

# Значение воксель-ориентированной морфометрии в изучении умеренных когнитивных расстройств

А.И. Дамулина, Р.Н. Коновалов, А.С. Кадыков

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

*Когнитивные нарушения являются важной медико-социальной проблемой, связанной с высокой распространенностью этой патологии в популяции. В течение 5 лет после постановки диагноза умеренных когнитивных расстройств (УКР) у 46% больных развивается деменция. Актуальным методом нейровизуализации, хорошо зарекомендовавшим себя в изучении деменции, является воксель-ориентированная морфометрия (ВОМ). Проведение ВОМ в сочетании с нейropsychологическим исследованием пациентов позволяет уже на начальном этапе заболевания уточнить генез УКР и прогнозировать дальнейшее развитие заболевания.*

**Ключевые слова:** умеренные когнитивные расстройства, сосудистые когнитивные нарушения, воксель-ориентированная морфометрия, серое вещество, болезнь Альцгеймера, смешанная деменция, дисциркуляторная энцефалопатия.

## Введение

Частота встречаемости деменции возрастает по мере увеличения возраста: от 2–3% в популяции до 65 лет и до 20–30% в возрасте 80 лет и старше [2]. Согласно данным Организации Объединенных Наций в 2010 г. 35,6 млн чел. в мире страдали от деменции, в России – 1,2 млн чел. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), общее число людей с деменцией будет практически удваиваться каждые 20 лет и составит 65,7 млн в 2030 г. и 115,4 млн в 2050 г. [4]. Наиболее частой причиной деменции является болезнь Альцгеймера (БА). По прогнозам ВОЗ, к 2050 г. число пациентов с БА в мире составит около 106 млн чел. [4].

В 1984 г. МакКейном и соавт. разработаны критерии диагностики БА NINCDS–ADRDA (the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association) [21]. В 1980-х гг. началось активное изучение генетических, нейровизуализационных и биологических маркеров заболевания. Стало актуальным изучение додементных когнитивных нарушений (КН), промежуточных между возрастными изменениями когнитивных функций и деменцией. Для их характеристики в 1997 г. R. Petersen и соавт. был предложен термин «умеренные когнитивные расстройства» (УКР) [25]. В 2011 г. рабочей группой NINCDS–ADRDA были пересмотрены критерии БА и в новую классификацию были добавлены критерии УКР, которые включали в себя: жалобы пациента на снижение когнитивных функций; объективные доказательства нарушения в одной или более когнитивных сферах, как правило, включающие нарушение памяти (при проведении нейропсихологического тестирования всех когнитивных сфер); сохранение независимости в повседневной жизни; отсутствие деменции и исключение другой причины когнитивного снижения [5]. В пятом издании Диагностического и статистического руководства

по ментальным расстройствам DSM5 используют другой термин – умеренное нейрокогнитивное расстройство, сопоставимый с диагнозом УКР [14].

Часто пациенты имеют другую сопутствующую патологию, которая может способствовать развитию когнитивного дефицита. Частота «чистой» БА, по данным аутопсийных исследований, варьирует от 21% до 56,5% в популяции [11, 15, 20, 33]. В популяционных исследованиях в США 45% составляет комбинация БА и сосудистого поражения, называемая смешанной деменцией [20]. Исследовательская группа NINDS-AIREN предпочитает термину смешанная деменция термин БА с цереброваскулярными заболеваниями, т.к., хотя комбинация БА и сосудистой патологии является наиболее частой, БА также может протекать совместно с другими патологическими процессами. Диагноз смешанной деменции ставится, когда снижение когнитивных функций нарушает повседневную активность и является следствием существования подтвержденных клинически или нейровизуализационно БА и цереброваскулярной патологии. В настоящее время нет общепринятых и утвержденных посмертных критериев диагностики смешанной деменции, поэтому истинная распространенность ее остается неизвестной [16]. В среднем большинство эпидемиологических исследований оценивают распространенность смешанной деменции в популяции в диапазоне от 20 до 40% [37].

Цереброваскулярные заболевания и без сочетания с БА могут вызывать УКР, при которых могут снижаться различные когнитивные функции. Распространенность КН сосудистого генеза составляет, по данным Канадского исследования, 5% у лиц старше 65 лет [29]. Часто сосудистые когнитивные нарушения развиваются постепенно: или вследствие нарастания количества корковых/подкорковых инфарктов, или за счет прогрессирующего разрежения белого вещества (лейкоареоза) [3]. Характер КН сосудистого генеза несколько отличается от КН при БА. У пациентов

с КН сосудистого генеза память может долгое время оставаться относительно сохранной, и в большей степени страдает так называемая «исполнительная функция». В то время как БА обычно характеризуется ранними и выраженными нарушениями кратковременной памяти и усвоения новой информации, и лишь позднее появляются и прогрессируют изменения в других когнитивных сферах [23, 24].

По результатам длительных клинических исследований [28, 35], в течение 5 лет после постановки диагноза УКР у 46% больных развилась деменция. Информированность о УКН и ранняя постановка диагноза очень важны, т.к. УКР является потенциально курабельным состоянием, многие из факторов риска и течение самого заболевания могут быть скорректированы вовремя начатой терапией, в связи с чем несомненно важна важность раннего выявления лиц с когнитивными расстройствами, не достигающими стадии деменции. Поэтому в настоящее время много исследований направлено на поиски диагностических маркеров умеренных когнитивных нарушений. Актуальным методом нейровизуализации, зарекомендовавшим себя в изучении деменции, является воксель-ориентированная морфометрия (ВОМ). ВОМ представляет собой процедуру сравнения объемов серого вещества между двумя группами пациентов. В основе данной модели лежит трехступенчатая процедура выравнивания, т.е. наложения каждого МРТ-среза на соответствующее сканированное изображение [5]. Метод ВОМ стал широко использоваться в исследовании и диагностике когнитивных нарушений при БА. Для пациентов с БА была характерна значительная атрофия медиальных височных долей, включая гиппокамп, а также миндалевидных тел [10, 13, 17, 26, 31, 32]. G. Frisoni и соавт. [12] было обследовано 29 пациентов с БА и 26 здоровых добровольцев. Атрофические изменения при БА были найдены в гиппокампах и миндалевидных телах. Одновременно наблюдалась атрофия височной и поясной извилин, предклинья, островной коры головного мозга, хвостатых ядер и лобных долей [12]. ВОМ позволяет обнаружить атрофию медиальной височной доли уже в продромальной стадии БА [18, 24]. G. Karas и соавт. [17] исследовали 33 пациента с БА, 22 – с амнестическими УКР и 14 здоровых лиц. У пациентов с БА и амнестическими УКР было выявлено уменьшение объема серого вещества в медиальной височной доле, островке и таламусе по сравнению с группой контроля. При сравнении пациентов 1 и 2 групп пациенты с амнестическими УКР имели больший объем серого вещества в теменной области и в поясной извилине, чем пациенты с БА [17].

В единичных исследованиях метод ВОМ стал применяться и при изучении сосудистых когнитивных нарушений. Большой вклад в развитие этой области был внесен группой ученых из Китая – С. Li, J. Wang и др. В 2011 г. С. Li и соавт. было обследовано 9 пациентов с подкорковой сосудистой деменцией: изменения серого вещества при ВОМ-анализе отмечались в таламусе, теменной доле, лобной и височной долях [19]. В 2012 г. группой этих же ученых было исследовано 26 пациентов с УКР сосудистого генеза и 28 здоровых пациентов составили группу контроля. Была обнаружена атрофия лобной (верхней и средней лобной извилин и медиальной префронтальной коры) и височной (верхняя и нижняя височные извилины), таламуса и хвостатого ядра [36].

В 2012 г. E. Quinque и соавт. было обследовано 20 пациентов с УКР сосудистого генеза и 25 здоровых добровольцев.

Проведенный ВОМ анализ показал уменьшение серого вещества в лобных отделах [27].

Суммируя полученные данные, можно сказать, что КР сосудистого генеза в целом характеризуются уменьшением серого вещества в лобных и височных долях, а также таламусе и хвостатом ядре, однако данные еще во многом противоречивы.

**Целью** нашего исследования явилось изучение нейропсихологического профиля, а также изменений в белом и сером веществе у больных с умеренными когнитивными расстройствами различного генеза с помощью метода ВОМ.

## Материалы и методы

В Научном центре неврологии было обследовано 56 пациентов и 9 здоровых лиц. У всех пациентов были диагностированы УКР (субъективные жалобы пациента на нарушение когнитивных функций; отсутствие объективных данных по критериям DSM-IV, свидетельствующих о наличии деменции; 0,5 баллов и менее – по Клинической рейтинговой шкале деменции; от 17 до 25 баллов – по Монреальской шкале оценки когнитивных функций; отсутствие выраженных нарушений в повседневной жизни). Были исключены иные заболевания ЦНС (включая инсульт), которые могли бы привести к возникновению КН. В исследование не были включены пациенты с заболеваниями щитовидной железы, витаминной недостаточностью (В12, фолаты), травмами головного мозга, психическими, системными заболеваниями, рассеянным склерозом, инфекционными заболеваниями ЦНС (опухолями, эпилепсией, интоксикациями (алкогольная болезнь и др.), а также другими дегенеративными заболеваниями, кроме БА; с грубыми речевыми нарушениями. Всем пациентам проводилась оценка соматического и неврологического статуса, анализировался анамнез заболевания и анамнез жизни, проводилось нейропсихологическое обследование. Применялись следующие методики: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa) [22], методика запоминания 10 слов [33], методика опосредованных ассоциаций [6], таблицы Шульте [1].

Каждому пациенту было проведено МРТ головного мозга в стандартных режимах на МР-томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл (Magnetom Avanto, Siemens, Германия). Для определения морфологических изменений объема вещества головного мозга у пациентов проводился воксель-ориентированный морфометрический анализ структурных изображений, которые были получены с помощью последовательности T1-MPR. Процедура обработки T1-взвешенных изображений проводилась с помощью пакета SPM 8 в программе Matlab 17 и включала в себя этапы нормализации полученных результатов в стереотаксическом MNI-пространстве (Montreal Neurological Institutetemplate), сегментации на серое, белое вещество и цереброспинальную жидкость при помощи алгоритма Dartel. Чтобы нивелировать индивидуальные особенности строения и провести групповой анализ, перед статистической обработкой изображения серого вещества каждого обследуемого были подвергнуты сглаживанию («smoothing») с изотропией Гауссера ядра 8 мм полной ширины на полувысоте. Расчет общего объема серого вещества производился при помощи утилиты Easy Volumes. Результаты представлены в виде медианы и квартилей. Для ВОМ-

анализа различий объема серого вещества головного мозга в двух группах был использован критерий Манна-Уитни, для корреляции между объемом серого вещества и различными признаками – корреляционный анализ. Для визуализации результатов ВОР, вывода данных статистического анализа и локализации координат использовалась программа xjView. Для определения объемов серого вещества в зонах интереса были наложены следующие маски: миндалевидное тело левое (Л), правое (П); хвостатое ядро Л,П; клин Л,П; покрышечная часть нижней лобной извилины Л,П; глазничная часть нижней лобной извилины Л,П; треугольная часть нижней лобной извилины Л,П; средняя лобная извилина Л,П; верхняя лобная извилина Л,П; гиппокамп Л,П; парагиппокампальная извилина Л,П; язычная извилина Л,П; островок Л,П; таламус Л,П; верхняя височная извилина Л,П; средняя височная извилина Л,П; нижняя височная извилина Л,П; бледный шар Л,П; скорлупа Л,П; прецентральная извилина Л,П; дополнительное моторное поле Л,П; верхняя теменная доля Л,П; нижняя теменная доля Л,П. После чего полученные объемы серого вещества в вокселях были переведены в проценты по отношению к общему объему серого вещества и с помощью критерия Манна-Уитни было проведено сравнение полученных значений.

Для определения взаимосвязи между нейропсихологическими и клиническими данными со степенью изменения серого вещества головного мозга был использован корреляционный анализ с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

При анализе полученных данных все пациенты с УКР были разделены на следующие группы в зависимости от генеза УКР:

- 37 пациентов с УКР и дисциркуляторной энцефалопатией (по анамнестическим данным и результатам МРТ головного мозга сосудистых изменений головного мозга в виде лейкоареоза и/или лакунарных инфарктов); >7 баллов по шкале Хачинского;
- 8 пациентов с УКР смешанного генеза (имеющих при подробном обследовании, по данным МРТ, как сосудистый, так и дегенеративный компоненты);
- 13 пациентов с УКР дегенеративного генеза; по данным МРТ, отмечалось отсутствие изменений вещества головного мозга или наличие атрофии височных отделов головного мозга; <7 баллов по шкале Хачинского;
- 9 пациентов составили группу контроля.

## Результаты

В начале проведения нейровизуализационной оценки пациентов у всех испытуемых была произведена оценка объемов серого вещества в вокселях. Результаты представлены в табл. 1.

таблица 1: Сравнение общего объема серого вещества в 4 группах.

Показатели	Группа УКР сосудистого генеза (ДЭ)	Группа нормы	Группа УКР смешанного генеза	Группа УКР дегенеративного генеза
Муж/жен %	19/18 51,4/48,7	5/4 55,6/44,4	7/1 87,5/12,5	8/5 61,5/38,5
Возраст, лет	68,5±8,2	66,1±9,5	72,3±7,3	69,8±8,0
Объем серого вещества, воксели	192178 [182488; 207588,5]	188795 [178129,5; 202234,5]	179087 [172398; 191353,75]	192355 [177109; 208595]




При сравнении групп по возрасту при помощи критерия Манна-Уитни значимых различий получено не было (УКР сосудистого генеза/УКР смешанного генеза  $p=0,215$ ; УКР сосудистого генеза/УКР дегенеративного генеза  $p=0,739$ ; УКР дегенеративного генеза/УКР смешанного генеза  $p=0,345$ ; УКР сосудистого генеза/группа нормы  $p=0,428$ ; УКР дегенеративного генеза/группа нормы  $p=0,348$ ; УКР смешанного генеза/группа нормы  $p=0,135$ ).

При сравнении групп по полу при помощи критерия хи-квадрат Пирсона значимых различий также не было получено (УКР сосудистого генеза/УКР смешанного генеза  $p=0,659$ ; УКР сосудистого генеза/УКР дегенеративного генеза  $p=0,569$ ; УКР дегенеративного генеза/УКР смешанного генеза  $p=0,659$ ; УКР сосудистого генеза/группа нормы  $p=0,073$ ; УКР дегенеративного генеза/группа нормы  $p=0,858$ ; УКР смешанного генеза/группа нормы  $p=0,350$ ).

Для более подробного анализа и определения точного объема серого вещества в интересующих зонах головного мозга были наложены маски. При помощи теста Манна-Уитни было проведено сравнение зон интереса между группами пациентов, по результатам которого у пациентов в группе с УКР сосудистого генеза в сравнении с группой контроля отмечалось уменьшение объемов серого вещества в области: обеих нижних теменных долек; левой прецентральной извилины; правой нижней лобной извилины. У пациентов в группе с УКР сосудистого генеза в сравнении с пациентами с УКР смешанного генеза отмечался статистически значимо меньший объем серого вещества в области средних и верхних лобных извилин, больший объем серого вещества отмечался в обоих миндалевидных телах; гиппокампах. У пациентов в группе с УКР дегенеративного генеза в сравнении с пациентами с УКР сосудистого генеза отмечался статистически значимо меньший объем серого вещества в области: миндалевидных тел; хвостатых ядер; гиппокампов. У пациентов с УКР сосудистого генеза по сравнению с пациентами с УКР дегенеративного генеза отмечался статистически значимый меньший объем серого вещества в области правой верхней лобной извилины. Результаты представлены в табл. 2.

Отмечались статистически значимые прямые корреляции теста на ассоциативную память с объемом левого хвостатого ядра ( $r=0,282$ ,  $p=0,024$ ), левой нижней височной извилиной ( $r=0,311$ ,  $p=0,012$ ), субтеста МоСа на непосредственное воспроизведение 5 слов с левой нижней височной извилиной ( $r=0,268$ ,  $p=0,05$ ). Отсроченное воспроизведение 10 слов прямо коррелировало с глазничными частями правой ( $r=0,265$ ,  $p=0,030$ ) и левой нижних лобных извилин ( $r=0,257$ ,  $p=0,035$ ). Отмечались статистически значимые прямые корреляции субтеста МоСа на зрительно-пространственные функции с объемом орбитальных частей правой ( $r=0,256$ ,  $p=0,037$ ) и левой глазничных

таблица 2: Результаты сравнения регионов интереса пациентов в группах и области наложения масок в регионах интреса.

Процентное отношение объема заданной области от общего объема серого вещества, Манн-Уитни	Прецентральная извилина Л		Нижняя теменная доля П		Нижняя теменная доля Л		Треугольная часть нижней лобной извилины П	
Группа УКР сосудистого генеза (ДЭ)	1,163 [1,124; 1,257]		0,584 [0,561; 0,614]		1,127 [1,085; 1,180]		0,824 [0,789; 0,881]	
Группа контроля	1,260 [1,224; 1,318]		0,621 [0,585; 0,676]		1,175 [1,156; 0,120]		0,876 [0,840; 0,930]	
Z	-2,783		-2,451		-2,174		-2,146	
p	0,005		0,014		0,030		0,032	
								
	Минда-левидное тело Л	Минда-левидное тело П	Средняя лобная извилина Л	Средняя лобная извилина П	Верхняя лобная извилина П	Верхняя лобная извилина Л	Гиппокамп П	Гиппокамп Л
Группа УКР сосудистого генеза (ДЭ)	0,187 [0,172; 0,196]	0,152 [0,142; 0,164]	2,261 [2,206; 2,332]	2,428 [2,349; 2,518]	1,716 [1,665; 1,788]	1,595 [1,546; 1,657]	0,693 [0,643; 0,725]	0,681 [0,660; 0,714]
Группа УКР смешанного генеза	0,158 [0,132; 0,183]	0,138 [0,130; 0,149]	2,36257 [2,343; 2,402]	2,540 [2,468; 2,566]	1,812 [1,773; 1,826]	1,666 [1,622; 1,698]	0,634 [0,576; 0,705]	0,635 [0,523; 0,684]
Z	-2,487	-2,005	-2,391	-2,391	-2,230	-2,358	-2,070	-2,743
p	0,013	0,045	0,017	0,017	0,026	0,018	0,038	0,006
								
	Минда-левидное тело Л	Минда-левидное тело П	Хвостатое ядро Л	Хвостатое ядро П	Верхняя лобная извилина П	Гиппокамп Л	Гиппокамп П	
Группа УКР сосудистого генеза (ДЭ)	0,187 [0,172; 0,196]	0,152 [0,142; 0,164]	0,655 [0,56; 0,733]	0,629 [0,534; 0,728]	1,716 [1,665; 1,788]	0,681 [0,660; 0,714]	0,693 [0,643; 0,725]	
Группа УКР дегенеративного генеза	0,157 [0,144; 0,170]	0,127 [0,120; 0,147]	0,571 [0,527; 0,612]	0,578 [0,56; 0,596]	1,809 [1,726; 1,914]	0,613 [0,585; 0,645]	0,622 [0,571; 0,662]	
Z	-3,275	-3,005	-2,661	-2,220	-2,024	-3,029	-3,005	
p	0,001	0,003	0,008	0,026	0,043	0,002	0,003	
								

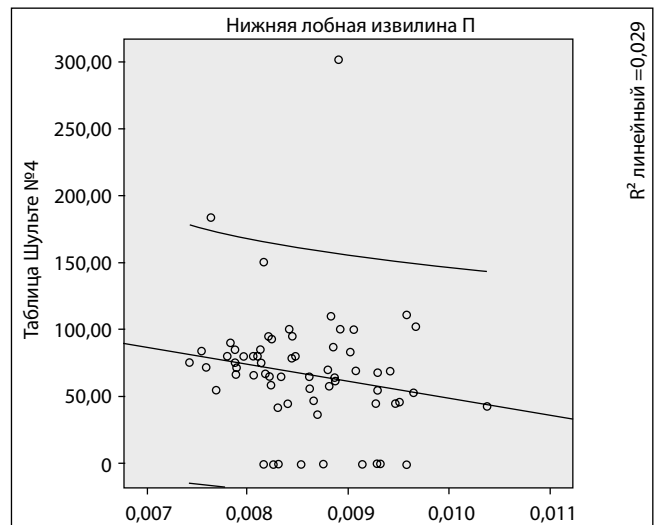
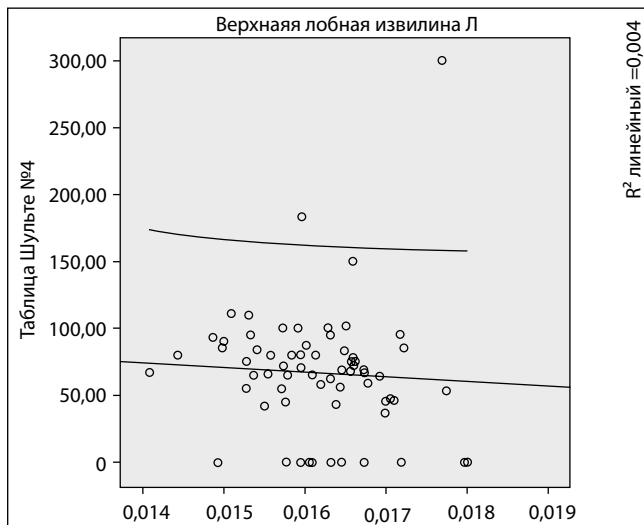
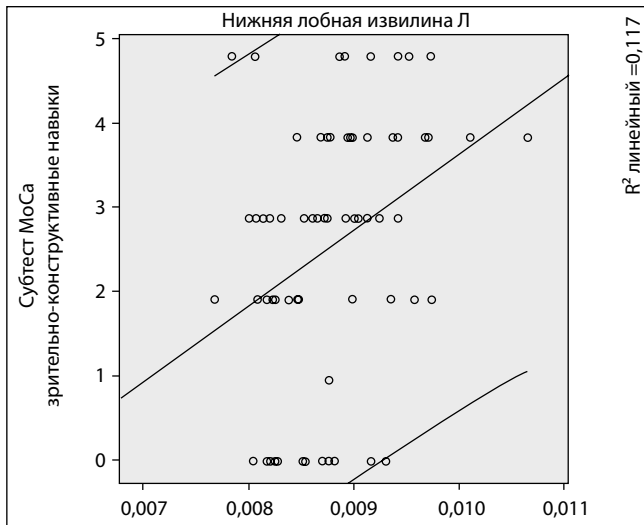


рис. 1: Корреляции между динамическими и зрительно-пространственными функциями с объемом серого вещества лобных долей.

частей нижних лобных извилин ( $r=0,364$ ,  $p=0,02$ ). Отмечались статистически значимые обратные корреляции попыток по таблицам Шульце с объемами треугольной части правой ( $r=-0,272$ ,  $p=0,026$ ) и левой ( $r=-0,270$ ,  $p=0,027$ ) нижних лобных извилин, левой верхней лобной извилиной ( $r=-0,246$ ,  $p=0,045$ ) (рис. 1).

### Обсуждение

Пациенты с УКР различного генеза характеризуются нарушением когнитивных функций в различных сферах.

Проведенное исследование показало статистически значимое уменьшение объема серого вещества у пациентов в группе с УКР сосудистого генеза в сравнении с другими группами в средних, верхних и нижних лобных извилинах (больше в правом полушарии), нижних теменных долях, левой затылочной доле, левой прецентральной извилине. Фронтальная атрофия проявляется нарушением исполнительных функций, замедлением обработки информации. Атрофия затылочной области левого полушария может быть вторичным следствием нарушения длинных ассоциативных волокон, атрофия в области мозолистого тела

– комиссуральных волокон вследствие сосудистого поражения. Теменные доли играют важную роль в процессе обработки информации. При поражении нижних отделов теменных извилин наблюдаются нарушения в зрительно-конструктивной деятельности, которые легко обнаружить в пробах на рисование (или копирование) различных объектов, синдром поражения третичных височно-теменно-затылочных отделов коры, которые обеспечивают симультанный (одновременный) анализ и синтез на более высоком надмодальностном уровне («квазипространственном» по Лурия). Это подтверждают найденные статистически значимые корреляции тестов на динамические и зрительно-пространственные функции с объемом лобных долей.

Нарушение динамики психических процессов связаны с повреждением первого функционального блока по А.Р. Лурия, т.е. с повреждением ретикулярной формации головного мозга или ее связей с вышележащими структурами, играющими решающую роль в активации коры, в регуляции ее активности. Обширное поражение мозга приводит к значительному повреждению структур ретикулярной формации и/или связанных с ней подкорковых ядер, резкому снижению тонуса коры, значительному сни-

жению скорости проведения нервного импульса, следствием чего является снижение скорости выполнения заданий, продуктивности работы, неравномерный эффект выполнения заданий, когда больному трудно сосредоточиться, и он часто отвлекается во время занятий [8].

Статистически значимое уменьшение объема серого вещества у пациентов в группах с УКР дегенеративного и смешанного генеза в области миндалевидных тел и гиппокампов согласуется с данными других авторов о поражении амигдаларно-гиппокампального комплекса даже в продромальной стадии БА. В этой связи следует заметить, что гиппокамп является временным хранилищем информационных паттернов, и данная его функция реализуется благодаря чрезвычайно высокой пластичности коры гиппокампа и ее способности к «стиранию» и обновлению регистрируемых данных. Информация в гиппокампе хранится в неструктурированном виде и может быть легко изменена интерферирующими влияниями. Таким образом, важнейшей функцией гиппокампа является передача значимого информационного паттерна в структуры коры головного мозга, способные к надежному и долговременному хранению структурированных знаний [7]. Атрофия височных извилин в этих группах тесно

связана с нарушением обработки слуховой информации. Пациенты показывают меньшие результаты по тестам на слухоречевую память. Атрофия хвостатых ядер при БА демонстрирует вовлечение стриарной системы в нейрофибрилярные изменения. Поражение хвостатых ядер говорит о нарушении целостности подкорковых связей. Нарушения памяти, связанные с поражением дорсолатеральной префронтальной коры и хвостатого ядра, характеризуются нарушением запоминания при относительной сохранности способности узнавания.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что актуальным методом нейровизуализации при изучении когнитивных нарушений является воксель-ориентированная морфометрия. Проведение ВОМ в сочетании с нейропсихологическим исследованием пациентов позволяет уже на додементном периоде заболевания уточнить генез умеренных когнитивных расстройств и, таким образом, прогнозировать дальнейшее развитие заболевания. Представляется актуальным дальнейшее изучение возможностей методики ВОМ и внедрение ее в широкую клиническую практику для усовершенствования методов диагностики КР различного генеза.

## Список литературы

1. Блейхер В.М., Крук И.В., Боков С.Н. Клиническая психопсихология: руководство для врачей и клинических психологов. М.: Изд-во Московского психолого-социального института, 2006. 624 с.
2. Дамулин И.В. Когнитивные расстройства. Некоторые вопросы клиники, диагностики, лечения. М., 2012. 19 с.
3. Дамулина А.И., Кадыков А.С. Когнитивные нарушения при хронической ишемии головного мозга. Фарматека. 2014; 10: 63–69.
4. Деменция: приоритет общественного здравоохранения. ВОЗ; Международная организация по проблемам болезни Альцгеймера. 2013: 2–8.
5. Колесниченко Ю.А., Машин В.В., Иллариошкин С.Н. и др. Воксель-ориентированная морфометрия: новый метод оценки локальных вторичных атрофических изменений головного мозга. Анн. клинич. и эксперим. неврологии. 2007; 1 (4): 36.
6. Леонтьев А. Развитие памяти. Москва: Государственное медико-педагогическое издательство, 1931: 82–99.
7. Полунина А.Г., Брюн Е.А. Эпизодическая память: неврологические и нейромедиаторные механизмы. Анн. клинич. и эксперим. неврологии. 2012; 6 (3): 53–61.
8. Шахпаронова Н.В., Кашина Е.М., Кадыков А.С. Когнитивные нарушения у постинсультных больных с глубокой локализацией полушарного очага. Анн. клинич. и эксперим. неврологии. 2010; 4 (3): 4–10.
9. Alberta M., De Kosky S., Dickson D. et al. 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 for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May; 7 (3): 270–279.
10. de Leon M., Golomb J., Convit A. et al. Measurement of medial temporal lobe atrophy in diagnosis of Alzheimer's disease. *Lancet* 1993 Jan 9; 341 (8837): 125–126.
11. Fernando M., Ince P. Vascular pathologies and cognition in a population-based cohort of elderly people. *J Neurol Sci* 2004; 226 (1–20): 13–17.
12. Frisoni G., Testa C., Zorzan A. et al. Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Dec; 73 (6): 657–664.
13. Horinek D., Varjassyova A., Hort J. Magnetic resonance analysis of amygdala volume in Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry*. 2007 May; 20 (3): 273–277.
14. <http://www.dsm5.org>
15. Jellinger K. The enigma of mixed dementia. *Alzheimer Dement* 2007; 3 (1): 40–53.
16. Jellinger K., Attems J. Neuropathological evolution of mixed dementia. *J Neurol Sci* 2007; 257 (1–2): 80–87.
17. Karas G., Scheltens P., Rombouts S. et al. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2004 Oct; 23 (2): 708–716.
18. Kordower J., Chu Y., Stebbins G. et al. Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2001 Feb; 49 (2): 202–213.
19. Li C., Du H., Zheng J. et al. A voxel-based morphometric analysis of cerebral gray matter in subcortical ischemic vascular dementia patients and normal aged controls. *Int J Med Sci*. 2011; 8 (6): 482–486.
20. Lim A., Tsuang D., Kukull W. et al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47 (5): 564–569.
21. McKhann G., Drachman D., Folstein M. et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984; 34: 939–944.
22. Nasreddine Z., Phillips N., Bedirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53 (4): 695–699.
23. Nyenhuis D., Gorelick P.B.: Vascular dementia: a contemporary review of epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *J of the American Geriatrics Society* 1998, 46: 1437–1448.
24. Pennanen C., Kivipelto M., Tuomainen S. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging*. 2004 Mar; 25 (3): 303–310.
25. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*. 1999; 56 (3): 303–308.

26. Pihlajamäki M., Jauhiainen A., Soininen H. Structural and functional MRI in mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res*, 2009 Apr; 6 (2):179–185.
27. Quinque E., Arélin K., Dukart J. Identifying the neural correlates of executive functions in early cerebral microangiopathy: a combined VBM and DTI study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012 Oct; 32 (10):1869–1878.
28. Rockwood K., Song X., MacKnight C. et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173: 489–495.
29. Rockwood K., Wentzel C., Hachinski V. et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular cognitive impairment investigators of the Canadian study of health and aging. *Neurology*. 2000; 54: 447–4451.
30. Rosen W., Mohs R., Davis K. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984; 141: 1356–1364.
31. Scheltens P., Leys D., Barkhof F. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 1992 Oct; 55 (10): 967–972.
32. Schmidt-Wilcke T., Poljansky S., Hierlmeier S. et al. Memory performance correlates with grey matter density in the ento-/perirhinal cortex and posterior hippocampus in patients with mild cognitive impairment and healthy controls – a voxel based morphometry study. *Neuroimage* 2009 Oct 1; 47 (4): 1914–1920.
33. Schneider J., Arvanitakis Z., Bang W. et al. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 2007; 69 (24): 2197–2204.
34. Starkstein S.E., Sabe S., Vasquez S. et al.: Neuropsychological, psychiatric, and cerebral blood flow findings in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Stroke* 1996, 7: 408–414.
35. Wentzel C., Rockwood K. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology*. 2001 Aug 28; 57 (4): 714–716.
36. Yi L., Wang J., Jia L. et al. Structural and functional changes in subcortical vascular mild cognitive impairment: a combined voxel-based morphometry and resting-state fMRI study. *PLoS One*. 2012; 7 (9): e44758.
37. Zekry D., Hauw J., Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis and treatment. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50 (8): 1431–1438.

## Significance of voxel-based morphometry in studying mild cognitive impairments

A.I. Damulina, R.N. Konovalov, A.S. Kadykov

*Research Center of Neurology (Moscow)*

**Keywords:** mild cognitive impairments, vascular cognitive impairments, voxel-based morphometry, gray matter, Alzheimer disease, mixed dementia, dyscirculatory encephalopathy.

Cognitive impairments are an important medical and social problem associated with a high prevalence of this disease in the population. 46% of patients develop dementia within 5 years after the diagnosis of mild cognitive impairments (MCIs). Voxel-based morphometry (VBM) is a modern neuroimaging tech-

nique well-proven in studying dementia. VBM in a combination with neuropsychological examination of patients enables clarifying the genesis of mild cognitive impairments (MCIs) and predicting further development of the disease as early as the initial stage of the pathology.

**Контактный адрес:** Дамулина Анна Игоревна – асп. 3-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН. 125367, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-17, e-mail: damulinaanna@gmail.com;

Коновалов Р.Н. – ст. науч. сотр. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН;

Кадыков А.С. – рук. 3-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН.