

房颤相关性卒中患者发生认知障碍的影响因素

孟心怡, 吴昊, 赵仁亮*

青岛大学附属医院, 山东 青岛

Email: *zhrenliang@163.com

收稿日期: 2020年12月16日; 录用日期: 2021年1月5日; 发布日期: 2021年1月21日

摘要

目的: 探讨房颤相关性卒中患者发生认知障碍的影响因素。方法: 收集2019年06月至2020年09月在青岛大学附属医院神经内科住院的急性脑梗死患者, 根据TOAST病因分型筛选出与房颤病因相关的心源性栓塞型患者, 在发病7天后应用蒙特利尔评估量表(Montreal cognitive assessment scale, MoCA)对入组患者进行认知功能评估, 分为有认知障碍组(MoCA < 26分)及无认知障碍组(MoCA ≥ 26分)。收集患者的人口统计学因素及血管危险因素, 并根据磁共振的影像学表现进行脑梗死部位统计。完成评估并资料完整的患者共126例, 均征得患者及家属知情同意。结果: 1) 对有无认知障碍2组进行统计学分析, 结果显示认知障碍与年龄、额叶和丘脑梗死有关, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。2) 对认知功能子项进行比较, 结果显示房颤相关性卒中患者的认知域损害主要为视空间和执行能力、命名、语言、延迟回忆及定向能力, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 年龄、额叶和丘脑梗死可能是房颤相关性卒中患者发生认知功能障碍的重要危险因素, 认知域损害主要为视空间和执行能力、命名、语言、延迟回忆及定向能力。

关键词

认知功能障碍, 脑卒中, 核磁共振, 心房颤动

Factors Influencing Cognitive Impairment in Patients with Atrial Fibrillation Associated Stroke

Xinyi Meng, Hao Wu, Renliang Zhao*

The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: *zhrenliang@163.com

Received: Dec. 16th, 2020; accepted: Jan. 5th, 2021; published: Jan. 21st, 2021

*通讯作者。

文章引用: 孟心怡, 吴昊, 赵仁亮. 房颤相关性卒中患者发生认知障碍的影响因素[J]. 临床医学进展, 2021, 11(1): 199-205. DOI: 10.12677/acm.2021.111029

Abstract

Objective: To investigate the influencing factors of cognitive impairment in patients with stroke associated with atrial fibrillation (AF). **Methods:** Patients with acute cerebral infarction who were hospitalized in the Department of Neurology, Affiliated Hospital of Qingdao University from June 2019 to September 2020 were collected. According to TOAST etiological classification, the patients with cardiogenic embolism related to the etiology of AF were selected. Seven days after the onset of stroke, the Montreal cognitive assessment scale (MoCA) was used to evaluate the cognitive function of the enrolled patients, and they were divided into a cognitive impairment group (MoCA < 26 points) and a cognitive impairment group (MoCA ≥ 26). The demographic factors and vascular risk factors of the patients were collected, and the cerebral infarction sites were counted according to the MRI imaging findings. A total of 126 patients completed the evaluation with complete data. **Results:** 1) The results showed that cognitive impairment was related to age, frontal lobe and thalamus infarction, with statistically significant differences ($P < 0.05$). 2) The cognitive function subitems were compared, and the results showed that the cognitive domain damage in patients with stroke associated with AF was mainly visual space and executive ability, naming, linguistic ability, delayed recall and orientation, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion:** Age, frontal lobe and thalamus infarction were important risk factors for cognitive dysfunction in patients with AF related stroke. The cognitive domain impairment in patients with AF related stroke is visual space and executive ability, naming, linguistic ability, delayed recall and orientation.

Keywords

Cognitive Impairment, Stroke, Magnetic Resonance Imaging, Atrial Fibrillation

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑卒中是一种常见的脑血管疾病，具有高发病率、高致残率及高死亡率的特点[1]。脑卒中不仅可以导致神经功能缺损症状，还可导致认知水平下降。卒中后认知障碍严重影响患者生存质量，给家庭及社会造成了巨大的经济负担。房颤是心源性栓塞的重要病因，近 1/3 的卒中发生与房颤有关[2]。房颤可能通过大脑低灌注、炎症、氧化应激、无症状性脑梗死等机制导致认知功能障碍[3]。本研究旨在探讨房颤相关性卒中患者发生认知障碍的影响因素，为早期发现和预防认知障碍提供理论依据。

2. 研究资料与方法

2.1. 研究对象

纳入标准：① 年龄位于 40~80 岁之间。② 发病 7 天以内的急性脑梗死患者，根据 TOAST 病因分型为心源性栓塞型，与房颤病因相关。③ 房颤根据美国心脏协会指南标准定义，并经胸超声心动图或经食道超声心动图、动态心电图监测为房颤[4]。

排除标准：① 排除大动脉粥样硬化型脑梗死；小动脉闭塞型脑梗死；其他明确病因型和不明原因型脑梗死。② 既往有明确脑出血或蛛网膜下腔出血史。③ 精神异常、焦虑或抑郁状态。④ 非血管性痴呆，

如阿尔茨海默病、路易体痴呆等；或伴有其他原因所致认知异常的疾病，例如甲状腺功能减退、先天性认知发育迟缓。⑤ 不能配合认知功能检查，存在 MRI 禁忌证。⑥ 一般情况较差，合并严重的脏器功能障碍者。

2.2. 资料收集及神经心理学检查

2.2.1. 一般临床资料收集

收集患者的基本资料(年龄、性别、BMI、受教育年限等)及血管危险因素(高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史、饮酒史)。常规血液学检查：胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、同型半胱氨酸(Hcy)、空腹血糖。高血压诊断参照《中国高血压防治指南2018年修订版》[5]。糖尿病诊断参考《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》[6]。高脂血症诊断参考《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》中的一项或多项，或入院前已明确诊断为高脂血症且正在服用降脂药[7]。符合条件的房颤相关性卒中患者入院后同时进行美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分[8]，评价患者的神经功能变化，其评分范围是0~42分，0分表述患者神经功能正常，而评分越高，表示神经功能缺损越严重。入院后还应对房颤患者进行CHA2DS2-VASc评分，细则如下[9]：C：充血性心衰为1分；H：高血压为1分；D：糖尿病为1分；S：卒中或TIA病史为2分；A2：年龄65~74岁为1分，≥75岁为2分；Va：血管疾病为1分；S：女性为1分。满分共9分。

2.2.2. 神经心理学评估及影像学检查方法

总体认知功能评价使用 MoCA 量表[10]，其中包括视空间与执行能力(5分)、命名(3分)、注意力(3分)、计算(3分)、语言(3分)、抽象(2分)、定向力(6分)、延迟回忆(5分) 8个认知领域，≥26分为正常，受教育年限 ≤12年，加1分，共计30分。使用美国 GE 公司 SignaHD 3.0T 强超导磁共振扫描仪进行颅脑 MRI 检查，并由2名经验丰富的影像科医生及神经内科医师共同阅片评定脑梗死部位。

2.3. 统计学分析

应用 SPSS25.0 软件进行统计学处理。定性资料以频数表示，组间比较采用 χ^2 检验；符合正态分布的定量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用独立样本 t 检验。不符合正态分布的定量资料以中位数(四分位间距)表示，组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis 或 Mann-Whitney 检验；总体认知功能及子项目进行 Spearman 相关性分析，组间比较采用方差分析， $P < 0.05$ 有统计学意义。

3. 研究结果

3.1. 研究对象的基线特征

研究期间共收集入组患者 126 例，其中男性 76 例，女性 50 例；年龄在 44~80 岁之间，平均 65.42 岁。认知功能正常 43 例(34.13%)，有认知功能损害 83 例(65.87%)。基底节梗死 56 例(44.44%)，丘脑梗死 31 例(24.60%)，额叶梗死 32 例(25.40%)，颞叶梗死 18 例(14.40%)，顶叶梗死 26 例(20.63%)，枕叶梗死 23 例(18.25%)，脑干梗死 36 例(28.57%)，小脑梗死 14 例(11.11%)。

3.2. 不同认知功能组临床资料的比较

126 例患者分为认知功能正常组及认知功能损害组。两组在年龄、额叶和丘脑梗死比较上有差异，差异有统计学意义($P < 0.05$)；在性别、受教育年限、吸烟、饮酒史、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、BMI、NIHSS 评分及血液学检查和其余部位梗死的比较上无统计学意义($P > 0.05$) (见表 1)；具体分析可

知：有认知障碍组的年龄平均值(67.12)明显高于无认知障碍组(62.16)。额叶($P = 0.011$)及丘脑($P = 0.015$)部位发生梗死在两组之间的差异有统计学意义，说明年龄、额叶和丘脑梗死可能是房颤相关性卒中患者认知功能障碍的重要危险因素。

将 $P < 0.05$ 作为自变量，有无认知障碍为因变量进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，额叶梗死是房颤相关性卒中患者发生认知障碍的独立危险因素(见表 2)。

Table 1. Comparison of clinical data in different cognitive function groups
表 1. 不同认知功能组临床资料的比较

	有认知障碍(n = 83)	无认知障碍(n = 43)	t 或 χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	67.12 \pm 10.38	62.16 \pm 11.06	2.485	0.014*
性别(男/女)	50/33	26/17	0.001	0.981
受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$)	6.51 \pm 3.44	6.12 \pm 3.92	0.575	0.567
吸烟史 n(%)	34 (40.96)	21 (48.84)	0.714	0.398
饮酒史 n(%)	34 (40.96)	20 (46.51)	0.356	0.551
高血压 n(%)	62 (74.70)	31 (72.09)	0.099	0.752
糖尿病 n(%)	18 (21.69)	12 (27.91)	0.604	0.437
高脂血症 n(%)	6 (7.32)	8 (18.60)	3.614	0.057
BMI [Kg/m ² , M(IQR)]	25.07 \pm 3.11	24.88 \pm 2.87	0.345	0.731
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	155.53 \pm 24.85	150.19 \pm 17.67	1.394	0.166
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	86.73 \pm 13.09	87.77 \pm 10.91	-0.443	0.658
Hcy (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	13.44 \pm 9.61	14.30 \pm 11.84	-0.441	0.66
空腹血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.08 \pm 2.58	6.72 \pm 3.16	-1.139	0.259
HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.26 \pm 0.58	1.26 \pm 0.42	-0.035	0.972
TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.62 \pm 1.79	2.30 \pm 1.47	1.077	0.284
TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.16 \pm 1.93	3.42 \pm 1.97	-0.708	0.48
LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.83 \pm 0.93	2.61 \pm 1.00	1.201	0.232
NIHSS[分, M(IQR)]	5.58 \pm 5.84	6.23 \pm 6.16	-0.585	0.56
CHA2DS2 VASc 评分 [分, M(IQR)]	4.0 (3.00~5.00)	3.0 (3.00~5.00)	1.423	0.133
梗死不同部位				
基底节 n(%)	38 (45.78)	18 (41.86)	0.177	0.674
丘脑 n(%)	26 (31.33)	5 (11.63)	5.924	0.015*
额叶 n(%)	27 (32.53)	5 (11.63)	6.532	0.011*
颞叶 n(%)	11 (13.25)	7 (16.67)	0.264	0.608
顶叶 n(%)	18 (21.69)	8 (18.60)	0.164	0.685
枕叶 n(%)	14 (16.87)	9 (20.93)	0.313	0.576
脑干 n(%)	21 (25.30)	15 (34.88)	1.274	0.259
小脑 n(%)	9 (10.84)	5 (11.63)	0.018	0.894

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 差异有统计学意义。

Table 2. Multivariate Logistic analysis of cognitive impairment
表 2. 认知功能障碍的多因素 Logistic 分析

	回归系数	标准误	<i>z</i> 值	OR 值	95%可信区间	<i>P</i> 值
年龄	0.035	0.019	1.855	1.035	0.998~1.074	0.064
额叶梗死	0.945	0.554	1.707	2.573	0.869~7.614	0.048*
丘脑梗死	1.016	0.551	1.844	2.761	0.938~8.129	0.065

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 差异有统计学意义。

3.3. 不同 CSVD 总体负担评分与认知功能子项比较

对 126 例患者进行认知功能子项的比较发现：有无认知障碍对于视空间和执行能力、命名、语言、延迟回忆及定向能力共 5 项有统计学意义($P < 0.05$)，对于注意力、计算力、抽象共 3 项无统计学意义($P > 0.05$) (见表 3)。说明房颤相关性卒中患者的认知域损害主要为视空间与执行能力、命名、语言、延迟回忆及定向能力，随着 CSVD 负担评分值越高，视空间与执行能力，命名、语言、延迟回忆及定向能力等认知功能障碍越重。

Table 3. Comparison of cognitive function subitems
表 3. 认知功能子项比较

	1.0 (n = 83)	2.0 (n = 43)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
视空间和执行能力	3.02 ± 1.01	4.14 ± 0.94	-6.007	0.000**
命名	2.18 ± 0.68	2.79 ± 0.56	-5.373	0.000**
注意力	2.75 ± 0.44	2.86 ± 0.35	-1.579	0.117
计算力	2.75 ± 0.46	2.65 ± 0.48	1.084	0.281
语言	2.11 ± 0.75	2.72 ± 0.45	-5.699	0.000**
抽象	2.07 ± 0.44	2.00 ± 0.22	1.241	0.217
延迟回忆	2.70 ± 0.98	4.19 ± 0.76	-9.360	0.000**
定向力	5.13 ± 0.84	5.81 ± 0.39	-6.205	0.000**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 差异有统计学意义。

4. 讨论

心源性栓塞型脑梗死是急性缺血性脑卒中的重要类型之一，房颤是心源性栓塞最常见的病因，房颤会导致血流动力学障碍，引起临床卒中的发生，进而导致认知功能下降[11]。在不伴有脑梗死的人群中，房颤也是发生认知功能下降的独立危险因素[12]。研究发现，房颤患者发生无症状性脑梗死(silent brain infarction, SBI)的概率是非房颤患者的 3 倍，多见于皮层下及脑深部区域，与房颤产生的微栓子有关，更易造成额叶功能受损[3] [13]，损害语言、情感及执行能力[14] [15] [16] [17]，除 SBI 外，较小的脑微梗塞也与认知障碍有关[17]，而房颤是此类脑微梗塞的独立危险因素[18]。因此，深入探讨房颤相关性卒中患者发生认知障碍的影响因素，对早期诊断及治疗认知障碍具有重要意义。

脑卒中患者发生认知障碍的原因与多种因素有关。例如，高龄、高血压、糖尿病、吸烟等血管危险因素[14]。Moore 等[19]研究表明，高龄为卒中后认知障碍的危险因素，65 岁以后，随年龄增加认知损害越重。BF Verhaaren [20]等研究发现高血压与腔隙性梗死的发生与进展密切相关。本研究结果显示，年龄

可能是房颤相关性卒中患者发生认知障碍的危险因素,与既往研究结果相符,但本研究结果未显示性别、高血压、糖尿病、高脂血症差异对认知障碍的统计学意义,可能与本研究样本量较小,所选人群局限有关,尚有待前瞻性大样本的研究资料证实。

不同脑梗死部位发生认知障碍的风险不同。既往研究发现,与后循环梗死相比较,前循环梗死认知功能下降更明显[21]。Kandiah 等[22]研究显示,额叶、基底节及丘脑发生脑梗死的患者比其他部位更易出现认知障碍。D'Aes 等[23]研究发现,脑干梗死也会导致不同程度的认知障碍,主要影响执行功能和注意力障碍。Leszczynski 等[24]认为丘脑是连接与记忆相关的海马区和与注意力相关的额-顶叶网络之间的枢纽,在学习记忆、执行功能,注意力方面具有重要意义。本研究结果显示,额叶及丘脑部位梗死与房颤相关性卒中患者认知障碍的发生相关,主要损害视空间与执行能力、命名、语言、延迟回忆及定向能力,这与既往研究结果一致。原因在于额叶及丘脑均为梗死关键部位,可以造成不同程度的认知功能障碍及其他神经功能缺损[25]。因此,根据脑卒中患者的 MRI 结果判断是否为关键部位梗死,可提前评估认知功能障碍发生的可能性,从而早期识别和管理认知障碍。

5. 结论

综上所述,本研究探讨了房颤相关性卒中患者认知障碍的影响因素,结果显示,年龄、额叶及丘脑梗死是房颤相关性卒中患者发生认知功能障碍的重要危险因素,认知域损害主要为视空间与执行能力,语言及延迟回忆能力。提示我们在临床上应注意评估卒中患者的认知功能,以便制定综合的防治措施,改善患者临床预后。但本研究也存在一些不足,样本量较少,随访时间较短,研究结论仍需要进一步的大样本前瞻性研究证实。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会急诊医学质控中心,中国医师协会急诊医师分会,世界中医药学会联合会急症专业委员会. 中国急性缺血性脑卒中急诊诊治专家共识[J]. 中国急救医学, 2018, 38(4): 281-287.
- [2] O'Brien, J., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., *et al.* (2003) Vascular Cognitive Impairment. *The Lancet Neurology*, **2**, 89-98. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00305-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00305-3)
- [3] Kalantarian, S., Stern, T.A., Mansour, M., *et al.* (2013) Cognitive Impairment Associated with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Annals of Internal Medicine*, **158**, 338-346. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007>
- [4] January, C.T., Wann, L.S., Calkins, H., *et al.* (2019) 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, **74**, 104-132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011>
- [5] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1): 6-49.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [7] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版) [J]. 中华健康管理学杂志, 2016, 16(10): 7-28.
- [8] Kasner, S.E., Chalela, J.A., Luciano, J.M., *et al.* (1999) Reliability and Validity of Estimating the NIH Stroke Scale Score from Medical Records. *Stroke*, **30**, 1534-1537. <https://doi.org/10.1161/01.STR.30.8.1534>
- [9] Ntaios, G., Lip, G.Y.H., Makaritsis, K., *et al.* (2013) CHADS2, CHA2DS2-VASc, and Long-Term Stroke Outcome in Patients without Atrial Fibrillation. *Neurology*, **80**, 1009-1017. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318287281b>
- [10] Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Valérie Bédirian, *et al.* (2010) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, **53**, 695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- [11] Kwok, C.S., Loke, Y.K., Hale, R., *et al.* (2011) Atrial Fibrillation and Incidence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurology*, **76**, 914-922. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820f2e38>

-
- [12] Horstmann, S., Rizos, T., Rauch, G., *et al.* (2014) Atrial Fibrillation and Prestroke Cognitive Impairment in Stroke. *Journal of Neurology*, **261**, 546-553. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7233-3>
- [13] Bangen, K.J., Nation, D.A., Delano-Wood, L., *et al.* (2015) Aggregate Effects of Vascular Risk Factors on Cerebrovascular Changes in Autopsy-Confirmed Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia*, **11**, 394-403. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.12.025>
- [14] Thacker, E.L., McKnight, B., Psaty, B.M., *et al.* (2013) Atrial Fibrillation and Cognitive Decline: A Longitudinal Cohort Study. *Neurology*, **81**, 119-125. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829a33d1>
- [15] Staals, J., Booth, T., Morris, Z., *et al.* (2015) Total MRI Load of Cerebral Small Vessel Disease and Cognitive Ability in Older People. *Neurobiology of Aging*, **36**, 2806-2811. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.024>
- [16] Gao, S.P., Deng, X.T., Ge, L.J., *et al.* (2011) Is Inflammation Linked to Thrombogenesis in Atrial Fibrillation? *International Journal of Cardiology*, **149**, 260-261. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.02.046>
- [17] van Veluw, S.J., Shih, A.Y., Smith, E.E., *et al.* (2017) Detection, Risk Factors, and Functional Consequences of Cerebral Microinfarcts. *The Lancet Neurology*, **16**, 730-740. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30196-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30196-5)
- [18] Staals, J., Makin, S.D., Doubal, F.N., *et al.* (2014) Stroke Subtype, Vascular Risk Factors, and Total MRI Brain Small-Vessel Disease Burden. *Neurology*, **83**, 1228-1234. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000837>
- [19] Moore, S.A., Hallsworth, K., Jakovljevic, D.G., *et al.* (2015) Effects of Community Exercise Therapy on Metabolic, Brain, Physical, and Cognitive Function Following Stroke: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, **29**, 623-635. <https://doi.org/10.1177/1545968314562116>
- [20] Verhaaren, B.F., Vernooij, M.W., De Boer, R., *et al.* (2013) High Blood Pressure and Cerebral White Matter Lesion Progression in the General Population. *Hypertension*, **61**, 1354-1359. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00430>
- [21] Sui, R. and Zhang, L. (2012) Cerebellar Dysfunction May Play an Important Role in Vascular Dementia. *Medical Hypotheses*, **78**, 162-165. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.10.017>
- [22] Wang, T., Wu, Y., Sun, Y., *et al.* (2017) A Prospective Study on the Association between Uric Acid and Cognitive Function among Middle-Aged and Older Chinese. *Journal of Alzheimer's Disease*, **58**, 79-86. <https://doi.org/10.3233/JAD-161243>
- [23] D'aes, T. and Mariën, P. (2015) Cognitive and Affective Disturbances Following Focal Brainstem Lesions: A Review and Report of Three Cases. *The Cerebellum*, **14**, 317-340. <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0626-8>
- [24] Leszczynski, M. and Staudigl, T. (2016) Memory-Guided Attention in the Anterior Thalamus. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **66**, 163-165. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.04.015>
- [25] Cuadrado-Godia, E., Dwivedi, P., Sharma, S., *et al.* (2018) Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Pathophysiology, Biomarkers, and Machine Learning Strategies. *Journal of Stroke*, **20**, 302-320. <https://doi.org/10.5853/jos.2017.02922>