

## ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012  
УДК 616.894-053.9-036.4

## ДОКЛИНИЧЕСКАЯ СТАДИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА. Обзор иностранной литературы

А. Г. Власенко, Д. К. Моррис, М. А. Минтон, С. Н. Иллариошкин

Отделение радиологии медицинского факультета Вашингтонского университета, Сент Луис, США, \*Исследовательский центр по изучению болезни Альцгеймера при отделении неврологии медицинского факультета Вашингтонского университета, Сент Луис, США, Радиофармацевтическая компания "Avid Radiopharmaceuticals", Филадельфия, США, Научный центр неврологии РАМН, Москва

*Болезнь Альцгеймера (БА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых нейродегенеративных заболеваний пожилого возраста. Ведущей патоморфологической характеристикой БА является накопление в головном мозге патологического белка  $\beta$ -амилоида ( $A\beta$ ). Наиболее перспективным терапевтическим окном для мероприятий, направленных на снижение уровня  $A\beta$  и прерывание соответствующего "молекулярного каскада", является ранняя доклиническая стадия заболевания, когда уже имеющиеся в паренхиме мозга агрегаты  $A\beta$  еще не приводят к необратимым морфобиохимическим нейрональным нарушениям и развитию клинической симптоматики БА. В настоящее время наиболее информативным прижизненным биомаркером БА признается выявление бляшек  $A\beta$  в головном мозге методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием специфических радиофармпрепаратов. В обзоре детально рассматриваются вопросы стадийности БА, динамика церебральных амилоидных изменений при нормальном старении у пациентов с БА, а также роль и перспективы ПЭТ-исследования в ранней диагностике нейродегенеративного процесса альцгеймеровского типа.*

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, доклиническая стадия,  $\beta$ -амилоид, позитронно-эмиссионная томография

*Alzheimer's disease (AD) is one of the most widespread and severe neurodegenerative diseases of advanced age. The main pathological feature of AD is cerebral accumulation of pathologic protein beta-amyloid ( $A\beta$ ). The most promising therapeutic period for impact and decreasing of  $A\beta$  protein and abruption of the molecular cascade is the preclinical stage of disease while presented in the brain  $A\beta$  aggregates do not promote permanent morphologic and biochemical neuronal damage and occurrence of AD clinical symptoms. At present the most informative biomarker of AD in vivo is thought  $A\beta$  plaques detection in the brain with use of positron emission tomography (PET) with special radiomarkers. AD stages, the course of cerebral amyloid changes in normal ageing and in AD patients and the role and horizons of PET in the early diagnosis of Alzheimer-type neurodegenerative process are presented.*

**Key words:** Alzheimer's disease, preclinical stage, beta-amyloid, positron emission tomography

Нейродегенеративные заболевания, сопровождающиеся нарушением когнитивных функций и приводящие к прогрессирующей инвалидизации и высокой смертности среди значительной части населения пожилого возраста, являются одной из основных проблем современной неврологии и геронтологии. Рост средней продолжительности жизни и недостаточная эффективность современных терапевтических мероприятий могут, согласно статистическим

прогнозам, в ближайшем будущем привести к многократному увеличению числа лиц с болезнью Альцгеймера (БА) и другими нейродегенеративными заболеваниями [93].

Основной патоморфологической характеристикой БА считается накопление в головном мозге патологического белка  $\beta$ -амилоида ( $A\beta$ ) в виде бляшек, а также нейрофибриллярных включений, состоящих из фосфорилированного тау-белка — структурного компонента транспортного нейрофибриллярного аппарата нейронов [44, 79]. У больных с выраженной деменцией альцгеймеровского типа (ДАТ) новые антиамилоидные стратегии, такие как молекулярная вакцинация, пока не приводят к существенному клиническому улучшению даже в тех случаях, когда уровень  $A\beta$  достоверно снижается [27]. Весьма вероятно, что безуспешность предложенных анти- $A\beta$ -средств при БА обусловлена тем, что лечение начинают уже на далеко зашедшей стадии патологического процесса, т. е. на стадии ДАТ. Известно, что ко времени появления первых клинических симптомов нейродегенерации может отмечаться гибель 30—60% нейронов гиппокампа и височных отделов коры головного мозга [57]. Поэтому оптимальным

\* Department of Radiology  
Washington University School of Medicine  
4525 Scott Ave, East Building  
Campus Box 8225  
St. Lois, MO 63110, USA  
Сведения об авторах:

Власенко Андрей Геннадьевич — канд. мед. наук, доц. каф. радиологии мед. факультета Вашингтонского университета, e-mail: andrei@nrg.wustl.edu; Моррис Д. К. — дир. Исследовательского центра по изучению болезни Альцгеймера при отделении неврологии медицинского факультета Вашингтонского университета; Минтон М. А. — мед. дир. радиофармацевтической компании "Avid Radiopharmaceuticals"; Иллариошкин Сергей Николаевич — д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе и рук. отд. исследований мозга Научного центра неврологии РАМН

терапевтическим окном является ранняя, доклиническая стадия заболевания, когда в головном мозге отмечается повышенное накопление Аβ, но еще не развились необратимые биохимические и патоморфологические нарушения и не появились признаки когнитивных и других неврологических расстройств.

Концепция доклинической стадии БА была изначально выдвинута на основании патолого-анатомических данных [5, 31, 46, 87]. Так, наличие бляшек Аβ в коре головного мозга было выявлено у 31% пожилых людей, у которых на момент смерти не отмечалось сколь-либо значимых когнитивных нарушений [54]. Дальнейшие исследования подтвердили факт патологического повышения уровня Аβ задолго до появления клинической симптоматики, причем высокий уровень Аβ мог способствовать и ускоренному развитию таупатии [20, 45, 56]. Именно появление значительного количества бляшек Аβ в головном мозге свидетельствует о переходе от возрастной нормы к клинической стадии БА. В то же время нейрофибриллярные включения на ранних этапах заболевания встречаются редко и ограничиваются главным образом отделами средней височной доли [46].

К настоящему времени получено много данных, свидетельствующих о достаточно агрессивном течении доклинической стадии БА. Так, эта стадия может сопровождаться развитием визуализируемой атрофии гиппокампа и некоторых других областей мозга [4, 12, 50, 84], отчетливыми нарушениями функциональных взаимосвязей различных систем и уровнем ЦНС [26, 72, 81], умеренно выраженными расстройствами ассоциативной и эпизодической памяти [10, 51, 61], а также в целом более выраженным снижением когнитивных функций по сравнению с лицами того же возраста, не имеющими повышенного накопления Аβ в веществе мозга [84]. Показано, что высокий уровень Аβ свидетельствует о достоверно большей вероятности появления клинической симптоматики БА в течение последующих 3—4 лет [47, 89].

Длительное прогрессирующее накопление Аβ, являющееся первым звеном так называемого амилоидного каскада, характеризуется сложными нарушениями мозгового метаболизма и целым рядом нейрохимических расстройств [22, 23, 25, 70]. Аккумуляция Аβ вызывает ряд последовательных изменений патологического характера, включающих:

- формирование нейрофибриллярных включений,
- индукцию реакций окислительного стресса,
- непосредственное токсическое воздействие на нейроны,
- провоспалительные и гиперглиотические реакции в паренхиме мозга,
- синаптические расстройства (структурно-функциональная асинапсия).

В процессы гибели клеток с появлением клинической симптоматики могут вносить свой вклад и многие другие факторы [28, 29, 32], например носительство ε4-аллеля гена апополипротеина Е, способствующего более раннему развитию ДАТ за счет нарушения мембранного липидного транспорта [11, 48]. В то же время сходная патоморфологическая кар-

тина при аутосомно-доминантных (ранних) и спорадических (поздних) формах БА указывает на возможное наличие общего провоцирующего фактора либо общих патохимических звеньев патогенеза болезни. К установленным молекулярно-генетическим факторам риска семейных и части спорадических случаев БА относятся мутации в гене белка — предшественника Аβ [24, 55, 86], а также в генах трансмембранных белков пресенилина-1 [35, 40] и пресенилина-2 [73], причем указанные пресенилиновые формы БА обычно характеризуются ранним дебютом и наиболее злокачественным течением.

В последние годы особое внимание уделяется поиску биомаркеров БА — совокупности лабораторно-инструментальных показателей, отражающих течение нейродегенеративного процесса (от наиболее ранних до развернутых стадий) и позволяющих прижизненно объективизировать его отдельные молекулярно-метаболические, нейрофизиологические, нейровизуализационные и иные характеристики. Исследование биомаркеров — это не только ключ к доклинической диагностике БА, но и возможность объективного мониторинга заболевания, в том числе на фоне проводимой терапии. К настоящему времени наиболее подробно изучены и охарактеризованы патоморфологические и патохимические биомаркеры БА, такие как уровень Аβ<sub>42</sub> в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и интенсивность накопления бляшек Аβ в головном мозге по данным позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с радиофармпрепаратом N-methyl-<sup>11</sup>C]2-(4-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole (Pittsburgh Compound B, или <sup>11</sup>C]PIB) [16, 28, 74, 82]. Кроме того, ПЭТ-снижение уровня обмена глюкозы в височных и теменных отделах коры головного мозга указывает на наличие синаптических расстройств соответствующей локализации, а атрофия медиальных височных долей, паралимбических отделов и височно-теменных отделов коры (по данным МРТ) отражает прогрессирующее нарастание дегенеративно-атрофических изменений у пациентов с развивающейся ДАТ [82].

Еще одним привлекательным биомаркером БА, свидетельствующим о поражении нейронов определенного типа, является повышенный уровень тау-белка в ЦСЖ [3, 18, 33, 75, 76, 85]. Но эти изменения не вполне специфичны и могут также встречаться при лобно-височной деменции, болезни Крейтцфельда—Якоба, инсульте [33]. На доклинической стадии БА уровень тау-белка в ЦСЖ коррелирует с уровнем накопления Аβ в головном мозге [19], причем высокий уровень тау-белка сопровождается более выраженными когнитивными расстройствами [71]. Уровень фосфорилированного тау (p-tau) является не менее информативным показателем, чем общий уровень тау-белка. Различные эпитопы фосфорилированного тау-белка могут использоваться для дифференцирования БА и возрастной нормы [21]. Эпитоп p-tau<sub>231</sub> позволяет дифференцировать БА и лобно-височную деменцию [7], а p-tau<sub>181</sub> — БА и болезнь диффузных телец Леви [21].

Анализ соотношения tau/Aβ42 и p-tau/Aβ42 в ЦСЖ у пожилых людей с сохранными когнитивными функциями позволяет прогнозировать появление клинической симптоматики БА. Так, в одном исследовании в течение 3—4 лет наблюдения у лиц с повышенным уровнем tau/Aβ42 клиническая симптоматика БА развилась в 70% случаев [18], в то время как в другой работе повышенный уровень tau/Aβ42 отмечался у всех без исключения лиц, у которых впоследствии развились умеренные когнитивные расстройства [41].

В настоящее время предложено выделять несколько последовательных этапов доклинической стадии БА [82].

- Первая стадия характеризуется лишь наличием патологически повышенного уровня Aβ в головном мозге (по данным ПЭТ), а также низким уровнем Aβ42 в ЦСЖ — стадия бессимптомного церебрального амилоидоза.
- Вторая стадия, помимо амилоидоза, характеризуется наличием признаков синаптических расстройств и/или ранних проявлений нейродегенерации, о которых судят по уровню тау-белка или p-tau в ЦСЖ, снижению уровня обмена глюкозы и атрофии коры соответствующих отделов головного мозга.
- Третья стадия, помимо вышеуказанных признаков, характеризуется появлением начальных, минимально выраженных когнитивных расстройств.

ПЭТ является ведущим прижизненным методом визуальной и количественной оценки уровня накопления Aβ. По современным данным, у значительной части (10—30%) лиц пожилого возраста, не имеющих никаких объективных признаков когнитивных расстройств, отмечается повышенный уровень Aβ [6, 17, 43, 47, 48, 64, 72]. Преимущественная локализация очагов повышенного накопления Aβ на доклинической стадии БА в целом совпадает с таковой при развернутой клинической картине ДАТ. Избыточное накопление Aβ на доклинической стадии БА бывает максимально выражено в предклинье и в меньшей степени в префронтальных областях коры головного мозга [1, 3, 90]. Затем в процесс вовлекаются прямая извилина, орбитофронтальная кора и латеральные отделы височной доли, в то время как зрительная и соматосенсорная кора накапливают Aβ значительно меньше [1, 38, 43, 51, 65]. В количественном отношении доклиническая стадия БА характеризуется аналогичным или более низким уровнем накопления Aβ по сравнению с клинически манифестной формой ДАТ [51, 89, 90].

Предклинье принадлежит к области ассоциативной коры головного мозга, ответственной за процессы пространственно-ориентированного поведения [69], а также эпизодической памяти [8]. Кроме того, предклинье входит в состав особой группы областей головного мозга с базовой метаболической активностью в состоянии покоя — так называемой сети по умолчанию (default mode network). Примечательно, что большинство регионов этой сети, в особенности предклинье, характеризуются наиболее высоким

уровнем аэробного гликолиза по сравнению с другими областями головного мозга и именно уровень гликолиза коррелирует с уровнем накопления Aβ как на клинически манифестной, так и на доклинической стадии БА [88, 91].

При БА с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с радиофармпрепаратами <sup>99m</sup>Tc-hexamethylpropylenemine (<sup>99m</sup>Tc-НМРАО) и <sup>99m</sup>Tc-ethylcysteinate dimer (<sup>99m</sup>Tc-ECD) было продемонстрировано существенное снижение гемодинамики в области предклинья [6, 30, 39, 66]. При этом гипоперфузия отмечалась у 59% больных с поздним началом БА и у 95% больных с ранним началом БА [36]. По данным ПЭТ с изотопом [<sup>18</sup>F]FDG, снижение метаболизма глюкозы в области предклинья может развиваться раньше, чем в других отделах коры головного мозга [9, 42, 67]. Причем такое снижение метаболизма может отмечаться не только при ДАТ, но и на доклинической стадии БА у носителей ε4-аллеля гена аполипопротеина E [59, 77]. У больных с ранним началом БА высокая корреляция между уровнем накопления Aβ по данным ПЭТ-[<sup>11</sup>C]PIВ и снижением метаболизма глюкозы по данным ПЭТ-[<sup>18</sup>F]FDG была также отмечена в предклинье и задних отделах поясной извилины [14]. Таким образом, предклинье является областью коры головного мозга, в которой в первую очередь (т. е. задолго до появления клинических признаков ДАТ) начинается накопление Aβ. Уровень накопления Aβ в предклинье остается максимальным по сравнению с другими регионами не только на доклинической, но и на клинической стадии БА.

Следует отметить, что ПЭТ-исследования с радиофармпрепаратом [<sup>11</sup>C]PIВ способствовали подтверждению гипотезы когнитивного резерва, согласно которой лица с высоким преморбидным уровнем когнитивных функций способны переносить большую нагрузку Aβ без развития признаков деменции за счет использования компенсаторных нейропластических механизмов [49, 83]. При этом для манифестации отчетливых когнитивных расстройств у лиц с более высоким уровнем образования требуется накопление большего количества Aβ в паренхиме мозга [2, 37, 63]. Более того, при повышенном накоплении Aβ, по данным ПЭТ-[<sup>11</sup>C]PIВ, сохранность когнитивных функций непосредственно коррелирует с уровнем образования [62]. Интересно отметить, что у носителей ε4-аллеля гена аполипопротеина E по сравнению с носителями на разных стадиях альцгеймеровского нейродегенеративного процесса отмечается достоверно более высокий уровень накопления Aβ в головном мозге [13, 48, 52, 53, 58, 60, 65, 78].

При оценке динамики накопления Aβ на доклинической стадии БА прогрессирование патоморфологических нарушений (увеличение уровня Aβ при повторном ПЭТ-исследовании с радиофармпрепаратом [<sup>11</sup>C]PIВ) было отмечено нами в 81% случаев [92]. Согласно нашим собственным данным, частота перехода из нормы в доклиническую стадию БА — т. е. выявление патологически высокого уровня Aβ

при повторном [<sup>11</sup>C]PIB-исследовании у тех, кто продемонстрировал низкий уровень Aβ при первом [<sup>11</sup>C]PIB-исследовании, составила 3% в год [92]. Наличие одного или двух аллелей ε4 отмечалось у 7 из 10 человек, перешедших из возрастной нормы (низкий уровень Aβ) в доклиническую стадию БА. При этом у носителей аллеля ε4 частота перехода в доклиническую стадию БА составила 7% в год, что более чем в 2 раза превысило этот показатель в общей группе обследованных. Кроме того, темпы накопления Aβ в предклиниче были значительно выше у носителей аллеля ε4 по сравнению с носителями данного генетического фактора риска БА [92].

Эти результаты в целом совпадают с данными, полученными в других исследованиях. Так, J. Sojka и соавт. [80] продемонстрировали прогрессирующее накопление Aβ при повторных [<sup>11</sup>C]PIB-исследованиях. У 3 из 4 обследованных, которым провели 3 ПЭТ-исследования с [<sup>11</sup>C]PIB, накопление Aβ имело линейный характер. В другом исследовании в группе лиц, находящихся на доклинической стадии БА, не отмечено существенной динамики амилоидогенеза спустя 20 мес, но уже через 38 мес уровень Aβ был значительно повышен в орбито-фронтальной области и дорсолатеральных отделах префронтальной коры, а также в целом в коре головного мозга [90]. При этом у значительной части обследованных увеличение уровня Aβ сопровождалось появлением когнитивных расстройств. Примечательно, что при повторных ПЭТ-исследованиях с [<sup>11</sup>C]PIB при легких когнитивных расстройствах и ДАТ, как правило, не отмечается существенных изменений в уровне Aβ в течение 1—3 лет [15, 34, 68]. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что при БА накопление Aβ может отмечаться преимущественно на самых ранних этапах, а затем этот процесс замедляется или останавливается; именно доклиническая стадия БА в большинстве случаев характеризуется неуклонно поступательным ростом уровня Aβ. Следует, однако, отметить необходимость увеличения числа исследований с динамической оценкой накопления Aβ, поскольку вышеописанные наблюдения весьма немногочисленны, а получаемые данные, как правило, ограничиваются лишь двумя или в редких случаях тремя повторными измерениями уровня Aβ, что недостаточно для определения точной траектории накопления Aβ по мере развития доклинической стадии БА.

Для того чтобы получить более достоверные знания о механизмах и путях развития БА и создать основы системы превентивного лечения данного заболевания, необходим комплекс мероприятий, включающий многократную повторную оценку уровня накопления Aβ в головном мозге в сопоставлении с другими валированными биомаркерами БА. Как представлено выше, в настоящий момент ведущая роль принадлежит количественной оценке среднего мозгового уровня Aβ и определению его порогового значения с помощью ПЭТ на основе использования [<sup>11</sup>C]PIB и других "амилоидных" радиофармпрепаратов. Более широкому внедрению этих технологий в

практику может способствовать появление комбинированных приборов МРТ/ПЭТ (так называемых комбайнов), представляющих собой новое поколение компактной нейровизуализационной техники с улучшенными характеристиками и адаптированными условиями эксплуатации. По-видимому, ближайшие годы станут началом осуществления реальных стратегий популяционного скрининга лиц, predisposed к развитию БА и нуждающихся в проведении превентивной нейропротекторной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aizenstein H. J., Nebes R. D., Saxton J. A. et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch. Neurol.* 2008; 65: 1509—1517.
2. 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.
3. Blennow K., Vanmechelen E., Hampel H. CSF total tau, Aβ42 and phosphorylated tau protein as biomarkers for Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 2001; 24: 87—97.
4. Bourgeat P., Chetelat G., Villemagne V. L. et al. Beta-amyloid burden in the temporal neocortex is related to hippocampal atrophy in elderly subjects without dementia. *Neurology* 2010; 74: 121—127.
5. Braak H., Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1991; 82: 239—259.
6. Bradley K. M., O'Sullivan V. T., Soper N. D. et al. Cerebral perfusion SPET correlated with Braak pathological stage in Alzheimer's disease. *Brain* 2002; 125: 1772—1781.
7. Buerger K., Zinowski R., Teipel S. J. et al. Differential diagnosis of Alzheimer disease with cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 1267—1272.
8. Cavanna A. E., Trimble M. R. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioral correlates. *Brain* 2006; 129: 564—583.
9. Chetelat G., Villain N., Desgranges B. et al. Posterior cingulate hypometabolism in early Alzheimer's disease: what is the contribution of local atrophy versus disconnection? *Brain* 2009; 132: e133.
10. Chetelat G., Villemagne V. L., Pike K. E. et al. Independent contribution of temporal beta-amyloid deposition to memory decline in the pre-dementia phase of Alzheimer's disease. *Brain* 2011; 134: 798—807.
11. Corder E. H., Saunders A. M., Strittmatter W. J. et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921—923.
12. Dickerson B. C. New frontiers in computational analysis of human hippocampal anatomy. *Hippocampus* 2009; 19: 507—509.
13. Drzezga A., Grimmer T., Henriksen G. et al. Effect of APOE genotype on amyloid plaque load and gray matter volume in Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 72: 1487—1494.
14. Edison P., Archer H. A., Hinz R. et al. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease. An [<sup>11</sup>C]PIB and [<sup>18</sup>F]FDG PET study. *Neurology* 2007; 68: 501—508.
15. 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.
16. Ewers M., Sperling R. A., Weiner M. W., Hampel H. Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease dementia. *Trends Neurosci.* 2011; 34: 430.
17. Fagan A. M., Mintun M. A., Mach R. H. et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Aβ42 in humans. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 512—519.

18. 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.
19. Fagan A. M., Mintun M. A., Shah A. R. et al. Cerebrospinal fluid tau and ptau181 increase with cortical amyloid deposition in cognitively normal individuals: implications for future clinical trials of Alzheimer's disease. *EMBO Mol. Med.* 2009; 1: 371—380.
20. Galvin J. E., Powlishta K. K., Wilkins K. et al. Predictors of preclinical Alzheimer disease and dementia: a clinicopathologic study. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 758—765.
21. Hampel H., Buerger K., Zinkowski R. et al. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. *Arch. Gen. Psychiatry* 2004; 61: 95—102.
22. Hardy J., Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 1991; 12: 383—388.
23. Hardy J. A., Higgins G. A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992; 256: 184—185.
24. Hardy J., Duff K., Hardy K. G. et al. Genetic dissection of Alzheimer's disease and related dementias: amyloid and its relationship to tau. *Nature Neurosci.* 1998; 1: 355—358.
25. 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.
26. Hedden T., Van Dijk K. R. A., Becker J. A. et al. Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. *N. Neurosci.* 2009; 29: 12686—12694.
27. Holmes C., Boche D., Wilkinson D. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomized, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008; 372: 216—223.
28. Holtzman D. M., Morris J. C., Goate A. M. Alzheimers' disease: the challenge of the second century. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3: 77sr1.
29. Hooper C., Killick R., Lovestone S. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 2008; 104: 1433—1439.
30. Huang C., Wahlund L. O., Svensson L. et al. Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurol.* 2002; 2: 9.
31. 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.
32. Hyman B. T. Amyloid-dependent and amyloid-independent stages of Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2011; 68: 1062—1064.
33. Itoh N., Arai H., Urakami K. et al. Large-scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 150—156.
34. Jack C. R. Jr, Lowe V. J., Weigand S. D. et al. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* 2009; 132: 1355—1365.
35. Kauwe J. S., Jacquart S., Chakraverty S. et al. Extreme cerebrospinal fluid amyloid beta levels identify family with late-onset Alzheimer's disease presenilin 1 mutation. *Ann. Neurol.* 2007; 61: 446—453.
36. Kemp P. M., Hoffmann S. A., Holmes C. et al. The contribution of statistical parametric mapping in the assessment of precuneal and medial temporal lobe perfusion by 99mTc-HMPAO SPECT in mild Alzheimer's and Lewy body dementia. *Nucl. Med. Commun.* 2005; 26: 1099—1106.
37. 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.
38. 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.
39. Kogure D., Matsuda H., Ohnishi T. et al. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J. Nucl. Med.* 2000; 41: 1155—1162.
40. Levy-Lahad E., Wasco W., Poorkaj P. et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995; 269: 973—977.
41. Li G., Sokal I., Quinn J. F. et al. CSF tau/Abeta42 ratio for increased risk of mild cognitive impairment: a follow-up study. *Neurology* 2007; 69: 631—639.
42. Minoshima S., Giordani B., Berent S. et al. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 1997; 42: 85—94.
43. Mintun M. A., Larossa G. N., Sheline Y. I. et al. [<sup>11</sup>C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 67: 446—452.
44. Mirra S. S., Heyman A., McKeel D. et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 41: 479—486.
45. Morris J. C., Storandt M., McKeel D. W. et al. Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in "normal" aging: Evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46: 707—719.
46. Morris J. C., Price J. L. Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *J. Mol. Neurosci.* 2001; 17: 101—118.
47. Morris J. C., Roe C. M., Grant E. A. et al. Pittsburgh compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 1469—1475.
48. Morris J. C., Roe C. M., Xiong C. et al. APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann. Neurol.* 2010; 67: 122—131.
49. Mortimer J. A., Borenstein A. R., Gosche K. M., Snowdon D. A. 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.
50. Oh H., Mormino E. C., Madison C. et al. beta-Amyloid affects frontal and posterior brain networks in normal aging. *Neuroimage* 2011; 54: 1887—1895.
51. Pike K. E., Savage G., Villemagne V. L. et al. Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130: 2837—2844.
52. Pike K. E., Ellis K. A., Villemagne V. L. et al. Cognition and beta-amyloid in preclinical Alzheimer's disease: Data from the AIBL study. *Neuropsychologia* 2011; 49: 2384—2390.
53. Polvikoski T., Sulkava R., Haltia M. et al. Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of beta-amyloid protein. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1242—1247.
54. Price J. L., Davis P. B., Morris J. C., White D. L. The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 1991; 12: 295—312.
55. Price D. L., Sisodia S. S. Mutant genes in familial Alzheimer's disease and transgenic models. *Annu. Rev. Neurosci.* 1998; 21: 479—505.
56. Price J. L., Morris J. C. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 1999; 45: 358—368.

57. Price J. L., Ko A. I., Wade M. J. et al. Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 1395—1402.
58. Rebeck G. W., Reiter J. S., Strickland D. K., Hyman B. T. Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: allelic variation and receptor interactions. *Neuron* 1993; 11: 575—580.
59. Reiman E. M., Caselli R. J., Yun L. S. et al. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 752—758.
60. Reiman E. M., Chen K., Liu X. et al. Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2009; 106: 6820—6825.
61. Rentz D. M., Amariglio R. E., Becker J. A. et al. Face-name associative memory performance is related to amyloid burden in normal elderly. *Neuropsychologia* 2011; 49: 2776—2783.
62. Roe C. M., Mintun M. A., D'Angelo G. et al. Alzheimer disease and cognitive reserve: variation of education effect with carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B uptake. *Arch. Neurol.* 2008; 65: 1467—1471.
63. Roe C. M., Xiong C., Miller J. P. et al. Interaction of neuritic plaques and education predicts dementia. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2008; 22: 188—193.
64. Roe C. M., Mintun M. A., Ghoshal N. et al. Alzheimer disease identification using amyloid imaging and reserve variables: proof of concept. *Neurology* 2010; 75: 42—48.
65. Rowe C. C., Ellis K. A., Rimajova M. et al. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol. Aging* 2010; 31: 1275—1283.
66. Sakamoto S., Matsuda H., Asada T. et al. Apolipoprotein E genotype and early Alzheimer's disease: a longitudinal SPECT study. *J. Neuroimaging*. 2003; 13: 113—123.
67. Salmon E., Collette F., Degueldre C. et al. Voxel-based analysis of confounding effects of age and dementia severity on cerebral metabolism in Alzheimer's disease. *Hum. Brain Mapp.* 2000; 10: 39—48.
68. Scheinin N. M., Aalto S., Koikkalainen J. et al. Follow-up of [<sup>11</sup>C] PIB uptake and brain volume in patients with Alzheimer disease and controls. *Neurology* 2009; 73: 1186—1192.
69. DeLeon L. D., Goldman-Rakic P. S. Common cortical and subcortical targets of the dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortices in the rhesus monkey: evidence for a distributed neural network subserving spatially guided behavior. *J. Neurosci.* 1988; 8: 4049—4068.
70. Selkoe D. J. Soluble oligomers of the amyloid beta-protein impair synaptic plasticity and behavior. *Behav. Brain Res.* 2008; 192: 106—113.
71. Shaw L. M., Vanderstichele H., Knapik-Czajka M. et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann. Neurol.* 2009; 65: 403—413.
72. Shelton Y. I., Raichle M. E., Snyder A. Z. et al. Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol. Psychiatry* 2010; 67: 584—587.
73. Sherrington R., Rogaev E. I., Liang Y. et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995; 346: 439—440.
74. Shim Y. S., Morris J. C. Biomarkers predicting Alzheimer's disease in cognitively normal aging. *J. Clin. Neurol.* 2011; 7: 70—68.
75. Shoji M., Matsubara E., Kanai M. et al. Combination assay of CSF tau, A beta 1-40 and A beta 1-42(43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.* 1998; 158: 134—140.
76. Sjogren M., Minthon L., Davidsson P. et al. CSF levels of tau, beta-amyloid (1-42) and GAP-43 in frontotemporal dementia, other types of dementia and normal aging. *J. Neural Transm.* 2000; 107: 563—579.
77. Small G. W., Ercoli L. M., Silverman D. H. et al. Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease/ *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000; 97: 6037—6042.
78. Small G. W., Siddarth P., Burggren A. C. et al. Influence of cognitive status, age, and APOE-4 genetic risk on brain FDDNP positron-emission tomography imaging in persons without dementia. *Arch. Gen. Psychiatry* 2009; 66: 81—87.
79. Small S. A., Duff K. Linking Abeta and tau in late-onset Alzheimer's disease: a dual pathway hypothesis. *Neuron* 2008; 60: 534—542.
80. Sojkova J., Zhou Y., An Y. et al. Longitudinal Patterns of {beta}-Amyloid Deposition in Nondemented Older Adults. *Arch. Neurol.* 2011; 68: 644—649.
81. Sperling R. A., LaViolette P. S., O'Keefe K. O. et al. Amyloid deposition in associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron* 2009; 63: 178—188.
82. Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging — Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011; 2: 280—292.
83. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2006; 20: 112—117.
84. Storandt M., Mintun M. A., Head D., Morris J. C. Cognitive decline and brain volume loss as signatures of cerebral amyloid-beta peptide deposition identified with Pittsburgh compound B: cognitive decline associated with Abeta deposition. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 1476—1481.
85. Sunderland T., Linker G., Mirza N. et al. Decreased beta-amyloid 1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *J.A.M.A.* 2003; 289: 2094—2103.
86. Tanzi R. E., Kovacs D. M., Kim T. W. et al. The gene defects responsible for familial Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis.* 1996; 3: 159—168.
87. Tomlinson B. E., Blessed G., Roth M. Observations on the brains of non-demented old people. *J. Neurol. Sci.* 1968; 7: 331—356.
88. Vaishnavi S. N., Vlassenko A. G., Rundle M. M. et al. Regional aerobic glycolysis in the human brain. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2010; 107: 17757—17762.
89. Villemagne V. L., Pike K. E., Darby D. et al. Abeta deposits in older non-demented individuals with cognitive decline are indicative of preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2008; 46: 1688—1697.
90. Villemagne V. L., Pike K. E., Chetelat G. et al. Longitudinal assessment of Abeta and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann. Neurol.* 2011; 69: 181—192.
91. Vlassenko A. G., Vaishnavi S. N., Couture L. et al. Spatial correlation between brain aerobic glycolysis and amyloid-beta (Abeta) deposition. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2010; 107: 17763—17767.
92. Vlassenko A. G., Mintun M. A., Xiong C. et al. Amyloid-beta plaque growth in cognitively normal adults: longitudinal PIB data. *Ann. Neurol.* 2011; DOI: 10.1002/ana.22608.
93. Wimo A., Winblad B., Aguero-Torres H., von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2003; 17: 63—67.