

МРТ-ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛУБОГО ПЯТНА ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ДЕМЕНЦИЯХ

Лясковик А.А., Коновалов Р.Н., Шпилюкова Ю.А., Невзорова К.В.,
Москаленко А.Н., Федотова Е.Ю., Кротенкова М.В.

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН). г. Москва, Россия.

Цель исследования. Исследовать коэффициент контрастности голубого пятна (ГП) при нейродегенеративных заболеваниях с норадренергической дисфункцией, а также оценить корреляцию полученных результатов со степенью когнитивных нарушений. **Материалы и методы.** В исследовании приняло участие 90 человек: 23 пациента с болезнью Альцгеймера (БА) в стадии умеренных когнитивных нарушений и деменции, 13 с деменцией с тельцами Леви (ДТЛ) в стадии умеренных когнитивных нарушений и деменции, 23 пациента с болезнью Паркинсона (БП) без когнитивного дефицита и 21 здоровый доброволец без когнитивной патологии. Всем пациентам было выполнено МРТ головного мозга с нейромеланин-чувствительной последовательностью с последующим вычислением коэффициента контрастности голубого пятна. Для клинической оценки в группах пациентов использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA).

Результаты. Наибольшие значения коэффициента контрастности отмечались в контрольной группе ($0,2200 \pm 0,0845$), у пациентов с болезнью Паркинсона они были ниже ($0,1862 \pm 0,0595$), у пациентов с деменцией с тельцами Леви они оказались еще ниже ($0,1303 \pm 0,0623$), а самые низкие показатели были у участников с болезнью Альцгеймера ($0,1578 \pm 0,0496$). Кроме того, была установлена прямая умеренная связь между баллом по когнитивной шкале MoCA и показателями коэффициента контрастности голубого пятна у пациентов с болезнью Альцгеймера ($r=0,397$, $p=0,022$).

Заключение. Исследование показателей коэффициента контрастности является эффективным способом полуколичественной оценки содержания нейромеланина в голубом пятне (ГП). Коэффициент контрастности ГП претерпевает изменения при различных формах нейродегенеративных деменций, а корреляция значений коэффициента контрастности ГП с баллом по шкале MoCA свидетельствует о том, что данный показатель может использоваться в оценке норадренергической дисфункции и связанных с ней когнитивных нарушений.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, деменция, голубое пятно, коэффициент контрастности, МРТ, нейромеланин, болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона.

Контактный автор: Лясковик А.А., e-mail: lyaskovik@neurology.ru

Для цитирования: Лясковик А.А., Коновалов Р.Н., Шпилюкова Ю.А., Невзорова К.В., Москаленко А.Н., Федотова Е.Ю., Кротенкова М.В. МРТ-изменения голубого пятна при нейродегенеративных деменциях. REJR 2024; 14(1):26-33. DOI: 10.21569/2222-7415-2024-14-1-26-33.

Статья получена: 03.11.23

Статья принята: 16.11.23

MR-ALTERATIONS OF LOCUS COERULEUS IN NEURODEGENERATIVE DEMENTIAS

Liaskovik A.A., Konovalov R.N., Shpilyukova Yu.A., Nevzorova K.V., Moskalenko A.N., Fedotova E.Yu., Krotenkova M.V.

Research Center of Neurology (RCN). Moscow, Russia.

Purpose. To investigate the contrast ratio of the locus coeruleus (LC) in neurodegenerative diseases with noradrenergic dysfunction and to evaluate the correlations of the obtained results with the grade of cognitive impairment.

Materials and methods. There were 90 participants in our study: 23 patients with Alzheimer's disease (AD) in the stage of mild cognitive impairment and dementia, 13 patients with dementia with Lewy bodies (DLB) in the stage of mild cognitive impairment and dementia; 23 patients with Parkinson's disease (PD) with no cognitive impairment and 21 healthy controls without cognitive pathology. All patients underwent MRI of the brain with a neuromelanin-sensitive sequence, followed by calculation of the LC contrast ratio. The Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) was used for clinical assessment in the patient groups.

Results. The highest values of the contrast ratio were observed in healthy controls (0.2200 ± 0.0845), results were lower in patients with PD (0.1862 ± 0.0595), in patients with DLB they were even lower (0.1303 ± 0.0623) and the lowest rates were recorded in participants with AD (0.1578 ± 0.0496). In addition, a direct moderate relationship was established between MoCA scores and the values of LC contrast ratio in patients with Alzheimer's disease ($r=0.397$, $p=0.022$).

Conclusion. Evaluation of the contrast ratio is an effective method of semiquantitative assess of neuromelanin concentration in the LC. LC contrast ratio undergoes changes in various types of neurodegenerative dementias, and the correlation of LC contrast ratio values with MoCA scores suggests that this indicator can be used in the assessment of noradrenergic dysfunction and associated cognitive impairment.

Keywords: neurodegenerative diseases, dementia, locus coeruleus, contrast ratio, MRI, neuromelanin, Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease.

Corresponding author: Liaskovik A.A., e-mail: lyaskovik@neurology.ru

For citation: Liaskovik A.A., Konovalov R.N., Shpilyukova Yu.A., Nevzorova K.V., Moskalenko A.N., Fedotova E.Yu., Krotenkova M.V. MR-alterations of locus coeruleus in neurodegenerative dementias. REJR 2024; 14(1):26-33. DOI: 10.21569/2222-7415-2024-14-1-26-33.

Received: 03.11.23

Accepted: 16.11.23

Голубое пятно (ГП) является ядром, расположенным в задних отделах ростральной части моста, на латеральной поверхности дна четвертого желудочка [1]. Несмотря на свои малые размеры (30,000-50,000 клеток), ГП представляется основным источником норадренергических нейронов в головном мозге, оказывающим влияние на множество корковых областей и подкорковых структур и регулирующий широкий спектр процессов, например, высшие когнитивные функции, память, обучение, внимание, циклы сна и бодрствования и другие [2 - 6].

Нейромеланин, придающий голубому пятну характерный цвет, является продуктом метаболизма норадреналина и хелатиру-

ющим агентом ионов металлов, вероятно, защищающим норадренергические нейроны от оксидативного стресса. Существует предположение, что именно взаимодействие нейромеланина с ионами и макромолекулами белков и липидов внутри ГП обуславливает эффект «T1-укорочения», то есть повышение сигнала на T1-ВИ, и делает возможной его визуализацию посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ) [4, 11]. Нейромеланин-чувствительная МРТ (НМ-МРТ) позволяет полуколичественно оценить концентрацию пигментированного нейромеланина in vivo. Впервые с помощью этого метода голубое пятно было визуализировано у здоровых добровольцев в 2006 году группой

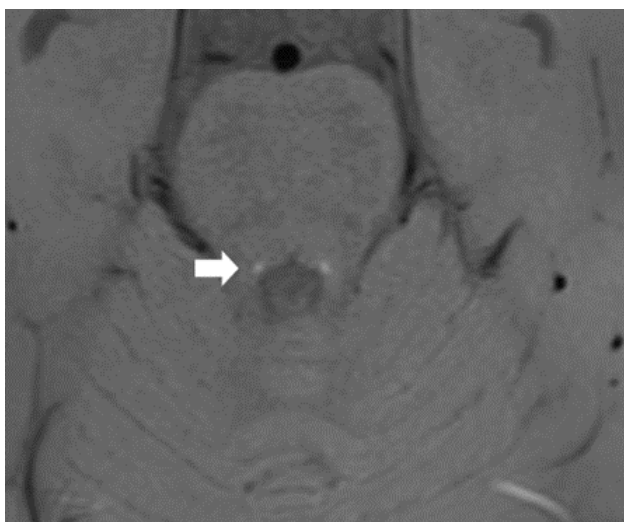


Рис. 1 а (Fig. 1 а)



Рис. 1 б (Fig. 1 б)

Рис. 1. Визуальное сравнение интенсивности МР-сигнала от голубого пятна у здоровых добровольцев и у пациентов с болезнью Альцгеймера.

а – В ростральных отделах моста, по боковым контурам четвертого желудочка определяются симметричные точечные участки повышенного МР-сигнала (ГП) – здоровый доброволец без когнитивных нарушений.

б – В аналогичной локализации гиперинтенсивных участков не визуализируется – пациент с болезнью Альцгеймера в стадии деменции.

Fig. 1. Visual comparison of MR signal intensity from the Locus Coeruleus in healthy volunteers and patients with Alzheimer's disease.

а – In the rostral parts of the pons, along the lateral contours of the fourth ventricle, symmetrical pinpoint areas of increased MR signal (MS) are detected – image of a healthy volunteer without cognitive impairment.

б – In a similar location hyperintense areas are not visualized – image of a patient with Alzheimer's disease in the stage of dementia.

ученых из Японии под руководством Shibata и соавт., и описывалось как «пара точечных гиперинтенсивных участков в области дна четвертого желудочка» (рис. 1, собственные наблюдения) [12]. Тогда же и был предложен способ оценки содержания нейромеланина в ГП с помощью коэффициента контрастности (contrast ratio – CR), рассчитываемого по отношению к сигналу покрывки моста. Проанализировав полученные результаты среди здоровых добровольцев из разных возрастных групп, авторы пришли к выводу, что интенсивность МР-сигнала от голубого пятна повышается до 5-6 декады жизни, после чего с возрастом постепенно уменьшается. Эта работа стала основой для изучения состояния голубого пятна у не только у здоровых людей, но и у пациентов с различными патологиями: от нейродегенеративных до психиатрических состояний, сопровождающихся норадренергической дисфункцией [11].

В случае с нейродегенеративными про-

цессами, такими как болезнь Альцгеймера (БА), деменция с тельцами Леви (ДТЛ) и болезнь Паркинсона (БП), голубое пятно претерпевает структурные и функциональные изменения еще на продромальных стадиях заболевания, задолго до появления клинических проявлений. Несмотря на различие симптомов этих заболеваний, отмечаются довольно схожие патогенетические пути нарушения норадренергической регуляции: в случае болезни Альцгеймера в голубом пятне наблюдается накопление бета амилоида и гиперфосфолированного тау-белка, при болезни Паркинсона – аккумуляция альфа-синуклеина, и их обоих – в случае деменции с тельцами Леви [7 - 10].

В нашей работе мы исследовали коэффициент контрастности голубого пятна при этих трех нейродегенеративных заболеваниях – БА, ДТЛ и БП, а также корреляции полученных значений со степенью когнитивных нарушений.

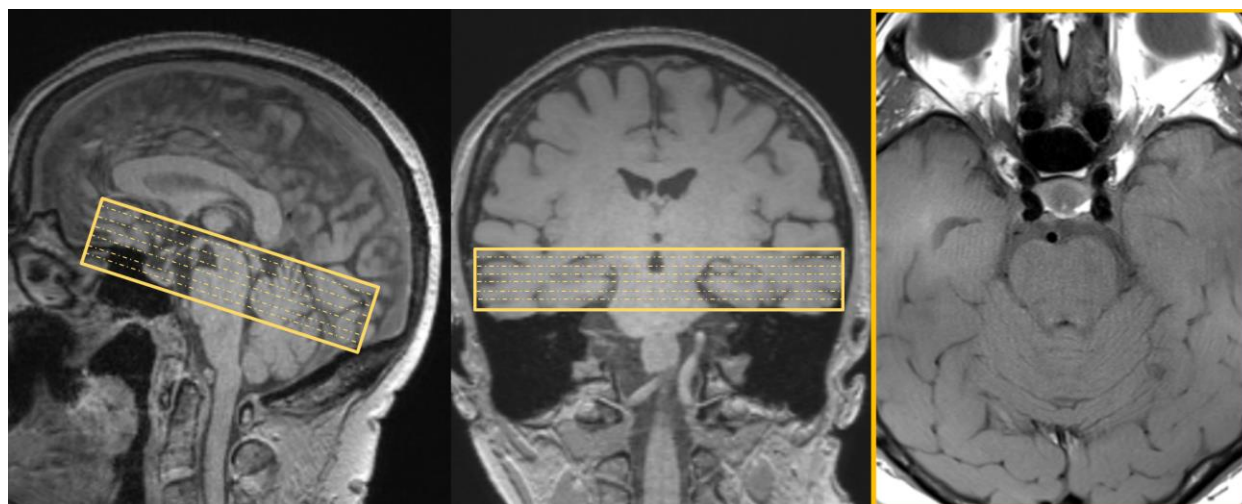


Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 2. Разметка аксиальных нейромеланин-чувствительных МРТ-изображений для оценки голубого пятна – поле обзора покрывает площадь от задней комиссуры до средней трети моста.

Fig. 2. Planning of axial neuromelanin-sensitive MR images for evaluation of the locus coeruleus – the field of view covers the area from the posterior commissure to the middle third of the pons.

Материалы и методы.

1. Участники и клиническая оценка.

В исследовании на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» приняло участие 90 человек. Из них 33 пациента с «болезнью Альцгеймера» на стадии умеренных когнитивных нарушений и деменции, диагноз установлен на основании критериев Национального института по проблемам старения и Ассоциации болезни Альцгеймера (NIA-AA), средний возраст в группе составил $70,1 \pm 7,6$ лет, у 12 человек диагноз был подтвержден маркерами цереброспинальной жидкости [13]. Также 13 пациентов с клинической картиной «деменции с тельцами Леви» на стадии умеренных когнитивных нарушений и деменции, диагноз установлен на основании критериев McKeith I.G. et al., 2017 года, со средним возрастом $69,9 \pm 7,7$ лет [14]. В качестве группы сравнения обследованы 23 пациента с болезнью Паркинсона, стадия 2 и 3 по шкале Hoehn-Yahr, без выраженного когнитивного снижения (деменции) (≥ 26 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA), диагноз БП установлен по клиническим критериям Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений (MDS), средний возраст в этой группе составил $63,4 \pm 7,2$ лет [15, 16, 17]. В группу контроля вошел 21 человек без когнитивного снижения (≥ 28 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-

mental state examination – MMSE), со средним возрастом в группе – $64,6 \pm 6,7$ лет [18].

Пациенты из групп БА, ДТЛ и БП были протестированы с использованием шкалы MoCA.

2. МРТ-сканирование.

Все МРТ-исследования были выполнены в Отделе лучевой диагностики ФГБНУ НЦН на магнитно-резонансном томографе Siemens MAGNETOM Prisma (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) с величиной магнитной индукции 3 Т. Помимо стандартных T1, T2, T2 FLAIR, SWI и DWI взвешенных изображений, протокол включал в себя нейромеланин-чувствительную последовательность (НМ-МРТ) со следующими параметрами сканирования: T1-взвешенные fast spin echo (FSE) изображения с TR/TE=550/10 мс; толщиной среза 2,5 мм без межсрезового интервала; количество срезов $n=12$; количество инвертирующих импульсов $n=2$; поле обзора (field of view - FOV) 200 мм²; размер матрицы 448/314; время сбора данных составило 11 минут. Сканирование изображений было выполнено в аксиальной плоскости, параллельно линии, проведенной между передней и задней комиссурами (AC-PC line), и покрывало площадь от задней комиссуры до средней трети моста (рис. 2).

3. Оценка областей интереса и вычисление показателей коэффициента контрастности.

Таблица №1. Коэффициент контрастности (CR_{LC}) и оценка по шкале МоСА в исследуемых группах.

Характеристика		Норма (n = 21)	БА (n = 33)	ДТЛ (n = 13)	БП (n = 23)
CR _{LC} среднее	Среднее ± SD	0,2200 ± 0,0845	0,1578 ± 0,0496	0,1303 ± 0,0623	0,1862 ± 0,0595
CR _{LC} справа	Среднее ± SD	0,1979 ± 0,0913	0,1322 ± 0,0507	0,1055 ± 0,0673	0,1730 ± 0,0548
CR _{LC} слева	Среднее ± SD	0,2421 ± 0,0866	0,1834 ± 0,0587	0,1551 ± 0,0694	0,1994 ± 0,0754
МоСА (балл)	Медиана [Q1; Q3]	-	17 [10; 21]	19 [17; 24]	28 [26; 28]

Соответствующие локализации ГП области интереса были выделены билатерально в верхней части ромбовидной ямки с измерением абсолютных показателей интенсивности МР-сигнала. Врач-рентгенолог, проводивший измерения, был «ослеплен» в отношении диагноза каждого испытуемого. В качестве референсной зоны использовались показатели интенсивности МР-сигнала от покрышки моста. Вычисление коэффициента контрастности (CR_{LC}) производилось по формуле:

$$CR_{LC} = (S_{LC} - S_{PT}) / S_{PT},$$

где S_{LC} соответствует усредненным абсолютным величинам интенсивности МР-сигнала от голубого пятна, а S_{PT} – от покрышки моста. Были вычислены показатели коэффициента контрастности для голубого пятна справа и слева, а также их средние значения.

4. Статистические методы.

Статистический анализ проводился с применением программного пакета SPSS Statistics версии 23.0 (IBM, США). Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$.

Тип распределения количественных переменных оценивался с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Возраст и CR_{LC} имели нормальное распределение, тогда как распределение МоСА не соответствовало нормальному. Для описания количественных переменных с нормальным распределением использовались среднее и стандартное отклонение (SD), для описания количественной переменной с ненормальным распределением – медиана и квартили (Q1, Q3).

Анализ выявил значимые возрастные различия между группами БА и БП (дисперсионный анализ ANOVA $p=0,002$, с апостериорным сравнением с помощью Т-теста и поправкой на множественные сравнения Бонферрони – $p=0,008$). В связи с этим проводи-

лась поправка на возраст, и с помощью общей линейной модели проводилась оценка связи между группой и CR_{LC} (или МоСА). Апостериорные попарные сравнения групп также проводились с помощью общей линейной модели, для поправки на множественные сравнения применялся метод Бонферрони.

Для оценки связи между баллом МоСА и другими количественными переменными использовался коэффициент корреляции Спирмена. Теснота значимых связей оценивалась с помощью шкалы Чеддока.

Результаты.

Значения CR_{LC} (усредненные, справа и слева), а также балльная оценка по шкале МоСА для исследуемых групп представлены в таблице №1. Усредненный показатель CR_{LC} у участников из контрольной группы был наиболее высоким, у пациентов с болезнью Паркинсона он был несколько ниже, у пациентов с болезнью Альцгеймера – еще ниже, у пациентов с деменцией с тельцами Леви он оказался самым низким (рис. 3).

Сравнительный анализ с поправкой на возраст выявил статистически значимые различия усредненного показателя CR_{LC} между контрольной группой и группой БА, а также между контрольной группой и группой ДТЛ. Аналогичные результаты отмечались для показателей CR_{LC} справа и слева (табл. №2).

Корреляционный анализ выявил у участников с БА значимую прямую умеренную связь между баллом МоСА и усредненным CR_{LC}, а также между баллом МоСА и CR_{LC} справа. У пациентов с ДТЛ и БП не отмечалось значимых корреляций между МоСА и показателями CR_{LC} (табл. №3).

Обсуждение.

Полученные нами данные указывают на уменьшение содержания нейромеланина в голубом пятне при основных нейродегене-

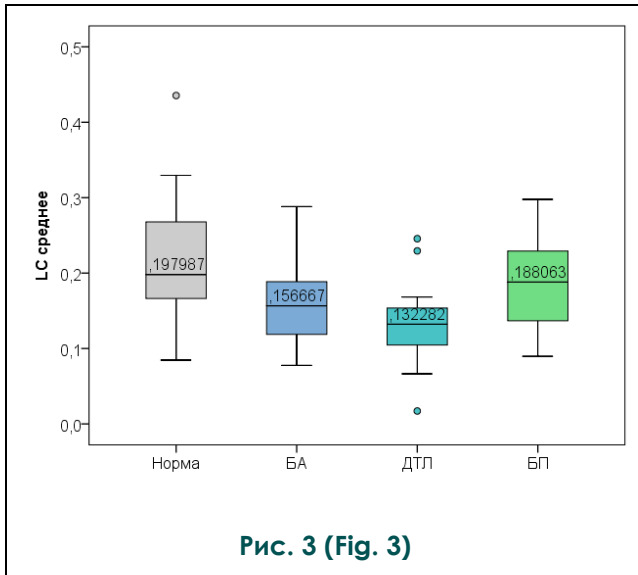


Рис. 3. Диаграмма.
Усредненный коэффициент контрастности (CRLC) в исследуемых группах.

Fig. 3. Diagram.
Average contrast ratio (CRLC) in the groups

ративных деменциях – болезни Альцгеймера и деменции с тельцами Леви. Ориентируясь на данные мета-анализа Galgani A. и соавт., как и ожидалось, мы получили наиболее высокие результаты CR_{LC} у испытуемых из группы контроля, по сравнению с остальными группами [4]. Кроме того, результаты нашего исследования были полностью сопоставимы с таковыми, опубликованными в другой работе A. Galgani и соавт., где оценивались показатели коэффициента контрастности от ГП у пациентов с болезнью Альцгеймера и деменцией с тельцами Леви, и полученные ими значения также были значимо ниже по сравнению с контрольной группой [19].

В исследовании Bension S. и соавт. сравнивались те же показатели среди пациентов с болезнью Паркинсона без деменции, болезнью Паркинсона с деменцией и деменцией с тельцами Леви, где также, как и в нашей работе, было выявлено значительное уменьшение значений коэффициента контрастности ГП у пациентов с деменцией с тельцами Леви по сравнению с пациентами с болезнью Паркинсона [20]. Авторы предпола-

Таблица №2. Сравнительный анализ исследуемых групп с поправкой на возраст.

Характеристика	Уровень значимости (p) для сравнения групп в целом	Скорректированный уровень значимости (p_{adj}) для апостериорных попарных сравнений					
		Норма vs БА	Норма vs ДТЛ	Норма vs БП	БА vs ДТЛ	БА vs БП	ДТЛ vs БП
CR_{LC} среднее	<0,001	0,006	0,018	0,666	0,642	0,336	0,180
CR_{LC} справа	<0,001	0,006	0,024	1,000	0,852	0,078	0,066
CR_{LC} слева	0,004	0,012	0,036	0,474	0,912	1,000	0,768
MoCA (балл)	<0,001	-	-	-	0,132	<0,001	<0,001

Таблица №3. Связь балла MoCA с коэффициентом контрастности (CR_{LC}).

Группа	Связь балла MoCA с CR_{LC} усредненным	Связь балла MoCA с CR_{LC} справа	Связь балла MoCA с CR_{LC} слева
БА	r = 0,397 p = 0,022	r = 0,415 p = 0,016	r = 0,319 p = 0,071
ДТЛ	r = 0,218 p = 0,475	r = 0,182 p = 0,552	r = 0,185 p = 0,546
БП	r = -0,067 p = 0,763	r = 0,063 p = 0,773	r = -0,141 p = 0,521

r – коэффициент корреляции Спирмена, p – уровень значимости

гают, что более выраженная дегенерация ГП в случае деменции с тельцами Леви может обуславливать характерные симптомы флуктуаций сознания, нарушения сна в фазе быстрого движения глаз (REM) и зрительных галлюцинаций.

В нашей работе группа БП без деменции статистически значимо не отличалась по коэффициенту контрастности ГП от контрольной группы. Полученные результаты согласуются с другой работой Ye R. и соавт., в которой у пациентов с болезнью Паркинсона без когнитивных нарушений не было выявлено значимых различий в относительных значениях интенсивности ГП (с применением другого метода оценки) [21].

Прямая корреляция показателей коэффициента контрастности ГП с клинической оценкой по шкале MoCA при болезни Альцгеймера свидетельствует о том, что данный МРТ-показатель может использоваться в оценке норадренергической дисфункции и связанных с ней когнитивных нарушений. Связь МРТ-изменений ГП с когнитивными нарушениями также была показана в работе Elman J.A. и соавторов [22].

Помимо клинической оценки в одной из работ исследовались корреляции сохранности ГП и специфических ликворных биомаркеров нейродегенерации. Так, в работе Betts и соавт. уменьшение значений CR_{LC} коррелировало с понижением количества бета-амилоида в цереброспинальной жидкости,

но в случае с гиперфосфорилированным таубелком статистически значимых корреляций выявлено не было [23].

Ограничением нашей работы может явиться небольшое количество испытуемых, прежде всего, в группе с ДТЛ. Из преимуществ стоит отметить высокую воспроизводимость результатов НМ-МРТ, о которой также сообщают некоторые авторы [24].

Выводы.

Оценка коэффициента контрастности голубого пятна с помощью НМ-МРТ представляется эффективным способом подтверждения снижения концентрации нейромеланина в данной области при нейродегенеративных деменциях. В случае болезни Альцгеймера НМ-МРТ позволяет также оценивать когнитивное снижение и опосредованно норадренергическую дисфункцию. Однако широкое использование коэффициента контрастности голубого пятна в качестве биомаркера на данный момент ограничено ввиду недостаточного количества подобных исследований, долгим сбором данных и пока малой доступностью используемого оборудования.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

References:

1. Poe G.R., Foote S., Eschenko O., Johansen J.P., Bouret S., Aston-Jones G., et al. Locus coeruleus: a new look at the blue spot. *Nat Rev Neurosci.* 2020; 21 (11): 644-659.
2. Mouton P. R., Pakkenberg, B., Gundersen, H. J. G., Price, D. L. Absolute number and size of pigmented locus coeruleus neurons in young and aged individuals. *J. Chem. Neuroanat.* 1994; 7: 185-190. doi: 10.1016/0891-0618(94) 90028-0
3. Dahlström A., Fuxe K., Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia.* 1964; 20: 398-9.
4. Galgani A., Lombardo F., Della Latta D., Martini N., Bonuccelli U., Fornai F., et al. Locus Coeruleus Magnetic Resonance Imaging in Neurological Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;; 21 (1): 2. doi: 10.1007/s11910-020-01087-7.
5. Giorgi F.S., Saccaro L.F., Galgani A., Busceti C.L., Biagioni F., Frati A., et al. The role of locus coeruleus in neuroinflammation occurring in Alzheimer's disease. *Brain Res Bull.* 2019; 153: 47-58.
6. Lecrux C., Hamel E. Neuronal networks and mediators of cortical neurovascular coupling responses in normal and altered brain states. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016; 371 (1705): 20150350.
7. Pletnikova, O., Kageyama, Y., Rudow, G., LaClair, K. D., Albert, M., Crain, B. J., et al. The spectrum of preclinical Alzheimer's disease pathology and its modulation by ApoE genotype. *Neurobiol.* 2018; 71: 72-80. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.07.007
8. Braak, H., Thal, D. R., Ghebremedhin, E., and Del Tredici, K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2011; 70: 960-969. doi: 10.1097/nen.0b013e318232a379
9. Tredici, K. D., Del Tredici, K., Braak H. Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013; 84: 774-783. doi: 10.1136/jnnp-2011-301817
10. Tilley B.S., Patel S.R., Goldfinger M.H., Pearce R.K.B., Gentleman S.M. Locus Coeruleus Pathology Indicates a Continuum of Lewy Body Dementia. *J Parkinsons Dis.* 2021; 11 (4): 1641-1650. doi: 10.3233/JPD-212748.
11. Betts M.J., Kirilina E., Otaduy M.C.G., Ivanov D., Acosta-Cabrero J., Callaghan M.F. et al. Locus coeruleus imaging as a biomarker for noradrenergic dysfunction in neurodegenerative diseases. *Brain.* 2019; 142 (9): 2558-2571. doi: 10.1093/brain/awz193.
12. Shibata E., Sasaki M., Tohyama K., Kanbara Y., Otsuka K., Ehara S. et al. Age-related changes in locus ceruleus on

- neuromelanin magnetic resonance imaging at 3 Tesla. *Magn Reson Med Sci.* 2006; 5 (4): 197-200. doi: 10.2463/mrms.5.197.
13. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., Hyman B.T., Jack C.R. Jr, Kawas C.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; 7 (3): 263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
14. McKeith I.G., Boeve B.F., Dickson D.W., Halliday G., Taylor J.P., Weintraub D. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2017; 89 (1): 88-100. doi: 10.1212/WNL.0000000000004058. Epub 2017 Jun 7.
15. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967; 17 (5): 427-42. doi: 10.1212/wnl.17.5.427.
16. Postuma R.B., Berg D., Stern M., Poewe W., Olanow C.W., Oertel W. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30 (12): 1591-601. doi: 10.1002/mds.26424.
17. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53 (4): 695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. Erratum in: *J Am Geriatr Soc.* 2019 Sep;67(9):1991.
18. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12 (3): 189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
19. Galgani A., Palermo G., Lombardo F., Martini N., Bastiani L., et al. Different patterns of Locus Coeruleus MRI alteration in Alzheimer's and Dementia with Lewy bodies. *Curr Alzheimer Res.* 2023. Jul 21. doi: 10.2174/156720520666230721144603.
20. Tilley B.S., Patel S.R., Goldfinger M.H., Pearce R.K.B., Gentleman S.M. Locus Coeruleus Pathology Indicates a Continuum of Lewy Body Dementia. *Journal of Parkinson's Disease.* 2021. doi:10.3233/jpd-212748
21. Ye R., O'Callaghan C., Rua C., Hezemans F.H., Holland N., Malpetti M. et al. Locus Coeruleus Integrity from 7 T MRI Relates to Apathy and Cognition in Parkinsonian Disorders. *Mov Disord.* 2022; 37 (8): 1663-1672. doi: 10.1002/mds.29072.
22. Elman J.A., Puckett O.K., Beck A., Fennema-Notestine C., Cross L.K., Dale A.M. et al. MRI-assessed locus coeruleus integrity is heritable and associated with multiple cognitive domains, mild cognitive impairment, and daytime dysfunction. *Alzheimers Dement.* 2021; 17 (6): 1017-1025. doi: 10.1002/alz.12261.
23. Betts M.J., Cardenas-Blanco A., Kanowski M., Spottke A., Teipel S.J., Kilimann I. et al. Locus coeruleus MRI contrast is reduced in Alzheimer's disease dementia and correlates with CSF A β levels. *Alzheimers Dement (Amst).* 2019; 11: 281-285. doi: 10.1016/j.dadm.2019.02.001.
24. Langley J., Huddleston D.E., Liu C.J., Hu X. Reproducibility of locus coeruleus and substantia nigra imaging with neuromelanin sensitive MRI. *MAGMA.* 2017; 30 (2): 121-125. doi: 10.1007/s10334-016-0590-z.