

# Прижизненная оценка накопления $\beta$ -амилоида в головном мозге человека

А.Г. Власенко, М.А. Минтон

Отделение радиологии медицинского факультета Вашингтонского университета, Сент Луис, США

*Болезнь Альцгеймера (БА) является основной причиной первичной деменции, и необходимость в эффективной терапии БА чрезвычайно велика. Накопление  $\beta$ -амилоида (А $\beta$ ) в мозге представляет собой хорошо известный специфический признак БА. Однако растущее число работ показывает, что патологическое накопление А $\beta$  может иметь место задолго до клинической манифестации БА. Сегодня доступны технологии визуализации А $\beta$ , имеющие значительный потенциал с точки зрения количественной оценки патологии А $\beta$ , ассоциированной со старением и БА. В настоящее время наиболее надежной технологией визуализации патологии А $\beta$  в мозге человека *in vivo* является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с радиофармпрепаратом [ $^{11}\text{C}$ ] PIB. Этот метод продемонстрировал значительное накопление А $\beta$  у больных БА и при умеренных когнитивных расстройствах. Наиболее серьезным наблюдением стал тот факт, что некоторые пожилые лица с сохранными когнитивными функциями имеют повышенное связывание [ $^{11}\text{C}$ ] PIB, что может указывать на преклиническую стадию БА. Требуется дальнейшее накопление данных для демонстрации временного паттерна накопления бляшек А $\beta$  в мозге, что должно существенно улучшить наши знания о природе БА и помочь предложить более совершенные терапевтические подходы.*

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера,  $\beta$ -амилоид, нейровизуализация, позитронно-эмиссионная томография.

**Б**олезнь Альцгеймера (БА) относится к числу наиболее частых и тяжелых заболеваний пожилого возраста. Современные терапевтические мероприятия при БА носят преимущественно паллиативный характер и лишь в небольшой степени способны влиять на течение заболевания и его молекулярные основы. В связи с этим в настоящее время приоритетное значение приобретает изучение потенциальных патогенетических факторов и механизмов заболевания, таких как: повышенная выработка, неадекватное выведение и избыточное накопление в мозге патологических белков; поражение рецепторных и нейромедиаторных систем; синаптические расстройства; нарушения мозгового метаболизма, приводящие к гибели нервных клеток, атрофическим процессам и развитию полномасштабной клинической картины БА.

Наиболее значимой морфологической характеристикой БА, описанной еще Алоисом Альцгеймером в своем первом наблюдении, является внутримозговое накопление патологических белков в виде  $\beta$ -амилоида (А $\beta$ ) и нейрофибриллярных включений, образованных тау-белком. В количественном отношении А $\beta$  бляшки значительно превосходят нейрофибриллярные включения практически во всех областях мозга [13]. А $\beta$  образуется из более крупного трансмембранного белка-предшественника путем протеолитического расщепления ферментами секретазами и в норме, по-видимому, обеспечивает некоторые трофические и защитные функции. Однако при достижении определенной критической концентрации и/или в определенных физиологических и биохимических условиях А $\beta$  может переходить в нерастворимую форму и накапливаться в тканях мозга и сосудистой стенке в виде так называемых неврритических (сенильных) бляшек. При БА доля нерастворимого А $\beta$  увеличивается примерно в 100 раз [28]. Неврритические бляшки состоят из А $\beta$  белков, преимущественно содержащих 40–42 аминокислоты, причем А $\beta$ -40 может препятствовать осаждению А $\beta$ -42, т. е. обладает

определенными защитными свойствами, в то время как А $\beta$ -42 считается наиболее ранним патологическим субстратом БА [24].

Повышенный уровень А $\beta$  может отмечаться не только в головном мозге, но и в плазме крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). И если об информативности показателей А $\beta$  в плазме крови высказывались противоречивые мнения [19], то исследования А $\beta$  в ЦСЖ привлекают все большее внимание, поскольку уровень А $\beta$  в ликворе может служить биомаркером БА на разных стадиях [4]. Как было показано, при БА уровень А $\beta$ -42 в ЦСЖ может снижаться до 50%, при этом он становится обратно пропорциональным уровню А $\beta$  в веществе мозга, который существенно повышается [11].

Установить, на каком этапе и в каких условиях возникает избыточное накопление А $\beta$  в головном мозге очень важно, поскольку это позволяет лучше понять механизмы нормального старения головного мозга, а также выявить возможные причины и оценить начальные доклинические проявления БА. Одна из ведущих теорий патогенеза БА, так называемая гипотеза амилоидного каскада, утверждает, что избыточное накопление в мозге нерастворимого А $\beta$  является основным патогенетическим фактором, запускающим серию процессов, включающих выработку и внутриклеточное накопление тау-белка, воспалительные реакции, окислительный стресс, глутаматную эксайтотоксичность, синаптические расстройства и, в конечном итоге, гибель клеток [16, 15]. Точные механизмы взаимосвязи отложения А $\beta$  и развития нейродегенеративных расстройств, приводящих к БА, еще предстоит уточнить и изучить. Известно, что в здоровом мозге накопление нерастворимого А $\beta$  происходит не должно, и если при отсутствии каких-либо признаков деменции отмечается усиленное накопление А $\beta$  в характерных для БА участках, это свидетельствует о возникновении патофизиологических и патоморфологических нарушений, существенно повышающих риск развития БА.

Весьма вероятно, что накопление Аβ бляшек может быть связано с нарушениями энергетического обмена, в частности, с хроническим непропорциональным (по отношению к митохондриальным процессам окислительного фосфорилирования) увеличением гликолиза. Такой гликолиз называется аэробным, поскольку он отмечается в условиях полностью адекватной доставки кислорода, в отличие от анаэробного гликолиза, возникающего в условиях недостатка кислорода, например, при гипоксии или ишемии. Примечательно, что большинство областей мозга, демонстрирующих усиленное накопление Аβ бляшек, относится к специфической системе мозга (“default network” – «сеть по умолчанию»), которая предположительно находится в хронически активированном состоянии и максимально активна тогда, когда мозг пребывает в состоянии покоя [44] (рис. 1). Высокий уровень корреляции между уровнем аэробного гликолиза в головном мозге молодых здоровых людей и накоплением специфического изотопа [<sup>11</sup>C]PIB при БА указывает на наличие предрасположенности участков мозга с повышенным уровнем аэробного гликолиза к накоплению Аβ бляшек [60]. Те области коры головного мозга, в которых у здоровых молодых лиц в состоянии покоя отмечается наиболее высокий уровень аэробного гликолиза, по данным ПЭТ, характеризуются наиболее высоким накоплением Аβ бляшек (рис. 2). Напротив, в участках мозга с низкими значениями аэробного гликолиза отмечается наименьшее накопление Аβ бляшек [60]. Возможно, что участки мозга, характеризующиеся хронически повышенным аэробным гликолизом, проводят в этом состоянии значительный период жизни человека и впоследствии подвергаются изменениям, приводящим к образованию патоморфологических субстратов БА.

Основным методом прижизненной оценки накопления Аβ в головном мозге человека в настоящее время является позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). Благодаря применению современных радиофармпрепаратов, обладающих высоким уровнем связывания с Аβ бляшками, стало воз-

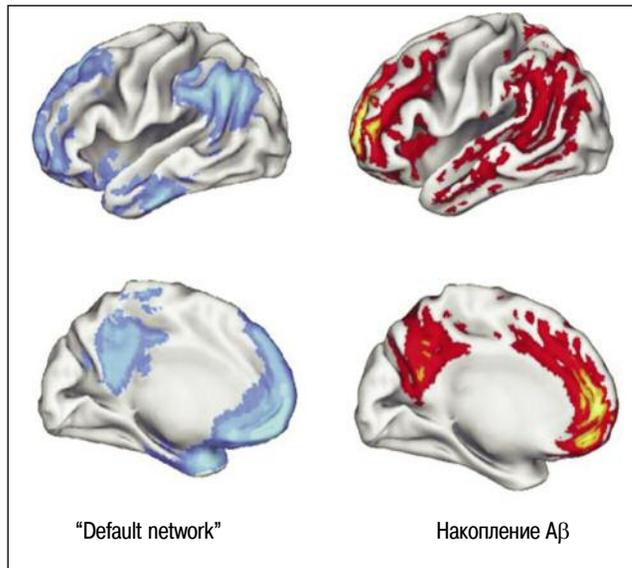


рис. 1: Области головного мозга, принадлежащие по данным ПЭТ и МРТ к «сети по умолчанию» (“default network”), обозначены синим цветом (слева) и в значительной степени совпадают по локализации с участками мозга, в которых происходит повышенное накопление Аβ (красно-желтый спектр, справа).  
Воспроизведено с разрешения авторов и издателей (Buckner et al., 2005).

можным не только визуализировать, но и количественно оценивать уровень накопления Аβ. Идеальный маркер Аβ должен эффективно отображать степень накопления Аβ веществом мозга, быть доступным и отличаться высокой воспроизводимостью результатов.

Первым радиофармпрепаратом, прошедшим клинические испытания, был [<sup>18</sup>F] FDDNP [1], продемонстрировавший высокий уровень связывания Аβ в гиппокампе, миндалевид-

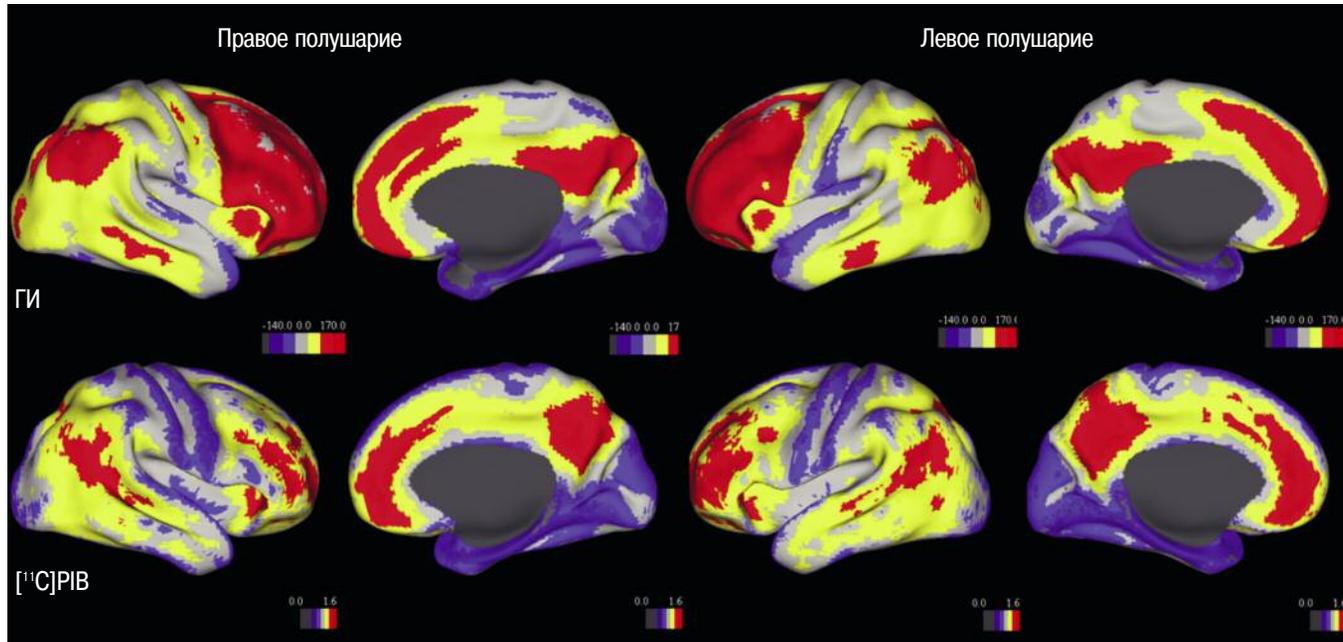


рис. 2: Уровень аэробного гликолиза (гликолитический индекс, GI), по данным ПЭТ, у молодых здоровых людей (верхний ряд) и уровень накопления Аβ ([<sup>11</sup>C]PIB) при БА (нижний ряд). Области коры головного мозга, в которых у молодых людей отмечается наиболее высокий уровень аэробного гликолиза (обозначены красным цветом), характеризуются повышенным накоплением Аβ при БА. Области коры головного мозга, в которых в молодом возрасте отмечается низкий уровень аэробного гликолиза (обозначены синим цветом), характеризуются незначительным накоплением Аβ.

ном теле и обонятельной коре при БА [51] и умеренном когнитивном расстройстве [52]. К сожалению, [ $^{18}\text{F}$ ] FDDNP обладает слишком высоким уровнем неспецифического связывания и к тому же отображает накопление не только А $\beta$ , но и тау-белка, что ограничивает его применение в дифференциальной диагностике когнитивных расстройств различного генеза [52, 38]. Другой радиофармпрепарат, [ $^{11}\text{C}$ ]SB-13, также продемонстрировал слишком высокий уровень неспецифического связывания и ряд других недостатков, ограничивающих его широкое применение [39, 58]. В настоящее время ведется разработка целого ряда новых радиофармпрепаратов как для ПЭТ, так и для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [62, 36, 33].

Наиболее широко (более 40 центров в США, Канаде, Европе, Японии и Австралии) и успешно применяющимся радиофармпрепаратом для оценки накопления А $\beta$  является [ $^{11}\text{C}$ ]PIB (производное от Pittsburgh Compound-B), продемонстрировавший высокую специфичность при БА [26, 9, 47]. [ $^{11}\text{C}$ ]PIB специфически связывается с А $\beta$ -40 и в особенности с А $\beta$ -42, а также с некоторыми олигомерными фрагментами А $\beta$  (по всей вероятности с теми, которые достигли определенных критических размеров); он не связывается с растворимыми формами А $\beta$  и нейрофибрилярными включениями тау-белка [25, 30]. К настоящему времени для [ $^{11}\text{C}$ ]PIB уточнены и детально изучены основные методологические аспекты, а также проведено сопоставление данных [ $^{11}\text{C}$ ]PIB ПЭТ с результатами биопсии и патологоанатомического исследования [43, 2, 49, 18, 29]. Исследование начинается с внутривенного введения [ $^{11}\text{C}$ ]PIB и продолжается от 60 до 90 мин, после чего изображения обрабатываются и переориентируются таким образом, чтобы вновь полученные ПЭТ-срезы соответствовали срезам МРТ (для лучшей анатомической ориентации) и находились в стандартной системе координат [55]. Период полураспада  $^{11}\text{C}$  составляет приблизительно 20 мин, и далеко не все центры имеют возможность производить радиофармпрепараты, меченные  $^{11}\text{C}$ , поэтому в настоящее время активно ведутся разработки аналога PIB, который бы мог метиться более долгоживущим и гораздо более доступным изотопом  $^{18}\text{F}$  [32, 27, 50].

[ $^{11}\text{C}$ ]PIB применялось не только при БА, но и при других нейродегенеративных заболеваниях, таких как лобно-височная деменция [48, 10], болезни Паркинсона и диффузных телец Леви [48, 20], амилоидная ангиопатия [21], прионные болезни и атипичные деменции [5, 37], что позволило оценить высокий дифференциально-диагностический потенциал данного радиофармпрепарата.

При БА наиболее высокий уровень отложения А $\beta$  отмечается в области предклинья, передних и задних отделов поясной извилины, в значительной части прямой извилины, а также латеральных отделах височной и теменной долей, префронтальной коре и полосатом ядре [34] (рис. 3). Значительно меньше А $\beta$  отмечается в островковой доле, таламусе и ассоциативных отделах зрительной коры, минимальные изменения наблюдаются в первичной зрительной коре, средней височной доле, а также в первичных чувствительной и двигательных зонах коры головного мозга [34]. Наименьшее накопление отмечается в полушариях мозжечка, в связи с чем мозжечок используется в качестве референтной области при расчете потенциала связывания [ $^{11}\text{C}$ ]PIB [31]. Примечательно, что при клинически развернутой форме БА уровень А $\beta$  может оставаться практически неизменным в течение 2 лет [9], что свидетельствует о том, что накопление А $\beta$  происходит преимущественно на ранних этапах заболевания.

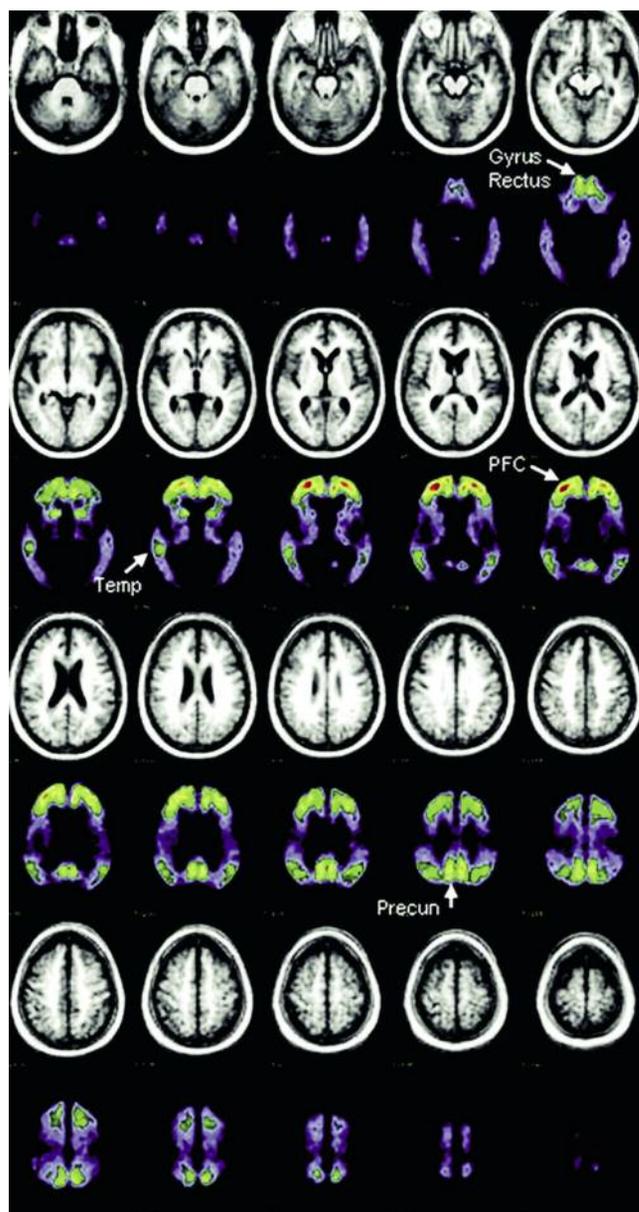


рис. 3: МРТ (нечетные ряды) и [ $^{11}\text{C}$ ]PIB ПЭТ (четные ряды) изображения в стандартной системе координат у больных с клинически подтвержденным диагнозом БА. Для усиления контрастности [ $^{11}\text{C}$ ]PIB ПЭТ-изображения были нормализованы по отношению к уровню накопления А $\beta$  в мозжечке и представляют собой преимущественно участки с высоким уровнем связывания [ $^{11}\text{C}$ ]PIB, включая прямую извилину (Gyrus rectus), префронтальные отделы коры (PFC), латеральные отделы теменных долей (Temp), а также предклинье (Precun, от precuneus).

Воспроизведено с разрешения авторов и издателей (Mintun et al., 2006).

Применение [ $^{11}\text{C}$ ]PIB позволило получить данные, свидетельствующие о повышенном накоплении А $\beta$  не только у больных БА, но и при легких формах когнитивных расстройств [22], а также у значительной части (10–30%) лиц пожилого возраста, у которых не имеется никаких объективных признаков когнитивных расстройств и деменции [9, 11, 34]. При этом характер повышенного накопления [ $^{11}\text{C}$ ]PIB практически полностью совпадает с таковым при БА (рис. 4). Подобные наблюдения подтверждают правомочность гипотезы о наличии доклинической стадии БА, выдвинутой ранее на основании патологоанатомических

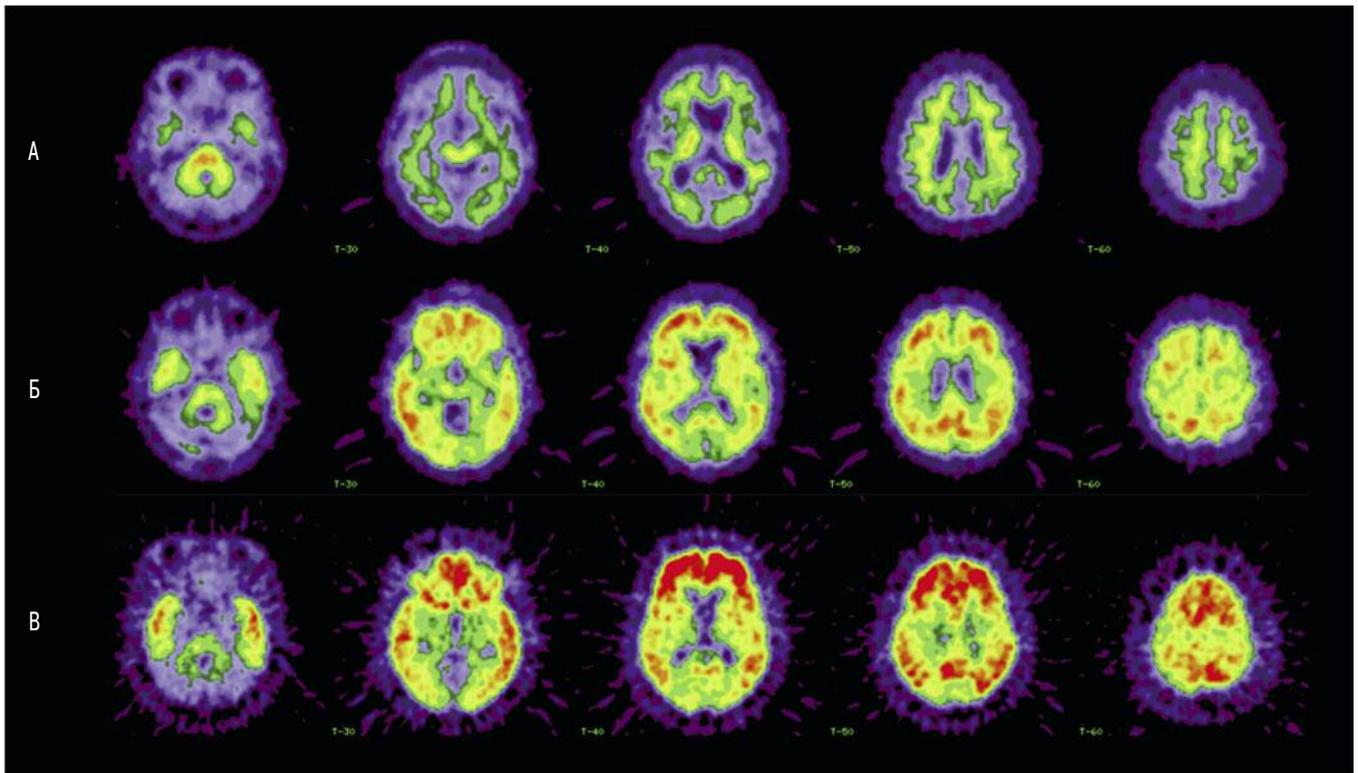


рис. 4: [ $^{11}\text{C}$ ]PIB ПЭТ-изображения у людей пожилого возраста, у которых нет когнитивных расстройств: А – при отсутствии выраженного накопления А $\beta$ ; Б – при наличии высокого уровня накопления А $\beta$ . В качестве сравнения: В – ПЭТ-изображение у больных с выраженными клиническими проявлениями БА.

данных [56, 6, 17, 59]. В связи с этим особое значение приобретает изучение динамики накопления А $\beta$  при минимально выраженных когнитивных расстройствах, поскольку легкие когнитивные расстройства могут прогрессировать до степени клинически подтвержденной БА со скоростью ухудшения когнитивных функций 10–15% в год [41] и часто рассматриваются в качестве переходного периода между физиологическим старением и БА [40]. Следует однако отметить, что до 40% случаев легких когнитивных расстройств могут не достигать развернутой клинической симптоматики БА [8].

ПЭТ-исследования с [ $^{11}\text{C}$ ]PIB способствовали подтверждению гипотезы когнитивного резерва, согласно которой лица с высоким когнитивным резервом способны перенести более высокий уровень накопления А $\beta$  без развития признаков деменции за счет использования компенсаторных функциональных и структурных систем мозга [35, 53]. При этом более высокий уровень образования ассоциируется с сохраненными когнитивными функциями в течение жизни таким образом, что для провоцирования когнитивных расстройств у лиц с более высоким уровнем образования требуется накопление большего количества А $\beta$  [3, 23, 46]. Более того, при повышенном накоплении А $\beta$  по данным [ $^{11}\text{C}$ ]PIB-ПЭТ, сохранность когнитивных функций непосредственно связана с уровнем образования [45].

Еще больший интерес привлекает изучение особенностей накопления А $\beta$  у пожилых лиц, не имеющих никакой патологической когнитивной симптоматики, поскольку в течение длительного периода времени у них может отмечаться повышенный уровень А $\beta$  при отсутствии сколь бы то выраженных признаков когнитивных расстройств по данным стандартного нейропсихологического тестирования [14]. Доклинический этап БА является критическим в плане проведения профилактических и лечебных мероприятий, направленных на устранение повышенного уровня А $\beta$  и предотвращения развития комплекса патологических процессов, ведущих в конечном итоге к развитию БА. Для того, чтобы получить более достоверные знания о механизмах и путях развития БА и создать патогенетически ориентированные высокоэффективные методы лечения, необходимо комплексное исследование, включающее динамическую оценку степени накопления А $\beta$ , тау-белка и ферментов реакций расщепления белка-предшественника в головном мозге и ЦСЖ, а также оценку уровня метаболизма и степени атрофии различных областей головного мозга. Исследование накопления А $\beta$  с помощью [ $^{11}\text{C}$ ]PIB и других радиофармпрепаратов на основе технологии ПЭТ занимает в этом списке очень важное место и является практически единственным на сегодняшний день методом, обеспечивающим адекватную прижизненную визуализацию и количественную оценку уровня А $\beta$  поражения головного мозга.

## Список литературы

1. *Agdeppa E.D., Kepe V., Liu J. et al.* Binding characteristics of radio-fluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 2001; 21: RC189.
2. *Bacskaï B.J., Frosch M.P., Freeman S.H. et al.* Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: a case report. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 431–434.
3. *Bennett D.A., Wilson R.S., Schneider J.A. et al.* Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology* 2003; 60: 1909–1915.
4. *Blennow K., Hampel H.* CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2003; 2: 605–613.
5. *Boxer A.L., Rabinovici G.D., Kepe V. et al.* Amyloid imaging in distinguishing atypical prion disease from Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69: 283–290.
6. *Braak H., Braak E.* Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol. (Berl)* 1991; 82: 239–259.
7. *Buckner R.L., Snyder A.Z., Shannon B.J. et al.* Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J. Neurosci.* 2005; 25: 7709–7717.
8. *Busse A., Angermeyer M.C., Riedel-Heller S.G.* Progression of mild cognitive impairment to dementia: a challenge to current thinking. *Br. J. Psychiatry* 2006; 189: 399–404.
9. *Engler H., Forsberg A., Almkvist O. et al.* Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 2006; 129: 2856–2866.
10. *Engler H., Santillo A.F., Wang S.X. et al.* In vivo amyloid imaging with PET in frontotemporal dementia. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2008; 35: 100–106.
11. *Fagan A.M., Mintun M.A., Mach R.H. et al.* Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 512–519.
12. *Fagan A.M., Roe C.M., Xiong C. et al.* Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 343–349.
13. *Forman M.S., Mufson E.J., Leurgans S. et al.* Cortical biochemistry in MCI and Alzheimer disease: lack of correlation with clinical diagnosis. *Neurology* 2007; 68: 757–763.
14. *Goldman W.P., Price J.L., Storandt M. et al.* Absence of cognitive impairment or decline in preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 56: 361–367.
15. *Hardy J., Selkoe D.J.* The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297: 353–356.
16. *Hardy J.A., Higgins G.A.* Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992; 256: 184–185.
17. *Hulette C.M., Welsh-Bohmer K.A., Murray M. G. et al.* Neuropathological and neuropsychological changes in "normal" aging: evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1998; 57: 1168–1174.
18. *Ikonovic M.D., Klunk W.E., Abrahamson E.E. et al.* Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 2008; 131: 1630–1645.
19. *Irizarry M.C.* Biomarkers of Alzheimer disease in plasma. *NeuroRx* 2004; 1: 226–234.
20. *Johansson A., Savitcheva I., Forsberg A. et al.* [(11)C]-PiB imaging in patients with Parkinson's disease: preliminary results. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2008; 14: 345–347.
21. *Johnson K.A., Gregas M., Becker J.A. et al.* Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann. Neurol.* 2007; 62: 229–234.
22. *Kemppainen N.M., Aalto S., Wilson I.A. et al.* PET amyloid ligand [11C]PiB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology* 2007; 68: 1603–1606.
23. *Kemppainen N.M., Aalto S., Karrasch M. et al.* Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 2008; 63: 112–118.
24. *Kim J., Onstead L., Randle S. et al.* Abeta40 inhibits amyloid deposition in vivo. *J. Neurosci.* 2007; 27: 627–633.
25. *Klunk W.E., Wang Y., Huang G.F. et al.* The binding of 2-(4'-methylaminophenyl)benzothiazole to postmortem brain homogenates is dominated by the amyloid component. *J. Neurosci.* 2003; 23: 2086–2092.
26. *Klunk W.E., Engler H., Nordberg A. et al.* Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 306–319.
27. *Klunk W.E., Mathis C.A.* The future of amyloid-beta imaging: a tale of radionuclides and tracer proliferation. *Curr. Opin. Neurol.* 2008; 21: 683–687.
28. *Kuo Y.M., Emmerling M.R., Vigo-Pelfrey C. et al.* Water-soluble Abeta (N-40, N-42) oligomers in normal and Alzheimer disease brains. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 4077–4081.
29. *Leinonen V., Alafuzoff I., Aalto S. et al.* Assessment of beta-amyloid in a frontal cortical brain biopsy specimen and by positron emission tomography with carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B. *Arch. Neurol.* 2008; 65: 1304–1309.
30. *Lockhart A., Lamb J.R., Osredkar T. et al.* PiB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (Abeta) peptide-related cerebral amyloidosis. *Brain* 2007; 130: 2607–2615.
31. *Lopresti B.J., Klunk W.E., Mathis C.A. et al.* Simplified Quantification of Pittsburgh Compound B Amyloid Imaging PET Studies: A Comparative Analysis. *J. Nucl. Med.* 2005; 46: 1959–1972.
32. *Mathis C., Lopresti B., Mason N. et al.* Comparison of the amyloid imaging agents [F-18]3'-F-PiB and [C-11]PiB in Alzheimer's disease and control subjects. *J. Nucl. Med.* 2007; 48 (Suppl. 2): 56.
33. *Maya Y., Ono M., Watanabe H. et al.* Novel radioiodinated aurores as probes for SPECT imaging of beta-amyloid plaques in the brain. *Bioconjug. Chem.* 2009; 20: 95–101.
34. *Mintun M.A., Larossa G.N., Sheline Y.I. et al.* [11C]PiB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 67: 446–452.
35. *Mortimer J.A., Borenstein A.R., Gosche K.M. et al.* Very early detection of Alzheimer neuropathology and the role of brain reserve in modifying its clinical expression. *J. Geriatr. Psychiatry. Neurol.* 2005; 18: 218–223.
36. *Newberg A.B., Wintering N.A., Plossl K. et al.* Safety, biodistribution, and dosimetry of 123I-IMPY: a novel amyloid plaque-imaging agent for the diagnosis of Alzheimer's disease. *J. Nucl. Med.* 2006; 47: 748–754.
37. *Ng S.Y., Villemagne V.L., Masters C.L. et al.* Evaluating atypical dementia syndromes using positron emission tomography with carbon 11 labeled Pittsburgh Compound B. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 1140–1144.
38. *Noda A., Murakami Y., Nishiyama S. et al.* Amyloid imaging in aged and young macaques with [11C]PiB and [18F]FDDNP. *Synapse* 2008; 62: 472–475.
39. *Ono M., Wilson A., Nobrega J. et al.* 11C-labeled stilbene derivatives as Abeta-aggregate-specific PET imaging agents for Alzheimer's disease. *Nucl. Med. Biol.* 2003; 30: 565–571.
40. *Petersen R.C., Doody R., Kurz A. et al.* Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 1985–1992.
41. *Petersen R.C., Thomas R.G., Grundman M. et al.* Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2379–2388.
42. *Pomara N., Willoughby L.M., Sidtis J.J. et al.* Selective reductions in plasma Abeta 1-42 in healthy elderly subjects during longitudinal follow-up: a preliminary report. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2005; 13: 914–917.