

Магнитно-резонансная морфометрия гиппокампов и нейропсихологические показатели у пациентов с болезнью Альцгеймера

Яхно Н.Н.¹, Коберская Н.Н.^{1,2}, Перепелов В.А.¹, Смирнов Д.С.², Солодовников В.И.², Труфанов М.И.², Гридин В.Н.²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБУН «Центр информационных технологий в проектировании» РАН, Одинцово, Россия

¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²143000, Московская область, Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, 7а

Болезнь Альцгеймера (БА) является ведущей причиной развития деменции в популяции. Сложности диагностики БА послужили стимулом для активного изучения различных современных методов, повышающих точность диагностики текущего нейродегенеративного процесса при этом заболевании. Одним из таких направлений является постпроцессорная обработка данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) с точным расчетом объема различных анатомических образований — МР-морфометрия.

Цель исследования — определение возможной взаимосвязи результатов оценки высших мозговых функций с редукцией объема гиппокампов, рассчитанного с помощью МР-морфометрии, у пациентов с БА с легкой и умеренной деменцией по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы.

Пациенты и методы. Обследованы 41 пациент с БА с легкой и умеренной деменцией в возрасте $70,63 \pm 8,38$ года и здоровые лица. Всем участникам исследования проводилось нейропсихологическое тестирование, включавшее: краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС), батарею тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД), тест на память «12 слов» с оценкой непосредственного и отсроченного воспроизведения, тест на зрительную память Бентона, тест литеральных и категориальных ассоциаций, тест рисования часов, тест последовательного соединения цифр (ТПСЦ), часть А.

МРТ выполняли на МР-томографе Siemens Magnetom Skyra с индукцией магнитного поля 3 Тл. Для конвертации изображений применялся программный продукт SPM (Statistical Parametric Mapping) software, а для оценки объема гиппокампа — FSL (FMRIB Software Library).

Результаты и обсуждение. Установлено статистически достоверное уменьшение объема гиппокампов у пациентов с БА по сравнению с группой здоровых. У пациентов с различной степенью выраженности деменции статистически достоверных различий в объеме гиппокампов не обнаружено. Пациенты с легкой и умеренной деменцией различались по всем показателям нейропсихологических тестов, за исключением теста «12 слов» и теста Бентона. Отмечена статистически достоверная корреляция суммарного объема гиппокампов с показателями тестов КШОПС, БТЛД, «12 слов», рисования часов и категориальных ассоциаций.

Заключение. МР-морфометрия гиппокампа в сочетании с нейропсихологическими тестами является информативным методом в диагностике БА. Имеется связь между степенью атрофии гиппокампов и нейропсихологическими характеристиками пациентов.

Ключевые слова: деменция; болезнь Альцгеймера; магнитно-резонансная томография; морфометрия.

Контакты: Надежда Николаевна Коберская; koberskaya_n_n@mail.ru

Для ссылки: Яхно НН, Коберская НН, Перепелов ВА и др. Магнитно-резонансная морфометрия гиппокампов и нейропсихологические показатели у пациентов с болезнью Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):28–32.

Hippocampal magnetic resonance imaging morphometry and neuropsychological parameters in patients with Alzheimer's disease

Yakhno N.N.¹, Koberskaya N.N.^{1,2}, Perepelov V.A.¹, Smirnov D.S.², Solodovnikov V.I.², Trufanov M.I.², Gridin V.N.²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Center for Information Technologies in Design, Russian Academy of Sciences, Odintsovo, Moscow Region, Russia

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; ²7a, Marshal Biryuzov St., Odintsovo, Moscow Region 143000

Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia in the population. Difficulties in diagnosing AD have served as an incentive for actively studying different current methods that increase the accuracy of diagnosis of the current neurodegenerative process in this disease. One of these areas is the post-processing of magnetic resonance imaging (MRI) data, by exactly calculating the volume of various anatomical formations, namely MRI morphometry.

Objective: to determine the possible relationship between the results of evaluating the higher brain functions and the reduction in the hippocampal volume calculated by MRI morphometry in AD patients with mild and moderate dementia and in healthy controls.

Patients and methods. Examinations were made in 41 AD patients aged 70.63 ± 8.38 years with mild and moderate dementia and in healthy individuals. All study participants underwent neuropsychological testing that included the Mini-Mental State Examination (MMSE), the frontal lobe dysfunction battery (FLDB); immediate and delayed 12-word recall trials (12-word test); Benton's revised visual retention test; test of literal and categorical associations; clock drawing test; and series number test, Part A. MRI was performed on a Siemens Magnetom Skyra

3T MRI scanner. Statistical Parametric Mapping software was used to convert images and the volume of the hippocampus was estimated by FMRIB Software Library.

Results and discussion. A statistically significant decrease in hippocampal volumes was established in patients with AD compared with healthy individuals. No statistically significant differences in hippocampal volumes were found in patients with varying degrees of dementia. Patients with mild and moderate dementia differed in all indicators of neuropsychological tests, with exception for the 12-word test and Benton's test. There was a statistically significant correlation of the total volume of the hippocampi with the indicators of MMSE, FLDB, 12-word test, clock drawing test, and test of categorical associations.

Conclusion. Hippocampal MRI morphometry in combination with neuropsychological tests is an informative technique in the diagnosis of AD. There is a relationship between the degree of hippocampal atrophy and the neuropsychological characteristics of patients.

Keywords: dementia; Alzheimer's disease; magnetic resonance imaging; morphometry.

Contact: Nadezhda Nikolaevna Koberskaya; koberskaya_n_n@mail.ru

For reference: Yakhno NN, Koberskaya NN, Perepelov VA, et al. Hippocampal magnetic resonance imaging morphometry and neuropsychological parameters in patients with Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):28–32.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-28-32

Болезнь Альцгеймера (БА) — ведущая причина нарушения когнитивных функций у лиц старшей возрастной группы [1–4]. Диагностика БА включает клиническое обследование пациента с нейropsychологическим тестированием и лабораторные и нейровизуализационные методы. Экспертами американского Национального института старения (the National Institute on Aging, NIA) и Ассоциации болезни Альцгеймера (Alzheimer's Association, AA) для повышения уровня диагностики нейродегенеративного процесса при БА было предложено использование различных нейровизуализационных методик, в том числе магнитно-резонансной томографии (МРТ) [5].

По мере прогрессирования БА отмечается редукция объема вещества головного мозга с преимущественным вовлечением височной (медialные, базальные и латеральные отделы) и теменной (медialные и латеральные отделы) долей головного мозга, а также поясной извилины. [6–12]. Эти изменения, выявляемые при МРТ, являются надежным и перспективным, хотя и не абсолютно специфичным маркером БА. В качестве диагностического МР-маркера наибольшее распространение получила оценка объема гиппокампа как визуальная, так и с применением специального программного обеспечения постпроцессорной обработки массива МР-данных [10–16].

Цель исследования — анализ морфометрических показателей объемов гиппокампа в сопоставлении с данными нейropsychологического исследования пациентов с БА на стадиях легкой и умеренной деменции.

Пациенты и методы. Был обследован 41 пациент с БА с легкой (n=21) и умеренной (n=20) деменцией; группу контроля составили 6 здоровых лиц без жалоб на нарушение когнитивных функций. Пациенты, включенные в исследование, соответствовали критериям диагноза БА NIA и AA 2011 г. [5].

Всем пациентам и здоровым лицам проводилось нейropsychологическое исследование с использованием количественных нейropsychологических шкал: краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), батареи тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД), теста на память «12 слов» с оценкой непосредственного и отсроченного воспроизведения, теста на зрительную память Бентона, тестов латеральных и категориальных ассоциаций, рисования часов, последовательного соединения цифр (ТПСЦ), часть А

[17]. Пациентов распределяли по тяжести деменции на основании показателя КШОПС: легкая деменция — 20–24 балла, умеренная деменция — 12–19 баллов.

МРТ проводили на высокопольном МР-томографе Magnetom Skyra 3.0T (Siemens AG, Германия) с использованием 16-канальной катушки для исследования головы и шеи. МР-протокол включал структурные: T2 Turbo Spin-Echo; T2 Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR); 3D Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo (MPRAGE) и функциональные: Diffusion Weighted- и Susceptibility Weighted Imaging-импульсные последовательности, а также бесконтрастную времяпролетную МР-ангиографию 3D Time of flight.

Для численных расчетов был написан скрипт на языке программирования R с использованием библиотеки FSLR [18]. В рамках предложенного метода сначала был применен скрипт `spm_dicom_convert` для преобразования МРТ-снимков из формата DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) [19] в формат NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) [20]. Далее для преобразованных снимков была использована утилита BET (Brain Extraction Tool) FSL [21] для удаления с изображений внемозговых структур (оболочки головного мозга, кости черепа, мягкие ткани). Основным инструментом для выделения гиппокампа служила утилита FIRST FSL [22].

Результаты обследования заносили в индивидуальную формализованную карту пациента и затем подвергали статистической обработке с использованием стандартного пакета SPSS v.17 и R v. 3.3.2. Для анализа значимых различий между двумя выборками применяли непараметрический критерий Манна–Уитни, для анализа связи между различными переменными — корреляционный анализ Спирмена.

Результаты. По всем нейropsychологическим показателям пациенты с БА с легкой и умеренной деменцией статистически достоверно отличались от лиц контрольной группы (табл. 1). Группы пациентов с БА с различной степенью выраженности деменции статистически достоверно различались между собой по всем шкалам, кроме тестов «12 слов» и Бентона.

В табл. 2 представлены результаты МР-морфометрии гиппокампов. Пациенты с БА статистически достоверно отличались от группы здоровых лиц по объему правого и левого гиппокампов и их суммарному объему. Различий по этим

Таблица 1. Показатели нейропсихологического исследования у пациентов с БА и здоровых лиц

Показатель	Здоровые лица	Общая группа пациентов с БА	Пациенты с легкой деменцией	Пациенты с умеренной деменцией
Возраст, годы	64,67±11,23	70,63±8,38	71,76±8,69	69,05±7,59
КШОПС, баллы	29,33±0,57	18,53±4,19 *	21,90±1,41*	16,20±2,50*#
БТЛД, баллы	17,00±0,00	11,80±2,38*	13,48±2,11*	10,85±2,28*#
Литеральные ассоциации, количество слов	16,00±3,61	7,63±3,93*	9,33±3,08*	5,90±3,46*#
Категориальные ассоциации, количество слов	20,67±9,29	6,93±4,26*	8,76±3,42*	5,05±2,61*#
Тест рисования часов, баллы	9,67±0,58	5,26±2,39*	6,10±1,99*	3,95±1,93*#
ТПСЦ, часть А, с	73,33±42,57	197,28±119,05*	139,75±99,13*	274,01±101,63*#
Тест «12 слов», количество слов:				
НВ	12,00±0,00	3,1±1,88*	3,76±1,45*	3,05±1,93*
ОВ	12,00±0,00	3,6±2,49*	4,52±2,48*	3,75±3,01*
Тест Бентона, баллы	11,33±1,52	7,1±3,31*	8,05±2,65	5,01±3,37*

Примечание. * — $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой (здесь и в табл. 2); # — $p<0,05$ при сравнении групп пациентов с разной тяжестью деменции; НВ — непосредственное воспроизведение; ОВ — отсроченное воспроизведение.

Таблица 2. Показатели МР-морфометрии головного мозга у пациентов с БА и здоровых лиц

Показатель	Здоровые лица	Общая группа пациентов с БА	Пациенты с легкой деменцией	Пациенты с умеренной деменцией
Левый гиппокамп, мм ³	2748,272±248,0101	1983,927±466,6571*	1996,51±343,41*	1952,05±534,96*
Правый гиппокамп, мм ³	2531,415±664,5164	1964,186±409,971*	1896,70±339,37*	1991,81±439,64*
Суммарный объем гиппокампов, мм ³	5234,427±1137,982	3948,113±735,7295*	3893,21±593,06*	3943,86±753,34*

показателям между группами пациентов с легкой и умеренной деменцией не обнаружено.

При корреляционном анализе нейропсихологических показателей пациентов с данными МР-морфометрии выявлены следующие статистически значимые связи суммарного объема гиппокампов с баллом КШОПС ($r=0,332$, $p<0,02$) и баллом БТЛД ($r=0,317$, $p<0,03$); общим количеством слов в тесте «12 слов», названных самостоятельно и с подсказкой при непосредственном воспроизведении ($r=0,380$, $p<0,01$); количеством слов в тесте «12 слов», названных самостоятельно при отсроченном воспроизведении ($r=0,357$, $p<0,01$); общим количеством слов в тесте «12 слов» при непосредственном и отсроченном воспроизведении ($r=0,402$, $p<0,006$); количеством названных категориальных ассоциаций ($r=0,339$, $p<0,02$) и тестом рисования часов ($r=0,436$, $p<0,003$).

Обсуждение. Результаты нейропсихологического исследования показали, что группы пациентов с разной степенью выраженности деменции различались по показателям всех использованных тестов, кроме теста «12 слов» на непосредственное и отсроченное воспроизведение и теста Бентона, наиболее корректно оценивающих функцию памяти, хотя и наблюдалась тенденция к снижению показателей этих тестов с утяжелением деменции. Известно, что нарушения памяти, в первую очередь эпизодической, страдают при БА уже на додементной стадии. Дальнейшее ухудшение

памяти с утяжелением деменции оказывается не столь значительным. По данным D.P. Salmon и M.W. Bondi [23], показатели памяти стабильно снижаются за несколько лет до развития синдрома деменции у пациентов с БА, а затем быстро ухудшаются в период, непосредственно предшествующий диагнозу деменции, но мало изменяются в течение следующих 3 лет.

По данным МР-морфометрии больные с БА отличались от здоровых испытуемых по объемам обоих гиппокампов и их суммарному объему. Это соответствует результатам исследований других авторов [4, 9–11, 13, 15, 16, 24–26]. В ряде работ [27, 28] объем гиппокампов колебался от 1600 до 3000 мм³. По нашим данным, он составляет около 2000 мм³. Однако при сравнении объемов гиппокампов у пациентов с различной тяжестью деменции достоверных различий не обнаружено, что согласуется с сообщениями о том, что нейровизуализационные изменения головного мозга опережают развитие и утяжеление когнитивного дефекта [8, 9, 15, 16, 27, 28]. Структурные и функциональные изменения мозга при нарастании деменции от легкой до умеренной степени, вероятно, в большей степени касаются не гиппокампов, а других отделов мозга и их связей. Об этом свидетельствует и динамика когнитивных функций. Тем не менее корреляционный анализ показал хотя и невысокую, но статистически достоверную связь суммарного объема гиппокампов с показателями скрининговых шкал (КШОПС, БТЛД), тес-

тами на непосредственное и отсроченное воспроизведение, категориальных ассоциаций и рисования часов. Связь амнестических и неамнестических когнитивных расстройств с объемом гиппокампов обнаружили и другие авторы [13, 15, 25, 29–34].

Работа выполнена в рамках гранта РНФ 17-11-01288 «Разработка теоретических основ, математических и программных средств автоматизации анализа морфологических и функциональных данных магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентов с когнитивными нарушениями».

Заключение. Таким образом, полученные в нашей работе результаты подтверждают информативность анализа объема гиппокампов для диагностики БА и связь этого показателя с нейропсихологическими характеристиками пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения и Международная организация по проблемам болезни Альцгеймера. Деменция: приоритет общественного здравоохранения [Dementia: a public health priority]. 2012. https://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/ru/
2. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АВ и др. Деменции: руководство для врачей. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AV, et al. *Dementsii: rukovodstvo dlya vrachei* [Dementia: a guide for doctors]. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 272 p.]
3. Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Железняк ИС, Бойков ИВ. Болезнь Альцгеймера: учебное пособие. Санкт-Петербург: ВМедА им. С. М. Кирова; 2016. 76 с. [Emelin AY, Lobzin VYu, Zheleznyak IS, Boikov IV. *Bolezn' Al'tsgeimera: uchebnoe posobie* [Alzheimer's disease: a study guide]. Saint-Petersburg: VMedA im. S.M. Kirova; 2016. 76 p.]
4. Левин ОС. Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике. Москва: МЕДпресс-информ; 2019. 448 с. [Levin OS. *Diagnostika i lechenie kognitivnykh narushenii i dementsii v klinicheskoi praktike* [Diagnosis and treatment of cognitive impairment and dementia in clinical practice]. Moscow: MEDpress-inform; 2019. 448 p.]
5. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. Epub 2011 Apr 21.
6. Braak H, Braak E. Morphological criteria for the recognition of Alzheimer's disease and the distribution pattern of cortical changes related to this disorder. *Neurobiol Aging*. 1994 May-Jun; 15(3):355-6; discussion 379-80.
7. Jack CR Jr, Barnes J, Bernstein MA, et al. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2. *Alzheimers Dement*. 2015 Jul;11(7):740-56. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.002.
8. Kinnunen KM, Cash DM, Poole T, et al. Presymptomatic atrophy in autosomal dominant Alzheimer's disease: A serial magnetic resonance imaging study. *Alzheimers Dement*. 2018 Jan;14(1):43-53. doi: 10.1016/j.jalz.2017.06.2268. Epub 2017 Jul 22.
9. Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, et al. Impact of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2004 to 2014. *Alzheimers Dement*. 2015 Jul;11(7):865-84. doi: 10.1016/j.jalz.2015.04.005.
10. Chow N, Hwang KS, Hurtz S, et al. Comparing 3T and 1.5T MRI for mapping hippocampal atrophy in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Apr;36(4): 653-60. doi: 10.3174/ajnr.A4228. Epub 2015 Jan 22.
11. Promteangtrong C, Kolber M, Ramchandra P, et al. Multimodality Imaging Approach in Alzheimer disease. Part I: Structural MRI, Functional MRI, Diffusion Tensor Imaging and Magnetization Transfer Imaging. *Dement Neuropsychol*. 2015 Oct-Dec;9(4):318-329. doi: 10.1590/1980-57642015DN94000318.
12. Del Sole A, Malaspina S, Magenta Biasina A. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Funct Neurol*. 2016 Oct/Dec; 31(4):205-215.
13. Scallan RI, Schott JM, Stevens JM, et al. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: Unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Apr 2;99(7):4703-7.
14. Staffaroni AM, Elahi FM, McDermott D, et al. Neuroimaging in Dementia. *Semin Neurol*. 2017 Oct;37(5):510-537. doi: 10.1055/s-0037-1608808. Epub 2017 Dec 5.
15. Morra JH, Tu Z, Apostolova LG, et al. Automated 3D Mapping of hippocampal atrophy and its clinical correlates in 400 subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and elderly controls. *Hum Brain Mapp*. 2009 Sep;30(9):2766-88. doi: 10.1002/hbm.20708.08
16. Peng GP, Feng Z, He FP, et al. Correlation of Hippocampal Volume and Cognitive Performances in Patients with Either Mild Cognitive Impairment or Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*. 2015 Jan;21(1):15-22. doi: 10.1111/cns.12317. Epub 2014 Aug 21.
17. Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 320 с. [Zakharov VV, Voznesenskaya TG. *Nervno-psikhicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy* [Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests]. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 320 p.]
18. Muschelli J, Sweeney E, Lindquist M, Crainiceanu C. FSLR: Connecting the FSL Software with R. *R J*. 2015 Jun;7(1):163-175.
19. Bidgood WD Jr, Horii SC, Prior FW, Van Syckle DE. Understanding and using DICOM, the data interchange standard for biomedical imaging. *J Am Med Inform Assoc*. 1997 May-Jun;4(3):199-212. doi:10.1136/jamia.1997.0040199
20. Neuroimaging Informatics Technology Initiative. NIfTI-1 Data Format. <https://www.nitrc.org/docman/view.php/26/204/TheNIfTI1Format2004.pdf>
21. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. 2002 Nov;17(3): 143-55.
22. Patenaude B, Smith SM, Kennedy D, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage*. 2011 Jun 1;56(3):907-22. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.02.046. Epub 2011 Feb 23.
23. Salmon DP, Bondi MW. Neuropsychological Assessment of Dementia. *Annu Rev Psychol*. 2009;60:257-82. doi: 10.1146/annurev.psych.57.102904.190024.
24. Jahn H. Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013 Dec;15(4): 445-54.
25. Лобзин ВЮ, Киселёв ВН, Фокин ВА и др. Применение магнитно-резонансной морфометрии в диагностике болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений. Вестник российской военно-медицинской академии. 2013;(3):1-7. [Lobzin VYu, Kiselev VN, Fokin VA, et al. Application of magnetic resonance morphometry in the diagnosis of Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment. *Vestnik rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2013;(3):1-7. (In Russ.)].
26. Незнанов НГ, Ананьева НИ, Залуцкая НМ и др. Нейровизуализация гиппокампа: роль в диагностике болезни Альцгеймера на ранней стадии. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2018;(4):3-11. [Neznanov NG, Anan'eva NI, Zalutskaya NM, et al. Brain imaging of the hippocampus: role in the diagnosis of Alzheimer's disease at an early stage. *Obzrenie psikiatrii i meditsinskoi psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2018;(4):3-11. (In Russ.)].
27. Smith AD. Imaging the progression of Alzheimer pathology through the brain. *Proc*

- Natl Acad Sci U S A*. 2002 Apr 2;99(7):4135-7.
28. Schuff N, Woerner N, Boreta L, et al. MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. *Brain*. 2009 Apr;132(Pt 4):1067-77. doi: 10.1093/brain/awp007. Epub 2009 Feb 27.
29. Chetelat G, Baron JC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage*. 2003 Feb;18(2):525-41.
30. Apostolova LG, Green AE, Babakchanian S, et al. Hippocampal atrophy and ventricular enlargement in normal aging, mild cognitive impairment (MCI), and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2012 Jan-Mar; 26(1):17-27. doi: 10.1097/WAD.0b013e3182163b62.
31. Arlt S, Buchert R, Spies L, et al. Association between fully automated MRI-based volumetry of different brain regions and neuropsychological test performance in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 Jun;263(4):335-44. doi: 10.1007/s00406-012-0350-7. Epub 2012 Sep 1.
32. Wolk DA, Dickerson BC. Fractionating verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2011 Jan 15;54(2):1530-9. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.005. Epub 2010 Sep 9.
33. Dawe RJ, Bennett DA, Schneider JA, Arfanakis K. Neuropathologic correlates of hippocampal atrophy in the elderly: a clinical, pathologic, postmortem MRI study. *PLoS One*. 2011;6(10):e26286. doi: 10.1371/journal.pone.0026286. Epub 2011 Oct 17.
34. Bonner-Jackson A, Mahmoud SY, Miller JB, et al. Verbal and non-verbal memory and hippocampal volumes in a memory clinic population. *Alzheimers Res Ther*. 2015 Oct 15;7(1):61. doi: 10.1186/s13195-015-0147-9.

Поступила 10.10.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.