

Ковтун О.П.<sup>1</sup>, Волкова Л.И.<sup>1</sup>, Кодинцев А.Н.<sup>2,3</sup>

# Современные аспекты диагностики болезни Альцгеймера (обзор литературы)

1 — ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург; 2 — ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, г. Екатеринбург. 3 — Поликлиника УрО РАН, г. Екатеринбург

Kovtun O.P., Volkova L.I., Kodincev A.N

## Modern aspects of Alzheimer's disease diagnostic

### Резюме

Рост заболеваемости болезнью Альцгеймера (БА), — одной из важнейших проблем современной неврологии, так как именно она считается одной из основных причин деменции. Социальная значимость данной патологии диктует необходимость ранней и точной диагностики. В настоящее время существует большое количество методик: клинические (шкалы, тесты), лабораторные (маркеры нейродегенерации в ликворе, крови, тканях), инструментальные (нейровизуализация). Одни методы активно применяются в клинической практике, другие продолжают изучаться. В данном обзоре приводится описание основных клинических и лабораторно-инструментальных методик диагностики болезни Альцгеймера, как на ранней стадии, так и на стадии манифестации когнитивных нарушений.

**Ключевые слова:** Болезнь Альцгеймера; нейровизуализация; бета-амилоид; тау-белок

### Summary

An active incidence increase of the Alzheimer's disease (AD) is one of the most significant problem of the modern neurology because namely that disease is considered to be the principle cause of dementia. The social significance of this pathology dictates the necessity for early and accurate diagnosis. Nowadays, there is a large number of methods: clinical (scales, tests), laboratory tests (neurodegeneration markers in CSF, blood, tissues), and instrumental (neuroimaging). Some methods are actively used in clinical practice, other ones are being investigated. In this review, there is a description of the main clinical and laboratory-instrumental methods of Alzheimer's disease diagnosing, at the early stage as well as at the stage of cognitive impairment manifestation.

**Key words:** Alzheimer disease; neuroimaging; beta-amyloid; tau-protein

### Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой нейродегенеративное заболевание с комплексной и гетерогенной патофизиологией [1]. БА является наиболее частой причиной деменции и в настоящее время отмечается тенденция к росту заболеваемости данной патологией в мире [1, 2]. По разным оценкам уже к 2050 году число больных БА будет составлять 131,5 млн человек, и каждые 33 секунды будет возникать новый случай БА, что позволяет отнести данное заболевание к социально значимым [3, 4, 5].

Деменция при БА характеризуется когнитивными и поведенческими нарушениями: снижением памяти, дезориентацией в пространстве, нарушением корковых функций (различными видами апраксий, агнозий, афазий и т.д.) - затрудняющими повседневную активность пациента, что приводит к необходимости ухода за больным и соответствующей нагрузке на родственников [2].

В настоящее время разработано множество теорий развития БА. Основным звеном в патогенезе является накопление внеклеточных патологических агрегатов — сенильных бляшек, которые состоят из бета-амилоида (Аβ) — амилоидная теория. Бета-амилоид образуется в результате расщепления предшественника белка-амилоида. В норме предшественник белка-амилоида расщепляется альфа- и гамма-секретазой с образованием растворимых соединений, нетоксичных для клетки (P3-фрагмент). Расщепление бета-секретазой, а затем гамма-секретазой приводит к формированию нерастворимых патогенных агрегатов [6, 7].

Не менее важную роль играет образование и накопление нейрофибриллярных внутриклеточных клубков (тау-теория), сформированных из фибрилл гиперфосфорилированного тау-белка (тау-белок принадлежит к группе белков, ассоциированных с микротрубочками) [8]. Акумуляция данных патологических соединений приводит

к нарушению функционирования нейрона: митохондриальной дисфункции, повреждению ДНК, оксидативному стрессу, нарушению гомеостаза кальция и железа [1,6,7]. В дальнейшем наблюдается активация клеток микроглии и астроцитов с последующим развитием нейровоспалительного процесса [1]. Следует отметить, что накопление бета-амилоида и нейрофибриллярных клубков начинается более чем за 10 лет до появления первых клинических симптомов заболевания [3].

Также немаловажную роль играет снижение синтеза ацетилхолина (АЦХ) вследствие гибели АЦХ-синтезирующих нейронов ядра Мейнерта [9]. Однако невысокая клиническая эффективность антихолинэстеразных препаратов указывает, что данный аспект патогенеза является скорее второстепенным, а не ключевым [10].

Установлено наличие генетической предрасположенности к болезни Альцгеймера, в частности мутации в генах APP (21 хромосома), PSEN 1 (14 хромосома) и PSEN 2 (1 хромосома) ассоциированы с высоким риском развития БА [1]. Наличие  $\epsilon 4$  аллели APOE также является значительным предрасполагающим генетическим фактором [11]. Данная аллель встречается приблизительно у каждого пятого человека и характеризуется трехкратным увеличением риска развития БА [12, 13]. Имеются данные, указывающие на взаимосвязь между синдромом Дауна (трисомия 21 хромосомы) и развитием БА в среднем возрасте, так как ген, отвечающий за синтез белка предшественника-амилоида локализуется на 21 хромосоме [14].

В исследовании Itzhaki с соавт. (1997, 2018) выявлена важная роль вируса простого герпеса I типа как отдельного фактора риска у людей с  $\epsilon 4$  аллелью APOE. В частности, при иммуносупрессии, инфекционных и воспалительных процессах вирус простого герпеса может реактивироваться и способствовать прогрессированию патологических изменений мозга с появлением характерных клинико-морфологических признаков БА [15, 16].

В настоящее время активно изучается роль микробиома кишечника в развитии когнитивных нарушений. В частности, в исследовании Saji с соавт. (2019) у пациентов с деменцией определялось снижение количества бактерий рода *Enterotip I* и увеличение бактерий *III enterotip* в кишечнике [17].

Появились данные о взаимосвязи БА и бактерии *Porphyromonas gingivalis*, которая является основным возбудителем хронического периодонтита. Данная бактерия выделяет токсические протеазы (*gingipains*), которые, как предполагается, увеличивают скорость образования бета-амилоида и нарушают функцию тау-белка [18].

Весьма любопытным выглядит тот факт, что супруги пациентов с болезнью Альцгеймера имеют более высокий риск заболеть БА (в 1,6 раз). Также группой риска являются нейрохирурги [19, 20].

На сегодняшний день установлена связь между БА и нарушением сна. В исследовании Lucey с соавт. (2019) была выявлена взаимосвязь между нарушением фазы *non-REM* (без быстрого движения глаз) и накоплением

амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков [21]. Также немаловажную роль играет недавно открытая лимфатическая система ЦНС, которая во время сна обеспечивает удаление «мусора» из мозга, например, амилоида. Следовательно, если человек находится в состоянии хронической депривации сна, то нарушается процесс «очистки» головного мозга и формируются условия для аккумуляции морфологической основы БА.

Клиническая диагностика болезни Альцгеймера безусловно, важнейшую роль в диагностике БА играет клиническое обследование, подробный сбор анамнеза (часто возникает необходимость беседы с родственниками), исследование когнитивных функций.

У пациентов с БА наблюдается постепенное снижение когнитивных функций, нарушение краткосрочной памяти, которое может сопровождаться конфабуляциями, ложными воспоминаниями (парамнезиями). В последующем становятся затруднительными рассуждения и суждения на какие-либо конкретные темы, нарушается абстрактное мышление. Поведенческие расстройства сопровождаются развитием бредовых идей (воровства, ущерба, ревности и т.д.). Позже отмечается неспособность планировать повседневную активность, организовывать ту или иную деятельность, распоряжаться деньгами. На более поздних стадиях появляются более выраженные признаки очагового коркового поражения головного мозга: афазии, апраксии, агнозии, нарушение зрительно-пространственного восприятия, проблемы с вождением автомобиля, прозагнозия (человек не узнает близких и знакомых) и аутопрозагнозия (человек не узнает себя в зеркале). В конечном итоге личностные и поведенческие изменения сопровождаются галлюцинациями, депрессией, паранойей, агрессией, апатией, выраженными нарушениями речи и необходимостью в постоянном уходе [22].

Ассоциация Альцгеймера представила 10 ранних признаков, помогающих клиницисту заподозрить БА ([https://www.alz.org/alzheimers-dementia/10\\_signs](https://www.alz.org/alzheimers-dementia/10_signs)):

1. Снижение памяти с нарушением повседневной деятельности;
2. Нарушение планирования или решения проблем.
3. Сложности при выполнении знакомых действий дома, на работе, досуге.
4. Дезориентация в пространстве и времени;
5. Нарушение письменной и устной коммуникации;
6. Зрительно-пространственные нарушения;
7. Постоянное перекладывание предметов, неспособность вспомнить пройденный маршрут;
8. Нарушение рассудительности;
9. Отказ и пренебрежение привычными видами деятельности, хобби;
10. Изменения личности и настроения.

Оценка когнитивного статуса начинается со скринингового нейропсихологического исследования, которое длится 5-7 минут. Основная цель данного этапа – убедиться в наличии когнитивных нарушений. Первого этапом оценки когнитивных функций является алгоритм 3-КТ (Левин О.С., 2000): тест «рисования» часов, тест на

семантическую речевую активность (название объектов из конкретных категорий: «животные», «растения»), тест на отсроченное воспроизведение (заимствован из Монреальской шкалы оценки когнитивных функций) [23]. Дополнительным скрининговым тестом является MMSE (Mini-Mental State Examination), который имеет высокую чувствительность для выявления деменции и низкую чувствительность для выявления умеренных когнитивных нарушений (УКН, mild cognitive impairment) [22, 23, 24]. Отмечено, что у лиц с деменцией наблюдается ежегодное снижение результатов MMSE на 2-4 балла в год [23]. Адденбрукская когнитивная шкала (ACE-R) по своей чувствительности и специфичности для диагностики деменции сопоставима с MMSE (ACE-R: чувствительность – 92%, специфичность – 89%; MMSE: чувствительность – 95%, специфичность – 95%) [24].

Также разработан тест Saint Louis University Mental Status (SLUMS) который имеет большую чувствительность для выявления УКН, нежели MMSE [22, 25]. Другими широко используемыми шкалами для диагностики когнитивных нарушений являются Монреальская шкала оценки когнитивных функций – MoCA, которая также, как и SLUMS весьма чувствительна для выявления УКН [22].

В крупном мета-анализе Tsoi с соавт. (2015) выявлена достаточная чувствительность (91%) и специфичность (86%) другого теста, который может быть использован в качестве скринингового для оценки когнитивных нарушений – Mini-cog [24]. Mini-cog ориентирован на выявление лишь деменции, таким образом при диагностике УКП применение Mini-cog нецелесообразно [23]. В результате для диагностики УКП наиболее приемлемыми тестами являются – MoCA и SLUMS, для диагностики деменции – MMSE, Mini-cog, ACE-R [23, 24].

Необходимо помнить, что диагноз болезни Альцгеймера – клинический. Лишь в некоторых случаях могут потребоваться дополнительные методы исследования для исключения потенциально обратимых причин деменций (ОАК, АСТ/АЛТ, кальций, витамин В12, ТТГ, RPR/VDRL – серологические тесты для исключения сифилиса и ВИЧ) [22]. В некоторых случаях с целью дифференциальной диагностики используется электроэнцефалография (ЭЭГ), в частности для исключения болезни Крейтцфельда-Якоба – БКЯ (для БКЯ характерны периодические высокоамплитудные острые волны). Такая необходимость возникает в случае сочетания быстро прогрессирующих когнитивных нарушений с мозжечковой симптоматикой, экстрапирамидными знаками, миоклонусом.

В 2011 году были обновлены критерии диагностики умеренного когнитивного расстройства (Albert с соавт. 2011) и деменции при болезни Альцгеймера (McKhann с соавт. 2011). Полный перечень данных критериев отражен в вышеупомянутых статьях и в статье Frola с соавт. (2011) [26, 27, 28]. Критерии на русском языке опубликованы в работах Коберской Н.Н. (2017) и Емелина А.Ю. (2011) [3, 29].

Также разработаны диагностические критерии МКБ-10 пересмотра:

- Наличие деменции;
- Медленное прогрессирование деменции;
- Отсутствие клинических или параклинических признаков другого заболевания, которое могло бы вызывать деменцию (гипотиреоза, дефицита витамина В12, никотиновой кислоты, гиперкальцемии, нормотензивной гидроцефалии, нейросифилиса, хронической субдуральной гематомы и др.);
- Отсутствие острого инсультподобного начала или очаговой неврологической симптоматики, такой как гемипарез, нарушения чувствительности, выпадения полей зрения, координаторных расстройств в начале заболевания [30].

Помимо критериев МКБ-10 в клинической практике используются критерии DSM-5, в которых выделяется большое и легкое нейрокогнитивные расстройства, вызванные БА [30].

Лабораторно-инструментальная диагностика БА

В настоящее время разработана стандартизация маркеров болезни Альцгеймера – система АТ(N) [31].

А – включает в себя обнаружение агрегатов Аβ или ассоциированные патологические состояния: Аβ42 в ЦСЖ (или соотношение Аβ42/ Аβ40) или амилоидное ПЭТ-сканирование.

Т – обнаружение агрегатов тау-белка (нейрофибрилярные клубки) или ассоциированные патологические состояния: Р-тау в ЦСЖ или тау ПЭТ-сканирование.

Н – маркеры нейродегенеративного или нейронального повреждения. МРТ, ФДГ ПЭТ, Т-тау в ЦСЖ.

1. Лабораторные методы

1. Ликвор

Несмотря на то, что основа диагностики болезни Альцгеймера – клиническая картина болезни, дополнительные методы обследования используются в сомнительных случаях: при быстром прогрессировании симптомов или их возникновении в молодом возрасте, а также при атипичной клинике болезни.

В частности, при подозрении на болезнь Лайма, ВИЧ, герпетическую инфекцию или прионную патологию исследуется цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) [22]. В ликворе определяется содержание Аβ42 (или соотношение Аβ42/ Аβ40), гиперфосфорилированного тау-белка (Р-тау) и общее содержание тау-белка (Т-тау). Диагностическая точность исследования биомаркеров в ликворе составляет 85-90% [32]. Основной методикой обнаружения является ELISA – иммуноферментный анализ [33]. Неудобство данного метода заключается в длительности получения результатов, что связано с недостаточным оснащением лабораторий (отсутствие необходимого оборудования для анализа) [32]. В настоящее время продолжается совершенствование методов диагностики с использованием сверхчувствительного иммуноанализа и масс-спектрометрии.

В крупном мета-анализе Olsson с соавт. (2016) была выявлена сильная связь изменения маркеров нейродегенерации (Т-тау, Р-тау – повышаются и Аβ42 – снижается) и легких цепей нейрофиламентов (NFL) в ликворе, уровень которых повышается параллельно с нарастани-

ем когнитивного дефицита [33, 34, 35]. Таким образом, данные показатели рекомендуются для использования в клинической практике [35]. Более высокий уровень тау-белка соответствует более выраженной интенсивности нейродегенеративного процесса, а снижение Аβ42 является достоверным прогностическим признаком прогрессирования когнитивных нарушений [36, 37, 38].

В Кохрейновском систематическом обзоре 2017 года не обнаружено достаточной достоверности для определения в ликворе т-тау, р-тау, соотношения р-тау/Аβ для диагностики болезни Альцгеймера. Данные показатели обладают большей чувствительностью, нежели специфичностью и более целесообразно применять их для исключения, а не для подтверждения БА у пациентов с когнитивными нарушениями [40]. Новым перспективным маркером является нейрогранин – дендритический белок, повышение уровня которого в ЦСЖ отражает синаптическую дисфункцию и нейродегенерацию. Именно нейрогранин играет ключевую роль в синаптической пластичности и долговременной потенциации гиппокампа [33, 36, 40]. Повышение уровня данного белка в ликворе является предвестником нарушения трофики в гиппокампе с последующим развитием УКР и деменции. В целом, повышение концентрации как полноценного нейрогранина (выявление с помощью Вестерн-блота), так и его С-пептида (который обнаруживается методом масс-спектрометрии) дает надежду на открытие еще одного надежного маркера ранней диагностики БА [33].

Помимо нейрогранина, к белкам, отражающим синаптическую дисфункцию, относятся SNAP25 (синаптосомальный ассоциированный белок 25) и SYT-1 (синаптотагмин-1). Повышение этих протеинов, выявляемое методами масс-спектрометрии, было обнаружено у пациентов как на стадии продромальных явлений БА, так и на стадии деменции [36].

## 2. Кровь

Определение маркеров в крови представляется перспективным направлением диагностики ранних стадий болезни Альцгеймера в виду простоты исследования по сравнению с люмбальной пункцией. Однако, при исследовании биомаркеров в крови следует учитывать меньшую их диагностическую ценность в виду следующих причин:

1. Протеины, образующиеся в нервной ткани, выделяются в кровь, которая содержит большое количество плазменных белков (например, IgG, альбуминов), что может привести к неправильной интерпретации результатов аналитическими методами;

2. Белки нервной ткани разрушаются протеазами, метаболизируются в печени и выводятся почками, что также искажает точность определения их концентрации. Однако, внедрение техники сверхчувствительного иммуноанализа и масс-спектрометрии дает надежду на получение высокоточных результатов [36, 41].

В частности, стандартные методы иммуноферментного анализа (ELISA) не продемонстрировали убедительной точности определения Аβ в плазме крови и не позволили внедрить данное исследование в качестве

альтернативы для определения Аβ в ЦСЖ. Однако в 2011 году был описан метод подсчета единичных молекул (платформа Simoa), который применялся в исследовании The Swedish BioFINDER и позволил выявить слабую, но достоверную корреляцию между Аβ42 и Аβ40 в крови и ЦСЖ. Также было выявлено снижение плазменного соотношения Аβ42/Аβ40 в группах пациентов с УКР и БА [36, 42].

Согласно точке зрения других авторов изменения концентрации Аβ42 и Аβ40 в плазме не ассоциированы с деменцией при БА [35]. В среднем, чувствительность определения Аβ42 составляет 89%, а специфичность 86%. Следует учитывать, что изменения бета-амилоида могут наблюдаться и при других нейродегенеративных заболеваниях [43].

В настоящее время, помимо средств повышения точности определения концентрации бета-амилоида в крови, активно изучается возможность обнаружения повышенных значений тау-белка в качестве маркера БА. Использование иммуномагнитической редукции и Simoa позволяют определить данный показатель. В исследовании ADNI и BioFINDER было выявлено значимое повышение уровня тау-белка в плазме у пациентов с БА, однако, следует отметить, что и у пожилых пациентов без признаков деменции были получены схожие результаты. Таким образом, для исследования плазменного тау-белка в качестве маркера необходима разработка более точных методик и дальнейшее его изучение [33, 36, 44].

Не менее перспективным является определение легких цепей нейрофиламентов в плазме методом сверхчувствительного иммуноанализа на платформе Simoa, нежели методом иммунохемилюминисцентного анализа Meso Scale Diagnostics (MDS) или стандартным ELISA. В исследовании ADNI было выявлено повышение плазменного NFL у пациентов с УКР и БА по сравнению с контрольной группой. При этом диагностическая точность данного теста сопоставима с определением Аβ42 в ликворе. Таким образом, обнаружение повышенного значения NFL в плазме отражает наличие нейродегенеративного процесса (необязательно БА), так как данные изменения неспецифичны и встречаются при других заболеваниях ЦНС (например, при лобно-височной деменции, кортикобазальной дегенерации, прогрессирующем надъядерном параличе) [36, 45, 46].

Возможно генетическое тестирование с целью выявления носителей ε4 аллели APOE для верификации повышенного риска БА [47]. Изменение образа жизни, питания, физические упражнения у носителей данной аллели позволяют значительно снизить риск развития БА в будущем (исследование FINGER, 2018) [48].

## II. Инструментальные методы исследования

В течение последних десятилетий нейровизуализация при БА имела различное значение. Первоначально с целью поиска структурных изменений использовалась КТ, а затем МРТ. На сегодняшний день в клинической практике может применяться структурная, перфузионная и функциональная МРТ, а также однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), ПЭТ с ФДГ

(фтордезоксиглюкоза) для оценки метаболизма различных отделов мозга и амилоидная ПЭТ (например, с Питтсбургским составом В (PiB)), которая позволяет визуализировать амилоидные бляшки [49, 50]. В настоящее время разработаны методы обнаружения тау-белка (тау ПЭТ) при помощи, например, флортауципира (лиганд первого поколения). Положительные результаты тау ПЭТ коррелируют с амилоидным ПЭТ и клинической картиной когнитивных нарушений. Применение лигандов первого поколения позволило добиться убедительных результатов, однако, продолжается разработка новых соединений (например, 18F-МК-6240), позволяющих выявлять патологическую аккумуляцию тау-белка на более ранних стадиях и с большей точностью [31, 51].

Несмотря на широкий спектр разработанных методов обследования, наиболее часто применяется МРТ и ПЭТ. КТ может использоваться для исключения других потенциальных причин когнитивных нарушений (опухоль головного процесса, субдуральной гематомы, инсульта и т.д.) или при наличии противопоказаний к МРТ (клаустрофобия, кардиостимуляторы, ферромагнитные импланты и т.д.).

#### 1. Магнитно-резонансная томография (МРТ)

Основная суть метода заключается в воздействии на молекулы воды нервной ткани, которое приводит к электромагнитным изменениям протонов, что позволяет получить картину головного мозга с высоким разрешением.

Функциональная МРТ (фМРТ) позволяет оценить степень кровотока в отдельных областях мозга. В контексте БА, наиболее ценным является детекция изменений кровотока в медиальных отделах височных долей. Функциональная МРТ позволяет выявить изменения перфузии как на преклинической стадии БА, так и на стадии УКР. Интересно, что на более позднем этапе БА наблюдается гиперактивность медиальных отделов, что может быть связано, как и с компенсаторными механизмами, так и с токсичностью бета-амилоида (картина фМРТ коррелирует с данными амилоидного ПЭТ), что приводит к гиперчувствительности нейронов [43].

Объемная МРТ позволяет выявить признаки атрофии мозговой ткани, что сопровождается расширением ликворных пространств. Точность исследования может быть повышена с помощью применения воксельной морфометрии. На ранних стадиях БА и УКР выявляется расширение ликворных пространств гиппокампа и некоторых кортикальных областей. Начальные симптомы ассоциированы с признаками значительной атрофии предклиния. В последующем атрофия наблюдается в задних и латеральных отделах височных долей, что клинически проявляется более выраженными когнитивными нарушениями. На более поздней стадии, признаки атрофии появляются в лобных долях [52]. Таким образом, степень атрофии предклиния и задней поясной извилины могут использоваться для оценки прогрессирования болезни [43].

Следует отметить, что объемная МРТ с 80% точностью позволяет выявить БА на доклинической стадии. Степень атрофии гиппокампа у пожилых людей (без ней-

родегенеративных заболеваний) составляет 0,3% в год, в то время как у людей с БА атрофия достигает от 3 до 7% ежегодно [43].

Что же касается типа сканеров, то в исследовании Но с соавт. (2010) не было выявлено значимых различий между качеством визуализации 3,0-Т и 1,5-Т сканнеров (режим тензорной морфометрии) для определения атрофии височных долей в течение года. Однако в исследовании Kruggler с соавт. (2010) именно 3,0-Т сканеры являются оптимальными с точки зрения контрастности и дифференциации белого и серого вещества [53, 54, 55].

В исследовании Tgrerasz с соавт. (2014) было выявлено, что МРТ височной коры обладает наивысшей предиктивной точностью (67%) по сравнению с амилоидной ПЭТ и МРТ энторинальной коры для оценки будущей трансформации УКР в деменцию при БА. Однако точность МРТ может быть повышена на 9-76% при сочетании с амилоидной ПЭТ и является лучшей комбинацией среди других методов исследования биомаркеров [56]. Помимо структурной и функциональной МРТ также может использоваться диффузионно-взвешенный режим и МР-спектроскопия.

#### 2. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)

При ОФЭКТ используются радионуклиды, основной химической структурой которых может являться  $^{99m}\text{Tc}$  (технеций-99м), липофильная часть L,L-этилцистеинат (ECD) или гексаметилпропиленаминоксим (HMPAO).

ОФЭКТ позволяет оценить состояние регионального кровотока в различных областях мозга, за счет аккумуляции радионуклидов. Изменение кровотока, в зависимости от локализации, позволяет предположить этиологию когнитивных нарушений (деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция, лобно-височная деменция, БА и т.д.). В частности, при БА наблюдается двусторонняя гипоперфузия в теменных и задневисочных отделах мозга [57]. Однако, сделать заключение на основании одной лишь ОФЭКТ является ошибкой, так как схожие нарушения могут иметь и другую этиологию. Тем не менее, обнаружение патологического изменения кровотока у пациентов с начальными симптомами когнитивных нарушений увеличивает риск развития БА на 67-84%, нормальные показатели снижают риск на 52%.

Весьма перспективным является визуализация везикулярного ацетилхолинового транспортера (что связано с холинергической теорией БА) с помощью радиолганда -  $^{123}\text{I}$  йодбензилесамикол. Наиболее интересными областями для поиска нарушений с использованием данного лиганда являются поясная извилина и парагиппокампально-амигдалоидная область.

В настоящее время продолжают развиваться разработки радионуклидов (на основе технеция и рения), позволяющих обнаруживать бета-амилоид [43]. В исследовании Fuchigami с соавт. (2015) сообщается о разработке перспективного соединения алкокси-стирилхромона. В частности, производное  $^{125}\text{I}$  стирилхромона с метокси группами (диметоксидериват 15) продемонстрировал хорошую фармакокинетику и в дальнейшем может стать

основой для разработки метода визуализации бета-амилоида при ОФЭКТ [58].

В исследовании Wang с соавт. (2014) сообщается о разработке перспективных соединений для обнаружения бета-амилоида - производных 2-арилбензоксазола, меченного  $^{99m}\text{Tc}$ . В частности, авторы предполагают, что именно 20 дериват является перспективным производным, дальнейшая модификация и исследования которого могут стать важным компонентом расширения возможности ОФЭКТ для диагностики доклинической стадии БА [59].

В 2018 году Zhang с соавт. выявили эффективность синтезированного олигоэтилэнокси-модифицированных соединений, меченных  $^{99m}\text{Tc}$ . Олигоэтилэнокси-линкер усиливал связывание соединений, меченных технецием или рением с бета-амилоидом. В частности, соединение  $^{99m}\text{Tc}$  [15] продемонстрировало наилучший результат и рассматривается в качестве перспективного компонента будущей диагностики БА [60].

### 3. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

ПЭТ отражает функциональные изменения в нервной ткани, однако, данный метод может применяться и с целью исследования структуры головного мозга. Введение различных меченных соединений позволяет выявить нарушение тканевого метаболизма и различные нейротрансмиттерные изменения. В контексте БА ПЭТ используется для определения метаболических нарушений, визуализации бета-амилоида и тау-белка.

#### 3.1 Амилоидная ПЭТ

Первым синтезированным соединением, связывающимся с бета-амилоидом, является  $^{11}\text{C}$ -Питсбургский состав В (PiB). PiB обладает очень коротким периодом полураспада (около 20 минут). Данное свойство ограничивает возможность его хранения и рутинного применения, что диктует необходимость работы с циклотроном [43].

В 2012 FDA одобрила  $^{18}\text{F}$ -флорбеталир с более длительным периодом полураспада (около 2 часов) [61]. Другими недавно разработанными агентами являются  $^{18}\text{F}$ -флометамол и  $^{18}\text{F}$ -флорбетабен [62, 63]. Таким образом, в настоящее время продолжаются попытки создать амилоид-связывающие агенты, использование которых было бы доступным и позволяло бы получать наиболее точные результаты.

По данным ПЭТ амилоидные бляшки при БА сначала аккумулируются в предклинье, орбитофронтальной коре, нижней височной и задней поясной извилинах, затем в процесс вовлекается латеральная височная и префронтальная кора, а также теменные доли [64]. Следует помнить, что ПЭТ-картина не коррелирует со степенью когнитивных нарушений.

Отрицательный результат ПЭТ уменьшает вероятность развития (до 10%), но и положительные изменения не являются основанием для постановки диагноза БА, однако, достоверно увеличивают риск развития деменции [65]. Положительные результаты амилоидной ПЭТ лиц с УКР, предполагают, что у 50-80% разовьется болезнь Альцгеймера в течение 3-5 лет [43, 64, 66].

Амилоидная ПЭТ рекомендуется: пациентам с необъяснимым персистирующим или прогрессирующим УКР; пациентам с атипичными клиническими проявлениями, подозрением на смешанный характер деменции; пациентам с прогрессирующей деменцией и ранним дебютом симптомов (ранее 65 лет) [64].

#### 3.2 Тау-ПЭТ

Как упоминалось ранее, содержание тау-белка в ликворе слабо коррелирует с риском развития деменции и когнитивных нарушений. Однако тау-белок является одним из ключевых компонентов болезни Альцгеймера. Поэтому наряду с разработкой методик, позволяющих выявить очаги аккумуляции бета-амилоида разрабатываются и апробируются методы визуализации тау-белка с помощью ПЭТ [67]. В исследовании Aschenbrenner с соавт. (2018) была выявлена значительная зависимость между высоким уровнем тау-белка (использовалось тау-связывающее соединение - флортауципир) и степенью когнитивных нарушений. Причем именно тау-белок является наиболее достоверным предиктивным маркером последующего развития деменции. Таким образом, активная аккумуляция тау-белка обладает худшим прогнозом по сравнению с накоплением бета-амилоида [68, 69].

Предполагается, что положительные данные тау-ПЭТ отражают более сильную взаимосвязь с маркерами ЦСЖ, особенно при активном накоплении тау-белка в височных долях. Более того, тау-ПЭТ в большей степени коррелирует со степенью когнитивных нарушений, нежели амилоидная ПЭТ, что в дальнейшем может послужить опорой для определения «точек терапевтического вмешательства» [70]. Именно по данным тау-ПЭТ предполагается отбирать пациентов для исследования эффективности анти-тау направленной терапии [68].

Предполагается, что тау-ПЭТ обладает лучшей возможностью обнаружения ранних признаков БА, чем оценка степени атрофии по данным МРТ [71].

В настоящее время по всему миру проводится большое количество исследований с различными тау-связывающими соединениями ([ $^{18}\text{F}$ ]AV-1451, [ $^{18}\text{F}$ ]ТНК-5117, [ $^{18}\text{F}$ ]ТНК-5351, [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3, [ $^{18}\text{F}$ ]RO6958948). У пациентов с БА было выявлено накопление этих индикаторов в нижней височной и задней теменной коре, при этом степень аккумуляции индикатора коррелировала с тяжестью клинических симптомов, хотя первоначально изменения наблюдались в медиальной височной коре [72, 73]. Необходимо учитывать, что накопление тау-белка, как и бета-амилоида может наблюдаться и при других нейродегенеративных заболеваниях (например, при хронической травматической энцефалопатии) что требует дифференциальной диагностики. При всех своих плюсах применение тау-ПЭТ на сегодняшний день ограничено высокой стоимостью и необходимостью специального оборудования.

#### 3.3 ФДГ ПЭТ

Поражение нервной ткани при БА характеризуется снижением количества и нарушением функционирования синапсов. Данные изменения хорошо выявляются при проведении ПЭТ с [ $^{18}\text{F}$ ]-2-флуоро-2-деоксилглюкозой

(ФДГ), так как при синаптической дисфункции снижается метаболизм глюкозы.

Изменение метаболизма не является специфическим признаком БА, т.к. наблюдается и при деменциях другой этиологии. Однако, характерный паттерн распределения ФДГ позволяет предположить причину когнитивных нарушений [43]. В частности, для болезни Альцгеймера характерно симметричное двустороннее снижение метаболизма глюкозы в височно-теменной коре, особенно в медиальной височной коре (что с 90% вероятностью позволяет предположить БА). Однако наиболее ранние изменения возникают в задней поясной извилине и предклинье. В дальнейшем данный процесс наблюдается в латеральной височной коре, лобной и теменной долях [74, 75, 76]. Чувствительность ФДГ ПЭТ составляет 90%, а специфичность 89% для диагностики БА [43, 76, 77].

Для повышения точности выявления БА и лиц с УКР ФДГ ПЭТ дополняется генетическим исследованием на  $\epsilon 4$  аллель APOE. При положительном результате генетического тестирования специфичность ПЭТ приближается к 100% и позволяет отнести человека к группе высокого риска развития БА [75].

Следует отметить, что снижение метаболизма по данным ФДГ ПЭТ коррелирует с результатами ОФЭКТ и признаками атрофии, выявляемыми на МРТ в нижней теменной, латеральной височной коре, задней поясной извилине и предклинье [78].

## Заключению

Действительно болезнь Альцгеймера является социально значимой патологией, характеризующееся не-

уклонным ростом заболеваемости. Отсутствие явного этиологического фактора и многогранность патогенеза приводят к появлению многочисленных методов диагностики и лечения БА, разрабатываемых учеными и врачами со всего мира. Наиболее актуальным является вопрос ранней диагностики, так как медицинское вмешательство наиболее эффективно именно на ранних стадиях заболевания. Система стандартизации маркеров ATN позволяет повысить точность диагностики в дополнении к существующим диагностическим критериям, однако, даже при активном ее использовании не всегда удается выявить БА на стадии начальных когнитивных нарушений. Поэтому в настоящее время ведется поиск различных маркеров, которые совмещали бы в себе высокую прогностическую точность с невысокой стоимостью и возможностью применения в повседневной клинической практике. ■

*Ковтун Ольга Петровна – ректор Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург; Волкова Лариса Ивановна - заведующая кафедрой нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ, г. Екатеринбург; Козинцев Антон Николаевич – клинический ординатор 1-го года обучения ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора; Врач-терапевт поликлиники УрО РАН, г. Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку – Козинцев Антон Николаевич, улица Московская 12, Екатеринбург, 620014. Телефон: 89122109396, antonkozintsev@mail.ru*

## Литература:

1. Batrla R, et al. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathol.* 2018 Dec;136(6):821-853.
2. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2018 Jan;25(1):59-70.
3. Коберская Н.Н. Болезнь альцгеймера: новые критерии диагностики и терапевтические аспекты в зависимости от стадии болезни. *Медицинский совет.* 2017. № 10. С. 18-24.
4. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2016 Apr;12(4):459-509.
5. Klimova B, Maresova P, Kuca K. Non-Pharmacological Approaches to the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease with Respect to the Rising Treatment Costs. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(11):1249-1258.
6. Oliver DMA, Reddy PH. Small molecules as therapeutic drugs for Alzheimer's disease. *Mol Cell Neurosci.* 2019 Mar 12.
7. Van Bulck M, Sierra-Magro A, Alarcon-Gil J, et al. Novel Approaches for the Treatment of Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 8;20(3). pii: E719.
8. Madav Y, Wairkar S, Prabhakar B. Recent therapeutic strategies targeting beta amyloid and tauopathies in Alzheimer's disease. *Brain Res Bull.* 2019 7. Kim J.
9. Francis PT, Palmer AM, Snape M et al. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999 Feb;66(2):137-47.
10. Martorana A, Esposito Z, Koch G. Beyond the cholinergic hypothesis: do current drugs work in Alzheimer's disease? *CNS Neurosci Ther.* 2010 Aug;16(4):235-45.
11. Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron.* 2009 Aug 13;63(3):287-303. Mar;146:171-184.
12. Kristina Nikl, Shana Castillo, Eric Hoie et al. Alzheimer's Disease: Current Treatments and Potential New Agents. *US Pharm.* 2019;44(1):20-23.
13. Dos Santos Picanço LC, Ozela PF, de Fátima de Brito Brito M et al. Alzheimer's disease: A review from the pathophysiology to diagnosis, new perspectives for pharmacological treatment. *Curr Med Chem.* 2016 Dec 12.
14. Massoud F, Gauthier S. Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol.* 2010 Mar;8(1):69-80.
15. Itzhaki RF, Lin WR, Shang D, et al. Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *Lancet.* 1997 Jan 25;349(9047):241-4.

16. Itzhaki RF. Corroboration of a Major Role for Herpes Simplex Virus Type 1 in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2018 Oct 19;10:324.
17. Saji N, Niida S, Murotani K, et al. Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. *Sci Rep.* 2019 Jan 30;9(1):1008.
18. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv.* 2019 Jan 23;5(1):eaau3333.
19. Norton MC, Smith KR, Østbye T, et al. Greater risk of dementia when spouse has dementia? The Cache County study. *J Am Geriatr Soc.* 2010 May;58(5):895-900.
20. Lollis SS, Valdes PA, Li Z, et al. Cause-specific mortality among neurosurgeons. *J Neurosurg.* 2010 Sep;113(3):474-8.
21. Lucey BP, McCullough A, Landsness EC, et al. Reduced non-rapid eye movement sleep is associated with tau pathology in early Alzheimer's disease. *Sci Transl Med.* 2019 Jan 9;11(474). pii: eaau6550.
22. The BMJ Best Practice. Alzheimer Disease. 2018. Электронный ресурс [Режим доступа]: <https://bestpractice.bmj.com/info/>
23. О.С. Левин. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. – 9-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2018. – 192 с. : ил.
24. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, et al. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015 Sep;175(9):1450-8.
25. Tariq SH, Tamosa N, Chibnall JT, et al. Comparison of the Saint Louis University mental status examination and the mini-mental state examination for detecting dementia and mild neurocognitive disorder—a pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006 Nov;14(11):900-10.
26. Albert MS, DeKosky ST, 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):270-9.
27. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia 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):263-9.
28. Frota NAF, Nitrini R, Damasceno BP, et al. Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol.* 2011 Jul-Sep;5(3):146-152.
29. Емелов А.Ю. Новые критерии диагностики болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011;3(4):5-8.
30. Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова. Неврология: национальное руководство. – 2-е изд., перераб. И доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – Т. 1. – 880 с. – (Серия «Национальные руководства»).
31. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018 Apr;14(4):535-562.
32. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res.* 2018 Jul 31;7. pii: F1000 Faculty Rev-1161.
33. Blennow K. A Review of Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease: Moving from CSF to Blood. *Neurol Ther.* 2017 Jul;6(Suppl 1):15-24.
34. Olsson B, Portelius E, Cullen NC, et al. Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein Levels With Cognition in Patients With Dementia, Motor Neuron Disease, and Movement Disorders. *JAMA Neurol.* 2018 Dec 3:29.
35. Olsson B, Lautner R, Andreasson, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016 Jun;15(7):673-684.
36. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med.* 2018 Dec;284(6):643-663.
37. Moonis M, Swearer JM, Dayaw MP, et al. Familial Alzheimer disease: decreases in CSF Abeta42 levels precede cognitive decline. *Neurology.* 2005 Jul 26;65(2):323-5.
38. Gustafson DR, Skoog I, Rosengren L, et al. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 1-42 concentration may predict cognitive decline in older women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 May;78(5):461-4.
39. Ritchie C, Smaligic N, Noel-Storr AH, et al. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD010803.
40. Fedorov NB, Pasinelli P, Oestreich AB, et al. Antibodies to postsynaptic PKC substrate neurogranin prevent long-term potentiation in hippocampal CA1 neurons. *Eur J Neurosci.* 1995 Apr 1;7(4):819-22.
41. Blennow K, Zetterberg H. Understanding biomarkers of neurodegeneration: Ultrasensitive detection techniques pave the way for mechanistic understanding. *Nat Med.* 2015 Mar;21(3):217-9.
42. Janelidze S, Stomrud E, Palmqvist S, et al. Plasma  $\beta$ -amyloid in Alzheimer's disease and vascular disease. *Sci Rep.* 2016 May 31;6:26801.
43. Pietrzak K, Czarnecka K, Mikiciuk-Olasik E, et al. New Perspectives of Alzheimer Disease Diagnosis - the Most Popular and Future Methods. *Med Chem.* 2018;14(1):34-43
44. Mattsson N, Zetterberg H, Janelidze S, et al. Plasma tau in Alzheimer disease. *Neurology.* 2016 Oct 25;87(17):1827-1835.
45. Rohrer JD, Woollacott IO, Dick KM, et al. Serum neurofilament light chain protein is a measure of disease intensity in frontotemporal dementia. *Neurology.* 2016 Sep 27;87(13):1329-36.
46. Rojas JC, Karydas A, Bang J, et al. Plasma neurofilament light chain predicts progression in progressive supranuclear palsy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016 Feb 1;3(3):216-25.



47. Berkowitz CL, Mosconi L, Rahman A, et al. Clinical Application of APOE in Alzheimer's Prevention: A Precision Medicine Approach. *J Prev Alzheimers Dis.* 2018;5(4):245-252.
48. Solomon A, Turunen H, Ngandu T, et al. Effect of the Apolipoprotein E Genotype on Cognitive Change During a Multidomain Lifestyle Intervention: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018 Apr 1;75(4):462-470.
49. Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, et al. Brain imaging in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Apr;2(4):a006213.
50. Cuttler JM, Moore ER, Hosfeld VD, et al. Treatment of Alzheimer Disease With CT Scans: A Case Report. *Dose Response.* 2016 Apr 1;14(2):1559325816640073.
51. Hostetler ED, Walji AM, Zeng Z, et al. Preclinical Characterization of 18F-MK-6240, a Promising PET Tracer for In Vivo Quantification of Human Neurofibrillary Tangles. *J Nucl Med.* 2016 Oct;57(10):1599-1606.
52. Scahill 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.
53. Ho AJ, Hua X, Lee S, et al. Comparing 3 T and 1.5 T MRI for tracking Alzheimer's disease progression with tensor-based morphometry. *Hum Brain Mapp.* 2010 Apr;31(4):499-514.
54. Kruggel F, Turner J, Muftuler LT; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Impact of scanner hardware and imaging protocol on image quality and compartment volume precision in the ADNI cohort. *Neuroimage.* 2010 Feb 1;49(3):2123-33.
55. Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, et al. 2014 Update of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement.* 2015 Jun;11(6):e1-120.
56. Trzepacz PT, Yu P, Sun J, Schuh K, et al. Comparison of neuroimaging modalities for the prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging.* 2014 Jan;35(1):143-51.
57. Brain SPECT in neurology and psychiatry. *J Nucl Med.* 2001 Apr;42(4):611-23.
58. Fuchigami T, Ogawa A, Yamashita Y, et al. Development of alkoxy styrylchromone derivatives for imaging of cerebral amyloid- $\beta$  plaques with SPECT. *Bioorg Med Chem Lett.* 2015 Aug 15;25(16):3363-7.
59. Wang X, Cui M, Jia J, et al. (99m)Tc-labeled-2-arylbenzoxazole derivatives as potential A $\beta$  imaging probes for single-photon emission computed tomography. *Eur J Med Chem.* 2015 Jan 7;89:331-9.
60. Zhang X, Hou Y, Peng C, et al. Oligoethyleneoxy-Modified 99mTc-Labeled  $\beta$ -Amyloid Imaging Probes with Improved Brain Pharmacokinetics for Single-Photon Emission Computed Tomography. *J Med Chem.* 2018 Feb 8;61(3):1330-1339.
61. Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, et al. In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand 18F-AV-45 (florbetapir [corrected] F 18). *J Nucl Med.* 2010 Jun;51(6):913-20.
62. Rinne JO, Wong DF, Wolk DA, et al. [(18)F]Flutemetamol PET imaging and cortical biopsy histopathology for fibrillar amyloid  $\beta$  detection in living subjects with normal pressure hydrocephalus: pooled analysis of four studies. *Acta Neuropathol.* 2012 Dec;124(6):833-45.
63. Rowe CC, Ackerman U, Browne W, et al. Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with 18F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol.* 2008 Feb;7(2):129-35.
64. Marcus C, Mena E, Subramaniam RM. Brain PET in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Clin Nucl Med.* 2014 Oct;39(10):e413-22.
65. Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, et al. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain.* 2008 Mar;131(Pt 3):665-80.
66. Valotassiou V, Malamitsi J, Papatriantafyllou J, et al. SPECT and PET imaging in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med.* 2018 Nov;32(9):583-593.
67. Gordon BA, Blazey TM, Christensen J, et al. Tau PET in autosomal dominant Alzheimer's disease: relationship with cognition, dementia and other biomarkers. *Brain.* 2019 Feb 11.
68. Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, et al. Tau imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurol.* 2015 Jan;14(1):114-24.
69. Aschenbrenner AJ, Gordon BA, Bertinger TLS, et al. Influence of tau PET, amyloid PET, and hippocampal volume on cognition in Alzheimer disease. *Neurology.* 2018 Aug 28;91(9):e859-e866.
70. Brier MR, Gordon B, Friedrichsen K, et al. Tau and A $\beta$  imaging. CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med.* 2016 May 11;8(338):338ra66.
71. Nasrallah IM, Chen YJ, Hsieh MK, et al. 18F-Flortaucipir PET/MRI Correlations in Nonamnesic and Amnesic Variants of Alzheimer Disease. *J Nucl Med.* 2018 Feb;59(2):299-306.
72. Okamura N, Harada R, Furukawa K, et al. Advances in the development of tau PET radiotracers and their clinical applications. *Ageing Res Rev.* 2016 Sep;30:107-13.
73. Okamura N, Harada R, Furumoto S, et al. Tau PET imaging in Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014 Nov;14(11):500.
74. Mosconi L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. *FDG-PET studies in MCI and AD.* *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005 Apr;32(4):486-510.
75. Rice L, Bisdas S. The diagnostic value of FDG and amyloid PET in Alzheimer's disease-A systematic review. *Eur J Radiol.* 2017 Sep;94:16-24.
76. Valkanova V, Ebmeier KP. Neuroimaging in dementia. *Maturitas.* 2014 Oct;79(2):202-8.
77. Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, et al. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2011;26(4):627-45.
78. Staffaroni AM, Elahi FM, McDermott D, et al. Neuroimaging in Dementia. *Semin Neurol.* 2017 Oct;37(5):510-537.