

## ОБЪЕМНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГИППОКАМПОВ ПО ДАННЫМ МР-ВОЛЮМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Яхно Н.Н.<sup>1,2</sup>, Гридин В.Н.<sup>1</sup>, Перепелов В.А.<sup>1,2</sup>, Сеницын В.Е.<sup>1,3,4</sup>,  
Коберская Н.Н.<sup>1,2</sup>, Смирнов Д.С.<sup>1,5</sup>, Солодовников В.И.<sup>1</sup>, Труфанов М.И.<sup>1</sup>

Оценить объемные характеристики гиппокампов у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) в сравнении с показателями здоровых лиц с использованием магнитно-резонансной (МР) морфометрии.

**Материалы и методы.** Обследован 41 пациент с БА в возрасте 70,63 ± 8,38 лет и 6 сопоставимых по возрасту, полу и уровню образования здоровых лиц. Все испытуемые прошли клинико-психологическое обследование. В исследование включены пациенты с оценкой исходного состояния по шкале MMSE (Mini Mental State Examination) в диапазоне от 11 до 24 баллов, среди них 21 пациент с легкой деменцией (MMSE > 20 баллов) и 20 пациентов с умеренной деменцией (MMSE < 20 баллов). Всем пациентам была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга на высокопольном томографе Siemens Skyra 3T с последующим расчетом объемных характеристик гиппокампов с использованием программного обеспечения FMRIB Software Library и разработанных нами скриптов на языке статической обработки данных R.

**Результаты.** Оценка объемных характеристик гиппокампов у пациентов с БА и здоровых лиц, выявила статистически значимое уменьшение объема гиппокампов в группе пациентов с БА. При сравнении объемных характеристик левого и правого гиппокампов, у всех пациентов отмечалось незначительное преобладание объема левого гиппокампа. Не было выявлено статистически значимых различий в объемных характеристиках гиппокампов у лиц с легкой и умеренной деменцией.

**Заключение.** МР-морфометрия является информативным методом диагностики, который вместе с клинико-психологическим исследованием позволяет с высокой вероятностью диагностировать БА.

Ключевые слова: деменция, болезнь Альцгеймера, магнитно-резонансная томография (МРТ), магнитно-резонансная морфометрия (МР-морфометрия), объемные характеристики гиппокампа, магнитно-резонансная волюметрия, постпроцессорная обработка данных МРТ.

Контактный автор: Перепелов В. А.; e-mail: [vsevolod.perepelov@gmail.com](mailto:vsevolod.perepelov@gmail.com),

Для цитирования: Яхно Н.Н., Гридин В.Н., Перепелов В.А., Сеницын В.Е., Коберская Н.Н., Смирнов Д.С., Солодовников В.И., Труфанов М.И. Объемные характеристики гиппокампов по данным МР-волюметрии у пациентов с болезнью Альцгеймера. REJR 2020; 10(1):50-58. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-1-50-58.

Статья получена: 08.02.20

Статья принята: 15.03.20

1 - ФГБУН Центр информационных технологий в проектировании РАН.

г. Одинцово, Россия.

2 - ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

г. Москва, Россия.

3 - Факультет фундаментальной медицины МГУ.

г. Москва, Россия.

4 - ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России.

г. Москва, Россия.

5 - ФГАОУ ВО Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ».

г. Москва, Россия.

## HIPPOCAMPAL VOLUME BASED ON MRI-VOLUMETRIC ANALYSIS IN ALZHEIMER DISEASE PATIENTS

Yakhno N.N.<sup>1,2</sup>, Gridin V.N.<sup>1</sup>, Perepelov V.A.<sup>1,2</sup>, Sinitsyn V.E.<sup>1,3,4</sup>, Koberskaya N.N.<sup>1,2</sup>, Smirnov D.S.<sup>1,5</sup>, Solodovnikov V.I.<sup>1</sup>, Trufanov M.I.<sup>1</sup>

**T**o evaluate the volumetric characteristics of hippocampi in patients with Alzheimer's disease (AD) in comparison with healthy individuals using magnetic resonance morphometry.

**Materials and methods.** 41 patient with AD, mean age  $70.63 \pm 8.38$  years and 6 healthy individuals, comparable by age, sex and educational level were examined. All participants underwent a clinical and psychological examination. The study included patients with MMSE (Mini Mental State Examination) score from 11 to 24 points, among them 21 patients with mild dementia (MMSE > 20 points) and 20 patients with moderate dementia (MMSE < 20 points). All patients underwent magnetic resonance imaging of the brain on a Siemens Skyra 3T scanner followed by calculation of hippocampal volume using the FMRIB Software Library, and created scripts using statistical data processing language R.

**Results.** Estimation of volumetric characteristics of hippocampi in patients with AD and healthy individuals revealed a statistically significant decrease in volume of hippocampi in the group of patients with AD. When comparing volumetric characteristics of left and right hippocampi, all patients showed a slight predominance of left hippocampal volume. There was no statistically significant difference in volumetric characteristics of hippocampi in individuals with mild or moderate dementia.

**Conclusion.** MR - morphometry is an informative diagnostic tool that in combination with clinical and psychological research, makes it possible to diagnose AD with high probability.

Keywords: dementia, Alzheimer's disease, magnetic resonance imaging, magnetic resonance morphometry, magnetic resonance volumetry, hippocampal volumetric characteristics, MRI data post-processing.

Corresponding author: Perepelov V.A., e-mail: vsevolod.perepelov@gmail.com

For citation: Yakhno N.N., Gridin V.N., Perepelov V.A., Sinitsyn V.E., Koberskaya N.N., Smirnov D.S., Solodovnikov V.I., Trufanov M.I. Hippocampal volume based on MRI-volumetric analysis in alzheimer disease patients. REJR 2020; 10(1):50-58. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-1-50-58.

Received: 08.02.20

Accepted: 15.03.20

**Б**лезнь Альцгеймера (БА) – нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующим снижением когнитивных функций и развитием других нейропсихиатрических расстройств. Среди больных с деменцией БА диагностируется примерно в половине случаев [1].

Прогрессирующий нейродегенеративный процесс приводит, в частности, к постепенной потере нейронов головного мозга, с преимущественным вовлечением кортикальной пластинки височной (передне-медиальные, базальные и латеральные отделы) и теменной (медиальные и латеральные отделы) долей, а также поясной извилины [2, 3]. На ранних стадиях течения заболевания у пациентов с БА отмечается вовлечение в патологический процесс энторинальной коры и расположенного в непосредственной

близости от неё гиппокампа [2 - 10]. Малые размеры и недостаточно четкие границы энторинальной коры привели к тому, что наибольшее распространение приобрела оценка объема гиппокампа, как визуальная, так и с применением специального программного обеспечения для постпроцессорной обработки массива МР-данных [4 - 10]. Оба подхода характеризуются высокой диагностической точностью в выявлении редукции объема гиппокампа при БА [11 - 13].

В многочисленных исследованиях головного мозга с применением магнитно-резонансной томографии (МРТ) сообщалось об уменьшении объема гиппокампа у лиц с БА в сравнении с показателями контрольной группы [6 - 9, 12 - 16]. Считается, что атрофия гиппокампов при БА характеризуется постепенным и неуклонным прогрессирующим по мере разви-

1 - Center of Information Technologies in Design, Russian Academy of Sciences.

Odintsovo, Russia.

2 - I. M. Sechenov First Medical State University.

Moscow, Russia.

3 - Faculty of Fundamental Medicine, Moscow State University.

Moscow, Russia.

4 - Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of the Russian Federation.

Moscow, Russia.

5 - National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute).

Moscow, Russia.

6 - National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute).

Moscow, Russia.

7 - National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute).

Moscow, Russia.

тия заболевания [17 - 19].

**Цель исследования.**

Целью настоящего исследования была оценка объемных характеристик гиппокампов у пациентов с БА в сравнении с показателями здоровых лиц, с использованием магнитно-резонансной морфометрии.

Informatics Technology Initiative) [23]. Далее, для преобразованных снимков, применяется утилита BET (Brain Extraction Tool) FSL [24] для удаления с изображений внемозговых структур (оболочки головного мозга, кости черепа, мягкие ткани). В качестве основного инструмента для выделения гиппокампа использовалась ути-

<b>МР-протокол</b>				
	TR (мс) / TE (мс)	FA <sup>0</sup> / TI (мс)	FOV (мм) / Matrix	Pixel (mm <sup>2</sup> ) / Voxel size (mm <sup>3</sup> )
3D MPRAGE (сагиттальная плоскость сканирования)	2300 / 2,41	8 / 921	275x275 / 320x320	0,9 x 0,9 x 0,9 mm <sup>3</sup>
T2 TSE (аксиальная плоскость сканирования)	10000 / 100	150 / -	240x240 / 384x384	0,6x0,6 mm <sup>2</sup>
T2 FLAIR (аксиальная плоскость сканирования)	9000 / 81	150 / 2500	220x220 / 320x320	0,7x0,7 mm <sup>2</sup>
3D TOF	21 / 3,43	18 / -	200x181 / 384x364	№ of slabs = 5
DTI EPI (аксиальная плоскость сканирования)	3700 / 92	b-value 0/1000 s/mm <sup>2</sup> , Diff. Directions 30	220x220 / 128x128	1,7x1,7x4 mm <sup>3</sup>

**Материалы и методы.**

Обследован 41 пациент с БА в возрасте 70,63 ±8,38 лет и 6 человек группы контроля (здоровых людей) в возрасте 64,67±11,23 лет. Всем пациентам и здоровым лицам проводилось нейропсихологическое обследование. В исследование включались пациенты с оценкой исходного состояния когнитивных функций по шкале MMSE (Mini Mental State Examination) в диапазоне от 11 до 24 баллов (норма 30 - 28 баллов). У 21 пациента диагностирована легкая деменция (MMSE > 20 баллов), у 20 пациентов – умеренная деменция (MMSE < 20 баллов). Пациенты соответствовали критериям диагноза БА Национального института неврологических, инфекционных болезней и инсульта, а также Ассоциации болезни Альцгеймера и связанных с ней расстройств [20].

**МР-протокол.**

Всем испытуемым была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга на высокопольном МР-томографе (MAGNETOM Skyra 3.0T, «Siemens AG», Мюнхен, Германия) с использованием 16-канальной катушки для исследования головы и шеи. МР-протокол включал в себя следующие импульсные последовательности:

Для проведения численных расчетов был создан прототип программного средства, состоящий из набора скриптов на языке программирования R с использованием библиотеки fslr [21], содержащий набор последовательных действий по обработке МРТ данных. На первом этапе осуществляется запуск вспомогательного скрипта `spm_dicom_convert` из пакета SPM для преобразования МРТ снимков из формата DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) [22] в формат NIFTI (Neuroimaging

lita FIRST FSL [25]. Данный инструмент сопоставляет априорные атласы головного мозга и входные данные МРТ. На основе МРТ-изображений создается трехмерная модель исследуемой области с использованием серий преобразований, которые сопоставляют масштабы и положения головного мозга во входном изображении и в атласе. Далее строится первичная модель искомой структуры, в частности, гиппокампов. Изначально берется заведомо большая модель и, впоследствии, каждая ее граница подвергается процедуре деформации – удалению, вследствие проверок о несовпадении координат вершины атласным, а также требуемой яркостной интенсивности искомых тканей головного мозга. Контроль правильности обводки границ гиппокампов на этапе отладки разработанного подхода проводился с помощью визуального анализа полученных изображений опытным экспертом – врачом-рентгенологом.

Ниже приведены изображения с выделенным гиппокампом (рис. 1; т.е. результат наложения границ, оставшихся после процедуры деформации на каждом слое МРТ-изображения) и полученное объемное изображение гиппокампов у пациента с БА (рис. 2).

С целью объективной оценки атрофии гиппокампа, проводилась нормализация его объемных характеристик относительно общего объема внутричерепных структур с помощью «пропорционального подхода». Суть данного метода заключается в вычислении соотношений объемов интересующего анатомического образования и общего объема внутричерепных структур. В результате чего получается безразмерная величина в диапазоне от 0 до 1.

**Статистическая обработка данных.**

Результаты обследования заносились в

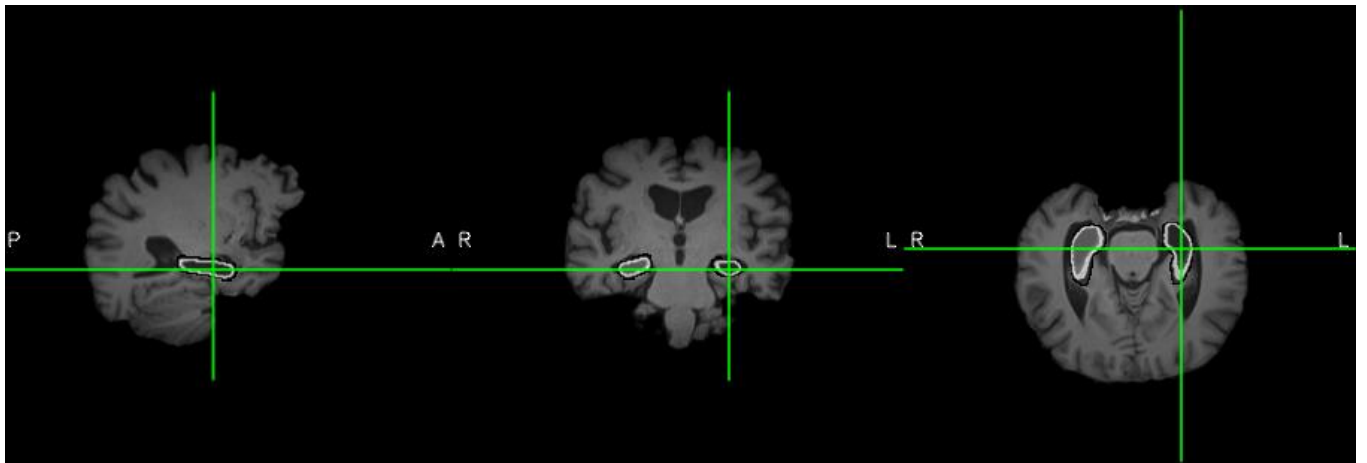


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. Выделение гиппокампа у пациента с БА.

Fig. 1. Hippocampal delineation in a patient with AD.

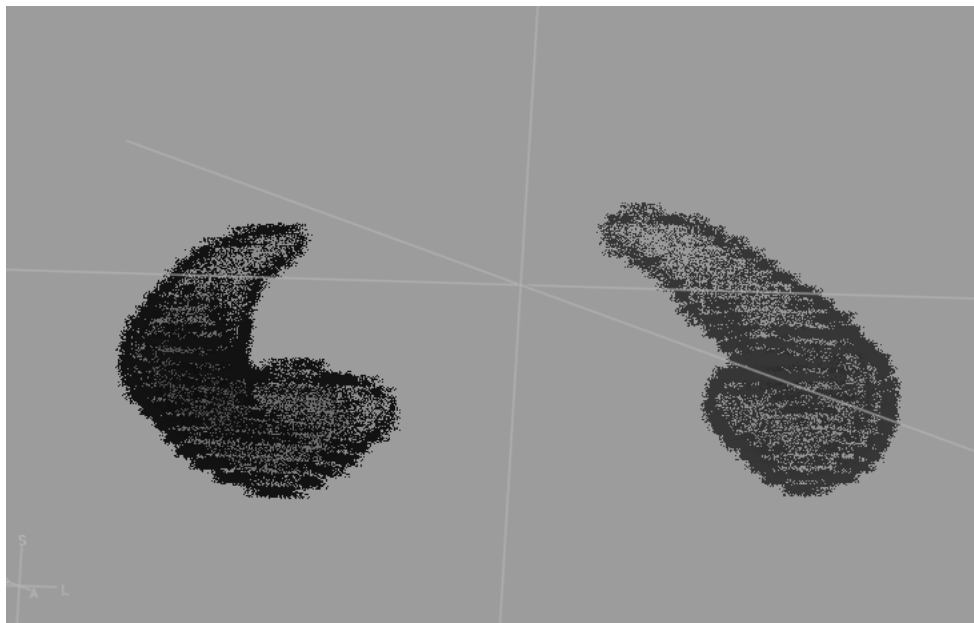


Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 2. Объемное изображение выделенного гиппокампа пациента с БА.

Fig. 2. 3-dimensional image of delineated hippocampus of a patient with AD.

индивидуальную формализованную карту пациента и в дальнейшем подвергались статистической обработке с использованием стандартного пакета SPSS v.17 и R v.3.3.2. Для анализа значимых отличий между двумя выборками использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для анализа связи между различными переменными использовался корреляционный анализ Спирмена.

#### Результаты.

Средние значения и стандартные отклонения объемных характеристик левого и правого гиппокампов, их суммарного объема и отно-

шения к объему внутричерепных структур (вычисленного с применением «пропорционального подхода») у лиц из группы контроля и с БА представлены в таблице № 1.

Из таблицы видно, что у пациентов с БА объем обоих гиппокампов и их суммарный объём были статистически достоверно меньше, чем в контрольной группе. Объем левого гиппокампа незначительно превышал объем правого. Нормализованный объем гиппокампов был больше в группе здоровых лиц.

Средние значения и стандартные отклонения объемных характеристик левого и право-

**Таблица №1. Данные морфометрии головного мозга у лиц из группы контроля и пациентов с БА.**

Группы / Показатели	Здоровые	Пациенты с болезнью Альцгеймера
Левый гиппокамп, мм <sup>3</sup>	2748.27 ± 248.01	1946.73 ± 438.48*
Правый гиппокамп, мм <sup>3</sup>	2531.42 ± 664.52	1933.67 ± 389.29*
Объем гиппокампов, мм <sup>3</sup>	5279.69 ± 886.54	3880.39 ± 672.92*
Нормализованный объем гиппокампов	0.41 ± 0.055	0.31 ± 0.064*

**Примечание:** \* -p<0,05 достоверное различие показателей пациентов с болезнью Альцгеймера.

го гиппокампов, их суммарного и нормализованного объема (вычисленного с помощью пропорционального подхода) в группах лиц с БА с легкой и умеренной деменцией представлены в таблице № 2.

Как видно из таблицы, статистически значимых различий морфометрических показателей между пациентами с легкой и умеренной деменцией не обнаружено.

**Обсуждение.**

При оценке объемных характеристик гиппокампов у пациентов с БА и лиц из контрольной группы было выявлено статистически зна-

чимое уменьшение их объема в группе пациентов с БА, в сравнении с индивидами из группы контроля. Схожие результаты были получены во многих аналогичных исследованиях [8, 9, 17, 18]. При сравнении объемных характеристик гиппокампов отмечалось незначительное преобладание объема левого гиппокампа, наиболее отчетливо выраженное в группе здоровых лиц.

В других исследованиях [17, 31, 32, 33], проведенных на более значительных выборках или с использованием томографов со сверхвысокой напряженностью магнитного поля (7 Тесла), были получены результаты, показавшие

**Таблица №2. Сравнение объемов гиппокампов пациентов с легкой и умеренной деменцией.**

Группы / Показатели	Здоровые Лица	Больные с легкой деменцией	Больные с умеренной деменцией
Левый гиппокамп, мм <sup>3</sup>	2748.27 ± 248.01	1996.51 ± 343.41* (0.00010)	1952.05 ± 534.96* (0.00256)
Правый гиппокамп, мм <sup>3</sup>	2531.42 ± 664.52	1896.70 ± 339.37* (0.01939)	1991.81 ± 439.64 (0.09232)
Объем гиппокампов, мм <sup>3</sup>	5279.69 ± 886.54	3 893.21 ± 593.06* (0.00109)	3 943.86 ± 753.34* (0.00256)
Нормализованный объем гиппокампов	0.41 ± 0.055	0.31 ± 0.046* (0.00078)	0.31 ± 0.070* (0.00438)

**Примечание:** \* – достоверное различие показателей пациентов с болезнью Альцгеймера, с использованием метода Холма для множественных проверок гипотез (в скобках приведены значения p-value).

сходные объемы левого и правого гиппокампов или несколько больший объем правого гиппокампа. При этом разброс средних значений объемов гиппокампов для пациентов с болезнью Альцгеймера составляет 1671–1867 мм<sup>3</sup> для левого гиппокампа, 1631–2123 мм<sup>3</sup> для правого гиппокампа, что близко к результатам нашего исследования.

При исследовании гиппокампов у лиц с деменцией легкой и средней степени выраженности, не отмечено статистически значимых различий их объемных характеристик. Данное обстоятельство может быть обусловлено тем, что энторинальная кора и гиппокампальная формация в большей степени страдают на начальных (недементных) этапах течения БА, в то время как на стадиях деменции в большей степени поражаются ассоциативные области, а впоследствии и вся кортикальная пластинка и субкортикальные отделы больших полушарий головного мозга [2, 4, 8].

Ограничением нашего исследования является относительно небольшой объем выборки наблюдений, составляющих контрольную группу. Однако, сравнение данных, полученных в нашей работе и у других исследователей [17, 31, 32, 33], также показывает близкие значения (левый гиппокамп 2059–2837 мм<sup>3</sup>, правый гиппокамп 2133–2837 мм<sup>3</sup>).

Применение методов Sample Size Design из работ [34, 35] позволяет утверждать, что рассмотренные объемы выборки являются достаточными с уровнями значимости 0.12 для группы пациентов с БА и уровнем значимости 0.1 у группы контроля при фиксированном размере первой выборки.

К отличительным особенностям настоящего исследования следует отнести примененный подход к процессу вычисления объемных характеристик гиппокампа. В отличие от традиционных подходов, использующих инструментальные средства BET FSL, SPM и First FSL, в настоящей работе дополнительно применены процедуры предварительной обработки и сегментации магнитно-резонансных изображений с целью снижения погрешности вычисления объема гиппокампов за счет более точной локализации границ тканей мозга. Каждый из рассматриваемых инструментальных средств обла-

дает высоким качеством выделения и сегментации тканей и структур головного мозга, что подтверждается публикациями в рецензируемых научных журналах [27 - 30]. Комбинация данных подходов дает дополнительный положительный эффект, состоящий в обеспечении более точной локализации гиппокампа. Для этого, независимо друг от друга, посредством процедур FIRST FSL и SPM выполнялась сегментация изображений, результатом которой было построение областей изображения, соответствующих отдельным тканям мозга. Затем разработанным программным модулем производилось сравнение координат границ тканей мозга, сформированных обеими процедурами, что обеспечило исключение из дальнейшей обработки помех на изображении, а также позволило уточнить посредством сглаживания координаты краев сегментов. Это обусловило высокую точность локализации гиппокампа и измерения его объема. Предложенный метод позволяет с высокой точностью оценивать объем интересующих анатомических структур.

Значимость данного исследования подчеркивается тем, что в отечественной литературе крайне мало работ, в которых проведен морфометрический анализ гиппокампов у больных с БА с применением МРТ и автоматических инструментальных средств постпроцессорной обработки изображений. В статье предложена и апробирована методика, способная существенно упростить и ускорить получение численных характеристик, важных для анализа нейродегенеративных процессов при БА.

#### **Заключение.**

МР-морфометрия является информативным методом диагностики, который вместе с клинико-психологическим исследованием позволяет с высокой вероятностью диагностировать БА.

#### **Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### **Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 17-11-01288).**

#### **Список Литературы:**

1. The World Health Organization and the International Alzheimer's Disease Organization. Dementia: public health priority. 2012. Available at: <http://www.who.int/>
2. H. Braak, E. Braak. Morphological criteria for the recognition of Alzheimer's disease and the distribution pattern of cortical changes related to this disorder. *Neurobiology of Aging*. 1994; 15: 355–356.
3. H. Braak, E. Braak. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *E.Acta Neuropathol*. 1991; 82(4): 239-59.
4. R. I. Schill, J. M. Schott, J. M. Stevens, M. N. Rossor, N. C. Fox. 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. 99 (7): 4703–4707.
5. S. L. Risacher, A.J. Saykin, J.D. West, J. Shen, L. Firpi, B. McDonald. Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Curr. Alzheimer Res.* 2009; 6(4):347–361. doi:10.2174/15672050978892927.
6. C. R. Jack, J. Barnes, M. A. Bernstein, B. J. Borowski, J.

- Brewer, S. Clegget et. al. *Magnetic resonance imaging in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2. Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 2015. 11(7): 740-56. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.002.
7. A. Staffaroni, F. Elahi, D. McDermott, K. Marton, E. Karageorgiou, S. Sacco et. al. *Neuroimaging in Dementia*. *Neurol*. 2017.; 37(5): 510–537. doi: 10.1055/s-0037-1608808.
8. A. T. Du, N. Schuff, J.H. Kramer, S. Ganzer, X.P. Zhu, W.J. Jagust. et. al. *Higher atrophy rate of entorhinal cortex than hippocampus in AD*. *Neurology*. 2004. 10; 62(3):422-7
9. M.H. Choi, H.S. Kim, S.Y. Gim, W.R. Kim, K.R. Mun, G.R. Tack et. al. *Differences in cognitive ability and hippocampal volume between Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and healthy control groups, and their correlation*. *Neuroscience Letters*. 2016. 620:115. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.03.044
10. В. А. Перепелов, В. И. Солодовников, В. Е. Сеницын, Е. М. Перепелова, Н. Н. Коберская, В. Н. Гридин, Н. Н. Яхно. *Применение диффузионно-тензорной визуализации для оценки микроструктурной целостности вещества головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера*. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2018. 99(6): 295-304. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2018-99-6-295-304>
11. K. Persson, M.L. Barca, L. Cavallin, A. Baekhus, A.B. Knapskog, G. Selbæk, K. Engedal. *Comparison of automated volumetry of the hippocampus using NeuroQuant® and visual assessment of the medial temporal lobe in Alzheimer's disease*. *Acta Radiol*. 2018. 59(8): 997-1001. doi: 10.1177/0284185117743778.
12. J. Min, W.J. Moon, J.Y. Jeon, J.W. Choi, Y.S. Moon, S.H. Han. *Diagnostic Efficacy of Structural MRI in Patients With Mild-to-Moderate Alzheimer Disease: Automated Volumetric Assessment Versus Visual Assessment*. *AJR Am J. Roentgenol*. 2017. 208(3): 617-623. doi: 10.2214/AJR.16.16894.
13. C. Boutet, M. Chupin, O. Colliot, M. Sarazin, G. Mutlu, A. Drier et. al. *Is radiological evaluation as good as computer-based volumetry to assess hippocampal atrophy in Alzheimer's disease?* *Neuroradiology*. 2012. 54(12): 1321-30. doi: 10.1007/s00234-012-1058-0.
14. G. Chetelat, J.C. Baron. *Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging*. *Neuroimage*. 2003. 18(2): 525-41.
15. В. Ю. Лобзин, В. Н. Киселёв, В. А. Фокин, А. Ю. Емелин, С. В. Воробьёв, И. А. Лупанов, А. В. Соколов, А. Ю. Ефимцев. *Применение магнитно-резонансной морфометрии в диагностике болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений*. *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии*. 2013. 3(43): 48-54.
16. М.В. Артемов, А.А. Станжевский. *Возможности магнитно-резонансной морфометрии в диагностике болезни Альцгеймера*. *Современная наука: Актуальные проблемы теории и практики. Серия Естественные и технические науки*. 2016; 7: 74-78.
17. E. Frankó, O. Joly. *Evaluating Alzheimer's Disease Progression Using Rate of Regional Hippocampal Atrophy*. *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*. 2013. 133(4): 1163-1172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071354>.
18. C. R. Jack, M. M. Shiung, J. L. Gunter, P. C. O'Brien, S. D. Weigand, D. S. Knopman, et al. *Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD*. *Neurology*. 2004. 62(4): 591-600.
19. F. Shi, B. Liu, Y. Zhou, C. Yu, T. Jiang. *Hippocampal Volume and Asymmetry in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Meta-Analyses of MRI Studies*. *HIPPOCAMPUS*. 2009. 19: 1055–1064.
20. G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein, R. Katzman, D. Price, E.M. Stadlan "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease". *Neurology*. 1984. 34 (7): 939–44. doi:10.1212/wnl.34.7.939
21. J. Muschelli, E. Sweeney, M. Lindquist, C. Crainiceanu. *Fslr: Connecting the FSL Software with R*. *The R journal*. 2015. 7(1): 163–175.
22. The DICOM Standard. *Офшц. сашм*: <https://www.dicomstandard.org/current/>.
23. *Neuroimaging Informatics Technology Initiative*. *Офшц. сашм*: <https://www.nitrc.org/docman/view.php/26/204/TheNIfTI1Format2004.pdf>
24. M. Jenkinson, M. Pechaud, S. Smith. *BET2: MR-based estimation of brain, skull and scalp surfaces*. In *Eleventh Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*. *FMRIB Technical report*. 2006.
25. B. Patenaude, S. M. Smith, D. Kennedy, M. A. Jenkinson. *Bayesian Model of Shape and Appearance for Subcortical Brain*. *NeuroImage*. 2011. 56(3): 907-922.
26. J. Barnes, R. I. Scahill, J. M. Schott, C. Frost, M. N. Rossor, N. C. Fox. *Does Alzheimer's disease affect hippocampal asymmetry? Evidence from a cross-sectional and longitudinal volumetric MRI study*. *Dement Geriatr. Cogn. Disord*. 2005. 19(5-6): 338–344.
27. Grimm O, Pohlack S, Cacciaglia R, Winkelmann T, Plichta MM, Demirakca T, Flor H. *Amygdalar and hippocampal volume: A comparison between manual segmentation, Freesurfer and VBM*. *J Neurosci Methods*. 2015 Sep 30;253:254-61. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.05.024. Epub 2015 Jun 6.
28. Perlaki, G., Horvath, R., Nagy, S. A., Bogner, P., Doczi, T., Janszky, J., & Orsi, G. *Comparison of accuracy between FSL's FIRST and Freesurfer for caudate nucleus and putamen segmentation*. *Scientific reports*. 2017; 7(1): 2418. doi:10.1038/s41598-017-02584-5.
29. Kazemi, K., Noorzadeh, N. *Quantitative Comparison of SPM, FSL, and Brainsuite for Brain MR Image Segmentation*. *Journal of biomedical physics & engineering*. 2014; 4(1): 13–26.
30. Palumbo, L. et al. *Evaluation of the intra- and inter-method agreement of brain MRI segmentation software packages: A comparison between SPM12 and FreeSurfer*. *Physica Medica: European Journal of Medical Physics*. 2019; 64: 261-272.
31. N. Schuff, N. Woerner, L. Boreta, T. Kornfield, L. M. Shaw, J. Q. Trojanowski, P. M. Thompson, C. R. Jack, Jr, M. W. Weiner, *the Alzheimer's; Disease Neuroimaging Initiative, MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers*. *Brain*. 2009; 132 (4): 1067–1077, <https://doi.org/10.1093/brain/awp007>
32. Blanken AE, Hurtz S, Zarow C, Biado K, Honarpisheh H, Somme J, Brook J, Tung S, Kraft E, Lo D, Ng DW, Vinters HV, Apostolova LG. *Associations between hippocampal morphometry and neuropathologic markers of Alzheimer's disease using 7 T MRI*. *Neuroimage Clin*. 2017; 21(15): 56-61. doi:

10.1016/j.nicl.2017.04.020. eCollection 2017.

33. Dhikav, Vikas et al. "Correlation between hippocampal volumes and medial temporal lobe atrophy in patients with Alzheimer's disease." *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2017; 20(1): 29-35. doi:10.4103/0972-2327.199903
34. Bonett, D.G. *Sample Size Planning for Behavioral Science Research*. University of California, Santa Cruz. 2016 Retrieved

**References:**

1. The World Health Organization and the International Alzheimer's Disease Organization. *Dementia: public health priority*. 2012. Available at: <http://www.who.int/>

2. H. Braak, E. Braak. Morphological criteria for the recognition of Alzheimer's disease and the distribution pattern of cortical changes related to this disorder. *Neurobiology of Aging*. 1994; 15: 355– 356.

3. H. Braak, E. Braak. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *E.Acta Neuropathol*. 1991; 82(4): 239-59.

4. R. I. Scahill, J. M. Schott, J. M. Stevens, M. N. Rossor, N. C. Fox. 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. 99 (7): 4703–4707.

5. S. L. Risacher, A.J. Saykin, J.D. West, J. Shen, L. Firpi, B. McDonald. Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Curr . Alzheimer Res*. 2009; 6(4):347–361. doi:10.2174/15672050978892927.

6. C. R. Jack, J. Barnes, M. A. Bernstein, B. J. Borowski, J. Brewer, S. Clegget et. al. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 2015. 11(7): 740-56. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.002.

7. A. Staffaroni, F. Elahi, D. McDermott, K.Marton, E. Karageorgiou, S. Sacco et. al. Neuroimaging in Dementia. *Neurol*. 2017.; 37(5): 510–537. doi: 10.1055/s-0037-1608808.

8. A. T. Du, N. Schuff, J.H. Kramer, S. Ganzer, X.P. Zhu, W.J. Jagust. et. Al. Higher atrophy rate of entorhinal cortex than hippocampus in AD. *Neurology*. 2004. 10; 62(3):422-7

9. M.H. Choi, H.S. Kim, S.Y. Gim, W.R. Kim, K.R. Mun, G.R. Tack et. al. Differences in cognitive ability and hippocampal volume between Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and healthy control groups, and their correlation. *Neuroscience Letters*. 2016. 620:115. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.03.044

10. V. A. Perepelov, V. I. Solodovnikov, V. E. Sinitsyn, E. M. Perepelova, N. N. Koberskaya, V. N. Gridin, N. N. Yakhno. The use of diffusion-tensor imaging to assess the microstructural integrity of the substance of the brain in patients with Alzheimer's disease. *Bulletin of radiology and radiology*. 2018. 99 (6): 295-304. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2018-99-6-295-304> (in Russian).

11. K. Persson, M.L. Barca, L. Cavallin, A. Baekhus, A.B. Knapskog, G. Selbæk, K. Engedal. Comparison of automated volumetry of the hippocampus using NeuroQuant® and visual assessment of the medial temporal lobe in Alzheimer's disease. *Acta Radiol*. 2018. 59(8): 997-1001. doi: 10.1177/0284185117743778.

12. J. Min, W.J. Moon, J.Y. Jeon, J.W. Choi, Y.S. Moon, S.H. Han. Diagnostic Efficacy of Structural MRI in Patients With Mild-to-Moderate Alzheimer Disease: Automated Volumetric Assessment Versus Visual Assessment. *AJR Am J. Roentgenol*

from <http://people.ucsc.edu/~dgonett/sample.html>

35. Койчубеков Б.К., Сорокина М.А., Мхитарян К.Э. Определение размера выборки при планировании научного исследования. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014; 4: 71-74.

2017. 208(3): 617-623. doi: 10.2214/AJR.16.16894.

13. C. Boutet, M. Chupin, O. Colliot, M. Sarazin, G. Mutlu, A. Drier et. al. Is radiological evaluation as good as computer-based volumetry to assess hippocampal atrophy in Alzheimer's disease? *Neuroradiology*. 2012. 54(12): 1321-30. doi: 10.1007/s00234-012-1058-0.

14. G. Chetelat, J.C. Baron. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage*. 2003. 18(2): 525-41.

15. V. Yu. Lobzin, V. N. Kiselev, V. A. Fokin, A. Yu. Emelin, S. V. Vorobiev, I. A. Lupanov, A. V. Sokolov, A. Yu. Efimtsev. The use of magnetic resonance morphometry in the diagnosis of Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2013.3 (43): 48-54 (in Russian).

16. M.V. Artyomov, A.A. Stanzhevsky. Possibilities of magnetic resonance morphometry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Modern science: Actual problems of theory and practice. Series Natural and technical sciences*. 2016; 7: 74-78 (in Russian).

17. E. Franko , O. Joly. Evaluating Alzheimer's Disease Progression Using Rate of Regional Hippocampal Atrophy. *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*. 2013. 133(4): 1163-1172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071354>.

18. C. R. Jack, M. M. Shiung, J. L. Gunter, P. C. O'Brien, S. D. Weigand, D. S. Knopman, et al. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*. 2004. 62(4): 591-600.

19. F. Shi, B. Liu, Y. Zhou, C. Yu, T. Jiang. Hippocampal Volume and Asymmetry in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Meta-Analyses of MRI Studies. *HIPPOCAMPUS*. 2009. 19: 1055–1064.

20. G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein, R. Katzman, D. Price, E.M. Stadlan "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease". *Neurology*. 1984. 34 (7): 939–44. doi:10.1212/wnl.34.7.939

21. J. Muschelli, E.Sweeney, M. Lindquist, C. Crainiceanu. Fslr: Connecting the FSL Software with R. *The R journal*. 2015. 7(1): 163–175.

22. The DICOM Standard. Офшц. сайм: <https://www.dicomstandard.org/current/>.

23. Neuroimaging Informatics Technology Initiative. Офшц. сайм: <https://www.nitrc.org/docman/view.php/26/204/TheNIfTIFormat2004.pdf>

24. M. Jenkinson, M. Pechaud, S. Smith. BET2: MR-based estimation of brain, skull and scalp surfaces. In *Eleventh Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. FMRIB Technical report*. 2006.

25. B. Patenaude, S. M. Smith, D. Kennedy, M. A. Jenkinson.



*Bayesian Model of Shape and Appearance for Subcortical Brain. NeuroImage. 2011. 56(3): 907-922.*

26. J. Barnes, R. I. Scahill, J. M. Schott, C. Frost, M. N. Rossor, N. C. Fox. Does Alzheimer's disease affect hippocampal asymmetry? Evidence from a cross-sectional and longitudinal volumetric MRI study. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.* 2005. 19(5-6): 338-344.

27. Grimm O, Pohlack S, Cacciaglia R, Winkelmann T, Plichta MM, Demirakca T, Flor H. Amygdalar and hippocampal volume: A comparison between manual segmentation, Freesurfer and VBM. *J Neurosci Methods.* 2015 Sep 30;253:254-61. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.05.024. Epub 2015 Jun 6.

28. Perlaki, G., Horvath, R., Nagy, S. A., Bogner, P., Doczi, T., Janszky, J., & Orsi, G. Comparison of accuracy between FSL's FIRST and Freesurfer for caudate nucleus and putamen segmentation. *Scientific reports.* 2017; 7(1): 2418. doi:10.1038/s41598-017-02584-5.

29. Kazemi, K., Noorizadeh, N. Quantitative Comparison of SPM, FSL, and Brainsuite for Brain MR Image Segmentation. *Journal of biomedical physics & engineering.* 2014; 4(1): 13-26.

30. Palumbo, L. et al. Evaluation of the intra- and inter-method agreement of brain MRI segmentation software packages: A comparison between SPM12 and FreeSurfer. *Physica Medica: European Journal of Medical Physics.* 2019; 64: 261-272.

31. N. Schuff, N. Woerner, L. Boreta, T. Kornfield, L. M. Shaw, J. Q. Trojanowski, P. M. Thompson, C. R. Jack, Jr, M. W. Weiner, the Alzheimer's; Disease Neuroimaging Initiative, MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. *Brain.* 2009; 132 (4): 1067-1077, <https://doi.org/10.1093/brain/awp007>

32. Blanken AE, Hurtz S, Zarow C, Biado K, Honarpisheh H, Somme J, Brook J, Tung S, Kraft E, Lo D, Ng DW, Vinters HV, Apostolova LG. Associations between hippocampal morphometry and neuropathologic markers of Alzheimer's disease using 7 T MRI. *Neuroimage Clin.* 2017; 21(15): 56-61. doi: 10.1016/j.nicl.2017.04.020. eCollection 2017.

33. Dhikav, Vikas et al. "Correlation between hippocampal volumes and medial temporal lobe atrophy in patients with Alzheimer's disease." *Annals of Indian Academy of Neurology.* 2017; 20(1): 29-35. doi:10.4103/0972-2327.199903

34. Bonett, D.G. *Sample Size Planning for Behavioral Science Research.* University of California, Santa Cruz. 2016 Retrieved from <http://people.ucsc.edu/~dgonett/sample.html>.

35. Koichubekov B.K., Sorokina M.A., Mkhitarian K.E. Determining sample size when planning a research study. *International Journal of Applied and Basic Research.* 2014; 4: 71-74 (in Russian).