

ФГБУ «РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
РАДИОЛОГИИ И ХИРУРГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ»

На правах рукописи



АРТЕМОВ МАКСИМ ВЛАДИМИРОВИЧ

ПРИМЕНЕНИЕ МАГНИТНОЙ РЕЗОНАНСНОЙ МОРФОМЕТРИИ
И ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В
ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Специальность: 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Станжевский А.А.

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

2016

Содержание

	стр.
Введение	4
ГЛАВА 1. Применение современных технологий лучевой визуализации в диагностике болезни Альцгеймера (обзор литературы)	
1.1. Краткие сведения о болезни Альцгеймера	11
1.2. Возможности клинической, лабораторной и инструментальной диагностики при болезни Альцгеймера	11
1.3. Возможности различных методов нейровизуализации в диагностике болезни Альцгеймера.....	15
1.4. Роль современных технологий магнитной резонансной томографии в диагностике болезни Альцгеймера	17
1.5. Применение позитронной эмиссионной томографии в комплексной диагностике деменций.....	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов	30
2.1.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера.....	33
2.1.2. Группа контроля.....	34
2.2. Характеристика методов исследования	35
2.2.1. Магнитная резонансная томография.....	35
2.2.2. Обработка полученных данных с помощью программного пакета FreeSurfer.....	36
2.2.3. Позитронная эмиссионная томография.....	42
2.2.3.1. Методика позитронной эмиссионной томографии.....	44
2.3. Общий статистический анализ.....	53

ГЛАВА 3. ПРИМЕНЕНИЕ МР-МОРФОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ УМЕРЕННОГО КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

3.1. Характеристика количественных показателей структур головного мозга при МР-морфометрии.....	54
3.2. Определение объема коры в различных структурах головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера с использованием программного пакета FreeSurfer.....	57
3.3. Сопоставление полученных морфометрических данных с результатами клинических исследований.....	68

ГЛАВА 4. ПРИМЕНЕНИЕ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ С 18F-ФДГ В ДИАГНОСТИКЕ УМЕРЕННОГО КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

4.1. Характеристика полуколичественных показателей структур головного мозга при использовании методики 3D-SSP.....	74
4.2. Сопоставление полученных величин z-счета с результатами клинических исследований.....	89

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....

Выводы.....	106
Практические рекомендации.....	108
Список сокращений.....	109
Список литературы.....	111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Деменция представляет собой одно из наиболее распространенных, тяжелых, социально значимых заболеваний, которое проявляется нарушением основных когнитивных функций (памяти, внимания, гнозиса, мышления, праксиса) по сравнению с исходным возрастным и образовательным уровнями [5, 7, 10, 24]. Она может быть обусловлена любым нейродегенеративным процессом. При этом наиболее распространенными нозологическими формами заболевания являются болезнь Альцгеймера (БА), сосудистая деменция, деменция с тельцами Леви и группа патологических состояний, которые относятся к лобно-височной дегенерации. Практически все виды деменции имеют сходную клиническую картину. При этом часто наблюдаются смешанные варианты заболевания [20, 87]. Однако, примерно в 40 % случаев тяжелые когнитивные нарушения обусловлены болезнью Альцгеймера [23]. Согласно прогнозу экспертов Alzheimer's Disease International, в 2010 год число случаев деменции в мире составляло 35,6 миллионов человек. Предполагается, что их число будет удваиваться каждые 20 лет, достигая к 2030 году 65,7 миллионов. Регистрируемое ежегодно во всем мире число новых случаев деменции приближается к 7,7 миллионов пациентов [33, 81]. В условиях меняющейся демографической ситуации с прогнозируемым старением населения во всем мире проблема БА приобретает особую актуальность и социально-экономическую значимость [3]. Среди регионов Западная Европа занимает первое место в мире по числу людей с деменцией (7,0 млн.), за ней следуют Восточная Азия (5,5 млн.), Южная Азия (4,5 млн.) и Северная Америка (4,4 млн.). В число девяти стран с наибольшим числом людей с деменцией в 2010 году (1 млн. или более) входит и Россия - 1,2 млн пациентов [109, 156]. Таким образом, очевидно, что проблема деменции имеет не только медицинское, но и важное социальное значение [3, 8, 17]. В развитых странах БА в перспективе рассматривается как одна из

основных проблем здравоохранения. Это объясняется неуклонно растущим числом людей, подверженных риску развития заболевания, а также длительностью течения болезни с полной инвалидизацией пациентов и огромными материальными затратами [17, 132]. Так, в Великобритании, на лечение и уход за больными с деменцией тратится до 23 млрд фунтов стерлингов, что в два раза больше, чем на лечение больных с онкологическими заболеваниями. К 2030 году расходы на таких пациентов в мире составят 1 трлн долларов, то есть примерно 1% общемирового ВВП. В развитых странах до 50% материального обеспечения на содержание пациентов с деменцией ложится на членов семьи. В России на пациентов с деменцией выделяется только 10% мест специализированных гериатрических отделений (20 тысяч мест), при том, что число больных достигает порядка 1,2 млн человек. Проблема старческого слабоумия волнует до 49 % опрошенных россиян. В США эта проблема стоит на первом месте [4, 88]. Поэтому во всем мире идет поиск новых решений повышения эффективности ранней диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики и лечения различных нейродистрофических процессов, обуславливающих развитие деменции [9, 14, 48].

В последнее время в клиническую практику активно внедряются новейшие методики нейровизуализации (магнитная резонансная томография, рентгеновская компьютерная томография, позитронная эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная томография и др.), которые позволяют получать новые данные о структурных изменениях и функциональном состоянии головного мозга при нейродегенеративных и дистрофических заболеваниях [16, 22, 28, 38, 57, 72, 153]. Однако, по-прежнему основные сложности возникают при ранней диагностике деменции, связанные со сходством или идентичностью структурных изменений в веществе головного мозга, развивающихся при различных нейродегенеративных заболеваниях [11, 26]. При этом установлено, что

неблагоприятные исходы проводимого лечения и ранняя инвалидизация пациентов с деменцией во многих случаях связаны со сложностью определения ее нозологической формы, дифференциальной диагностики различных типов заболевания, а также отсутствием данных об объективной оценке возможностей современных методик нейровизуализации [34, 115, 153]. В последнее время все больший интерес у исследователей вызывают магнитно-резонансная морфометрия и позитронная эмиссионная томография [16, 59, 83, 109, 141], позволяющие оценить, как анатомическую структуру вещества головного мозга, так и функциональные изменения, развивающиеся при прогрессировании нейродегенеративного процесса. Согласно данным некоторых исследователей [59, 132, 143], с помощью магнитной резонансной морфометрии можно получить новые данные о состоянии головного мозга у пациентов с различными дегенеративными заболеваниями, в том числе при болезни Альцгеймера [152]. Так, согласно одному исследованию, у пациентов с начальными стадиями БА с помощью магнитной резонансной морфометрии были обнаружены структурные нарушения в веществе головного мозга, которые не определялись при рутинной МР-томографии. Кроме того, использование этого метода оказалось эффективным для раннего выявления и мониторинга прогрессирования заболевания, а также в оценке ответа на проводимое лечение у пациентов с УКД и БА [146]. Однако, имеющиеся в зарубежной литературе сведения о характере и локализации атрофических изменений в коре и подкорковых структурах головного мозга, выявляемые методом магнитной резонансной морфометрии у пациентов с болезнью Альцгеймера, достаточно противоречивы [87, 119, 144]. В современной же отечественной литературе данные относительно комплексного применения магнитной резонансной морфометрии и позитронной эмиссионной томографии в диагностике болезни Альцгеймера фактически отсутствуют.

Целью настоящего исследования явилось повышение точности диагностики ранней стадии болезни Альцгеймера с использованием

технологий магнитно-резонансной и позитронной эмиссионной томографии.

В соответствии с поставленной целью исследования были решены следующие задачи:

1. Изучена лучевая семиотика данных позитронной эмиссионной томографии и магнитно-резонансной морфометрии, характерных для болезни Альцгеймера;

2. Оптимизирован протокол обработки магнитно-резонансных и позитронно-эмиссионных изображений при болезни Альцгеймера;

3. Определена диагностическая точность позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ и магнитно-резонансной морфометрии у пациентов с деменцией;

4. Изучена зависимость морфометрических и метаболических изменений структур головного мозга от тяжести клинических проявлений у пациентов с когнитивными нарушениями;

5. Разработан алгоритм использования методов лучевой визуализации при обследовании больных с целью выявления причины когнитивного дефицита.

Научная новизна

Впервые на достаточном клиническом материале проведен сравнительный анализ результатов магнитной резонансной морфометрии и позитронной эмиссионной томографии головного мозга больных с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера. На основании проведенного исследования установлены количественные пороговые показатели уровня метаболизма глюкозы и объема коры в различных отделах головного мозга при болезни Альцгеймера на ранних стадиях развития заболевания.

Осуществлена оптимизация методики обработки данных МР-морфометрии и позитронной эмиссионной томографии при когнитивном дефиците с целью повышения эффективности объективной количественной

оценки атрофических проявлений и изменений метаболизма глюкозы коры головного мозга.

Установлены варианты показателей МР-морфометрии в норме и при когнитивных нарушениях, позволяющие с высокой точностью количественно оценивать уменьшение объема коры головного мозга.

Впервые определены пороговые значения уровня метаболизма глюкозы в различных областях головного мозга при болезни Альцгеймера на ранних стадиях заболевания, а также установлена зависимость морфометрических и метаболических изменений от степени клинической выраженности когнитивных нарушений.

Впервые предложено использовать в качестве дифференциально-диагностического критерия между умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера по данным МР-морфометрии и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ уменьшение объема и метаболизма глюкозы медиальных отделов орбитофронтальной коры головного мозга.

Разработан алгоритм использования методов лучевой визуализации при обследовании больных с целью выявления причины когнитивного дефицита. Показано, что пациентам с когнитивными нарушениями в первую очередь необходимо проводить магнитно-резонансную морфометрию, а затем – выполнять позитронную эмиссионную томографию с ^{18}F -ФДГ.

Практическая значимость

Изучены возможности прогнозирования течения умеренного когнитивного дефицита и болезни Альцгеймера на основании данных позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ и МР-морфометрии, свидетельствующих о снижении метаболизма глюкозы и изменения объема коры головного мозга. Оптимизирован протокол анализа данных позитронной эмиссионной томографии и МР-морфометрии. Доказано, что наибольшей точности метода удастся достичь при нормализации полученных изображений к среднему значению метаболизма глюкозы в мосту. В ходе исследования

было обнаружено, что наиболее информативным дифференциально-диагностическим показателем при проведении МР-морфометрии является величина объема коры головного мозга в области орбитофронтальной коры. Определены показатели уменьшения объема коры головного мозга при умеренном когнитивном дефиците и при болезни Альцгеймера на стадии “мягкой деменции”.

Положения выносимые на защиту

1. Магнитно-резонансная морфометрия и позитронная эмиссионная томография с использованием оптимизированного протокола анализа изображений являются высокоинформативными методами оценки структурных и функциональных изменений коры головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера.
2. Комплексное применение магнитно-резонансной морфометрии и позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ позволяют с высокой точностью осуществлять дифференциальную диагностику когнитивного дефицита на стадии “мягкой” деменции.
3. Оптимизированный протокол анализа данных магнитно-резонансной морфометрии и позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ позволяет определять локализацию патологического процесса в сером веществе головного мозга при возникновении когнитивного дефицита, а также осуществлять в зонах интереса количественную оценку объема и метаболизма коры.
4. Выраженность атрофических изменений и гипометаболизма глюкозы в ассоциативной коре головного мозга у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера коррелируют с тяжестью клинической картины заболевания.

Реализация результатов исследования

Результаты диссертационного исследования используются в

практической работе отделений магнитной резонансной и позитронной эмиссионной томографии Российского научного центра радиологии и хирургических технологий.

Апробация работы

Основные результаты работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: Материалы конгресса с международным участием Российская эпилептология в современном мире (СПб НИПНИ им В.М. Бехтерева, 2010), Материалы научной конференции молодых ученых и специалистов (РНЦРХТ, 2011), Невском радиологическом форуме (2011, 2013), кафедре рентгенологии и радиологии Военно-медицинской академии (2014), Viena, ECR. ePOSTER. (2014).

Опубликованы 5 работ, из них 2 – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Объем и структура диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 26 отечественных и 134 зарубежных источников. Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу и 42 рисунка.

ГЛАВА 1. Применение современных технологий лучевой визуализации в диагностике болезни Альцгеймера (обзор литературы)

1.1. Краткие сведения о болезни Альцгеймера

Создателями современной концепции болезни Альцгеймера (БА) являются немецкие ученые Алоиз Альцгеймер (A. Alzheimer) и Эмиль Крепелин (E. Krepelin). А. Альцгеймер в 1906 г. впервые дал описание клинической картины данного заболевания и выделил при посмертном исследовании головного мозга сенильные бляшки и патологические структуры в виде нейрофибриллярных клубков [87].

Дебют БА обычно незаметен, в связи с этим практически невозможно точно сказать, когда началось заболевание. Имеются данные, что преклинический период заболевания может длиться от 7 до 20 лет, в среднем скрытая фаза заболевания продолжается от 3 до 6-7 лет [24]. Клиническая картина БА в первую очередь проявляется нарушениями памяти — вначале на события ближайшего прошлого; затем, по мере прогрессирования патологического процесса, амнезия распространяется на более отдалённые события. Постепенно к снижению памяти присоединяются нарушения когнитивных функций, таких как пространственная ориентировка и номинативная функция речи. На развёрнутых стадиях БА пациенты утрачивают самостоятельность [13]. Клиническая картина деменции может быть вариабельна, при этом тяжесть когнитивного дефицита зависит от множества факторов, в том числе от уровня образования и социального статуса пациента [35].

1.2. Возможности клинической, лабораторной и инструментальной диагностики при болезни Альцгеймера

Следует признать, что в подавляющем большинстве случаев при диагностике болезни Альцгеймера опираются на данные клинического обследования пациента. Однако при наблюдении за больными и планировании лечения важным фактором является не только своевременная диагностика

когнитивного дефицита, но и определение причины заболевания. Деменцию, прежде всего, необходимо дифференцировать от возрастных когнитивных нарушений. Считается, что при старении снижение когнитивных функций начинается после 50 лет, однако, характер и степень этого снижения очень широко варьируют [1, 21, 51, 70].

В последние годы все большее значение приобретает концепция умеренного когнитивного дефицита (УКД). Эти нарушения являются фактором риска для последующего возникновения деменции [10]. Частота возникновения болезни Альцгеймера у пациентов с УКД составляет до 10-15% в год, в то время как среднестатистическая заболеваемость БА среди пожилых определяется на уровне 1-2% в год. Умеренный когнитивный дефицит рассматривают как переходный этап между нормальным старением и клинически вероятным диагнозом болезни Альцгеймера, а именно его продромальной стадией [13, 28]. Тем не менее, проведенные исследования показали, что болезнь Альцгеймера развивается не у всех пациентов с УКД. Так, у части этих больных наблюдались другие нозологические формы деменции, а в некоторых случаях симптоматика оставалась стабильной на протяжении многих лет и не достигала уровня деменции [26].

Первые морфологические исследования, посвященные БА, начались с 1960-х гг. Считается, что М. Кидд (M. Kidd) был первым, кто в 1962–1963 гг. применил электронную микроскопию для исследования нейрофибрилярных клубочков и невритических бляшек [98]. В 1964 г. Р. Терри (R. Terry), используя тот же метод, установил, что ядро невритических бляшек состоит из амилоидного протеина. Позже было установлено, что характерной патоморфологической картиной болезни Альцгеймера является отложение патологического амилоидного белка (бета-амилоид-протеина) в веществе головного мозга и стенках сосудов в виде сенильных бляшек. В дальнейшем происходит гибель нейронов со значительным уменьшением их популяции, преимущественно в области гиппокампов, височно-теменных областях и

лобных долях [17, 42]. Морфологические изменения коррелируют с нейрохимическими нарушениями: уменьшением содержания ацетилхолина, снижением уровня фермента ацетилхолинтрансферазы и других нейротрансмиттеров. Установлено, что выраженность холинэргических нарушений находится в корреляционной зависимости с клинической картиной БА, а также степенью выраженности патоморфологических признаков, таких как гибель нейронов, числом синильных (амилоидных) бляшек и нейрофибрилярных клубков [105]. В ходе разработки ацетилхолинэргической гипотезы патогенеза болезни Альцгеймера было также установлено, что именно ферменты, участвующие в метаболизме ацетилхолина, в частности бутирилхолинэстераза, способствуют отложению амилоида в веществе головного мозга [91]. Таким образом, на фоне дефицита центральных холинэргических систем в веществе головного мозга у пациентов с БА откладывается амилоид - патологический белок, обладающий нейротоксическим действием [111, 128]. Существует также глутаматергическая гипотеза развития болезни Альцгеймера, которая объясняет снижение когнитивных функций у пациентов, страдающих данной формой деменции, повреждением нейронов, происходящее из-за чрезмерной активации рецепторов N-метил-D-аспартата в результате воздействия глутамата [142].

При изучении этиологии и патогенеза БА большое внимание уделяется генетическим аспектам. Так, в исследованиях проведенных на парах близнецов, разница в возрасте пациентов с дебютом болезни была значительно выше у дизиготных пар по сравнению с монозиготными. Эти данные свидетельствуют о влиянии генетических факторов на развитие заболевания [135, 158]. Впервые у пациентов с болезнью Альцгеймера мутации были найдены в гене, кодирующем белок — предшественник амилоида (APP-ген), расположенный на хромосоме 21. Следует отметить, что у больных с синдромом Дауна (трисомия по 21-й хромосоме) при аутопсии в ткани

головного мозга также выявляются патоморфологические изменения, сходные с болезнью Альцгеймера [40, 139]. В дальнейшем у пациентов с БА были обнаружены мутации в генах пресенилина 1, пресенилина 2, убиквилина 1 [43, 68, 145]. Таким образом, генетическая природа возникновения БА в настоящее время не подвергается сомнениям. При этом, риск возникновения заболевания у лиц, которые имеют родственников, страдающих БА, возрастает почти в 4 раза [44]. Однако, это утверждение касается лишь семейных случаев, природа же возникновения спорадических форм заболевания, которые встречаются намного чаще, в настоящее время остается неясной [123]. Наряду с генетической предрасположенностью изучается роль и других факторов, способствующих развитию болезни Альцгеймера. Так, в работе Kalaria R.N., 2012, выявлена корреляция между повышением артериального давления со снижением когнитивных функций. Fernanda G. De Felice, 2014, указывает на то, что сахарный диабет 2-ого типа увеличивает риск развития БА как минимум вдвое. Кроме того, в качестве предикторов возникновения БА выделяют избыточную массу тела, наличие черепно-мозговых травм в анамнезе, стрессовые ситуации, рождение от позднородящей матери, заболевания щитовидной железы, депрессивные расстройства и многие другие факторы [2, 11, 37, 61, 102, 120].

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что изменения вещества головного мозга сосудистого характера могут лежать в основе возникновения деменции первично-дегенеративного генеза. По данным аутопсии сосудистые изменения в головном мозге выявляются у 78% пожилых пациентов. Наличие у больных пожилого и старческого возраста цереброваскулярной недостаточности в дальнейшем приводит к появлению минимальных или умеренных клинических проявлений деменции альцгеймеровского типа, которая при других условиях не возникла [6, 69, 92, 100, 149]. Сочетание возрастных, сосудистых и альцгеймеровских изменений клинически реализуется в виде деменции по достижении определенного

порога, хотя этот порог остается гипотетическими индивидуальным. Возможно, что возникновение у пациентов когнитивного дефекта определяется превышением так называемого церебрального резерва [6].

1.3. Возможности различных методов нейровизуализации в диагностике болезни Альцгеймера

Использование различных методов нейровизуализации у пациентов с болезнью Альцгеймера в основном преследует две задачи. Во-первых, это определение локализации и степени выраженности атрофических изменений вещества головного мозга, то есть выявление признаков нейродегенеративного заболевания. Во-вторых, диагностика состояний и процессов в головном мозге, которые потенциально могут привести к развитию синдрома деменции, такие как, опухоль, гидроцефалия, сосудистая мальформация, гематома и др. [11, 19].

Использование технологий лучевой визуализации в диагностике заболеваний головного мозга, в том числе и деменции, началось в 70-х-80-х годах прошлого века.

Применение компьютерной томографии позволило установить наличие атрофических изменений коры головного мозга при болезни Альцгеймера, сопровождающихся прогрессирующим расширением желудочковой системы и субарахноидальных пространств [96, 129].

С развитием метода магнитной резонансной томографии дифференциальная диагностика деменций альцгеймеровского типа стала более точной. Разработаны дополнительные критерии характера распространенности атрофического процесса головного мозга при различных видах деменции [59, 144, 146]. Так, было показано, что атрофические изменения в подкорковых структурах головного мозга встречаются при болезни Альцгеймера в 30–80% случаев. Однако, несмотря на интенсивное изучение данного феномена за последние 20 лет, патогенез и клиническая

значимость этих изменений остаются не ясными [87]. По данным магнитной резонансной томографии у пациентов с болезнью Альцгеймера на начальном этапе заболевания отмечаются нейродегенеративные изменения в сером веществе. Затем, в более поздние сроки, происходит снижение плотности белого вещества, преимущественно в области мозолистого тела, что объясняется дегенерацией ассоциативных и комиссуральных волокон теменно-височных отделов коры головного мозга [127, 144]. При этом, у пациентов с болезнью Альцгеймера поражение белого вещества выявляется чаще, чем у здоровых пожилых людей, однако не является патогномичным признаком [15, 46, 108].

В ранних исследованиях у пациентов с болезнью Альцгеймера было отмечено наличие атрофии коры в области гиппокампов, которая во многих случаях носила асимметричный характер [36]. В дальнейшем результаты исследований, касающихся изучения асимметрии гиппокампов при БА, оказались крайне противоречивыми. В работе, Wolf H et al., 2001, обнаружил увеличение асимметрии гиппокампа в зависимости от выраженности когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера. В другой работе было показано, что асимметрия гиппокампов встречается и в норме, при этом правый гиппокамп, как правило, больше, чем левый [119]. Различия атрофии медиобазальных отделов височных долей при БА и УКД, найденные в исследовании Barnes J. et al., 2005, были статистически незначимы. Shi Y. et al., 2007, также выявил незначительные статистические различия атрофических изменений при БА и УКД. При этом в данных работах основное внимание уделялось не столько изучению объемных характеристик гиппокампов, сколько изменению их формы и вариантам строения. В дальнейших исследованиях, Shi F. et al., 2009, на достаточно большом клиническом материале не обнаружили достоверно значимых изменений объемов гиппокампов у пациентов с болезнью Альцгеймера и другими нейродегенеративными заболеваниями. Некоторые исследования показали

наличие атрофических изменений в других структурах височных долей при болезни Альцгеймера. Так, Thompson P. M. et al., 1998, обнаружил достаточную асимметрию латеральной щели у пациентов с БА при сравнении с группой пациентов без патологии. При исследовании Whitwell J. L. et al., 2005, отмечал значительную асимметрию миндалевидного тела у больных с БА.

Методика однофотонной эмиссионной томографии в первую очередь используется для оценки перфузии головного мозга [124]. Так, болезнь Альцгеймера характеризуется билатеральным обеднением кровотока, то есть снижением перфузии, преимущественно в височных и теменных областях. По мере прогрессирования заболевания дополнительно возникают нарушения перфузии в лобной коре - изменения идут от задних отделов головного мозга к передним [150]. В более поздних стадиях заболевания, при ОФЭКТ регистрируется диффузная кортикальная гипоперфузия [147]. Также, достаточно хорошо изучен вопрос дифференциальной диагностики деменций при ОФЭКТ. При деменции с тельцами Леви может дополнительно отмечаться гипоперфузия в затылочных областях, а при фронтотемпоральной деменции обращает на себя внимание лишь снижение перфузии в лобных и височных областях [56].

1.4. Роль современных технологий магнитной резонансной томографии в диагностике болезни Альцгеймера

В современной литературе имеются сведения о применении магнитно-резонансной морфометрии в диагностике болезни Альцгеймера [99]. Магнитная резонансная морфометрия с использованием специального программного обеспечения с последующим автоматизированным анализом степени атрофии коры головного мозга используется в клинической практике с появлением первых коммерчески доступных томографических установок.

Так, в зарубежной литературе встречаются исследования по изучению характера и степени выраженности атрофических изменений головного мозга

при деменции альцгеймеровского типа. В работе Frisoni G.V. et al., 2005, выполненной на ограниченном числе пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера, были выявлены атрофические изменения, характерные для обоих патологических состояний, которые локализовались в медиобазальных отделах височных долей с менее выраженным вовлечением теменных и лобных долей. В данном исследовании был сделан вывод, что прогрессирующая атрофия медиальных височных структур является значимым диагностическим маркером раннего выявления у пациентов болезни Альцгеймера.

Следует подчеркнуть, что в последние годы согласно данным некоторых исследователей с помощью магнитной резонансной морфометрии можно получить новые данные в нейроанатомии у пациентов с различными нейродегенеративными заболеваниями, в том числе при болезни Альцгеймера. Так, согласно Ewers M., 2011, у пациентов с начальными стадиями БА с помощью МР-морфометрии были обнаружены структурные нарушения в веществе головного мозга, которые не определялись при рутинном МР-исследовании. Кроме того, этот метод может быть полезен для раннего выявления и мониторинга прогрессирования заболевания, а также в оценке ответа на лечение у пациентов с болезнью Альцгеймера. Однако, имеющиеся в зарубежной литературе данные о характере и локализации атрофических изменений в коре и подкорковых структурах головного мозга, выявляемые методом МР-морфометрии у пациентов с БА достаточно противоречивы. Так, Kazunari I. et al., 2005, в своей работе показала значительную атрофию в медиальных височных структурах с вовлечением всей области энторинальной коры, гиппокампа, миндалевидного тела у пациентов с начальными проявлениями БА. В то же время Desikan R. S., 2006, отмечает симметричную незначительную потерю серого вещества в области медиальных височных структур, задней поясной извилины, предклинья и коры околосильвиевой борозды. В этом же исследовании было отмечено наличие слабо выраженных

атрофических изменений серого вещества в лобных долях. В некоторых исследованиях, в том числе выполненных посмертно, у пациентов с болезнью Альцгеймера, при проведении МР-морфометрии наблюдалось снижение объема таламусов [114], а также изменение соотношения размеров таламуса и скорлупы в сторону его уменьшения [62]. Наряду с выше описанными нарушениями, Likeman M., 2005, обнаружил тенденцию к нарастанию атрофических изменений головного мозга от задних его отделов к передним. Атрофия серого вещества головного мозга при деменции описывается как диссеминированный процесс, без убедительного преобладания какого-либо из полушарий [132].

Специфическими проявлениями БА считаются выраженные атрофические изменения в височно-теменных отделах головного мозга, преимущественно в медиальных отделах височных долей. Большинство патогистологических изменений головного мозга при болезни Альцгеймера, по мнению ряда авторов [51, 103], коррелируют с данными магнитной резонансной томографии, в частности, с увеличением размеров боковых желудочков, особенно передних рогов, двусторонним уменьшением размеров гиппокампов, уменьшением в размерах миндалевидного тела, средней и нижней височной извилин, а также фузиформных извилин.

В последнее время в ранней диагностике болезни Альцгеймера всё большую роль отводят технологиям функциональной магнитно-резонансной томографии (МР-трактография, МР-спектроскопия и др).

Магнитно-резонансная трактография позволяет оценивать функциональное состояние корково-подкорковых связей отделов головного мозга, причем не только визуально, но и количественно, при вычислении коэффициента фракционной анизотропии (КФА) [49, 159]. Недавние исследования пациентов с болезнью Альцгеймера показали, что выраженное снижение когнитивных функций сопровождается дополнительной дегенерацией белого вещества головного мозга [52, 136]. Тем не менее,

изменения в организации проводящих путей при прогрессировании когнитивного дефицита остаются неизвестными. Однако, пациенты с БА имеют значительное уменьшение объема белого вещества в задней части поясной извилины и височных долях. Кроме того, более значимые изменения были выявлены в поясной извилине слева [54]. В работе Mojtaba Zarei., 2010, была выявлена атрофия таламической области, которую можно отнести к дегенеративным изменениям в гиппокампо-таламической сети. Важно то, что у пациентов при начальной стадии БА снижается длина трактов с последующим снижением проводящей эффективности по сравнению с контрольной группой [107]. Кроме того, установлено, что дегенеративные изменения проводящих путей белого вещества были расположенные преимущественно в области предклинья, поясной коре и дорсолатеральной префронтальной коре. В частности, у пациентов с БА было установлено снижение эффективности проводящих путей в лобных областях [54]. При БА преимущественно поражаются зрительная лучистость и волокна, соединяющие височную и затылочную кору. При сосудистой деменции отмечается снижение КФА проводящих путей лобных долей, внутренней капсулы, мозолистого тела и таламуса [12]. Таким образом, нарушения в проводящих путях могут способствовать функциональным отклонениям при БА [99].

Дополнительной методикой в диагностике деменции в настоящее время используется магнитно-резонансная спектроскопия (МРС). Эта методика позволяет неинвазивным путем оценивать уровень метаболитов в различных отделах головного мозга [23, 95, 121]. Чаще всего оценивается метаболизм N-ацетиласпартат (NNA), который отражает состояние нейронального пула. Его уровень повышается при повреждениях или смерти нейронов [95]. По уровню концентрации миоинозитола оценивается степень глиоза, мембранная дисфункция; по повышению уровня холина - клеточную пролиферацию, а также потерю миелина. Причем, эти изменения крайне чувствительны и

динамичны, и, что немаловажно, коррелируют с клинической картиной деменций, то есть могут использоваться для оценки эффективности проводимого лечения [79, 94]. У пациентов с болезнью Альцгеймера регистрируется уменьшение уровня NNA в теменной и височной долях, снижения уровня холина и соотношения NNA/креатин в гиппокампах [142]. В целом нарушения указанных метаболитов при БА более выражено в сером веществе, в отличие от сосудистых деменций, где изменения преобладают в белом веществе [95, 140].

Малоизученной методикой является функциональная магнитно-резонансная томография, при которой оценивается количество кислорода в крови, которое вызывает изменения МР-сигнала. Сущность метода основывается на предположении, что при увеличении функциональной активности нейронов происходит увеличение потребления ими кислорода, что в свою очередь вызывает изменение МР-сигнала [41]. При использовании определенного стимула (двигательного, слухового, зрительного), можно определять участки головного мозга, ответственные за реализацию конкретного импульса. В процессе возрастного старения, снижается функциональная и активность головного мозга, но это снижение не является равномерным. Однако, при начальных стадиях болезни Альцгеймера данные функциональные нарушения более выражены по сравнению с возрастной нормой [66]. Также, при БА регистрируется снижение активности в теменной и затылочной областях, ухудшение функциональных связей между передними и задними отделами головного мозга [80]. При сосудистой деменции отмечается снижение активности в левой теменной доле, правом хвостатом ядре, левой и правой средних лобных извилинах [53]. В группе сравнения пациентов с болезнью Альцгеймера и фронтотемпоральной деменцией с проведением теста на «рабочую память» у последних отмечалось снижение активности в лобных и теменных долях, а также в поясных извилинах [63]. Тем не менее признано, что несмотря на высокую точность количественного

анализа в определении функциональной активности структур головного мозга, широкого применения в клинической практике данный метод не нашел, вследствие технической сложности проведения процедуры и трудоемкости математической обработки полученных данных [66].

1.5. Применение позитронной эмиссионной томографии в комплексной диагностике деменций

В 1979 г. Phelps М.Е. предложил измерять уровень потребления глюкозы у людей с помощью ^{18}F -ФДГ. В ранних работах, посвященных изучению регионального потребления глюкозы, было выявлено, что значения метаболизма могут колебаться от 3,6-5,2 мг глюкозы/мин/100 г в белом веществе до 5,8-10,3 мг глюкозы/мин/100 г в структурах серого вещества. В среднем общий метаболизм головного мозга составляет примерно 5,5 мг глюкозы/мин/100 г. [122]. При этом, абсолютные значения регионального метаболизма глюкозы в большинстве структур головного мозга остаются стабильными во всех возрастных группах [113].

Существуют два варианта статистического дизайна исследования регионального метаболизма глюкозы с использованием межсубъектного усреднения путем пространственной нормализации данных. Первый вариант используется для определения специфических изменений метаболизма глюкозы у пациентов с различными заболеваниями головного мозга. Для этого осуществляют деление объектов исследования на группы ($k(i)$), получение изображений (Y) каждого пациента (i) и определяют, есть ли достоверные различия регионального метаболизма глюкозы между группами:

$Y_i = \mu + \delta k + \varepsilon$, $H_0: \delta=0$, где μ – общая средняя, δ – разность средних, ε – остаточный член (разность между заданной функцией и функцией ее аппроксимирующей), H_0 – нулевая гипотеза.

Второй вариант применяют для оценки различий метаболизма глюкозы в зависимости от возраста. Для этого обследуют пациентов различных возрастов ($x(i)$), получают изображения (Y) каждого пациента (i) и

определяют, имеется ли достоверная зависимость между возрастом и региональным метаболизмом глюкозы:

$Y_i = \mu + \delta x + \varepsilon$, $H_0: \delta=0$, где μ – общая средняя, δ – разность средних, ε – остаточный член, H_0 – нулевая гипотеза [83].

В доступных нам литературных источниках нет информации о том, какой вариант способа стандартизации изображений (нормализация с использованием стандартных структурных или функциональных данных) является оптимальным для обработки результатов ПЭТ исследований у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.

Количественный анализ изображений базируется на биологически обоснованных математических моделях, которые показывают повышение радиоактивности в т.н. компартментах (камерах). Последние могут отражать как физиологические границы раздела (сосудистое пространство, гематоэнцефалический барьер и цитоплазматическая мембрана нейрона и др.), так и биохимические процессы (анаболизм и катаболизм энзимов, транспортные молекулы, белки рецепторов). Эти модели обязательно должны представлять упрощенные, реально существующие биологические системы или процессы [122].

Впервые при болезни Альцгеймера в качестве оценки изображений ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в 1995 году S. Minoshima et al., предложили методику проецирования функциональной активности коры на поверхность головного мозга в виде трехмерного объемного изображения (3D-SSP) [112]. Метод формирует комплексный подход и объективные количественные показатели для отдельных пациентов по сравнению с возрастной нормой, в виде расчета Z-счета при картировании, который отображается в 3D-SSP таблицах после визуального просмотра [86].

Региональные анатомические различия между индивидуальным и стандартным шаблоном были сведены к минимуму путем автоматизированной нелинейной деформации. Пик корковой активности в головном мозге

подвергается трехмерному поиску с заданным вектором для каждого стереотаксического пикселя поверхности после анатомической стандартизации. Эта процедура была предложена как пиксель за пикселем, охватывающей всю кору головного мозга. Значения множества пикселей изображения были нормированы на весь головной мозг, таламус, мост, мозжечок и значение сенсомоторной коры в программе NEUROSTAT [57]. Система разработана для автоматической обработки изображений, которая может быть использована для ранней диагностики болезни Альцгеймера. По полученным данным её диагностическая точность считается сравнимой с экспертным заключением обычных 18ФДГ-ПЭТ изображений [57, 112]. Такие методы обработки изображений, как 3D-SSP, являются более чувствительным и специфичным в диагностике болезни Альцгеймера. Новый метод обработки изображений может быть применен к обнаружению у пациентов болезни Альцгеймера при первичном обследовании, не требующим больших временных затрат на создание баз данных 18ФДГ-ПЭТ изображений при конкретной нозологии [118].

Метаболические нарушения могут предшествовать структурным изменениям головного мозга и могут быть визуализированы с помощью радиофармпрепарата [18F] фтордезоксиглюкозы (ФДГ). При позитронной эмиссионной томографии болезнь Альцгеймера характеризуется изолированным снижением метаболизма 18F-ФДГ преимущественно в неокортикальных ассоциативных областях височных и теменных долей [21].. Снижение метаболизма глюкозы является не только очевидным на протяжении развития болезни, но демонстрируется уже на доклинической стадии (например, легкие когнитивные нарушения). При болезни Альцгеймера определяется гипометаболизм глюкозы в теменной и, прежде всего, задней части поясной извилины [33]. Емелин А.Ю. и соавт, 2010, отмечает, что при болезни Альцгеймера наблюдается прогрессирующее снижение метаболизма лобной, теменной и височной коры при менее выраженной отрицательной

динамике в других структурах. Пациенты с БА демонстрируют глобальное снижение уровня поглощения РФП, в среднем 40%, по сравнению со здоровыми субъектами [32]. Исследования показали, что у пациентов с БА метаболическая активность последовательно снижается в области предклинья и/или задней части поясной извилины и часто в боковых отделах теменных долей [39]. Снижение перфузии наблюдается и у практически здоровых лиц с высоким риском развития заболевания в связи с генетическими факторами [81]. Кроме того, перфузионные значения коррелируют с клинической картиной тяжести деменции [58]. В частности, так называемый "метаболический шаблон при БА" характеризуется гипометаболизмом в ассоциативных теменно-височных областях, задней части поясной извилины и предклинья [75], а также медиальных отделах височных долей, в основном энторинальной коры и гиппокампе [115]. Некоторые авторы подчеркивают, что зона поражения в дальнейшем распространяется на область орбитофронтальной коры. В то же время относительно сохранными остаются базальные ганглии, таламус, мозжечок и кора, отвечающая за первичные сенсорные и моторные функции [22, 39]. Таким образом, гипометаболизм глюкозы при БА связан со структурными и функциональными изменениями в головном мозге и является перспективным биомаркером, который потенциально может определить БА в доклинических стадиях и использоваться для оценки лечения [33].

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в последнее время чаще используется в дифференциальной диагностике различных дегенеративных заболеваний головного мозга [75]. Фронтотемпоральная деменция характеризуется снижением метаболизма ^{18}F -ФДГ в лобной, в передних и медиальных отделах коры височных долей и подкорковых областях, включая базальные ганглии (скорлупу и бледный шар), а также в области таламусов. Асимметрия гипометаболизма в полушариях (чаще слева) была распространена у больных с ФТД, что помогает дифференцировать её от болезни Альцгеймера или

других типов деменции [160].

Позитронная эмиссионная томография является быстро развивающимся методом. В течение последних лет были разработаны новые препараты, предназначенные для визуализации отложения в головном мозге бета-амилоида, ангиогенеза и опухолевых антигенов [22]. Кроме того, проведены клинические испытания с несколькими РФП, таких как натрий [(18) F] фтор, [(18) F] флуоротимидин, [(18) F] флуоромизонидазол, и (64) Си-меченных диацетил-бис (N (4)-метилтиосемисарбазон [151].

Для ранней диагностики болезни Альцгеймера на доклиническом этапе используют ПЭТ с различными лигандами амилоида. Отложение белка в амилоида является ранним проявлением в патогенезе БА и имеет решающее значение [78, 125], что позволяет повысить чувствительность и специфичность в диагностике и дифференциальной диагностике БА [105]. Так, у пациентов при БА отмечается высокий уровень накопления [11 С] РiВ в височных и лобно-теменных отделах полушарий головного мозга. Низкое накопление наблюдается в мосте и мозжечке, особенно в мозжечке, который в основном используется в качестве эталонной области для получения полуколичественных мер объема распределения или стандартизации коэффициентов поглощения [84, 125]. Накопление [11 С] РiВ в коре коррелирует с уровнем CSF1-42, предполагая, что выявление амилоида при ПЭТ может быть ранним маркером продромальной стадии БА [50]. Длительные исследования ПЭТ не показали существенных изменений в накоплении [11 С] РiВ при БА в течение долгого времени, это указывает, что отложение амилоида может достичь пика до постановки диагноза БА, а затем перейти в плато, в то время как когнитивные функции продолжают ухудшаться по мере прогрессирования заболевания [134]. Известно, что высокое накопление в коре [11 С] РiВ наблюдается у 30-50% здоровых пожилых людей [27]. Последние исследования с данным препаратом продемонстрировали высокие показатели амилоида в нескольких областях

коры у здоровых носителей ApoEε4 аллеля и здоровых субъектов с семейной историей БА по материнской линии, по сравнению с контрольной группой [116]. Эти исследования показывают, что увеличение отложение амилоида у здоровых пожилых людей может отражать предрасположенность к заболеваемости болезнью Альцгеймера.

Нейродегенерация при БА связана с нарушением нескольких систем нейромедиаторов, в том числе холинергической и серотонинергической иннервации коры головного мозга [39].

ПЭТ исследования с использованием аналогами ацетилхолина N - [11 C] -метилпиперидил-4-ацетат ([11 C] МР4А) и N - [11 C] метил пиперидин-4-пропионата ([11C] МР4Р), которые являются субстратами АХЭ наблюдают снижение корковой активности АХЭ у больных с БА, в основном, с вовлечением височных долей [130]. Данные препараты также используются для измерения ингибирования лекарственной АХЭ у пациентов с БА, предполагая высокую роль ПЭТ-диагностики холинергической системы по итогам лечения, коррекции дозы препарата и выявления вероятных респондентов [90].

Доказано, что нарушение ацетилхолинергической передачи играет существенную роль в развитии когнитивных нарушений у пациентов с БА [78]. Предполагают, что снижение содержания ацетилхолина при БА обусловлено дегенерацией нейронов базального ядра Мейнерта, проводящие пути от которого направляются ко многим областям коры головного мозга. Холинергические нейроны этого ядра, способны вырабатывать АХЭ, которая разрушает ацетилхолин [142]. Исследования с аналогом АХЭ 11С-метилпиперидин-4-ил-пропионатом (11С-РNP) выявляют уменьшение накопления этого РФП в неокортексе, гиппокампе и миндалевидном теле при БА с ранним началом. У пациентов с БА с поздним началом отмечается снижения захвата 11С-РNP в теменно-височной области и миндалевидном теле. При этом была выявлена значимая корреляция между активностью АХЭ в коре головного

мозга, измеренной с помощью 11C-PNP, и выраженностью когнитивных изменений, оцениваемой при помощи шкалы MMSE [85]. Кроме того, известно, что ингибиторы АХЭ, проникающие через ГЭБ, благоприятно влияют на клиническое состояние пациентов с БА [117]. 11C-PNP может использоваться также в дифференциальной диагностике БА и деменции при болезни Паркинсона [29]. Так, при БП, осложненной деменцией, отмечается более выраженное и распространенное снижение активности АХЭ (и, соответственно, накопления 11C-PNP) по сравнению с БА [76].

Серотонинергическая система играет важнейшую роль в депрессии, которая часто является клинической проблемой при БА [47]. Исследования с использованием ПЭТ [18 F] алтансерин с меткой серотонина (5-НТ) подтипов 2А (5-НТ2А) рецепторов, показали снижение на 40% плотности рецепторов у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой, в основном, с вовлечением в патологический процесс миндалин-гиппокампального комплекса, передней поясной, префронтальной, височной, теменной и сенсомоторной коры. Кроме того, у пациентов с БА в головном мозге отмечалось значительное снижение плотности рецепторов 5-НТ1А в гиппокампе, подтверждающие связь между потерей нейронов и низкой плотностью рецепторов в этой области головного мозга. Селективная уязвимость серотонинергической системы, которая тесно связана с поведенческими модуляциями, была продемонстрирована в исследовании с [11 С] MDL100907 при лобно-височной дегенерации, селективным агентом для 5-НТ2А рецепторов. Пациенты с лобно-височной деменцией показали значительное снижение плотности 5-НТ2А рецепторов в медиальной лобной, передних отделах лобных долей, поясной извилине и в среднем мозге, по сравнению с контрольной группой [73].

В настоящее время изученными биомаркерами при БА являются анализ спинномозговой жидкости на β -амилоида и тау-42, и визуализация отложения амилоида в головном мозге при ПЭТ [55]. Конкретные модели корковых

нарушений метаболизма глюкозы и увеличение CSF фосфо-тау (p-tau181) могут быть использованы для прогнозирования ранних когнитивных нарушений при переходе умеренных когнитивных расстройств к деменции. [31, 71]. Однако, многие работы с указанными РФП носят исследовательский характер и эти радиофармпрепараты не нашли широкого применения в клинической практике [117]. Результаты последних исследований указывают на возможность определения отклонения биомаркеров. Отклонения в количественных показателях при обследовании пациентов с БА связаны со сложностями в стандартизации обследования пациентов. При широком признании ПЭТ в диагностике нейродегенеративных заболеваний может значительно улучшить качество клинической диагностики и эффективность лечения [67].

Таким образом, учитывая относительно небольшое количество литературных публикаций по комплексному применению магнитной резонансной морфометрии и позитронной эмиссионной томографии с ¹⁸F-ФДГ в диагностике и дифференциальной диагностике умеренного когнитивного дефицита при болезни Альцгеймера, многие вопросы, связанные с мультимодальной лучевой семиотикой данных заболеваний, остаются малоизученными и требуют проведения более детальных исследований у данной категории пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

С 2012 по 2016 г.г. в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий проведено комплексное магнитно-резонансное и позитронно-эмиссионное обследование 165 больных с нарушениями когнитивных функций, умеренной деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера, и другими заболеваниями (опухоли головного мозга, сосудистые, демиелинизирующие заболевания и др.). Из них у 84 человек конкурирующие заболевания отсутствовали. Из них было 54 женщины и 30 мужчин, в возрасте от 63 до 86 лет. Средний возраст больных составил $76,09 \pm 6,61$ года. Анализ результатов обследования этой группы лег в основу нашего диссертационного исследования.

При распределении пациентов по полу и возрасту – 36% составили мужчины, 64% женщины (рисунок 1).

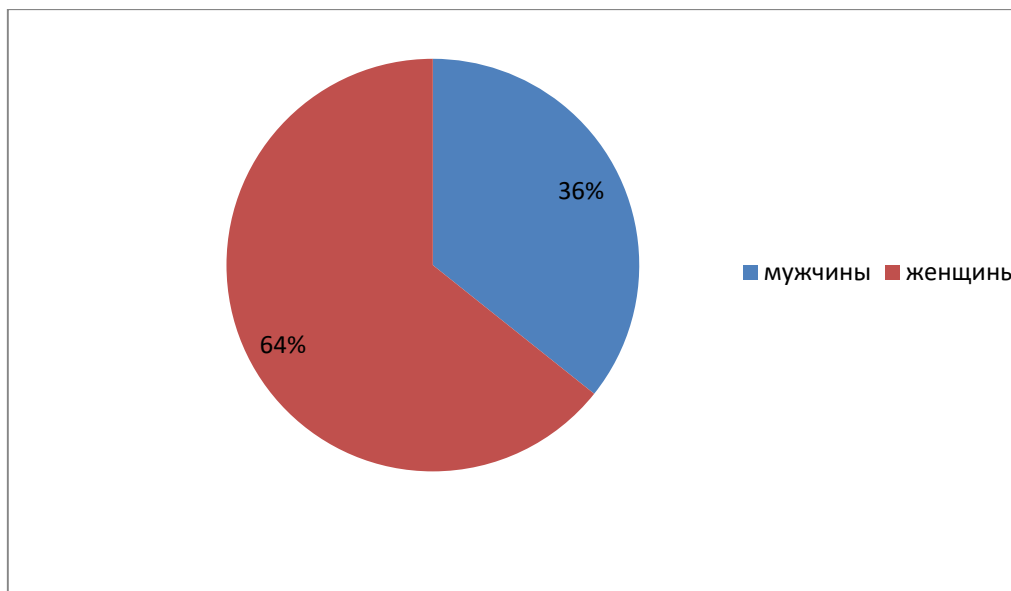


Рисунок 1. Распределение пациентов по полу.

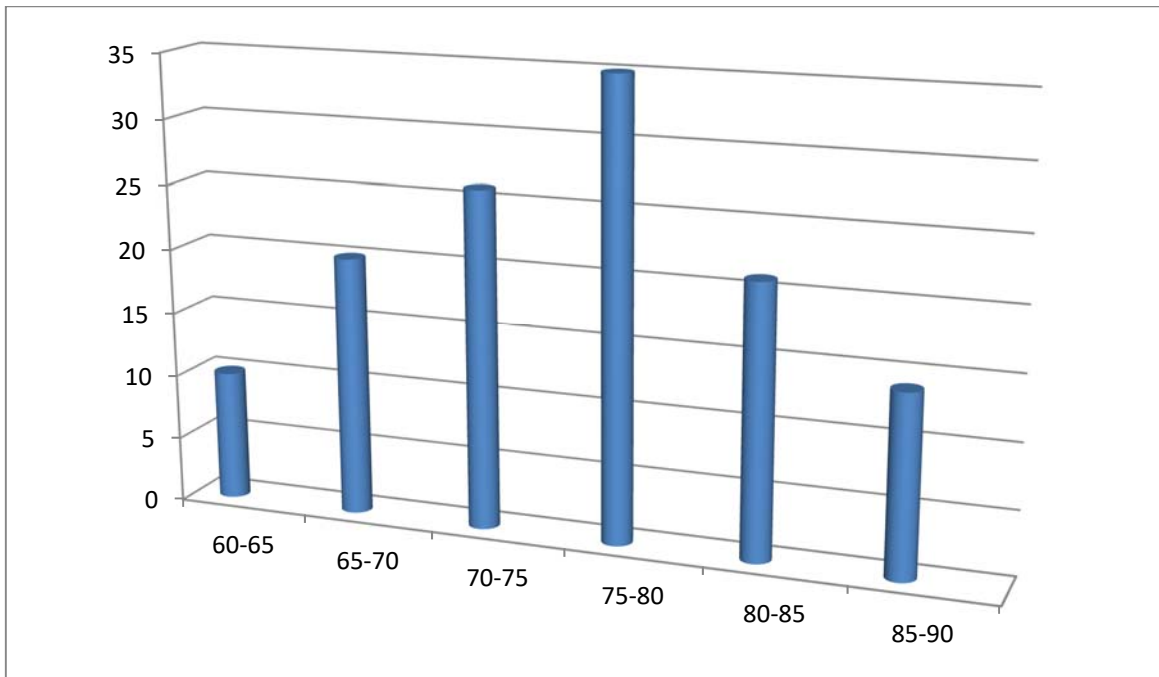


Рисунок 2. Распределение пациентов по возрасту

В исследуемой группе (рисунок 2) преобладали женщины, при этом основную группу составили пациенты в возрасте 70-75 и 75-80 лет.

Распределение пациентов по диагнозу представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по диагнозу

Диагноз	Количество пациентов	
	Абс.	%
Умеренный когнитивный дефицит	36	42
Болезнь Альцгеймера	48	58
Итого	84	100

Как правило, этих больных направляли для уточнения диагноза и проведения дифференциальной диагностики между умеренным когнитивным дефицитом и «мягкой» деменцией при болезни Альцгеймера из клиник

нервных болезней и психиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Санкт-Петербургского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева.

Диагноз умеренного когнитивного дефицита и деменции основывался на общепринятых клинических критериях. Для оценки выраженности когнитивных нарушений использовались стандартные шкалы и тесты (таблица 2), а также шкала оценки клинической тяжести деменции (CDR) (таблица 3).

Основные нейропсихологические шкалы и методики оценки когнитивных функций (таблица 2).

Таблица 2

Нейропсихологические шкалы и методики оценки когнитивных функций, используемые в работе

Нейропсихологические тесты	Баллы измерения (максимальный балл)
1. Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)	Баллы (30)
2. Методика “Батарея исследования лобной дисфункции”	Баллы(18)
3. Комплексная шкала оценки деменции Маттиса	Баллы(144)

Таблица 3

Шкала оценки клинической тяжести деменции (CDR)

Баллы	Симптомы
0	Нет нарушений
0.5	«Сомнительная» деменция
1	Легкая деменция
2	Умеренная деменция
3	Тяжелая деменция

2.1.1 Клиническая характеристика обследованных пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера

В основу исследования положены результаты обследования 84 пациентов, направленных для уточнения диагноза и проведения дифференциальной диагностики между умеренным когнитивным дефицитом и «мягкой» деменцией при болезни Альцгеймера

Наличие опухоли головного мозга, сосудистой мальформации, а также конкурирующих заболеваний (черепно-мозговой травмы, системные заболевания) являлось критерием исключения из исследования.

Данные о количестве обследованных пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера представлены (таблица 4).

Таблица 4

Распределение пациентов по диагнозу с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера

Нозологическая форма	Число пациентов		Средний возраст (\pm SD)	Длительность заболевания (годы) (\pm SD)	CDR (\pm SD)	MMSE (\pm SD)	ШДМ (\pm SD)	БЛД (\pm SD)
	Абс.	%						
УКД	36	42	77,1 \pm 5,8	3,4 \pm 1,3	0,5 \pm 0,2	25,3 \pm 1,1	120 \pm 10,5	14,1 \pm 1,9
БА	48	58	75,3 \pm 7,1	4,2 \pm 1,8	1,0 \pm 0,7	22,2 \pm 1,3	118 \pm 54,6	12,3 \pm 4,2
Итого	84	100	-	-	-	-	-	-

Примечания: УКД – умеренный когнитивный дефицит, БА – болезнь Альцгеймера, CDR – шкала клинической оценки деменции, ШДМ – шкала деменции Маттиса, БЛД – батарея лобной дисфункции.

В группу пациентов с умеренным когнитивным дефицитом вошли больные, у которых снижение когнитивных функций не достигало уровня деменции (CDR=0,5, MMSE>24, но <28баллов). Наличие опухоли головного мозга, а также конкурирующих заболеваний (черепно-мозговой травмы, эпилепсии, энцефалопатии, обусловленной системными заболеваниями или сахарным диабетом) являлось критерием исключения из обследуемой группы.

2.1.2 Группа контроля

В исследование были включены ретроспективные данные магнитно-резонансной томографии и позитронной эмиссионной томографии лиц без патологических изменений вещества и метаболизма головного мозга. Всего в группу контроля вошло 60 человек для МРТ и 100 – для ПЭТ. Средний возраст составил 75,1 \pm 6,0 лет. Контрольная группа полностью соответствовала по возрасту пациентам с когнитивными нарушениями. Это было необходимо для

корректной обработки полученных магнитно-резонансных и позитронно-эмиссионных изображений у пациентов с когнитивными нарушениями, вследствие изменений объема и метаболизма структур головного мозга, обусловленных процессом инволюции.

2.2 Характеристика методов исследования

Всем пациентам выполняли магнитную резонансную томографию.

Позитронную эмиссионную томографию с 2-[18F]-фтор-2-дезоксид-глюкозы (18F-ФДГ) выполнили 31 пациенту с умеренным когнитивным дефицитом и 41 пациенту с «мягкой» деменцией при болезни Альцгеймера.

2.2.1 Магнитная резонансная томография

Магнитную резонансную томографию головного мозга выполняли на установке Vantage Titan фирмы Toshiba с напряженностью магнитного поля 3,0 Т. Использовали стандартную поверхностную головную катушку. Стандартное исследование проводили в трех проекциях с получением T1, T2 взвешенных изображений (ВИ), импульсной последовательности “инверсия-восстановление” – FLAIR и импульсной последовательности 3D T1 (FE).

Для получения ориентировочных срезов головного мозга использовали программу Locator в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. В дальнейшем всем пациентам проводилось сканирование в одинаковых проекциях и при одних и тех же параметрах.

Первичное сканирование для последующего ориентирования занимало 18 сек (Locator) с полем обзора 28x28 см, матрицей 128x256, толщиной срезов 6 мм, межсрезное расстояние 1 мм, время сканирования - 18 сек. Ориентация аксиальных срезов проводилась параллельно валику и колену мозолистого тела с одинаковым уровнем наклона.

Для оценки структур головного мозга использовалось T2 взвешенное изображение в аксиальной плоскости с полем обзора 22x22 см, матрицей 352x480, толщиной срезов 5 мм, межсрезным промежутком 0,5 мм, время

повторения – 5000 мс, время эхо – 96 мс, угол отклонения – 90° , количество срезов – 25, количество повторений -1, время сканирования – 1 мин 45 сек.

Наилучшая визуализация изменений вещества головного мозга диффузного или очагового характера достигалась применением импульсной последовательности инверсия-восстановление – FLAIR, с полем обзора 22x22 см, матрицей 192x320, толщиной срезов 5 мм, межсрезovým промежутком 0,5 мм, время повторения – 10000 мс, время эхо – 120 мс, угол отклонения – 90° , количество срезов – 25, межсрезový промежуток – 0,5 мм, количество повторений -1, время сканирования – 3 мин 30 сек.

Для количественной оценки структур головного мозга необходимо применение 3D-T1(FE) последовательности с толщиной среза до 1,2 мм с последующей постпроцессинговой обработкой. В нашем исследовании была применена последовательность 3DT1 FEв аксиальной плоскости с полем обзора 24x24 см, матрицей 192x192, время повторения – 16 мс, время эхо – 5,5 мс, угол отклонения – 20° , количество срезов – 140, количество повторений -1, время сканирования – 3 мин 57 сек.

Общее время сканирования составило 9 мин30 сек.

Результаты магнитной резонансной томографии, выполненной лицам контрольной группы, сопоставлялись с МР-данными пациентов, имеющих когнитивные нарушения на базе использования программного обеспечения FreeSurfer. При этом осуществлялось сопоставление пациентов и лиц контрольной группы одной и той же возрастной группы.

2.2.2 Обработка полученных данных с помощью программного пакета FreeSurfer

Для оценки объема серого вещества головного мозга в группах использовали протокол T1–градиентного эха (FE) с тонкими срезами 1,2 мм³. Постпроцессинговая обработка осуществлялась на персональном компьютере (8-ми ядерный процессор – Intel Core i7, рабочая частота 3,5 ГГц, объем оперативной памяти 16 Гб) с использованием программного обеспечения

FreeSurfer (сайт: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Полученные файлы T1-импульсной последовательности градиентного эхо в формате DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) конвертировали в формат NIFTI FSL (Neuroimaging Informatics Technology Initiative Functional Software Library). Конвертация файлов производилась программным пакетом MRIConvert. Полученные файлы обрабатывались в операционной системе Linux CentOS 6.5 (Community Enterprise Operating System).

Программное обеспечение FreeSurfer представляет собой набор инструментов для анализа и визуализации структурных и функциональных изображений головного мозга, содержащая полностью автоматическую программу для обработки индивидуальных и групповых изображений.

Автоматический анализ данных был проведен с помощью программного обеспечения FreeSurfer и состоял из нескольких этапов. Сначала проводилась подготовительная обработка полученных магнитно-резонансных изображений каждого пациента. Затем производилось автоматическое приведение изображения к единому стандартизированному пространству по электронному стереотаксическому атласу, разработанному в Монреальском институте неврологии.

Пространственная нормализация изображений каждого пациента и лиц из группы контроля осуществляется путем создания стандартного образца (шаблона) с применением жесткой аффинной и нелинейной трансформации (деформации или искривления изображений для 3D-обработки) с использованием техники кластерного анализа. Аффинная трансформация проводится по 12 параметрам (3 смещения изображения, 3 перемещения в пространстве, 3 вращения по осям x , y , z и 3 изменения размера изображения). Этот процесс, на основании предшествующих вероятностных карт об относительном распределении типов тканей, разделил отделы головного мозга на серое вещество, белое вещество, спинномозговую жидкость, кости черепа, жировую ткань. Сглаживание изображений выполняется путем свертки с

изотропным Гауссовым ядром с использованием 20 мм полной ширины на половине высоты для увеличения отношения сигнал/шум, а отдельные участки были нормализованы пропорциональным масштабированием до среднего значения 5,0. Изменения в каждом вокселе оценивается в соответствии с генеральной линейной моделью. Размер воксела составляет 1x1x1 мм - после пространственной трансформации. На представленных рисунках показан схемы постпроцессинговой обработки первичных данных пациентов (рисунок 3).

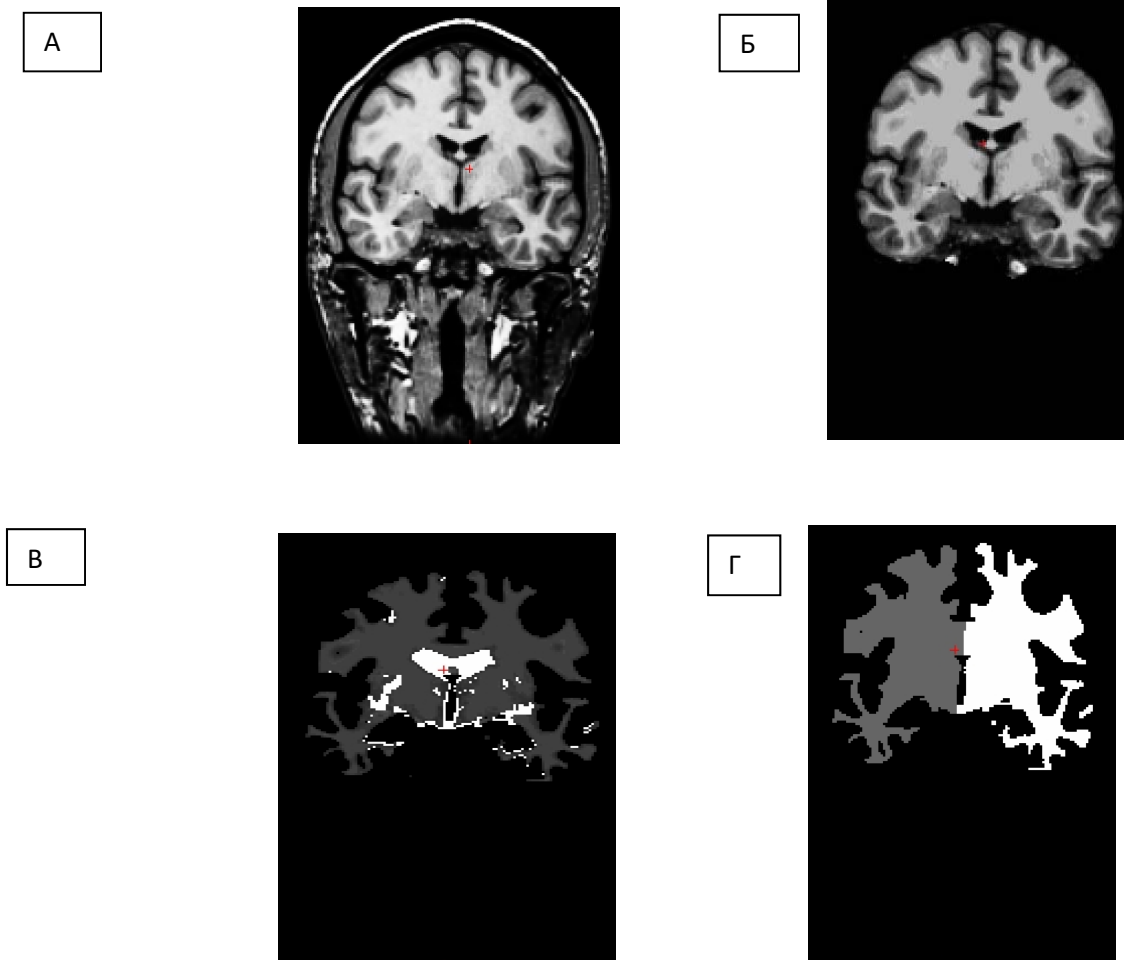


Рисунок 3. Поэтапная сегментации структур головного мозга. А – первоначальные данные, Б - процесс устранения артефактов и внемозговых структур, В – процесс устранения ликвора в бороздах головного мозга, Г- сегментация белого вещества головного мозга.

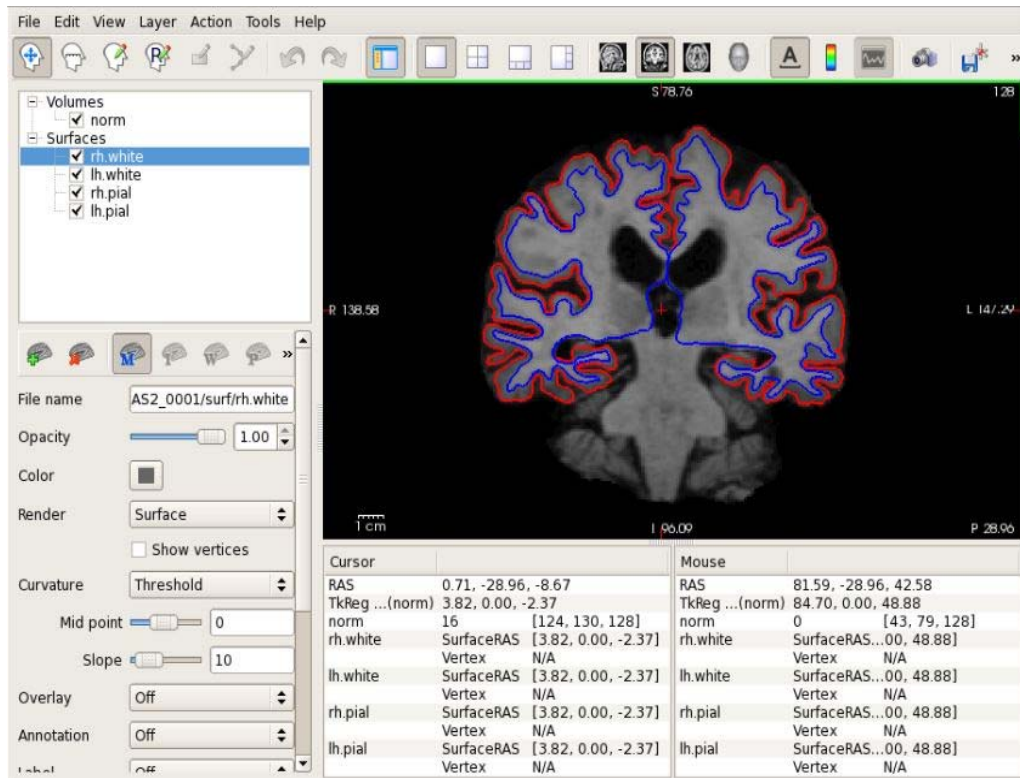


Рисунок 4. Иллюстрация автоматического сегментирования белого и серого вещества головного мозга.

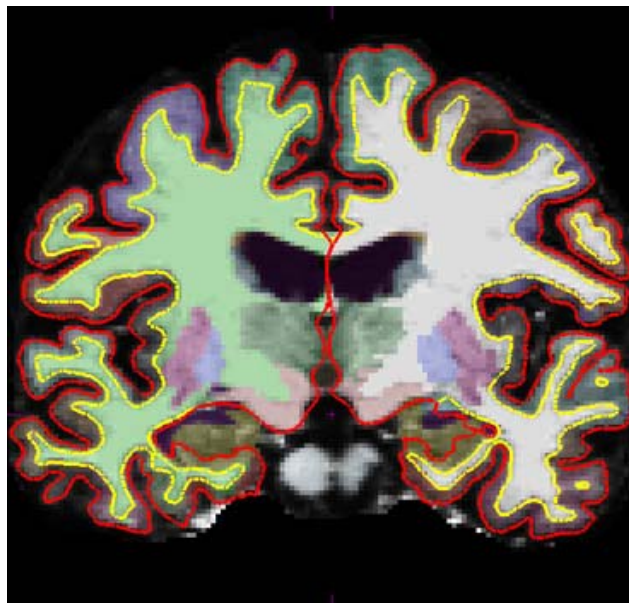


Рис 5. Реконструкция полученных изображений полушарий головного мозга после удаления артефактов от внемозговых структур и ликвора.

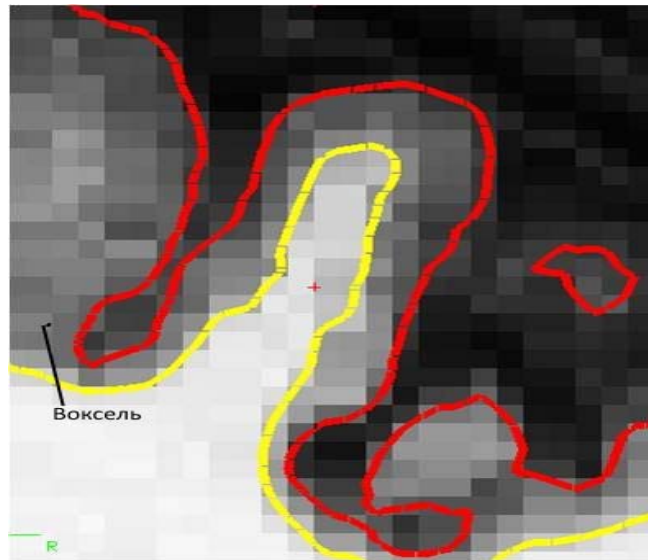
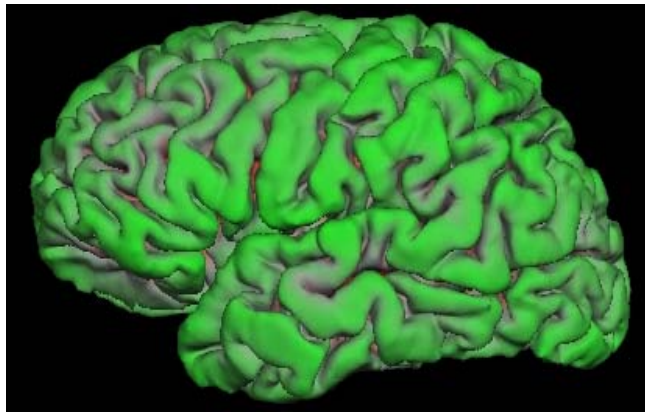
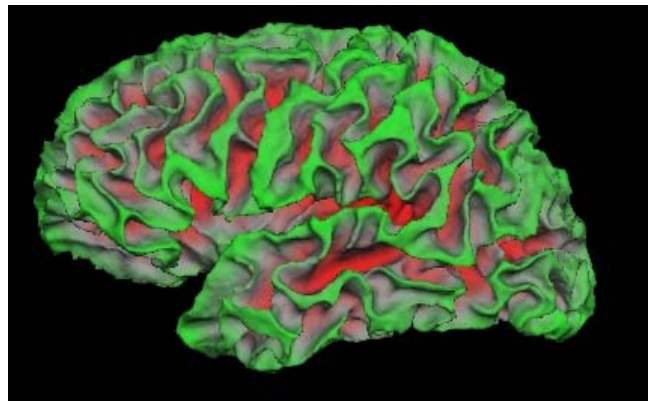


Рисунок 6. Повоксельная визуализация изображения вещества головного мозга.

А



Б



В

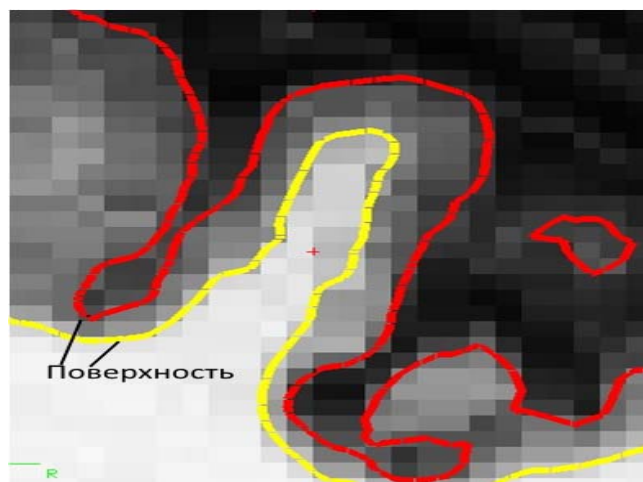


Рисунок 7. Реконструкция левого полушария в среде FreeSurfer без сглаживания (А), со сглаживанием (Б) и схематическое обозначение площади поверхности серого вещества (В).

2.2.3 Позитронная эмиссионная томография

Позитронная эмиссионная томография основана на использовании спонтанного излучения позитронов некоторыми атомами радионуклидов циклотронного производства. Позитрон аннигилирует с электроном с образованием двух гамма-квантов, имеющих одинаковую энергию 511 кэВ и разлетающихся под углом в 180° . Пары чувствительных кристаллов, собранных в кольца и работающих на совпадение, дают возможность регистрировать такое двухфотонное (позитронное) излучение. В ПЭТ реализован принцип «электронной коллимации», позволяющий выделять и записывать события, которые были зарегистрированы одновременно (в пределах 12 наносек.) двумя противоположно установленными детекторами. Отсутствие коллиматора обеспечивает ПЭ-томографам высокую чувствительность и скорость счета, что дает возможность корректно измерять быстротекущие биохимические процессы в томографическом режиме.

Радиодиагностическая аппаратура.

Позитронный эмиссионный томограф «Ecat Exact 47» фирмы "Siemens" (Германия) 1995 года производства, с программным комплексом ЕСАТ-7.2.1. Измерительное кольцо состоит из 144 детектор-блоков, собранных в 3 кольца. Детектор-блок собран из 64 кристаллов ВГО и 4 фотоумножителей. Всего в кольце 9216 кристаллов. Томограф дает возможность получать одновременно 47 срезов, ширина поля зрения - 162 мм, пространственное разрешение по оси поля зрения – 4,5 мм, диаметр приемного порта аппарата – 560 мм (для всего тела). Чувствительность – 180/700 тыс. имп/сек/микрокюри/см³ (указана «общая» скорость счета в 2D/3D-режимах). Энергетическое окно – 500 кэВ \pm 20%.

Позитронный эмиссионный томограф «Ecat Exact High Resolution plus» фирмы "Siemens" (Германия) 2001 года производства, с программным комплексом ЕСАТ-7.2.1. Измерительное кольцо состоит из 288 детектор-блоков, собранных в 4 кольца. Детектор-блок собран из 64 кристаллов ВГО и 4 фотоумножителей. Всего в измерительном кольце 18432 кристалла. Томограф дает возможность получать одновременно 63 среза, ширина поля зрения - 155 мм, пространственное разрешение по оси поля зрения – 4,0 мм, диаметр приемного порта аппарата – 560 мм (для всего тела). Чувствительность – 200/900 тыс. имп/сек/микрокюри/см³ (указана «общая» скорость счета в 2D/3D-режимах).

Совмещенная ПЭТ/КТ установка «Discovery 690» фирмы "GE HealthCare" (США) 2010 года производства с рабочими станциями "Advantage Workstation 4.5 и Advantage Workstation 4.6". Позитронный эмиссионный томограф установки состоит из 24 измерительных колец детекторов с возможностью одновременно получать 47 срезов с толщиной 3,27 мм. Диаметр кольца составляет 81 см, аксиальный размер поля зрения – 15,7 см. Детектор-блок собран из кристаллов лютеций-иттрий ортоселиката. Общее количество кристаллов составляет 13824, фотоумножителей – 1024, чувствительность системы - 7.0 имп/с/кБк. В КТ системе используются

детекторы Volara DAS. Размер поля зрения составляет 50 см, число срезов – 64, толщина среза – 0,625 мм, скорость вращения трубки в спиральном режиме – 0,35-0,47 с, длина топограммы -1700 мм, размер матрицы – 1024x1024.

Позитрон-излучающий радионуклид ^{18}F получали на отечественных медицинских циклотронах «МГЦ-20» и «СС-18», установленных в РНЦРХТ. Реакции его получения и физические характеристики описаны в таблице 5.

Таблица 5

Физические характеристики использованных УКЖ-радионуклидов и ядерно-физические реакции их получения

№ п/п	Радио-нуклид	$T^{1/2}$ (мин)	Энергия γ -квантов (кэВ)	Основные реакции получения
3.	^{18}F	109,7	511	$^{18}\text{O} (p,n) ^{18}\text{F}$

Для ПЭТ использовали РФП ^{18}F -фтордезоксиглюкоза[®].

Радионуклид фтор-18 получали на мишени, заполненной водой, обогащенной кислородом-18, со степенью обогащения – 95,7%. Мишенное вещество облучали пучком протонов с энергией 15-17 МэВ в течение 100-120 минут. Радиохимический синтез 2- ^{18}F -фтор-2-дезоксид-глюкозы (^{18}F -ФДГ) осуществляли по модернизированному [Корсаков М.В. соавт., 1992] двухстадийному методу, предложенному Namacher К. с соавт. (1986). ^{18}F -ФДГ синтезировали на автоматизированной установке производства фирмы «Nuclear Interface» (Германия). Объемная активность РФП в этом случае колебалась от 300 до 700 МБк/мл, время синтеза составляло 35 минут.

Препарат представляет собой 0,9% раствор хлорида натрия, содержащий фтор-18 в форме 2- ^{18}F -фтор-2-дезоксид-глюкозы. Основные параметры препарата:

внешний вид - прозрачная бесцветная жидкость;
 рН - 5,0-7,0;

состав:

натрия хлорида - 8,5-10,0 мг,
 воды для инъекций - до 1,0 мл,
 радионуклидная чистота - не менее 99%,
 радиохимическая чистота - не менее 95 %.

2.2.3.2 Методика позитронной эмиссионной томографии

Метаболизм глюкозы в норме.

Схема метаболизма головного мозга в нормальных условиях представлена на рисунке 8.

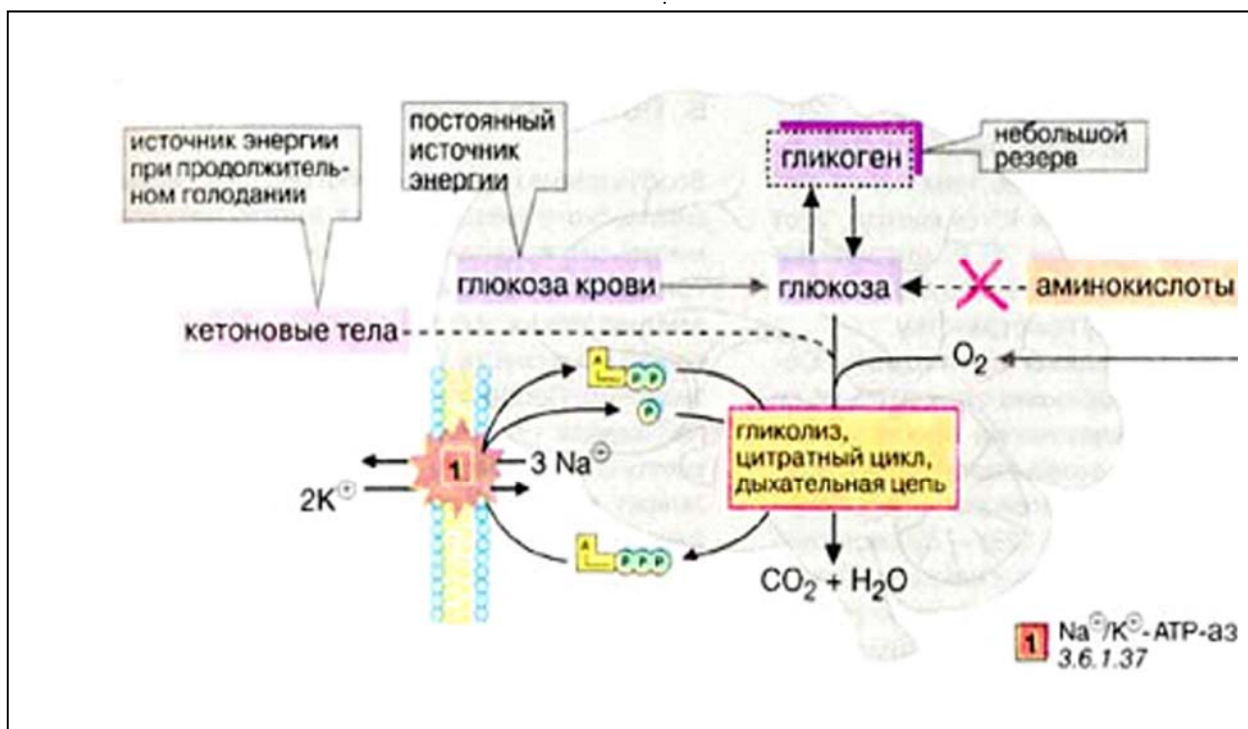


Рисунок 8. Схема метаболизма головного мозга в нормальных условиях.

Как уже было сказано выше, единственным энергетическим субстратом для нейронов головного мозга является глюкоза. Только при продолжительном голодании клетки начинают использовать дополнительный источник энергии — кетоновые тела. Запасы гликогена в клетках головного мозга незначительны. Жирные кислоты, которые в плазме крови транспортируются в виде комплекса с альбумином, не

достигают клеток головного мозга из-за гематоэнцефалического барьера. Аминокислоты также не могут служить источником энергии для синтеза АТФ, поскольку в нейронах отсутствует глюконеогенез. В клетках центральной нервной системы наиболее энергоемким процессом, потребляющим до 40% производимого АТФ, является функционирование транспортной Na^+/K^+ -АТФ-азы (Na^+/K^+ -«насоса») клеточных мембран. Активный транспорт ионов Na^+ и K^+ компенсирует постоянный поток ионов через ионные каналы. Кроме того, АТФ используется во многих биосинтетических реакциях.

Применение ^{18}F -ФДГ у пациентов с заболеваниями ЦНС основано на высоком поглощении глюкозы нейронами головного мозга и относительно низком накоплении РФП в белом веществе в норме. При наличии нейродегенеративных изменений, обусловленных гибелью нейронов или снижения их функции, в области поражения формируется участок гипометаболизма, который отчетливо отображается на фоне неизмененных отделов коры.

Процедура исследования на позитронном эмиссионном томографе (Ecat Exact HR+, Siemens) включала четыре этапа:

1 этап - укладка и разметка головы для последующего совмещения трансмиссионного и эмиссионного сканов. Укладка больного выполнялась с использованием лазерного оптического центриатора по средней линии и на 4 см ниже орбитомеатальной линии представленная на рисунке 9.

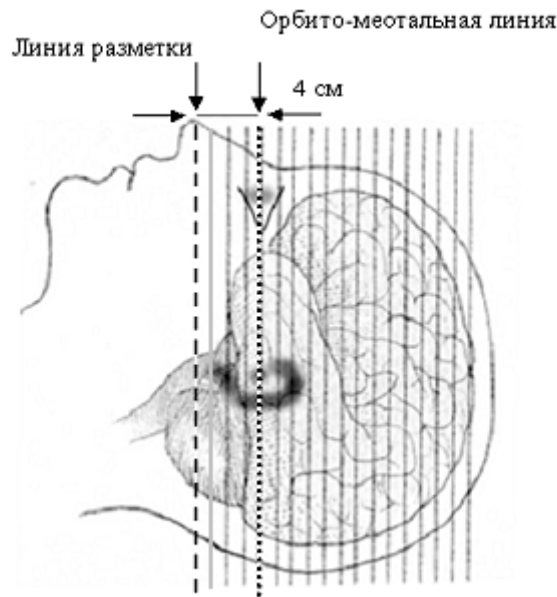


Рисунок 9. Разметка и укладка пациента

Голова больного фиксировалась с помощью капроновых ремней с застежками на «липучках» через поролоновые уплотнители.

2 этап - 10 мин трансмиссионное сканирование с калибровочными источниками ионизирующего излучения (^{68}Ge) для коррекции неравномерности поглощения излучения тканями (коррекции аттенуации); при этом лучевая нагрузка на все тело за 10 минут составляет 0,07 мЗв,

3 этап - введение РФП. За 30-40 минут до- и на 10-15 минут после введения ^{18}F -ФДГ проводилась свето- и звукоизоляция пациента для снижения влияния физиологической гиперфиксации на распределение РФП.

^{18}F -ФДГ вводилась внутривенно болюсом в объеме 0,5-1,0 мл за 35-40 минут до начала эмиссионного сканирования, согласно общепринятым рекомендациям (Скворцова Т.Ю. и соавт., 2001; Chung JK. et al., 2002). Доза ^{18}F -ФДГ составляла 150-200 МБк (100 МБк/м² поверхности тела). Такая доза обеспечивала оптимальную скорость счета (20-30 тыс. имп/сек), что позволяло получать статистически значимую информацию за время сканирования. Лучевая нагрузка на все тело для ^{18}F -ФДГ составляла 0,03 мЗв/МБк, и при

введении вышеуказанных доз - 4,5-6,0 мЗв. Критическим органом в данном случае является мочевого пузыря. Лучевая нагрузка на этот орган равна 0,11 мЗв/МБк, и при введении диагностических доз составляет 16,5-22,0 мЗв, поэтому через 10-15 минут после введения РФП всем больным давали 0,7 л минеральной воды для ускорения выведения радионуклида из мочевого пузыря.

4 этап - эмиссионное сканирование. Эмиссионное статическое сканирование продолжительностью 20 минут проводилось в «2D-режиме» с использованием матрицы 128x128 и увеличением изображения в 1,5 раза. Реконструкция томосцинтиграмм выполнялась с применением «Hanning»-фильтра и увеличением изображения в 2,5 раза.

Протокол исследования на ПЭТ/КТ системе (Discovery 690, GE HealthCare) включала пять этапов:

1 этап введение РФП (см. процедуру исследования на позитронном эмиссионном томографе).

2 этап - укладка пациента на стол томографа. Укладка больного выполнялась аналогично процедуре на позитронных эмиссионных томографах.

3 этап – получение топограммы в сагиттальной и корональной проекциях. Плоскость сканирования устанавливали параллельно орбитомеатальной линии. Далее выбирали зону сканирования, которая включала область от основания черепа до окончания костей свода черепа.

4 этап –КТ сканирование головного мозга. Использовали следующие параметры для проведения КТ: напряжение - 100 кВ; экспозиция - 110-120 мАс; толщина среза - 5 мм; шаг стола - 8 мм; питч - 1,6; алгоритм реконструкции - H 40s medium.

5 этап –ПЭТ исследование. После проведения КТ-исследования автоматически загружался протокол ПЭТ-сканирования той же области и в том же объеме, что и при компьютерной томографии. Реконструкцию

полученных ПЭТ-данных проводили с фильтром толщины максимума томографического слоя 2 мм, методом фильтра обратных проекций (FBP) с возможностью постпроцессорной реконструкции полученных данных. Общее время ПЭТ/КТ сканирования головного мозга составило 6 минут.

Интерпретация данных

Визуальный анализ изображений

Во всех случаях полученные изображения оценивали визуально. С целью устранения нарушения симметричности укладки больного в программе Reslicer производилось вращение первоначального изображения последовательно в трех проекциях, отвечающих следующим требованиям:

- междолевая щель на трансаксиальных срезах должна быть параллельна вертикальной оси экрана,
- базальные отделы височных долей на коронарных срезах параллельны горизонтальной оси экрана,
- полюса лобной и затылочной долей на срединном сагиттальном срезе параллельны горизонтальной оси экрана.

Сохранялось 15-28 трансаксиальных срезов толщиной 5 мм, вмещающих все изображение ГМ, так, чтобы первый срез представлял конвекситальные отделы коры ГМ, а последний – базальные, включая мозжечок (рис. 6). Такая стандартизация томосцинтиграмм позволяет без специальной доработки использовать стереотаксический анатомический атлас ГМ для верификации его анатомических структур и локализации области поражения [Talairach J., 1988]. Визуальный анализ изображений проводился с использованием цветовой шкалы, позволяющей определять интенсивность накопления РФП в веществе мозга. ПЭТ изображения сопоставлялись с результатами МРТ, как правило, путем простого визуального сопоставления. В тех случаях, когда это было необходимо, осуществляли совмещение МР- и ПЭТ изображений. Для этого использовался программный пакет Fusion,

установленный на рабочих станциях Advantage Windows 4.5 и Advantage Windows 4.6.

Полуколичественный анализ данных

Использовались две методики полуколичественного анализа, ПЭТ и ПЭТ/КТ данных.

Вначале в области интереса вычисляли стандартизированный показатель накопления ^{18}F -ФДГ – Standart Uptake Value (SUV).

$$\text{SUV} = \frac{\text{концентрация радиоактивности РФП в зоне интереса (Бк/г)}}{\text{введенная активность РФП (Бк) / масса тела (г)}}$$

Для вычисления SUV использовали аксиальные срезы. Расчет SUV производился программным комплексом рабочих станций автоматически в специализированной программе ROI с учетом показателей физического полураспада радионуклида. Диагностически значимыми показателями в нашем исследовании считалось максимальное значение SUV. Для анализа были выбраны области лобных, теменных, височных, затылочных доле обоих полушарий, а также базальные ганглии и оба полушария мозжечка. Кроме того, для нормализации показателей, были рассчитаны отношения ROI/Нem – где ROI – SUV в области интереса, Нem – средние значения этого показателя в супратенториальных отделах ипсилатерального полушария.

Вторая методика полуколичественного анализа результатов исследования включала обработку полученных ПЭТ и ПЭТ/КТ данных с помощью программного пакета Cortex ID, установленного на рабочих станциях ADW 4.5 и 4.6. Предварительно данные с позитронных эмиссионных томографов конвертировали из формата ECAT7 в формат DICOM с последующей их загрузкой на рабочие станции ADW4.5 и 4.6. Для этого использовали программу Vinci 3 (Max-Planck-Institute for Neurological Research, Германия).

Программный пакет Cortex ID позволяет провести автоматизированный структурно-функциональный анализ изображений головного мозга пациента с сопоставлением полученных данных со сканами контрольной группы той же возрастной категории. Это связано с тем, что возраст пациента имеет большое значение для интерпретации выявленных изменений, которые могут быть обусловлены как патологическим процессом, так и возрастной инволюцией (рисунок 10).

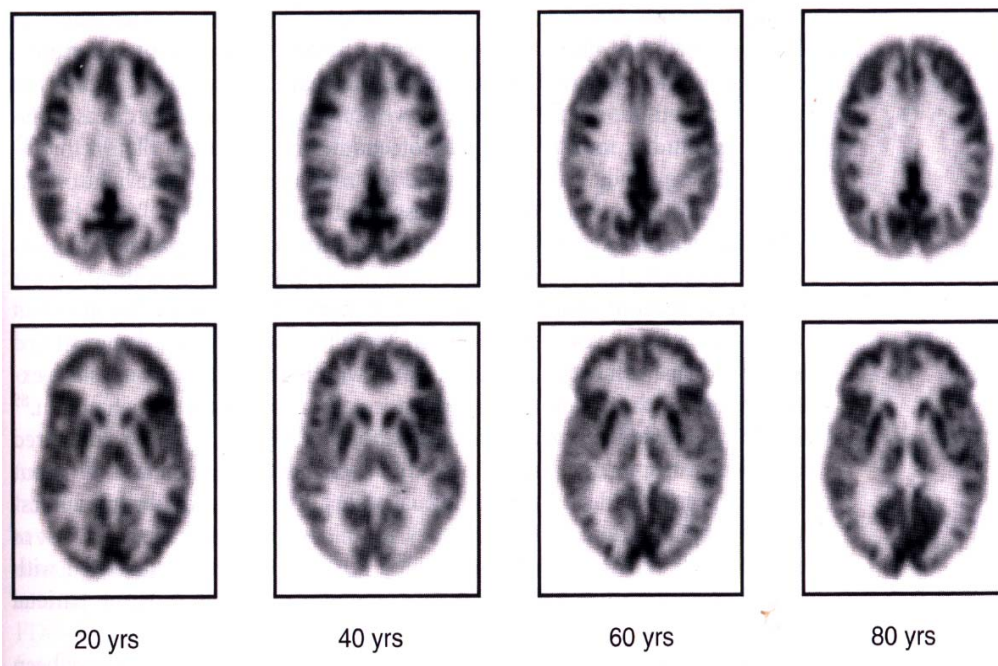


Рисунок 10. Возрастные изменения головного мозга в норме

Данный способ обработки изображений головного мозга был создан Minoshima в 1995 году на основе разработанной ранее в Мичиганском университете технологии стандартизации изображений и получил название 3DSSP (stereotacticsurfaceprojection – трехмерное стереотаксическое проецирование на поверхность). Его преимуществом является возможность нивелировать несоответствие между распределением РФП в радиальном направлении, которое остается после стандартизации на объемных изображениях. Эта технология базируется на представлении, что по существу кора головного мозга является двухмерным листом пластинчатой структуры,

изогнутым и свернутым в трехмерном пространстве. Следовательно, информация от радиального профиля является незначимой.

ПЭТ изображения преобразуются в стандартное анатомическое пространство, адаптированное к атласу Talairach и Tournoux (1988). Пространственная нормализация изображений каждого пациента и лиц из группы контроля осуществляется путем создания стандартного образа (шаблона) с использованием аффинной жесткой и нелинейной трансформации (деформации или искривления изображений для 3D-обработки). Жесткая аффинная трансформация применяется для выравнивания изображений путем стандартизации их размера и положения. Аффинная трансформация проводится по 12 параметрам (3 смещения изображения, 3 перемещения в пространстве, 3 вращения по осям x, y, z и 3 изменения размера изображения).

Сглаживание изображений выполняется путем свертки с изотропным Гауссовым ядром с использованием 16 мм полной ширины на половине высоты для увеличения отношения сигнал/шум.

Изменения в каждом вокселе оцениваются в соответствии с генеральной линейной моделью. Размер воксела составляет 2x2x2 мм (после пространственной трансформации). Порог маскирования нами был выбран эмпирически на уровне 40%. Выбранная величина порога позволяет включать в обработку данных зоны гипометаболизма коры и исключать структуры, не относящиеся к веществу головного мозга (кости черепа, оболочки мозга и т.д.). Влияние общего метаболизма было нивелировано путем нормализации счета в каждом вокселе к общему счету в головном мозге с использованием пропорциональной шкалы. Данные представляли в виде значений z-счета, который автоматически вычислялся программой для каждой структуры головного мозга. Z-счет вычисляется программный комплексом по следующей формуле: $z(x, y, z) = \frac{\mu(x, y, z) - i((x, y, z))}{\sigma^2(x, y, z)}$, где μ - среднее значение накопления РФП в зоне интереса в контрольной группе, нормализованное значение накопления РФП в зоне интереса у пациента, σ -

среднеквадратическое отклонение накопления РФП в зоне интереса в контрольной группе, x, y, z – координаты в системе стереотаксического атласа Talairach [112]. Результаты были представлены как МР реконструкции в трех плоскостях, трехмерные изображения и совмещенные ПЭТ изображения с T1 взвешенными МР-изображениями.

2.3 Общий статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета статистических программ Statistica for Windows 95/NTv. 577. Данные были представлены в виде средних арифметических значений с указанием стандартных квадратичных отклонений. ($M \pm \sigma$). Достоверность различий оценивали по непараметрическому “U”-критерию Манна-Уитни (при отличии распределения выборок от нормального) или t-теста для независимых переменных (при наличии нормального распределения). Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$. Для сравнения данных, полученных до и после лечения, использовали критерий Вилкоксона. ROC-анализ осуществляли с использованием статистического пакета Medcalc 11.0.1 for Windows. Чувствительность, специфичность и диагностическую точность рассчитывали по нижеследующим формулам: Для данных, обработанных с помощью 3D-SSP с целью определения достоверности различий между группами обследованных пациентов использовался одновариантный дисперсионный анализ.

чувствительность - $K(\%) = \text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО}) \times 100,$

специфичность - $K(\%) = \text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛП}) \times 100,$

диагностическая точность - $K(\%) = (\text{ИП}+\text{ИО})/(\text{ИП}+\text{ИО}+\text{ЛО}+\text{ЛП}) \times 100,$

Положительная прогностическая значимость – $K(\%) = \text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛП}) \times 100,$

Положительная прогностическая значимость – $K(\%) = \text{ИО}/(\text{ЛО}+\text{ИО}) \times 100$

где:

ИП – истинноположительные результаты,

ИО – истинноотрицательные результаты,

ЛП – ложноположительные результаты,

ЛО – ложноотрицательные результаты.

ГЛАВА 3. ПРИМЕНЕНИЕ МР-МОРФОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ УМЕРЕННОГО КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

3.1. Характеристика количественных показателей структур головного мозга при МР-морфометрии

Для определения количественных показателей коры и подкорковых структур головного мозга методикой МР-морфометрии в программном обеспечении FreeSurfer используются основные показатели, такие как объем вещества (мм^3), площадь (мм^2) и толщина коры (мм). В нашем исследовании за количественный показатель расчета коры структур головного мозга был взят объем вещества. На основании проведенной корреляции относительно энторинальной коры головного мозга достоверных различий между объемом, площадью и толщиной выявлено не было.

Корреляция между шкалой MMSE и показателями площади (мм^2), объема (мм^3) и толщины (мм) коры энторинальной области у пациентов с болезнью Альцгеймера, рассчитанная с использованием методов непараметрической статистики, и уравнение регрессии представлены на рисунках 11-13.

$$y=13,8999+0,02235x$$

$$R^2 0,7083; P < 0,05$$

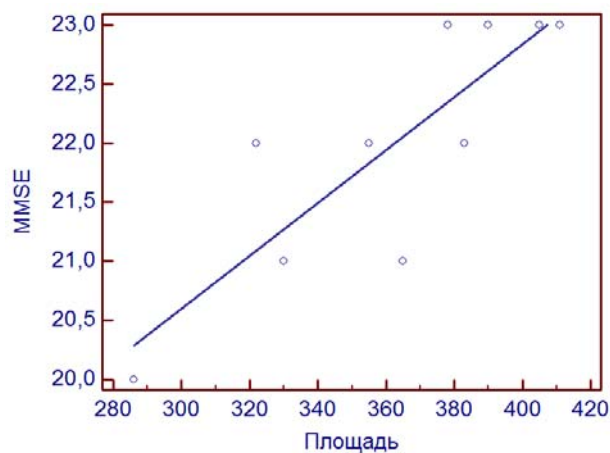


Рисунок 11. Корреляционная зависимость между шкалой MMSE и площадью (мм²) коры энторинальной области у пациентов с болезнью Альцгеймера.

$$y=14,3017+0,004575x$$

$$R^2 0,6096; P < 0,05$$

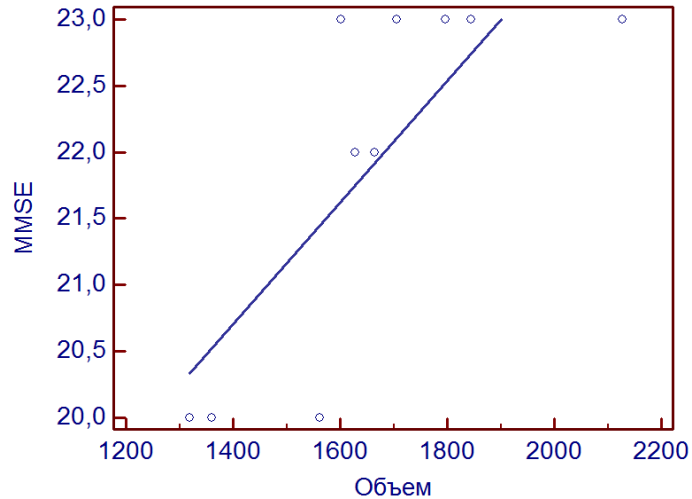


Рисунок 12. Корреляционная зависимость между шкалой MMSE и объемом (мм³) коры энторинальной области у пациентов с болезнью Альцгеймера.

$$y=9,7649+3,5506x$$

$$R^2 0,7674; P < 0,05$$

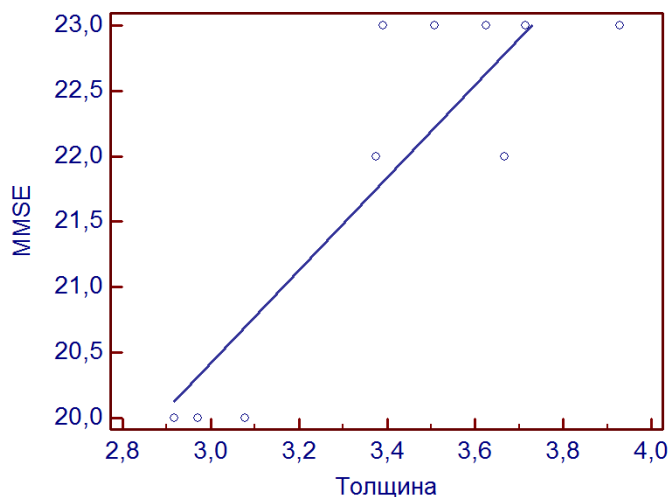


Рисунок 13. Корреляционная зависимость между шкалой MMSE и толщиной (мм) коры энторинальной области у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Как видно из представленных рисунков, у пациентов с мягкой формой болезни Альцгеймера отмечалась достоверная положительная корреляционная зависимость между клинической тяжестью когнитивного дефицита и уменьшением количественных показателей коры энторинальной области головного мозга.

Сопоставление результатов теста MMSE с данными МР-морфометрии (показателями коры в энторинальной области) у пациентов с болезнью Альцгеймера с использованием коэффициента корреляции Спирмена показано в таблице 6.

Таблица 6

Сопоставление результатов количественных показателей площади (мм²), объема (мм³) и толщины (мм) коры энторинальной области по данным МР-морфометрии со шкалой MMSE у пациентов с болезнью Альцгеймера (коэффициент корреляции Спирмена)

Структура головного мозга	Площадь (мм ²)	Объем (мм ³)	Толщина (мм)
Энторинальная кора	0,814 P=0,0042	0,829 P=0,003	0,783 P=0,0074

Как видно из представленной таблицы, у больных с мягкой формой болезни Альцгеймера отмечалась достоверная положительная корреляция между тяжестью клинических проявлений заболевания с использованием шкалы MMSE и результатами МР-морфометрии по всем количественным показателям. Однако, при проведении МР-морфометрии с использованием программного обеспечения FreeSurfer невозможно провести количественные расчеты толщины коры в объемных структурах головного мозга, таких как

базальные ядра, в том числе и гиппокампов. Учитывая, положительную корреляцию по площади, объему и толщине коры в клинически значимой области головного мозга, для дальнейшего расчета целесообразно использовать объемный количественный показатель.

3.2. Определение объема коры в различных структурах головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера с использованием программного пакета FreeSurfer

Сопоставление показателей объема коры (мм^3) в различных отделах головного мозга по данным МР-морфометрии у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и группой контроля представлено в таблице 7.

Таблица 7

Сопоставление показателей объема коры мозга (мм^3) у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и группой контроля

Группа	Величина	Гиппокампы	Миндалевидное тело	Задняя поясная извилина	Энторинальная кора	Фузиформная извилина	Нижняя теменная извилина	Средняя височная извилина	Медиальная орбитофронтальная кора	Латеральная орбитофронтальная кора
КГ (60)	М	3837,32	1782,095	828,6	1951,35	8698,2	10840,6	11830,45	7610,6	3775,2
	δ	302,51	207,806	207,1075	260,08	964,3769	1105,8288	689,708	831,8633	390,4164
УКД (36)	М	2967,208	1224,542	773,9	1415,75	7059,0833	10412,75	8204,333	7317,6667	3760,75
	δ	407,452	273,7594	102,0569	162,47	834,1135	1795,5406	1420,466	870,1018	494,6178
	p	P <0,05	P <0,05	P =0,17	P <0,05	P <0,05	P = 0,09	P <0,05	P = 0,18	P =0,85

Примечания: КГ-контрольная группа, УКД – умеренный когнитивный дефицит. М-средняя, δ - стандартное отклонение. Достоверность различий оценивалась по U-критерию Манна-Уитни.

Как видно из представленной таблицы, у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом отмечалось достоверное уменьшение объема коры

по сравнению с контрольной группой в области гиппокампов, миндалевидных тел, энториальной зоны, фузиформной и средней височной извилины.

Сопоставление показателей объема коры в различных отделах головного мозга, выявленное по данным МР-морфометрии у пациентов с болезнью Альцгеймера и группой контроля, представлено в таблице 8.

Таблица 8

Объемные характеристики (мм³) в различных областях коры мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера и группой контроля

Группа	Величина	Гиппокампы	Миндалевидное тело	Задняя поясная извилина	Энториальная кора	Фузиформная извилина	Нижняя теменная извилина	Средняя височная извилина	Медиальная орбитофронтальная кора	Латеральная орбитофронтальная кора
КГ (60)	М	3837,32	1782,095	828,6	1951,35	8698,2	10840,6	11830,45	7610,6	3775,2
	δ	302,51	207,806	207,1075	260,08	964,3769	1105,8288	689,708	831,8633	390,4164
БА (48)	М	2163,59	789,86	731,81	934,63	5123,69	7954,88	6216,5	5602,06	3004,69
	δ	297,92	292,49	182,36	243,35	880,74	989,94	1420,2	990,72	268,45
	ρ	P < 0,05	P < 0,05	P = 0,11	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05

Примечания: КГ – контрольная группа, БА – болезнь Альцгеймера. М-средняя, δ - стандартное отклонение. Достоверность различий оценивалась по U-критерию Манна-Уитни.

Как видно из данной таблицы, у пациентов с болезнью Альцгеймера отмечалось достоверное уменьшение показателей объема коры по сравнению

с контрольной группой в проекции гиппокампов, миндалевидных тел, энториальной зоны, фузиформной, нижней теменной и средней височной извилин, а также медиальной и латеральной орбитофронтальной областей.

Сопоставление показателей объема коры в различных отделах головного мозга по данным МР-морфометрии у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера показано в таблице 9.

Таблица 9

Объемные характеристики (мм³) в различных областях коры мозга у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера

Группа	Величина	Гиппокампы	Миндалевидное тело	Задняя поясная извилина	Энториальная кора	Фузиформная извилина	Нижняя теменная извилина	Средняя височная извилина	Медиальная орбитофронтальная кора	Латеральная орбитофронтальная кора
БА (48)	М	2163,59	789,86	731,81	934,63	5123,69	7954,88	6216,5	5602,06	3004,69
	δ	297,92	292,49	182,36	243,35	880,74	989,94	1420,2	990,72	268,45
УКД (36)	М	2967,208	1224,542	773,9	1415,75	7059,0833	10412,75	8204,333	7317,6667	3760,75
	δ	407,452	273,7594	102,0569	162,47	834,1135	1795,5406	1420,466	870,1018	494,6178
	p	P <0,05	P <0,05	P =0,97	P <0,05	P <0,05	P <0,05	P <0,05	P <0,05	P = 0,07

УКД – умеренный когнитивный дефицит, БА – болезнь Альцгеймера. М-средняя, δ - стандартное отклонение. Достоверность различий оценивалась по U-критерию Манна-Уитни.

Как видно из представленной таблицы, при болезни Альцгеймера, в отличие от умеренного когнитивного дефицита, отмечалось более выраженное снижение объема коры в области гиппокампов, миндалевидных тел и энториальной зоны. Кроме того, у пациентов с деменцией отмечалось

появление атрофических изменений в проекции нижней теменной извилины, а также в области медиальной орбитофронтальной коры. Указанные изменения демонстрируются на рисунках 14 и 15.

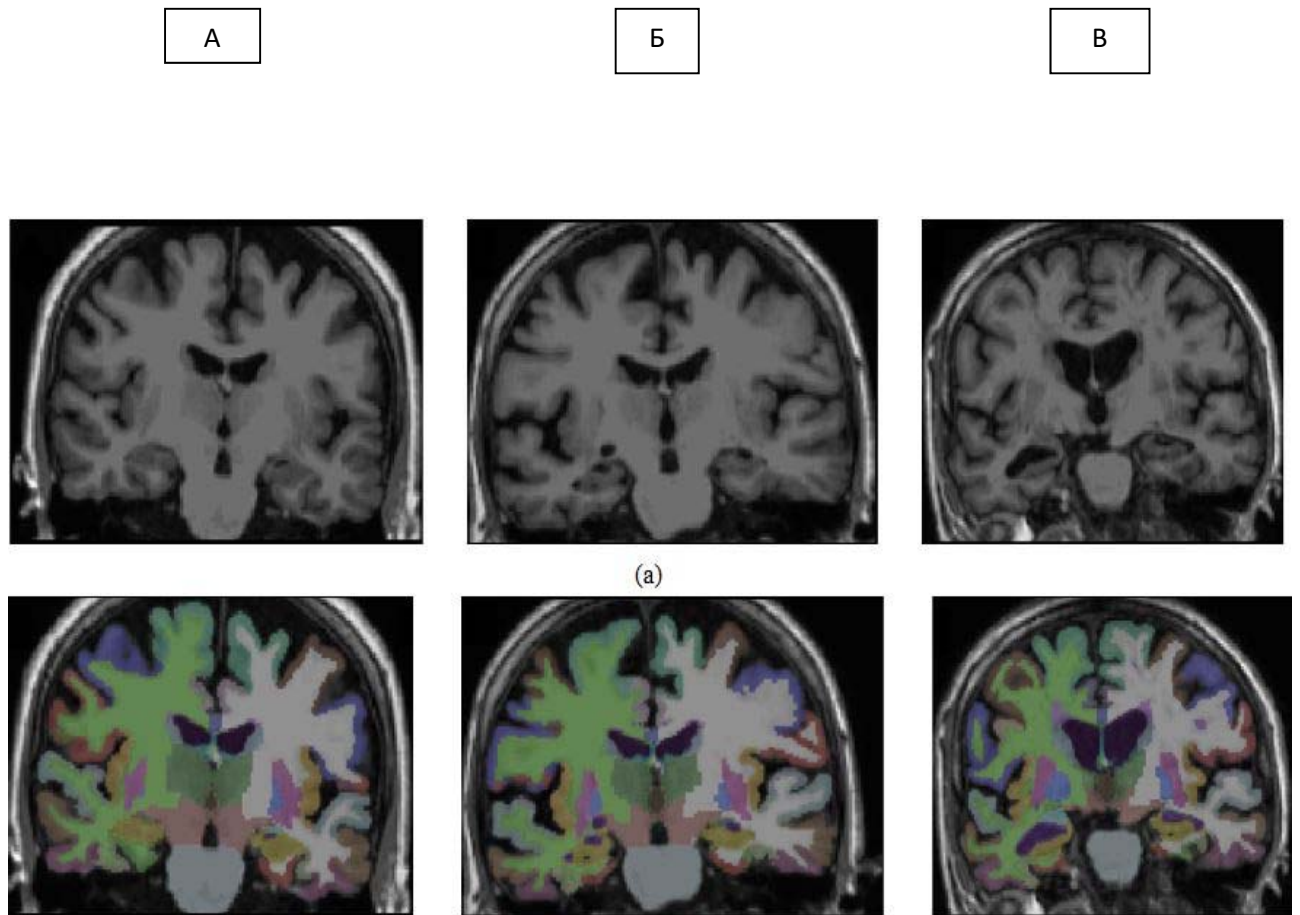


Рисунок 14. Магнитно-резонансные томограммы, корональные срезы, у пациентов контрольной группы (А), с умеренным когнитивным дефицитом (Б) и при болезни Альцгеймера с последующей сегментацией коры и подкорковых структур головного мозга. Как видно из рисунка 14 отмечается нарастание атрофии коры головного мозга преимущественно в медиобазальных отделах височных долей (проекция гиппокампов).

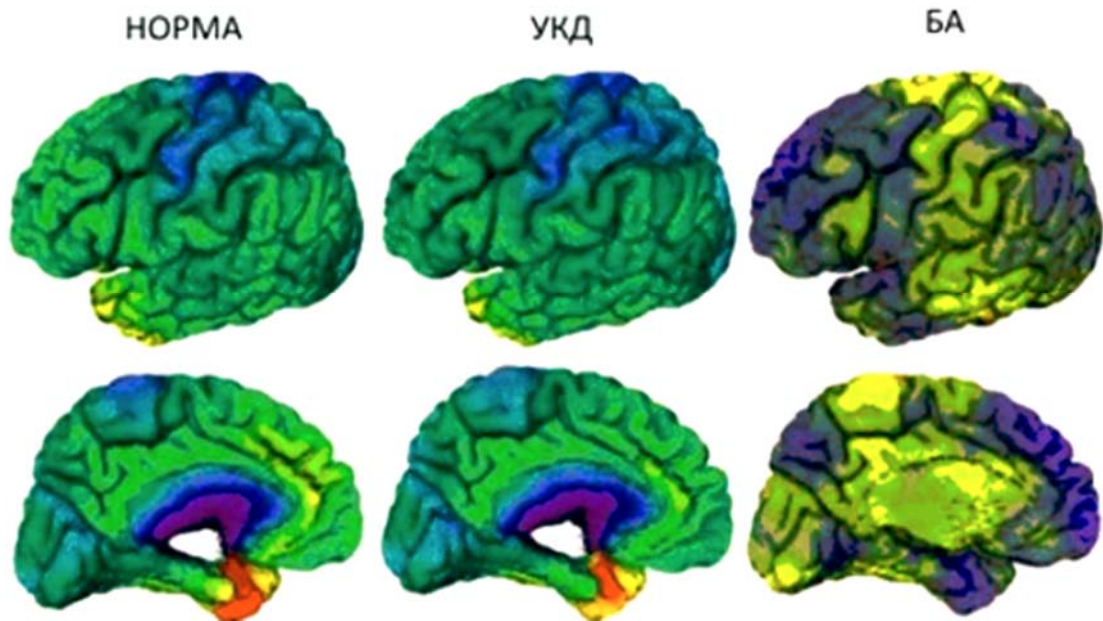
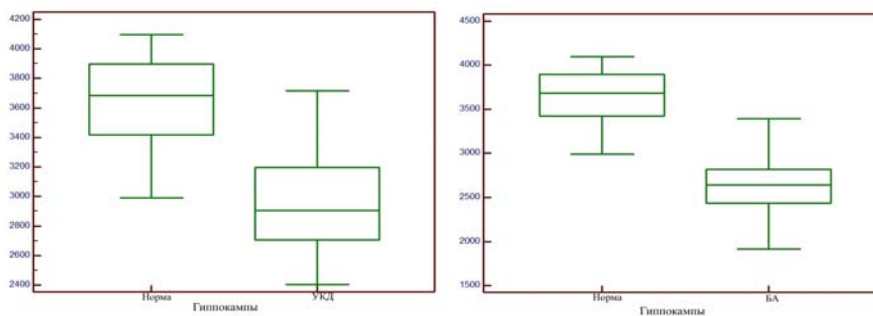


Рисунок 15. Постпроцессинговые изображения пациентов с возрастной нормой, при умеренном когнитивном дефиците и болезни Альцгеймера. Как видно из рисунка 15 отмечается нарастание атрофических изменений коры головного мозга в зависимости от степени выраженности когнитивных нарушений.

Сопоставление показателей объема коры в области различных отделов коры головного мозга у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом, мягкой деменцией при болезни Альцгеймера и группой контроля показаны на диаграммах размаха, представленных на рисунках 16-22.



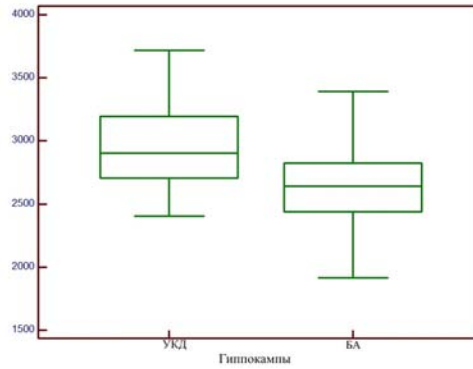


Рисунок 16. Сопоставление показателей объема коры (мм³) в области гиппокампов у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом, мягкой деменцией при болезни Альцгеймера и группой контроля ($p < 0,05$).

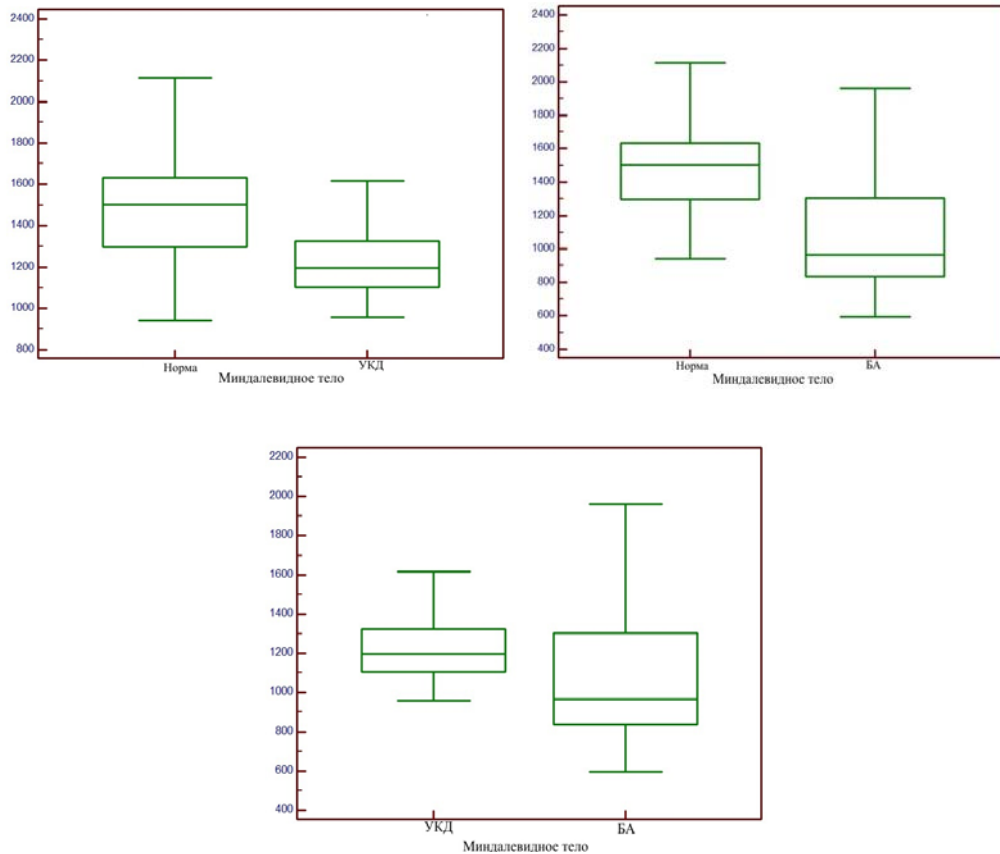


Рисунок 17. Сопоставление показателей объема коры (мм³) в миндалевидном теле у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом, мягкой деменцией при БА и группой контроля ($p < 0,05$).

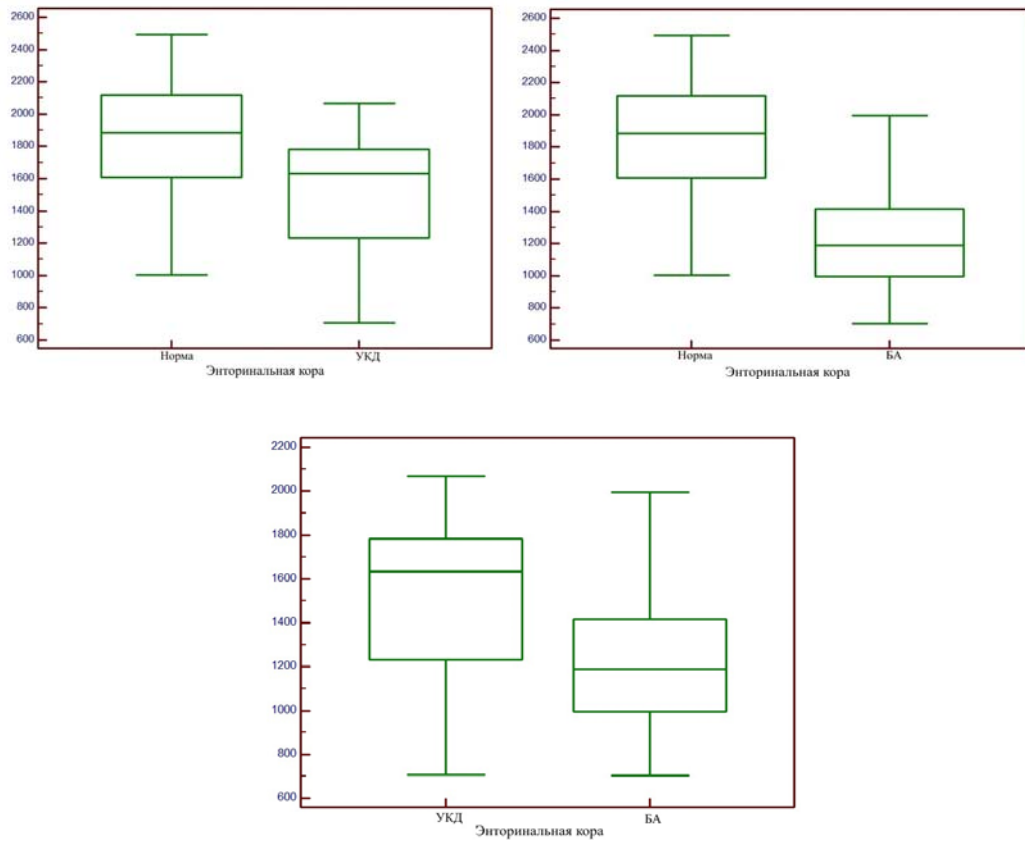
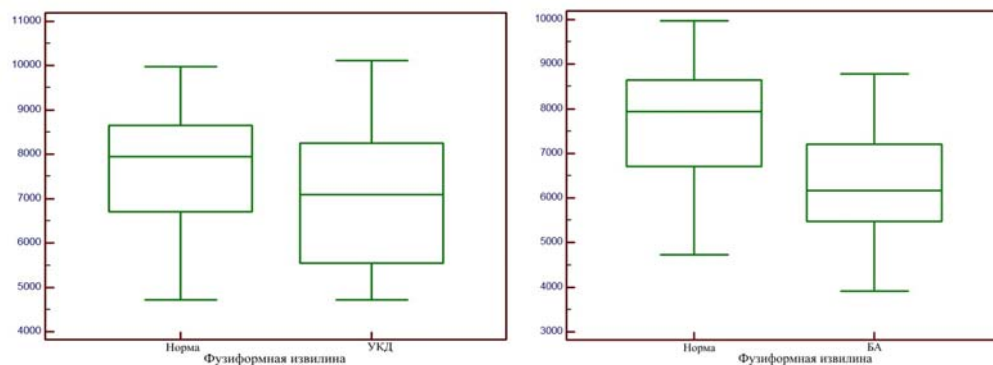


Рисунок 18. Сопоставление показателей объема (мм³) энторинальной коры у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом, мягкой деменцией при БА и группой контроля ($p < 0,05$).



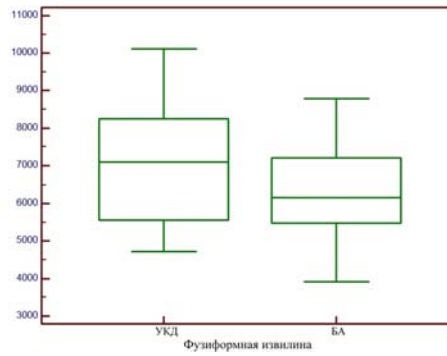


Рисунок 19. Сопоставление показателей объема коры (мм³) фузиформной извилины у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом, мягкой деменцией при БА и группой контроля ($p < 0.05$).

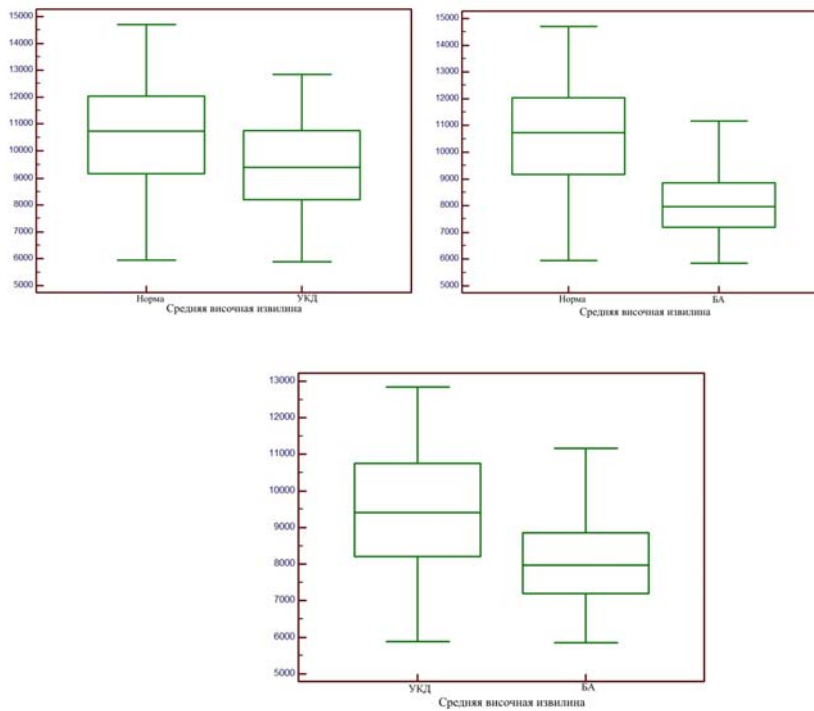


Рисунок 20. Сопоставление показателей объема коры (мм³) средней височной извилины у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом, мягкой деменции при БА и группой контроля ($p < 0.05$).

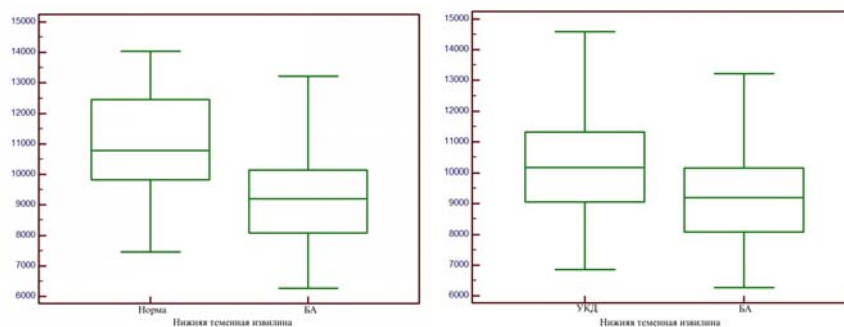


Рисунок 21. Сопоставление показателей объема коры (мм^3) нижней теменной извилины у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом, мягкой деменции при БА и группой контроля ($p < 0.05$).

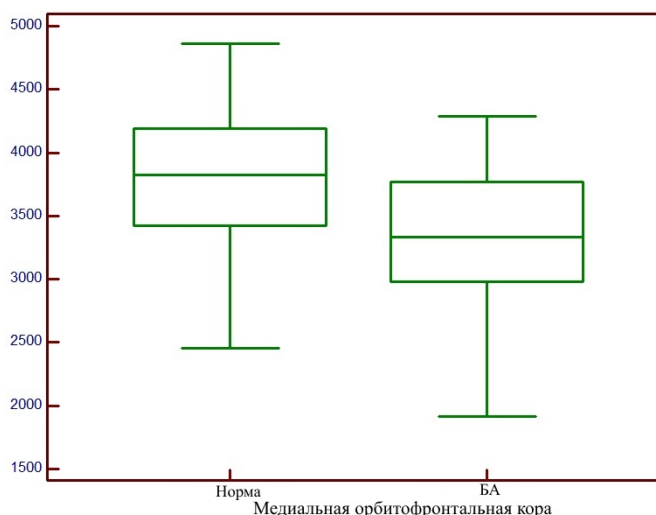


Рисунок 22. Сопоставление показателей объема коры (мм^3) медиальной орбитофронтальной коры у пациентов с при БА и группой контроля ($p < 0.05$).

Как видно из представленных рисунков, при болезни Альцгеймера наблюдалось более выраженное снижение показателей объема коры в области гиппокампов, миндалевидных тел и энториальной зоны по сравнению с умеренным когнитивным дефицитом. Кроме того, в отличие от изменений у пациентов с признаками когнитивного дефицита, не достигшего уровня

деменции, при болезни Альцгеймера определялась атрофия коры в проекции нижней теменной извилины, а также в области медиальной орбитофронтальной зоны. Выявленные изменения отображены на постпроцессинговой обработке программным пакетом FreeSurfer (рисунок 23).

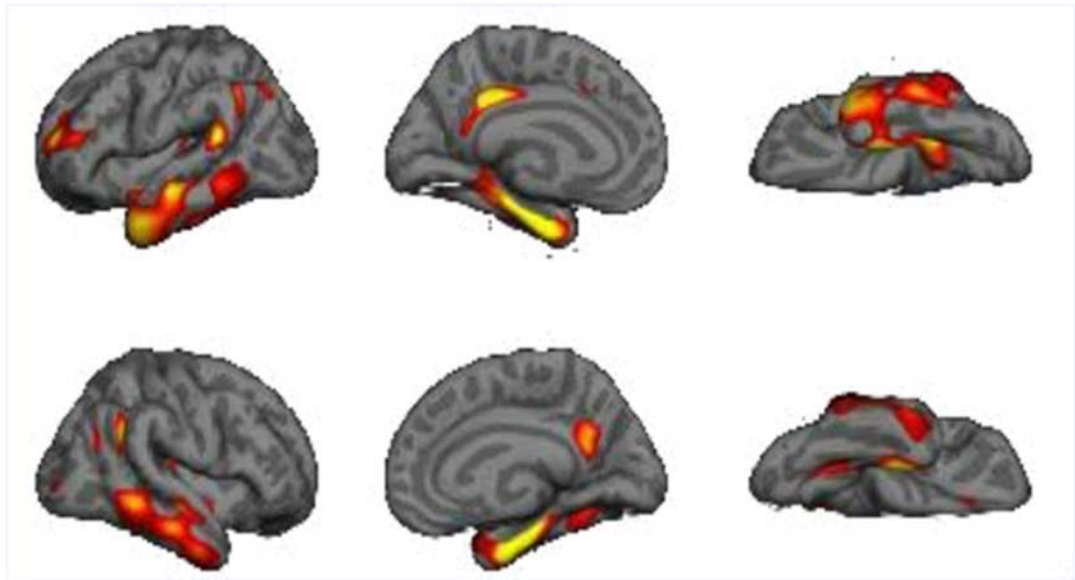
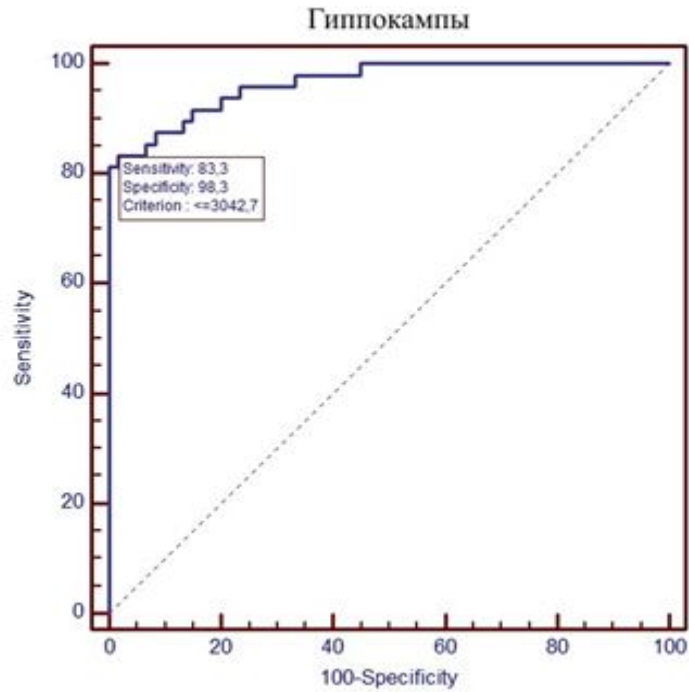


Рисунок 23. Постпроцессинговая обработка изображений программным пакетом FreeSurfer. На представленном рисунке видно снижение объема коры в височных долях (преимущественно гиппокампы и средние височные извилины), в проекции нижней теменной извилины, а также в области лобных долей у пациента с мягкой формой болезни Альцгеймера.

Анализ информативности МР-морфометрии в диагностике болезни Альцгеймера с использованием программного пакета FreeSurfer и вычислением объема коры в области гиппокампов, при сравнении с группой контроля, представлен на рисунке 24 (ROC-анализ).

А



Б

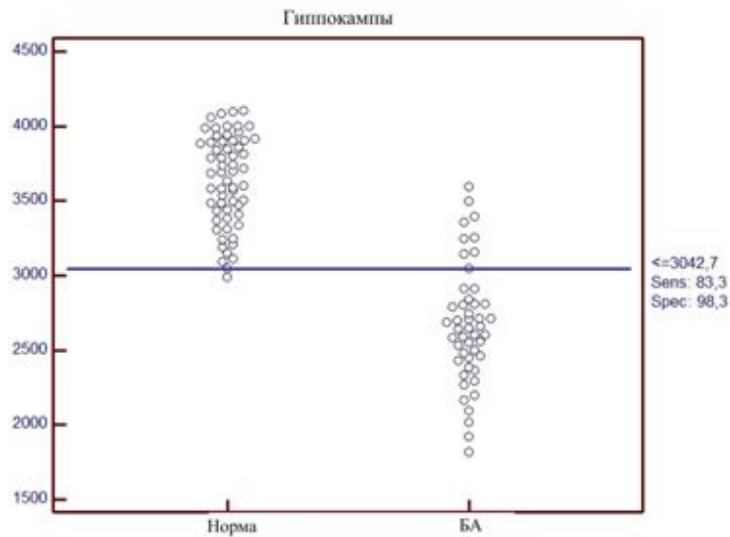


Рисунок 24 (А, Б). ROC кривая (А) и диаграмма (Б) информативности МР-морфометрии с использованием программного пакета FreeSurfer с расчетом объема коры в области гиппокампов у пациентов с болезнью Альцгеймера и в группе контроля.

Как видно из приведенных графиков, наибольшая информативность МР-морфометрии при сопоставлении полученных данных между пациентами с болезнью Альцгеймера и группой контроля была получена при пороговом

значении объема коры в области гиппокампов -3042,7 мм³. При этом чувствительность метода составила 83,3%, специфичность - 98,3%, положительная предсказательная значимость – 97,5%, отрицательная прогностическая значимость – 88,1%.

3.3. Сопоставление полученных морфометрических данных с результатами клинических исследований

В таблице 10 показано сопоставление результатов нейропсихологических тестов с данными МР-морфометрии (объемными показателями коры в различных отделах головного мозга) у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Таблица 10

Сопоставление результатов нейропсихологических тестов с объемными показателями коры (мм³) в различных отделах головного мозга по данным МР-морфометрии у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом (коэффициент корреляции Спирмена)

Тест	Гиппокампы	Миндалевидное тело	Задняя поясная извилина	Энторинальная кора	Фузиформная извилина	Нижняя теменная извилина	Средняя височная извилина	Медиальная орбитофронтальная кора	Латеральная орбитофронтальная кора
Батарея лобной дисфункции	0,148 P=0,35	0,122 P=0,45	0,0753 P=0,64	0,175 P=0,27	0,110 P=0,35	0,219 P=0,17	0,146 P=0,36	0,148 P=0,35	0,184 P=0,25
Сумма баллов по шкале MMSE	0,468 P=0,004	0,431 P=0,003	0,006 P=0,94	0,370 P=0,01	0,346 P=0,04	0,112 P=0,57	0,224 P=0,23	0,125 P=0,5	0,0518 P=0,78

Как видно из представленной таблицы, у больных с умеренным когнитивным дефицитом отмечалась достоверная положительная корреляция между

тяжестью клинических проявлений заболевания с использованием шкалы MMSE и результатами МР-морфометрии (объемом коры) в области медиобазальных отделов височных долей (миндалевидные тела и гиппокампы), энториальной зоны и фузиформной извилины. При этом достоверной корреляционной зависимости между выраженностью нарушения функции лобных долей, выявленной с помощью батареи лобной дисфункции, и данными МР-морфометрии обнаружено не было.

Корреляция между шкалой MMSE и объемом коры гиппокампов у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом, рассчитанная с использованием методов непараметрической статистики, и уравнение регрессии представлены на рисунке 25.

$$y=33,9513+-0,002904x$$

$$R^2 0,7914, P < 0,001$$

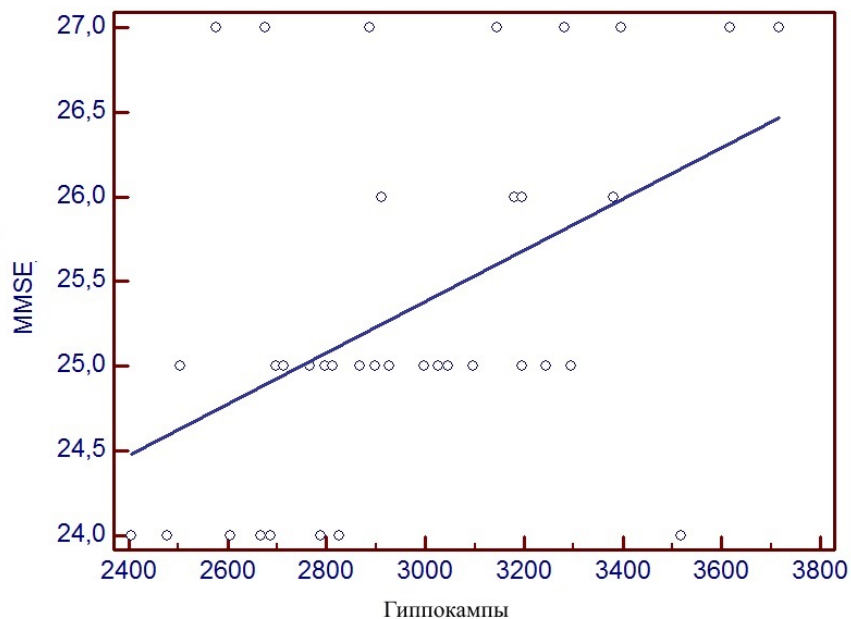


Рисунок 25. Корреляционная зависимость между шкалой MMSE и объемом коры гиппокампов у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом.

Как видно из представленного рисунка, у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом отмечалась достоверная положительная

корреляционная зависимость между клинической тяжестью когнитивного дефицита и уменьшением объема коры гиппокампов.

В таблице 11 представлено сопоставление результатов нейропсихологических тестов с данными МР-морфометрии (объемными показателями коры в различных отделах головного мозга) у пациентов с болезнью Альцгеймера с использованием методов непараметрической статистики (коэффициента корреляции Спирмена).

Таблица 11

Сопоставление результатов нейропсихологических тестов с объемными показателями коры в различных отделах головного мозга по данным МР-морфометрии у пациентов с болезнью Альцгеймера (коэффициент корреляции Спирмена)

Тест	Гиппокамп	Миндалевидное тело	Задняя поясная извилина	Энториальная кора	Фузиформная извилина	Нижняя теменная извилина	Средняя височная извилина	Медиальная орбитофронтальная кора	Латеральная орбитофронтальная кора
Батарейная лобной дисфункции	0,178 P=0,23	0,150 P=0,31	0,165 P=0,47	0,0477 P=0,97	0,102 P=0,49	0,147 P=0,32	0,262 P=0,07	0,349 P=0,02	0,310 P=0,03
Сумма баллов MMSE	0,531 P=0,0001	0,488 P=0,0004	0,239 P=0,26	0,345 P=0,02	0,363 P=0,01	0,330 P=0,02	0,303 P=0,04	0,296 P=0,04	0,134 P=0,37

Как видно из приведенной таблицы, у пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдалась достоверная положительная корреляция между выраженностью клинических симптомов когнитивных нарушений с использованием шкалы MMSE и степенью атрофических изменений в области гиппокампов, миндалевидных тел, энториальной коры, фузиформной, нижней теменной и средней височной извилин, а также медиальных отделов орбитофронтальной коры по данным МР-морфометрии. В то же время

корреляционная зависимость между баллами батареи лобной дисфункции и объемом коры наблюдалась только в области медиальной и латеральной орбитофронтальных зонах лобных долей.

Зависимость между клинической тяжестью когнитивных нарушений, измеренной с помощью шкалы MMSE и выраженностью атрофических нарушений (объем коры у пациентов с болезнью Альцгеймера в области гиппокампов), а также уравнение регрессии, представлены на рисунке 26.

$$y=18,6486+0,001305x$$

$$R^2 0,1618, P < 0,0001$$

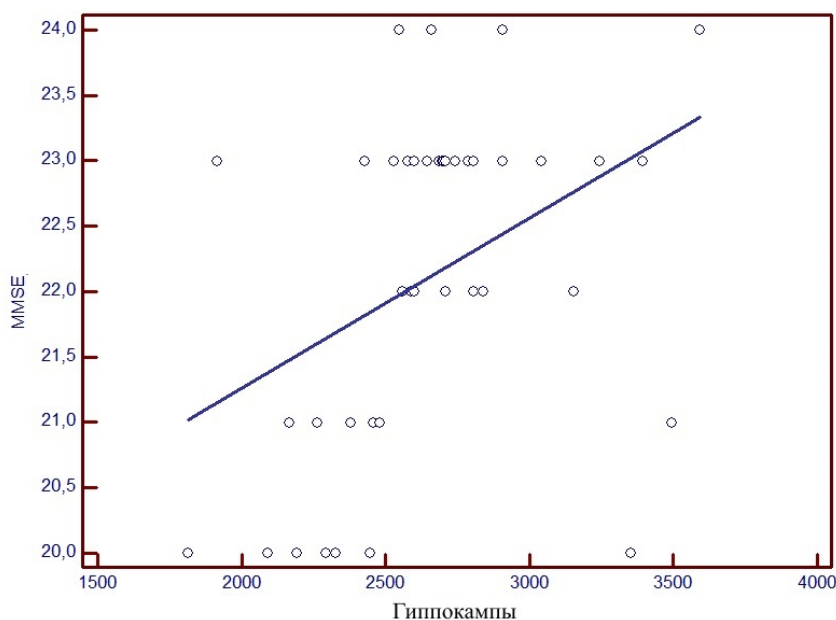


Рисунок 26. Зависимость между шкалой MMSE и объемом коры гиппокампов у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Как видно из представленного рисунка, у пациентов с болезнью Альцгеймера отмечалась достоверная положительная корреляционная зависимость между клинической тяжестью когнитивного дефицита, измеренного с помощью шкалы MMSE, и уменьшением объема коры в области гиппокампов.

Корреляционная зависимость между выраженностью нарушения функции лобных долей, определенной с использованием батареи лобной дисфункции (FAB), и уменьшением объема коры в области медиальной и латеральной орбитофронтальных зон лобных долей у пациентов с болезнью Альцгеймера, а также уравнение регрессии, представлены на рисунке 27.

$$y=10,4678+0,0003599x$$

$$R^2 0,01418, P<0,0053$$

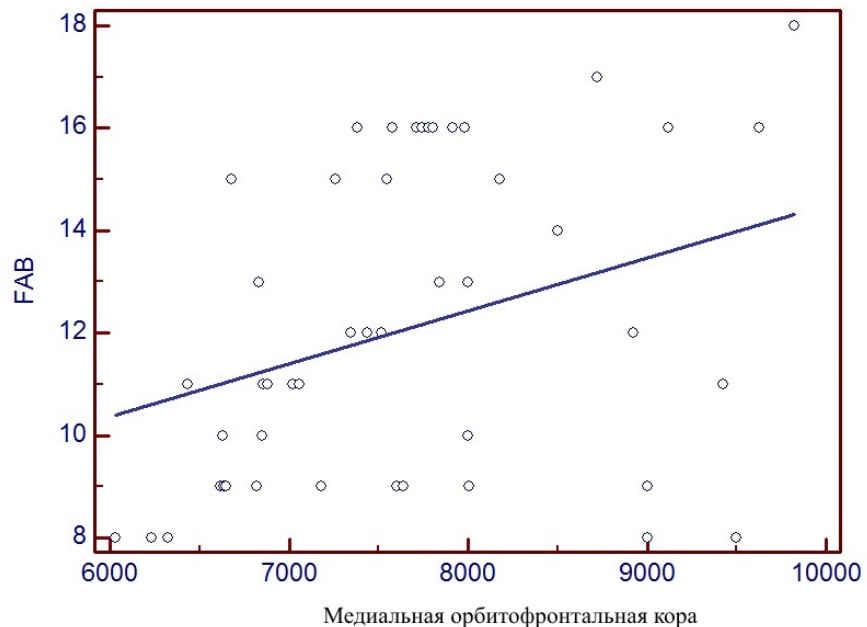


Рисунок 27. Корреляционная зависимость между шкалой FAB и объемом медиальной орбитофронтальной коры у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Как видно из представленного рисунка, у пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдалась достоверная положительная корреляционная зависимость между выраженностью нарушения функции лобных долей и снижением показателей объема коры медиальной орбитофронтальной области лобных долей.

Таким образом, установлены варианты показателей МР-морфометрии в норме и при когнитивных нарушениях, позволяющие с высокой точностью количественно оценивать уменьшение объема коры головного мозга.

В результате полученных данных определяется разница в объемных показателях различных областей головного мозга у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера. У пациентов с болезнью Альцгеймера отмечалось достоверное более выраженное уменьшение показателей объема коры по сравнению с контрольной группой и пациентами с умеренным когнитивным дефицитом в проекции гиппокампов, миндалевидных тел, энториальной зоны, фузиформной, нижней теменной и средней височной извилин, а также орбитофронтальной зоне.

ГЛАВА 4. ПРИМЕНЕНИЕ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ С ^{18}F -ФДГ В ДИАГНОСТИКЕ УМЕРЕННОГО КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

4.1 Характеристика полуколичественных показателей структур головного мозга при использовании методики 3D-SSP

Результаты 3D-SSP анализа в виде средних значений z-счета у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера.

Данные ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и БА в зависимости от выраженности клинической картины (MMSE) показаны в таблице 12.

Таблица 12

Результаты ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера в зависимости от клинической картины по шкале MMSE

Стадия деменции	Структуры головного мозга														
	АКВД			АКТД			ЛД			ЗПИ			МОФК		
	Число больных		Z-счет	Число больных		Z-счет	Число больных		Z-счет	Число больных		Z-счет	Число больных		Z-счет
	абс	%		абс	%		абс	%		абс	%		абс	%	
УКД (n=31)	26	84	1,11	10	32	0,36	6	19,3	0,56	21	68	1,10	11	35,5	0,41
Болезнь Альцгеймера (n=41)	38	92,6	2,1	29	71	1,16	13	31,7	0,89	36	88	1,65	26	63,4	2,26

УКД – умеренный когнитивный дефицит, БА – болезнь Альцгеймера, ЛД - лобные доли, АКТД – ассоциативная кора теменных долей, АКВД – ассоциативная кора височных долей, ЗПИ - задние поясные извилины, МОФК - медиальная орбитофронтальная кора, Z- z-счет наиболее значимых 100 вокселей в каждом кластере ($p < 0.01$).

Как видно из представленной таблицы, у 26 из 31 пациентов с умеренным когнитивным дефицитом (84%) определялось снижение уровня метаболизма глюкозы в области ассоциативной коры височных долей. Как правило, отмечался двухсторонний гипометаболизм (у 22 человек). У 21 пациента с умеренным когнитивным дефицитом (68%) определялось снижение метаболизма в области задних отделов поясных извилин. По мере прогрессирования когнитивных нарушений отмечалось увеличение распространенности зоны поражения в коре головного мозга. Так, у 29 (71%) больных с «мягкой» деменцией (CDR 1,0) наряду с уменьшением уровня метаболизма глюкозы в ассоциативной коре височных долей был выявлен гипометаболизм в ассоциативной и медиальной коре теменных долей. В 26 случаях отмечалось нарушение метаболизма в медиальной орбитофронтальной коре. В 36 случаях (88%) зона снижения метаболизма глюкозы определялась только в проекции задних отделов поясных извилин.

Для болезни Альцгеймера был характерен гипометаболизм глюкозы в области ассоциативной коры височных, теменных долей, а также в области орбитофронтальной и дорзолатеральной префронтальной коры лобных долей, а также задних отделов поясных извилин.

Метаболические изменения у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера (3D-SSP анализ, z-счет) с нормализацией метаболизма глюкозы к области моста и мозжечка представлены в таблицах 13 и 14.

Таблица 13

Значения z-счета в ассоциативной коре и областях коры мозга, нормализованные к среднему моста, у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера

Группа	Величина	АКВД	АКТД	ЛД	ЗД	ЗПИ	ППИ	МОФК	МТК
УКД (n=31)	М	1,138	0,3642	0,5584	-1,1852	1,1035	0,3161	0,4087	0,4716
	δ	0,48	0,5620	0,4377	0,7327	0,3327	0,4616	0,5693	0,6708
	р	P < 0,0001	P < 0,0001	P = 0,0034	P > 0,05	P < 0,0001	P > 0,05	P < 0,0001	P = 0,0266
БА (n=41)	М	2,0985	1,1551	0,8873	-1,6180	1,6473	0,4480	2,2617	0,7741
	δ	0,5852	0,6924	0,4575	0,7998	0,4783	0,4597	0,5920	0,6106
	р	P < 0,0001	P < 0,0001	P = 0,0034	P > 0,05	P < 0,0001	P > 0,05	P < 0,0001	P = 0,0266

УКД – умеренный когнитивный дефицит, БА – болезнь Альцгеймера, ЛД - лобные доли, АКТД – ассоциативная кора теменных долей, АКВД – ассоциативная кора височных долей, ЗД - затылочные доли, ЗПИ - задние поясные извилины, ППИ- передние поясные извилины, МОФК - медиальная орбитофронтальная кора, МТК – медиальная теменная кора. М-средняя, δ - стандартное отклонение. Достоверность различий оценивалась по U-критерию Манна-Уитни.

Таблица 14

Значения z-счета в ассоциативной коре и областях коры мозга, нормализованные к мозжечку, у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера

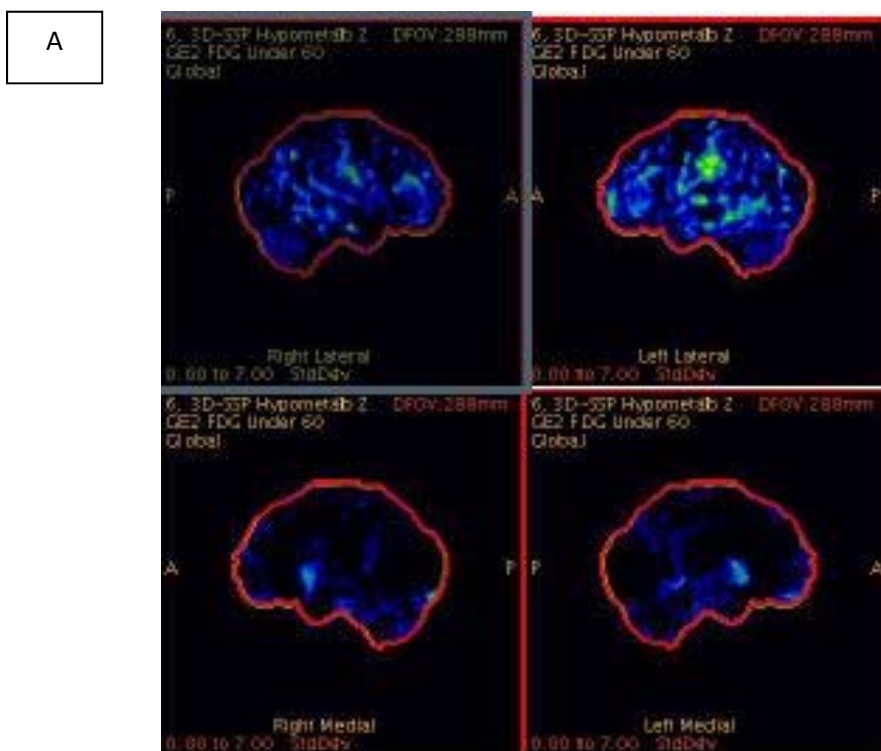
Группа	Величина	АКВД	АКТД	ЛД	ЗД	ЗПИ	ППИ	МОФК	МТК
УКД (n=31)	М	2,91	1,74	2,54	-2,53	2,89	1,94	1,29	1,28
	δ	0,76	0,69	0,94	1,16	0,52	0,77	0,86	0,78
БА (n=41)	М	3,09	1,89	2,96	-3,05	2,99	2,07	0,97	1,50
	δ	0,62	0,51	0,46	0,8	0,46	0,32	0,59	0,62
	р	P = 0,15	P = 0,26	P = 0,17	P = 0,08	P = 0,31	P=0,42	P = 0,07	P = 0,15

УКД – умеренный когнитивный дефицит, БА – болезнь Альцгеймера, ЛД - лобные доли, АКТД – ассоциативная кора теменных долей, АКВД – ассоциативная кора височных долей, ЗД - затылочные доли, ЗПИ - задние поясные извилины, ППИ- передние поясные извилины, МОФК - медиальная орбитофронтальная кора, МТК – медиальная теменная кора. М-средняя, δ - стандартное отклонение. Достоверность различий оценивалась по U-критерию Манна-Уитни.

Как видно из представленных таблиц, для умеренного когнитивного дефицита при нормализации значений z-счета к области моста наблюдалось снижение метаболизма глюкозы в области ассоциативной коры височных долей, а также гипометаболизм в области задних поясных извилин. У пациентов с болезнью Альцгеймера дополнительно отмечалось снижение метаболизма глюкозы в сенсомоторной коре теменных долей, а также в лобных долях. Кроме того, при сопоставлении полученных данных с результатами ПЭТ больных, страдающих умеренным когнитивным дефицитом, при болезни Альцгеймера отмечался более выраженный гипометаболизм в медиальной орбитофронтальной коре. Достоверного

снижения метаболизма глюкозы в затылочных долях и передних отделах поясных извилин обнаружено не было.

При нормализации метаболизма глюкозы к области мозжечка достоверных различий метаболических нарушений во всех исследуемых структурах головного мозга получено не было.



Б

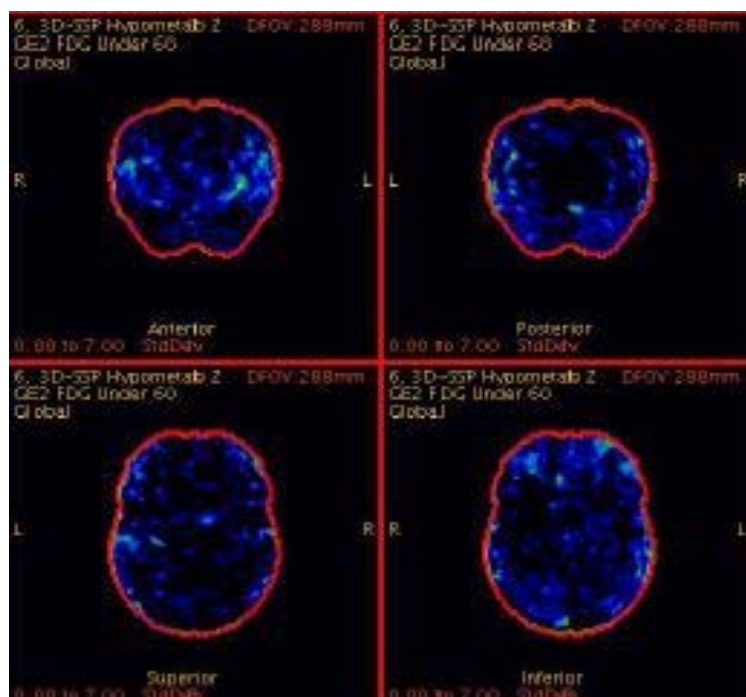
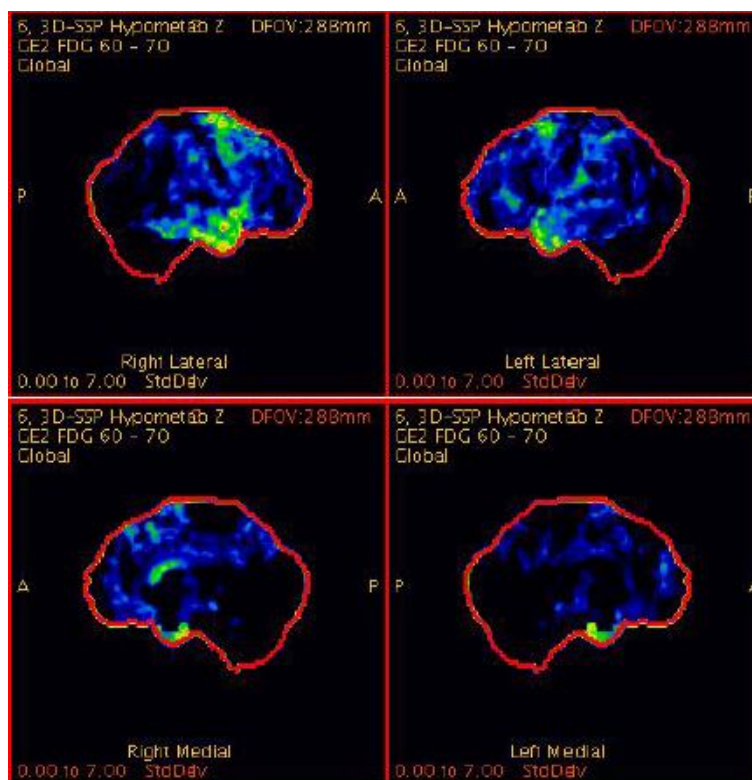


Рисунок 28. Изображение ПЭТ у пациент с умеренным когнитивным дефицитом (А) и (Б) – синим и черным цветом показано нормальное распределение РФП, желтым и красным – участки снижения накопления ГЛЮКОЗЫ.

А



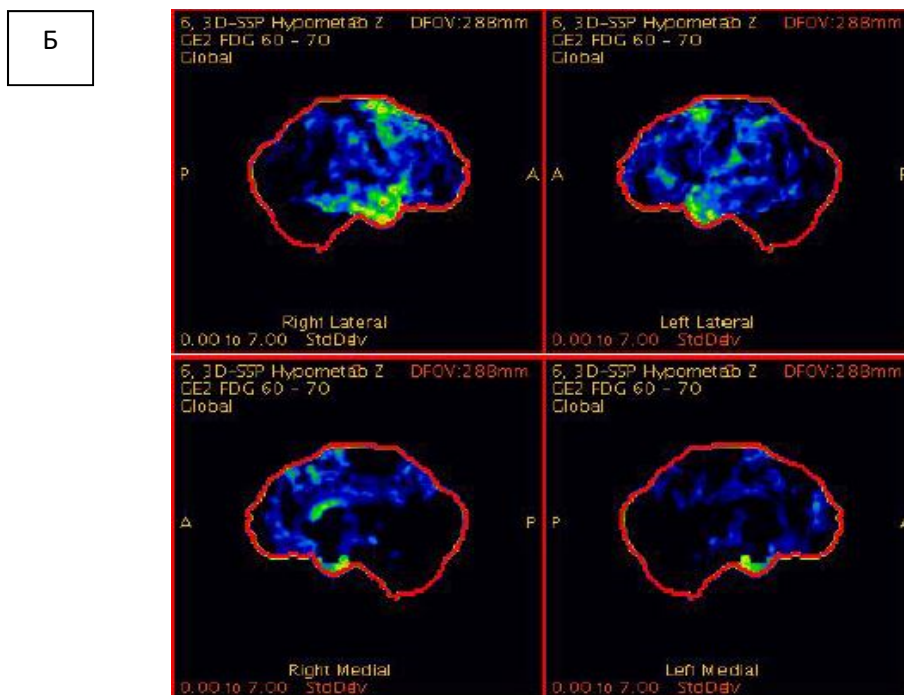


Рисунок 29. Изображение ПЭТ у пациент с «мягкой» деменцией при БА (А) и (Б) - синим и черным цветом показано нормальное распределение РФП, желтым и красным – участки гипометаболизма глюкозы.

Как видно на представленных рисунках зона поражения головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера более распространенная по сравнению с умеренным когнитивным дефицитом, с вовлечением в процесс височных и теменных долей, а также медиальных отделов лобных долей.

На рисунках 30-35 представлено сопоставление величины z-счета в различных структурах головного мозга у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера по данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ.

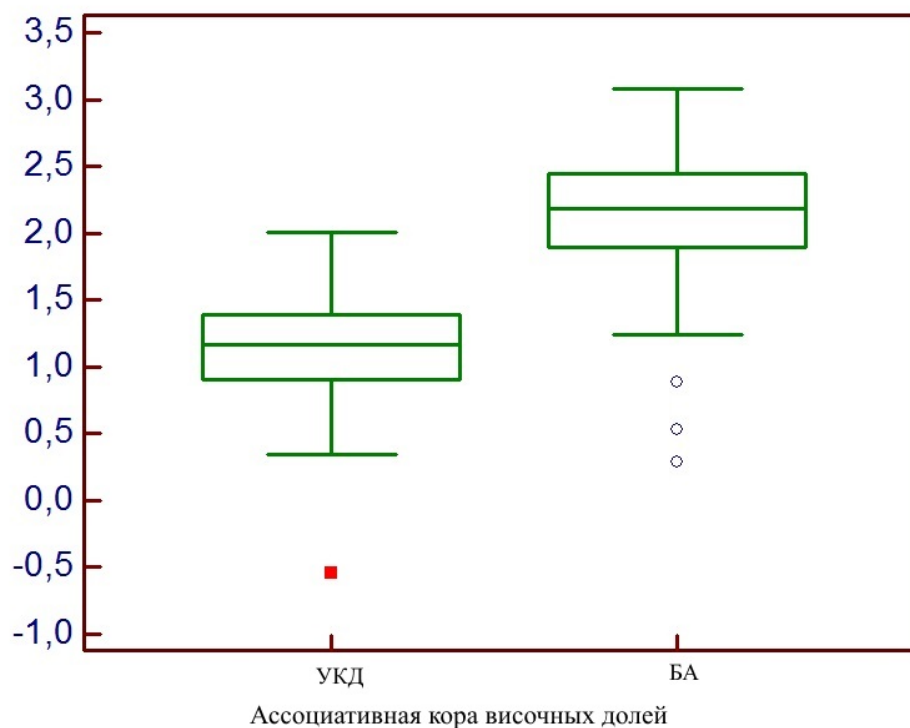


Рисунок 30. Сопоставление величины z-счета в области гиппокампов у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и мягкой деменцией при БА ($p < 0.05$).

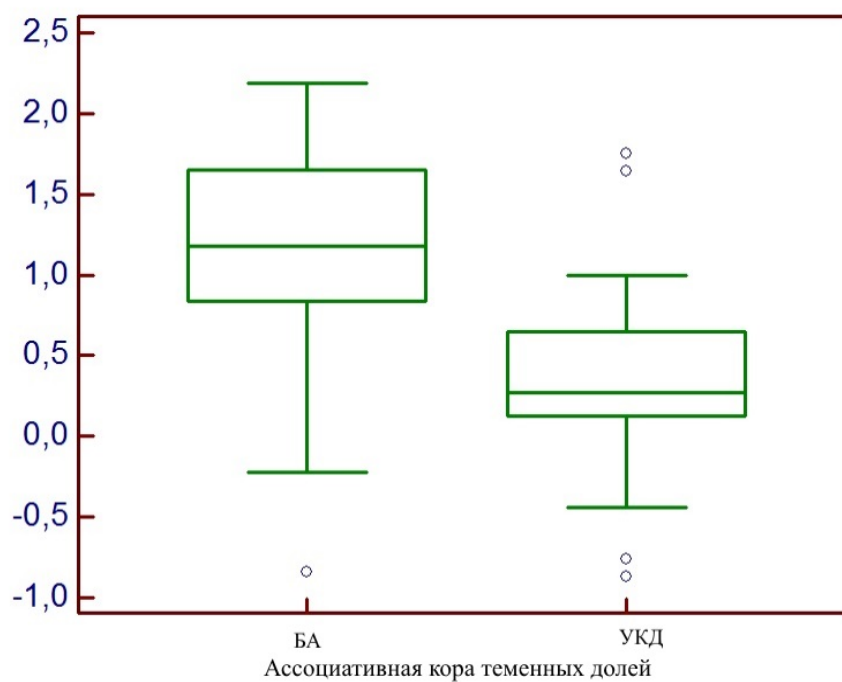


Рисунок 31. Сопоставление величины z-счета в ассоциативной коре теменных долей у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и мягкой деменцией при БА ($p < 0.05$).

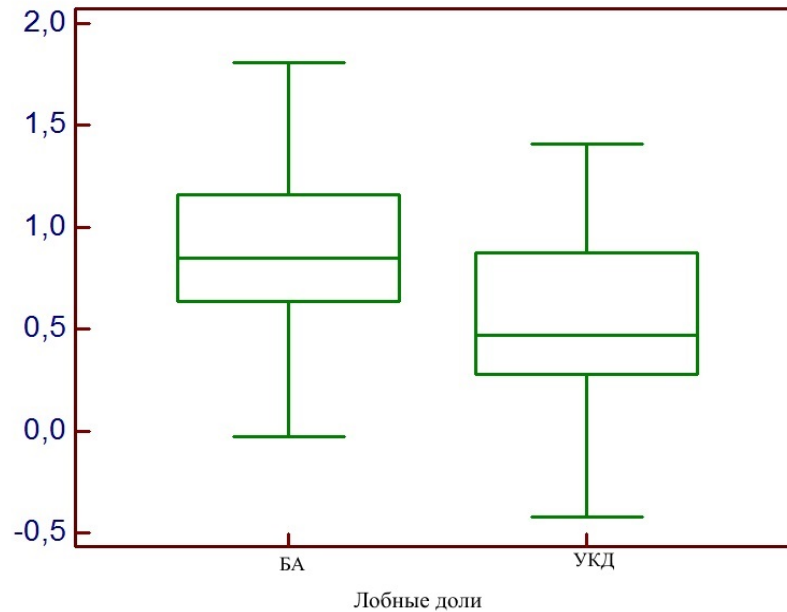


Рис 32. Сопоставление величины z-счета в коре лобных долей у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и мягкой деменцией при БА ($p < 0.05$)

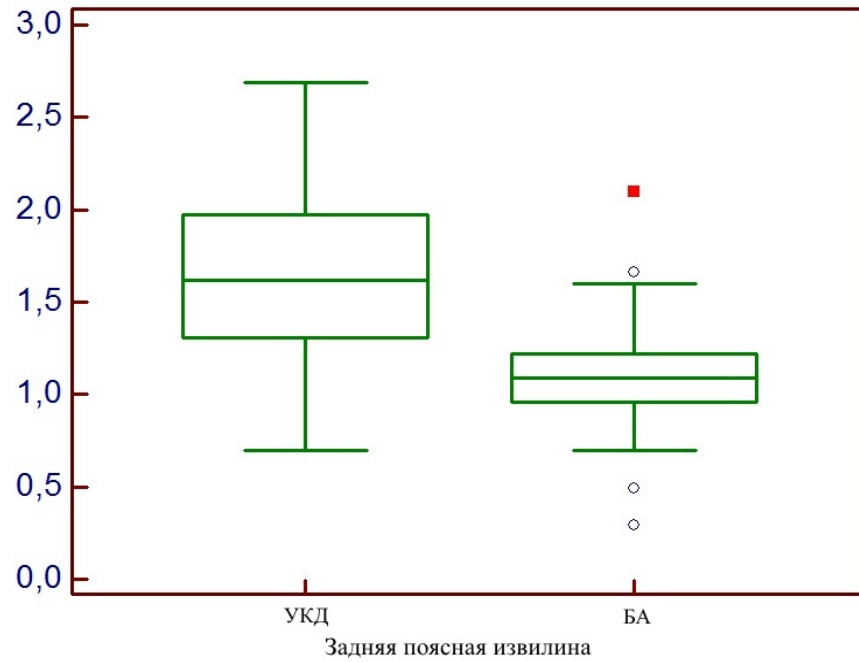


Рисунок 33. Сопоставление величины z-счета в задних отделах поясных извилин у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и мягкой деменцией при БА ($p < 0.05$).

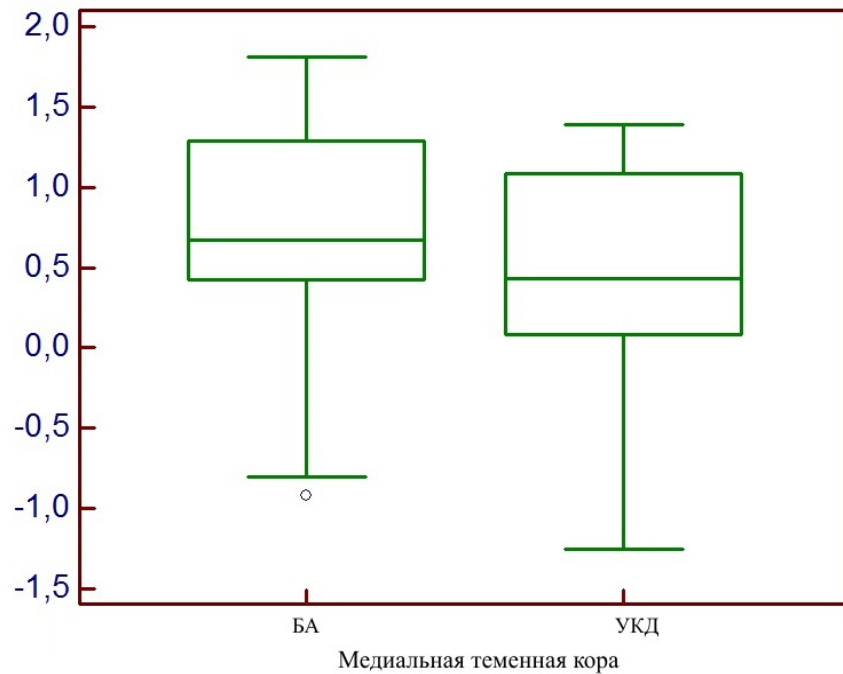


Рисунок 34. Сопоставление величины z-счета в медиальной теменной коре у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и мягкой деменцией при БА ($p < 0.05$).

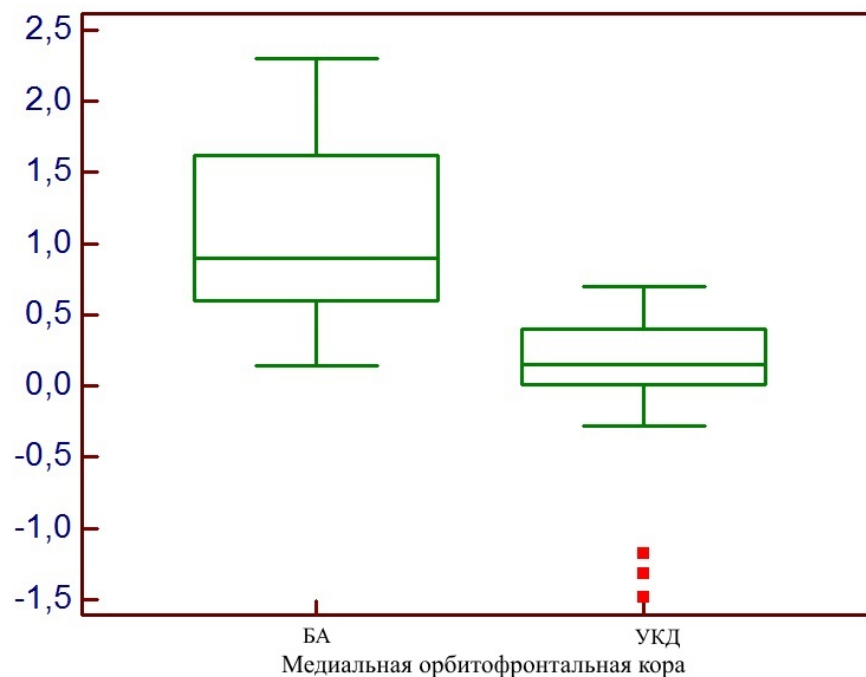
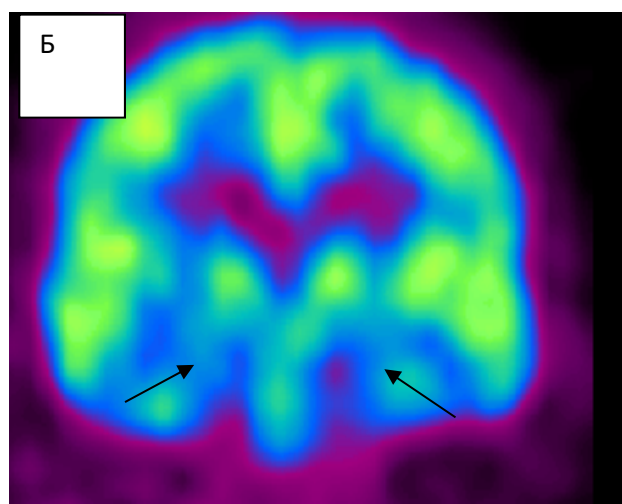
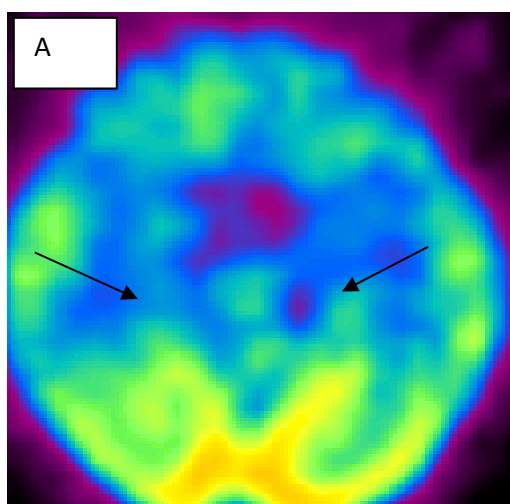


Рис 35. Сопоставление величины z-счета в медиальной орбитофронтальной коре у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и мягкой деменцией при БА ($p < 0.05$).

Как видно из представленных графиков, выраженность метаболических изменений в структурах головного мозга (величина z-счета) зависела от выраженности когнитивных нарушений и была достоверно больше при болезни Альцгеймера по сравнению с умеренным когнитивным дефицитом.

На рисунке 36 представлена типичная ПЭТ картина, наблюдавшаяся у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера, в виде снижения накопления РФП в медиобазальных отделах височных долей (проекция гиппокампов).



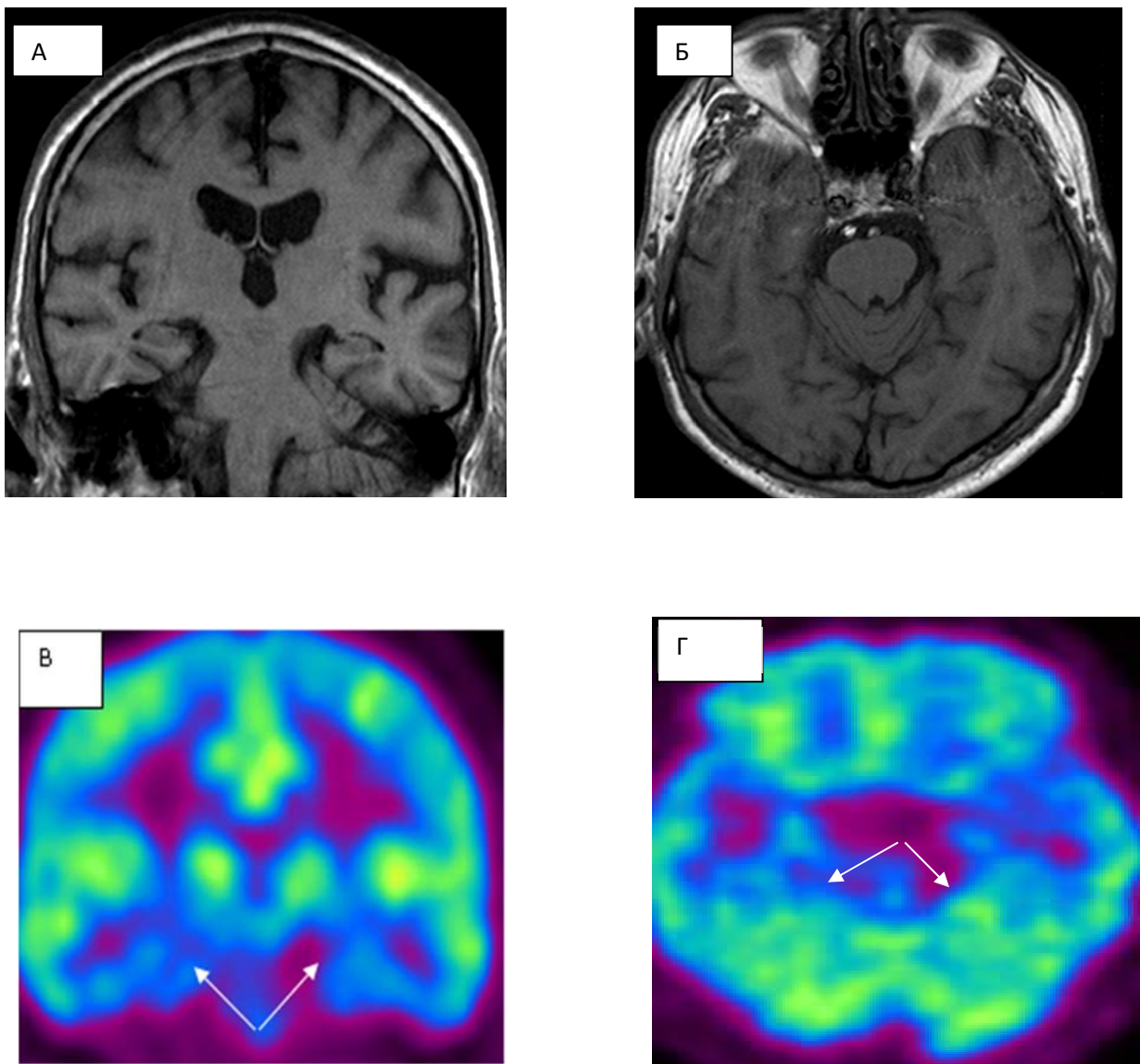


Рисунок 37. Данные пациента с мягкой деменцией при болезни Альцгеймера (CDR 1.0) По данным МРТ (А - корональный срез, Т1- ВИ, Б - аксиальный срез, Т1- ВИ) структурные изменения в веществе головного мозга отсутствуют. При ПЭТ с 18F-ФДГ (В - корональный и Г - аксиальный срезы), Отмечается гипометаболизм глюкозы в области медиобазальных отделов височных долей.

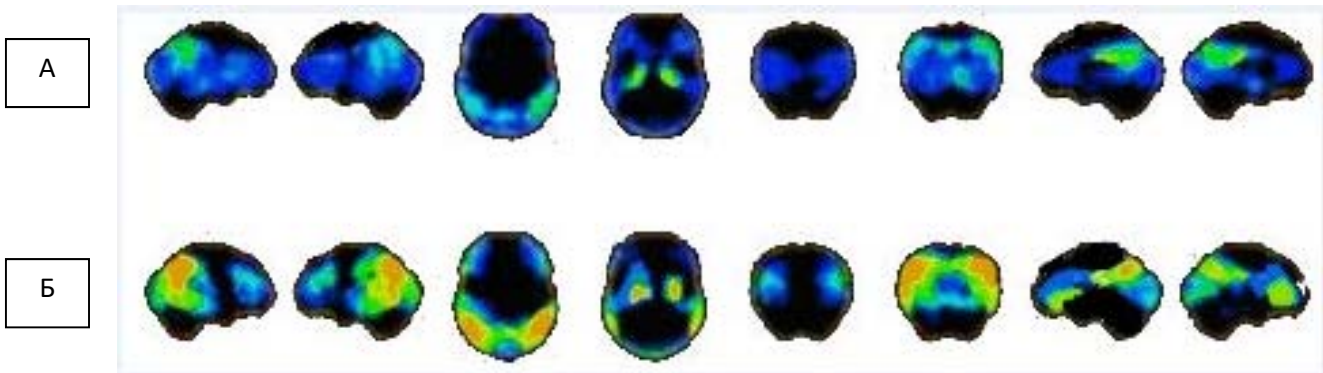


Рисунок 38 (А, Б). Данные 3D-SSP анализа ПЭТ изображений головного мозга пациентов с умеренным когнитивным дефицитом (А) и болезнью Альцгеймера в стадии “мягкой” деменции, CDR 1.0 (Б). По мере прогрессирования патологического процесса отмечается увеличение выраженности и распространенности поражения коры головного мозга с вовлечением в патологический процесс ассоциативной коры височных и теменных долей, задних отделов поясных извилин и медиальных отделов лобных долей.

Информативность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в дифференциальной диагностике умеренного когнитивного дефицита и болезни Альцгеймера с использованием 3D-SSP анализа ПЭТ данных и расчетом значений z-счета в ассоциативной коре височных долей (ROC-анализ) представлено на рисунке 39.

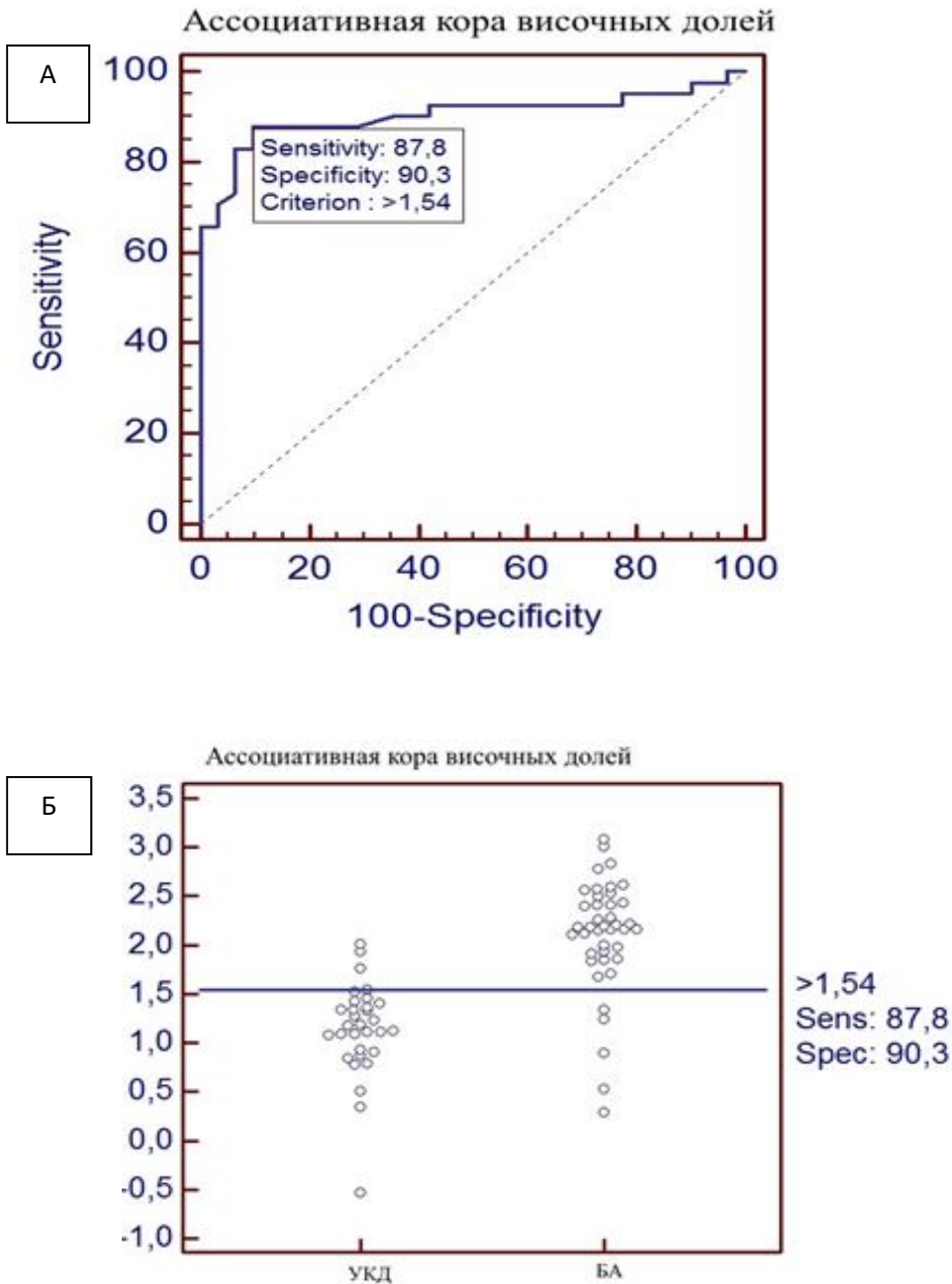


Рисунок 39 (А, Б). ROC кривая (А) и диаграмма (Б) информативности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ с использованием 3D-SSP и определением z-счета в ассоциативной коре височных долей у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера.

Как видно из приведенных графиков, наибольшая информативность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при сопоставлении полученных данных между пациентами с умеренным когнитивным дефицитом и мягкой деменцией при болезни Альцгеймера была получена при пороговом значении z-счета в области

ассоциативной коры височных долей, равном 1,54. При этом чувствительность метода составила 87,8%, специфичность – 90,3%, положительная предсказательная значимость – 93,2%, отрицательная прогностическая значимость – 83,1%.

Информативность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в дифференциальной диагностике умеренного когнитивного дефицита и болезни Альцгеймера с использованием 3D-SSP анализа ПЭТ данных и определением значений z-счета в медиальных отделах орбитофронтальной коры (ROC-анализ) представлено на рисунке 40.

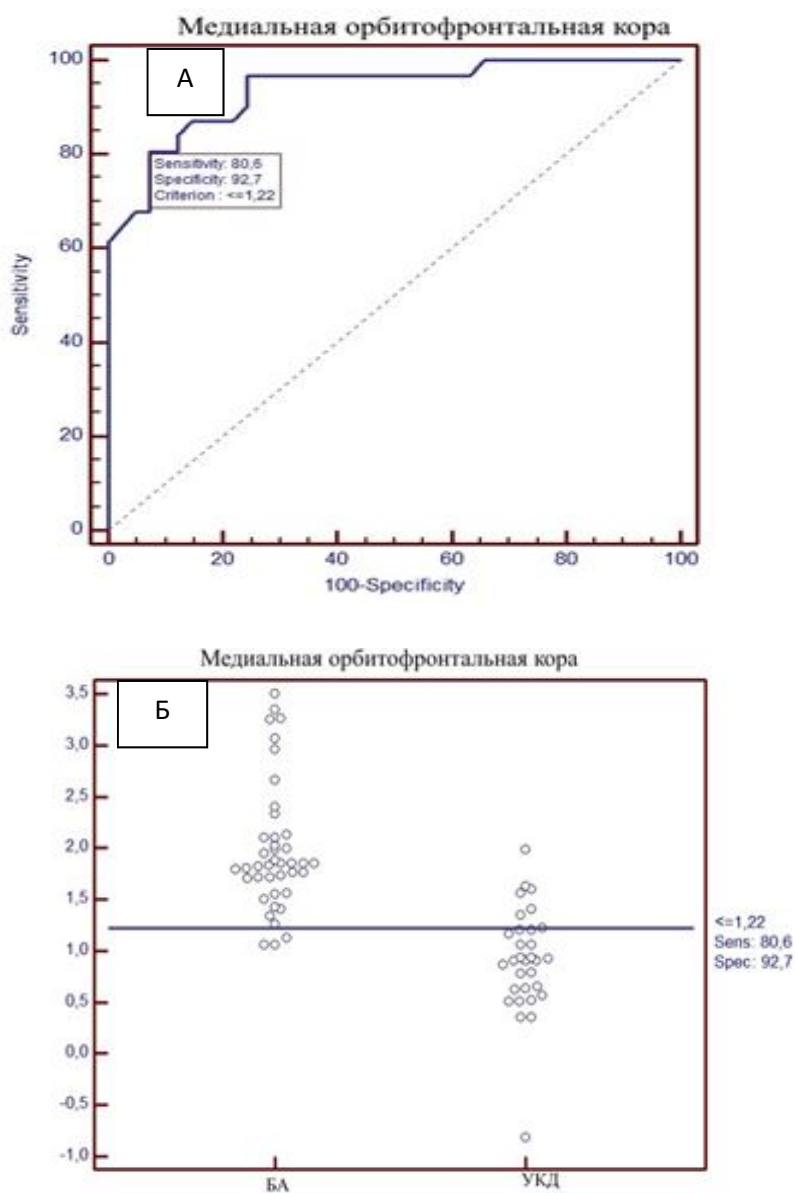


Рисунок 40 (А, Б). ROC кривая (А) и диаграмма (Б) информативности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ с использованием 3D-SSP и определением z-счета в области

медиальной орбитофронтальной коры у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера.

Как видно из приведенных графиков, наибольшая информативность ПЭТ с 18F-ФДГ при сопоставлении полученных данных между пациентами с умеренным когнитивным дефицитом и мягкой деменцией при болезни Альцгеймера наблюдалась при пороговом значении z-счета в области медиальных отделах орбитофронтальной коры $\geq 1,22$. При этом чувствительность метода составила 80,6%, специфичность – 92,7%. Положительная предсказательная значимость определялась на уровне 91,7%, отрицательная прогностическая значимость – 82,7%.

4.2. Сопоставление полученных величин z-счета с результатами клинических исследований

В таблице 15 показана корреляция между изменениями метаболизма глюкозы и выраженностью клинических проявлений у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом по данным батареи лобной дисфункции и шкалы MMSE.

Таблица 15

Сопоставление результатов нейропсихологических тестов с уровнем снижения метаболизма глюкозы (3D-SSP анализ, z-счет) в различных отделах головного мозга по данным ПЭТ с 18F-ФДГ у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом (коэффициент корреляции Спирмена)

Тест	АКВД	АКТД	ЗПИ	ЛД	ЗД	МОФК	МТК
Батарея лобной дисфункции	0,0401 P=0,8304	0,192 P=0,3010	-0,311 P=0,0885	-0,118 P=0,5273	-0,178 P=0,3390	0,191 P=0,303	0,0752 P=0,6877
Сумма баллов MMSE	-0,494 P=0,0047	-0,0546 P=0,7707	-0,322 P=0,0771	0,187 P=0,3137	-0,1612 P=0,459	-0,195 P=0,294	-0,224 P=0,2257

Примечания: ЛД - лобные доли, АКТД – ассоциативная кора теменных долей, АКВД – ассоциативная кора височных долей, ЗПИ - задние поясные извилины, ЗД- затылочные доли, МОФК - медиальная орбитофронтальная кора, МТК- медиальная теменная кора.

Как видно из представленной таблицы, у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом наблюдалась достоверная отрицательная корреляция между тяжестью клинических проявлений заболевания по данным шкалы MMSE и выраженностью снижения метаболизма глюкозы (z-счет) в области ассоциативной коры височных долей. При этом достоверной корреляционной зависимости между выраженностью нарушения функции лобных долей, определенной с помощью батареи лобной дисфункции, и данными ПЭТ с 18F-ФДГ обнаружено не было.

В таблице 16 представлена корреляционная зависимость между нарушением метаболизма глюкозы и выраженностью клинических проявлений у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом по данным батареи лобной дисфункции и шкалы MMSE.

Таблица 16

Сопоставление результатов нейропсихологических тестов с уровнем снижения метаболизма глюкозы (3D-SSP анализ, z-счет) в различных отделах головного мозга по данным ПЭТ с 18F-ФДГ у пациентов с болезнью Альцгеймера (коэффициент корреляции Спирмена)

Тест	АКВД	АКТД	ЗПИ	ЛД	ЗД	МОФК	МТК
Батарея лобной дисфункции	0,0696 P=0,6653	0,141 P=0,3809	0,0676 P=0,6747	-0,184 P=0,25	0,278 P=0,0779	-0,348 P=0,03	-0,0370 P=0,818
Сумма баллов MMSE	- 0,487 P=0,0013	- 0,470 P=0,0019	-0,396 P=0,0103	0,00533 P=0,974	-0,0525 P=0,7446	0,0660 P=0,68	-0,314 P=0,046

$$y=23,3519+-0,7705x$$

$$R^2 0,1185, P < 0,0001$$

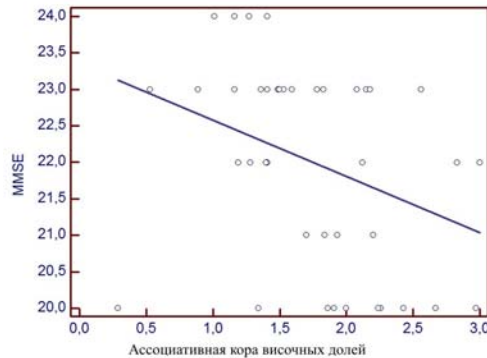


Рисунок 42. Зависимость между шкалой MMSE и уровнем метаболизма глюкозы в ассоциативной коре височных долей у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Как видно из представленных рисунков, у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера отмечалась достоверная отрицательная корреляционная зависимость между клинической тяжестью когнитивного дефицита по данным шкалы MMSE и гипометаболизмом глюкозы в области ассоциативной коры височных долей. Однако при болезни Альцгеймера снижение метаболизма глюкозы в указанных зонах носило более выраженный характер.

Таким образом, установлены пороговые значения z-счета на базе анализа ПЭТ данных с использованием программного обеспечения 3D-SSP у пациентов с когнитивными нарушениями, позволяющие с высокой точностью диагностировать болезнь Альцгеймера на самых ранних стадиях развития патологического процесса. Кроме того, в ходе проведенного исследования выявлено различие в накоплении радиофармпрепарата в сером веществе головного мозга у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера. Так, у больных, страдающих умеренным когнитивным дефицитом, отмечался гипометаболизм в медиобазальных отделах височных долей, в области гиппокампов, а также в задних отделах

поясных извилин. У пациентов с мягкой формой болезни Альцгеймера дополнительно к этому выявлены зоны снижения накопления глюкозы в ассоциативной коре височных и теменных долей, сенсомоторной коре теменных долей, задних отделах поясных извилин, ассоциативной коре лобных долей и в медиальной орбитофронтальной коре.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ранняя диагностика различных видов деменции с каждым годом приобретает все большую актуальность в связи со старением населения экономически развитых стран. Выраженная тенденция роста заболеваемости нейродегенеративными заболеваниями головного мозга приводит к постоянно возрастающим финансовым затратам, необходимым для лечения, обслуживания и социализации таких пациентов. Поэтому во всем мире идет поиск новых решений ранней диагностики с целью повышения эффективности лечения деменции и, прежде всего, болезни Альцгеймера. Это связано с тем, что своевременное выявление и назначение адекватной терапии у пациентов с БА на начальных стадиях развития патологического процесса позволяют значительно улучшить результаты проводимых лечебных мероприятий и существенно уменьшить число случаев с запущенными формами заболевания.

Сложность ранней клинической диагностики деменции обусловлена тем, что, как правило, на начальных стадиях болезнь протекает незаметно, не имея каких-либо специфических симптомов. В настоящее время для оценки клинического статуса и выраженности когнитивных нарушений широко применяется шкала оценки состояния когнитивных функций (MMSE-Mini-Mental State Examination). Тем не менее, согласно данным многих авторов, в большинстве случаев установление правильного диагноза на основании только клинических данных и стандартных шкал при ранних стадиях заболевания вызывает существенные трудности, что заметно препятствует своевременному началу адекватной терапии [3, 17, 18, 22, 84]. В связи с этим с целью объективизации клинических проявлений когнитивного дефицита в последние годы все чаще используются методы лучевой визуализации, прежде всего технологий магнитно-резонансной томографии и позитронной эмиссионной томографии [23, 32, 55]. В исследованиях, выполненных зарубежными авторами, было показано, что одним из наиболее эффективных методов выявления атрофии, обусловленной гибелью и деафферентацией

нейронов коры головного мозга, является воксел-базированная МР-морфометрия (VBM – Voxel Based Morphometry) [74, 104, 109]. Результаты некоторых исследований свидетельствуют, что применение МР-морфометрии у пациентов с когнитивным дефицитом позволяет визуализировать атрофические изменения коры в тех случаях, когда традиционные технологии рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии не выявляют каких-либо значимых структурных изменений в веществе головного мозга [97, 141, 143]. Вместе с тем, следует отметить, что большинство работ, посвященных данной проблеме, было выполнено на относительно небольшом клиническом материале и полученные данные требуют дальнейшего подтверждения. В России опыт использования многовоксельной МР-морфометрии в диагностике деменции и, в частности, болезни Альцгеймера, практически отсутствует.

Большое значение при проведении обследования головного мозга у пациентов с когнитивными нарушениями имеет стандартизация технологии обработки полученных изображений. В зарубежной и отечественной литературе рекомендации, касающиеся выбора оптимального критерия оценки выраженности атрофических изменений вещества головного мозга при проведении МР-морфометрии, отсутствуют. Однако, как правило для оценки степени атрофии применяется расчет толщины или объема коры [103, 156]. В нашем исследовании было показано, что в качестве количественного показателя атрофии серого вещества целесообразно использовать объемный показатель, так как он более объективно позволяет оценить выраженность атрофических изменений. При проведении позитронной эмиссионной томографии для определения атрофии вещества мозга и сопровождающего ее гипометаболизма глюкозы, согласно данным зарубежной литературы, наиболее часто используется программный пакет 3D-SSP (stereotactic surface projection – трехмерное стереотаксическое проецирование на поверхность) [101, 112]. Этот способ был разработан в 1995 году S. Minoshima et al., на

основе созданной ранее в Мичиганском университете технологии стандартизации изображений. Преимуществом данного метода является возможность нивелировать несоответствие распределения РФП в радиальном направлении, которое остается после стандартизации на объемных изображениях [39, 57, 75, 83]. Поэтому использование проецирования на поверхность позволяет избежать неправильной оценки распределения серого вещества в объеме головного мозга [86]. Большое значение при проведении 3D-SSP анализа полученных в ходе исследования томосцинтиграмм является стандартизация условий сбора данных, а также адекватный выбор структуры головного мозга, относительно которой будет осуществляться нормализация метаболизма ^{18}F -ФДГ. Обычно в качестве референсных зон используются те структуры, которые априори не вовлекаются в патологический процесс при предполагаемом заболевании. Например, у пациентов с болезнью Альцгеймера вследствие особенностей патогенеза этого патологического состояния атрофические изменения в абсолютном большинстве случаев не затрагивают ствол головного мозга и мозжечок. Поэтому эти структуры были выбраны нами в качестве референсных зон, относительно которых осуществлялась нормализация метаболизма глюкозы. При этом было обнаружено, что статистически значимые изменения Z-счета в структурах, участвующих в патогенезе болезни Альцгеймера (медиобазальные отделы височных долей, ассоциативная кора теменных долей, задние участки поясных извилин), были получены только в тех случаях, когда нормализованный показатель накопления РФП рассчитывался с использованием референсных значений регионарного метаболизма глюкозы в области моста. По-видимому, это объясняется тем, что при болезни Альцгеймера все же наблюдается уменьшение метаболизма глюкозы в проекции мозжечка, несмотря на то, что атрофические изменения его вещества у пациентов с данным заболеванием фактически отсутствуют. Снижение метаболической активности нейронов мозжечка может быть обусловлено потерей афферентных связей с участками

ассоциативной коры головного мозга, подвергшихся атрофии, и, следовательно, нарушением их функции.

Важным достижением в понимании патогенеза болезни Альцгеймера явилось получение доказательств поражения и дисфункции нейронов ассоциативной коры медиобазальных отделов височных долей, теменных долей, задних отделов поясных извилин, полученных с помощью позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Первые исследования, в которых изучались возможности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с болезнью Альцгеймера, были выполнены еще в начале 80-х годов [122]. В настоящее время этому вопросу посвящено достаточно большое число работ [39, 75, 86, 101]. Однако результаты большинства исследований, посвященных использованию позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и начальной стадией болезни Альцгеймера достаточно противоречивы [114, 144, 146]. Согласно данным большинства авторов, при этих патологических состояниях наблюдается гипометаболизм в задних отделах поясных извилин, угловой извилине и в зоне предклинья [28, 30, 41, 91, 115, 125]. Дополнительно к этому, при ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -НМРАО отмечается снижение перфузии в проекции нижней теменной доли, расположенной кзади от места соединения постцентральной и межтеменной борозд [56, 124, 147, 150]. Однако по другим данным, метаболические изменения локализуются только в области медиобазальных отделов височных долей, преимущественно в проекции гиппокампов [101, 121,].

Важным аспектом в понимании биологических основ развития болезни Альцгеймера является анализ и сопоставление результатов многовоксельной МР-морфометрии и результатов ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с начальными проявлениями когнитивных нарушений. Этому вопросу в настоящее время посвящены лишь единичные исследования [75]. В нашей работе было показано, что комплексный подход с применением данных методик может

быть эффективно использован в выявлении изменений у больных с ранними признаками когнитивного дефицита. При этом большое значение для понимания природы патологического процесса имеет расположение зон атрофии и снижения метаболизма в коре головного мозга на начальных стадиях заболевания. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии изменений вещества мозга, типичных для умеренного когнитивного дефицита, сопровождающегося снижением памяти, и болезни Альцгеймера на стадии мягкой деменции. При этом было в ходе выполненных исследований было показано, что самые ранние изменения возникают, в первую очередь, в медиальных отделах височных долей и, в частности в области гиппокампов: как известно, именно эти структуры поражаются на начальных стадиях когнитивных нарушений [115,125, 131]. По мере нарастания когнитивного дефицита наблюдается увеличение распространенности атрофических изменений коры головного мозга (при МР-морфометрии) и зон гипометаболизма (при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ). Наши данные согласуются с результатами некоторых ранее проведенных исследований, в частности, с патоморфологическими находками, обнаруженными у пациентов с болезнью Альцгеймера [1, 2, 42, 121]. Так, в работе Buckner R.L., 2008, было выявлено снижение объема серого вещества энторинальной коры, миндалевидного тела, средней височной извилины, нижней темной извилины, а также лобных долей.

Основные структурные изменения коры головного мозга у больных с умеренным когнитивным дефицитом и мягкой формой болезни Альцгеймера, обнаруженные в нашем исследовании по данным МР-морфометрии, представлены в таблице 17.

Как видно из представленной таблицы, при прогрессировании когнитивного дефицита и развитии синдрома деменции наиболее выраженные атрофические изменения локализовались в медиальных отделах височных долей обоих полушарий головного мозга. При этом наибольшие показатели точности МР-морфометрии при сравнении полученных данных с группой контроля были получены при пороговом значении объема коры в области гиппокампов, равном $3042,7 \text{ мм}^3$. Дополнительным критерием, позволяющим дифференцировать умеренный когнитивный дефицит и болезнь Альцгеймера, явилось достоверно значимое снижение объема головного мозга в медиальной орбитофронтальной коре до $7302,06 \pm 990,72 \text{ мм}^3$. Необходимо отметить, что единичные ложноотрицательные и ложноположительные случаи в группе пациентов с «мягкой» формой болезни Альцгеймера были обусловлены минимальной выраженностью уменьшения объемных показателей коры различных структур головного мозга или более выраженной (по сравнению со средними показателями) атрофией коры у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом. Полученные данные согласуются с результатами некоторых зарубежных исследователей [39, 50, 56, 86, 115].

Изменения, выявленные при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у больных с умеренным когнитивным дефицитом и мягкой формой деменции при болезни Альцгеймера, представлены в таблице 19.

Таблица 19

Варианты метаболических изменений при основных нозологических формах когнитивного дефицита

Нозологическая форма когнитивного дефицита	Характер изменения метаболической активности в структурах головного мозга
Умеренный когнитивный дефицит	Гипометаболизм глюкозы в медиобазальных отделах височных долей, в области гиппокампов, задних отделах поясных извилин
Болезнь Альцгеймера на стадии “мягкой деменции”	Гипометаболизм глюкозы в ассоциативной коре височных и теменных долей, в сенсомоторной коре теменных долей, задних отделах поясных извилин, лобных долях, медиальной орбитофронтальной коре

Результаты ПЭТ с 18F-ФДГ у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера представлены в таблице 20.

Таблица 20

Данные о частоте случаев и выраженности гипометаболизма глюкозы при ПЭТ с 18F-ФДГ в различных структурах головного мозга при УКД и БА

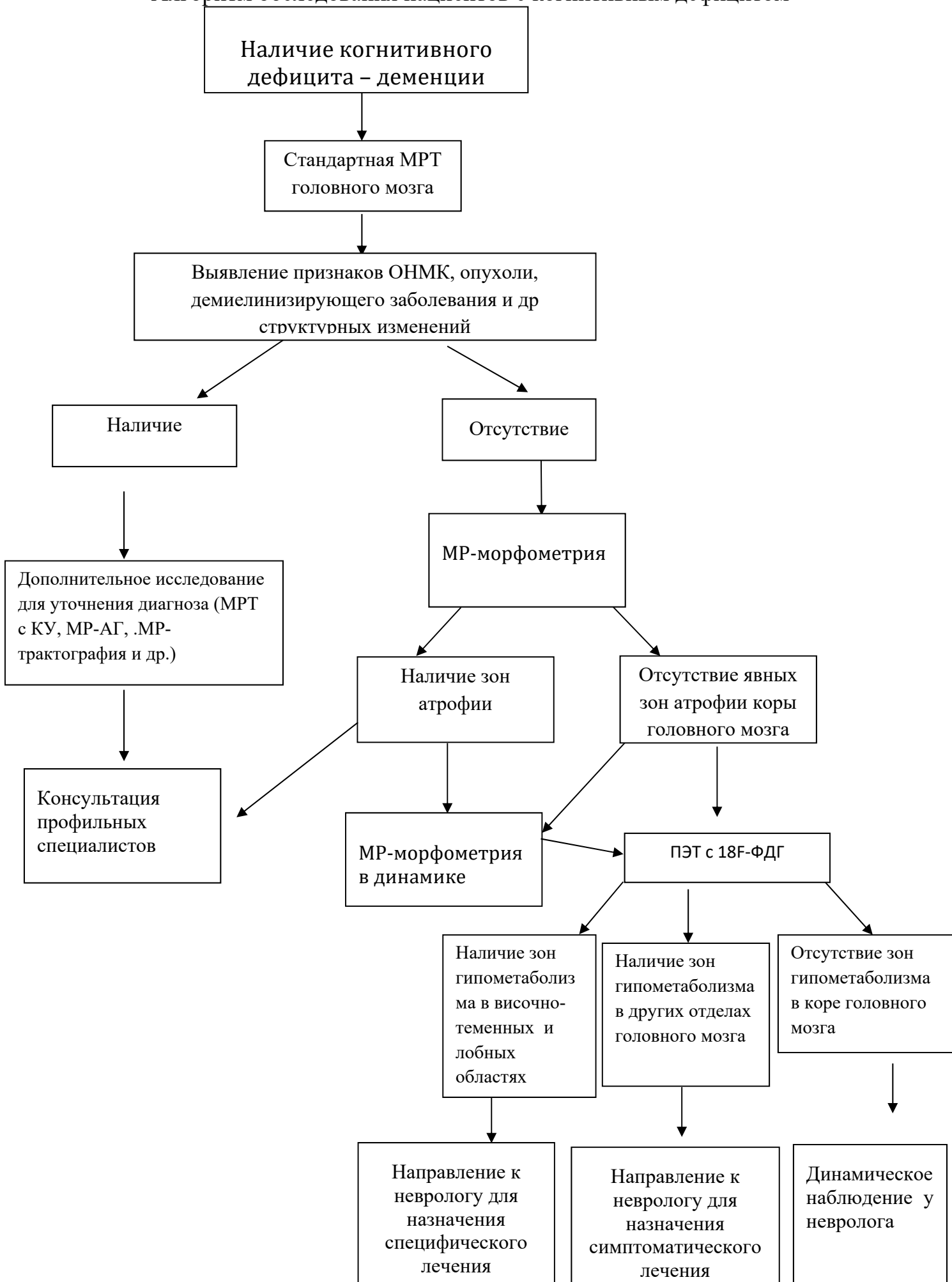
Стадия деменции и	Структуры головного мозга														
	АКВД			АКТД			ЛД			ЗПИ			МОФК		
	Число больных		Z-счет	Число больных		Z-счет	Число больных		Z-счет	Число больных		Z-счет	Число больных		Z-счет
	абс	%		абс	%		абс	%		абс	%		абс	%	
УКД (n=31)	26	84	1,11	10	32	0,36	6	19,3	0,56	21	68	1,10	11	35,5	0,41
Болезнь Альцгеймера (n=41)	38	92,6	2,1	29	71	1,16	13	31,7	0,89	36	88	1,65	26	63,4	2,26

Как видно из представленных таблиц, у 26 из 31 пациентов с умеренным когнитивным дефицитом (84%) определялось снижение уровня метаболизма глюкозы в области ассоциативной коры височных долей. Как правило, отмечался двухсторонний гипометаболизм (у 22 человек). У 21 пациента с умеренным когнитивным дефицитом (68%) определялось снижение метаболизма в области задних отделов поясных извилин. По мере прогрессирования когнитивных нарушений отмечалось увеличение распространенности зоны поражения в коре головного мозга. Так, у 29 (71%) больных с «мягкой» деменцией (CDR 1,0) наряду с уменьшением уровня метаболизма глюкозы в ассоциативной коре височных долей был выявлен гипометаболизм в ассоциативной и медиальной коре теменных долей. В 26 случаях отмечалось нарушение метаболизма в медиальной орбитофронтальной коре. В 36 случаях (88%) зона снижения метаболизма глюкозы определялась только в проекции задних отделов поясных извилин.

Полученные нами в ходе исследования данные в общем совпадают с результатами других авторов [101, 155], которые свидетельствуют о высокой информативности ПЭТ с 18F-ФДГ в определении локализации и характера выраженности метаболических нарушений в веществе головного мозга. Необходимо отметить, что ложноотрицательные случаи наблюдались в группе пациентов с «мягкой» формой болезни Альцгеймера и были обусловлены минимальной выраженностью метаболических нарушений в ассоциативной коре височных и теменных долей, что достоверно не позволяло судить о наличии здесь патологических изменений характерных для данного заболевания. Ложноположительные результаты определялись в случаях более выраженного снижения метаболизма глюкозы в медиобазальных отделах височных долей у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом.

На основании анализа результатов комплексного лучевого исследования больных с когнитивными нарушениями нами был разработан алгоритм диагностики болезни Альцгеймера.

Алгоритм обследования пациентов с когнитивным дефицитом



Как видно из представленной схемы, обследование пациентов с когнитивными нарушениями должно начинаться со стандартной магнитно-резонансной томографии головного мозга. При выявлении конкурирующих заболеваний головного мозга (опухоль, ОНМК, очаги демиелинизации, инфекционные поражения и др.) необходимо проводить дополнительные методики: магнитно-резонансную томографию с контрастным усилением, МР-ангиографию и др. с последующей консультацией профильных специалистов. При отсутствии у пациентов конкурирующих заболеваний головного мозга необходимо проведение МР-морфометрии. После проведения данной методики и отсутствии атрофических изменений в височно-теменных и лобных областях пациент направляется на консультацию профильного специалиста. При выявлении зон атрофии коры головного мозга по данным МРТ показано наблюдение в динамике с консультацией невролога. Если же после указанного обследования у клинициста остаются сомнения при решении вопроса о характере выявленного у пациента когнитивного дефицита, следует выполнить ПЭТ с ^{18}F -ФДГ с определением последующей тактики лечения пациента. Обнаружение гипометаболизма в височно-теменных и лобных областях должно сопровождаться консультацией невролога с назначением специфического лечения. При выявлении сниженного накопления глюкозы в других структурах головного мозга необходима консультация невролога с проведением симптоматической терапии. Пациенту с наличием когнитивного дефицита, но при отсутствии зон гипометаболизма в коре головного мозга по данным позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ необходимо наблюдаться у невролога.

Таким образом, методики магнитно-резонансной морфометрии и позитронной эмиссионной томографии, основанные на расчете количественных и полуколичественных показателей объема коры и метаболизма серого вещества головного мозга, позволяют с высокой точностью выявлять когнитивные нарушения на ранних стадиях их развития,

а также проводить дифференциальную диагностику между умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера. С применением данных методик возможны ранняя диагностика и оценка динамики развития нейродегенеративного процесса с последующим проведением своевременных и адекватных лечебных мероприятий.

ВЫВОДЫ

1. Магнитно-резонансная морфометрия и позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ являются высокоинформативными методами лучевой визуализации, позволяющими локализовать характерные для болезни Альцгеймера морфофункциональные изменения в коре головного мозга, и с помощью разработанного алгоритма диагностировать это заболевание на ранней стадии.
2. У пациентов с когнитивными нарушениями на ранней стадии деменции по данным позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ и МР-морфометрии отмечается снижение метаболизма глюкозы и уменьшение объема серого вещества преимущественно в медиобазальных отделах височных долей.
3. Основным отличием болезни Альцгеймера от умеренного когнитивного дефицита по данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ является более выраженное снижение метаболизма глюкозы в теменных долях и медиальных отделах орбитофронтальной коры.
4. Оптимальным методом обработки позитронно-эмиссионных изображений пациентов с когнитивным дефицитом является SSP-анализ с нормализацией метаболизма глюкозы к уровню накопления РФП в области моста. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность метода в диагностике болезни Альцгеймера составляет 87,8%, 90,3% и 89,1% соответственно, при пороговом значении z-счета = 1,54.
5. При МР-морфометрии для болезни Альцгеймера наряду с атрофией коры височно-теменных областей характерно уменьшение объема коры медиальных отделов орбитофронтальной коры до $7302,06 \pm 990,72$ мм³. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность метода в диагностике болезни Альцгеймера составляет 85,2%, 75,1% и 81,4%, соответственно.
6. Атрофические изменения и уровень метаболизма глюкозы в коре

головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера зависят от стадии заболевания и находятся в корреляционной зависимости от выраженности когнитивных нарушений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При анализе позитронно-эмиссионных томограмм у пациентов с когнитивными нарушениями необходимо выполнять обработку полученных изображений с помощью программного обеспечения 3D-SSP, не ограничиваясь визуальным анализом изображений и расчетом индекса асимметрии.

2. Для наиболее корректного анализа позитронно-эмиссионных томограмм с использованием программного обеспечения 3D-SSP целесообразно осуществлять нормализацию показателей к уровню накопления РФП в области моста.

3. Для корректного сравнения данных, полученных при МРТ и ПЭТ, необходимо использовать одинаковые параметры сканирования.

4. При позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в качестве группы сравнения целесообразно использовать данные пациентов, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

5. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов с когнитивными нарушениями рекомендуется включать в протокол исследования МР-морфометрию.

6. Для проведения динамического наблюдения пациентов с целью получения достоверных данных необходимо использовать программное обеспечение FreeSurfer, позволяющее оценить в динамике изменение объема вещества головного мозга с измерением их количественных показателей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКВД – ассоциативная кора височных долей
АКТД – ассоциативная кора теменных долей,
БА – болезнь Альцгеймера
БЛД – батарея лобной дисфункции (методика)
ВВП – валовой внутренний продукт
ЗД - затылочные доли
ЗПИ - задние поясные извилины
КТ – компьютерная томография
КФА – коэффициент фракционной анизотропии
ЛД - лобные доли
МОФК - медиальная орбитофронтальная кора
МР – магнитно-резонансный (магнитный резонанс)
МРС – магнитно-резонансная спектроскопия
МРТ – магнитно-резонансная томография
МТК – медиальная теменная кора.
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ППИ- передние поясные извилины
ПЭТ – позитронная эмиссионная томография
РФП – радиофармацевтический препарат
УКД – умеренный когнитивный дефицит
18F-ФДГ- 18-фтордезоксиглюкоза
ШДМ – шкала деменции Маттиса
CDR – шкала клинической оценки деменции
T1-ВИ – T1-взвешенные изображения
T2-ВИ – T2-взвешенные изображения

FLAIR – Fluid Attenuated Inversion-Recovery –
инверсия-восстановление с подавлением сигнала от
жидкости импульсная последовательность

Lac – lactate – лактат

NAA – N-acetylaspartate – N-ацетиласпартат

Rd-ВИ – изображения, взвешенные по протонной плотности

TE – Time Echo – время эхо

3D-SSP - stereotactic surface projection – трехмерное стереотаксическое
проецирование на поверхность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акшулаков, С.К. Болезнь Альцгеймера, патоморфология, клинические проявления и современное лечение / С.К. Акшулаков, Ж.Т. Такенов, С.Д. Карибай // Нейрохирургия и неврология. — 2015. — № 2 (39). — С. 26—33.
2. Андросова, Л.В. Маркеры воспаления при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции / Л.В. Андросова, Н.М. Михайлова, С.А. Зозуля и соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2013. — Т. 113. — № 2. — С. 49—53.
3. Бачинская, Н.Ю. Болезнь Альцгеймера / Н.Ю. Бачинская // Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия. — 2011. — № 2-1. — С. 14-23.
4. Белоусов, Ю.Б. Клинико-экономические аспекты терапии болезни Альцгеймера в России / Ю.Б. Белоусов, С.К. Зырянов, Д.Ю. Белоусов и соавт. // Качественная клиническая практика. Спецвыпуск. Болезнь Альцгеймера. — 2009. — С. 28.
5. Божко, О. В. Магнитно-резонансная томография подкоркового поражения головного мозга при болезни Альцгеймера: автореф. дисс канд. мед. наук / О.В. Божко. М.— 2007. — 19 с.
6. Божко, О. В. Клинико-томографические корреляции смешанных деменций альцгеймеровско-сосудистого генеза / О.В. Божко, Н.М. Михайлова, Н.Ю. Савватеева // Психиатрия. — 2010. — №4 (46). — С. 12-22.
7. Вартанов, А. В. Память человека и анатомические особенности гиппокампа / А.В. Вартанов, С.А. Козловский, В.Б. Скворцова и соавт. // Вест. Моск. Ун-та. Сер. 14. Психология. — 2009. — № 4. — С. 3-17.
8. Ватолина, М.А. Потерянные годы жизни и смертность в результате болезни Альцгеймера в России / М.А. Ватолина, И.В. Самородская,

- С.А. Бойцов // Психиатрия. — 2014. — № 01 (61). — С. 49-54.
9. Гаврилова, С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова. — М.: Пульс, 2007. — 359 с.
 10. Дамулин, И. В. Сосудистые нарушения при болезни Альцгеймера / И.В. Дамулин. — М.: Изд. ММА им. И. М. Сеченова., 2005. — 40 с.
 11. Емелин, А.Ю. Возможности позитронной эмиссионной томографии в дифференциальной диагностике деменций / А.Ю. Емелин, М.М. Одинак, Г.Е. Труфанов и соавт. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2010. — № 4 (32). — С. 46-51.
 12. Ефимцев, А.Ю. Возможности диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии в оценке поражения проводящих путей при неопухолевых заболеваниях головного мозга: дисс. ...канд. мед наук / А.Ю. Ефимцев. — Спб., 2011. — 109 с.
 13. Захаров, В.В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Методическое пособие для врачей / Под ред. В.В. Захарова, Н.Н. Яхно. — М.: Изд. ММА им. И. М. Сеченова., 2005. — 71 с.
 14. Иллариошкин, С.Н. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса / С.Н. Иллариошкин, А.Г. Власенко, Е.Ю. Федотова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2013. — Т. 7. — № 2. — С. 39-50.
 15. Левин, О.С. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции / О.С. Левин, И.В. Дамулин // Достижения в нейрогериатрии / Под ред. Н. Н. Яхно, И. В. Дамулина. — М.: ММА., 1995. — С. 189 –231.
 16. Лобзин, В.Ю. Метаболические изменения головного мозга при болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции / В.Ю. Лобзин, М.М. Одинак, В.А. Фокин В.А и соавт. // Неврология. — 2013. — № 14. — С. 1085-1099.

17. Наливаева, Н.Н. Молекулярные основы патогенеза болезни Альцгеймера / Н.Н. Наливаева, И.А. Журавин, Э.Дж. Тернер // Нейродегенеративные заболевания. Фундаментальные и прикладные аспекты / Под ред. М.В. Угрюмова. — М.: Наука., 2010. — С. 253–285.
18. Парфенов, В.А. Профилактика болезни Альцгеймера / В.А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2011. — № (3). — С. 8–13.
19. Соколов, В.Н. Роль методов лучевой диагностики в выявлении сосудистой деменции / В.Н. Соколов, Л.В. Анищенко // Клиническая информатика и телемедицина. — 2012. — Т.8. — № 9. — С. 120-128.
20. Станжевский, А.А. Применение современных методов лучевой визуализации в неврологической и психиатрической практике / А.А. Станжевский, Л.А. Тютин, А.В. Поздняков и соавт. // Наука – клинике: Материалы Невского Радиол. Форума. – СПб., 2005. – С. 207-208.
21. Станжевский, А.А. Применение ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ в дифференциальной диагностике деменций / А.А. Станжевский // Медицинская визуализация. – 2008. – № 4. – С. 70-75.
22. Станжевский, А.А. Позитронная эмиссионная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой в диагностике эпилепсии, нейродегенеративных заболеваний и тревожно-обсессивных расстройств: дисс. ... док. мед. наук / А.А. Станжевский. — Спб., 2009. — 241 с.
23. Тютин Л.А. Роль протонной магнитно-резонансной спектроскопии в комплексной диагностике болезни Паркинсона / Л.А. Тютин, А.В. Поздняков, А.А. Станжевский, И.В. Литвиненко // Медицинская визуализация. – 2006. – №4. – С. 105-111.
24. Чухловина, М. Л. Деменция. Диагностика и лечение / М.Л. Чухловина. — СПб.: Питер., 2010. — 272 с.

25. Яхно, Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике / Н.Н. Яхно // Невролог. журн. — 2006. — № 1. — С. 4–12.
26. Яхно, Н.Н. Деменции: руководство для врачей / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б.Локшина, Н.Н. Коберская, Э.А. Мхитарян. — 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ., — 2011. — 272 с.
27. Aizenstein, H.J. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly / H.J. Aizenstein, R.D. Nebes, J.A. Saxton et al. // Arch. Neurol. — 2008. — Vol. 65. — P. 1509–1517.
28. Albert, M.S. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines M.S. Albert, S.T. DeKosky, D. Dickson et al. // Alzheimer's disease Alzheimers Dement. — 2011. — Vol. 7 (3). — P. 270–279.
29. Albin, R.L. Striatal [11C]dihydrotetrabenazine and [11C]methylphenidate binding in Tourette syndrome / R.L. Albin, R.A. Koeppe, K. Wernette et al. // Neurology. — 2009. — Vol. 21. — P. 1390-1396.
30. Alzheimer's Association. 2010 Alzheimer's disease facts and figures // Alzheimer's & Dementia. — 2010. — V. 6. — P.158-194.
31. Arlt, S. Association between FDG uptake, CSF biomarkers and cognitive performance in patients with probable Alzheimer's disease / S. Arlt, S. Brassen, H. Jahn et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2009. — Vol. 36. — P. 1090–1100.
32. Asllani, I. Multivariate and univariate analysis of continuous arterial spin labeling perfusion MRI in Alzheimer's disease / I. Asllani, C. Habeck, N. Scarmeas et al. // Cereb Blood Flow Metab. — 2008. Vol. — 28. — P. 725–736.
33. Austin, B.P. Effects of hypoperfusion in Alzheimer's disease / B.P. Austin, V.A. Nair, T.B. Meier et al // J. Alzheimers Dis. — 2011. Vol. — 26 (3). — P. 123–133.

34. Barkhof, F. Neuroimaging in Dementia / F. Barkhof, C. Nick, A.J. Fox et al. // Springer-Verlag Berlin Heidelberg. – 2011. – P. 278.
35. Barnes, D.E. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence / D.E. Barnes, K. Yaffe // Lancet Neurology, – 2011. – Vol. 10 (9). – P. 819–828.
36. Barnes, J. Does Alzheimer's disease affect hippocampal asymmetry? Evidence from a cross-sectional and longitudinal volumetric MRI study / J. Barnes, R.I. Scahill, J.M. Schott et al. // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, –2005. – Vol. 19 (5–6). – P. 338–344.
37. Be la Monte, S.M. Insulin resistance and Alzheimer's disease / S.M. Be la Monte // BMB Reports. – 2009. – V. 42(8). – P. 475-481.
38. Benson, D.F. Positron emission computed tomography in the diagnosis of dementia / D.F. Benson, D.E. Kuhl, M.E. Phelps et al. // Trans. Am. Neural. Assoc. – 1981. – Vol. 106. – P. 68-71.
39. Berti, V. PET/CT in diagnosis of dementia / V. Berti, A. Pupi, L. Mosconi. Ann N Y Acad Sci. – 2011. – Vol. 1228. – P. 81–92.
40. Bertram, L. The Genetics of Alzheimer's disease: back to the future / L. Bertram, C.M. Lill, R.E. Tanzi // Neuron. – 2010. – V. 68. – P. 270-281.
41. Binnewijzend M.A.A. Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment / M.A.A. Binnewijzend, M.M. Schoonheim, E. Sanz-Arigita et al. // Neurobiology of Aging. –2012. – Vol. 33. – P. 2018–2028.
42. Braak, H. Alzheimer's disease affects limbic nuclei of the thalamus / H. Braak, E. Braak // Acta Neuropathol. –1991. – Vol. 81(3)– P. 261–268.
43. Brouwers, N. "Molecular genetics of Alzheimer's disease: an update" / N. Brouwers, K. Sleegers, C. Van Broeckhoven // Ann Med. — 2008. — Vol. 40 (8). — P. 562–583.
44. Bu, G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy / G. Bu // Nat Rev Neurosci — 2009.

- Vol. 10(5). — P. 333–344.
45. Buckner, R.L. The Brain's Default Network: Anatomy, Function, and Relevance to Disease / R.L. Buckner, J.R. Andrews-Hanna, D.L. Schacter // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2008. — Vol. 1124. — P. 1–38.
 46. Burton, E. J. White matter hyperintensities are associated with impairment of memory, attention, and global cognitive performance in older stroke patients / E.J. Burton, R.A. Kenny, J. O'Brien et al. // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35 (6). — P. 1270–1275.
 47. Cagnin, A. In-vivo measurement of activated microglia in dementia / A. Cagnin, D.J. Brooks, A.M. Kennedy et al. // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 461–467.
 48. Carrilo, M.C. The Global Impact of Alzheimer's Disease / M.C. Carrilo, W. Thies, L.J. Bain // *Adv Biol Psychiatry*. — 2012. — V. 28. — P. 1-14.
 49. Catani, M. Diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography in cognitive disorders / M. Catani // *Curr Opin Neurol*. — 2006. — Vol. 19(6). — P. 599-606.
 50. Ceravolo, R. CSF phosphorylated TAU protein levels correlate with cerebral glucose metabolism assessed with PET in Alzheimer's disease / R. Ceravolo, D. Borghetti, L. Kiferle et al. // *Brain Res Bull*. — 2008. — Vol. 76. — P. 80–84.
 51. Chan, D. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease / D. Chan, N.C. Fox, R.I. Scahill et al // *Annals of Neurology*. — 2001. — Vol. 49(4). — P. 433–442.
 52. Cherubini, A. Combined volumetry and DTI in subcortical structures of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients / A. Cherubini, P. Péran, I. Spoletini et al // *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*. — 2010. — Vol. 19(4). — P. 1273–1282.
 53. Chuanming, L. Frequency-dependent changes in the amplitude of low-

- frequency fluctuations in subcortical ischemic vascular disease (SIVD): A resting-state fMRI study / L. Chuanming, L. Chen, Y. Xuntao et al // Behavioural Brain Research. – 2014. – Vol. 274 (1). – P. 205–210.
54. Chun-Yi, Lo. Diffusion Tensor Tractography Reveals Abnormal Topological Organization in Structural Cortical Networks in Alzheimer's Disease / L. Chun-Yi, W. Pei-Ning, C. Kun-Hsien et al. // The Journal of Neuroscience. – 2010. – Vol. 30. – P. 50–57.
55. Clifford, R.J. Alzheimer Disease: New Concepts on Its Neurobiology and the Clinical Role Imaging Will Play / R.J. Clifford // Radiology. – 2012. – Vol. 263. – P. 344-361.
56. Coimbra, A. The role of MRI and PET/SPECT in Alzheimer's disease / A. Coimbra, D.S. Williams, E.D. Hostetler // Curr Top Med Chem. — 2006. — Vol. 6. — P. 629–647.
57. Cross D.J. Three-dimensional stereotactic surface projection analysis of macaque brain PET: development and initial applications / D.J. Cross, S. Minoshima, S. Nishimura et al. // J. Nucl .Med. – 2000. – Vol.41 (11). – P. 1879-87.
58. Dai, W. Mild cognitive impairment and alzheimer disease: patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging / W. Dai, O.L. Lopez, O.T. Carmichael // Radiology. – 2009. – Vol. 250. – P. 856–866.
59. Dale, A.M. Cortical surface-based analysis I: segmentation and surface reconstruction / A.M. Dale, B. Fischl, M.I. Sereno // Neuroimage. – 1999. – Vol. 9. – P. 179–194.
60. Daviglus, M.L. Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease: state of the science / M.L. Daviglus // Archives of Neurology. – 2011. – Vol. 68 (9). –P. 1185–1190.
61. De Felice, F. Inflammation, Defective Insulin Signaling, and Mitochondrial Dysfunction as Common Molecular Denominators Connecting Type 2

- Diabetes to Alzheimer Disease / Fernanda G. De Felice, Sergio T. Ferreira // *Diabetes*. – 2014. – Vol. 63 (7). – P. 2262-2272.
62. De Jong, L.W. Strongly reduced volumes of putamen and thalamus in Alzheimer's disease: an MRI study / L.W. De Jong, K. van der Hiele, I.M. Veer // *Brain: A Journal of Neurology*. – 2008. – Vol. 131 (12). – P. 3277–3285.
63. Dennis, N.A. Temporal lobe functional activity and connectivity in young adult APOE ϵ 4 carriers / N.A. Dennis, J.N. Browndyke, J. Stokes et al. // *Alzheimer's & Dementia*. – 2010. – Vol. 6. – P. 303–311.
64. Desikan, R.S. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest / R.S. Desikan, F. Segonne, B. Fischl // *Neuroimage*. – 2006. – Vol. 31. – P. 968–980.
65. Destrieux, C. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature / C. Destrieux, B. Fischl, A. Dale // *Neuroimage*. – 2010. Vol – 53. – P. 1–15.
66. Emily L. Dennis. Functional Brain Connectivity Using fMRI in Aging and Alzheimer's Disease / Emily L. Dennis // *Neuropsychology Review*. – 2014. – Vol. 24 (1). – P. 49-62.
67. Emily L. Dennis. Longitudinal Change in CSF Biomarkers in Autosomal-Dominant / Emily L. Dennis, Paul M. Thompson, Anne M. Fagan // *Alzheimer's Disease*. – 2014. – Vol. 6 (226). – P. 226-230.
68. Emily S. Stieren. Ubiquilin-1 Is a Molecular Chaperone for the Amyloid Precursor Protein / Emily S. Stieren, A.E. Ayadi, Y. Xiao et al. // *The Journal of Biological Chemistry*. — 2011. — Vol. 286. — P. 35689-35698.
69. Erkinjuntti, T. Galantamine treatment in Alzheimer's disease with cerebrovascular disease: responder analysis from a randomized, controlled trial (GAL – INT-6) / T. Erkinjuntti, S. Gauthier, R. Bullock et al. // *J. Psychopharmac.* — 2008. — Vol. 22. — P. 761 – 768.

70. Ewers, M. Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease dementia / M. Ewers, R.A. Sperling, W.E. Klunk // *Trends Neurosci.* – 2011. – Vol. 34. – P. 430–442.
71. Fellgiebel, A. FDG-PET and CSF phospho-tau for prediction of cognitive decline in mild cognitive impairment / A. Fellgiebel // *Psychiatry Research: Neuroimaging.* – 2007. – Vol. 155 (2). – P. 167–171.
72. Fischl, B. Cortical surface-based analysis II: inflation, flattening, and a surfacebased coordinate system / B. Fischl, M.I. Sereno, A.M. Dale. *Neuroimage.* – 1999. – Vol. 9. – P. 195–207.
73. Franceschi, M. Glucose metabolism and serotonin receptors in the frontotemporal lobe degeneration / M. Franceschi, D. Anchisi, O. Pelati et al. // *Ann Neurol.* – 2005. – Vol. 57. – P. 216–225.
74. Frisoni, G.B. Structural correlates of early and late onset Alzheimer's disease: voxel based morphometric study / G.B. Frisoni, C. Testa, F. Sabattoli et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2005. – Vol. 76. – P. 112-114.
75. Gene E. Alexander. Longitudinal PET Evaluation of Cerebral Metabolic Decline in Dementia: A Potential Outcome Measure in Alzheimer's Disease Treatment Studies / Gene E. Alexander, K. Chen, P. Pietrini et al. // *AJP.* – 2002. – Vol. 159 (5). – P. 738-745.
76. Gilman, S. Cerebral cortical and subcortical cholinergic deficits in parkinsonian syndromes / S. Gilman, R.A. Koeppe, B. Nan et al. // *Neurology.* – 2010. – Vol. 74. – P. 1416–1423.
77. Giorgos, K. Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study / K. Giorgos, P. Scheltens, S. Rombouts et al. // *Neuroradiology.* – 2007. – Vol. 49 (12). – P. 967-976.
78. Glenner, G.G. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein / G.G. Glenner, C.W. Wong // *Biochem Biophys Res Commun.* — 1984. — Vol. 120(3).

- P. 885–890.
79. Graff-Radford, J. Magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease / J. Graff-Radford, K. Kantarci // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2013. – Vol. 9. – P. 687–696.
80. Greicius, M. Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders / M. Greicius // *Current Opinion in Neurology.* – 2008. – Vol. 21. – P. 424–430.
81. Honea, R.A. Reduced gray matter volume in normal adults with a maternal family history of Alzheimer disease / R.A. Honea, R.H. Swerdlow, E.D. Vidoni et al. // *Neurology.* – 2010. – Vol. 74. – P. 113–120.
82. Hort, J. On behalf of the EFNS scientist panel on dementia EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease / J. Hort, J.T. O'Brien, G. Gainotti et al. // *Eur J Neurol.* – 2010. – Vol. 17 (10). – P. 1236–1248.
83. Hosaka, K. Validation of anatomical standardization of FDG PET images of normal brain: comparison of SPM and NEUROSTAT / K. Hosaka, K. Ishii, S. Sakamoto et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol Imaging.* – 2005. – Vol. 32 (1). – P. 92-97.
84. Jack, C.R. Jr. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease / C.R. Jr Jack, V.J. Lowe, S.D. Weigand et al. // *Brain.* – 2009. – Vol. 132. – P. 1355–1365.
85. Jagust, W.J. Relationships between biomarkers in aging and dementia / W.J. Jagust, S.M. Landau, L.M. Shaw et al. // *Neurology.* — 2009. — Vol. 73(15). — P.1193–1199.
86. James M. Mountz. PET-CT Neuroimaging Applications in Dementia / James M. Mountz // *The journal of practical medical imaging and management.* – 2007. – Vol. 36 (6). – P. 4-13.

87. Janota, I. Asymmetry of pathology in Alzheimer's disease / I. Janota, C.Q. Mountjoy // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 1988. – Vol. 51 (7). – P. 1011–1012.
88. Jellinger, K.A. The enigma of mixed dementia / K.A. Jellinger // *Alzheimer's and Dementia*. — 2007. — Vol. 3 (1). — P. 40–53.
89. Jotheeswaran, A.T. The predictive validity of the 10 / 66 dementia diagnosis in Chennai, India: a 3-year follow-up study of cases identified at baseline / A.T. Jotheeswaran, J.D. Williams, M.J. Prince // *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. – 2010. – Vol. 24 (3). – P. 296–300.
90. Kaasinen, V. Regional effects of donepezil and rivastigmine on cortical acetyl-cholinesterase activity in Alzheimer's disease / V. Kaasinen, K. Nagren, T. Jarvenpaa et al. // *J Clin Psy-chopharmacol*. – 2002. – Vol. 22. – P. 615–620.
91. Kadir, A. Dynamic changes in PET amyloid and FDG imaging at different stages of Alzheimer's disease / A. Kadir, O. Almkvist, A. Forsberg et al. // *Neurobiology of Aging*. – 2012. – Vol. 33 (1). – P. 1–14.
92. Kalaria, R. N. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence? Management, and risk factors / R.N. Kalaria, G.E. Maestre, R. Arizaga et al. // *Lancet Neurology*. — 2008. — Vol. 7 (9). — P. 812–826.
93. Kalaria, R.N. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? / R.N. Kalaria, R. Akinyemi, M. Ihara // *J Neurol Sci*. – 2012. – Vol. 322(1–2). – P. 141–147.
94. Kantarci, K. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a 1H MRS study / K. Kantarci // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55 (2). – P. 210–217.
95. Kantarci, K. Magnetic Resonance Spectroscopy in Common Dementias / K. Kantarci // *Neuroimag. Clin. N. Am.* – 2013. – Vol. 23. – P. 393–406.
96. Kapeller, P. CT and MRI rating of white matter changes / P. Kapeller, R.

- Schmidt, C. Enzinger, et al. // *J Neural Transm Suppl.* — 2002. — P. 41–45.
97. Kazunari, I. Voxel-Based Morphometric Comparison Between Early- and Late-Onset Mild Alzheimer's Disease and Assessment of Diagnostic Performance of Z Score Images / I. Kazunari, K. Takashi, S. Hiroki et al. // *AJNR.* — 2005. — Vol. 26. — P. 333-340.
98. Kidd, M. Paired Helical Filaments in Electron Microscopy of Alzheimer's Disease / M. KIDD // *Nature.* — 1963. — Vol. 197. — P. 192–193.
99. Kitamura, S. Longitudinal white matter changes in Alzheimer's disease: A tractography-based analysis study / S. Kitamura, K. Kiuchi, T. Taoka et al. // *Brain Research.* — 2013. — Vol. 1515. — P. 12–18.
100. Kivipelto, M. Vascular factors in neurodegeneration / M. Kivipelto // *Lancet Neurol.* — 2006. — Vol. 5. — P. 735–741.
101. Kono, A.K. Fully automatic differential diagnosis system for dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using FDG-PET and 3D-SSP / A.K. Kono, K. Ishii, K. Sofue et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2007. — 34(9). — P. 1490–1497.
102. Kuller, L.H. Dementia and Alzheimer's disease: A new direction. The 2010 Jay L. Foster Memorial Lecture / L.H. Kuller, O.L. Lopez // *Alzheimer's Dement.* — 2011. — Vol. 7. — № 5. — P. 540– 550.
103. Lehericy, S. Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease / S. Lehericy, M. Baulac, J. Chiras et al. // *American Journal of Neuroradiology.* — 1994. — Vol. 15(5). — P. 929–937.
104. Lehmann, M. Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease / M. Lehmann, J.C. Sebastian, R.R. Gerard et al. // *Neurobiology of Aging.* — 2011. — Vol. 32 (8). — P. 1466–1476.
105. Leinonen, V. Assessment of beta-amyloid in frontal cortical brain biopsy specimen and by positron emission tomography with carbon 11-labeled

- Pittsburgh compound B / V. Leinonen, I. Alafuzoff, S. Aalto et al. // *Arch Neurol.* – 2008. – Vol. 65. – P. 1304–1309.
106. Likeman, M. Visual assessment of atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of pathologically confirmed young-onset dementias / M. Likeman, V.M. Anderson, J.M Stevens et al. // *Archives of Neurology.* – 2005. – Vol. 62(9). – P. 1410–1415.
107. Madelaine, D. Breakdown of Brain Connectivity Between Normal Aging and Alzheimer's Disease: A Structural k-Core Network Analysis / D. Madelaine, J. Neda, M. Nir Talia et al. // *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Brain Connectivity.* – 2013. – Vol. 3 (4). – P. 407-422.
108. Marije R., Benedictus. Specific risk factors for microbleeds and white matter hyperintensities in Alzheimer's disease / Benedictus Marije R., Jeroen D.C. Goos, Maja A.A. Binnewijzend et al. // *Neurobiology of Aging.* – 2013. – Vol. 34 (11). – P. 2488–2494.
109. Matsuda, H. Automatic Voxel-Based Morphometry of Structural MRI by SPM8 plus Diffeomorphic Anatomic Registration Through Exponentiated Lie Algebra Improves the Diagnosis of Probable Alzheimer Disease / H Matsuda, S. Mizumura, K. Nemoto et al. // *AJNR.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1109-1114.
110. McArthur, J.C. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: Mind the gap / J.C. McArthur // *Annals of Neurology.* – 2010. – Vol. 67 (6). – P. 699–714.
111. McKhann, G.M. Changing Diagnostic Concepts of Alzheimer's disease / G.M. McKhann, M.S. Albert, R.A. Sperling // *Adv Biol Psychiatry.* – 2012. – V. 28. – P. 115-121.
112. Minoshima, S. Interpretation of metabolic abnormalities in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) and normal database / S. Minoshima, K.A. Frey, J.H. Burdette et al. // *J.*

- Nuc Med. – 1995. – Vol. 36. – P. 1239-1348.
113. Moeller, J.R. The metabolic topography of normal aging / J.R. Moeller, T. Ishikawa, V. Dhawan et al. // *Cereb. Blood Flow Metab.* – 1996. – Vol. 16. – P. 385-398.
114. Mojtaba Zarei. Combining shape and connectivity analysis: An MRI study of thalamic degeneration in Alzheimer's disease / Mojtaba Zarei, B. Patenaude, J. Damoiseaux et al. // *NeuroImage.* – 2010. – Vol. 49. – P. 1–8.
115. Mosconi, L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD / L. Mosconi // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2005. – Vol. 32. – P. 486–510.
116. Mosconi, L. Increased fibrillar amyloid-beta burden in normal individuals with a family history of late-onset Alzheimer's / L. Mosconi, J.O. Rinne, W.H. Tsui et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2010. – Vol. 107. – P. 5949–5954.
117. Nobili, F. Radionuclide brain imaging correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease (PD) / F. Nobili, S. Morbelli, D. Arnaldi et al. // *J Neurol Sci.* – 2011. – Vol. 310 (1-2). – P. 31–35.
118. Paul R. Borghesani. Neuroimaging in the Clinical Diagnosis of Dementia: Observations from a Memory Disorders Clinic / Paul R. Borghesani, S.M. DeMers, V. Manchanda et al. // *J Am Geriatr Soc.* – 2010. – Vol. 58(8). – P. 1453–1458.
119. Pedraza, O. Asymmetry of the hippocampus and amygdala in MRI volumetric measurements of normal adults / O. Pedraza, D. Bowers, R. Gilmore // *Journal of the International Neuropsychological Society.* – 2004. – Vol. 10 (5). – P. 664–678.
120. Peng, S. Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease / S. Peng, J. Wu, E.J. Mufson et al. // *J. Neurochem.*

- 2005. — Vol. 93. — № 6. — P. 1412–1421.
121. Pettegrew, J. Correlation of phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and morphologic findings in Alzheimer's disease / J. Pettegrew [et al.] // Arch. Neurol. — 1988. — Vol. 45 (10). — P. 1093–1096.
 122. Phelps, M.E. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Validation of method / M.E. Phelps, S.C. Huang, E.J. Hoffman et al. // Annals of Neurology. — 1979. — Vol. 6 (5). — P. 371–388.
 123. Pimlott, N.J. Family physicians and dementia in Canada: Part 1. Clinical practice guidelines: awareness, attitudes, and opinions / N.J. Pimlott, M. Persaud, N. Drummond et al. // Can Fam Physician. — 2009. — Vol. 55. — P. 506–507.
 124. Pimlott, S.L. SPECT imaging in dementia / S.L. Pimlott, K.P. Ebmeier // Br J Radiol. — 2007. — Vol. 80. — P. 153–159.
 125. Price, J.C. Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh compound-B / J.C. Price, W.E. Klunk, B.J. Lopresti et al. // J Cereb Blood Flow Metab. — 2005. — Vol. 25. — P. 1528–1547.
 126. Reiman, E.M. Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease / E.M. Reiman, K. Chen, X. Liu et al. // Proc Natl Acad Sci USA. — 2009. — Vol. 106. — P. 6820–6825.
 127. Reiman, E.M. Brain imaging in the study of Alzheimer's disease / E.M. Reiman, W.J. Jagus // Neuroimage. — 2012. — Vol. 61(2). — P. 505–516.
 128. Resnick, S.M. Amyloid imaging and memory change for prediction of cognitive impairment / S.M. Resnick, J. Sojkova // Alzheimers Res Ther. — 2011. — Vol. 3 (3). — P. 134–140.
 129. Reynolds, A. Alzheimer disease: focus on computed tomography / A. Reynolds // Radiol Technol. — 2013. — Vol. 85(2). — P. 187–211.
 130. Rinne, J.O. Brain acetylcholinesterase activity in mild cognitive

- impairment and early Alzheimer's disease / J.O. Rinne, V. Kaasinen, T. Jarvenpaa et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2003. – Vol. 74. – P. 113–115.
131. Robert D. Terry. Ultrastructural Studies in Alzheimer's Presenile Dementia / Robert D. Terry, N.K. Gonatas, M. Weiss // *Am J Pathol*. — 1964. — Vol. 44(2). — P. 269–297.
132. Rolf, A. Heckemann. Automatic morphometry in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment / Rolf A. Heckemann, S. Keihaninejad, P. Aljabar et al. // *NeuroImage*. – 2011. – Vol. 56 (4). – P. 2024–2037.
133. Salomon, J.A. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010 / J.A Salomon., T. Vos, D.R. Hogan et al. // *Lancet*. — 2012. — Vol. 380. — P. 2129–2143.
134. Scheinin, N.M. Follow-up of [C] PIB uptake and brain volume in patients with Alzheimer disease and controls / N.M. Scheinin, S. Aalto, J. Koikkalainen et al. // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73. – P. 1186–1192.
135. Schu, M.C. The Genetics of Alzheimer's Disease / M.C. Schu, R. Sherva, L.A. Ferrer et al. // *Adv Biol Psychiatry*. – 2012. – V. 28. – P. 15-29.
136. Shao, J. Prediction of Alzheimer's disease using individual structural connectivity networks / J. Shao, N. Myers, Q. Yang et al. // *Neurobiology of Aging*. – 2012. – Vol. 33 (12). – P. 2756–2765.
137. Shi, F. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: meta-analyses of MRI studies / F. Shi, B. Liu, Y. Zhou et al. // *Hippocampus*. – 2009. – Vol. 19 (11). – P. 1055–1064.
138. Shi, Y. Direct mapping of hippocampal surfaces with intrinsic shape context / Y. Shi, P.M. Thompson, G.I. de Zubicaray et al. // *NeuroImage*, – 2007. – Vol. 37 (3). – P. 792–807.

139. Shi, Y. A Human Stem Cell Model of Early Alzheimer's Disease Pathology in Down Syndrome / Y. Shi, P. Kirwan, J. Smith et al. // *Science Translational Medicine*. – 2012. – Vol. 4 (124). – P. 124-129.
140. Shiino, A. The profile of hippocampal metabolites differs between Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular dementia, as measured by proton magnetic resonance spectroscopy / A. Shiino [et al.] // *J. Cereb. Blood. Flow Metab.* – 2012. – Vol. 32 (5). – P. 805– 815.
141. Shingo Kakeda. The efficacy of a voxel-based morphometry on the analysis of imaging in schizophrenia, temporal lobe epilepsy, and Alzheimer's disease/mild cognitive impairment: a review / Shingo Kakeda // *Neuroradiology*. – 2010. – Vol. 52 (8). – P. 711-721.
142. Shinno, H. A decrease in N-acetylaspartate and an increase in myoinositol in the anterior cingulate gyrus are associated with behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease / H. Shinno [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2007. – Vol. 260 (1–2). – P. 132–138.
143. Shuyu Li. Regional White Matter Decreases in Alzheimer's Disease Using Optimized Voxel-Based Morphometry / Shuyu Li, F. Pu, F. Shi et al. // *Acta Radiologica*. – 2008. – Vol. 49 (1). – P. 84-90.
144. Simmons, A. The AddNeuroMed framework for multi-centre MRI assessment of Alzheimer's disease: experience from the first 24 months / A. Simmons, E. Westman, S. Muehlboeck et al. // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2011. – Vol. 26 – P. 75–82.
145. Sobhanifar, S. "Structural investigation of the C-terminal catalytic fragment of presenilin 1" / S. Sobhanifar; B. Schneider; F. Löhr et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2010. — Vol. 107 (21). — P. 9644–9649.
146. Spulber, G. An MRI-based index to measure the severity of Alzheimer's disease-like structural pattern in subjects with mild cognitive impairment /

- G. Spulber, A. Simmons, J.-S. Muehlboeck et al. // *Journal of Internal Medicine*. – 2013. – Vol. 273 (4). – P. 396–409.
147. Stockbridge, H.L. Brain SPECT: A controlled, blinded assessment of intra-reader and inter-reader agreement / H.L. Stockbridge, D. Lewis, B. Eisenberg et al. // *Nucl Med Commun*. — 2002. — Vol. 23. — P. 537–544.
148. Thompson, P.M. Cortical variability and asymmetry in normal aging and Alzheimer's disease / P.M. Thompson, J. Moussai, S. Zohoori et al. // *Cerebral Cortex*. – 1998. – Vol. 8 (6). – P. 492–509.
149. Toledo, J. B. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre / J.B. Toledo, E.A. Steven, K. Raible et al. // *Journals Medicine & Health Brain*. – 2013. – Vol. 136 (9). – P. 2697 – 2706.
150. Uchida, Y. Diagnosis of dementia using perfusion SPECT imaging at the patient's initial visit to a cognitive disorder clinic / Y. Uchida, S. Minoshima, S. Okada et al. // *Clin Nucl Med*. — 2006. — Vol. 31. — P. 764–773.
151. Vallabhajosula, S. A broad overview of positron emission tomography radiopharmaceuticals and clinical applications: what is new? / S. Vallabhajosula, L. Solnes, B. Vallabhajosula // *Semin Nucl Med*. — 2011. — Vol. 41(4). — P. 246-264.
152. Van Leemput, K. Automated segmentation of hippocampal subfields from ultra-high resolution in vivo MRI / K. Van Leemput, A. Bakkour, T. Benner // *Hippocampus*. – 2009. – Vol. 19. – P. 549–557.
153. Walhovd, K.B. Combining MR Imaging, Positron-Emission Tomography, and CSF Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Alzheimer Disease / K.B. Walhovd, A.M. Fjell, J. Brewer et al. // *American Journal of Neuroradiology*. – 2010. – Vol. 31. – P. 347–354.
154. Whitwell, J.L. A volumetric magnetic resonance imaging study of the amygdala in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease /

- J.L. Whitwell, E.L. Sampson, H.C. Watt et al. // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. – 2005. – Vol. 20 (4). – P. 238–244.
155. Whitwell, J.L. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease / J.L. Whitwell, S.A. Przybelski, S.D. Weigand et al. // *Brain*. – 2007. – Vol. 130. – P. 1777-1786.
156. Wolf, H. Hippocampal volume discriminates between normal cognition; questionable and mild dementia in the elderly / H. Wolf, M. Grunwald, F. Kruggel et al. // *Neurobiology of Aging*, – 2001. – Vol. 22 (2). – P. 177–186.
157. World Alzheimer's Report 2010: the global economic impact of dementia. London, Alzheimer's Disease International, 2010.
158. Xiong, C. Role of family history for Alzheimer biomarker abnormalities in the adult children study / C. Xiong, C.M. Roe, V. Buckles et al. // *Arch Neurol*. — 2011. — Vol. 68(10). — P. 1313–1319.
159. Yendiki, A. Anatomical priors for global probabilistic diffusion tractography / A. Yendiki, A. Stevens, S. Jbabdi // *IEEE Intl Symp Biomedical Imaging*. Boston, MA. – 2009. – Vol. 58. – P. 630-633.
160. Yong, J. FDG PET Findings in Frontotemporal Dementia: An SPM Analysis of 29 Patients / J. Yong, S. C. Sang, M. P. Jung et al. // *J Nucl Med*. – 2005. – Vol. 46 (2). – P. 233-239.