000	0,084	719,000	0,533
Puslodes garozas tilpums	812,000	0,143	781,000	0,255
Baltās vielas tilpums	771,000	0,301	774,000	0,287
<b>Kopējie abu pusložu rādītāji</b>				
Struktūra	W	p vērtība		
Kopējais garozas tilpums	805,000	0,164		
Kopējais baltās vielas tilpums	767,000	0,321		
<i>Corpus callosum</i> mugurējā daļa	682,000	0,921		
<i>Corpus callosum</i> vidējās daļas mugurējā daļa	795,500	0,197		
<i>Corpus callosum</i> centrālā daļa	841,000	0,077		
<i>Corpus callosum</i> vidējās daļas priekšējā daļa	817,500	0,128		
<i>Corpus callosum</i> priekšējā daļa	690,000	0,854		

Kreisās puses hipokampa vidējā tilpuma vērtība dalībniekiem bez kognitīvajiem traucējumiem bija 3597,117 mm<sup>3</sup>, ar kognitīvajiem traucējumiem 3340,770 mm<sup>3</sup>; kreisās puses mandeļveida kodola vidējā vērtība dalībniekiem bez kognitīvajiem traucējumiem bija 1495,558 mm<sup>3</sup>, ar kognitīvajiem

traucējumiem 1274,145 mm<sup>3</sup>; labās puses mandeļveida kodola vidējā vērtība dalībniekiem bez kognitīvajiem traucējumiem bija 1663,125 mm<sup>3</sup>, ar kognitīvajiem traucējumiem 1499,213 mm<sup>3</sup>. Rezultātu vidējo vērtību, SD un SE skatīt 3.5. tabulā.

3.5. tabula

**Statistiski nozīmīgo struktūru kvantitatīvie rezultāti, salīdzinot grupu vidējās vērtības, standartnovirzi un standartkļūdu**

	<b>Grupa</b>	<b>N</b>	<b>Vidējā vērtība</b>	<b>SD</b>	<b>SE</b>
Kreisā hipokampa tilpuma vērtība, mm <sup>3</sup>	Bez kognitīvajiem traucējumiem	24	3597,117	406,570	82,991
	Ar kognitīvajiem traucējumiem	56	3340,770	598,105	79,925
Kreisā mandeļveida kodola tilpuma vērtība, mm <sup>3</sup>	Bez kognitīvajiem traucējumiem	24	1495,558	251,821	51,403
	Ar kognitīvajiem traucējumiem	56	1274,145	297,404	39,742
Labā mandeļveida kodola tilpuma vērtība, mm <sup>3</sup>	Bez kognitīvajiem traucējumiem	24	1663,125	228,110	46,563
	Ar kognitīvajiem traucējumiem	56	1499,213	307,881	41,142

Tika veikta vispārīgo kvantitatīvo galvas smadzeņu raksturlielumu salīdzināšana četrās grupās (normāla KF, viegli KT, mēreni KT, smagi KT), veicot Kruskala-Valisa testu. Statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām tika novērotas:

- kreisās puses hipokampā ( $H(3) = 18,318, p < 0,001$ ),
- kreisās puses mandeļveida kodolā ( $H(3) = 24,800, p < 0,001$ ),
- kreisās puses *nucleus accumbens* lokalizācijā ( $H(3) = 10,861, p = 0,012$ ),
- labās puses smadzeņu kortikālajā daļā ( $H(3) = 8,188, p = 0,042$ ),
- labās puses hipokampā ( $H(3) = 18,318, p = 0,003$ ),
- labās puses mandeļveida kodolā ( $H(3) = 21,719, p < 0,001$ ).

Citos kvantitatīvajos tilpuma rādītājos netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām.

Veicot *Dunn post-hoc* analīzi hipokampu tilpumiem, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām:

- kreisajā pusē normāla KF – mēreni KT ( $p = 0,009$ ), normāla KF – smagi KT ( $p < 0,001$ ), viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,032$ ) un viegli KT – smagi KT ( $p < 0,001$ );
- labajā pusē normāla KF – smagi KT ( $p < 0,001$ ) un viegli KT – smagi KT ( $p < 0,001$ ).

Hipokampa tilpuma vērtības grupās norādītas 3.6. tabulā.

3.6. tabula

**Hipokampa tilpuma vidējās vērtības abās pusēs ar standartnovirzes un standartklūdas vērtībām**

	<b>Grupa</b>	<b>N</b>	<b>Vidējā vērtība</b>	<b>SD</b>	<b>SE</b>
Hipokampa tilpums kreisajā pusē	Normāla KF	24	3597,117	406,570	82,991
	Viegli KT	37	3548,668	536,484	88,197
	Mēreni KT	10	3149,950	294,341	93,079
	Smagi KT	9	2698,100	597,232	199,077
Hipokampa tilpums labajā pusē	Normāla KF	24	3751,200	439,016	89,614
	Viegli KT	38	3760,157	565,380	92,948
	Mēreni KT	10	3413,210	413,630	130,801
	Smagi KT	9	2764,489	744,916	248,305

Veicot *Dunn post-hoc* analīzi mandeļveida kodolu tilpumiem, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām:

- kreisajā pusē normāla KF – mēreni KT ( $p < 0,001$ ), normāla KF – smagi KT ( $p < 0,001$ ), viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,003$ ) un viegli KT – smagi KT ( $p = 0,002$ );
- labajā pusē normāla KF – mēreni KT ( $p = 0,004$ ), normāla KF – smagi KT ( $p < 0,001$ ), viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,009$ ) un viegli KT – smagi KT ( $p < 0,001$ ).

Mandeļveida kodola tilpuma vērtības grupās norādītas 3.7. tabulā.

3.7. tabula

**Mandeļveida kodolu vidējās vērtības abās pusēs ar standartnovirzes un standartkļūdas vērtībām**

	<b>Grupa</b>	<b>N</b>	<b>Vidējā vērtība</b>	<b>SD</b>	<b>SE</b>
Mandeļveida kodola tilpums kreisajā pusē	Normāla KF	24	1495,558	199,051	62,946
	Viegli KT	37	1389,857	259,931	42,732
	Mēreni KT	10	1065,580	199,051	62,946
	Smagi KT	9	1030,178	276,075	92,025
Mandeļveida kodola tilpums labajā pusē	Normāla KF	24	1663,125	226,464	71,614
	Viegli KT	38	1623,078	239,308	39,342
	Mēreni KT	10	1358,870	226,464	71,614
	Smagi KT	9	1145,922	316,680	105,560

Veicot *Dunn post-hoc* analīzi kreisās puses *nucleus accumbens* tilpumam, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām: normāla KF – mēreni KT ( $p = 0,044$ ), normāla KF – smagi KT ( $p = 0,004$ ) un viegli KT – smagi KT ( $p = 0,011$ ). *Nucleus accumbens* tilpuma vērtības grupās norādītas 3.8. tabulā.

3.8. tabula

***Nucleus accumbens* vidējās vērtības ar standartnovirzes un standartkļūdas vērtībām**

	<b>Grupa</b>	<b>N</b>	<b>Vidējā vērtība</b>	<b>SD</b>	<b>SE</b>
<i>Nucleus accumbens</i> tilpuma vērtības grupās	Normāla KF	24	441,879	120,984	0,274
	Viegli KT	37	429,270	115,897	19,053
	Mēreni KT	10	357,350	73,470	23,233
	Smagi KT	9	303,433	116,742	38,914

Veicot *Dunn post hoc* analīzi labās puses smadzenīšu kortikālajai daļai tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām: normāla KF – mēreni KT ( $p = 0,035$ ), viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,013$ ) un mēreni KT – smagi KT ( $p = 0,008$ ).

### 3.2.2. Galvas smadzeņu garozas biezuma kvantitatīvie rādītāji

Galvas smadzeņu garozas biezums tika noteikts, izmantojot *Desikan-Killiany-Tourville DKT* kortikālās parcelācijas atlasu. Šajā atlasā katra puslode iedalīta 32 reģionos. Tika veikta garozas biezumu salīdzināšana divās grupās (bez kognitīvajiem traucējumiem un ar kognitīvajiem traucējumiem) ar Manna-Vitnija U testu un novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības kreisās puses entorinālajā garozā.

Tika veikta garozas biezuma salīdzināšana četrās grupās (normāla KF, viegli KT, mēreni KT, smagi KT) pēc Kruskala-Valisa testa. Statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām tika novērotas:

- deniņu daivā:
  - entorinālās garozas kreisajā pusē ( $H(3) = 25,224$ ,  $p < 0,001$ ) un labajā pusē ( $H(3) = 13,127$ ,  $p = 0,004$ ),
  - parahipokampālās garozas kreisajā pusē ( $H(3) = 20,459$ ,  $p < 0,001$ ) un labajā pusē ( $H(3) = 18,229$ ,  $p < 0,001$ ),
  - deniņu daivas vidējās garozas kreisajā pusē ( $H(3) = 12,508$ ,  $p = 0,006$ ) un labajā pusē ( $H(3) = 9,909$ ,  $p = 0,019$ ),
  - fuziformās garozas kreisajā pusē ( $H(3) = 14,176$ ,  $p = 0,003$ ) un labajā pusē ( $H(3) = 7,812$ ,  $p = 0,050$ ),
  - deniņu daivas augšējās garozas kreisajā pusē ( $H(3) = 14,274$ ,  $p = 0,003$ ) un labajā pusē ( $H(3) = 14,286$ ,  $p = 0,003$ ),
  - labās puses deniņu daivas transversālās daļas garozā ( $H(3) = 9,155$ ,  $p = 0,027$ );
- paura daivā:
  - supramarginālās garozas kreisajā daivā ( $H(3) = 12,693$ ,  $p = 0,005$ ) un labajā daivā ( $H(3) = 9,466$ ,  $p = 0,024$ ),
  - labās puses *cingulum* sašaurinājumā ( $H(3) = 8,336$ ,  $p = 0,04$ ),

- kreisās puses paura daivas apakšējā garozā ( $H(3) = 9,078$ ,  $p = 0,028$ );
- pakauša daivā:
  - labās puses perikalkarīnajā garozā ( $H(3) = 11,351$ ,  $p < 0,010$ ).

Veicot *Dunn post-hoc* analīzi **entorinālajā garozā**, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām:

- kreisajā pusē normāla KF – mēreni KT ( $p < 0,001$ ), normāla KF – smagi KT ( $p < 0,001$ ), viegli KT – mēreni KT ( $p < 0,001$ ) un viegli KT – smagi KT ( $p = 0,004$ );
- labajā pusē normāla KF – smagi KT ( $p = 0,005$ ), viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,036$ ) un viegli KT – smagi KT ( $p = 0,002$ ).

Veicot *Dunn post-hoc* analīzi **parahipokampālajā garozā**, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām:

- kreisajā pusē normāla KF – mēreni KT ( $p = 0,038$ ), normāla KF – smagi KT ( $p = 0,005$ ), viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,002$ ) un viegli KT – smagi KT ( $p < 0,001$ );
- labajā pusē normāla KF – mēreni KT ( $p = 0,007$ ), normāla KF – smagi KT ( $p = 0,002$ ), viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,004$ ) un viegli KT – smagi KT ( $p < 0,001$ ).

Veicot *Dunn post-hoc* analīzi **deniņu daivas vidējā garozā**, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām:

- kreisajā pusē normāla KF – mēreni KT ( $p = 0,010$ ), normāla KF – smagi KT ( $p = 0,029$ ), viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,006$ ) un viegli KT – smagi KT ( $p = 0,018$ );
- labajā pusē normāla KF – mēreni KT ( $p = 0,022$ ) un viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,004$ ).

Veicot *Dunn post-hoc* analīzi **fuziformajā garozā**, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām:

- kreisajā pusē normāla KF – mēreni KT ( $p = 0,031$ ), normāla KF – smagi KT ( $p = 0,009$ ), viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,010$ ) un viegli KT – smagi KT ( $p = 0,002$ );
- labajā pusē viegli KT – smagi KT ( $p = 0,011$ ).

Veicot *Dunn post-hoc* analīzi **deniņu daivas augšējā garozā**, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām:

- kreisajā pusē normāla KF – mēreni KT ( $p = 0,022$ ), normāla KF – smagi KT ( $p = 0,012$ ), viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,007$ ) un viegli KT – smagi KT ( $p = 0,003$ );
- labajā pusē viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,003$ ) un viegli KT – smagi KT ( $p = 0,003$ ).

Veicot *Dunn post-hoc* analīzi **labās puses deniņu daivas transversālās daļas garozā**, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām: viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,034$ ) un viegli KT – smagi KT ( $p = 0,011$ ).

Veicot *Dunn post-hoc* analīzi **pausa daivas garozas daļām**, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības šādās garozas daļās starp grupām.

**Supramarginālās garozas kreisajā daivā** tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām:

- kreisajā pusē normāla KF – mēreni KT ( $p = 0,030$ ), normāla KF – smagi KT ( $p = 0,003$ ), viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,044$ ) un viegli KT – smagi KT ( $p = 0,005$ );
- labajā pusē viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,021$ ) un viegli KT – smagi KT ( $p = 0,029$ ).

**Labās puses cingulum** sašaurinājumā novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām: normāla KF – smagi KT ( $p = 0,021$ ), viegli KT – smagi KT ( $p = 0,010$ ).

**Kreisās puses paura daivas apakšējā garozā** novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām: normāla KF – smagi KT ( $p = 0,024$ ), viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,049$ ), viegli KT – smagi KT ( $p = 0,020$ ).

Veicot *Dunn post-hoc* analīzi labās puses **perikalkarīnās daļas garozā**, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām: normāla KF – viegli KT ( $p = 0,005$ ) un viegli KT – smagi KT ( $p = 0,009$ ).

Kopumā izvērtējot galvas smadzeņu kvantitatīvos datus, ir atrastas statistiski nozīmīgas atšķirības starp vairākām grupām, bet jāņem vērā mazais pacientu daudzums un Bonferoni korekcijas rezultāti, kas liecina par nepieciešamību validēt iegūtos rezultātus ar lielāku dalībnieku skaitu. Galvas smadzeņu garozas statistiski nozīmīgi mērījumu kvantitatīvie dati ir pieejami 1. pielikumā.

### **3.2.3. Tilpuma rādītāju un garozas biezuma vērtību korelācija ar MoCA rezultātu**

Ņemot vērā, ka promocijas darba mērķis ir noteikt kvantitatīvo mērījumu saistības ar kognitīvo funkciju, tika veikta korelāciju analīze starp tilpuma rādītājiem – *MoCA* rezultātu (statistiski nozīmīgās korelācijas ir norādītas 8 pielikumā) un garozas biezuma vērtībām – *MoCA* rezultātu (statistiski nozīmīgās korelācijas ir norādītas 9. pielikumā).

Izvērtējot galvas smadzeņu **struktūru tilpuma korelācijas ar MoCA** rezultātiem, stipra, pozitīva korelācija tika novērota:

- kreisās puses hipokampā (Spīrmena rho koeficients 0,473,  $p < 0,001$ ),
- kreisās puses mandeļveida kodolā (Spīrmena rho koeficients 0,532,  $p < 0,001$ ),
- labās puses hipokampā (Spīrmena rho koeficients 0,372,  $p < 0,001$ ),



- labās puses mandeļveida kodolā (Spīrmena rho koeficients 0,467,  $p < 0,001$ ).

Vidēja pozitīva korelācija tika novērota:

- kreisās puses *putamen* (Spīrmena rho koeficients 0,310,  $p = 0,005$ ),
- kreisās puses *nucleus accumbens* lokalizācijā (Spīrmena rho koeficients 0,302,  $p = 0,006$ ).

Citām struktūrām tika novērota vājāka korelācija, kā arī augstākas p vērtības.

Izvērtējot galvas smadzeņu **struktūru garozas biezuma korelācijas ar MoCA** rezultātiem, stipra, pozitīva korelācija tika novērota:

- kreisās puses entorinālās garozas biezumam (Spīrmena rho koeficients 0,515,  $p < 0,001$ ).

Vidēja, pozitīva korelācija tika novērota šādām struktūrām:

- labās puses entorinālās garozas biezums (Spīrmena rho koeficients 0,345,  $p = 0,002$ ),
- labās puses parahipokampālās daļas garozas biezums (Spīrmena rho koeficients 0,382,  $p < 0,001$ ),
- kreisās puses fuziformās garozas biezums (Spīrmena rho koeficients 0,323,  $p = 0,003$ ),
- kreisās puses paura daivas apakšējās daļas biezums (Spīrmena rho koeficients 0,326,  $p = 0,003$ ),
- kreisās puses deniņu daivas vidējās daļas garozas biezums (Spīrmena rho koeficients 0,328,  $p = 0,003$ ),
- kreisās puses deniņu daivas augšējās daļas garozas biezums (Spīrmena rho koeficients 0,364,  $p < 0,001$ ),
- kreisās puses supramarginālās garozas biezums (Spīrmena rho koeficients 0,348,  $p = 0,002$ ),

- labās puses *precuneus* garozas biezums (Spīrmena rho koeficients 0,310,  $p = 0,005$ ).

Citu struktūru garozas biežumiem tika novērota vājāka korelācija, kā arī augstākas  $p$  vērtības.

### 3.3. Galvas smadzeņu DTI kvantitatīvā izvērtēšana

Pētījuma dalībniekiem tika veikti DTI izmeklējumi uz divām 3T iekārtām. Ņemot vērā iekārtu tehniskās atšķirības, kustību artefaktus un nesekmīgi noskenētas sekvenses, DTI dati tika izvērtēti 44 pacientiem (sadalījumu grupās un demogrāfiskos datus skatīt 3.9. un 3.10. tabulā).

Izvērtēšana tika veikta, izmantojot *Icometrix* DTI programmatūras pakotni, kas nosaka frakcionālās anizotropijas izmaiņas konkrētos galvas smadzeņu traktos. Uz vienas MR iekārtas veiktajiem izmeklējumiem veikta pirmsapstrāde, DTI tensora aprēķināšana, visu galvas smadzeņu traktogrāfijas analīze un traktu segmentācija. Šie soļi veikti, lietojot literatūrā verificētas metodes, kombinējot ar mašīnmācīšanās tehnikām (Timmermans et al., 2019). Pēc visu soļu veikšanas iegūtie FA dati tika standartizēti un pielīdzināti vecuma un dzimuma normatīvajiem datiem, kas iegūti no 900 dalībniekiem bez kognitīvajiem traucējumiem vecumā no 16 līdz 86 gadiem, un iegūta normatīva procentile attiecībā pret vecumu.

3.9. tabula

#### DTI kvantitatīvās izvērtēšanas dalībnieku demogrāfiskie rādītāji un *MoCA* rezultāti grupās (iedalot pacientus divās grupās)

	Normāla kognitīvā funkcija	Konstatēti kognitīvie traucējumi
Dalībnieku skaits	12	32
Vidējais vecums un standartnovirze	70,3 ± 17,5	72,8 ± 9,5
<i>MoCA</i> vidējā vērtība un standartnovirze	28,7 ± 1,2	17,0 ± 7,3
Sievietes : Vīrieši	9 : 3	20 : 12

Tika veikts Manna-Vitnija U tests, lai izvērtētu atšķirības starp grupām, un novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības pēc vecuma ( $p = 0,01$ ), kas jāņem vērā, izvērtējot FA iegūtās absolūtās vērtības, un tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības pēc *MoCA* rezultātiem ( $p < 0,001$ ).

3.10. tabula

**DTI kvantitatīvās izvērtēšanas dalībnieku demogrāfiskie rādītāji un *MoCA* rezultāti grupās (iedalot pacientus četrās grupās)**

	<b>Normāla kognitīvā funkcija</b>	<b>Viegli kognitīvie traucējumi</b>	<b>Mēreni kognitīvie traucējumi</b>	<b>Smagi kognitīvie traucējumi</b>
Dalībnieku skaits	12	16	9	7
Vidējais vecums	57,0 ± 17,5	69,6 ± 7,3	73,1 ± 7,3	79,6 ± 13,3
<i>MoCA</i> vidējā vērtība	28,7 ± 1,2	23,3 ± 1,6	14,6 ± 2,4	5,9 ± 1,9
Sievietes : Vīrieši	9 : 3	10 : 6	4 : 5	6 : 1

Tika veikts Kruskala-Valisa H tests, lai izvērtētu atšķirības starp grupām, un novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības pēc vecuma ( $H(3) = 10,124$ ,  $p = 0,018$ ) un statistiski nozīmīgas atšķirības starp *MoCA* rezultātiem ( $H(3) = 39,735$ ,  $p < 0,001$ ). Veicot *Dunn post-hoc* analīzi, tika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības starp visām grupām, izņemot mēreni KT – smagi KT.

Analizētie trakti ietver visas galvas smadzenes, *corpus callosum* (izvades datu piemēru skatīt 3. pielikumā), kortikospinālo traktu abās puslodēs, augšējā garā saikļa lokveida saikli abās puslodēs, apakšējo pieres-pakauša traktu abās puslodēs un *cingulum* abās puslodēs (izvades datu piemēru skatīt 4. pielikumā). Visu galvas smadzeņu un *corpus callosum* traktogrāfijas rezultātiem tiek iegūti frakcionālās anizotropijas dati, standartizētas normālās vērtības amplitūda un iegūtā rezultāta procentile. Pārējiem traktiem, ko analizē abās puslodēs papildus frakcionālās anizotropijas datiem, standartizētai normālās vērtības amplitūdai un iegūtā rezultāta procentilei, tiek iegūts arī asimetrijas indekss (negatīva asimetrijas indeksa vērtība norāda augstāku FA vērtību kreisajā puslodē, pozitīva

asimetrijas indeksa vērtība norāda augstāku FA vērtību labajā pusē), normālā amplitūda asimetrijas indeksam un normatīvā procentile, kā arī tika aprēķināta normatīvās procentiles novirze no 50, lai izvērtētu asimetrijas novirzi uz abām pusēm.

### 3.3.1. DTI kvantitatīvie dati, izvērtējot dalībniekus divās grupās

Tika salīdzināti DTI kvantitatīvie dati pacientiem ar kognitīvajiem traucējumiem un bez kognitīvajiem traucējumiem. Salīdzinājums grupās tika veikts, izmantojot Manna-Vitnija U testu, un iegūtie rezultāti ir redzami 7. pielikumā.

Statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām tika novērotas visu smadzeņu FA normatīvajā procentilē, labās puses kortikospinālā trakta normatīvajā procentilē un kreisās puses kortikospinālā trakta normatīvajā procentilē. Atšķirības starp grupām, vidējā vērtība, standartnovirze un standartklūda norādīta 3.11. tabulā.

3.11. tabula

#### Statistiski nozīmīgas fracionālās anizotropijas (FA) atšķirības starp grupām, salīdzinot grupu vidējās vērtības, standartnovirzi un standartklūdu

	Grupa	N	Vidējā vērtība	SD	SE
Visu smadzeņu FA normatīvā procentile	Bez kognitīvajiem traucējumiem	12	58,2	21,5	6,2
	Ar kognitīvajiem traucējumiem	32	76,9	20,4	3,6
Kreisās puses kortikospinālā trakta normatīvā procentile	Bez kognitīvajiem traucējumiem	12	62,3	26,7	7,7
	Ar kognitīvajiem traucējumiem	32	83,8	16,6	2,9
Labās puses kortikospinālā trakta normatīvā procentile	Bez kognitīvajiem traucējumiem	12	62,4	27,7	7,9
	Ar kognitīvajiem traucējumiem	32	83,2	15,9	2,8

Šajā gadījumā FA normatīvās procentiles mazākas vērtības novērotas grupā bez kognitīvajiem traucējumiem. Iemesls šādiem rezultātiem un iespējamais skaidrojums aplūkots diskusijas sadaļā.

### 3.3.2. DTI kvantitatīvie dati, izvērtējot dalībniekus četrās grupās

Tika salīdzināti DTI kvantitatīvie dati pacientiem bez kognitīvajiem traucējumiem, ar viegliem kognitīvajiem traucējumiem, mēreniem kognitīvajiem traucējumiem un smagiem kognitīvajiem traucējumiem. Salīdzinājums grupās tika veikts, izmantojot Kruskala-Valisa testu, un tika iegūtas statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām:

- Visu galvas smadzeņu FA izmaiņās ( $H(3) = 8,342$ ,  $p = 0,039$ ) un visu galvas smadzeņu FA normatīvās procentiles rezultātā ( $H(3) = 13,866$ ,  $p = 0,003$ ). Veicot *Dunn post-hoc* analīzi, abos gadījumos statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas visu galvas smadzeņu FA rādītājos starp vieglu KT un smagu KT grupām ( $p = 0,007$ ), statistiski nozīmīgas atšķirības saglabājās, veicot arī Bonferoni korekciju ( $p = 0,044$ ); izvērtējot visu galvas smadzeņu FA normatīvo procentili, statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas starp grupām normāla KF – viegli KT ( $p < 0,001$ ) un viegli KT – smagi KT ( $p = 0,016$ , pēc Bonferoni korekcijas  $p = 0,098$ ).
- Kreisās puses augšējā garā saiķļa lokveida saiķļa FA ( $H(3) = 14,580$ ,  $p = 0,002$ ) un FA normatīvajā procentilē ( $H(3) = 14,734$ ,  $p = 0,002$ ). Veicot *Dunn post-hoc* analīzi, abos gadījumos statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas FA rādītājos starp normālu KF – smagu KT grupām ( $p = 0,05$ ), viegliem KT – mēreniem KT ( $p = 0,005$ ) un viegliem KT – smagiem KT ( $p < 0,001$ ); izvērtējot FA normatīvo procentili, statistiski nozīmīgas

atšķirības tika novērotas starp grupām normāla KF – viegli KT ( $p < 0,011$ ), viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,005$ ) un viegli KT un smagi KT ( $p = 0,001$ ).

- Labās puses augšējā garā saikļa lokveida saikļa FA ( $H(3) = 11,881$ ,  $p = 0,008$ ) un FA normatīvajā procentilē ( $H(3) = 13,796$ ,  $p = 0,003$ ). Veicot *Dunn post-hoc* analīzi, abos gadījumos statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas FA rādītājos starp grupām ar normālu KF – smagiem KT ( $p = 0,038$ ), viegliem KT – mēreniem KT ( $p = 0,023$ ) un viegliem KT – smagiem KT ( $p = 0,002$ ); izvērtējot FA normatīvo procentili, statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas starp grupām normāla KF – viegli KT ( $p < 0,006$ ), viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,013$ ) un viegli KT un smagi KT ( $p = 0,002$ ).
- Augšējā garā saikļa lokveida saikļa asimetrijas normatīvajā procentilē ( $H(3) = 8,898$ ,  $p = 0,031$ ). Veicot *Dunn post-hoc* analīzi, statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas starp grupām viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,031$ ) un viegli KT – smagi KT ( $p = 0,008$ ).
- Kreisās puses apakšējā pieres-pakauša trakta FA ( $H(3) = 16,119$ ,  $p = 0,001$ ) un normatīvajā procentilē ( $H(3) = 15,928$ ,  $p = 0,001$ ). Veicot *Dunn post-hoc* analīzi, abos gadījumos statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas FA rādītājos starp grupām viegli KT – mēreni KT ( $p < 0,001$ ), viegli KT – smagi KT ( $p = 0,002$ ); izvērtējot FA normatīvo procentili, statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas starp grupām viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,001$ ), viegli KT – smagi KT ( $p = 0,001$ ) un normāla KF – viegli KT ( $p = 0,024$ ).
- Labās puses apakšējā pieres-pakauša trakta FA ( $H(3) = 15,349$ ,  $p = 0,002$ ) un normatīvajā procentilē ( $H(3) = 15,854$ ,  $p = 0,001$ ). Veicot *Dunn post-hoc* analīzi, abos gadījumos statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas FA rādītājos starp grupām normāla

KF – smagi KT ( $p = 0,050$ ), viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,002$ ), viegli KT – smagi KT ( $p = 0,001$ ); izvērtējot FA normatīvo procentili, statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas starp grupām normāla KF – viegli KT ( $p = 0,020$ ), viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,002$ ) un viegli KT – smagi KT ( $p < 0,001$ ).

- Kreisās puses *cingulum* FA (H(3) = 8,256,  $p = 0,041$ ) un normatīvajā procentilē (H(3) = 10,430,  $p = 0,015$ ). Veicot *Dunn post-hoc* analīzi, abos gadījumos statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas FA rādītājos starp grupām viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,013$ ), viegli KT – smagi KT ( $p = 0,032$ ); izvērtējot FA normatīvo procentili, statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas starp grupām normāla KF – viegli KT ( $p = 0,004$ ), viegli KT – mēreni KT ( $p = 0,017$ ).
- Labās puses *cingulum* FA normatīvajā procentilē (H(3) = 8,857,  $p = 0,031$ ). Veicot *Dunn post-hoc* analīzi, statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas starp grupām normāla KF – viegli KT ( $p = 0,016$ ) un viegli KT – smagi KT ( $p = 0,013$ ).

### **3.4. Principiālo komponentu analīze (PKA) vizuālajām novērtēšanas skalām un kvantitatīvajiem datiem**

Ņemot vērā datu multidimensionalitāti un multikolinearitāti (sk. 2. pielikumu), kā arī salīdzinoši nelielu dalībnieku skaitu grupās, dati tika analizēti, izmantojot principiālo komponentu analīzi. PKA veikšanai tika izmantota *Orange Data Mining* programmatūra (Demšar et al., 2013).

Šī analīze tika veikta vizuālajām novērtēšanas skalām un kvantitatīvajiem datiem, ietverot smadzeņu tilpuma un garozas biezuma vērtības. Lietojot PKA, ir jāņem vērā vairāki ierobežojumi principiālo komponentu analīzes gadījumā, kas ietver:

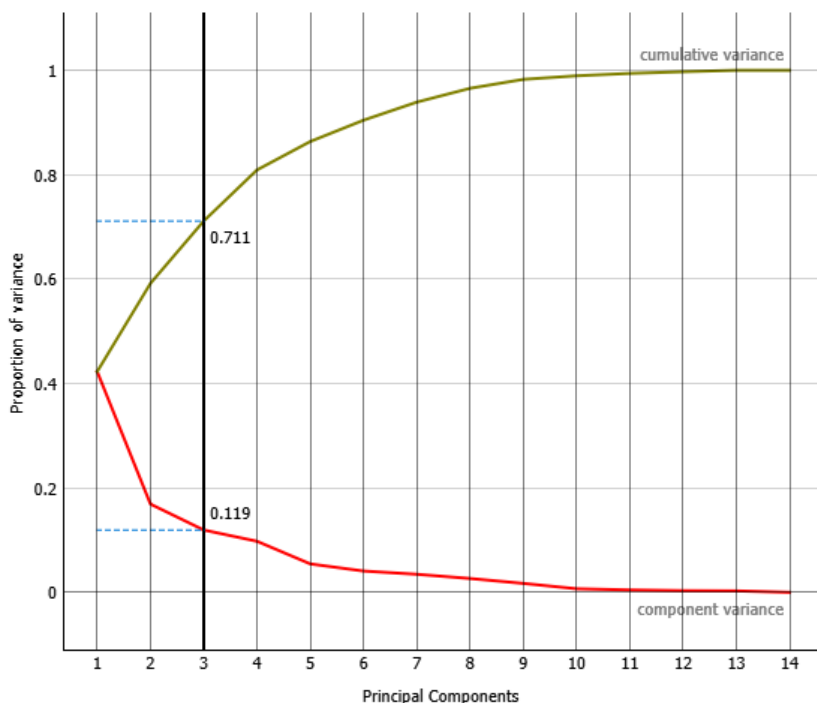
- datu linearitātes pieņēmumu – PKA analīzes rezultātā ir pieņēmums, ka analizējamo datu struktūra ir lineāra. Smadzeņu atrofija, smadzeņu tilpuma un garozas biezuma mērījumi daudzos pētījumos un klīniski validētās programmatūrās tiek pieņemti kā lineāras sakarības attiecībā pret vecumu un kognitīvajiem traucējumiem (Cavedo et al., 2022; Pemberton et al., 2021);
- datu interpretāciju – lai gan PKA palīdz samazināt mainīgo daudzumu, iegūtie principiālie komponenti ne vienmēr ir klīniski izmantojami, jo tie ir sākotnējo mainīgo lineāra kombinācija attiecībā pret mērķa rezultātu;
- netipisku (no angļu val. *outliers*) datu ietekmi – neliela daļbnieku skaita gadījumā iegūtie principiālie komponenti var būt jutīgi pret mainīgajiem, kas neiekļaujas lineārajās sakarībās. Šādi netipiskie dati galvas smadzeņu struktūru analīzē ir iespējami;
- svarīgu datu zudumu – veicot PKA, jāņem vērā, ka ir iespējama kāda mainīgā ietekmes zudums, jeb kāds no mainīgajiem, neskatoties uz to, ka tam var būt nozīmīga loma datu kopā, var zust principiālā komponenta analīzē;
- komponentu neatkarību – PKA analīzē iegūtie principiālie komponenti ir neatkarīgi, t. i., tiem nav savstarpēju saistību.

Tāpēc iegūtie dati principiālo komponentu analīzē tiek vērtēti piesardzīgi, lai izvērtētu iespējamās saistības starp mainīgajiem.



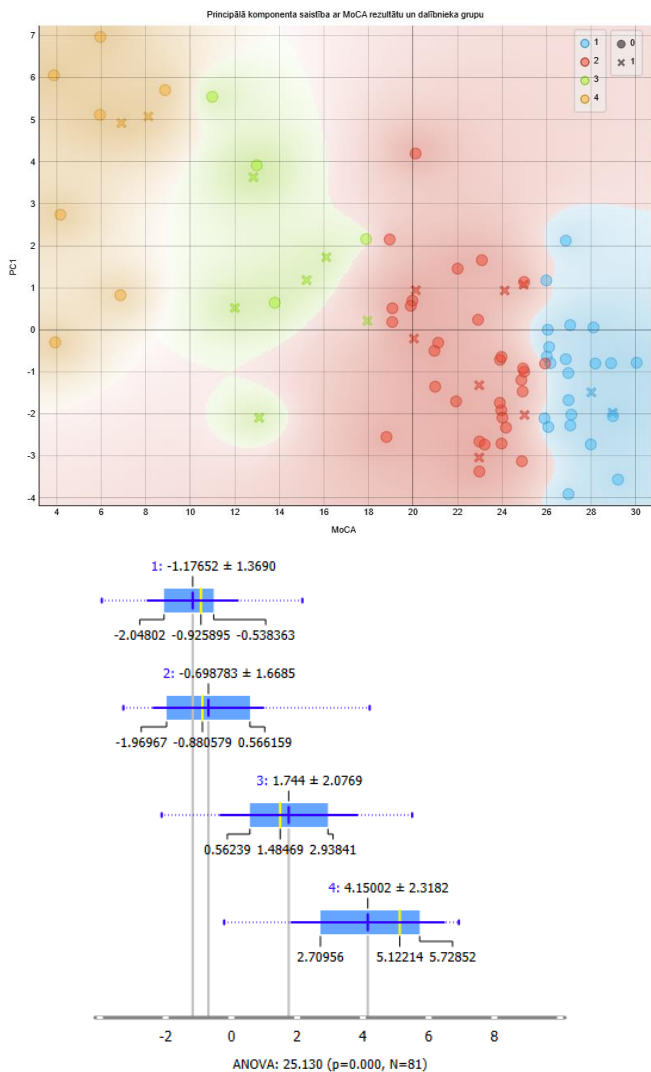
### 3.4.1. Principiālo komponentu analīze vizuālajām novērtēšanas skalām

Vizuālo novērtēšanas skalu ordinālajām skalām tika veikta PKA, lai samazinātu datu dimensionalitāti un noteiktu faktoros, kas varētu ietekmēt kognitīvo funkciju. Programmatūra automātiski apstrādā datus un piemēro tiem vidējo svērtu vērtību 0 ar standartnovirzi 1. PKA tika veikta, lietojot vienskaitļa vērtības dekompozīciju, lai noteiktu principiālos komponentus. Kā mērķa vērtība, nosakot PKA, bija *MoCA* rezultāts. Izmantojot vērtību *scree* grafiku, tika identificēti trīs principiālie komponenti, kas izskaidro 71 % variānces (skatīt 3.7. attēlu).



3.7. attēls. *Scree* grafiks ar izskaidroto variānci un principiālo komponentu daudzumu

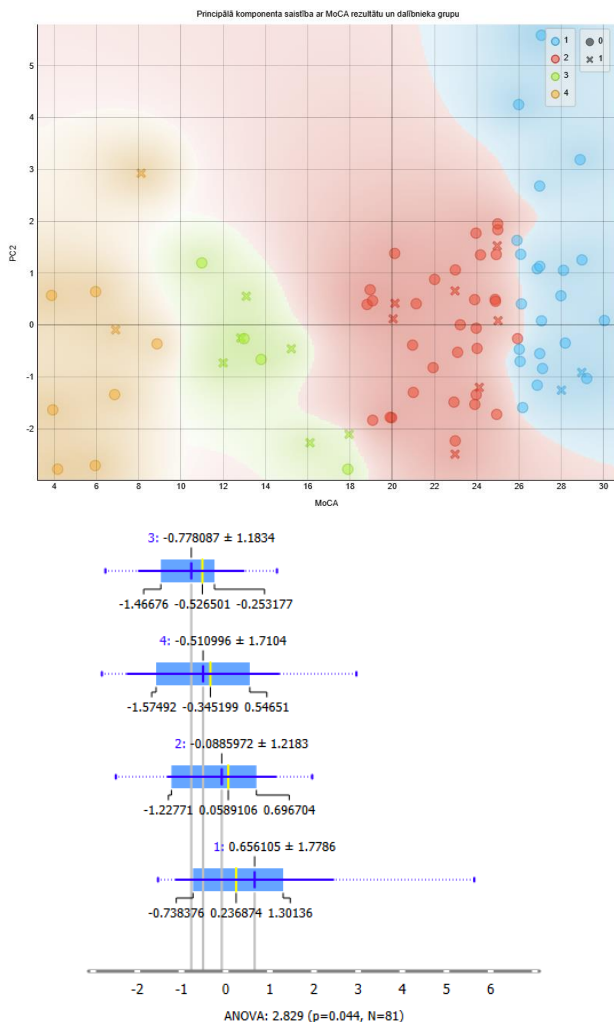
Pirmā komponenta vērtība izskaidroja 42,2 % variānci, un to raksturoja galvenokārt GKA skala, MDA skala un *ERICA* skala, mazākā mērā PVBV hiperintensitātes skala, kas varētu būt atbilstoši dalībniekiem galvenokārt ar nevaskulārajiem kognitīvajiem traucējumiem (sk. 3.8. attēlu pa kreisi). Iegūtie rezultāti tika salīdzināti arī grupās un tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības (sk. 3.8. attēlu pa labi). Lielākās atšķirības starp grupām tika novērotas, salīdzinot normālas KF un vieglu KT grupas ar mērenu KT un smagu KT grupām.



### 3.8. attēls. Kreisajā pusē MoCA rezultāta saistība ar pirmo komponentu un labajā pusē pirmā komponenta atšķirības starp grupām

1 – zilā krāsā, pacienti bez kognitīvajiem traucējumiem, 2 – sarkanā krāsā, pacienti ar viegliem kognitīvajiem traucējumiem, 3 – zaļā krāsā, pacienti ar mēreniem kognitīvajiem traucējumiem, 4 – oranžā krāsā, pacienti ar smagiem kognitīvajiem traucējumiem; X – vīrieši, O – sievietes.

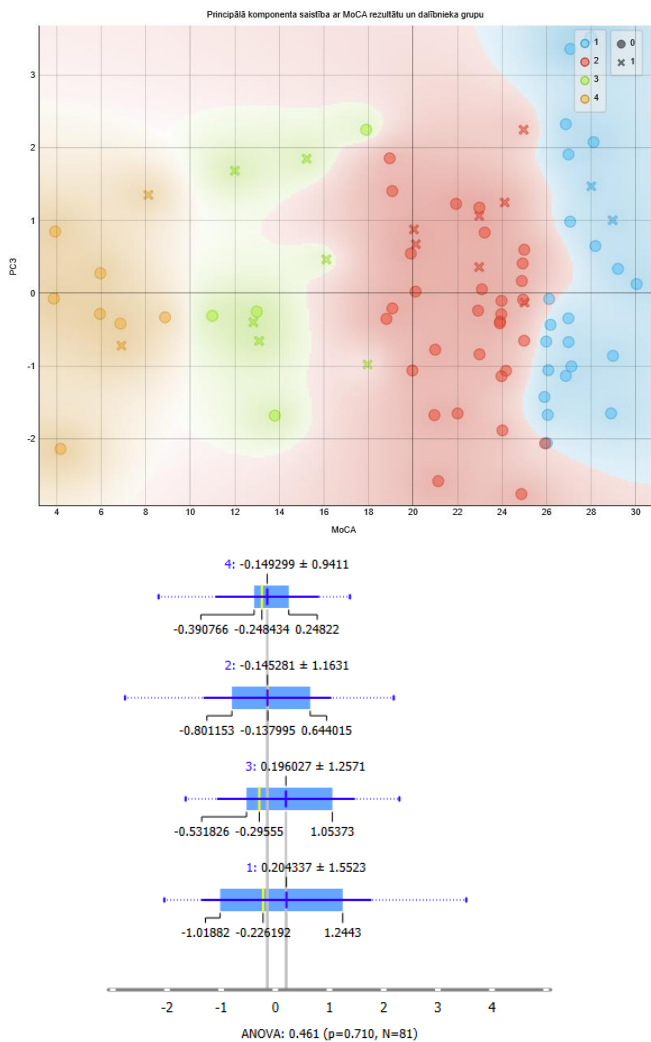
Otrā komponenta vērtība izskaidroja 16,9 % varianci, un to galvenokārt raksturoja PVBV hiperintensitātes skala un DzBV hiperintensitātes skala, kas varētu būt atbilstoša galvenokārt pacientiem ar vaskulārajiem kognitīvajiem traucējumiem (skatīt 3.9. attēlu pa kreisi). Iegūtie rezultāti tika salīdzināti arī grupās un tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības ( $p = 0,044$ ) (skatīt 3.9. attēlu pa labi). Lielākās atšķirības starp grupām tika novērotas, salīdzinot normālas KF un vieglu KT grupas ar mērenu KT un smagu KT grupām.



### 3.9. attēls. Pa kreisi *MoCA* rezultāta saistība ar otro komponentu un labajā pusē otrā komponenta atšķirības starp grupām

1 – zilā krāsa, pacienti bez kognitīvajiem traucējumiem, 2 – sarkanā krāsa, pacienti ar viegliem kognitīvajiem traucējumiem, 3 – zaļā krāsa, pacienti ar mēreniem kognitīvajiem traucējumiem, 4 – oranžā krāsa, pacienti ar smagiem kognitīvajiem traucējumiem; X – vīrieši, O – sievietes.

Trešā komponenta vērtība izskaidroja 11,9 % variānci, un to raksturoja mikrohemorāģijas, kas varētu būt atbilstošas galvenokārt pacientiem ar cerebrālu amiloīdu angiopātiju vai galvenokārt mikrovaskulāru bojājumu, kas noved pie kognitīvajiem traucējumiem (skatīt 3.10. attēlu kreisajā pusē). Netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības, salīdzinot trešo komponentu grupās ( $p = 0,710$ ).

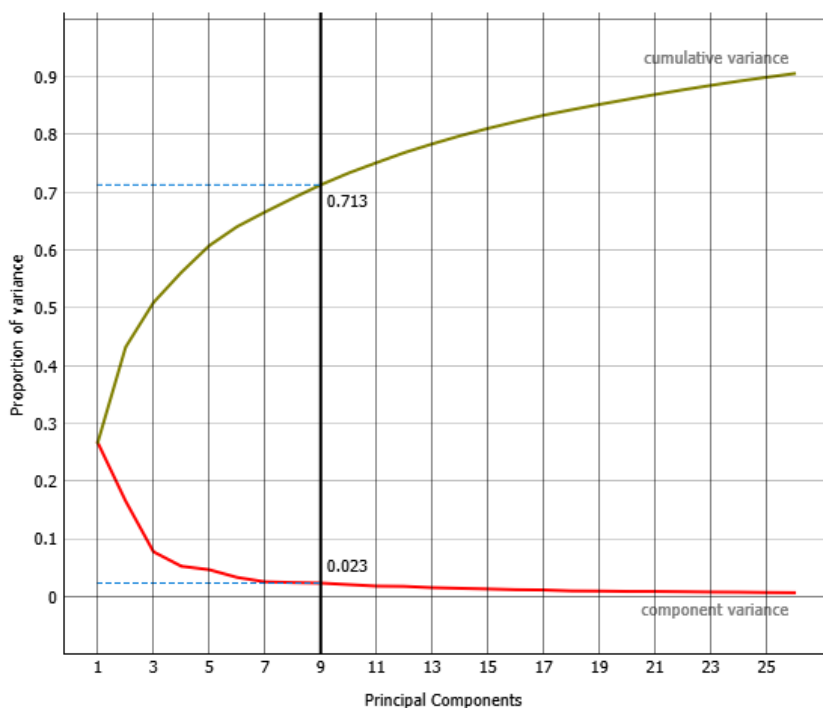


### 3.10. attēls. Kreisajā pusē MoCA rezultāta saistība ar trešo komponentu un labajā pusē trešā komponenta atšķirības starp grupām

1 – zilā krāsā, pacienti bez kognitīvajiem traucējumiem, 2 – sarkanā krāsā, pacienti ar viegliem kognitīvajiem traucējumiem, 3 – zaļā krāsā, pacienti ar mēreniem kognitīvajiem traucējumiem, 4 – oranžā krāsā, pacienti ar smagiem kognitīvajiem traucējumiem; X – vīrieši, O – sievietes.

### 3.4.2. Principiālo komponentu analīze tilpuma mērījumiem un garozas biezuma mērījumiem

Lai veiktu kvantitatīvo datu vispārīgu pētniecisko analīzi, tika izvērtēti galvas smadzeņu tilpuma rādītāji un garozas biezuma rādītāji, lietojot principiālo komponentu analīzi (PKA). Analīzes veikšanai tika izmantoti 95 mainīgie un, kā mērķa vērtība nosakot principiālos komponentus, noteikts *MoCA* rezultāts. Izmantojot vērtību *scree* grafiku, tika identificēti deviņi principiālie komponenti, kas izskaidro 71 % variānci (skatīt 3.11. attēlu).

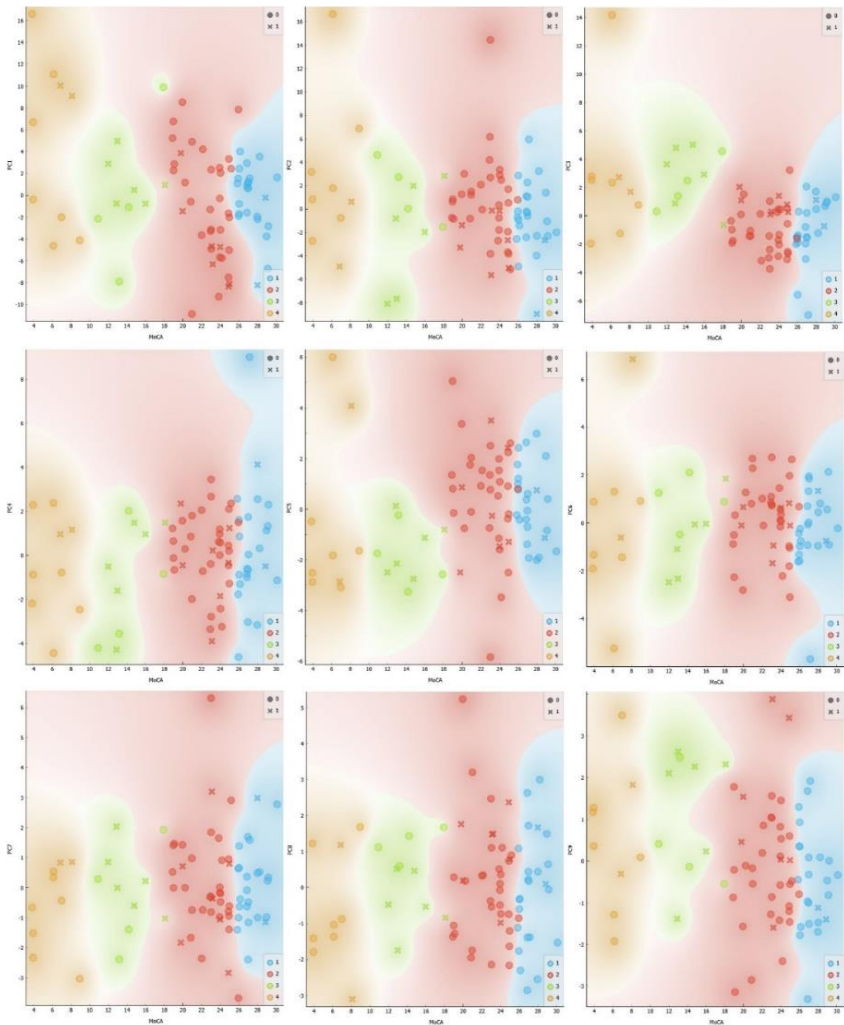


3.11. attēls. *Scree* grafiks ar izskaidroto variānci un principiālo komponentu daudzumu, veicot PKA kvantitatīvajiem rādītājiem



Pēc principiālo komponentu noteikšanas tika izvērtēta katra principiālā komponenta spēja izskaidrot datu variānci: PK1 – izskaidro 26,66 % no kopējās datu variānces, PK2 – izskaidro 16,51 % no kopējās datu variānces, PK3 – izskaidro 7,73 % no kopējās datu variānces, PK4 – izskaidro 5,22 % no kopējās datu variānces, PK5 – izskaidro 4,63 % no kopējās datu variānces, PK6 – izskaidro 3,29 % no kopējās datu variānces, PK7 – izskaidro 2,53 % no kopējās datu variānces, PK8 – izskaidro 2,40 % no kopējās datu variānces, PK9 – izskaidro 2,31 % no kopējās datu variānces.

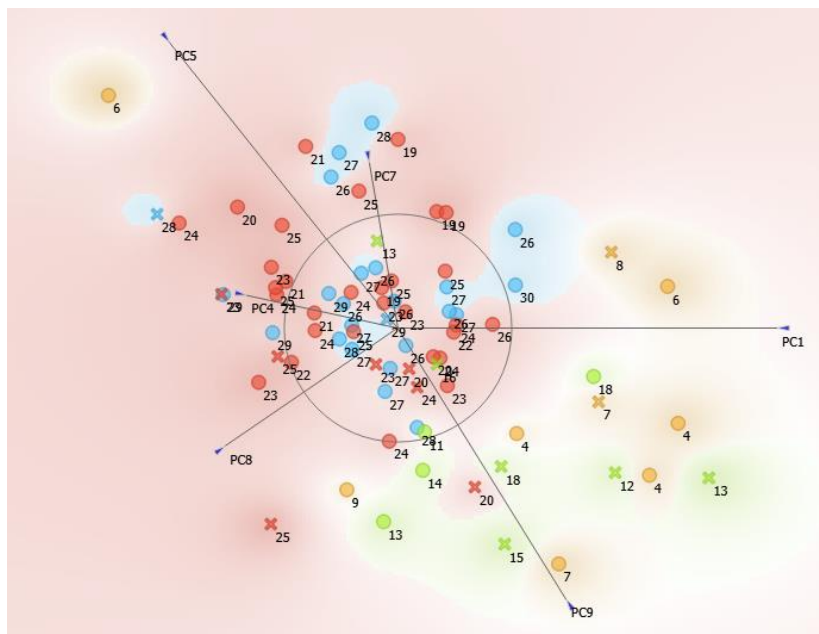
Principiālo komponentu saistība ar *MoCA* rezultātu un pētījuma dalībnieku grupu ir attēlota 3.12. attēlā.



3.12. attēls. *MoCA* rezultāta saistība ar principiālajiem komponentiem no PK1 līdz PK9: pirmajā rindā no kreisās uz labo pusi no PK1 līdz PK3, otrajā rindā no kreisās uz labo pusi no PK4 līdz PK6, trešajā rindā no kreisās uz labo pusi no PK7 līdz PK9

Zilā krāsa – pacienti bez kognitīvajiem traucējumiem, sarkanā krāsa – pacienti ar viegliem kognitīvajiem traucējumiem, zaļā krāsa – pacienti ar mēreniem kognitīvajiem traucējumiem, oranžā krāsa – pacienti ar smagiem kognitīvajiem traucējumiem; X – vīrieši, O – sievietes.

Ņemot vērā salīdzinoši lielo principiālo komponentu daudzumu un ņemot vērā, ka daļa no principiāliem komponentiem izskaidro tikai nelielu daļu datu variācijas, tika izmantota *FreeViz* datu vizualizācija, lai noteiktu iespējamās sakarības starp PK un *MoCA* testa rezultātiem (Demšar et al., 2007). *FreeViz* datu vizualizācijas rezultāts ir redzams 3.13. attēlā.



3.13. attēls. *FreeViz* datu vizualizācija, kurā norādīts datu sadalījums, balstoties uz PKA analīzi

Zilā krāsa – dalībnieki bez kognitīvajiem traucējumiem, sarkanā krāsa – dalībnieki ar viegliem kognitīvajiem traucējumiem, zaļā krāsa – dalībnieki ar mēreniem kognitīvajiem traucējumiem, oranžā krāsa – dalībnieki ar smagiem kognitīvajiem traucējumiem; X – vīrieši, O – sievietes; vērtība pie punkta ir *MoCA* testa rezultāts.

Veicot *FreeViz* datu vizualizāciju, var novērot, ka augstākas *MoCA* vērtības ir lokalizētas centrāli, kas norāda uz iespējamu saistību starp PK un *MoCA* rezultātiem. Iespējamais skaidrojums šādam sadalījumam:

- ***Augstāku MoCA rezultātu koncentrācija centrāli*** – dalībniekiem ar augstākiem *MoCA* rezultātiem ir līdzīgas galvas smadzeņu struktūru vērtības, ko ietver PK. Tas var norādīt uz galvas smadzeņu struktūru kopu, kas ir saistīta ar labāku kognitīvo funkciju.
- ***Zemāku MoCA rezultātu izkliede no centrālās daļas*** – zemāku *MoCA* rezultātu atrašanās tālāk no centrālās daļas, liecina par lielāku variabilitāti. Tas var norādīt uz vairāku galvas smadzeņu struktūru un PK struktūru kopu iesaisti kognitīvo traucējumu attīstībā.

Papildus iepriekš minētajām sakarībām var novērot, ka zemākas *MoCA* vērtības mērenu KT un smagu KT grupās ir novērojamas PK1 un PK9 virzienā, kas norāda par šo PK mainīgo kombināciju ciešāku saistību ar kognitīvo testu rezultātiem. Savukārt, izvērtējot lokalizācijas starp normālu KF un viegliem KT, var novērot, ka nedaudz lielāka virzība vieglu KT gadījumā ir uz PK4, PK5 un PK7 pusi, tāpēc, ja ir nepieciešams diferencēt normālu KF no viegliem KT, iespējams, lielāka nozīme būtu šo PK mainīgo kombinācijām.

Kopumā principiālo komponentu analīze kombinācijā ar *FreeViz* datu vizualizāciju iezīmē vairākus iespējamus pētniecības tālākos virzienus, kur, kombinējot kvantitatīvos datus, būtu iespējams veidot prognozēšanas modeļus.

## 4. Diskusija

Kognitīvo traucējumu un demences diagnostika ir komplikēts process, kas ietver dažādus diagnostiskos rīkus un metodes, t. sk. arī galvas smadzeņu MR izmeklējumus. Kopumā galvas smadzeņu MR ir nozīmīga loma kognitīvo traucējumu diagnostikā, bet, pateicoties kvantitatīvo biomarķieru izmantošanai, tai ir potenciāls palielināt tās lomu un uzlabot agrīnu kognitīvo traucējumu un demences diagnostiku. Sniedzot objektīvus smadzeņu struktūru mērījumus, biomarķieri var palīdzēt agrīnā diagnostikā un progresijas izvērtēšanā, kā arī personalizētu intervences pasākumu izstrādē (Cummings et al., n.d.; Silva-Spínola et al., 2022).

Kvalitatīvās vizuālās novērtēšanas skalas tika ieviestas, lai objektīvāk novērtētu galvas smadzeņu struktūras un standartizētu atradi galvas smadzeņu MR attēlos. Pēc to ieviešanas tika izstrādātas references vērtības un izvērtēta to saistība ar kognitīvajiem traucējumiem un demenci (Ferreira et al., 2015). Kvalitatīvo novērtēšanas skalu priekšrocība ir to salīdzinoši ātrais un vienkāršais lietojums, minimālas programmatūras prasības un zemās izmaksas. Lai gan dažos pētījumos vizuālās novērtēšanas skalas uzrāda labu ticamības līmeni, salīdzinoši vienmērīgu novērtējumu starp radiologiem un apmierinošu korelāciju ar kvantitatīvajiem mērījumiem, jāņem vērā, ka var pastāvēt atšķirības starp radiologu novērtējumiem, kas var rasties nepietiekamas pieredzes, neprecīzas projekcijas izvēles, nepareizas sekvenču izvēles rezultātā un arī dažādu iekārtu attēlu kvalitātes atšķirību dēļ (Pasquier et al., 1996b; Scheltens et al., 1997; Wahlund et al., 2016). Jāņem vērā, ka vizuālās novērtēšanas skalas ir ordinālas un neatspoguļo nelielas izmaiņas galvas smadzenēs, kas noteiktos gadījumos var būt klīniski nozīmīgas. Neraugoties uz visiem ierobežojumiem, klīniskajā praksē vizuālās novērtēšanas skalas šobrīd tiek lietotas daudz plašāk nekā kvantitatīvie galvas smadzeņu mērījumi. Promocijas darbā dalībnieku galvas smadzeņu MR izmeklējumi tika izvērtēti pēc globālās kortikālās atrofijas skalas, mediālās

deniņu daivas atrofijas skalas, baltās vielas hiperintensitātes skalas jeb Fazekas skalas, paura daivas atrofijas jeb Koedama skalas, entorinālās garozas atrofijas skalas un perivaskulāro telpu paplašinājuma novērtēšanas skalas.

Izvērtējot *globālās kortikālās atrofijas (GKA) skalu*, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības, sadalot dalībniekus divās grupās (ar kognitīvajiem traucējumiem un bez kognitīvajiem traucējumiem), kā arī tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības, iedalot dalībniekus četrās grupās starp normālu KF – mēreniem KT, normālu KF – smagiem KT, viegliem KT – mēreniem KT un viegliem KT – smagiem KT. Kopumā iegūtie rezultāti parāda GKA skalas saistību ar kognitīvajiem traucējumiem, bet kognitīvo traucējumu diferencēšanas problēmas rodas, salīdzinot rādītājus starp normālu KF un viegliem KT, – šo grupu diferencēšana ir sarežģīta ne tikai radioloģiski, bet arī veicot kognitīvos testus un izvērtējot klīnisko stāvokli (Thomann et al., 2020). Promocijas darbā novērotie rezultāti atbilst literatūras datiem – augstāks GKA skalas rādītājs var liecināt par esošiem kognitīvajiem traucējumiem vai par kognitīvo traucējumu attīstības risku nākotnē (Al-Janabi et al., 2018; Chan et al., 2001; Harper et al., 2015; Yew et al., 2017). Jāņem vērā, ka promocijas darbā tika izmantota oriģināli aprakstītā GKA skala ar katra reģiona un vēderiņu analīzi (ar maksimālo punktu skaitu 37), bet mūsdienās nereti izmanto vienkāršotu pieeju, norādot GKA skalas vērtējumu (1 – kortikālo rievu paplašināšanās, 2 – mērens tilpuma zudums, 3 – izteikts tilpuma zudums un “naža asmens” atrofija) (Harper et al., 2015; Muzio, n.d.).

Ņemot vērā GKA skalas nespecifisko raksturu un to, ka ir zināmi konkrēti galvas smadzeņu reģioni, kuros atrofija norisinās ātrāk nekā globāli, ir izstrādātas arī reģionu specifiskās kvalitatīvās novērtēšanas skalas, t. i., mediālās deniņu daivas atrofijas skala (MDA), paura daivas atrofijas skala (PDA) un entorinālās garozas atrofijas skala (*ERICA*).

Mediālās deniņu daivas atrofijas skalas gadījumā galvenokārt tiek izvērtēts hipokamps, sānu vēderaņa platums (*fissura chorioidea*) un parahipokampālā garozas daļa. Promocijas darbā tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības, sadalot dalībniekus divās grupās (ar kognitīvajiem traucējumiem un bez kognitīvajiem traucējumiem): pacientiem bez kognitīvajiem traucējumiem, nosakot MDA pakāpi, vidējā vērtība bija 0,896 un pacientiem ar kognitīvajiem traucējumiem – 1,658. Savukārt, sadalot dalībniekus četrās grupās, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp normālu KF – mēreniem KT, normālu KF – smagiem KT, viegliem KT – mēreniem KT un viegliem KT – smagiem KT. Ar kopējām vidējām vērtībām normāla KF – 0,896, viegli KT – 1,066, mēreni KT – 2,450 un smagi KT – 3,278. Literatūras avotos robežvērtība, lai konstatētu patoloģisku MDA skalas atradi, atšķiras. Ir avoti, kuros rezultāts 2 (līdz 75 gadu vecumam) tiek minēta kā patoloģiska atrade, citi autori piedāvā izmantot robežvērtību 1,5, bet šobrīd lielākajā daļā pētījumu rekomendēts izmantot vecuma desmitgadei atbilstošas vērtības, t. i., vecumgrupā < 65 gadi vērtība  $\geq 1,0$  tiek uzskatīta par patoloģisku, vecumgrupā 65–74 gadi  $\geq 1,5$ , vecumgrupā 75–84 gadi  $\geq 2,0$  un vecumgrupā > 85 –  $\geq 2,0$  (Barkhof and van Buchem, 2016; Claus et al., 2017; Ferreira et al., 2015).

Cieši saistīta ar MDA skalu ir **entorinālās garozas atrofijas skala (ERICA)**. Entorinālās garozas atrofijas skala ir salīdzinoši jaunāka skala, un klīniskajā praksē to pagaidām izmanto retāk. Entorinālā garoza nodrošina signālu pārvadi no hipokampa uz *neocortex*, piedalās atmiņu konsolidācijas procesos un vizuāli telpiskajā navigācijā, un ir novērots, ka Alzheimer demences gadījumos entorinālās garozas atrofija norisinās pirms hipokampa atrofijas (Braak and Braak, 1991; Du et al., 2004; Enkirch et al., 2018; Khan et al., 2014; van Strien et al., 2009). Pētījumos, lietojot ERICA skalu, spēja atšķirt Alzheimer slimību no subjektīviem kognitīvajiem traucējumiem ar sensitivitāti 83 % un specifitāti 98 % (Enkirch et al., 2018). Izvērtējot ERICA skalu, tika novērotas statistiski

nozīmīgas atšķirības abās puslodēs, sadalot dalībniekus divās grupās – bez kognitīvajiem traucējumiem vidējais rezultāts bija 0,583 labajā pusē un 0,542 kreisajā pusē, savukārt ar kognitīvajiem traucējumiem vidējais rezultāts bija 1,140 labajā pusē un 1,228 kreisajā pusē. Tādējādi mūsu atrade atšķiras no pētījumos minētā un arī pacientiem ar *ERICA* skalas vērtību zem 2 ir konstatēti kognitīvie traucējumi. Izvērtējot *ERICA* skalu četrās grupās, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp normālu KF – mēreniem KT, normālu KF – smagiem KT, viegliem KT – mēreniem KT un viegliem KT – smagiem KT. Izvērtējot vidējās vērtības grupās, tuvāk *ERICA* skalas 2. pakāpei bija dalībnieki ar mēreniem KT un smagiem KT grupās. Savukārt netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp normālu KF un viegliem KT. Kopumā *ERICA* skala var tikt izmantota kā papildu rīks, lai izvērtētu galvas smadzenes pacientiem ar subjektīviem kognitīvajiem traucējumiem, bet jāņem vērā arī atrade citās novērtēšanas skalās.

***Paura daivas atrofijas skalas*** novērtējums ir nozīmīgs, jo tieši agrīnas Alzheimerera slimības gadījumā paura daivas atrofija var būt viena no pirmajām pazīmēm (Jacobs et al., 2011; Lehmann et al., 2012; Silhan et al., 2020). Mūsu pētījuma grupā iedalot dalībniekus divās grupās, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp kognitīvo traucējumu grupu un dalībniekiem bez kognitīvajiem traucējumiem ar attiecīgi vidējām vērtībām 1,596 un 1,115. Statistiski nozīmīgas atšķirības tika novērotas, arī iedalot pacientus četrās grupās, novērojot, ka ir statistiski nozīmīgas atšķirības paura daivas atrofijas skalas vērtībās starp pacientu grupām gan labajā, gan kreisajā pusē. Atšķirībā no iepriekšējām vizuālā novērtējuma skalām tika novērotas arī statistiski nozīmīgas atšķirības starp normālu KF un viegliem KT labajā paurā daivā un netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp viegliem KT un mēreniem KT. Šīs atšķirības norāda uz iespējamo paura daivas atrofijas nozīmīgumu kognitīvo traucējumu un demences gadījumos, kā to min vairāki autori, īpaši agrīnas



demences gadījumos (Jacobs et al., 2011; Lehmann et al., 2012; Silhan et al., 2020).

Smadzeņu **mikrovaskulārajai uzbūvei** ir nozīmīga loma kognitīvo traucējumu attīstības patoģenēzē. Strukturālajā MR mikrovaskulāro stāvokli var novērtēt, nosakot perivaskulāro telpu paplašinājumu, mikrohemorāģijas esamību un baltās vielas hiperintensitātes (Wardlaw et al., 2013).

Daži no autoriem uzskata, ka perivaskulāro telpu paplašinājumam ir nozīmīga loma smadzeņu glimfātiskās sistēmas darbības nodrošināšanā un to paplašinājums varētu kalpot kā strukturāls biomarķieris, lai identificētu cilvēkus ar paaugstinātu kognitīvo traucējumu attīstības risku (Jie et al., 2020; MacLulich et al., 2004; Wardlaw et al., 2013). Tomēr, tāpat kā citiem MR biomarķieriem, perivaskulāro telpu paplašinājums var tikt novērots pacientiem ar arteriālo hipertensiju, cukura diabētu, kā arī normālas novecošanās procesā (Choi et al., 2021; Gutierrez et al., 2017; Wardlaw et al., 2013). **Perivaskulāro telpu paplašinājuma novērtējums** tika veikts, izvērtējot *centrum semiovale* bazālajos kodolos un vidussmadzenēs pēc *Potter* et al. ieteiktās novērtējuma sistēmas (Potter et al., 2015). Izvērtējot perivaskulāro telpu paplašinājumu dalībnieku grupās, statistiski nozīmīgas atšķirības netika novērotas. Tā kā perivaskulāro telpu paplašinājums var rasties arī normālas novecošanās procesā, to paplašinājums būtu jāņem vērā kopā ar citiem strukturāliem biomarķieriem, tādā veidā sniedzot plašāku ieskatu par galvas smadzeņu izmaiņām kognitīvo traucējumu gadījumā.

Lai gan mikrohemorāģijas galvas smadzenēs var ietekmēt kognitīvo funkciju (Akoudad et al., 2016; Martinez-Ramirez et al., 2014), izvērtējot mikrohemorāģijas promocijas darba pētījuma dalībniekiem, netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības. Tas varētu būt saistīts ar izslēgšanas kritērijiem, jo pacienti ar hemorāģiska insulta anamnēzi netika iekļauti pētījuma dalībnieku vidū.

*Baltās vielas hiperintensitātes* novērtēšanas skala ir viena no visnenāk izmantotajām skalām. Izvērtējot baltās vielas hiperintensitātes daļībniekiem periventrikulāri un dziļajā baltajā vielā un sadalot tos divās grupās (ar un bez kognitīvajiem traucējumiem), netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp grupām. Sadalot pacientus četrās grupās, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības PVBV un kopējā Fazekas skalas vērtībā starp normālu KF – smagiem KT, viegliem KT – smagiem KT. Kopumā baltās vielas hiperintensitātes ir zināms cerebrovaskulāru un neurodeģeneratīvu slimību attīstības riska faktors (Brickman et al., 2012; Chen et al., 2021; Veldsman et al., 2020). PVBV un DzBV hiperintensitātes ir saistītas ar kognitīvajiem traucējumiem tādos domēnos kā informācijas apstrādes ātrums, izpildfunkcijas traucējumi un uzmanības noturēšana (Prins and Scheltens, 2015). Daļā longitūdinālo pētījumu baltās vielas hiperintensitāšu tilpuma palielinājums ir saistīts ar kognitīvo traucējumu progresiju un garozas biezuma samazināšanos (Boyle et al., 2016; Jiang et al., 2022; Kim et al., 2020; J. Lee et al., 2018). Neskatoties uz vairākiem pētījumiem, kas norāda par baltās vielas hiperintensitāšu saistību ar kognitīvajiem traucējumiem, ir pētījumi, kas šādu sakarību attiecina uz citām saslimšanām vai novēro tikai nelielu saistību, ja tiek koriģēti jaucējfaktori (Mortamais et al., 2013). Kopumā baltās vielas hiperintensitātes varētu būt viens no biomarkšiem kognitīvo traucējumu gadījumā, īpaši vaskulāru kognitīvo traucējumu gadījumā. Promocijas darba daļībnieku grupās vaskulāras ģenēzes galvas smadzeņu bojājumi bija izslēgšanas faktors, tas daļēji varētu izskaidrot, kāpēc netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp daļībnieku grupām.

Kopumā izvērtējot vizuālās novērtēšanas skalu rezultātus, var secināt, ka izmantotās skalas ir cita citu papildinošas un raksturo konkrēto galvas smadzeņu reģionu vai novērojumu, kas var ietekmēt kognitīvo funkciju. Ir jāņem vērā vizuālo novērtēšanas skalu ierobežojošie faktori, t. i., vērtētāja subjektivitāte,

vērtētāja pieredze skalu lietošanā, salīdzinoši zemākā sensitivitāte nelielu struktūru izvērtēšanā un nepieciešamais laiks izvērtēšanā. Tāpēc ir apsverama vizuālo novērtēšanas skalu lietošana kombinācijā ar *kvantitatīvajiem galvas smadzeņu datiem*, piemēram, zemgarozas struktūru tilpuma mērījumiem, garozas biezuma mērījumiem un baltās vielas traktu analīzi. Izmantojot galvas smadzeņu kvantitatīvos mērījumus, ir iespējams objektīvāk izvērtēt izmaiņas galvas smadzenēs, kā arī novērtēt garozas biezuma izmaiņas vai tilpuma izmaiņas, kas kvalitatīvā novērtējumā nav iespējams (Sangha et al., 2021; Schwarz et al., 2016).

Veicot galvas smadzeņu *subkortikālo struktūru tilpuma mērījumus* un sadalot dalībniekus divās grupās, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības kreisās puses hipokampa tilpumā un mandeļveida kodolā abpusēji. Savukārt, sadalot pacientus četrās grupās, tika novērotas statistiski nozīmīgas tilpuma atšķirības abpusēji hipokampus, abpusēji mandeļveida kodolos, kreisās puses *nucleus accumbens* un labās puses smadzenīšu garozas tilpuma rādītājos. Līdzīgi rezultāti ir novēroti arī citos pētījumos, kur novēro nozīmīgas atšķirības kognitīvo traucējumu gadījumā hipokampā un mandeļveida kodolā (Dawe et al., 2020; Nobis et al., 2019; Sangha et al., 2021; Schwarz et al., 2016). Hipokampa un mandeļveida kodola nozīme kognitīvo traucējumu attīstībā ir plaši pētīta un zināmā mērā arī izskaidrota, t. i., hipokampam ir nozīmīga loma atmiņu veidošanā, atmiņu konsolidācijā, vizuāli telpiskā apstrādē (Braak and Braak, 1991; Dawe et al., 2020; Devanand et al., 2007; Lee et al., 2012; van Strien et al., 2009). Mandeļveida kodols atbild par emociju apstrādi un emociju regulāciju – atrofija vai bojājums tajā var izraisīt emocionālās un uzvedības izmaiņas, kas raksturīgas demences pacientiem, t. i., apātija, trauksme, agresija (Belkhiria et al., 2020; Braak and Braak, 1991; Poulin et al., 2011; Prieto del Val et al., 2016).

Pētījumos *nucleus accumbens* atrofija tiek minēta retāk, tomēr ir vairāki pētījumi, kuros novēro līdzīgas izmaiņas ar *nucleus accumbens* atrofiju

pacientiem ar kognitīvajiem traucējumiem un demenci (Kawakami et al., 2014; Nie et al., 2017). Atrofija tiek saistīta ar tādām klīniskām izpausmēm kā limbiskā disfunkcija, depresija, apātija, trauksme un arī ar Parkinsona slimības simptomiem, kas ietver hipokinēziju un akinēziju (Mavridis et al., 2011; Mavridis, 2015; Nie et al., 2017).

Lai gan vēsturiski smadzenīšu funkcija tika saistīta galvenokārt ar motorajām funkcijām, koordināciju un līdzsvara funkciju, mūsdienās ir noskaidrots, ka smadzenītes ir asociatīvais centrs augstākajām kognitīvajām funkcijām, un, pateicoties fMRI izmeklējumiem, ir novērota konkrētu smadzenīšu reģionu saistība ar kognitīvajām funkcijām (Allen and Courchesne, 1998; Koziol et al., 2014; Leiner et al., 1993). Jāņem vērā, ka vairākos pētījumos netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības ar kognitīvajiem traucējumiem (Bernard et al., 2014; Hoogendam et al., 2014; Paradiso et al., 1997; Zdanovskis et al., 2021). Savukārt *Mitoma* et al. un *Bordignon* et al. rakstos smadzenītes tiek uzlūktas kā struktūra, kas nodrošina kognitīvās rezerves, t. i., smadzenīšu kognitīvā rezerve tiek definēta kā smadzenīšu spēja kompensēt un atjaunot daļu funkciju, reaģējot uz bojājumu vai atrofiju citās galvas smadzeņu daļās. Kontekstā ar kognitīvajiem traucējumiem var nepastāvēt strukturālas atšķirības smadzenītēs starp pētījuma grupām, bet tiek realizēta kompensatora signālu pārvades reorganizācija, kā rezultātā var uzlaboties kognitīvā funkcija (Bordignon et al., 2021; Mitoma et al., 2020).

Papildus tilpuma rādītājiem tika analizēts arī garozas biezums dažādos smadzeņu reģionos, lai noteiktu iespējamās atšķirības starp grupām. Sadalot dalībniekus divās grupās, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības kreisās puses entorinālās garozas biezumā. Savukārt, sadalot pacientus četrās grupās, tika novērotas statistiski nozīmīgas garozas biezuma atšķirības **deniņu daivā** (abpusēji entorinālajā garozā, abpusēji parahipokampālajā garozā, abpusēji deniņu daivas vidējā garozā, abpusēji fuziformajā garozā, abpusēji deniņu daivas

augšējā garozā, labās puses deniņu daivas transversālās daļas garozā), *paura daivā* (abpusēji supramarginālajā garozā, labās puses *cingulum* sašaurinājumā un kreisās puses paura daivas apakšējā garozā) un *pakauša daivā* – labās puses perikalkarīnajā garozā.

Plaši pierādīta entorinālās garozas iesaiste kognitīvo traucējumu attīstībā un entorinālās garozas biezuma mērījumu saistībā ar to (Holbrook et al., 2020; Velayudhan et al., 2013). Līdzīgi novērojumi ir arī parahipokampālajā garozā un citās deniņu daivas daļās, kas kombinācijā ar paura daivas garozas biezuma zudumu var norādīt par lielāku risku demences attīstībai (Du et al., 2007; Machulda et al., 2020; Verfaillie et al., 2016; Zarei et al., 2013).

Mūsu iegūtie garozas mērījumu dati daļēji saskan ar citiem pētījumiem, kuros tiek meklēta “Alcheimera slimībai raksturīgā garoza” (Bakkour et al., 2009; Dickerson et al., 2009; Schwarz et al., 2016). Piemēram, Schwarz et al. pētījumā kā seši rekomendētie izvērtējamie garozas reģioni Alcheimera slimības gadījumā ietver entorinālo garozu, fuziformo garozu, parahipokampālo garozu, deniņu daivas vidējo, apakšējo garozu un angulāro garozu. Salīdzinot ar mūsu datiem, iegūti līdzīgi rezultāti, kur piecas no sešām garozas daļām bija ar vislielākajām atšķirībām starp grupām. Kopumā arī citos pētījumos kā galvenās garozas daļas, kuras jāizvērtē kognitīvo traucējumu gadījumos, tiek minētas entorinālā garoza, parahipokampālā garoza un deniņu daivas garozas daļas (Bakkour et al., 2009; Dickerson et al., 2009; Machulda et al., 2020; Schwarz et al., 2016).

Promocijas darbā tika izmantota DTI sekvence, lai izvērtētu kvantitatīvos traktogrāfijas datus – šajā gadījumā frakcionālās anizotropijas (FA) datus. DTI ir salīdzinoši jaunāka metode, kas tiek izmantota, lai izvērtētu balto vielu galvas smadzenēs, t. i., izvērtētu ne tikai bojājumu esamību (piemēram, baltās vielas hiperintensitāšu gadījumā), bet arī noteiktu, kādā mērā šie bojājumi var ietekmēt galvas smadzeņu traktu integritāti. Kognitīvo traucējumu kontekstā

FA kvantitatīvie mērījumi ir saistīti ar traktu nervu šķiedru izmaiņām, kā rezultātā mainās arī ūdens molekulu difūzijas virziens. Vairākos pētījumos ir novērotas FA izmaiņas konkrētos smadzeņu reģionos, kam ir saistība ar kognitīvo traucējumu attīstību, piemēram, visās galvas smadzenēs (Xing et al., 2021), *corpus callosum* (Raghavan et al., 2020).

Veicot galvas smadzeņu *frakcionālās anizotropijas (FA) mērījumus* un sadalot dalībniekus divās grupās, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp visu galvas smadzeņu normatīvo procentili, labās puses un kreisās puses kortikospinālo traktu, kur zemākas normatīvās procentiles vērtības tika novērotas grupā bez kognitīvajiem traucējumiem. Šo rezultātu interpretācijā jāmin ierobežojumi un limitācijas. Normatīvās procentiles vērtība tiek aprēķināta kā vērtība no standartizētās kontroles grupas, kurā tiek pieņemts, ka FA un vecuma izmaiņas ir lineāra sakarība. Dažos pētījumos tas tiek apstiprināts, bet, izvērtējot longitudinālos datus par FA un DTI, ir secināts, ka pastāv ļoti plaša FA variabilitāte dzīves laikā un arī indivīda līmenī (Sexton et al., 2014). Papildus individuālām izmaiņām FA rezultātus var ietekmēt krustoto traktu attīstība un izmaiņas galvas smadzeņu traktu mikrostrukturālajā organizācijā. Nozīmīgs faktors ir arī lielā heterogenitāte pacientu grupā ar kognitīvajiem traucējumiem, kas padara FA salīdzināšanu apgrūtināšanu, ja netiek atsevišķi izdalīti vieglāki un smagāki kognitīvie traucējumi. Tāpēc FA dati tika salīdzināti, arī sadalot pacientus četrās grupās.

Sadalot pacientus četrās grupās, tika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības – visu galvas smadzeņu FA izmaiņas; visu galvas smadzeņu FA normatīvās procentiles rezultātā; abpusēji augšējā garā saikļa lokveida saikļa FA un FA normatīvajās procentilēs; augšējā garā saikļa lokveida saikļa asimetrijas normatīvajā procentilē; abpusēji apakšējā pieres-pakauša trakta FA un normatīvajā procentilē; kreisās puses *cingulum* FA un FA normatīvajā procentilē; labās puses *cingulum* FA normatīvajā procentilē.

Salīdzinot iegūtos rezultātus ar citu autoru pētījumiem, *Xing et al.* secināja, ka visu galvas smadzeņu FA izmaiņas ir labāks kognitīvo traucējumu prognostiskais rādītājs salīdzinājumā ar specifisku traktu FA mērījumiem un smadzeņu tilpuma mērījumiem (*Xing et al., 2021*). Augšējais garais saiklis un lokveida saiklis savieno dažādas galvas smadzeņu daivas, tādējādi ietekmē vairākus kognitīvos domēnus, kas nodrošina arī vizuāli telpisko funkciju un runas funkcijas uztveri un atmiņu, taču pētījumos saistība ar kognitīvo funkciju nav viennozīmīga. Piemēram, *Hoefl et al.* konstatēja, ka palielināta FA ir saistīta ar sliktāku vizuāli telpiskās funkcijas veiktspēju (*Hoefl et al., 2007; Koshiyama et al., 2020; Koyama and Domen, 2017*). Savukārt *cingulum* FA samazināšanās kognitīvo traucējumu gadījumā ir novērota vairākos pētījumos (*Dalboni da Rocha et al., 2020; Hall et al., 2021; Xiao et al., 2022*).

Tāpat kā iepriekš, FA rezultāti ir jāizvērtē piesardzīgi. DTI izmeklējums sniedz papildu informāciju par smadzeņu baltās vielas uzbūvi, taču pastāv vairāki ierobežojumi šo rezultātu izvērtēšanā un atkārtojamībā, t. i., FA kvantitatīvā vērtība ir vispārīgs mērījums konkrēta reģiona/trakta lokalizācijā, un analīzes rezultātā netiek ņemta vērā šķiedru krustošanās vai bojājums citā traktā. DTI sekvenca ir ar salīdzinoši lielāku trokšņa–signāla attiecību (no angļu valodas *signal-to-noise ratio*), salīdzinot ar citām sekvencēm, to daļēji var labot, izvēloties atbilstošus skenēšanas parametrus (pagarinot skenēšanas laiku) un veicot atbilstošu attēlu pēcapstrādi. DTI sekvenca ir jutīga pret kustību un citiem artefaktiem, kas var radīt neprecīzus difūzijas mērījumus, kas rezultātā noved pie neprecīzas frakcionālās anizotropijas rezultāta; atšķirības starp iekārtām, pēcapstrādes algoritmi un datu ieguves veidi apgrūtina DTI rezultātu atkārtojamību (*Tax et al., 2022*).

Neskatoties uz ierobežojumiem, DTI sekvences lietošana kognitīvo traucējumu diagnostikā sniedz papildu informāciju jau iepriekš aprakstītajiem tilpuma mērījumiem un garozas biezuma mērījumiem.

## **Ierobežojumi un limitācijas, izvērtējot galvas smadzeņu MR kvantitatīvos datus kognitīvo traucējumu gadījumā**

Kopumā kognitīvo traucējumu izvērtēšana un diagnostika gan klīniski, gan radioloģiski ir komplicēts process, un, lai agrīni diferencētu riska grupas pacientus, ir nepieciešama multidisciplināra sadarbība un aktīva pacientu uzraudzība. Kognitīvo traucējumu pētījumos, arī promocijas darba pētījumā, jāmin vairāki ierobežojumi un limitācijas, kas var ievērojami ietekmēt rezultātu interpretāciju:

- 1. Atlase un heterogenitāte.** Pacientu atlase un pacientu heterogenitāte var ietekmēt pētījuma rezultātus. Lielākā daļa kontroles grupas dalībnieku vērsās pie neirologa ar kognitīvajiem traucējumiem nesaistītām sūdzībām vai arī ar subjektīviem kognitīvajiem traucējumiem. Noteiktos gadījumos šāda kontroles grupas dalībnieku kohorta var neatspoguļot vispārējās populācijas rādītājus un kontroles rādītāji var būt neprecīzi, kas noved pie neprecīzas rezultātu interpretācijas un kļūdainiem secinājumiem.
- 2. Nepietiekams dalībnieku skaits.** Ierobežots pētījuma dalībnieku daudzums ietekmē rezultātu ticamību. Tas jāņem vērā, interpretējot promocijas darba gaitā iegūtos rezultātus un izdarītos secinājumus.
- 3. Programmatūras dažādība un attīstība.** Visi pētījuma dalībnieku MR attēli tika analizēti ar jaunāko programmatūras *Freesurfer* versiju un jaunāko *Icometrix* programmatūras pakotni. Šo programmatūru iegūtie dati ir attiecināmi uz esošo programmatūras versiju un nav piemērojami vecākām versijām, un, ticamāk, nebūs piemērojami arī jaunākām programmatūras versijām. Jāņem vērā, ka iegūtie galvas smadzeņu dati ir salīdzināmi tikai ar konkrētā programmatūrā analizētiem rezultātiem. Ja tiek izmantota cita programmatūra, kas lieto citus segmentēšanas algoritmus vai mašīnmācīšanās algoritmus, rezultāti var atšķirties. Programmatūru



attīstības ceļā var tikt atklātas jaunas sakarības un rezultāti, kas saistīti ar kognitīvo funkciju izmaiņām un demenci.

4. **MR iekārtu tehnoloģiskās atšķirības.** Dažādu ražotāju MR iekārtas, izvēlētās MR sekvences un sekvences parametri var ietekmēt MR kvantitatīvos rezultātus, kā arī apgrūtināt datu salīdzināšanu un interpretāciju.
5. **Subjektīvs kognitīvo funkciju novērtējums.** Lai gan kognitīvie testi tiek veidoti, lai mazinātu subjektivitāti, ir jāņem vērā testa veicēja un izpildītāja savstarpējā komunikācija un iespējamās komunikācijas problēmas, kas var novest pie neprecīza kognitīvā novērtējuma.
6. **Nepietiekama kontroles grupa.** Bez atbilstošas kontroles grupas, kas sastāv no veselīgiem indivīdiem, var būt grūti noteikt, kuras radioloģiskās izmaiņas ir saistītas ar kognitīvo funkciju izmaiņām un demenci.
7. **Longitudinālo datu trūkums.** Jāņem vērā pētījuma šķērsriezuma dizains, jo galvas smadzeņu struktūru kvantitatīvās izmaiņas laika gaitā ir multifaktoriālas un ar plašu individuālu variabilitāti.
8. **Bioloģisko un vides faktoru ietekme.** Vairāki bioloģiskie un vides faktori, piemēram, iedzimtība, izglītība, medikamentu lietošana, uzturs un dzīvesveids, var ietekmēt gan galvas smadzeņu biomarkieru izmaiņas, gan kognitīvo funkciju un demences attīstību. Visu šo faktoru ietekmes izslēgšana vai kontrole pētījumā var būt sarežģīta.
9. **Dalībnieku blakusslimības.** Citi medicīniski stāvokļi un slimības, kas var būt saistītas ar kognitīvām funkciju izmaiņām un demenci, var radīt pētījuma rezultātu interpretācijas problēmas, piemēram,

depresija, cukura diabēts, hipertensija, citi nediagnosticēti psihiatriski stāvokļi u. c.

Neskatoties uz vairākiem ierobežojumiem, ņemot vērā programmatūras attīstību, standartizācijas uzlabošanu un jaunu, klīniski validētu rīku ieviešanu klīniskajā praksē, kvantitatīvie MR biomarķieri sniedz iespēju izvērtēt galvas smadzenes visaptveroši, iekļaujot garozas daļu biezumus, subkortikālo struktūru tilpumus un baltās vielas struktūras izvērtēšanu.

Kopumā kognitīvo traucējumu un demences kvantitatīvo MRI biomarķieru izmantošana ir salīdzinoši jauna un uz attīstību vērsta pētniecības nozare, kas tuvākajā nākotnē varētu uzlabot kognitīvo traucējumu diagnožu precizitāti, savlaicīgumu, kā arī sniegt objektīvu informāciju par kognitīvo traucējumu ārstēšanas rezultātiem.

## Secinājumi

Promocijas darba mērķis bija noteikt galvas smadzeņu kvalitatīvu un kvantitatīvu radioloģisko biomarkieru izmaiņu saistību ar kognitīvo funkciju izmaiņām un demenci. Promocijas darba mērķi ir sasniegti, un darba hipotēzes apstiprinājās:

- Galvas smadzenēs kognitīvo traucējumu un demences gadījumā ir novērojamas strukturālas pārmaiņas, kas ir novērtējamās gan ar vizuālajām novērtēšanas skalām, gan veicot kvantitatīvu galvas smadzeņu analīzi.
- Kognitīvo traucējumu gadījumā kvantitatīvo vērtību izmaiņas ir novērojamas konkrētos galvas smadzeņu reģionos.

Balstoties uz veikto *vizuālo novērtēšanas skalu analīzi*, tika novērota saistība ar kognitīvajiem traucējumiem, izvērtējot pētījuma dalībniekus pēc globālās kortikālās atrofijas skalas, mediālās deniņu daivas atrofijas skalas, entorinālās garozas atrofijas skalas, paura daivas atrofijas skalas rezultātiem.

Balstoties uz noteiktajiem kvantitatīvajiem mērījumiem, tika izdarīti šādi secinājumi par *MR kvantitatīvajiem biomarkieriem*:

- Nosakot *tilpuma rādītājus* kognitīvajiem traucējumiem, tika novērota saistība ar hipokampa tilpumu, mandeļveida kodola tilpumu un *nucleus accumbens* tilpumu.
- Nosakot *garozas biezuma rādītājus* kognitīvajiem traucējumiem, tika novērota saistība ar entorinālās garozas biezumu abpusēji; parahipokampālās garozas biezumu abpusēji; deniņu daivas vidējās krokas garozas biezumu abpusēji; fuziformās garozas biezumu abpusēji; deniņu daivas augšējās krokas garozas biezumu abpusēji; deniņu daivas transversālās garozas biezumu labajā pusē; supramarginālajā garozā abpusēji; labās puses *cingulum*

sašaurinājumā; kreisās puses paura daivas apakšējās krokas garozā un labās puses perikalkarīnajā garozā.

Ar *principiālo komponentu analīzi (PKA)* tika noteiktas sakarības starp multipliem kvantitatīvajiem mainīgajiem un iegūti vairāki principiālie komponenti, kurus var izmantot tālākā pētniecībā, lai skaidrotu atšķirības starp kognitīvo traucējumu grupām.

Balstoties uz noteiktajiem kvantitatīvajiem mērījumiem, galvas *smadzeņu difūzijas tensora izmeklējuma* FA rezultātiem, saistība ar kognitīvajiem traucējumiem tika novērota visu galvas smadzeņu FA rezultātos, abpusēji augšējā garā saiķļa lokveida saiķļa FA rezultātos, abpusēji apakšējā pieres-pakauša trakta FA rezultātos un abpusēji *cingulum* FA rezultātos.

## Priekšlikumi

1. Pacienti ar kognitīvajiem traucējumiem veicot MR izmeklējumu, jāiekļauj sekvenses, kas ļauj veikt attēlu pēcapstrādi un struktūru kvantitatīvu novērtējumu, t. i., 3D T1, 3D *FLAIR*. Apsveramas arī papildu sekvenses tālāku pētījumu veikšanai, iekļaujot difūzijas izmeklējumu (ar vairākām b-vērtībām un vairākiem virzieniem), arteriālo spinu marķēšanu (no angļu val. *Arterial Spin Labeling (ASL)*) un funkcionālo magnētisko rezonansi (fMRI).
2. Balstoties uz vizuālajām novērtēšanas skalām pacientiem ar kognitīvajiem traucējumiem, aprakstā iekļaut:
  - Fazekas skalas novērtējumu,
  - mediālās deniņu daivas atrofijas skalas novērtējumu,
  - paura daivas atrofijas skalas novērtējumu,
  - globālās kortikālās atrofijas skalas novērtējumu,
  - entorinālās garozas atrofijas skalas novērtējumu.
3. Izmantojot klīniski validētu kvantitatīvo mērījumu noteikšanas programmatūru (atkarībā no programmatūras iespējām), izvērtēt:
  - hipokampa tilpumu,
  - mandeļveida kodola tilpumu,
  - entorinālās garozas biežumu,
  - parahipokampālās garozas biežumu,
  - deniņu un paura daivu garozas biežumu un tilpuma rādītājus (atkarībā no programmatūras iespējām).
4. MR izmeklējuma secinājumā sniegt iespējamo kognitīvo traucējumu etioloģiju, ņemot vērā pacienta vecumu un simptomus, t. i., vaskulāri kognitīvie traucējumi, neirodeģeneratīva slimība, jaukta tipa kognitīvie traucējumi.

5. Novērotās sakarības, balstoties uz principiālo komponentu analīzi, izmantot nākamajos pētījumos, lai veidotu prognozēšanas modeļus un analizētu iegūto sakarību saistību ar kognitīvo traucējumu diagnostiku.

## Publikācijas un ziņojumi par promocijas darba tēmu

### Zinātniskās publikācijas:

1. **Zdanovskis, N.**, Platkājis, A., Kostiks, A., Šneidere, K., Stepens, A., Naglis, R., & Karelis, G. 2022. Combined Score of Perivascular Space Dilatation and White Matter Hyperintensities in Patients with Normal Cognition, Mild Cognitive Impairment, and Dementia. *Medicina*, 58(7), 887. MDPI AG. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina58070887>
2. **Zdanovskis, N.**, Platkājis, A., Kostiks, A., Grigorjeva, O., & Karelis, G. 2021. Cerebellar Cortex and Cerebellar White Matter Volume in Normal Cognition, Mild Cognitive Impairment, and Dementia. *Brain Sciences*, 11(9), 1134. MDPI AG. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci11091134>
3. **Zdanovskis, N.**, Platkājis, A., Kostiks, A., Karelis, G., & Grigorjeva, O. 2021. Brain Structural Connectivity Differences in Patients with Normal Cognition and Cognitive Impairment. *Brain Sciences*, 11(7), 943. MDPI AG. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci11070943>
4. **Zdanovskis, N.**, Platkājis, A., Kostiks, A., & Karelis, G. 2020. Structural Analysis of Brain Hub Region Volume and Cortical Thickness in Patients with Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Medicina*, 56(10), 497. MDPI AG. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina56100497>

### Uzstāšanās starptautiskā zinātniskā konferencē ar mutisku referātu:

1. **Zdanovskis, N.** 2023. Combined Score of Perivascular Space Dilatation and White Matter Hyperintensities in Patients with Normal Cognition, Mild Cognitive Impairment and Dementia. *RSU Research Week 2023, Knowledge for Use in Practice*. 30.03.2023.
2. **Zdanovskis, N.** 2023. Current Approach to Alzheimer's Disease in Radiology and Other Neurodegenerative Diseases and Importance of Radiology in Clinical Trials of AD Drugs. *RSU Research Week 2023, Knowledge for Use in Practice*. 29.03.2023.
3. **Zdanovskis, N.** 2023. MR diagnostika Parkinsona slimības gadījumā – strukturālie, funkcionālie un bioķīmiskie attēldiagnostikas biomarkēri. *Latvijas Neirodeģeneratīvo slimību asociācijas sēde 2023 “Challenges of Parkinson's Disease Management”*.
4. **Zdanovskis, N.**, Platkājis, A., Kostiks, A., Šneidere, K., Naglis, R., Stepens, A., Karelis, G. 2022. Brain Hub Cortical Thickness in Patients with Normal Cognition and Cognitive Impairment. *Annual Congress RSNA 2022*. Chicago, USA.

5. **Zdanovskis, N.,** Platkājis, A. Brain Imaging in Neuroscience – Corticometry, Volumetry and Tractometry 2021. *Veselība un personības attīstība: starpdisciplinārā pieeja, 7. starptautiskā zinātniski praktiskā konference 2021. gada 22.–24. aprīlī.* 23.04.2021.
6. **Zdanovskis, N.,** Platkājis, A., Kostiks, A., Karelis, G. 2021. MRI whole-brain connectometry analysis in patients with mild cognitive impairment and dementia. *Rīga Stradiņš University International Research Conference On Medical And Healthcare Sciences “Knowledge for Use in Practice”.* 25.03.2021.

### **Uzstāšanās starptautiskā zinātniskā konferencē ar stenda referātu:**

1. **Zdanovskis, N.,** Platkājis, A., Kostiks, A., Šneidere, K., Stepens, A., Karelis, G. 2022. Multiparametric Brain MRI Evaluation in Patients with Cognitive Impairment. *European Congress of Radiology 2022, EPOS C-10232.* Vienna, Austria, DOI-Link: <https://dx.doi.org/10.26044/ecr2022/C-10232>

### **Uzstāšanās vietējas nozīmes zinātniskā konferencē:**

1. **Zdanovskis, N.,** Platkājis, A. 2021. Radioloģiskā diagnostika kognitīvo traucējumu un demences gadījumos. *Latvijas Neurodeģeneratīvo slimību asociācijas sēde, ziņojums 16.04.2021.*
2. **Zdanovskis, N.** 2021. Galvas smadzeņu traktogrāfija, konektometrija, grafu analīze – iespējas mūsdienās un pielietojums nākotnē. *Latvijas Radiologu asociācijas sēde, ziņojums.*
3. **Zdanovskis, N.,** Platkājis, A. 2020. Galvas smadzeņu neurodeģeneratīvo saslimšanu radioloģiskā diagnostika un attēlu interpretācija. *Latvijas Radiologu asociācijas sēde, ziņojums.*



## Literatūras saraksts

1. Akoudad, S., Wolters, F.J., Viswanathan, A., de Bruijn, R.F., van der Lugt, A., Hofman, A., Koudstaal, P.J., Ikram, M.A., Vernooij, M.W. 2016. Cerebral microbleeds are associated with cognitive decline and dementia: the Rotterdam Study. *JAMA Neurol.* 73, 934–943. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1017>
2. Al-Janabi, O.M., Panuganti, P., Abner, E.L., Bahrani, A.A., Murphy, R., Bardach, S.H., Caban-Holt, A., Nelson, P.T., Gold, B.T., Smith, C.D., Wilcock, D.M., Jicha, G.A. 2018. Global Cerebral Atrophy Detected by Routine Imaging: Relationship with Age, Hippocampal atrophy, and White Matter Hyperintensities. *J. Neuroimaging Off. J. Am. Soc. Neuroimaging.* 28, 301–306. <https://doi.org/10.1111/jon.12494>
3. Allen, G., Courchesne, E. 1998. The cerebellum and non-motor function: clinical implications. *Mol. Psychiatry.* 3, 207–210. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000395>
4. Arba, F., Quinn, T.J., Hankey, G.J., Lees, K.R., Wardlaw, J.M., Ali, M., Inzitari, D. 2018. Enlarged perivascular spaces and cognitive impairment after stroke and transient ischemic attack. *Int. J. Stroke.* 13, 47–56. <https://doi.org/10.1177/1747493016666091>
5. Baars, B.J., Gage, N.M. (Eds.) 2013. *Chapter 9 – Learning and memory, in: Fundamentals of Cognitive Neuroscience.* Academic Press, San Diego, 253–288. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415805-4.00009-6>
6. Bakker, E.N.T.P., Bacskai, B.J., Arbel-Ornath, M., Aldea, R., Bedussi, B., Morris, A.W.J., Weller, R.O., Carare, R.O. 2016. Lymphatic Clearance of the Brain: Perivascular, Paravascular and Significance for Neurodegenerative Diseases. *Cell. Mol. Neurobiol.* 36, 181–194. <https://doi.org/10.1007/s10571-015-0273-8>
7. Bakkour, A., Morris, J.C., Dickerson, B.C. 2009. The cortical signature of prodromal AD. *Neurology.* 72, 1048–1055. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000340981.97664.2f>
8. Barkhof, F., van Buchem, M.A. 2016. Neuroimaging in Dementia, in: Hodler, J., Kubik-Huch, R.A., von Schulthess, G.K. (Eds.) *Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2016–2019.* Springer International Publishing, Cham, 79–85. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-30081-8\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-319-30081-8_10)
9. Becerra-Laparra, I., Cortez-Conradis, D., Garcia-Lazaro, H.G., Martinez-Lopez, M., Roldan-Valadez, E. 2020. Radial diffusivity is the best global biomarker able to discriminate healthy elders, mild cognitive impairment, and Alzheimer’s disease: A diagnostic study of DTI-derived data. *Neurol. India.* 68, 427–434. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.284376>
10. Belkhiria, C., Vergara, R.C., San Martin, S., Leiva, A., Martinez, M., Marcenaro, B., Andrade, M., Delano, P.H., Delgado, C. 2020. Insula and Amygdala Atrophy Are Associated With Functional Impairment in Subjects With Presbycusis. *Front. Aging Neurosci.* 12.

11. Bernard, J.A., Leopold, D.R., Calhoun, V.D., Mittal, V.A. 2014. Regional cerebellar volume and cognitive function from adolescence to late middle age. *Hum. Brain Mapp.* 36, 1102–1120. <https://doi.org/10.1002/hbm.22690>
12. Bernardin, F., Maheut-Bosser, A., Paille, F. 2014. Cognitive Impairments in Alcohol-Dependent Subjects. *Front. Psychiatry.* 5.
13. Bolandzadeh, N., Davis, J.C., Tam, R., Handy, T.C., Liu-Ambrose, T. 2012. The association between cognitive function and white matter lesion location in older adults: a systematic review. *BMC Neurol.* 12, 126. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-126>
14. Bordignon, A., Devita, M., Sergi, G., Coin, A., 2021. “Cerebellar cognitive reserve”: a possible further area of investigation. *Aging Clin. Exp. Res.* 33, 2883–2886. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01795-1>
15. Boyle, P.A., Yu, L., Fleischman, D.A., Leurgans, S., Yang, J., Wilson, R.S., Schneider, J.A., Arvanitakis, Z., Arfanakis, K., Bennett, D.A. 2016. White matter hyperintensities, incident mild cognitive impairment, and cognitive decline in old age. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 3, 791–800. <https://doi.org/10.1002/acn3.343>
16. Braak, H., Braak, E. 1991. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* (Berl.) 82, 239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
17. Brant-Zawadzki, M., Gillan, G.D., Nitz, W.R. 1992. MP RAGE: a three-dimensional, T1-weighted, gradient-echo sequence – initial experience in the brain. *Radiology.* 182, 769–775. <https://doi.org/10.1148/radiology.182.3.1535892>
18. Brickman, A.M., Provenzano, F.A., Muraskin, J., Manly, J.J., Blum, S., Apa, Z., Stern, Y., Brown, T.R., Luchsinger, J.A., Mayeux, R. 2012. Regional white matter hyperintensity volume, not hippocampal atrophy, predicts incident Alzheimer’s disease in the community. *Arch. Neurol.* 69, 1621–1627. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.1527>
19. Buckner, R.L. 2013. The brain’s default network: origins and implications for the study of psychosis. *Dialogues Clin. Neurosci.* 15, 351–358.
20. Buie, J.J., Watson, L.S., Smith, C.J., Sims-Robinson, C. 2019. Obesity-related cognitive impairment: The role of endothelial dysfunction. *Neurobiol. Dis.* 132, 104580. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104580>
21. Cavedo, E., Tran, P., Thoprakarn, U., Martini, J.-B., Movschin, A., Delmaire, C., Gariel, F., Heidelberg, D., Pyatigorskaya, N., Ströer, S., Krolak-Salmon, P., Cotton, F., dos Santos, C.L., Dormont, D. 2022. Validation of an automatic tool for the rapid measurement of brain atrophy and white matter hyperintensity: QyScore®. *Eur. Radiol.* 32, 2949–2961. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08385-9>
22. Chalavi, S., Simmons, A., Dijkstra, H., Barker, G.J., Reinders, A.S. 2012. Quantitative and qualitative assessment of structural magnetic resonance imaging data in a two-center study. *BMC Med. Imaging.* 12, 27. <https://doi.org/10.1186/1471-2342-12-27>

23. Chan, D., Fox, N.C., Jenkins, R., Scahill, R.I., Crum, W.R., Rossor, M.N. 2001. Rates of global and regional cerebral atrophy in AD and frontotemporal dementia. *Neurology*. 57, 1756–1763. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1756>
24. Chao, L.L., Buckley, S.T., Kornak, J., Schuff, N., Madison, C., Yaffe, K., Miller, B.L., Kramer, J.H., Weiner, M.W. 2010. ASL Perfusion MRI Predicts Cognitive Decline and Conversion From MCI to Dementia. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 24, 19–27. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3181b4f736>
25. Chen, Y., Wang, X., Guan, L., Wang, Y. 2021. Role of White Matter Hyperintensities and Related Risk Factors in Vascular Cognitive Impairment: A Review. *Biomolecules*. 11, 1102. <https://doi.org/10.3390/biom11081102>
26. Choi, E.Y., Park, Y.W., Lee, M., Kim, M., Lee, C.S., Ahn, S.S., Kim, J., Lee, S.-K. 2021. Magnetic Resonance Imaging-Visible Perivascular Spaces in the Basal Ganglia Are Associated With the Diabetic Retinopathy Stage and Cognitive Decline in Patients With Type 2 Diabetes. *Front. Aging Neurosci.* 13, 666495. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.666495>
27. Claus, J.J., Staekenborg, S.S., Holl, D.C., Roorda, J.J., Schuur, J., Koster, P., Tielkes, C.E.M., Scheltens, P. 2017. Practical use of visual medial temporal lobe atrophy cut-off scores in Alzheimer’s disease: Validation in a large memory clinic population. *Eur. Radiol.* 27, 3147–3155. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4726-3>
28. Collier, Q., Veraart, J., Jeurissen, B., den Dekker, A.J., Sijbers, J. 2015. Iterative reweighted linear least squares for accurate, fast, and robust estimation of diffusion magnetic resonance parameters. *Magn. Reson. Med.* 73, 2174–2184. <https://doi.org/10.1002/mrm.25351>
29. Cordonnier, C., Potter, G.M., Jackson, C.A., Doubal, F., Keir, S., Sudlow, C.L.M., Wardlaw, J.M., Al-Shahi Salman, R. 2009. Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). *Stroke* 40, 94–99. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.526996>
30. Cummings, J., Ritter, A., Zhong, K., n.d. Clinical Trials for Disease-Modifying Therapies in Alzheimer’s Disease: A Primer, Lessons Learned, and a Blueprint for the Future1. *J. Alzheimers Dis.* 64, S3–S22. <https://doi.org/10.3233/JAD-179901>
31. Custodio, N., Malaga, M., Chambergó-Michilot, D., Montesinos, R., Moron, E., Vences, M.A., Huilca, J.C., Lira, D., Failoc-Rojas, V.E., Diaz, M.M. 2022. Combining visual rating scales to identify prodromal Alzheimer’s disease and Alzheimer’s disease dementia in a population from a low and middle-income country. *Front. Neurol.* 13, 962192. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.962192>
32. Cutsuridis, V., Yoshida, M. 2017. Editorial: Memory Processes in Medial Temporal Lobe: Experimental, Theoretical and Computational Approaches. *Front. Syst. Neurosci.* 11.

33. Dalboni da Rocha, J.L., Bramati, I., Coutinho, G., Tovar Moll, F., Sitaram, R. 2020. Fractional Anisotropy changes in Parahippocampal Cingulum due to Alzheimer's Disease. *Sci. Rep.* 10, 2660. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59327-2>
34. Dale, A., Fischl, B., Sereno, M.I. 1999. Cortical Surface-Based Analysis: I. Segmentation and Surface Reconstruction. *NeuroImage.* 9, 179–194.
35. Dawe, R.J., Yu, L., Arfanakis, K., Schneider, J.A., Bennett, D.A., Boyle, P.A. 2020. Late-life cognitive decline is associated with hippocampal volume, above and beyond its associations with traditional neuropathologic indices. *Alzheimers Dement.* 16, 209–218. <https://doi.org/10.1002/alz.12009>
36. Demšar, J., Curk, T., Erjavec, A., Gorup, Č., Hočevar, T., Milutinovič, M., Možina, M., Polajnar, M., Toplak, M., Starič, A., Štajdohar, M., Umek, L., Žagar, L., Žbontar, J., Žitnik, M., Zupan, B. 2013. Orange: Data Mining Toolbox in Python. *J. Mach. Learn. Res.* 14, 2349–2353.
37. Demšar, J., Leban, G., Zupan, B. 2007. FreeViz – An intelligent multivariate visualization approach to explorative analysis of biomedical data. *J. Biomed. Inform., Intelligent Data Analysis in Biomedicine.* 40, 661–671. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2007.03.010>
38. Desikan, R.S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B.T., Dickerson, B.C., Blacker, D., Buckner, R.L., Dale, A.M., Maguire, R.P., Hyman, B.T., Albert, M.S., Killiany, R.J. 2006. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage.* 31, 968–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
39. DESTRIEUX, C., FISCHL, B., DALE, A., HALGREN, E. 2010. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage.* 53, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.010>
40. Devanand, D.P., Pradhaban, G., Liu, X., Khandji, A., De Santi, S., Segal, S., Rusinek, H., Pelton, G.H., Honig, L.S., Mayeux, R., Stern, Y., Tabert, M.H., de Leon, M.J. 2007. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology.* 68, 828–836. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000256697.20968.d7>
41. Dickerson, B.C., Bakkour, A., Salat, D.H., Feczko, E., Pacheco, J., Greve, D.N., Grodstein, F., Wright, C.I., Blacker, D., Rosas, H.D., Sperlberg, R.A., Atri, A., Growdon, J.H., Hyman, B.T., Morris, J.C., Fischl, B., Buckner, R.L. 2009. The Cortical Signature of Alzheimer's Disease: Regionally Specific Cortical Thinning Relates to Symptom Severity in Very Mild to Mild AD Dementia and is Detectable in Asymptomatic Amyloid-Positive Individuals. *Cereb. Cortex N. Y. NY* 19, 497–510. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn113>
42. Dolz, J., Desrosiers, C., Wang, L., Yuan, J., Shen, D., Ben Ayed, I. 2020. Deep CNN ensembles and suggestive annotations for infant brain MRI segmentation. *Comput. Med. Imaging Graph. Off. J. Comput. Med. Imaging Soc.* 79, 101660. <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2019.101660>

43. Donaghy, P.C., Firbank, M., Mitra, D., Petrides, G., Lloyd, J., Barnett, N., Olsen, K., Thomas, A.J., O'Brien, J.T. 2020. Microbleeds in dementia with Lewy bodies. *J. Neurol.* 267, 1491–1498. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09736-0>
44. Du, A.T., Schuff, N., Kramer, J.H., Ganzer, S., Zhu, X.P., Jagust, W.J., Miller, B.L., Reed, B.R., Mungas, D., Yaffe, K., Chui, H.C., Weiner, M.W. 2004. Higher atrophy rate of entorhinal cortex than hippocampus in AD. *Neurology.* 62, 422–427.
45. Du, A.-T., Schuff, N., Kramer, J.H., Rosen, H.J., Gorno-Tempini, M.L., Rankin, K., Miller, B.L., Weiner, M.W. 2007. Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Brain J. Neurol.* 130, 1159–1166. <https://doi.org/10.1093/brain/awm016>
46. Eickhoff, S.B., Müller, V.I. 2015. Functional Connectivity, in: Toga, A.W. (Ed.) *Brain Mapping. Academic Press, Waltham.* 187–201. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00212-8>
47. Enkirch, S.J., Träschütz, A., Müller, A., Widmann, C.N., Gielen, G.H., Heneka, M.T., Jurcoane, A., Schild, H.H., Hattingen, E. 2018. The ERICA Score: An MR Imaging–based Visual Scoring System for the Assessment of Entorhinal Cortex Atrophy in Alzheimer Disease. *Radiology.* 288, 226–333. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018171888>
48. Erickson, K.I., Hillman, C., Stillman, C.M., Ballard, R.M., Bloodgood, B., Conroy, D.E., Macko, R., Marquez, D.X., Petruzzello, S.J., Powell, K.E. 2019. Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. *Med. Sci. Sports Exerc.* 51, 1242–1251. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001936>
49. Eubank, J.M., Oberlin, D.J., Alto, A., Sahyoun, N.R., Asongwed, E., Monroe-Lord, L., Harrison, E.A. 2022. Effects of Lifestyle Factors on Cognition in Minority Population of Older Adults: A Review. *Front. Nutr.* 9, 841070. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.841070>
50. Fazekas, F., Chawluk, J.B., Alavi, A., Hurtig, H.I., Zimmerman, R.A. 1987. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am. J. Roentgenol.* 149, 351–356. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351>
51. Ferreira, D., Cavallin, L., Larsson, E.-M., Muehlboeck, J.-S., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kłoszewska, I., Soininen, H., Lovestone, S., Simmons, A., Wahlund, L.-O., Westman, E. 2015. AddNeuroMed consortium and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Practical cut-offs for visual rating scales of medial temporal, frontal and posterior atrophy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J. Intern. Med.* 278, 277–290. <https://doi.org/10.1111/joim.12358>
52. Festari, C., Massa, F., Cotta Ramusino, M., Gandolfo, F., Nicolosi, V., Orini, S., Aarsland, D., Agosta, F., Babiloni, C., Boada, M., Borroni, B., Cappa, S., Dubois, B., Frederiksen, K.S., Froelich, L., Garibotto, V., Georges, J., Haliassos, A., Hansson, O., Jessen, F., Kamondi, A., Kessels, R.P.C., Morbelli, S., O'Brien, J.T., Otto, M., Perret-Liaudet, A., Pizzini, F.B., Ritchie, C.W., Scheltens, P.,

- Vandenbulcke, M., Vanninen, R., Verhey, F., Vernooij, M.W., Yousry, T., Van Der Flier, W.M., Nobili, F., Frisoni, G.B. 2022. European consensus for the diagnosis of MCI and mild dementia: Preparatory phase. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* <https://doi.org/10.1002/alz.12798>
53. Fischl, B., Dale, A.M. 2000. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 11050–11055.
54. Fischl, B., Liu, A., Dale, A.M. 2001. Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Med. Imaging.* 20, 70–80.
55. Fischl, B., Salat, D.H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B., Dale, A.M. 2002. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron.* 33, 341–355.
56. Fischl, B., Salat, D.H., Kouwe, A.J.W. van der, Makris, N., Ségonne, F., Quinn, B.T., Dale, A.M. 2004. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *NeuroImage.* 23, S69–S84. <https://doi.org/DOI:10.1016/j.neuroimage.2004.07.016>
57. Francis, F., Ballerini, L., Wardlaw, J.M. 2019. Perivascular spaces and their associations with risk factors, clinical disorders and neuroimaging features: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Stroke.* 14, 359–371. <https://doi.org/10.1177/1747493019830321>
58. Frisoni, G.B., Fox, N.C., Jack, C.R., Scheltens, P., Thompson, P.M. 2010. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 6, 67–77. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.215>
59. Gordon, B.A., Blazey, T., Su, Y., Fagan, A.M., Holtzman, D.M., Morris, J.C., Benzinger, T.L.S. 2016. Longitudinal  $\beta$ -Amyloid Deposition and Hippocampal Volume in Preclinical Alzheimer Disease and Suspected Non-Alzheimer Disease Pathophysiology. *JAMA Neurol.* 73, 1192–1200. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.2642>
60. Grafton, S.T., Volz, L.J. 2019. Chapter 13 – From ideas to action: The prefrontal-premotor connections that shape motor behavior, in: D’Esposito, M., Grafman, J.H. (Eds.) *Handbook of Clinical Neurology, The Frontal Lobes.* Elsevier. 237–255. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00013-6>
61. Gregoire, S.M., Chaudhary, U.J., Brown, M.M., Yousry, T.A., Kallis, C., Jäger, H.R., Werring, D.J. 2009. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology.* 73, 1759–1766. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c34a7d>
62. Grieve, S.M., Williams, L.M., Paul, R.H., Clark, C.R., Gordon, E. 2007. Cognitive Aging, Executive Function, and Fractional Anisotropy: A Diffusion Tensor MR Imaging Study. *Am. J. Neuroradiol.* 28, 226–235.

63. Griffanti, L., Jenkinson, M., Suri, S., Zsoldos, E., Mahmood, A., Filippini, N., Sexton, C.E., Topiwala, A., Allan, C., Kivimäki, M., Singh-Manoux, A., Ebmeier, K.P., Mackay, C.E., Zamboni, G. 2018. Classification and characterization of periventricular and deep white matter hyperintensities on MRI: A study in older adults. *NeuroImage, Segmenting the Brain*. 170, 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.03.024>
64. Gutierrez, J., Elkind, M.S.V., Dong, C., Di Tullio, M., Rundek, T., Sacco, R.L., Wright, C.B. 2017. Brain Perivascular Spaces as Biomarkers of Vascular Risk: Results from the Northern Manhattan Study. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 38, 862–867. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5129>
65. Hall, J.R., Johnson, L.A., Zhang, F., Petersen, M., Toga, A.W., Shi, Y., Mason, D., Rissman, R.A., Yaffe, K., O’Bryant, S.E., for the HABLE Study. 2021. Using Fractional Anisotropy Imaging to Detect Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease among Mexican Americans and Non-Hispanic Whites: A HABLE Study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 50, 266–273. <https://doi.org/10.1159/000518102>
66. Hampel, H., Hardy, J., Blennow, K., Chen, C., Perry, G., Kim, S.H., Villemagne, V.L., Aisen, P., Vendruscolo, M., Iwatsubo, T., Masters, C.L., Cho, M., Lannfelt, L., Cummings, J.L., Vergallo, A. 2021. The Amyloid- $\beta$  Pathway in Alzheimer’s Disease. *Mol. Psychiatry.* 26, 5481–5503. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01249-0>
67. Han, X., Jovicich, J., Salat, D., van der Kouwe, A., Quinn, B., Czanner, S., Busa, E., Pacheco, J., Albert, M., Killiany, R., Maguire, P., Rosas, D., Makris, N., Dale, A., Dickerson, B., Fischl, B. 2006. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: The effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *NeuroImage.* 32, 180–194.
68. Harper, L., Barkhof, F., Fox, N.C., Schott, J.M. 2015. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 86, 1225–1233. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310090>
69. Harper, L., Fumagalli, G.G., Barkhof, F., Scheltens, P., O’Brien, J.T., Bouwman, F., Burton, E.J., Rohrer, J.D., Fox, N.C., Ridgway, G.R., Schott, J.M. 2016. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain J. Neurol.* 139, 1211–1225. <https://doi.org/10.1093/brain/aww005>
70. Heidekum, A.E., Vogel, S.E., Grabner, R.H. 2020. Associations Between Individual Differences in Mathematical Competencies and Surface Anatomy of the Adult Brain. *Front. Hum. Neurosci.* 14.
71. Hoefl, F., Barnea-Goraly, N., Haas, B.W., Golarai, G., Ng, D., Mills, D., Korenberg, J., Bellugi, U., Galaburda, A., Reiss, A.L. 2007. More Is Not Always Better: Increased Fractional Anisotropy of Superior Longitudinal Fasciculus Associated with Poor Visuospatial Abilities in Williams Syndrome. *J. Neurosci.* 27, 11960–11965. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3591-07.2007>

72. Holbrook, A.J., Tustison, N.J., Marquez, F., Roberts, J., Yassa, M.A., Gillen, D.L., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiatives. 2020. Anterolateral entorhinal cortex thickness as a new biomarker for early detection of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. Amst. Neth.* 12, e12068. <https://doi.org/10.1002/dad2.12068>
73. Hoogendam, Y.Y., van der Geest, J.N., Niessen, W.J., van der Lugt, A., Hofman, A., Vernooij, M.W., Ikram, M.A. 2014. The role of cerebellar volume in cognition in the general elderly population. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 28, 352–357. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000024>
74. Hurford, R., Charidimou, A., Fox, Z., Cipelotti, L., Jager, R., Werring, D.J. 2014. MRI-visible perivascular spaces: relationship to cognition and small vessel disease MRI markers in ischaemic stroke and TIA. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 85, 522–525. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305815>
75. Jack, C.R., Bernstein, M.A., Fox, N.C., Thompson, P., Alexander, G., Harvey, D., Borowski, B., Britson, P.J., L Whitwell, J., Ward, C., Dale, A.M., Felmlee, J.P., Gunter, J.L., Hill, D.L.G., Killiany, R., Schuff, N., Fox-Bosetti, S., Lin, C., Studholme, C., DeCarli, C.S., Krueger, G., Ward, H.A., Metzger, G.J., Scott, K.T., Mallozzi, R., Blezek, D., Levy, J., Debbins, J.P., Fleisher, A.S., Albert, M., Green, R., Bartzokis, G., Glover, G., Mugler, J., Weiner, M.W. 2008. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): MRI methods. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI.* 27, 685–691. <https://doi.org/10.1002/jmri.21049>
76. Jacobs, H.I.L., van Boxtel, M.P.J., Uylings, H.B.M., Gronenschild, E.H.B.M., Verhey, F.R., Jolles, J. 2011. Atrophy of the parietal lobe in preclinical dementia. *Brain Cogn.* 75, 154–163. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2010.11.003>
77. Jiang, J., Yao, K., Huang, X., Zhang, Y., Shen, F., Weng, S. 2022. Longitudinal white matter hyperintensity changes and cognitive decline in patients with minor stroke. *Aging Clin. Exp. Res.* 34, 1047–1054. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-02024-5>
78. Jie, W., Lin, G., Liu, Z., Zhou, H., Lin, L., Liang, G., Ou, M., Lin, M. 2020. The Relationship Between Enlarged Perivascular Spaces and Cognitive Function: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front. Pharmacol.* 11, 715. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00715>
79. Jovicich, J., Czanner, S., Greve, D., Haley, E., Kouwe, A. van der, Gollub, R., Kennedy, D., Schmitt, F., Brown, G., MacFall, J., Fischl, B., Dale, A. 2006. Reliability in multi-site structural MRI studies: Effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data. *NeuroImage.* 30, 436–443. <https://doi.org/DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.09.046>
80. Karas, G., Scheltens, P., Rombouts, S., van Schijndel, R., Klein, M., Jones, B., van der Flier, W., Vrenken, H., Barkhof, F. 2007. Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study. *Neuroradiology.* 49, 967–976. <https://doi.org/10.1007/s00234-007-0269-2>



81. Kates, R., Atkinson, D., Brant-Zawadzki, M. 1996. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR): clinical prospectus of current and future applications. *Top. Magn. Reson. Imaging TMRI*. 8, 389–396.
82. Kawakami, I., Hasegawa, M., Arai, T., Ikeda, K., Oshima, K., Niizato, K., Aoki, N., Omi, K., Higashi, S., Hosokawa, M., Hirayasu, Y., Akiyama, H. 2014. Tau accumulation in the nucleus accumbens in tangle-predominant dementia. *Acta Neuropathol. Commun.* 2, 40. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-2-40>
83. Khan, U.A., Liu, L., Provenzano, F.A., Berman, D.E., Profaci, C.P., Sloan, R., Mayeux, R., Duff, K.E., Small, S.A. 2014. Molecular drivers and cortical spread of lateral entorhinal cortex dysfunction in preclinical Alzheimer’s disease. *Nat. Neurosci.* 17, 304–311. <https://doi.org/10.1038/nn.3606>
84. Kim, K.W., MacFall, J.R., Payne, M.E. 2008. Classification of White Matter Lesions on Magnetic Resonance Imaging in Elderly Persons. *Biol. Psychiatry, Stress and Synaptic Plasticity.* 64, 273–280. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.024>
85. Kim, S.J., Lee, D.K., Jang, Y.K., Jang, H., Kim, S.E., Cho, S.H., Kim, J.P., Jung, Y.H., Kim, E.-J., Na, D.L., Lee, J.-M., Seo, S.W., Kim, H.J. 2020. The Effects of Longitudinal White Matter Hyperintensity Change on Cognitive Decline and Cortical Thinning over Three Years. *J. Clin. Med.* 9, 2663. <https://doi.org/10.3390/jcm9082663>
86. Kortz, M.W., Lillehei, K.O. 2023. Insular Cortex, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
87. Koshiyama, D., Fukunaga, M., Okada, N., Morita, K., Nemoto, K., Yamashita, F., Yamamori, H., Yasuda, Y., Matsumoto, J., Fujimoto, M., Kudo, N., Azechi, H., Watanabe, Y., Kasai, K., Hashimoto, R. 2020. Association between the superior longitudinal fasciculus and perceptual organization and working memory: A diffusion tensor imaging study. *Neurosci. Lett.* 738, 135349. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135349>
88. Koyama, T., Domen, K. 2017. Diffusion Tensor Fractional Anisotropy in the Superior Longitudinal Fasciculus Correlates with Functional Independence Measure Cognition Scores in Patients with Cerebral Infarction. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 26, 1704–1711. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.03.034>
89. Koziol, L.F., Budding, D., Andreasen, N., D’Arrigo, S., Bulgheroni, S., Imamizu, H., Ito, M., Manto, M., Marvel, C., Parker, K., Pezzulo, G., Ramnani, N., Riva, D., Schmahmann, J., Vandervert, L., Yamazaki, T. 2014. Consensus Paper: The Cerebellum’s Role in Movement and Cognition. *Cerebellum Lond. Engl.* 13, 151–177. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0511-x>
90. Kwee, R.M., Kwee, T.C. 2007. Virchow-Robin Spaces at MR Imaging. *RadioGraphics.* 27, 1071–1086. <https://doi.org/10.1148/rg.274065722>

91. Lara, E., Caballero, F.F., Rico-Uribe, L.A., Olaya, B., Haro, J.M., Ayuso-Mateos, J.L., Miret, M. 2019. Are loneliness and social isolation associated with cognitive decline? *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 34, 1613–1622. <https://doi.org/10.1002/gps.5174>
92. LaRocque, K.F., Wagner, A.D. 2015. The Medial Temporal Lobe and Episodic Memory, in: Toga, A.W. (Ed.) *Brain Mapping*. Academic Press, Waltham. 537–541. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00281-5>
93. Lee, A., Yeung, L.-K., Barense, M. 2012. The hippocampus and visual perception. *Front. Hum. Neurosci.* 6.
94. Lee, J., Seo, S.W., Yang, J.-J., Jang, Y.K., Lee, J.S., Kim, Y.J., Chin, J., Lee, J.M., Kim, S.T., Lee, K.-H., Lee, J.H., Kim, J.S., Kim, S., Yoo, H., Lee, A.Y., Na, D.L., Kim, H.J. 2018. Longitudinal cortical thinning and cognitive decline in patients with early- versus late-stage subcortical vascular mild cognitive impairment. *Eur. J. Neurol.* 25, 326–333. <https://doi.org/10.1111/ene.13500>
95. Lee, Juyoun, Sohn, E.H., Oh, E., Lee, A.Y. 2018. Characteristics of Cerebral Microbleeds. *Dement. Neurocognitive Disord.* 17, 73–82. <https://doi.org/10.12779/dnd.2018.17.3.73>
96. Lehmann, M., Koedam, E.L.G.E., Barnes, J., Bartlett, J.W., Ryan, N.S., Pijnenburg, Y.A.L., Barkhof, F., Wattjes, M.P., Scheltens, P., Fox, N.C. 2012. Posterior cerebral atrophy in the absence of medial temporal lobe atrophy in pathologically-confirmed Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 33, 627.e1-627.e12. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.04.003>
97. Leiner, H.C., Leiner, A.L., Dow, R.S. 1993. Cognitive and language functions of the human cerebellum. *Trends Neurosci.* 16, 444–447. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(93\)90072-t](https://doi.org/10.1016/0166-2236(93)90072-t)
98. Lim, A.T., Chandra, R.V., Trost, N.M., McKelvie, P.A., Stuckey, S.L. 2015. Large anterior temporal Virchow-Robin spaces: unique MR imaging features. *Neuroradiology.* 57, 491–499. <https://doi.org/10.1007/s00234-015-1491-y>
99. Lin, H.-Y., Huang, C.-C., Chou, K.-H., Yang, A.C., Lo, C.-Y.Z., Tsai, S.-J., Lin, C.-P. 2021. Differential Patterns of Gyral and Sulcal Morphological Changes During Normal Aging Process. *Front. Aging Neurosci.* 13.
100. Liu, J.-Y., Zhou, Y.-J., Zhai, F.-F., Han, F., Zhou, L.-X., Ni, J., Yao, M., Zhang, S., Jin, Z., Cui, L., Zhu, Y.-C. 2020. Cerebral Microbleeds Are Associated with Loss of White Matter Integrity. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 41, 1397–1404. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6622>
101. Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S.G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L.N., Howard, R., Kales, H.C., Kivimäki, M., Larson, E.B., Ogunniyi, A., Orgeta, V., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E.L., Samus, Q., Schneider, L.S., Selbæk, G., Teri, L., Mukadam, N. 2020. Dementia prevention,

- intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet Lond. Engl.* 396, 413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
102. Lombardi, G., Crescioli, G., Cavedo, E., Lucenteforte, E., Casazza, G., Bellatorre, A.-G., Lista, C., Costantino, G., Frisoni, G., Virgili, G., Filippini, G. 2020. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009628.pub2>
  103. Machulda, M.M., Lundt, E.S., Albertson, S.M., Spychalla, A.J., Schwarz, C.G., Mielke, M.M., Jack Jr., C.R., Kremers, W.K., Vemuri, P., Knopman, D.S., Jones, D.T., Bondi, M.W., Petersen, R.C. 2020. Cortical atrophy patterns of incident MCI subtypes in the Mayo Clinic Study of Aging. *Alzheimers Dement.* 16, 1013–1022. <https://doi.org/10.1002/alz.12108>
  104. MacLullich, A.M.J., Wardlaw, J.M., Ferguson, K.J., Starr, J.M., Seckl, J.R., Deary, I.J. 2004. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 75, 1519–1523. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.030858>
  105. Marek, S., Dosenbach, N.U.F. 2018. The frontoparietal network: function, electrophysiology, and importance of individual precision mapping. *Dialogues Clin. Neurosci.* 20, 133–140.
  106. Mårtensson, G., Håkansson, C., Pereira, J.B., Palmqvist, S., Hansson, O., van Westen, D., Westman, E. 2020. Medial temporal atrophy in preclinical dementia: Visual and automated assessment during six year follow-up. *NeuroImage Clin.* 27, 102310. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102310>
  107. Martinez, G.V. 2018. Introduction to MRI Physics, in: García Martín, M.L., López Larrubia, P. (Eds.) *Preclinical MRI: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*. Springer, New York, NY. 3–19. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7531-0\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7531-0_1)
  108. Martinez-Ramirez, S., Greenberg, S.M., Viswanathan, A. 2014. Cerebral microbleeds: overview and implications in cognitive impairment. *Alzheimers Res. Ther.* 6, 33. <https://doi.org/10.1186/alzrt263>
  109. Mavridis, I., Boviatsis, E., Anagnostopoulou, S. 2011. The human nucleus accumbens suffers parkinsonism-related shrinkage: a novel finding. *Surg. Radiol. Anat. SRA* 33, 595–599. <https://doi.org/10.1007/s00276-011-0802-1>
  110. Mavridis, I.N. 2015. Is nucleus accumbens atrophy correlated with cognitive symptoms of Parkinson’s disease? *Brain.* 138, e319. <https://doi.org/10.1093/brain/awu197>
  111. McEvoy, L.K., Brewer, J.B. 2010. Quantitative structural MRI for early detection of Alzheimer’s disease. *Expert Rev. Neurother.* 10, 1675–1688. <https://doi.org/10.1586/ern.10.162>

112. McKeever, A., Paris, A.F., Cullen, J., Hayes, L., Ritchie, C.W., Ritchie, K., Waldman, A.D., Wells, K., Busza, A., Carriere, I., O'Brien, J.T., Su, L. 2020. Hippocampal Subfield Volumes in Middle-Aged Adults at Risk of Dementia. *J. Alzheimers Dis.* 75, 1211–1218. <https://doi.org/10.3233/JAD-200238>
113. McRae-McKee, K., Evans, S., Hadjichrysanthou, C., Wong, M.M., de Wolf, F., Anderson, R.M. 2019. Combining hippocampal volume metrics to better understand Alzheimer's disease progression in at-risk individuals. *Sci. Rep.* 9, 7499. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42632-w>
114. Mercadante, A.A., Tadi, P. 2022. Neuroanatomy, Gray Matter, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
115. Miller, A.A., Spencer, S.J. 2014. Obesity and neuroinflammation: A pathway to cognitive impairment. *Brain. Behav. Immun.* 42, 10–21. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.04.001>
116. Mitoma, H., Buffo, A., Gelfo, F., Guell, X., Fucà, E., Kakei, S., Lee, J., Manto, M., Petrosini, L., Shaikh, A.G., Schmahmann, J.D. 2020. Consensus Paper. Cerebellar Reserve: From Cerebellar Physiology to Cerebellar Disorders. *Cerebellum Lond. Engl.* 19, 131–153. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01091-9>
117. Mortamais, M., Artero, S., Ritchie, K. 2013. Cerebral white matter hyperintensities in the prediction of cognitive decline and incident dementia. *Int. Rev. Psychiatry Abingdon Engl.* 25, 686–698. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.838151>
118. Murphy, M.P., LeVine, H. 2010. Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *J. Alzheimers Dis. JAD.* 19, 311–323. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1221>
119. Muzio, B.D., n.d. Global cortical atrophy scale | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [WWW Document]. *Radiopaedia*. <https://doi.org/10.53347/rID-37584>
120. Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J.L., Chertkow, H. 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 53, 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
121. Nasreddine, Z.S., Rossetti, H., Phillips, N., Chertkow, H., Lacritz, L., Cullum, M., Weiner, M. 2012. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample Author Response. *Neurology.* 78, 765–766. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000413072.54070.a3>
122. Nesteruk, M., Nesteruk, T., Styczyńska, M., Barczak, A., Mandacka, M., Walecki, J., Barcikowska-Kotowicz, M. 2015. Predicting the conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease based on the volumetric measurements of the selected brain structures in magnetic resonance imaging. *Neurol. Neurochir. Pol.* 49, 349–353. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2015.09.003>

123. Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälähti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., Bäckman, L., Hänninen, T., Jula, A., Laatikainen, T., Lindström, J., Mangialasche, F., Pajananen, T., Pajala, S., Pelttonen, M., Rauramaa, R., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T., Tuomilehto, J., Soininen, H., Kivipelto, M. 2015. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 385, 2255–2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5)
124. Nie, X., Sun, Y., Wan, S., Zhao, H., Liu, R., Li, X., Wu, S., Nedelska, Z., Hort, J., Qing, Z., Xu, Y., Zhang, B. 2017. Subregional Structural Alterations in Hippocampus and Nucleus Accumbens Correlate with the Clinical Impairment in Patients with Alzheimer’s Disease Clinical Spectrum: Parallel Combining Volume and Vertex-Based Approach. *Front. Neurol.* 8.
125. Nobis, L., Manohar, S.G., Smith, S.M., Alfaro-Almagro, F., Jenkinson, M., Mackay, C.E., Husain, M. 2019. Hippocampal volume across age: Nomograms derived from over 19,700 people in UK Biobank. *NeuroImage Clin.* 23, 101904. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101904>
126. Nuzum, H., Stickel, A., Corona, M., Zeller, M., Melrose, R.J., Wilkins, S.S. 2020. Potential benefits of physical activity in MCI and dementia. *Behav. Neurol.* 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/7807856>
127. Oishi, K., Mielke, M.M., Albert, M., Lyketsos, C.G., Mori, S. 2011. DTI Analyses and Clinical Applications in Alzheimer’s Disease. *J. Alzheimers Dis.* 26, 287–296. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-0007>
128. Paradise, M., Crawford, J.D., Lam, B.C.P., Wen, W., Kochan, N.A., Makkar, S., Dawes, L., Trollor, J., Draper, B., Brodaty, H., Sachdev, P.S. 2021. Association of Dilated Perivascular Spaces With Cognitive Decline and Incident Dementia. *Neurology*. 96, e1501–e1511. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011537>
129. Paradiso, S., Andreasen, N.C., O’Leary, D.S., Arndt, S., Robinson, R.G. 1997. Cerebellar size and cognition: correlations with IQ, verbal memory and motor dexterity. *Neuropsychiatry. Neuropsychol. Behav. Neurol.* 10, 1–8.
130. Pasquier, F., Leys, D., Weerts, J.G.E., Mounier-Vehier, F., Barkhof, F., Scheltens, P. 1996a. Inter-and Intraobserver Reproducibility of Cerebral Atrophy Assessment on MRI Scans with Hemispheric Infarcts. *Eur. Neurol.* 36, 268–272. <https://doi.org/10.1159/000117270>
131. Pasquier, F., Leys, D., Weerts, J.G.E., Mounier-Vehier, F., Barkhof, F., Scheltens, P. 1996b. Inter-and Intraobserver Reproducibility of Cerebral Atrophy Assessment on MRI Scans with Hemispheric Infarcts. 36, 268–272. <https://doi.org/10.1159/000117270>
132. Pemberton, H.G., Zaki, L.A.M., Goodkin, O., Das, R.K., Steketee, R.M.E., Barkhof, F., Vernooij, M.W. 2021. Technical and clinical validation of commercial automated volumetric MRI tools for dementia diagnosis – a systematic review. *Neuroradiology*. 63, 1773–1789. <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02746-3>

133. Pessoa, L., Hof, P.R. 2015. From Paul Broca's great limbic lobe to the limbic system. *J. Comp. Neurol.* 523, 2495–2500. <https://doi.org/10.1002/cne.23840>
134. Potter, G.M., Chappell, F.M., Morris, Z., Wardlaw, J.M. 2015. Cerebral Perivascular Spaces Visible on Magnetic Resonance Imaging: Development of a Qualitative Rating Scale and its Observer Reliability. *Cerebrovasc. Dis.* 39, 224–231. <https://doi.org/10.1159/000375153>
135. Poulin, S.P., Dautoff, R., Morris, J.C., Barrett, L.F., Dickerson, B.C. 2011. Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Res.* 194, 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.06.014>
136. Prieto del Val, L., Cantero, J.L., Atienza, M. 2016. Atrophy of amygdala and abnormal memory-related alpha oscillations over posterior cingulate predict conversion to Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 6, 31859. <https://doi.org/10.1038/srep31859>
137. Prins, N.D., Scheltens, P. 2015. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat. Rev. Neurol.* 11, 157–165. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.10>
138. Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Katz, L.C., LaMantia, A.-S., McNamara, J.O., Williams, S.M. 2001. The Lateral Surface of the Brain, in: *Neuroscience*. 2nd Edition. Sinauer Associates.
139. Raghavan, S., Przybelski, S.A., Reid, R.I., Graff-Radford, J., Lesnick, T.G., Zuk, S.M., Knopman, D.S., Machulda, M.M., Mielke, M.M., Petersen, R.C., Jack, C.R., Vemuri, P. 2020. Reduced fractional anisotropy of genu of corpus callosum as a predictor of longitudinal cognition in MCI. *Neurobiol. Aging.* 96, 176–183. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.09.005>
140. Ramirez, J., Berezuk, C., McNeely, A.A., Gao, F., McLaurin, J., Black, S.E. 2016. Imaging the Perivascular Space as a Potential Biomarker of Neurovascular and Neurodegenerative Diseases. *Cell. Mol. Neurobiol.* 36, 289–299. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0343-6>
141. Rawal, S., Croul, S.E., Willinsky, R.A., Tymianski, M., Krings, T. 2014. Subcortical Cystic Lesions within the Anterior Superior Temporal Gyrus: A Newly Recognized Characteristic Location for Dilated Perivascular Spaces. *Am. J. Neuroradiol.* 35, 317–322. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3669>
142. Reuter, M., Rosas, H.D., Fischl, B. 2010. Highly Accurate Inverse Consistent Registration: A Robust Approach. *NeuroImage.* 53, 1181–1196. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.020>
143. Reuter, M., Schmansky, N.J., Rosas, H.D., Fischl, B. 2012. Within-Subject Template Estimation for Unbiased Longitudinal Image Analysis. *NeuroImage.* 61, 1402–1418. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.084>

144. Ribeiro da Costa, C., Soares, J.M., Oliveira-Silva, P., Sampaio, A., Coutinho, J.F. 2022. Interplay Between the Salience and the Default Mode Network in a Social-Cognitive Task Toward a Close Other. *Front. Psychiatry*. 12, 718400. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.718400>
145. Rudie, J.D., Rauschecker, A.M., Nabavizadeh, S.A., Mohan, S. 2018. Neuroimaging of Dilated Perivascular Spaces: From Benign and Pathologic Causes to Mimics. *J. Neuroimaging*. 28, 139–149. <https://doi.org/10.1111/jon.12493>
146. Sangha, O., Ma, D., Popuri, K., Stocks, J., Wang, L., Beg, M.F. 2021. Structural volume and cortical thickness differences between males and females in cognitively normal, cognitively impaired and Alzheimer’s dementia population. *Neurobiol. Aging*. 106, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.05.018>
147. Scheltens, P., Launer, L.J., Barkhof, F., Weinstein, H.C., van Gool, W.A. 1995. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: Interobserver reliability. *J. Neurol.* 242, 557–560. <https://doi.org/10.1007/BF00868807>
148. Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H.C., Vermersch, P., Kuiper, M., Steinling, M., Wolters, E.C., Valk, J. 1992. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer’s disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 55, 967–972.
149. Scheltens, P., Pasquier, F., Weerts, J.G.E., Barkhof, F., Leys, D. 1997. Qualitative Assessment of Cerebral Atrophy on MRI: Inter- and Intra-Observer Reproducibility in Dementia and Normal Aging. *Eur. Neurol.* 37, 95–99. <https://doi.org/10.1159/000117417>
150. Schmidt, R., Schmidt, H., Haybaeck, J., Loitfelder, M., Weis, S., Cavalieri, M., Seiler, S., Enzinger, C., Ropele, S., Erkinjuntti, T., Pantoni, L., Scheltens, P., Fazekas, F., Jellinger, K. 2011. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol.* (Berl.) 122, 171–185. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0851-x>
151. Schwarz, C.G., Gunter, J.L., Wiste, H.J., Przybelski, S.A., Weigand, S.D., Ward, C.P., Senjem, M.L., Vemuri, P., Murray, M.E., Dickson, D.W., Parisi, J.E., Kantarci, K., Weiner, M.W., Petersen, R.C., Jack, C.R. 2016. A large-scale comparison of cortical thickness and volume methods for measuring Alzheimer’s disease severity. *NeuroImage Clin.* 11, 802–812. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.05.017>
152. Segonne, F., Dale, A.M., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H.K., Fischl, B. 2004. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *NeuroImage*. 22, 1060–1075. <https://doi.org/DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.03.032>
153. Sexton, C.E., Walhovd, K.B., Storsve, A.B., Tamnes, C.K., Westlye, L.T., Johansen-Berg, H., Fjell, A.M. 2014. Accelerated Changes in White Matter Microstructure during Aging: A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study. *J. Neurosci.* 34, 15425–15436. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0203-14.2014>

154. Silhan, D., Bartos, A., Mrzilkova, J., Pashkovska, O., Ibrahim, I., Tintera, J. 2020. The Parietal Atrophy Score on Brain Magnetic Resonance Imaging is a Reliable Visual Scale. *Curr. Alzheimer Res.* 17, 534–539. <https://doi.org/10.2174/1567205017666200807193957>
155. Silva-Spínola, A., Baldeiras, I., Arrais, J.P., Santana, I. 2022. The Road to Personalized Medicine in Alzheimer’s Disease: The Use of Artificial Intelligence. *Biomedicines*. 10, 315. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020315>
156. Smeijer, D., Ikram, M.K., Hilal, S. 2019. Enlarged Perivascular Spaces and Dementia: A Systematic Review. *J. Alzheimers Dis. JAD* 72, 247–256. <https://doi.org/10.3233/JAD-190527>
157. Stebbins, G.T. 2010. Diffusion Tensor Imaging in Parkinson’s Disease, in: Kompoliti, K., Metman, L.V. (Eds.) *Encyclopedia of Movement Disorders*. Academic Press, Oxford. 308–310. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374105-9.00020-4>
158. Stephan, K.E., Friston, K.J. 2009. Functional Connectivity, in: Squire, L.R. (Ed.) *Encyclopedia of Neuroscience*. Academic Press, Oxford. 391–397. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00308-9>
159. Tax, C.M.W., Bastiani, M., Veraart, J., Garyfallidis, E., Okan Irfanoglu, M. 2022. What’s new and what’s next in diffusion MRI preprocessing. *NeuroImage*. 249, 118830. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118830>
160. Thomann, A.E., Berres, M., Goettel, N., Steiner, L.A., Monsch, A.U. 2020. Enhanced diagnostic accuracy for neurocognitive disorders: a revised cut-off approach for the Montreal Cognitive Assessment. *Alzheimers Res. Ther.* 12, 39. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00603-8>
161. Timmermans, C., Smeets, D., Verheyden, J., Terzopoulos, V., Anania, V., Parizel, P.M., Maas, A. 2019. Potential of a statistical approach for the standardization of multicenter diffusion tensor data: A phantom study. *J. Magn. Reson. Imaging*. 49, 955–965. <https://doi.org/10.1002/jmri.26333>
162. Torrico, T.J., Abdijadid, S. 2023. Neuroanatomy, Limbic System, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
163. Van Strien, N.M., Cappaert, N.L.M., Witter, M.P. 2009. The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 272–282. <https://doi.org/10.1038/nrn2614>
164. Velayudhan, L., Proitsi, P., Westman, E., Muehlboeck, J.-S., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kłoszewska, I., Soininen, H., Spenger, C., Hodges, A., Powell, J., Lovestone, S., Simmons, A., dNeuroMed Consortium. 2013. Entorhinal cortex thickness predicts cognitive decline in Alzheimer’s disease. *J. Alzheimers Dis. JAD* 33, 755–766. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121408>



165. Veldsman, M., Kindalova, P., Husain, M., Kosmidis, I., Nichols, T.E. 2020. Spatial distribution and cognitive impact of cerebrovascular risk-related white matter hyperintensities. *NeuroImage Clin.* 28, 102405. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102405>
166. Velickaite, V., Ferreira, D., Cavallin, L., Lind, L., Ahlström, H., Kilander, L., Westman, E., Larsson, E.-M. 2018. Medial temporal lobe atrophy ratings in a large 75-year-old population-based cohort: gender-corrected and education-corrected normative data. *Eur. Radiol.* 28, 1739–1747. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5103-6>
167. Vemuri, P., Jack, C.R. 2010. Role of structural MRI in Alzheimer’s disease. *Alzheimers Res. Ther.* 2, 23. <https://doi.org/10.1186/alzrt47>
168. Verfaillie, S.C.J., Tijms, B., Versteeg, A., Benedictus, M.R., Bouwman, F.H., Scheltens, P., Barkhof, F., Vrenken, H., van der Flier, W.M. 2016. Thinner temporal and parietal cortex is related to incident clinical progression to dementia in patients with subjective cognitive decline. *Alzheimers Dement. Diagn. Assess. Dis. Monit.* 5, 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.10.007>
169. Vernooij, M.W., Pizzini, F.B., Schmidt, R., Smits, M., Yousry, T.A., Bargallo, N., Frisoni, G.B., Haller, S., Barkhof, F. 2019. Dementia imaging in clinical practice: a European-wide survey of 193 centres and conclusions by the ESNR working group. *Neuroradiology.* 61, 633–642. <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02188-y>
170. Vossel, S., Geng, J.J., Fink, G.R. 2014. Dorsal and Ventral Attention Systems. *The Neuroscientist.* 20, 150–159. <https://doi.org/10.1177/1073858413494269>
171. Wahlund, L.-O., Westman, E., van Westen, D., Wallin, A., Shams, S., Cavallin, L., Larsson, E.-M. 2016. Imaging biomarkers of dementia: recommended visual rating scales with teaching cases. *Insights Imaging.* 8, 79–90. <https://doi.org/10.1007/s13244-016-0521-6>
172. Wardlaw, J.M., Smith, E.E., Biessels, G.J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., Lindley, R.I., O’Brien, J.T., Barkhof, F., Benavente, O.R., Black, S.E., Brayne, C., Breteler, M., Chabriat, H., DeCarli, C., de Leeuw, F.-E., Doubal, F., Duering, M., Fox, N.C., Greenberg, S., Hachinski, V., Kilimann, I., Mok, V., Oostenbrugge, R. van, Pantoni, L., Speck, O., Stephan, B.C.M., Teipel, S., Viswanathan, A., Werring, D., Chen, C., Smith, C., van Buchem, M., Norrving, B., Gorelick, P.B., Dichgans, M. 2013. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 12, 822–838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
173. Wardlaw, J.M., Valdés Hernández, M.C., Muñoz-Maniega, S. 2015. What are White Matter Hyperintensities Made of? *J. Am. Heart Assoc.* 4, e001140. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001140>
174. Wasserthal, J., Neher, P., Maier-Hein, K.H. 2018. TractSeg - Fast and accurate white matter tract segmentation. *NeuroImage.* 183, 239–253. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.070>

175. Weiner, M.W., Veitch, D.P., Aisen, P.S., Beckett, L.A., Cairns, N.J., Green, R.C., Harvey, D., Jack, C.R., Jagust, W., Morris, J.C., Petersen, R.C., Salazar, J., Saykin, A.J., Shaw, L.M., Toga, A.W., Trojanowski, J.Q., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2017. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 3: Continued innovation for clinical trial improvement. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 13, 561–571. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.10.006>
176. Weller, R.O., Boche, D., Nicoll, J.A.R. 2009. Microvasculature changes and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and their potential impact on therapy. *Acta Neuropathol.* (Berl.) 118, 87–102. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0498-z>
177. Xiao, D., Wang, K., Theriault, L., Charbel, E., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2022. White matter integrity and key structures affected in Alzheimer's disease characterized by diffusion tensor imaging. *Eur. J. Neurosci.* 56, 5319–5331. <https://doi.org/10.1111/ejn.15815>
178. Xing, Y., Yang, J., Zhou, A., Wang, F., Wei, C., Tang, Y., Jia, J. 2021. White Matter Fractional Anisotropy Is a Superior Predictor for Cognitive Impairment Than Brain Volumes in Older Adults With Confluent White Matter Hyperintensities. *Front. Psychiatry.* 12.
179. Yew, B., Nation, D.A., for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2017. Cerebrovascular resistance: effects on cognitive decline, cortical atrophy, and progression to dementia. *Brain.* 140, 1987–2001. <https://doi.org/10.1093/brain/awx112>
180. Yuan, Z., Pan, C., Xiao, T., Liu, M., Zhang, W., Jiao, B., Yan, X., Tang, B., Shen, L. 2019. Multiple Visual Rating Scales Based on Structural MRI and a Novel Prediction Model Combining Visual Rating Scales and Age Stratification in the Diagnosis of Alzheimer's Disease in the Chinese Population. *Front. Neurol.* 10.
181. Zahodne, L.B., Stern, Y., Manly, J.J. 2015. Differing effects of education on cognitive decline in diverse elders with low versus high educational attainment. *Neuropsychology.* 29, 649–657. <https://doi.org/10.1037/neu0000141>
182. Zanon Zotin, M.C., Sveikata, L., Viswanathan, A., Yilmaz, P. 2021. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management. *Curr. Opin. Neurol.* 34, 246–257. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000913>
183. Zarei, M., Ibarretxe-Bilbao, N., Compta, Y., Hough, M., Junque, C., Bargallo, N., Tolosa, E., Martí, M.J. 2013. Cortical thinning is associated with disease stages and dementia in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 84, 875–882. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304126>
184. Zdanovskis, N., Platkājis, A., Kostiks, A., Grigorjeva, O., Karelis, G. 2021. Cerebellar Cortex and Cerebellar White Matter Volume in Normal Cognition, Mild Cognitive Impairment, and Dementia. *Brain Sci.* 11, 1134. <https://doi.org/10.3390/brainsci11091134>

185. Zhang, F., Daducci, A., He, Y., Schiavi, S., Seguin, C., Smith, R.E., Yeh, C.-H., Zhao, T., O'Donnell, L.J. 2022. Quantitative mapping of the brain's structural connectivity using diffusion MRI tractography: A review. *NeuroImage*. 249, 118870. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118870>

## **Pielikumi**

## Galvas smadzeņu garozas kvantitatīvie dati abās puslodes

								95% Confidence Interval Mean		Std. Deviation	Range	Maximum
			Valid	Median	Mean	Std. Error of Mean	Upper	Lower				
Dēniņu daiva	lh_entorhinal_thickness	Normāla K	24	2,888	2,845	0,049	2,941	2,75	0,239	0,824	3,124	
		Viegli KT	37	2,825	2,761	0,057	2,873	2,649	0,347	1,472	3,323	
		Mēreni KT	10	2,186	2,202	0,097	2,392	2,012	0,307	0,944	2,711	
	rh_entorhinal_thickness	Normāla K	24	2,905	2,904	0,069	3,04	2,768	0,339	1,646	3,797	
		Viegli KT	37	2,875	2,914	0,059	3,029	2,798	0,359	1,516	3,53	
		Mēreni KT	10	2,516	2,53	0,173	2,868	2,191	0,547	1,534	3,268	
	lh_parietopocampal_thickness	Normāla K	24	2,633	2,665	0,055	2,773	2,557	0,27	0,927	3,205	
		Viegli KT	37	2,776	2,775	0,05	2,873	2,676	0,305	1,259	3,459	
		Mēreni KT	10	2,383	2,375	0,102	2,575	2,175	0,323	0,933	2,803	
	rh_parietopocampal_thickness	Normāla K	24	2,607	2,625	0,028	2,68	2,57	0,137	0,534	2,95	
		Viegli KT	37	2,616	2,651	0,038	2,725	2,576	0,231	0,906	3,117	
		Mēreni KT	10	2,405	2,363	0,091	2,541	2,185	0,287	0,927	2,871	
	lh_middletemporal_thickness	Normāla K	24	2,222	2,046	0,269	2,573	1,52	0,806	2,69	2,69	
		Viegli KT	37	2,512	2,515	0,025	2,564	2,466	0,123	0,474	2,762	
		Mēreni KT	10	2,518	2,517	0,018	2,552	2,482	0,108	0,377	2,703	
	rh_middletemporal_thickness	Normāla K	24	2,321	2,323	0,062	2,446	2,201	0,197	0,626	2,586	
		Viegli KT	37	2,273	2,409	0,116	2,635	2,182	0,347	1,094	3,2	
		Mēreni KT	9	2,572	2,96	0,019	2,598	2,522	0,095	0,329	2,709	
	lh_fusiform_thickness	Normāla K	24	2,5	2,492	0,023	2,537	2,447	0,112	0,466	2,692	
		Viegli KT	37	2,512	2,502	0,022	2,546	2,458	0,137	0,605	2,768	
		Mēreni KT	10	2,356	2,379	0,055	2,486	2,272	0,172	0,583	2,766	
	rh_fusiform_thickness	Normāla K	24	2,308	2,329	0,049	2,425	2,232	0,147	0,457	2,566	
		Viegli KT	37	2,548	2,534	0,02	2,572	2,495	0,097	0,363	2,71	
		Mēreni KT	10	2,574	2,565	0,027	2,619	2,511	0,167	0,554	2,914	
	lh_superiortemporal_thickness	Normāla K	24	2,485	2,485	0,055	2,573	2,357	0,175	0,584	2,755	
		Viegli KT	37	2,449	2,398	0,056	2,508	2,289	0,168	0,47	2,64	
		Mēreni KT	10	2,527	2,518	0,022	2,561	2,475	0,107	0,505	2,753	
	rh_superiortemporal_thickness	Normāla K	24	2,525	2,534	0,022	2,576	2,491	0,132	0,496	2,76	
		Viegli KT	37	2,397	2,393	0,07	2,471	2,195	0,222	0,619	2,558	
		Mēreni KT	9	2,266	2,319	0,063	2,443	2,195	0,19	0,519	2,552	
	lh_transversetemporal_thickness	Normāla K	24	2,542	2,573	0,029	2,63	2,517	0,141	0,56	2,91	
		Viegli KT	37	2,64	2,627	0,027	2,68	2,575	0,164	0,684	2,897	
		Mēreni KT	10	2,485	2,394	0,072	2,535	2,254	0,227	0,722	2,683	
	lh_supramarginal_thickness	Normāla K	24	2,505	2,379	0,077	2,53	2,229	0,23	0,586	2,628	
		Viegli KT	37	2,378	2,314	0,042	2,396	2,232	0,205	0,782	2,656	
		Mēreni KT	10	2,37	2,41	0,034	2,476	2,344	0,204	0,828	2,784	
rh_supramarginal_thickness	Normāla K	24	2,279	2,222	0,068	2,354	2,089	0,153	0,627	2,495		
	Viegli KT	37	2,298	2,126	0,092	2,307	1,945	0,277	0,769	2,45		
	Mēreni KT	9	2,317	2,328	0,022	2,372	2,284	0,109	0,414	2,586		
lh_isthmuscingulate_thickness	Normāla K	24	2,292	2,308	0,019	2,344	2,272	0,113	0,469	2,502		
	Viegli KT	37	2,224	2,201	0,048	2,296	2,107	0,153	0,508	2,466		
	Mēreni KT	10	2,224	2,201	0,048	2,296	2,107	0,153	0,508	2,466		
rh_isthmuscingulate_thickness	Normāla K	24	2,104	2,095	0,068	2,229	1,962	0,204	0,577	2,403		
	Viegli KT	37	2,302	2,319	0,017	2,352	2,287	0,082	0,351	2,538		
	Mēreni KT	10	2,388	2,347	0,019	2,385	2,309	0,118	0,474	2,584		
lh_inferoparietal_thickness	Normāla K	24	2,204	2,242	0,039	2,318	2,166	0,123	0,316	2,406		
	Viegli KT	37	2,133	2,158	0,075	2,336	2,04	0,226	0,683	2,561		
	Mēreni KT	9	2,204	2,234	0,03	2,293	2,175	0,147	0,533	2,512		
rh_inferoparietal_thickness	Normāla K	24	2,249	2,23	0,025	2,279	2,182	0,151	0,645	2,525		
	Viegli KT	37	2,109	2,153	0,068	2,285	2,02	0,214	0,74	2,585		
	Mēreni KT	10	2,106	2,082	0,045	2,17	1,995	0,134	0,371	2,252		
lh_pericalcarine_thickness	Normāla K	24	2,269	2,272	0,021	2,312	2,231	0,101	0,409	2,464		
	Viegli KT	37	2,261	2,273	0,018	2,308	2,239	0,107	0,366	2,446		
	Mēreni KT	10	2,195	2,179	0,033	2,245	2,114	0,106	0,329	2,348		
rh_pericalcarine_thickness	Normāla K	24	2,101	2,092	0,084	2,256	1,927	0,251	0,741	2,526		
	Viegli KT	37	1,656	1,644	0,023	1,69	1,598	0,114	0,438	1,834		
	Mēreni KT	10	1,738	1,752	0,026	1,803	1,701	0,158	0,681	2,067		
Pakauša daiva	lh_pericalcarine_thickness	Normāla K	24	1,648	1,704	0,048	1,798	1,61	0,152	0,463	1,96	
		Mēreni KT	9	1,557	1,685	0,12	1,921	1,45	0,36	1,156	2,602	

## Spīrmena korelācijas starp vizuālajām novērtēšanas skalām

Spīrmena korelācijas															
Variable		MDA labajā pusē	MDA kreisajā pusē	Fazekas skala PVBV	Fazekas skala DzBV	Fazekas kopējā	Paura daivas atrofija labajā pusē	Paura daivas atrofijas skala kreisajā pusē	ERICA labajā pusē	ERICA kreisajā pusē	Microbleeds	PVS BG	PVS CS	PVS MidB	GCA
1. MDA labajā pusē	Spearmann's rho	—													
	p-value	—													
2. MDA kreisajā pusē	Spearmann's rho	0.912	—												
	p-value	<.001	—												
3. Fazekas skala PVBV	Spearmann's rho	0.423	0.378	—											
	p-value	<.001	<.001	—											
4. Fazekas skala DzBV	Spearmann's rho	0.285	0.221	0.742	—										
	p-value	0.010	0.048	<.001	—										
5. Fazekas kopējā	Spearmann's rho	0.397	0.321	0.908	0.857	—									
	p-value	<.001	0.003	<.001	<.001	—									
6. Paura daivas atrofija labajā pusē	Spearmann's rho	0.263	0.301	0.233	0.131	0.110	—								
	p-value	0.018	0.006	0.036	0.245	0.326	—								
7. Paura daivas atrofijas skala kreisajā pusē	Spearmann's rho	0.257	0.294	0.152	0.087	0.057	0.938	—							
	p-value	0.020	0.008	0.174	0.440	0.614	<.001	—							
8. ERICA labajā pusē	Spearmann's rho	0.668	0.731	0.340	0.185	0.295	0.403	0.432	—						
	p-value	<.001	<.001	0.002	0.098	0.008	<.001	<.001	—						
9. ERICA kreisajā pusē	Spearmann's rho	0.717	0.729	0.301	0.168	0.272	0.405	0.432	0.917	—					
	p-value	<.001	<.001	0.006	0.133	0.014	<.001	<.001	<.001	—					
10. Microbleeds	Spearmann's rho	0.234	0.183	-0.066	0.020	0.057	-0.271	-0.176	0.107	0.147	—				
	p-value	0.035	0.101	0.556	0.857	0.615	0.015	0.115	0.342	0.192	—				
11. PVS BG	Spearmann's rho	0.101	0.099	0.397	0.329	0.381	0.065	0.043	0.033	0.071	-0.032	—			
	p-value	0.369	0.380	<.001	0.003	<.001	0.567	0.705	0.767	0.530	0.776	—			
12. PVS CS	Spearmann's rho	0.250	0.211	0.359	0.329	0.402	0.079	0.091	0.078	0.123	0.041	0.515	—		
	p-value	0.025	0.059	<.001	0.003	<.001	0.483	0.417	0.490	0.273	0.719	<.001	—		
13. PVS MidB	Spearmann's rho	-0.050	0.002	-0.011	-0.072	-0.027	-0.025	-0.007	-0.095	0.005	-0.060	0.396	0.323	—	
	p-value	0.659	0.984	0.924	0.522	0.809	0.827	0.953	0.398	0.964	0.592	<.001	0.003	—	
14. GCA	Spearmann's rho	0.692	0.713	0.674	0.543	0.641	0.510	0.503	0.687	0.707	0.156	0.467	0.540	0.179	—
	p-value	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	0.164	<.001	<.001	0.110

**Icoemtrix izvades dati pētījuma dalībniekiem  
par kopējo galvas smadzeņu frakcionālās anizotropijas  
un corpus callosum frakcionālās anizotropijas vērtību**

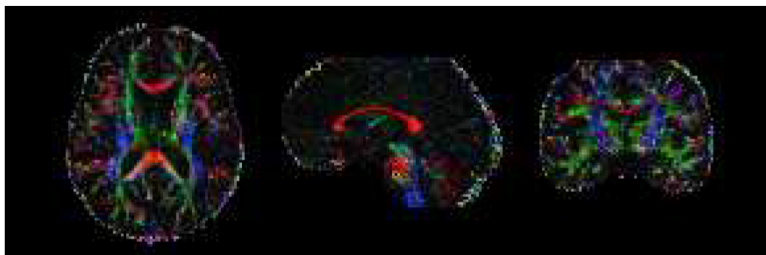
icobrain tbi


 icoemtrix

INFO	NAME	ID	YEAR OF BIRTH	STUDY DATE
	5936c95588	fb26aba4e1		

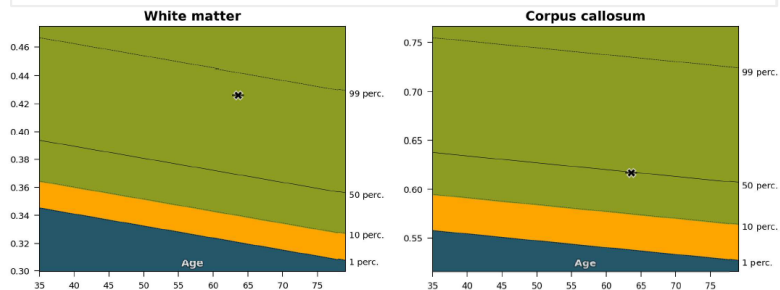
QC	STATUS	REMARKS
	Approved with remarks	No remarks.

VISUAL RESULTS

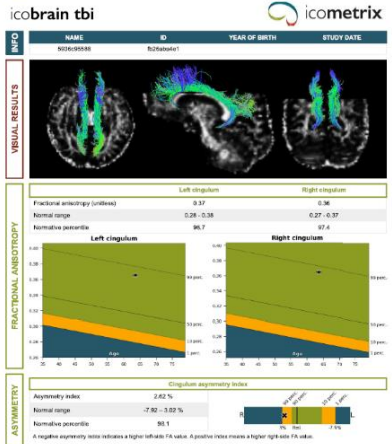
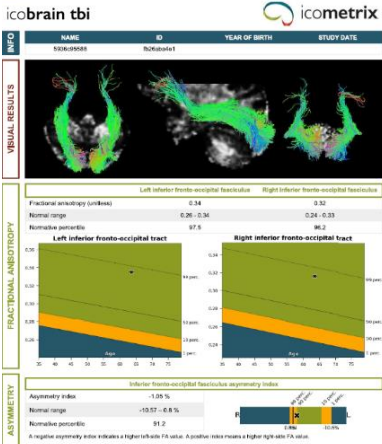
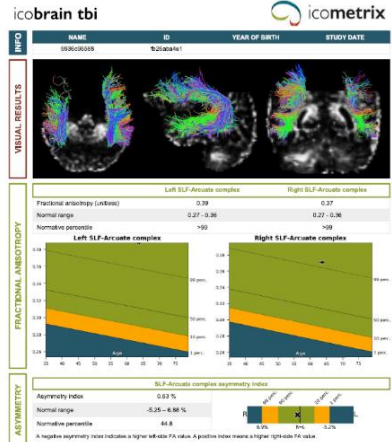
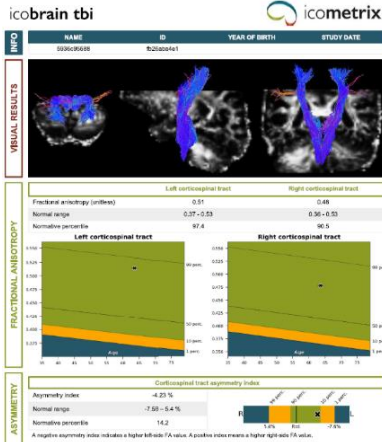


	Whole brain white matter	Corpus callosum
Fractional anisotropy (unitless)	0.43	0.62
Normal range	0.32 - 0.44	0.54 - 0.73
Normative percentile	95.2	49.0

FRACTIONAL ANISOTROPY



## Icoemtrix izvades dati pētījuma dalībniekiem par kortikospinālo traktu FA, augšējā garā saiķļa lokveida saiķļu FA, apakšējā pieres-pakauša trakta FA un *cingulum* FA





## SIA "Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca" zinātnes daļas atļauja akadēmiskā pētījuma veikšanai

**aslimnīca**  
RĪGAS AUSTRUMU KLĪNISKĀ UNIVERSITĀTES SLIMNĪCA

SIA Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca  
Reģistrācijas Nr. 40003951628  
Hipokrāta iela 2, Rīga, LV-1038, Latvija  
Tālrunis: 67 042 400, fakss: 67 042 786  
E-pasts: aslimnica@aslimnica.lv, www.aslimnica.lv

**ZINĀTNES DAĻA**  
Hipokrāta iela 2, Rīga, LV-1038, Latvija  
Tālrunis: 67 303 180  
E-pasts: zinatne@aslimnica.lv

APSTIPRINĀTS  
ar SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes  
slimnīca” valdes 2019. gada 22. janvāra lēmumu  
Nr. V/01-01/19/31

Rīgā

RSU studentam  
Naurim Zdanovskim

2019. gada 21. oktobrī  
Nr. ZD/08-06/01-19-1624

### ATĻAUJA AKADĒMISKĀ PĒTĪJUMA VEIKŠANAI

Zinātnes daļa ir izskatījusi Jūsu iesniegto akadēmiskā pētījuma „Galvas smadzeņu kvalitātīvu un kvantitatīvu radioloģisko biomarkieru (volumetrisko un virsmas raksturlielumu biomarkieru) izmaiņu korelācija ar kognitīvo funkciju traucējumiem un demences attīstību” dokumentāciju, kas reģistrēta Zinātnes daļā ar numuru AP-144/19, kas apstiprina akadēmiskā pētījuma veikšanu SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” (turpmāk – Iestāde) stacionārā “Gaiļezers” Neiroķirurģijas un neiroloģijas klīnikā, vadītājs Guntis Karelis un Diagnostiskās radioloģijas centrā, vadītāja Māra Epermane.

Atbildīgais par pētniecības norisi Iestādē ir Ardis Platkājis.

Zinātnes daļā iesniegti un izskatīti:

1. Pieteikums par akadēmiskā pētījuma AP-144/19 veikšanu,
2. Pētījuma protokols ar pielikumu,
3. Naura Zdanovska konfidencialitātes apliecinājums,
4. Ētikas komitejas atzinums, izsniegts 2019. gada 3. oktobrī.

Prospektīvā pētījumā, iegūstot pacientu rakstisku piekrišanu, plānots analizēt 100 ambulatoro un 100 stacionārā “Gaiļezers” 2019.-2024. gada pacientu ar kognitīvo funkciju traucējumiem un demences attīstību datus.

Atļauja derīga līdz 2024. gada 1. septembrim.

Dr.med. Daiga Šantare

  
(paraksts)

Speciāliste akadēmisko pētījumu jautājumos  
Zinātnes daļa  
Šantare, 67303179

## SIA "Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca" atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejas atzinums

fonds *etika*

MEDICĪNISKO UN BIOMEDICĪNISKO PĒTĪJUMU ĒTIKAS KOMITEJA

Darbojas saskaņā ar SHK LKP noteikumiem

Nr. 08-A/19  
03.10.2019.  
Rīgā

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda  
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejas

### ATZINUMS

**Pētījuma nosaukums:** Galvas smadzeņu kvalitatīvu un kvantitatīvu radioloģisko biomarkieru (volumetrisko un virsmas raksturlielumu biomarkieru) izmaiņu korelācija ar kognitīvo funkciju traucējumiem un demences attīstību

**Pētījuma pieteikuma iesniedzējs:** Nauris Zdanovskis

**Pētījuma pieteikuma iesniedzēja darba vieta:** RAKUS

SIA "Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas" atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komiteja (sēdes prot. 09/19., 03.10.2019.) ir izvērtējusi plānotā zinātniskā pētījuma nozīmi un mērķi, iesniedzēja sniegto paredzamā ieguvuma un riska novērtējumu un tā pamatotību. Balstoties uz iesniegto dokumentu izvērtējumu, komiteja nolēma izteikt:

- pozitīvu atzinumu
- negatīvu atzinumu, ar iespēju veikt izmaiņas un iesniegt pieteikumu atkārtoti
- negatīvu atzinumu

par pieteikuma atbilstību zinātnisko pētījumu ētikas prasībām.

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda  
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu  
Ētikas komitejas priekšsēdētājs: Roberts Stašinskis

Rīga, Hlopkstrāte nr.2, 13. stāvs  
t. 20281174

**Difūzijas tensora izmeklējuma frakcionālās anizotropijas (FA)  
vērtību izvērtēšana, sadalot pacientus divās grupās**

<b>Struktūra</b>	<b>W</b>	<b>p vērtība</b>
Visu smadzeņu FA	175,000	0,660
Visu smadzeņu normatīvā procentile	89,000	0,007
<i>Corpus Callosum</i> FA	199,500	0,853
<i>Corpus Callosum</i> normatīvā procentile	173,500	0,635
Kreisās puses kortikospinālā trakta FA	133,500	0,125
Kreisās puses kortikospinālā trakta normatīvā procentile	103,000	0,020
Labās puses kortikospinālā trakta FA	146,500	0,233
Labās puses kortikospinālā trakta normatīvā procentile	112,000	0,036
Kortikospinālo traktu asimetrija	203,500	0,772
Kortikospinālo traktu asimetrijas normatīvā procentile	183,000	0,823
Kortikospinālā trakta asimetrijas novirze no 50. normatīvās procentiles	190,000	0,968
Kreisās puses augšējā garā saiķļa lokveida saiķļa FA	199,500	0,853
Kreisās puses augšējā garā saiķļa lokveida saiķļa normatīvā procentile	156,500	0,356
Labās puses augšējā garā saiķļa lokveida saiķļa FA	206,500	0,710
Labās puses augšējā garā saiķļa lokveida saiķļa normatīvā procentile	142,500	0,197
Augšējā garā saiķļa lokveida saiķļa asimetrija	189,000	0,947
Augšējā garā saiķļa lokveida saiķļa asimetrijas normatīvā procentile	192,000	1,000
Augšējā garā saiķļa lokveida saiķļa asimetrijas novirze no 50. normatīvās procentiles	194,500	0,957
Kreisās puses apakšējā pieres-pakauša trakta FA	203,000	0,781
Kreisās puses apakšējā pieres-pakauša trakta normatīvā procentile	173,500	0,634
Labās puses apakšējā pieres-pakauša trakta FA	210,500	0,633
Labās puses apakšējā pieres-pakauša trakta normatīvā procentile	169,500	0,562
Apakšējā pieres-pakauša trakta asimetrija	217,000	0,516
Apakšējā pieres-pakauša trakta asimetrijas normatīvā procentile	205,500	0,727
Apakšējā pieres-pakauša trakta asimetrijas novirze no 50. procentiles	210,500	0,628
Kreisās puses <i>cingulum</i> FA	181,000	0,780
Kreisās puses <i>cingulum</i> normatīvā procentile	123,000	0,071
Labās puses <i>cingulum</i> FA	197,000	0,905
Labās puses <i>cingulum</i> normatīvā procentile	134,500	0,133
<i>Cingulum</i> asimetrija	213,000	0,586
<i>Cingulum</i> asimetrijas novirze no 50. procentiles	188,000	0,926
<i>Cingulum</i> asimetrijas normatīvā procentile	200,000	0,842

**Statistiski nozīmīga korelācija starp tilpuma rādītājiem un MoCA rezultātiem ar korelācijas koeficientiem un p vērtībām**

<b>Struktūra</b>	<b>Spīrmena rho un p vērtība</b>	<b>Korelācija ar MoCA</b>
Kreisās puses <i>putamen</i>	Spīrmena rho	0,310**
	p vērtība	0,005
Kreisās puses hipokamps	Spīrmena rho	0,473***
	p vērtība	< 0,001
Kreisās puses mandeļveida kodols	Spīrmena rho	0,532***
	p vērtība	< 0,001
Kreisās puses <i>accumbens</i> lokalizācija	Spīrmena rho	0,302**
	p vērtība	0,006
Labās puses hipokamps	Spīrmena rho	0,372***
	p vērtība	< 0,001
Labās puses mandeļveida kodols	Spīrmena rho	0,467***
	p vērtība	< 0,001
<i>Corpus callosum</i> vidusdaļas priekšējā daļa	Spīrmena rho	0,264*
	p vērtība	0,018
Kreisās puslodes garozas tilpums	Spīrmena rho	0,267*
	p vērtība	0,016
Labās puslodes garozas tilpums	Spīrmena rho	0,241*
	p vērtība	0,031
Kopējais garozas tilpums	Spīrmena rho	0,263*
	p vērtība	0,019
Subkortikālās pelēkās vielas tilpums	Spīrmena rho	0,262*
	p vērtība	0,019
Kopējais pelēkās vielas tilpums	Spīrmena rho	0,240*
	p vērtība	0,032

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

**Statistiski nozīmīga korelācija starp tilpuma rādītājiem un *MoCA* rezultātiem ar korelācijas koeficientiem un p vērtībām**

<b>Struktūra</b>	<b>Spīrmena rho un p vērtība</b>	<b>Korelācija ar <i>MoCA</i></b>
Kreisās puses entorinālās garozas biezums	Spīrmena rho	0,515***
	p vērtība	< 0,001
Kreisās puses fuziformās garozas biezums	Spīrmena rho	0,323**
	p vērtība	0,003
Kreisās puses paura daivas apakšējās daļas biezums	Spīrmena rho	0,326**
	p vērtība	0,003
Kreisās puses deniņu daivas apakšējās daļas biezums	Spīrmena rho	0,245*
	p vērtība	0,029
Kreisās puses deniņu daivas vidējās daļas garozas biezums	Spīrmena rho	0,328**
	p vērtība	0,003
Kreisās puses parahipokampālās daļas garozas biezums	Spīrmena rho	0,291**
	p vērtība	0,009
Kreisās puses <i>precuneus</i> garozas biezums	Spīrmena rho	0,235*
	p vērtība	0,036
Kreisās puses augšējās paura daivas garozas biezums	Spīrmena rho	0,222*
	p vērtība	0,048
Kreisās puses deniņu daivas augšējās daļas garozas biezums	Spīrmena rho	0,364***
	p vērtība	< 0,001
Kreisās puses supramarginālās garozas biezums	Spīrmena rho	0,348**
	p vērtība	0,002
Labās puses entorinālās garozas biezums	Spīrmena rho	0,345**
	p vērtība	0,002
Labās puslodes fuziformās garozas biezums	Spīrmena rho	0,252*
	p vērtība	0,024
Labās puses paura daivas apakšējās daļas biezums	Spīrmena rho	0,230*
	p vērtība	0,040
Labās puses deniņu daivas vidējās daļas garozas biezums	Spīrmena rho	0,240*
	p vērtība	0,032
Labās puses parahipokampālās daļas garozas biezums	Spīrmena rho	0,382***
	p vērtība	< 0,001
Labās puses <i>precuneus</i> garozas biezums	Spīrmena rho	0,310**
	p vērtība	0,005
Labās puses deniņu daivas augšējās daļas garozas biezums	Spīrmena rho	0,261*
	p vērtība	0,020

\* p < 0,05, \*\* p < 0,01, \*\*\* p < 0,001.