

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ДИФфуЗИОННО-ТЕНЗОРНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В.Е. Синицын^{1, 2}, д. м. н., профессор, директор Центра лучевой диагностики ЛРЦ;

В.Н. Гридин³, д. т. н., профессор, научный руководитель ЦИТП;

Е.М. Перепелова⁴, к. м. н., заведующая отделением лучевой диагностики;

М.С. Меркулова², аспирант

¹ ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России,
Иваньковское ш., 3, Москва, 125367, Российская Федерация;

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Минздрава России,
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация;

³ ФГБУН «Центр информационных технологий в проектировании» РАН,
ул. Маршала Бирюзова, 7а, Одинцово, 143000, Российская Федерация;

⁴ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России,
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

FUNCTIONAL AND DIFFUSION-TENSOR MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN DETECTION OF ALZHEIMER'S DISEASE ON EARLY STAGES

V.E. Sinitsyn^{1, 2}, MD, PhD, DSc, Professor, Director of Diagnostic Radiology Center of FCTR;

V.N. Gridin³, Dr. Tech. Sc., Professor, Scientific Director;

E.M. Perepelova⁴, MD, PhD, Head of Department of Radiology;

M.S. Merkulova², Postgraduate

¹ Federal Center of Treatment and Rehabilitation, Ministry of Health of the Russian Federation,
Ivan'kovskoe shosse, 3, Moscow, 125367, Russian Federation;

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. Barrikadnaya, 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation;

³ Center of Information Technologies in Design, Russian Academy of Sciences,
ul. Marshala Biryuzova, 7a, Odintsovo, 143000, Russian Federation;

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Ministry of Health of the Russian Federation,

ul. Trubetskaya, 8, stroenie 2, Moscow, 119991, Russian Federation

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенной формой деменции среди нейродегенеративных заболеваний. Новые передовые методы магнитно-резонансной томографии, такие как функциональная (фМРТ) и диффузионно-тензорная (ДТ-МРТ) визуализация, позволяют оценить изменения вещества головного мозга при БА на микроструктурном и функциональном уровнях и могут быть использованы в диагностике данного патологического процесса на ранних этапах когнитивных нарушений. В представленном литературном обзоре был выполнен поиск литературных источников в электронных базах данных и научных библиотеках PubMed, Medscape, Elsevier, Cyberleninka, по материалам которых выделены достоинства и недостатки использования фМРТ и ДТ-МРТ при БА, а также оценено клиническое применение этих методов в диагностике ранней стадии БА.

Ключевые слова: литературный обзор; деменция; болезнь Альцгеймера; магнитно-резонансная томография;

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia among neurodegenerative diseases. New advanced methods of magnetic resonance imaging, such as functional (fMRI) and diffusion-tensor imaging (DT-MRI), can evaluate changes in brain matter of AD at the microstructural and functional levels and can be used in the diagnostics of this pathological process on early stages of cognitive impairment. In this review, a literature search was made in electronic databases and scientific libraries of PubMed, Medscape, Elsevier, Cyberleninka. The review highlighted the merits and demerits of fMRI and DT-MRI, the clinical application of this methods in diagnosis of AD on early stage were also assessed.

Index terms: literary review; dementia; Alzheimer's disease; magnetic resonance imaging; functional magnetic resonance imaging; diffusion tensor imaging.

For citation: Sinitsyn V.E., Gridin V.N., Perepelova E.M., Merkulova M.S. Functional and diffusion-tensor magnetic resonance imaging in detection of Alzheimer's disease on early stages.

функциональная магнитно-резонансная томография; диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография.

Для цитирования: Синицын В.Е., Гридин В.Н., Перепелова Е.М., Меркулова М.С. Функциональная и диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в ранней диагностике болезни Альцгеймера. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2017; 98 (6): 320–6. DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-6-320-326

Для корреспонденции: Меркулова Мария Сергеевна; E-mail: maria_merkulova@yahoo.com

Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology). 2017; 98 (6): 320–6 (in Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-6-320-326

For correspondence: Mariya S. Merkulova; E-mail: maria_merkulova@yahoo.com

Information about authors:

Sinitsyn V.E., orcid.org/0000-0002-5649-2193

Gridin V.N., orcid.org/0000-0001-7825-5992

Perepelova E.M., orcid.org/0000-0002-1951-930X

Merkulova M.S., orcid.org/0000-0003-4626-2877

Acknowledgements. The study was supported by Russian Science Foundation (project 17-11-01288).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received October 3, 2017

Accepted October 16, 2017

Введение

Развитие современной медицины привело к увеличению продолжительности жизни населения планеты. Однако вместе с этим произошло и повышение заболеваемости и распространенности деменции в популяции. Деменция — это синдром, обусловленный заболеванием головного мозга, обычно хроническим или прогрессирующим, при котором происходит нарушение многих высших функций ЦНС, включая память, мышление, понимание, речь, ориентацию, способность к счету, познанию и рассуждению. При деменции не происходит помрачения сознания. Обычно при данной патологии отмечаются ухудшение контроля над эмоциональным состоянием, деградация социального поведения человека или изменение мотивации его поступков. Все это часто сочетается с нарушениями когнитивных функций. По оценке Всемирной организации здравоохранения, в 2010 г. в мире насчитывалось около 36 млн человек, страдающих деменцией. Каждые 20 лет их число будет практически удваиваться и в 2050 г. достигнет 115 млн. Этот синдром выявляется при большом количестве заболеваний, вызывающих первичное или вторичное поражение головного мозга [1].

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенная форма деменции, на нее приходится не менее 35–40% случаев в общей структуре деменций. Други-

ми распространенными заболеваниями, схожими с БА, являются сосудистая деменция, деменция с тельцами Леви, лобно-височная деменция и др. [2]. Широкая распространенность БА, связанные с ней экономические затраты для семей больных, лиц, осуществляющих уход за ними, и для общества в целом послужили стимулом к изучению различных методов диагностики данного заболевания. На сегодняшний день не существует ни одного диагностического теста, кроме посмертного морфологического исследования, позволяющего достоверно поставить прижизненный диагноз БА. Диагностика этой болезни строится на приоритете клинических критериев, включающих сбор жалоб и анамнеза, также проводятся неврологический осмотр и нейропсихологическое тестирование с последующим выявлением биомаркеров заболевания для подтверждения диагноза. Инструментальная диагностика БА включает лабораторные и нейровизуализационные методы. К последним относятся методики для структурной (магнитно-резонансная томография — МРТ, компьютерная томография — КТ) и функциональной (позитронно-эмиссионная томография — ПЭТ-КТ, однофотонная эмиссионная компьютерная томография — ОФЭКТ) оценки головного мозга. Наиболее информативными оказались МРТ и ПЭТ-КТ. Установлено, что новые методики МРТ, такие как функциональная МРТ (фМРТ)

и диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ), позволяют предоставить значимую информацию о нейрональных связях и микроструктурных изменениях головного мозга при БА на ранних стадиях, когда они еще не выявляются при рутинном обследовании. Кроме того, новые методики МРТ дают возможность предсказывать вероятность и динамику прогрессирования заболевания.

Функциональная МРТ

Функциональная МРТ — это метод функционального картирования головного мозга, основанный на изменении параметров гемодинамики при активации отдельных областей коры головного мозга в ответ на воздействие стимула (Task-fMRI) или в состоянии покоя (Resting state fMRI). По сравнению с прочими функциональными методами нейровизуализации при нейродегенеративных заболеваниях фМРТ имеет ряд преимуществ: метод является неинвазивным, не связан с воздействием на организм ионизирующего излучения, возможно проведение обследования в динамике и использование в продольных исследованиях, имеет высокое пространственно-временное разрешение, предоставляет информацию о целостности функциональных нейрональных сетей. Изображения при фМРТ, полученные на основе последовательности градиентного эхо или T2*, представляют собой зарегистрированные сигналы так называемого BOLD-контраста от

вокселей (blood oxygenation level dependent – зависимый от уровня оксигенации крови) в зависимости от процентного содержания дезоксигемоглобина. При активации групп нейронов происходит повышение их метаболизма и, соответственно, потребления кислорода, вследствие чего дезоксигемоглобин вымывается из тканей и увеличивается приток оксигенированной крови. Такое изменение в соотношении оксигемоглобина и дезоксигемоглобина является основой сигнала BOLD-контраста [3, 4].

Особенностью клинической картины ранней стадии болезни Альцгеймера является снижение способности формировать устойчивую оперативную память. В большинстве исследований фМРТ у пациентов с БА и умеренными когнитивными нарушениями (УКН) задачи и парадигмы были направлены на активацию оперативной, семантической памяти, в некоторых случаях ассоциативной и даже эмоциональной памяти, чтобы оценить степень активации гиппокампа, парагиппокампальных областей и медиальных отделов височных долей.

В научных исследованиях с применением фМРТ у пациентов с БА стабильно выявлялось снижение или отсутствие активации медиальных отделов височных долей и гиппокампа по сравнению с контрольной группой испытуемых старшего возраста без когнитивных нарушений [5, 6]. В ряде исследований у пациентов с БА была отмечена нейронная активация вентральной латеральной префронтальной коры головного мозга в сочетании с низкой активностью медиальных отделов височных долей, что свидетельствует о возможном компенсаторном механизме когнитивных функций [7, 8]. В отношении пациентов с умеренными когнитивными нарушениями результаты фМРТ варьировали от гипо- до гиперактивации. По данному вопросу существует не-

сколько точек зрения. Необходимо отметить, что такая вариабельность результатов объясняется тем, что во многих исследованиях использовались разные критерии отбора пациентов, с разными клиническими симптомами, степенью атрофии гиппокампа и парагиппокампальной области и использовались разные активационные парадигмы, что усложняет анализ результатов многочисленных исследований. Общей чертой исследований, сообщающих об увеличении активности гиппокампа и медиальных отделов височных долей, является то, что эти исследования в основном включали пациентов, которые могли достаточно эффективно выполнять стимуляционные задачи и парадигмы [9–11]. Однако в продольных исследованиях было отмечено, что гиперактивация гиппокампа может свидетельствовать о дальнейшем быстром снижении когнитивных функций и развитии болезни Альцгеймера. Потенциальные механизмы гиперактивации медиальных отделов височных долей и гиппокампа до сих пор остаются неясными и могут включать в себя изменения в синаптической передаче, холинергической и других нейротрансмиттерных передачах [7].

Учитывая необходимость выполнения определенных задач и парадигм при проведении фМРТ (task fMRI), для пациентов с БА и умеренными когнитивными нарушениями существует ряд ограничений, обусловленных в первую очередь затрудненным контактом с такими пациентами. В связи с этим в последнее десятилетие среди исследователей, изучающих функциональные связи при нейродегенеративных заболеваниях, все большее распространение получает метод функциональной МРТ покоя (фМРТп). При фМРТп регистрируются низкочастотные временные последовательности колебаний BOLD-сигнала спонтанной нейронной активности различных областей

головного мозга в состоянии покоя. Обследуемый при этом не получает никаких активных заданий, он должен быть максимально расслаблен и не думать о чем-либо конкретном. Выявляемые при таком обследовании низкочастотные колебания отражают базальную нейронную активность головного мозга и не являются артефактами дыхательных движений или биения сердца, что было доказано в ряде исследований [13, 14]. Систематическая обработка данных фМРТп с использованием различных методов анализа дает информацию о так называемой функциональной связности (ФК) головного мозга и позволяет выявить сходные по временным и частотным характеристикам нейронные активации анатомически удаленных друг от друга областей головного мозга – сетей покоя (СП). Несмотря на различия в протоколах сбора данных и разных методов постпроцессорной обработки, в проведенных исследованиях стабильно выявлялись восемь сетей покоя головного мозга, участвующих в поддержании и обеспечении когнитивных процессов: первичная моторная, первичная зрительная, экстрастриарная зрительная, островково-височная, лево- и правополушарные, теменно-лобные сети покоя, лобная СП и сеть пассивного режима работы головного мозга (СПРР) [4]. Последняя СП, в свою очередь, связана с эмоциональными, спонтанными мыслительными процессами и в большинстве случаев активна, когда обследуемые сосредоточены на интроспективном анализе. Сеть пассивного режима работы представляет большой интерес при исследовании пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера и умеренными когнитивными нарушениями, так как функционально связанными анатомическими областями серого вещества данной сети являются задние и передние отделы поясной извилины и предклинья,

медиальные отделы височных долей, медиальные, латеральные и нижние отделы лобных и теменных долей.

Существуют различные программные методы обработки данных фМРТ, такие как анализ независимых компонент (Independent component analysis), анализ нейрональных сетей на основе выбора областей интереса (seed-based analysis, ROI search), первичный компонентный анализ, анализ амплитуды низкочастотных колебаний BOLD-сигнала и регионарной гомогенности (amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF) [3, 15]. В большинстве работ чаще всего использовались анализ независимых компонент и анализ на основе выбора областей интереса. Несмотря на различные статистические методы обработки данных, практически во всех работах определялось снижение или отсутствие формирования СПРР, как у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, так и у пациентов с УКН, по сравнению с контрольной группой. Области, в которых было обнаружено нарушение нейрональной связи, явились задняя часть поясной извилины, предклинье и префронтальная кора. В своей работе C. Sorg et al. [16] отметили двустороннее нарушение связи в верхних теменных долях и нижних лобных извилинах по сравнению с контрольной группой. W. Koch et al. [17] при проведении фМРТ у пациентов с УКН наблюдали снижение нейрональной коактивации только в передней части поясной извилины и теменной доли, в то время как нейрональная активность у пациентов с БА была снижена во всех областях СПРР. В исследовании J.R. Petrella et al. [12] сделано предположение, что нарушение СПРР у пациентов с УКН является маркером дальнейшего развития болезни Альцгеймера в течение нескольких лет.

В исследовании L. Farràs-Permanyer et al. [9] был проведен

анализ 79 научных работ, посвященных исследованию фМРТ с применением активационных задач и в состоянии покоя у пациентов с УКН и БА. В каждой работе были оценены цель и тип исследования, типы задач, которые выполняли испытуемые (включая режим состояния покоя), а также программы и методы статистического анализа данных. Целью большинства научных работ являлось изучение функциональных нейрональных связей у пациентов с БА и умеренными когнитивными нарушениями по сравнению с контрольными группами, изучение достоверности и воспроизводимости результатов фМРТ с применением различных программ обработки данных, а также выявление возможных прогностических биомаркеров развития болезни Альцгеймера. Почти в каждой работе анализировались изменения нейрональной активности гиппокампа, парагиппокампальных областей и медиальных отделов височных долей, а также изменения функциональной связности СПРР головного мозга. L. Farràs-Permanyer et al. пришли к выводу, что фМРТ покоя по сравнению с фМРТ с использованием активационных задач и парадигм является наиболее информативным методом в продольных исследованиях и при выявлении характерных для БА изменений функциональной связности головного мозга. По мере прогрессирования дегенеративного процесса и нарастания тяжести клинических симптомов пациентам с БА труднее выполнять поставленные исследователем задачи и сохранять неподвижность в течение всего исследования, хотя, к сожалению, все методы фМРТ очень чувствительны к движению головы, что существенно ограничивает применение данной методики и является одним из факторов, не позволяющих включить ее в стандартизированный протокол, применяемый при обследо-

вании пациентов с БА. Продольные исследования фМРТ необходимы для отслеживания изменений в структурах нейрональной активации в течение всего периода заболевания – от здорового старения головного мозга, доклинической стадии БА, умеренных когнитивных нарушений до деменции. Также сочетание методов нейровизуализации, таких как воксел-ориентированная морфометрия, фМРТ и ПЭТ-КТ, может способствовать дальнейшему пониманию взаимосвязи маркеров БА и их относительной ценности при отслеживании изменений на протяжении всей болезни.

Однако самой главной проблемой фМРТ является отсутствие достоверного стандартизированного статистического программного метода обработки данных. В метаанализе L. Farràs-Permanyer et al. было установлено несколько важных аспектов фМРТ в режиме покоя:

- использование разных статистических моделей анализа данных не позволяет сравнивать результаты накопительным и интегрированным способом;

- комплексность каждой статистической модели сопряжена с различными фазами и алгоритмами обработки данных, кроме того, это означает, что каждая статистическая модель представляет функциональную связность головного мозга по-разному; попытка группировать различные статистические методы показала только несоответствие и недостаток специфики каждого отдельного метода обработки данных;

- при исследовании пациентов с УКН результаты зависели от множества различных факторов, таких как клиническая картина, степень атрофии гиппокампа и парагиппокампальных областей, эффективное выполнение поставленных исследователем задач и т. д.

Также отсутствие четких клинических показаний к проведению

фМРТ, несоблюдение неподвижности пациентов существенно ограничивают применение данной методики в клинической практике и не позволяют включить ее в стандартизированный протокол, используемый при обследовании пациентов, страдающих БА.

Диффузионно-тензорная МРТ

Диффузионно-тензорная МРТ является неинвазивным методом формирования изображений, основанным на магнитно-резонансной диффузионно-взвешенной визуализации, который предоставляет информацию о микроструктурных изменениях на клеточном уровне. В основе этого метода лежит неброуновское движение молекул воды (анизотропия), направление которых определяется свойствами клеточных мембран, миелиновых оболочек аксонов и структуры цитоскелета клеток. Миелиновая оболочка аксона не позволяет молекуле воды проходить сквозь нее, тем самым ограничивая диффузию и обуславливая направленность молекулы воды вдоль нее. Диффузионно-тензорные изображения представляют математические измерения величины и направленности диффузии в трехмерном пространстве каждого отдельного вокселя [18, 19].

Одной из важных особенностей метода ДТ-МРТ при исследовании нейродегенеративных заболеваний является способность неинвазивно получать информацию о микроструктуре тканей головного мозга на клеточном уровне и характеризовать ее с помощью нескольких количественных показателей, полученных от тензора диффузии. Относительными величинами измерения тензора диффузии служат измеряемый коэффициент диффузии, который отображает рассчитанное значение диффузии в каждом вокселе, фракционная анизотропия (ФА) и средняя диффузионная способ-

ность (mean diffusivity – MD). Значение ФА представляет собой общее состояние структур, их направленность и целостность. В волокнах белого вещества значение ФА равно единице. Изменение микроструктурной конфигурации, такое как потеря клеток, изменение плотности клеток или увеличение содержания воды в тканях, приведет к снижению значения фракционной анизотропии. Средняя диффузионная способность отражает среднее значение диффузии каждого вокселя, независимо от направления молекул воды и целостности клеток. В отличие от собственных значений диффузии, такие количественные показатели могут быть использованы для статистического сравнения групп пациентов: измеряя показатели через определенный период времени, можно оценить нейродегенеративный процесс в течение всей болезни [20].

На сегодняшний день известно, что при БА в большей степени поражается серое вещество энторинальной коры, гиппокампа, височных долей, задней поясной извилины. В связи с гетерогенностью клинической симптоматики БА патофизиологические механизмы поражения белого вещества головного мозга до сих пор остаются неизученными. Одним из возможных механизмов, который мог бы объяснить вовлеченность белого вещества, является распространение и накопление бета-амилоида и тау-протеина в отдельных нейрональных сетях головного мозга [21, 22]. При посмертном исследовании патоморфологические изменения белого вещества головного мозга были выявлены по меньшей мере у 50% пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера. Изменения белого вещества включали снижение плотности и количества основного белка миелина, уменьшение количества олигодендроцитов, активацию микроглии и реактивный астроцитоз [23, 24].

В ходе анализа литературных источников, посвященных методу ДТ-МРТ у пациентов с БА и УКН, были получены противоречивые результаты. Целью большинства работ было выявление изменений таких параметров, как ФА и MD у пациентов с БА и УКН по сравнению с контрольной группой. Также важно отметить, что в работах использовались разные методы постпроцессорной обработки данных. В основном в исследованиях применялись способ анализа областей интереса (одновоксельный анализ) и программный автоматизированный метод пространственной статистики трактов (Tract-Based Spatial Statistics). По данным метаанализа С.Е. Sexton et al. [25], в большинстве исследований в обеих группах пациентов (с БА и УКН) отмечалось снижение значения ФА в большей части регионов головного мозга, за исключением белого вещества теменной доли и внутренней капсулы, однако в исследованиях О. Naggara et al. [26] было выявлено снижение значения ФА в теменной доле как у пациентов с БА, так и у пациентов с УКН. В работах К. Kantarci et al., М.М. Mielke et al. [27, 28] обнаружено снижение значения ФА в своде головного мозга и передних отделах поясной извилины. Исследования, проведенные О. Naggara et al., J.H. Duan et al. [26, 29], показали снижение значения ФА в валике мозолистого тела у пациентов с БА.

Схожие результаты были получены и при изучении средней диффузионной способности у пациентов с БА и УКН. Так, D. Head et al. и T.F. Chen et al. [30, 31] выявили повышение уровня данного показателя в лобных, височных, теменных и затылочных долях, в то время как R. Stahl et al. [32] не обнаружили значительных различий в показателях средней диффузионной способности в данных областях. В работе Y.D. Li et al. [33] изучались значения средней диффузионной

способности в сером веществе головного мозга, авторы зафиксировали двустороннее повышение средней диффузионной способности в гиппокампах, бледном шаре, правом таламусе и хвостатом ядре у больных БА по сравнению с контрольной группой и группой пациентов с УКН. Можно сделать вывод, что показатели фракционной анизотропии и средней диффузионной способности оказались неспецифичными, авторам не удалось выявить статистически значимую разницу в значениях ФА и средней диффузионной способности, которая позволяла бы с уверенностью судить о наличии или отсутствии нейродегенеративного заболевания у обследуемых.

В настоящее время патофизиологическая связь между поражением белого вещества и коры головного мозга при болезни Альцгеймера остается неясной. Возможно, поражение белого вещества головного мозга является вторичным процессом, развивающимся вследствие нейрональной дегенерации серого вещества, но нельзя исключить сопутствующее БА сосудистое поражение головного мозга [34].

Кроме того, отсутствие унифицированного метода для проведения и обработки результатов диффузионно-тензорной МРТ не позволяет включить данную методику в стандартизированный протокол обследования пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, так как различные методы постпроцессорной обработки предоставляют информацию по-разному и сильно зависят от базовых алгоритмов и методологической реализации процесса.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 17-11-01288).

Литература [References]

1. Всемирная организация здравоохранения и Международная организация по проблемам болезни Альцгеймера. Деменция: приоритет общественного здравоохранения. 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75263/14/9789244564455_rus.pdf?ua=1 (дата обращения 16.08.2017). [The World Health Organization and the International Alzheimer's Disease Organization. Dementia: public health priority. 2012. Available at: http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/ (accessed August, 16, 2017) (in Russ.).]
2. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции: Руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2011. [Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitaryan E.A. Dementia: Guide for doctors. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2011 (in Russ.).]
3. Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. Функциональная магнитно-резонансная томография. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2011; 1: 30–4. [Kremneva E.I., Kononov R.N., Krotchenkova M.V. Functional magnetic resonance imaging. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii (Annals of Clinical and Experimental Neurology, Russian journal)*. 2011; 1: 30–4 (in Russ.).]
4. Селиверстова Е.В., Селиверстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: новые возможности изучения физиологии и патологии мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 4: 39–44. [Seliverstova E.V., Seliverstov Yu. A., Kononov R.N., Illarioshkin S.N. Resting-state functional magnetic resonance imaging: new opportunities for studying the physiology and pathology of the brain. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii (Annals of Clinical and Experimental Neurology, Russian journal)*. 2013; 4: 39–44 (in Russ.).]
5. Sperling R. The potential of functional MRI as a biomarker in early Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 2011; 32 (Suppl. 1): S37–S43.
6. Lenzi D., Serra L., Perri R. et al. Single domain amnesic MCI: a multiple cognitive domains fMRI investigation. *Neurobiol. Aging*. 2011; 32: 1542–57.
7. O'Brien J.L., O'Keefe K.M., LaViolette P.S., DeLuca A.N., Blacker D., Dickerson B.C., Sperling R.A. Longitudinal fMRI in elderly reveals loss of hippocampal activation with clinical decline. *Neurology*. 2010; 74 (24): 1969–76.
8. Schwindt G.C., Black S.E. Functional imaging studies of episodic memory in Alzheimer's disease: a quantitative meta-analysis. *Neuroimage*. 2009; 45: 181–90.
9. Farràs-Permanyer L., Guàrdia-Olmos J., Peró-Cebollero M. Mild cognitive impairment and fMRI studies of brain functional connectivity: the state of the art. *Front. Psychol*. 2015; 6: 1095.
10. Browndyke J.N., Giovanello K., Petrella J., Hayden K., Chiba-Falek O., Tucker K. et al. Phenotypic regional functional imaging patterns during memory encoding in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers. Dement*. 2013; 9 (3): 284–94.
11. Clément F., Gauthier S., Belleville S. Executive functions in mild cognitive impairment: emergence and breakdown of neural plasticity. *Cortex*. 2013; 49: 1268–79.
12. Petrella J.R., Sheldon F.C., Prince S.E., Calhoun V.D., Doraiswamy P.M. Default mode network connectivity in stable vs progressive mild cognitive impairment. *Neurology*. 2011; 76 (6): 511–7.
13. Buckner R.L., Vincent J.L. Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations. *Neuroimage*. 2007; 37 (4): 1091–6.
14. Biswal B.B., Van Kylen J., Hyde J.S. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed*. 1997; 10 (4–5): 165–70.
15. Lee M.H., Smyser C.D., Shimony J.S. Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. *Am. J. Neuroradiol*. 2013; 34: 1866–72.
16. Sorg C., Riedl V., Muhlau M. et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007; 104: 18760–5.

17. Koch W., Teipel S., Mueller S. et al. Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 2010; 33: 466–78.
18. Costa Leite C., Castillo M. (eds.) Diffusion weighted and diffusion tensor imaging: a clinical guide. Stuttgart, New York: Thieme Publications; 2016.
19. Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Захарова Н.Е., Долгушин М.Б., Подопригора А.Е., Корниенко В.Н. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008; 1: 32–40. [Pronin I.N., Fadeeva L.M., Zakharova N.E., Dolgushin M.B., Podoprighora A.E., Kornienko V.N. Diffusion-tensor magnetic resonance imaging and tractography. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii (Annals of Clinical and Experimental Neurology, Russian journal)*. 2008; 1: 32–40 (in Russ.).]
20. Stebbins G.T., Murphy C.M. Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Behavioural Neurology*. 2009; 21: 39–49. DOI: 10.3233/BEN-2009-0234
21. Seeley W.W., Crawford R.K., Zhou J., Miller B.L., Greicius M.D. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*. 2009; 62 (1): 42–52.
22. Clavaguera F., Lavenir I., Falcon B., Frank S., Goedert M., Tolnay M. "Prion-like" templated misfolding in tauopathies. *Brain. Pathol.* 2013; 23: 342–9.
23. Braak H., Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol. Aging*. 1995; 16: 271–88.
24. Brun A., Englund E. A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study. *Ann. Neurol.* 1986; 19: 253–62.
25. Sexton C.E., Kalu U.G., Filippini N., Mackay C.E., Ebmeier K.P. A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 2011; 32 (12): 2322. e5–18. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.019
26. Naggara O., Oppenheim C., Rieu D. et al. Diffusion tensor imaging in early Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.* 2006; 146: 243–9.
27. Kantarci K., Avula R., Senjem M.L. et al. Dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease: neurodegenerative patterns characterized by DTI. *Neurology*. 2010; 74: 1814–21.
28. Mielke M.M., Kozauer N.A., Chan K.C. et al. Regionally-specific diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2009; 46: 47–55.
29. Duan J.H., Wang H.Q., Xu J. et al. White matter damage of patients with Alzheimer's disease correlated with the decreased cognitive function. *Surg. Radiol. Anat.* 2006; 28: 150–6.
30. Head D., Buckner R.L., Shimony J.S. et al. Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cereb. Cortex*. 2004; 14: 410–23.
31. Chen T.F., Lin C.C., Chen Y.F. et al. Diffusion tensor changes in patients with amnesic mild cognitive impairment and various dementias. *Psychiatry Res.* 2009; 173: 15–21.
32. Stahl R., Dietrich O., Teipel S.J., Hampel H., Reiser M.F., Schoenberg S.O. White matter damage in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: assessment with diffusion-tensor MR imaging and parallel imaging techniques. *Radiology*. 2007; 243: 483–92.
33. Li Y.D., He H.J., Dong H.B., Feng X.Y., Xie G.M., Zhang L.J. Discriminative analysis of early-stage Alzheimer's disease and normal aging with automatic segmentation technique in subcortical gray matter structures: a multicenter in vivo MRI volumetric and DTI study. *Acta Radiol.* 2013; 54: 1191–200.
34. Lee S.-H., Coutu J.-Ph., Wilkens P., Yendiki A., Rosas H.D., Salat D.H. Tract-based analysis of white matter degeneration in Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2015; 301: 79–89.

Поступила 03.10.2017

Принята к печати 16.10.2017