

ОЦЕНКА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА 18-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗЫ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Лобзин В.Ю., Одинак М.М., Лупанов И.А., Бойков И.В., Емелин А.Ю.

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ

194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контактный телефон: +7-911-911-41-48; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Резюме. Поиск надежного биомаркера, отражающего развитие когнитивных нарушений, является одним из наиболее актуальных исследовательских направлений в области нейронаук. Важная роль при этом отводится современным методам нейровизуализации. В статье приведены результаты оценки изменений церебрального метаболизма при амнестическом и дизрегуляторном типах умеренных когнитивных нарушений с использованием позитронной эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой. Установлено, что пациенты с амнестическим типом умеренных когнитивных нарушений характеризуются устойчивым паттерном в виде билатерального снижения метаболизма глюкозы в области гиппокампов, височных, теменных и лобных долей, поясной извилины, с преобладанием в доминантном (левом) полушарии головного мозга. Для дизрегуляторного типа умеренных когнитивных нарушений характерно наличие множественных диффузных участков гипометаболизма в корковых и подкорковых образованиях головного мозга. Характер метаболических нарушений позволил дифференцировать нейродегенеративный генез когнитивных нарушений амнестического типа и сосудистый генез когнитивных нарушений дизрегуляторного типа. Ключевой особенностью, позволяющей дифференцировать когнитивные нарушения сосудистого и нейродегенеративного генеза являлось наличие гипометаболизма в заднем отделе поясной извилины. Выявлена корреляционная взаимосвязь выраженности метаболических изменений и степени тяжести когнитивных нарушений. Показана возможность применения позитронной эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой в качестве методики для раннего выявления когнитивных нарушений нейродегенеративного и сосудистого генеза.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, 18-фтордезоксиглюкоза, болезнь Альцгеймера, сосудистые когнитивные нарушения, церебральный метаболизм,

умеренные когнитивные нарушения, функциональная нейровизуализация, деменция, нейродегенерация.

EVALUATION OF 18-FLUORODESOXYGLUCOSE CEREBRAL METABOLISM IN EARLY DIAGNOSIS OF COGNITIVE IMPAIRMENT

Lobzin V.Yu., Odinak M.M., Lupanov I.A., Boykov I.V., Emelin A.Yu.

FGBVOU VPO "Military Medical Academy named after SM Kirov "Russian Defense
Ministry

Abstract. *Looking for a reliable biomarker that reflects the development of cognitive impairment, is one of the most topical research directions in the neurosciences. Thus an important role is given to modern methods of neuroimaging. Results of an assessment of cerebral metabolism changes in amnesic and non-amnesic types of mild cognitive impairment using positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose are given in the article. Found that patients with amnesic mild cognitive impairment are characterized by steady pattern in the form of bilateral reduction of glucose metabolism in the hippocampus, temporal, parietal and frontal lobes, cingulate gyrus, with predominance in the left hemisphere. The specified pattern was detected also in patients with Alzheimer's disease, but differ with severe metabolic disorders and symmetry. Non-amnesic mild cognitive impairment is characterized by the presence of multiple areas of diffuse hypometabolism in cortical and subcortical brain formations. Significant differences between the values of cerebral metabolism in patients with Non-amnesic mild cognitive impairment and vascular dementia was not determined. Character of metabolic disorders allowed to assume a neurodegenerative genesis of amnesic and a vascular origin of non-amnesic mild cognitive impairment. The key feature, allowing to differentiate vascular and neurodegenerative cognitive impairment was a glucose hypometabolism of the posterior cingulate cortex. Correlation interdependence of metabolic changes degree and severity of cognitive impairment was detected. Established an important role of the cingulate gyrus as strategically important area for the development of cognitive impairment. Shown the possibility of using of positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose as a technique for early detection of neurodegenerative and cognitive disorders of vascular genesis.*

Key words: *positron emission tomography, 18-fluorodeoxyglucose, Alzheimer's disease, vascular cognitive impairment, cerebral metabolism, mild cognitive impairment, functional neuroimaging, dementia, neurodegeneration.*

Введение. Нарушения когнитивных функций по мере развития человечества становятся все более изучаемой проблемой. Вопросы диагностики и лечения таких расстройств являются наиболее актуальными среди исследовательских направлений современных нейронаук. Не вызывает сомнения, что наиболее целесообразным является изучение ранних, додементных форм когнитивных нарушений в связи с более широкими возможностями их профилактики и лечения. Переориентировка исследовательского вектора в сторону додементных форм привела к кардинальному пересмотру подходов к диагностике болезни Альцгеймера (БА), являющейся наиболее частым заболеванием, сопровождающимся нарушением когнитивных функций. В 2010 году были предложены новые критерии БА [1, 2], согласно которым постановка диагноза предусматривает, в том числе, и додементную стадию заболевания, что позволяет по-новому рассматривать существующие взгляды на время начала терапии. Помимо этого, предлагается выделение доклинической стадии болезни в связи с верификацией необратимых патофизиологических изменений задолго до клинической манифестации заболевания.

Необходимость раннего выявления когнитивных расстройств привела к появлению концепции гетерогенности синдрома умеренных когнитивных нарушений (УКН). На сегодняшний день принято выделять следующие основные варианты умеренных когнитивных нарушений (УКН): амнестический моно- и полифункциональный, неамнестический (нейродинамический) моно- и полифункциональный [3, 4]. Каждый клинический вариант характеризуется определенными особенностями дальнейшего развития: амнестический вариант почти всегда трансформируется в БА, а неамнестический наиболее часто переходит в сосудистую деменцию (СоД) [5].

Применение методов функциональной нейровизуализации играет не последнюю роль в изучении процессов, происходящих при развитии нейродегенеративных форм когнитивных нарушений [6, 7]. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) является одним из наиболее эффективных методов лучевой диагностики и позволяет отслеживать распределение в организме меченных позитрон-излучающими радиоизотопами биологически активных соединений.

Применение ПЭТ занимает особое место среди существующих методов прижизненной визуализации важнейших биохимических процессов и физиологических функций центральной нервной системы, таких как метаболизм, транспорт веществ, лиганд-рецепторные взаимодействия, экспрессия генов и т. д. [8, 9]. Для оценки церебрального метаболизма в качестве радиофармпрепарата (РФП) наиболее часто используется 2 (18F)-фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза (18F-ФДГ). Для головного мозга глюкоза является основным источником энергии, до 60% всей глюкозы уходит на обеспечение церебральных энергетических потребностей. Благодаря механизмам ауторегуляции метаболической активности церебральных структур, поддерживается адекватная интенсивность кровоснабжения головного мозга в независимости от изменений системного артериального давления [10]. Локальное снижение метаболизма глюкозы указывает на нарушение нейрональной активности, что может свидетельствовать об активной нейродегенерации с последующим развитием атрофических изменений.

В последние годы исследования, проведенные в России [6, 11, 12] и за рубежом [13, 14, 15] позволили выявить наиболее характерные дисметаболические ПЭТ-паттерны различных форм когнитивных расстройств. Исследователи из клиники Мейо, проанализировав информативность ПЭТ с 18F-ФДГ и ПЭТ с PiB [16], пришли к выводу, что две методики имеют сопоставимую диагностическую точность при додементных когнитивных нарушениях.

В нашей стране к настоящему времени был опубликован ряд работ, посвященных применению ПЭТ с 18F-ФДГ для дифференциальной диагностики деменций различного генеза [3, 10], однако исследования, посвященных изучению состояния церебрального метаболизма при умеренных когнитивных нарушениях (УКН) до сих пор не проводились. До конца не определены роль и место ПЭТ в повседневной клинической и научной практике, не выработаны четкие диагностические алгоритмы.

Цель исследования. Оценить состояние церебрального метаболизма у пациентов с амнестическим и нейродинамическим вариантами умеренных когнитивных нарушений для оптимизации ранней диагностики болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений.

Материалы и методы. Обследованы 48 больных (34 мужчины и 14 женщин) в возрасте $68,8 \pm 8,6$ лет. Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от характера и выраженности когнитивных нарушений. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Первую группу составили пациенты с умеренными когнитивными

нарушениями амнестического типа (УКНа), вторую – пациенты с дизрегуляторными и/или нейродинамическими нарушениями – нейродинамический тип (УКНнд). У всех больных с УКНнд имелись сосудистые факторы риска и признаки цереброваскулярной патологии, подтвержденные инструментальными методами исследования (МРТ/КТ, УЗДГ), при отсутствии ишемических очагов в стратегических зонах головного мозга. В третью и четвертую группу включались пациенты с выраженными когнитивными нарушениями и диагностированной болезнью Альцгеймера или сосудистой деменцией соответственно. В исследование включались только лица, имевшие в качестве доминантного левое полушарие.

Всем пациентам было проведено комплексное нейропсихологическое исследование для выявления нарушений в когнитивной сфере и оценки их выраженности. Использовались следующие методики: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), батарея лобной дисфункции (FAB), монреальская шкала оценки когнитивных функций, тесты символьно-цифрового кодирования, повторения цифр в прямом и обратном порядке, рисования часов, слежения (ТМТ), воспроизведения литеральных и категориальных ассоциаций, таблицы Шульте. Кроме того, для более детального исследования мнестической сферы применялись тесты свободного и ассоциированного селективного распознавания (FCSRT-IR) и «5 слов». Выраженность когнитивных нарушений оценивалась по клинической рейтинговой шкале деменции (CDR). Синдром умеренных когнитивных нарушений диагностировался на основании критериев R. Petersen и J. Touchon [17]. Балл по шкале CDR у больных в группах с УКНа и УКНнд составлял 0,5.

ПЭТ выполняли на совмещенном позитронно-эмиссионном компьютерном томографе (ПЭТ/КТ) «Биограф» фирмы «Сименс» (Германия). Оценка церебрального метаболизма проводилась с применением РФП 2 (18F)-фтор-2-дезоксиглюкозы (период полураспада 110 минут; объемная активность 300–700 МБк на 1 мл).

Для изучения церебрального метаболизма применялся полуколичественный анализ с расчетом в области интереса стандартизированного показателя захвата РФП - SUV (standart uptake value) – показателя метаболической активности ткани головного мозга. Расчет SUV производился программным комплексом автоматически в условных единицах, при этом для оценки использовалось максимальное значение (SUVmax). Для анализа были выбраны лобная, теменная, височная и затылочная доли, гиппокамп, поясная извилина (передний и задний отделы), таламус и базальные ганглии. Отдельно рассчитывались

показатели для указанных структур справа и слева. В качестве референтного показателя использовалось среднее значение показателей метаболизма коры полушарий у обследуемого больного. Оценка выраженности метаболических изменений производилась в соответствии со специально разработанной балльной шкалой, в которой снижение метаболизма на каждые 5% относительно референтного показателя конкретного пациента оценивалось в 1 балл. Диагностически значимым считалось отклонение метаболизма более 10%.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США) с применением критериев непараметрической оценки (критерия Манна – Уитни, коэффициента ранговой корреляции Спирмена).

Результаты и их обсуждение. У пациентов с додементными формами когнитивных нарушений были выявлены характерные изменения накопления РФП. При сравнении показателей церебрального метаболизма у пациентов с УКН амнестического и нейродинамического типов были выявлены закономерности его изменения (Табл. 1).

Таблица 1

Изменения церебрального метаболизма у пациентов различных групп, баллы

Область	БА		УКНа		УКНнд		СоД	
	Полушарие							
	правое	левое	правое	левое	правое	левое	правое	левое
Гиппокамп	5,8±1,8	7,2±1,6*	4,5±2,5 ^{##}	5,4±2,1 ^{##}	2,3±1,9	1,7±1,5	2,4±2,1	1,8±1,7
Теменная доля	3±1,1**	4±2,5*	1,4±1,4 ^{##}	2,1±2,0 ^{##}	0,1±0,1	0,06±0,1	0,5±1,2	0,2±1,0
Височная доля	4,5±2,0	4,5±2,7	2,9±2,4	3,4±2,2 ^{##}	1,5±1,2	0,9±1,5	1,5±1,4	1,2±1,5
Лобная доля	1,3±1,5	1,8±1,3	0,9±1,2	1,2±1,1 [#]	0,9±1,7	0,5±0,8	0,9±1,8	0,5±0,9
Задняя поясная кора	2,0±1,8**	2,4±2,1*	0,7±1,4	0,9±1,6 [#]	0	0	0,1±0,2	0
Передняя поясная кора	2,0±1,9	3,0±3,2	1,4±1,5	1,9±2,4 [#]	0,6±0,9	0,5±0,9	0,8±1,1	0,6±1,0

Примечание: * - различия достоверны с УКНа, $p<0,05$; ** - различия достоверны с УКНа, $p<0,01$; # - различия достоверны с УКНнд, $p<0,05$; ## - различия достоверны с УКНнд, $p<0,01$.

У больных с амнестическим вариантом УКН были выявлены специфические изменения метаболизма, позволяющие достоверно различать их с неамнестическим (нейродинамическим) вариантом. Такие изменения были представлены гипометаболизмом в области гиппокампов, височных, теменных и лобных долей, поясной извилины с преобладанием в переднем её отделе (рис. 1).

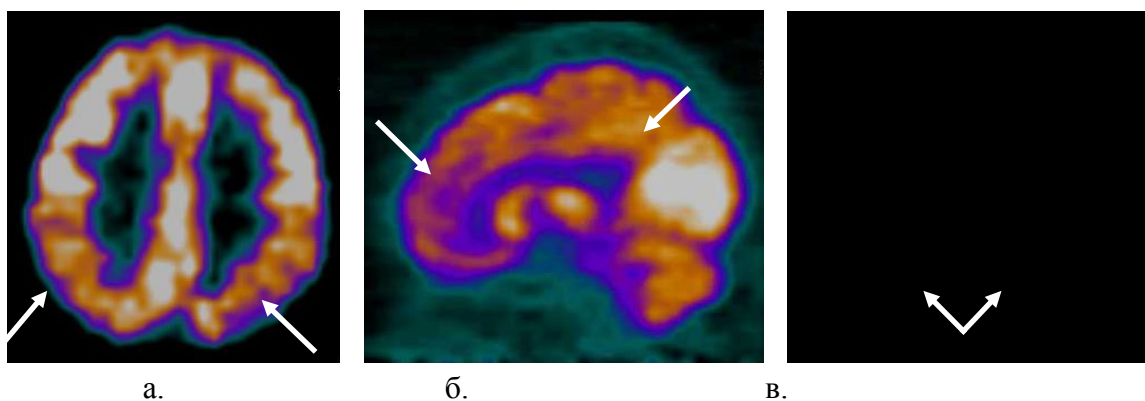


Рисунок 1. Амнестический вариант УКН. ПЭТ с 18F-ФДГ: участки гипометаболизма в области теменных долей (а), передней и задней цингулярной коры (б), медиобазальных отделов височных долей (в).

Во всех вышеуказанных зонах отмечалось превалирование метаболических нарушений в доминантном (левом) полушарии. При этом наиболее выраженные изменения наблюдались в гиппокампальной и теменно-височной областях (табл. 1).

У больных с УКНнд регистрировались диффузные участки гипометаболизма в коре и подкорковых образованиях головного мозга (Рис. 2). Учитывая частое поражение характерных для нейродегенеративного процесса областей – височных (67%), лобных (35%) долей, гиппокампов (65%), передних отделов поясной извилины (33%), следует отметить, что при нейродинамическом типе УКН отмечалось преобладание нарушений в правом полушарии, либо относительно симметричное поражение указанных областей. Кроме того, выраженность гипометаболизма в указанных областях в группе УКНнр всегда была достоверно ниже. Пациенты с СоД имели множественные асимметричные участки гипометаболизма в подкорковых, корковых областях, передней цингулярной коре. При сравнении метаболических изменений у пациентов с УКНнд и СоД достоверных различий между группами выявить не удалось, что вероятно подтверждает их общий генез. Отсутствие локализационной специфичности также свидетельствует в пользу данного предположения. Нам не удалось выявить закономерности, позволяющие судить о вероятном прогрессировании УКНнд в СоД, что, может быть связано с возможностью как стационарного, так и прогрессирующего их течения. Интересным представляется отсутствие достоверных метаболических изменений задней цингулярной коры как при УКНнд, так и при СоД. Вместе с тем, гипометаболизм передней цингулярной коры наблюдался у 40% из указанных пациентов. Это может свидетельствовать в пользу развития подкорково-коркового «разобщения», а возможно, и являться признаком присоединения нейродегенерации, являющейся пусковым механизмом для прогрессирующего течения когнитивных нарушений.

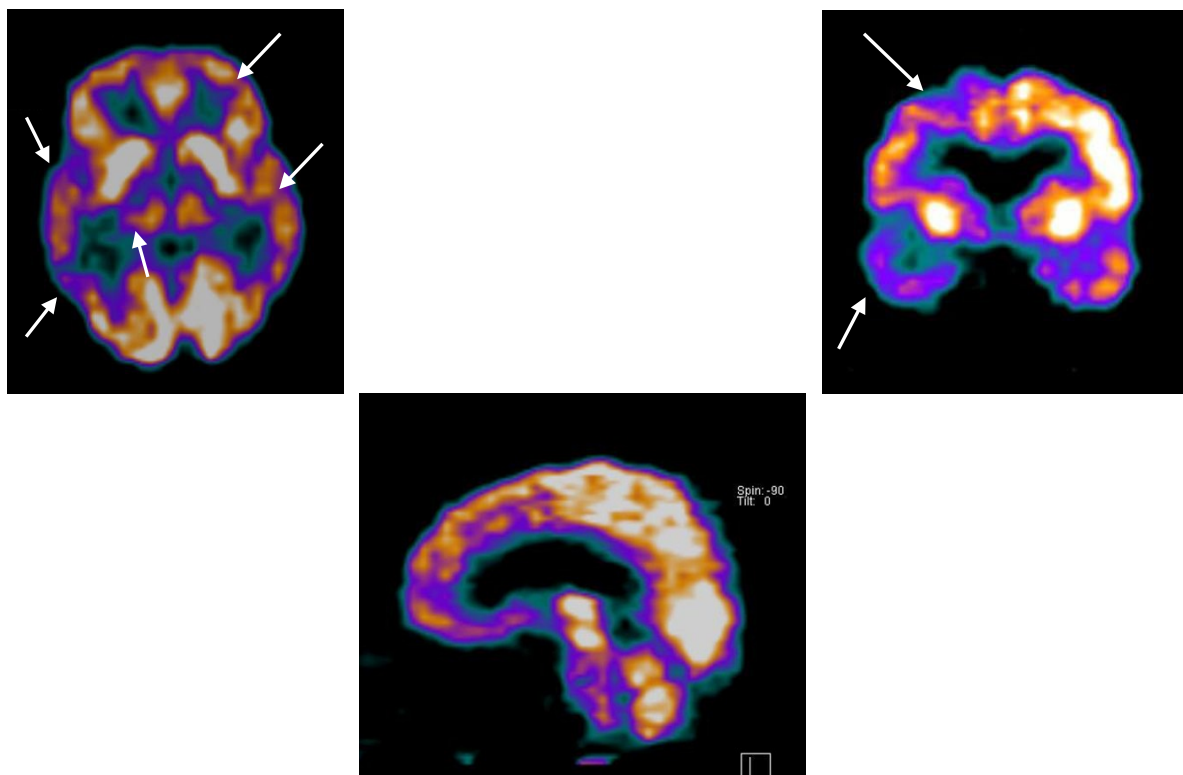


Рисунок 2. Нейродинамический вариант УКН. ПЭТ с 18F-ФДГ: множественные диффузные участки гипометаболизма с преобладанием в правом полушарии (отмечены стрелками).

Метаболические изменения поясной извилины могут быть объяснены её важной ролью в реализации когнитивных функций, в том числе мнестических. Неравномерное изменение метаболизма поясной извилины отражает её функциональную неоднородность. В частности, передний отдел поясной извилины участвует в процессах регуляции внимания и извлечения информации из кратковременной памяти, тогда как задняя – в узнавании уже известной информации (предметов, слов, мест) [18].

Группа пациентов с БА характеризовалась метаболическими нарушениями сходными по своей модальности с УКН, вместе с тем, снижение накопления РФП в указанных областях было более выраженным (рис. 3). Специфичным являлось нарастание метаболических нарушений, в первую очередь, за счет правых отделов при сохраняющейся полушарной асимметрии. Выявленные метаболические нарушения при БА в полной мере согласуются с литературными данными о локализации специфических маркеров нейродегенерации – накоплении β -амилоида и корковой атрофии по данным нейровизуализации, что также подтверждается морфологическими исследованиями [13, 19].

Наличие схожего паттерна гипометаболизма глюкозы как у пациентов с УКНа, так и с БА, при различии в выраженности метаболических изменений, а также его соответствие с локализацией патоморфологических изменений альцгеймеровского типа, позволяет рассматривать амнестический вариант УКН в качестве продромальной стадии БА.

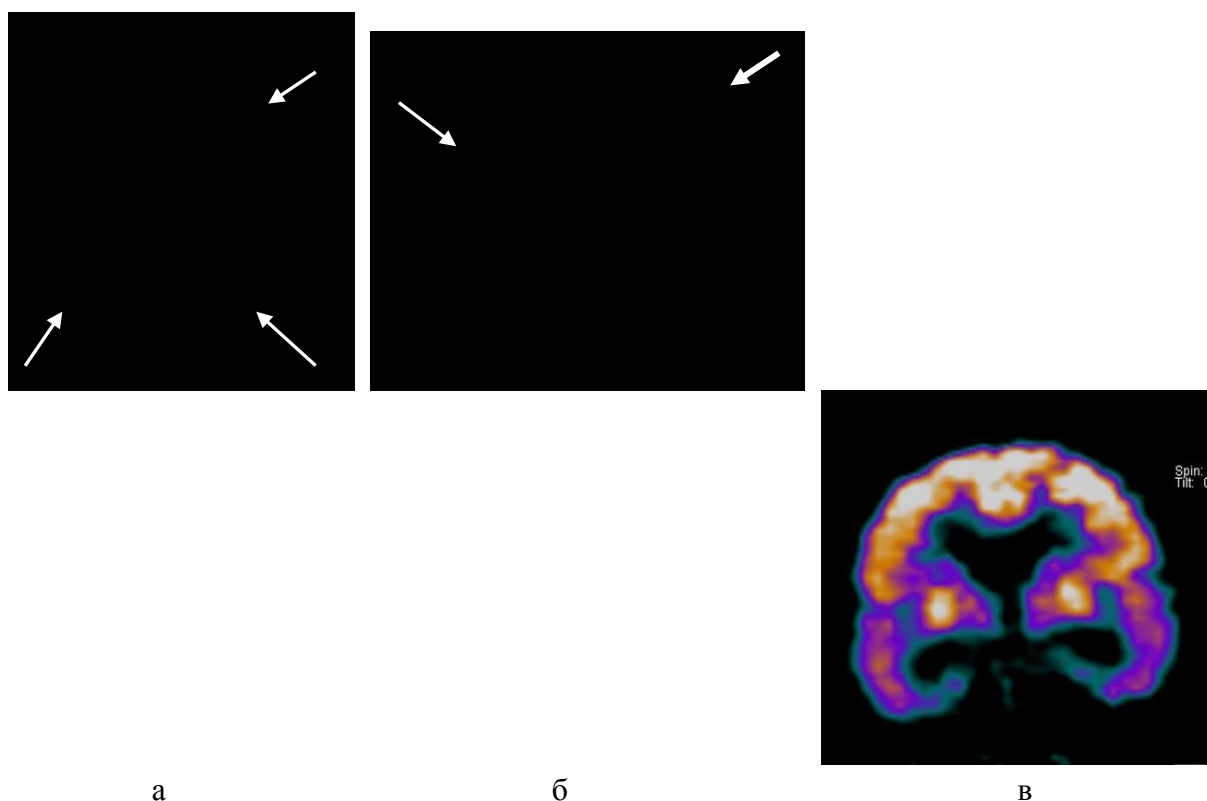


Рисунок 3. Болезнь Альцгеймера. ПЭТ с 18F-ФДГ: нарастание гипометаболизма теменно-височной и лобной областей (а), цингулярной коры (б) и медиобазальных отделов височных долей (в).

Поясную извилину можно рассматривать в качестве стратегически значимой зоны для развития когнитивных нарушений. При УКНа отмечается существенное преобладание гипометаболизма в переднем отделе цингулярной коры относительно заднего, тогда как при БА происходит сглаживание различий, или даже появляется преобладание гипометаболизма в заднем отделе. Это свидетельствует о более позднем вовлечении задней цингулярной коры в процесс развития заболевания и вместе с тем о его прогрессировании, что проявляется нарушением процессов запоминания. Обращает на себя внимание отсутствие метаболических изменений в заднем отделе поясной извилины у пациентов с УКНнд и СоД, что дает возможность использовать эту зону в качестве маркера нейродегенеративного процесса.

Представлялось интересным проведение корреляционного анализа с целью сопоставления показателей регионарного метаболизма головного мозга с результатами нейропсихологического тестирования. Установлено, что снижение метаболизма в определенных церебральных структурах сопровождалось ухудшением когнитивных функций. При анализе учитывались только сильная и средней силы корреляционные взаимосвязи.

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи между выраженностью локального церебрального гипометаболизма и когнитивными нарушениями по данным нейропсихологического тестирования

Нейропсихологические шкалы	Зоны исследования	r=
FCSRT	Гиппокамп L	-0,8
	Височная доля L	-0,6
	Поясная кора R, L	-0,5
	Теменные доли R, L	-0,5
«5 слов» (отсроченное воспроизведение)	Гиппокамп L	-0,6
	Височная доля L	-0,5
MMSE «память»	Гиппокамп L	-0,5
	Височная доля L	-0,5
	Лобная доля L	-0,5
MMSE	Теменная доля R	-0,6
	Поясная кора R, L	-0,5
	Височная доля L	-0,5
	Гиппокамп L	-0,5
MMSE ориентировка	Височная доля L	-0,5
	Теменные доли R, L	-0,5
	Гиппокамп L	-0,5
MoCA	Теменная доля R	-0,5
	Поясная кора (задняя) R	-0,5
FAB	Теменная доля R	-0,5
	Гиппокамп L	-0,5
	Височные доли R, L	-0,5
	Поясная кора (задняя) R, L	-0,5
Тест слежения	Теменная доля R	0,6
	Поясная кора (задняя) R, L	0,5
Символьно-цифровое кодирование	Теменная доля R	-0,6
Таблицы Шульте	Теменная доля R	0,5

Примечание: r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $p < 0,05$; R – правое полушарие, L – левое полушарие.

В результате проведенного корреляционного анализа выявлена обратная корреляционная зависимость между показателями метаболизма медиобазальных отделов височных долей (главным образом левых) и результатами тестов, направленных на оценку

вербальной памяти: FCSRT ($r = -0,8$), тест «5 слов» ($r = -0,6$), субтест «память» шкалы MMSE ($r = -0,5$), а так же общим баллом по шкалам MMSE ($r = -0,5$) и FAB ($r = -0,6$). Гипометаболизм височных долей в целом коррелировал также с ухудшением результата субтеста «ориентировка» шкалы MMSE ($r = -0,6$ для левой доли), уменьшением количества литеральных ассоциаций ($r = -0,5$) и увеличением количества ошибок при выполнении символьно-цифрового теста ($r = -0,5$). Нарушение метаболизма как передней так и задней поясной коры коррелировало с нарушением мнестических функций по шкалам FCSRT и MMSE ($r = -0,5$). Для задней поясной коры, кроме того, отмечались корреляции с результатами обратного счета и теста слежения (ТМТ «А») ($r = -0,5$ и $r = 0,5$ соответственно), что отражает дефицит внимания, и общим баллом по шкалам MMSE, MoCA и FAB ($r = -0,5$). Нарастание гипометаболизма правой теменной доли коррелировало с увеличением времени выполнения заданий в тесте слежения и таблиц Шульте, ухудшением результата символьно-цифрового теста ($r = 0,6$), а также комплексных шкал MMSE, MoCA и FAB ($r = -0,6$). Для обеих теменных долей выявлена корреляция с субтестом «ориентировка» MMSE и тестом FCSRT ($r = -0,5$). Гипометаболизм левой лобной доли был связан с результатами субтеста «память» шкалы MMSE ($r = -0,5$).

Выводы. При амнестическом варианте умеренных когнитивных нарушений, характеризующимся преимущественным нарушением памяти, выявлялось снижение накопления РФП в медиобазальных отделах височных долей и височных долях в целом, в проекции передней поясной коры и теменной доли, преимущественно в доминантном полушарии. Прогрессирование когнитивных нарушений амнестического типа с переходом в деменцию альцгеймеровского типа характеризовалось нарастанием гипометаболизма указанных структур, а также вовлечением в патологический процесс задних отделов поясной извилины и лобных долей, что клинически проявлялось прогрессирующим ухудшением кратковременной памяти, нарастанием дефицита внимания, счета и ориентировки. Вместе с тем, сосудистые когнитивные нарушения, представленные диффузными участками гипометаболизма с преобладанием в правом полушарии, характеризовались, в основном, нейродинамическими нарушениями в виде снижения концентрации внимания, снижения скорости мышления и нарушения регуляторных функций.

Таким образом, при когнитивных нарушениях нейродинамического типа патоморфологической основой является цереброваскулярная патология, а амнестический вариант умеренных когнитивных нарушений является додементной стадией болезни

Альцгеймера. Определение гипометаболизма 18F-ФДГ при ПЭТ является высокоинформативным методом ранней диагностики деменций нейродегенеративного и сосудистого генеза, позволяющим выявлять специфические паттерны церебрального гипометаболизма глюкозы на начальных стадиях расстройств высших корковых функций и прогнозировать течение заболевания. Выявляемые функциональные изменения значительно опережают возникновение структурных изменений при прогрессировании атрофии головного мозга по мере развития нейродегенеративного процесса. Включение ПЭТ с 18F-ФДГ в диагностический алгоритм деменций позволяет верифицировать заболевание на его ранних стадиях, что существенно расширяет возможности лечения таких нарушений и профилактики их прогрессирования.

Литература

1. Dubois B. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon / B. Dubois [et al.] // *Lancet neurol.* – 2010. – Vol. 9. – № 11. – P. 1118–1127.
2. Jack C.R. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease / C.R. Jack, M.S. Albert, D.S. Knopman et al. // *Alzheim dement.* – 2011. – Vol. 7. – № 3. – P. 257–262.
3. Емелин А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни (патогенез, клиника, дифференциальная диагностика): автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / А.Ю. Емелин. – СПб.: ВмедА, 2010. – 35 с.
4. Nordlund A. Two-year outcome of MCI subtypes and aetiologies in the Göteborg MCI study / A. Nordlund [et al.] // *J of neurology, neurosurgery & psychiatry.* – 2010. – Vol. 81, № 5. – P. 541–546.
5. He J. Differences in brain volume, hippocampal volume, cerebrovascular risk factors, and apolipoprotein E4 among mild cognitive impairment subtypes / J. He [et al.] // *Archives of neurol.* – 2009. – Vol. 66, № 11. – P. 1393–1399.
6. Одинак М.М. Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений / М.М. Одинак [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2012 – Спецвыпуск № 2. – С. 51–55.
7. Одинак М.М. Функциональная нейровизуализация в диагностике деменций / М.М. Одинак [и др.] // *Вестн. Росс. воен.-мед. акад.* – 2006. – № 1 (15). – С. 101–111.
8. Станжевский А. А. Позитронная эмиссионная томография головного мозга: принципы и методы обработки изображений (обзор литературы) / А. А. Станжевский, Л. А.

- Тютин, Н.А. Костеников // Лучевая диагностика и терапия. – 2010. – Т. 1, № 2. – С. 12–20.
9. Станжевский, А.А. Применение позитронной эмиссионной томографии для диагностики паркинсонизма / А.А. Станжевский, Л.А. Тютин, И.В. Литвиненко // Лучевая диагностика и терапия. – 2010 – №3 (1). – С.12–19.
 10. Станжевский А.А. Позитронная эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой в диагностике эпилепсии, нейродегенеративных заболеваний и тревожно-обсессивных расстройств: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.А. Станжевский. – СПб., 2009. – 32 с.
 11. Емелин А.Ю. Возможности позитронной эмиссионной томографии в дифференциальной диагностике деменций / А.Ю. Емелин [и др.] // Вестн. Росс. воен. – мед. акад. – 2010. – № 4 (32). – С. 46–51.
 12. Лобзин В.Ю. Церебральная гемодинамика и когнитивные расстройства у больных с сосудистой деменцией: дисс. ... канд. мед. наук / В.Ю. Лобзин. – СПб., 2009. – 180 с.
 13. Brück A. [11C]PIB, [18F]FDG and MR imaging in patients with mild cognitive impairment / A Brück [et al.] // Eur j nucl med mol imaging. – 2013. – Vol. 40. – № 10. – P. 1567–1572.
 14. Herholz K. Evaluation of a calibrated (18)F-FDG PET score as a biomarker for progression in Alzheimer disease and mild cognitive impairment / K. Herholz [et al.] // J nucl med. – 2011. – Vol. 52, № 8. – P. 1218–1226.
 15. Pagani M. MCI patients declining and not-declining at mid-term follow-up: FDG-PET finding / M Pagani, [et al.] // Curr alzheimer res. – 2010. – Vol. 7. – № 4. – P. 287–294.
 16. Lowe V.J. Comparison of 18F-FDG and PiB PET in cognitive impairment / V. J. Lowe [et al.] // Journal of Nuclear Medicine. – 2009. – Vol. 50. – №. 6. – P. 878–886.
 17. Petersen R.S. Consensus on mild cognitive impairment / R.S. Petersen, J. Touchon // Research and practice in AD. EADS–ADCS joint meeting. – 2005. – Vol. 10. – P. 24–32.
 18. Козловский С.А. Роль областей цингулярной коры в функционировании памяти человека / С.А. Козловский [и др.] // Экспериментальная психология. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 12–22.
 19. Лобзин В.Ю. Применение магнитно-резонансной морфометрии в диагностике болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений / В. Ю. Лобзин [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2013. – № 3 (43). – С. 48–54.