

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD567783>

Структурные изменения серого вещества при вариантах первичной прогрессирующей афазии

Д.Р. Ахмадуллина, Р.Н. Коновалов, Ю.А. Шпилюкова, Е.Ю. Федотова

Научный центр неврологии, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Первичная прогрессирующая афазия — редкое нейродегенеративное заболевание, гетерогенность которого значительно усложняет его диагностику. Воксель-ориентированная морфометрия позволяет объективно оценить поражение серого вещества головного мозга и определить паттерны атрофии, характерные для каждого из вариантов заболевания, что может улучшить его диагностику, а также использоваться в изучении патогенеза.

Цель — выявить паттерны атрофии при каждом из вариантов первичной прогрессирующей афазии в сравнении с контрольной группой.

Материалы и методы. В основную группу были включены пациенты с диагнозом одного из вариантов первичной прогрессирующей афазии, установленных в соответствии с действующими диагностическими критериями. Группу контроля составили здоровые добровольцы без неврологических проявлений и структурных изменений головного мозга. Всем участникам проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга с последующей постобработкой изображений и проведением воксель-ориентированной морфометрии со сравнением объема серого вещества между каждым из вариантов заболевания и контрольной группой. Исследование проводилось с поправкой на пол, возраст и интракраниальный объем участников.

Результаты. В исследование были включены 25 пациентов с аграмматическим, 11 — с семантическим и 9 — с логопеническим вариантами первичной прогрессирующей афазии, а также 20 здоровых добровольцев. Воксель-ориентированная морфометрия показала, что для каждого варианта характерен свой паттерн атрофии с преимущественным вовлечением лобной и островковой долей при аграмматическом, височной доли и гиппокампа — при семантическом и более диффузным лобно-височным паттерном — при логопеническом вариантах.

Заключение. В ходе исследования были выявлены паттерны атрофии головного мозга, характерные для каждого из вариантов первичной прогрессирующей афазии. В основном, полученные результаты соответствуют клиническим проявлениям заболевания. При этом отдельные находки (отсутствие атрофии задней перисильвиевой области, а также поражение моторной коры при логопеническом варианте; поражение орбитофронтальной коры и мозжечка при аграмматическом варианте; поражение премоторной коры, прецентральной и нижней лобной извилины при семантическом варианте) не соотносятся с привычным представлением о патогенезе первичной прогрессирующей афазии и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: первичная прогрессирующая афазия; воксель-ориентированная морфометрия; лобно-височная деменция; болезнь Альцгеймера.

Как цитировать:

Ахмадуллина Д.Р., Коновалов Р.Н., Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю. Структурные изменения серого вещества при вариантах первичной прогрессирующей афазии // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 4. С. 467–480. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD567783>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD567783>

Structural gray matter changes in primary progressive aphasia variants

Diliara R. Akhmadullina, Rodion N. Konovalov, Yulia A. Shpilyukova, Ekaterina Yu. Fedotova

Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Primary progressive aphasia is a rare neurodegenerative disease with high clinical, genetic, and pathomorphological heterogeneity that greatly complicates its diagnosis. Voxel-based morphometry can be used to objectively assess structural gray matter changes and determine atrophy patterns in variants of primary progressive aphasia, which can improve the diagnosis and our understanding of its pathogenesis.

AIMS: This study aimed to evaluate the patterns of atrophy in each of the primary progressive aphasia variants in comparison with the control group.

MATERIALS AND METHODS: Patients diagnosed with one of the primary progressive aphasia variants, established in accordance with the current diagnostic criteria, were included in the main group. The control group consisted of healthy volunteers without any neurological symptoms or structural brain changes. All participants underwent brain magnetic resonance imaging. The obtained images were processed and used for voxel-based morphometry, which was performed by comparing the gray matter volume between each of the primary progressive aphasia variants and the control group. The study was adjusted for the sex, age, and intracranial volume of the participants.

RESULTS: The study enrolled 25 patients with nonfluent, 11 with semantic, and 9 with logopenic variants of primary progressive aphasia, as well as 20 healthy volunteers. Voxel-based morphometry showed a specific atrophy pattern in each of the variants of primary progressive aphasia, with predominant involvement of the frontal and insular lobes in nonfluent, temporal lobe and hippocampus in semantic, and a more diffuse frontotemporal pattern in logopenic variants.

CONCLUSIONS: The study revealed gray matter atrophy patterns specific to each variant of primary progressive aphasia. The obtained results mainly correspond to the clinical presentations of the disease. Moreover, some findings (e.g., absence of the posterior perisylvian atrophy and reduced motor cortex volume in the logopenic variant, atrophy of the orbitofrontal cortex and cerebellum in the nonfluent variant, and premotor cortex, precentral, and inferior frontal gyrus degeneration in the semantic variant) do not correlate with the usual understanding of primary progressive aphasia pathogenesis and require further study.

Keywords: primary progressive aphasia; voxel-based morphometry; frontotemporal dementia; Alzheimer's disease.

To cite this article:

Akhmadullina DR, Konovalov RN, Shpilyukova YuA, Fedotova EYu. Structural gray matter changes in primary progressive aphasia variants. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):467–480. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD567783>

Received: 27.07.2023

Accepted: 22.08.2023

Published online: 14.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD567783>

原发性进行性失语症变体的灰质结构变化

Diliara R. Akhmadullina, Rodion N. Konovalov, Yulia A. Shpilyukova, Ekaterina Yu. Fedotova

Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation

简评

论证。原发性进行性失语症是一种罕见的神经退行性疾病。它的异质性使诊断变得非常复杂。基于体素的形态测量法可对大脑灰质病变进行客观评估，并确定每种疾病变异的萎缩模式特征。这可以改善诊断，也可被用于发病机制的研究。

该研究的目的是确定原发性进行性失语症各变体与对照组相比的萎缩模式。

材料与方法。被诊断为原发性进行性失语症变体之一的患者被纳入主研究组。诊断是根据现行诊断标准确定的。对照组由无神经系统表现和脑结构变化的健康志愿者组成。我们对所有参与者都进行了脑部磁共振成像，随后进行了图像后处理和基于体素的形态测量。对每种疾病变体与对照组的灰质体积进行了比较。研究人员考虑到参与者的性别、年龄和颅内容积。

结果。研究对象包括25名非流利型原发性进行性失语的患者、11名语义型原发性进行性失语的患者和9名logopenic型原发性进行性失语的患者，以及20名健康志愿者。基于体素的形态测量显示了，每种变体都有不同的萎缩模式。在非流利型原发性进行性失语症中，额叶和岛叶主要受累。在语义型原发性进行性失语症中，颞叶和海马主要受累。logopenic型原发性进行性失语症的特点是额颞叶模式更加弥漫。

结论。在研究过程中，我们发现了原发性进行性失语症各变体特有的脑萎缩模式。基本上，这些结果与疾病的临床表现相符。但是有些研究结果（logopenic型没有后外侧裂部位萎缩和有运动皮层病变；非流利型有眶额皮质和小脑病变；语义型有运动前皮层、中央前回和额下回病变）与原发性进行性失语症发病机制的通常观点不符，需要进一步研究。

关键词：原发性进行性失语症；基于体素的形态计量学；额颞叶痴呆；阿尔茨海默病。

引用本文：

Akhmadullina DR, Konovalov RN, Shpilyukova YuA, Fedotova EYu. 原发性进行性失语症变体的灰质结构变化. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):467–480. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD567783>

收到: 27.07.2023

接受: 22.08.2023

发布日期: 14.09.2023

Список сокращений

MNI — Montreal Neurological Institute
 авППА — аграмматический вариант первичной прогрессирующей афазии
 ВВИ — верхняя височная извилина
 ВОМ — воксель-ориентированная морфометрия
 ДМО — дополнительная моторная область
 ЛВД — лобно-височная деменция
 лвППА — логопенический вариант первичной прогрессирующей афазии
 МПФК — медиальная префронтальная кора

MPT — магнитно-резонансная томография
 НВИ — нижняя височная извилина
 НЛИ — нижняя лобная извилина
 ОФК — орбито-фронтальная кора
 ППА — первичная прогрессирующая афазия
 СВ — серое вещество
 СВИ — средняя височная извилина
 свППА — семантический вариант первичной прогрессирующей афазии

ОБОСНОВАНИЕ

Первичная прогрессирующая афазия (ППА) является нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся ранними и неуклонно прогрессирующими нарушениями речи при отсутствии или минимальной выраженности иных когнитивных, двигательных и/или поведенческих нарушений. ППА относится к группам деменций с ранним началом (до 65 лет) и, несмотря на относительно низкую заболеваемость, представляет важную социально-экономическую проблему. В зависимости от особенностей развивающейся афазии выделяют три клинических варианта заболевания: аграмматический вариант первичной прогрессирующей афазии (авППА); семантический вариант (свППА); логопенический вариант (лвППА).

Два из этих вариантов — авППА и свППА — чаще являются проявлением лобно-височной деменции (ЛВД), а третий — лвППА — атипичной болезни Альцгеймера. Однако данное разделение довольно условно, так как при каждом из вариантов ППА могут наблюдаться различные патоморфологические и генетические варианты, что приводит к разнообразию клинических проявлений заболевания и усложняет его диагностику.

Помимо неврологического осмотра единственным утверждённым методом дифференциальной диагностики вариантов ППА является нейровизуализация. Проведённые раннее исследования помогли выявить специфические области поражения для каждого из вариантов, что нашло своё отражение в обновлённых диагностических критериях от 2011 года [1]:

- для авППА наиболее характерна преимущественно левосторонняя атрофия задних лобных областей — нижняя лобная извилина (НЛИ), премоторная кора, дополнительная моторная область (ДМО) — и островка;
- для свППА характерна атрофия передне-нижних отделов левой височной доли;
- для лвППА — поражение задних перисильвиевых отделов и/или теменной доли левого полушария.

Проведённый позднее метаанализ подтвердил наличие специфических паттернов нейродегенерации для каждого из вариантов ППА, однако выявил более обширное поражение, включая, например: медиальные отделы височной доли — при свППА; прецентральную извилину, верхнюю и среднюю височные извилины (ВВИ и СВИ) — при авППА; заднюю поясную кору — при лвППА [2]. Одним из ограничений остаётся малое количество работ, изучающих поражение серого вещества (СВ) при ППА. Например, в упомянутый выше метаанализ было включено только 20 работ, куда суммарно вошли данные всего о 317 пациентах (169 — с свППА, 90 — с авППА и 58 — с лвППА). Кроме того, многие из включённых исследований были проведены с использованием старых диагностических критериев, из-за чего возникает вопрос об актуальности результатов, особенно в случаях авППА и лвППА. Более крупные исследования, проведённые в последние годы, говорят о том, что поражение СВ при ППА, вероятно, носит более распространённый, чем считалось ранее, характер, однако выявленные паттерны атрофии часто не совпадают между собой [3, 4]. Кроме того, клинические проявления вариантов ППА могут варьировать в разных популяциях вследствие различных языковых особенностей, что в свою очередь может сопровождаться и различиями в подлежащей дегенерации СВ [5]. Между тем, единственная работа, посвящённая оценке структурных изменений головного мозга при ППА в российской популяции, включала только пациентов с авППА, тогда как исследований по свППА и лвППА на момент написания статьи опубликовано не было [6].

Тем временем методы нейровизуализации получают всё более широкое применение в диагностике, изучении и динамическом наблюдении пациентов с ППА. Так, методы машинного обучения на основе данных структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ) могут использоваться как для дифференциальной диагностики вариантов ППА или ЛВД, так и в рамках более широкой дифференциальной диагностики нейродегенеративных

деменций. Кроме того, нейровизуализация может использоваться для отслеживания терапевтического эффекта разрабатываемых методов лечения [3, 7, 8]. Всё это дополнительно подчёркивает актуальность подобных исследований на сегодняшний день.

ЦЕЛЬ

Целью нашей работы было охарактеризовать паттерны атрофии при каждом из вариантов ППА в российской популяции и сравнить полученные данные с проведёнными ранее исследованиями.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование носило экспериментальный, одноцентровой, поперечный характер.

Критерии соответствия

Включение участников в исследование проходило в соответствии с критериями включения и невключения.

Критерии включения в основную группу (группу ППА): возраст старше 18 лет; наличие диагноза одного из вариантов ППА, установленного в соответствии с действующими диагностическими критериями [1].

Критерии включения в группу контроля: возраст старше 18 лет; отсутствие неврологических симптомов.

Критерии невключения в исследование: наличие противопоказаний к проведению МРТ; наличие структурных очаговых изменений головного мозга.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (г. Москва).

Продолжительность исследования

Набор участников исследования проводился в период с 2022 по 2023 год.

Описание медицинского вмешательства

В группе ППА для оценки когнитивных нарушений использовалась модифицированная Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций; для оценки эмоционально-поведенческих нарушений — нейропсихиатрический опросник; тяжесть заболевания оценивалась с помощью шкалы оценки тяжести ЛВД.

Всем участникам исследования проводили МРТ головного мозга в режиме 3D-T1 MPR на томографах Magnetom Verio или Magnetom Prisma с величиной магнитной индукции 3 Тесла.

Полученные при проведении МРТ изображения использовали для воксель-ориентированной морфометрии (ВОМ).

Постобработка и статистический анализ осуществлялись при помощи пакета программ SPM12 (Institute of Neurology, Великобритания) на базе Matlab R2019b (Mathworks; США). Постобработка включала:

- нормализацию изображений к одному стереотаксическому MNI пространству (3D-система координат человеческого мозга Монреальского неврологического института);
- сегментацию на СВ, белое вещество и ликвор с использованием алгоритма DARTEL;
- дальнейшее сглаживание полученных изображений с изотропным гауссовым ядром с полной шириной на полувысоте 8 мм.

Оценка результатов ВОМ включала групповой анализ каждого из вариантов ППА в сравнении с контрольной группой; использовался двухвыборочный t-тест с повоксельным сравнением объёма СВ между изучаемыми группами. Анализ исключительно СВ обеспечивался путём использования созданной отдельно для каждой из групп маски СВ. В качестве ковариат использовались возраст и пол участников исследования. Исследование проводилось с поправкой на интракраниальный объём, измеренный как сумма объёма СВ, белого вещества и ликвора. В анализ были включены кластеры с минимальным объёмом ≥ 100 вокселей. Порог для включения отдельных вокселей в кластеры был установлен на уровне $p < 0,05$ с коррекцией на ожидаемую долю ложных отклонений.

Визуализацию результатов ВОМ, вывод данных статистического анализа и локализацию координат осуществляли с помощью программы bspmview [9].

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (протокол № 11-7/22 от 21 декабря 2022 г.).

Статистический анализ

Статическую обработку данных проводили с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM; США). Анализ различий номинальных и порядковых переменных осуществлялся на основании точного критерия Фишера, для анализа различий количественных переменных применялся критерий Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 45 пациентов с вариантами ППА и 30 участников контрольной группы. Из 45 пациентов у 25 наблюдался авППА, у 11 — свППА и у 9 — лвППА. Основные характеристики исследуемых групп указаны в табл. 1. Медиана возраста составила 64,

67 и 65 лет при авППА, свППА и лвППА соответственно. В группах авППА и свППА отмечалось преобладание пациентов женского пола, в группе лвППА — мужского. Длительность заболевания варьировала от 6 до 108 месяцев, при этом бóльшая продолжительность отмечалась в группе авППА. Тяжесть заболевания варьировала от очень лёгкой до тяжёлой, с преобладанием случаев с лёгкой и умеренной выраженностью симптоматики. Несмотря на меньшую длительность заболевания, наиболее тяжёлые когнитивные, а также эмоционально-поведенческие нарушения были выявлены в группе свППА.

Несмотря на указанные различия, статически значимой разницы по полу, возрасту и длительности заболевания, а также выраженности когнитивных нарушений между отдельными вариантами ППА выявлено не было.

Сравнение с группой контроля не выявило различий в распределении участников по полу, при этом контрольная группа была статистически значимо моложе, чем пациенты в группах авППА и свППА.

Основные результаты исследования

ВОМ выявила наличие участков атрофии в сравнении с контрольной группой при каждом из вариантов ППА (рис. 1). Во всех случаях атрофический процесс носил асимметричный характер с преобладанием в левом полушарии.

Группа авППА: «ядро» атрофического процесса локализовалось в левых НЛИ и прецентральной извилине (табл. 2). Кроме того, значимые изменения наблюдались в ДМО, премоторной коре, орбито-фронтальной коре (ОФК) и островке обоих полушарий. Поражение височной

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	авППА (n=25)	свППА (n=11)	лвППА (n=9)	Контрольная группа (n=30)
Пол, м/ж (%)	9/16 (36%; 64%)	5/6 (45%; 55%)	6/3 (67%; 33%)	10/20 (33%; 67%)
Возраст, лет	64 [57; 67]*	67 [63,5; 68,5]†	65 [56; 67]	56 [51; 59]*, †
Длительность заболевания, мес	48 [36; 60]	36 [16; 48]	36 [23; 48]	—
АСЕ-R, общий балл/100	68 [36; 80]	38 [26; 50]	53 [37; 75]	—
Нейропсихиатрический опросник, балл/144	8 [1; 14]*	18 [11,5; 20,5]*	15 [4; 33,5]	—

Примечание: данные указаны в формате Me [Q1; Q3]; м — мужской пол; ж — женский пол; АСЕ-R — Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций, модифицированная; *, † — наличие статистически значимой ($p < 0,05$) разницы между группами.

Таблица 2. Области уменьшения объёма серого вещества в группе с аграмматическим вариантом первичной прогрессирующей афазии в сравнении с контрольной группой

Область головного мозга	Объём, воксели	MNI координаты пика x, y, z
Прецентральная извилина, НЛИ, ДМО, островок, верхняя и средняя лобные извилины, ОФК, поясная кора, нижняя теменная доля, угловая и надкраевая извилины, латеральные отделы височной доли, скорлупа, хвостатое ядро, S	37644	-40, 4, 34
		-42, -2, 42
		-57, -4, 4
		39, 18, 26
Оперкулярная и треугольная части НЛИ, D	2264	38, 6, 27
		36, 4, 40
		-16, -16, 22
Хвостатое ядро, таламус, S	1065	-14, -12, 10
		-10, 10, 16
ОФК, D	180	24, 38, -9
Crus I мозжечка, D	101	18, -72, -36
Предклинье, S	105	-10, -57, 27
Постцентральная извилина, D	314	33, -34, 38
		36, -26, 39
Островок, D	191	34, 20, 10
Прецентральная извилина, D	257	52, -6, 45
		57, -6, 33

Примечание: S — слева, D — справа.

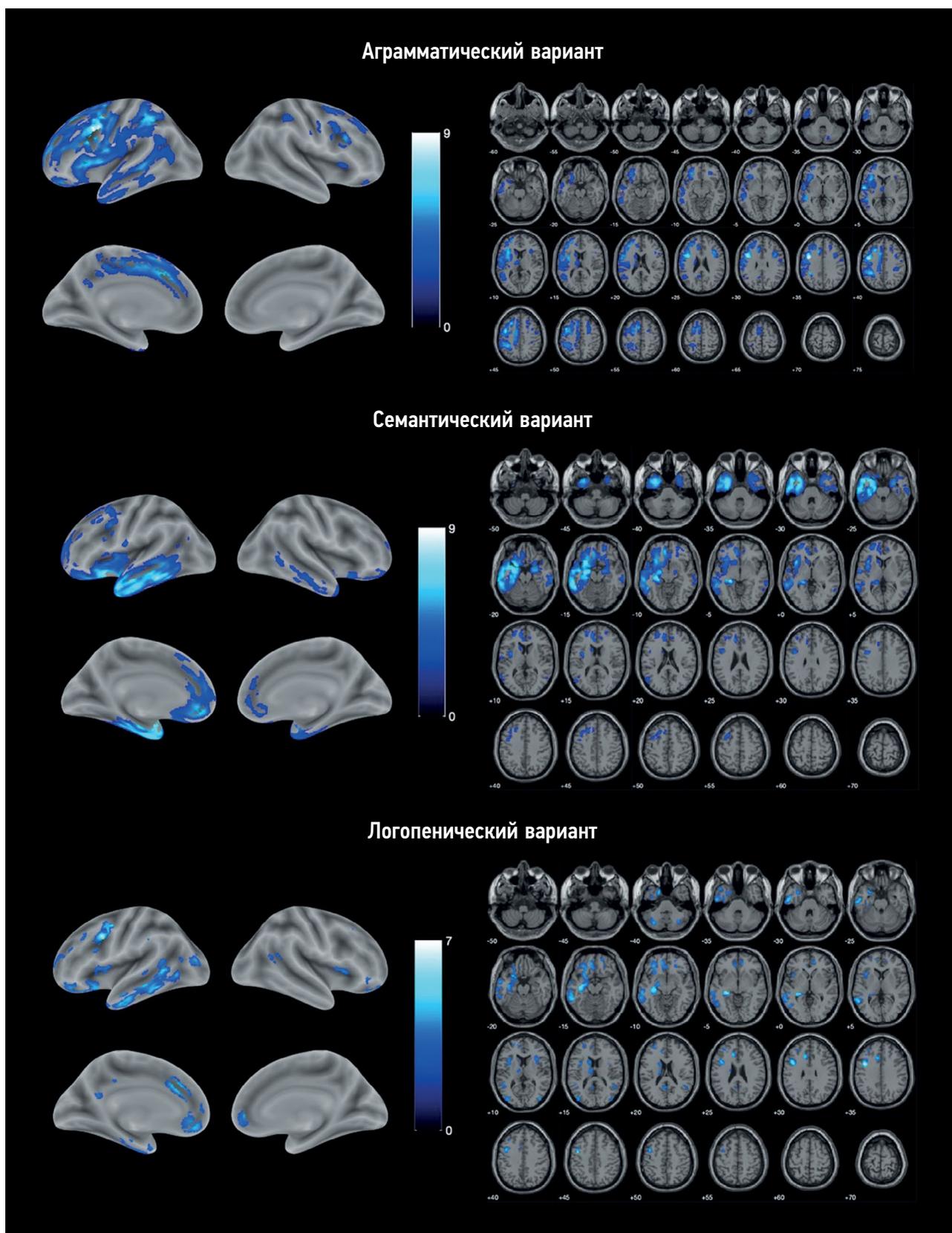


Рис. 1. Локализация областей уменьшения объема серого вещества при вариантах первичной прогрессирующей афазии в сравнении с контрольной группой. Цветовая шкала отображает значение T.

доли отмечалось только в левом полушарии и ограничивалось её латеральными областями, преимущественно СВИ и нижней височной извилиной (НВИ), с переходом на область височно-теменного перехода и нижнюю теменную дольку. Кроме того, было выявлено вовлечение в атрофический процесс подкорковых структур: левых хвостатого ядра, таламуса и скорлупы, а также мозжечка.

Группа свППА: атрофия локализовалась преимущественно в левой височной доле, включая её полюс, ниже-латеральные и медиальные области, а также в левом гиппокампе и островке (табл. 3). Отдельные участки поражения встречались в левой лобной доле, включая ОФК, медиальную префронтальную кору (МПФК) и премоторную кору, а также прецентральную извилину и НЛИ. В целом, изменения были более локальными, чем при авППА, и не выходили за пределы лобно-височно-островковых областей, за исключением участка атрофии в левом хвостатом ядре. Похожие, но менее обширные области атрофии были также выявлены в правом полушарии.

Группа лвППА: наиболее обширное уменьшение объёма СВ также локализовалось в левой височной доле, однако преимущественно вовлекало задние отделы СВИ и НВИ и, в меньшей степени, височный полюс. Кроме того, оно распространялось на парагиппокампальную извилину, гиппокамп и миндалину (табл. 4). Среди отделов левой лобной доли наибольшая атрофия наблюдалась в прецентральной извилине, передней поясной коре, ОФК и МПФК. Помимо лобно-височных областей при данном варианте ППА атрофический процесс распространялся

на островковые доли, левую теменную и затылочную долю, мозжечок и левое хвостатое ядро.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В ходе исследования были выявлены области СВ, поражение которых характерно для каждого из вариантов ППА. Выявленные паттерны атрофии во многом совпадали с данными литературы, вместе с тем были найдены и некоторые особенности.

Обсуждение основного результата исследования

При авППА поражение СВ ожидаемо охватывало НЛИ, прецентральную извилину, премоторную кору, ДМО и передний островок — области, атрофия которых была неоднократно описана при авППА и тесно коррелирует со специфическими для данного варианта нарушениями речи [10]. Так, уменьшение объёма СВ НЛИ ранее было связано при авППА с общей тяжестью афазии и аграмматизмов, левого островка — с выраженностью нарушений беглости речи, атрофию ДМО и премоторной коры связывали с апраксией речи, скоростью артикуляции и невербальной моторной апраксией [11–14]. Дегенерация прецентральной извилины, кроме того, может быть связана с сопутствующей авППА болезнью двигательного нейрона, которая в нашей выборке встречалась у 16% пациентов с авППА.

Помимо лобных долей атрофия также распространялась на латеральные отделы левой височной доли.

Таблица 3. Области уменьшения объёма серого вещества в группе с семантическим вариантом первичной прогрессирующей афазии в сравнении с контрольной группой

Область головного мозга	Объём, воксели	MNI координаты пика x, y, z
Гиппокамп, латеральные и медиальные отделы височной доли, височный полюс, островок, передняя поясная кора, ОФК, хвостатое ядро, S, и ОФК, D	36682	-24, -30, -4
		-52, -46, -15
		-56, -39, -16
		24, -6, -21
Гиппокамп, полюс височной доли, НВИ, ОФК, D	6563	39, 10, -33
		24, 9, -21
Средние отделы ВВИ, S	344	-57, -6, 4
		-28, 10, 54
Премоторная кора, средние отделы прецентральной извилины, оперкулярная часть НЛИ, S	1809	-40, 3, 32
		-24, 6, 38
Задние отделы СВИ, S	253	-51, -68, 16
		-44, -57, 15
МПФК, S	125	-9, 22, 48
Задние отделы СВИ и НВИ, D	104	56, -62, 9
		58, -54, -3

Примечание: S — слева, D — справа.

Таблица 4. Области уменьшения объёма серого вещества в группе с логопеническим вариантом первичной прогрессирующей афазии в сравнении с контрольной группой

Область головного мозга	Объём, воксели	MNI координаты пика x, y, z
Прецентральная извилина, S	1304	-40, 6, 34
		-42, 0, 45
		-36, 3, 52
Гиппокамп, миндалина, НВИ, СВИ, ОФК, S	8136	-26, -30, -3
		-36, -16, -15
		-27, -24, -9
Передняя поясная кора, S	501	-12, 26, 27
		-10, 44, -14
Передняя поясная кора, S; МПФК, S и D	1130	14, 45, -2
		-9, 38, -6
Crus II мозжечка, S	325	-32, -70, -39
		-38, -60, -42
Средняя затылочная извилина, S	328	-40, 82, 14
Хвостатое ядро, S	325	-14, -10, 20
		-14, 16, 8
Островок и НЛИ, S	537	-38, 4, 15
		-45, -15, -36
Полюс височной доли, S	218	-45, -15, -36
Задние отделы СВИ, D	166	46, -48, 15
		-30, 51, 21
Ростролатеральная префронтальная кора, S	389	-21, 56, 10
		-33, 42, 24
ОФК, D	110	20, 52, -14
Crus I мозжечка, D	145	32, -66, -39
Хвостатое ядро, S	201	-14, 6, 18
Предклинье, S	170	-8, -54, 18
		33, 18, 12
Островок, D	211	34, 9, 14

Примечание: S — слева, D — справа.

Несмотря на то, что её поражение считается менее «классическим» при авППА, оно встречается в большинстве исследований, изучающих структурные изменения при данном варианте. Возможно, оно отражает прогрессирование со временем нейродегенеративного процесса, а также появление у пациентов нарушения понимания отдельных слов и названия [2, 15, 16].

Особое внимание привлекает выявление двусторонней атрофии ОФК, которая крайне редко встречается при авППА и чаще ассоциирована с развитием эмоционально-поведенческих нарушений. В нашей выборке поведенческие нарушения лёгкой или умеренной выраженности наблюдались у подавляющего большинства пациентов, что может объяснить подобную находку. Кроме того, атрофия ОФК ранее была описана у пациентов

с ППА, ассоциированной с мутациями в гене *GRN*, однако только в случаях неклассифицируемых ППА, клиническая картина которых не подходит под определение ни одного из вариантов заболевания [17]. В нашей выборке мутации в гене *GRN* были подтверждены у 2 пациентов с авППА, однако их клиническая картина заболевания была классической для данного варианта, что не позволяет связать найденную атрофию с генетическими особенностями группы. В целом, данная находка требует дальнейшего изучения на более крупных выборках в нашем регионе.

Среди подкорковых областей при авППА отмечалась атрофия левых таламуса, скорлупы и хвостатого ядра. В последние годы всё больше исследований отмечает наличие атрофии таламуса при вариантах ЛВД, особенно в случае генетических форм заболевания, однако

подобные изменения более характерны для поведенческого варианта ЛВД, нежели для авППА, где атрофия таламуса более локальная и встречается не во всех случаях [2, 16–19]. Атрофия скорлупы и хвостатого ядра также была ранее описана в единичных работах, но отсутствовала в более крупных исследованиях [4, 10, 13]. В целом, несмотря на появляющиеся доказательства участия таламуса и базальных ядер в обеспечении артикуляционно-фонологических функций речи за счёт их связей с лобно-теменными отделами, до сих пор нет однозначного ответа, насколько поражение данных структур участвует в развитии речевых нарушений при ППА [20].

Не совсем типично для авППА также найденное уменьшение мозжечка. При ЛВД атрофия данной области впервые была описана при генетическом варианте с мутацией в гене *C9orf72*, однако для него более характерна двусторонняя относительно симметричная атрофия, которая помимо мозжечка обычно распространяется также на теменно-затылочные области, чего не было выявлено в нашем исследовании. Другим возможным объяснением может быть роль мозжечка в обеспечении речевых функций. Например, ранее было показано, что седьмая доля полушарий мозжечка, атрофия которой выявлена в нашей работе, участвует в обеспечении обратной связи при устной речи, значение которой возрастает в условиях постепенной дезорганизации речевых областей головного мозга [20].

Паттерн атрофии, выявленный в группе свППА, в целом, совпадает с данными литературы. Наиболее значимое уменьшение объёма СВ наблюдалось в височных полюсах обоих полушарий с преобладанием слева. Левый височный полюс является семантическим хабом, где хранится, обрабатывается и откуда извлекается вербальная семантическая информация. Его атрофия является ключевым признаком свППА и именно с ней связывают развитие при данном варианте аномии и нарушения понимания смысла отдельных слов [21]. Асимметричная атрофия гиппокампов, медиальных и нижних отделов височных долей, выявленная в нашем исследовании, также является одним из основных признаков свППА и была неоднократно описана при данном варианте. Интересно, что в отличие от болезни Альцгеймера для свППА характерна атрофия передних отделов гиппокампов, которая также коррелирует с выраженностью семантического дефицита пациентов [22]. Поражение нижних отделов височных долей, особенно фузиформной извилины, коррелирует при свППА с эмоционально-поведенческими нарушениями, а также прозопагнозией, тогда как вовлечение латеральных отделов ВВИ и СВИ связано с тяжестью аномии, нарушениями понимания отдельных слов и выраженностью дислексии [21, 23]. Уменьшение объёма передней поясной коры, МПФК, ОФК, островка, а также хвостатого ядра характерно для более поздних стадий свППА и связано с постепенным распространением патологического процесса от левого височного полюса на тесно связанные с ним

области [24, 25]. Поражение данных регионов связывают с нарушением социальной активности пациентов, однако на настоящий момент количество работ в данной области невелико [26]. Менее типичной при свППА является выявленная нами атрофия левых НЛИ, премоторной коры и прецентральной извилины. Данные изменения могут быть связаны с постепенным развитием клинической картины заболевания и появлением нарушений моторного компонента речи [16].

При лвППА выявленное уменьшение объёма СВ носило наиболее диффузный характер со множеством относительно небольших очагов дегенерации. Наиболее значимыми в нашей выборке были зоны атрофии в левых височной и лобной доле. Уменьшение объёма СВИ и НВИ часто описывается при лвППА и связано при ней со специфическими нарушениями речи (аномия и нарушения повторения длинных фраз и предложений), что происходит вследствие нарушения функционирования кратковременной фонологической памяти [27]. Асимметричная атрофия гиппокампа и миндаины также характерна для лвППА и развивается, вероятнее всего, в рамках подлежащей альцгеймеровской дегенерации. Тем же вероятно объясняется и распространение атрофии на более задние отделы с вовлечением теменной, затылочной долей и мозжечка.

Уменьшение объёма левого височного полюса, так же как НЛИ, островковых долей и латеральной префронтальной коры, тоже было ранее описано при лвППА, как правило при более поздних стадиях. По-видимому, оно отражает распространение патологического процесса на другие речевые зоны и коррелирует с появлением в клинической картине симптомов более характерных для других вариантов ППА, как например нарушение понимания отдельных слов [16].

Менее характерными даже для поздних стадий лвППА являются атрофия прецентральной извилины, ОФК и медиальных отделов лобной доли. Как упоминалось, поражение ОФК вероятно связано с эмоционально-поведенческими нарушениями. Уменьшение объёма передней поясной коры в свою очередь было неоднократно описано при болезни Альцгеймера и может отображать развитие у пациентов неречевых когнитивных нарушений. Наибольший интерес представляет выраженная дегенерация прецентральной извилины, так как, хотя подобные изменения были описаны ранее, обычно они не являются одной из наиболее значимых областей атрофии и появляются только при длительном наблюдении [3]. Среди пациентов в группе лвППА на момент осмотра не было клинических проявлений поражения моторной коры, и, вероятнее всего, атрофия данной области носит вторичный характер, не играя большую роль в патогенезе заболевания.

Вопреки ожиданиям, в группе лвППА не было выявлено дегенерации нижней теменной доли, надкраевой и угловой извилин и задних отделов ВВИ, которые считаются наиболее патогномичными для данного варианта

и входят в диагностические критерии. Этот факт, а также более диффузно-очаговый характер атрофии, выявленный нами при лВППА, может объясняться относительно малой выборкой и её патоморфологической гетерогенностью. Несмотря на то, что чаще при лВППА значительно преобладает альцгеймеровская дегенерация, составляя 85–100% от всех её случаев [28, 29], в нашей выборке последняя была подтверждена только у трети пациентов. Ранее было показано, что паттерны атрофии при ППА могут варьировать в зависимости от подлежащего патоморфологического процесса, что, по всей видимости, могло повлиять и на результаты нашего исследования [30]. При этом полученные нами результаты показывают, что наличие атрофии задних перисильвиевых отделов не обязательно для развития клинической картины лВППА, и косвенно подчёркивают бóльшую значимость в патогенезе заболевания СВИ.

Ограничения исследования

Следует учесть, что в нашей работе было несколько ограничений. Как упоминалось ранее, одним из них был небольшой объём выборки в группах лВППА и свППА. Относительным ограничением стала также генетическая и патоморфологическая гетерогенность исследуемых групп. С одной стороны, это позволяет лучше отобразить популяцию пациентов с ППА, но с другой — может влиять на результаты ВОМ, так как для каждого генетического и патоморфологического варианта паттерн атрофии может иметь свои особенности. Кроме того, в нашей работе не проводилось корреляционного анализа с сопоставлением выявленной атрофии с клиническими проявлениями заболевания, что не позволяет сделать однозначный вывод о клинической значимости выявленных изменений и о роли вновь выявленных областей атрофии в патогенезе ППА. Данные ограничения необходимо учитывать при планировании дальнейших исследований в данной области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведённом исследовании с использованием ВОМ выявлен паттерн атрофии СВ, характерный для каждого из вариантов ППА. Полученные результаты соответствуют представлениям о функциональной анатомии речевых функций и социального поведения. Результаты

исследования частично согласуются с предыдущими исследованиями, проведёнными в других странах. Вместе с тем был выявлен ряд отличий, которые требуют дальнейшей валидации на более крупных выборках.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (№ проекта 23-25-00483).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.Р. Ахмадуллина — клиническая оценка участников исследования, сбор и анализ полученных данных, подготовка текста рукописи; Р.Н. Коновалов — анализ и интерпретация данных, планирование и руководство исследованием, редактирование рукописи; Ю.А. Шпилюкова — клиническая оценка участников исследования, редактирование рукописи; Е.Ю. Федотова — планирование и руководство исследованием, редактирование рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This research was funded by Russian Science Foundation, grant number 23-25-00483.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. D.R. Akhmadullina participated in clinical and neuroimaging data collection, data analysis and interpretation and original draft preparation; R.N. Konovalov conceptualized and supervised the study, performed data analysis and interpretation, reviewed and edited the manuscript; Yu.A. Shpilyukova collected clinical data, reviewed and edited the manuscript; E.Yu. Fedotova planned research design, supervised the study, reviewed and edited the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S., et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants // *Neurology*. 2011. Vol. 76, N 11. P. 1006–1014. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6
2. Bisenius S., Neumann J., Schroeter M.L. Validating new diagnostic imaging criteria for primary progressive aphasia via anatomical likelihood estimation meta-analyses // *European Journal of Neurology*. 2016. Vol. 23, N 4. P. 704–712. doi: 10.1111/ene.12902
3. Lombardi J., Mayer B., Semler E., et al. Quantifying progression in primary progressive aphasia with structural neuroimaging // *Alzheimer's & Dementia*. 2021. Vol. 17, N 10. P. 1595–1609. doi: 10.1002/alz.12323
4. Chapman C.A., Polyakova M., Mueller K., et al. Structural correlates of language processing in primary progressive aphasia // *Brain Communications*. 2023. Vol. 5, N 2. doi: 10.1093/braincomms/fcad076

5. Canu E., Agosta F., Battistella G., et al. Speech production differences in English and Italian speakers with nonfluent variant PPA // *Neurology*. 2020. Vol. 94, N 10. P. e1062–e1072. doi: 10.1212/WNL.00000000000008879
6. Akhmadullina D., Kononov R., Shpilyukova Y., et al. Brain atrophy patterns in patients with frontotemporal dementia: voxel-based morphometry // *Bulletin of Russian State Medical University*. 2020. N 6. P. 84–89. doi: 10.24075/brsmu.2020.075
7. Lampe L., Huppertz H.J., Anderl-Straub S., et al. Multiclass prediction of different dementia syndromes based on multi-centric volumetric MRI imaging // *NeuroImage: Clinical*. 2023. Vol. 37. P. 103320. doi: 10.1016/j.nicl.2023.103320
8. Staffaroni A.M., Ljubenkov P.A., Kornak J., et al. Longitudinal multimodal imaging and clinical endpoints for frontotemporal dementia clinical trials // *Brain*. 2019. Vol. 142, N 2. P. 443–459. doi: 10.1093/brain/awy319
9. zenodo.org [Internet]. spunt/bspmview: BSPMVIEW v.20161108 (Version 20161108). Zenodo. [дата обращения: 26.07.2023]. Доступ по ссылке: <https://zenodo.org/badge/latestdoi/21612/spunt/bspmview> doi: 10.5281/zenodo.168074
10. Gorno-Tempini M.L., Dronkers N.F., Rankin K.P., et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia // *Annals of Neurology*. 2004. Vol. 55, N 3. P. 335–346. doi: 10.1002/ana.10825
11. Tetzloff K.A., Utianski R.L., Duffy J.R., et al. Quantitative analysis of agrammatism in agrammatic primary progressive aphasia and dominant apraxia of speech // *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2018. Vol. 61, N 9. P. 2337–2346. doi: 10.1044/2018_JSLHR-L-17-0474
12. Whitwell J.L., Duffy J.R., Strand E.A., et al. Distinct regional anatomic and functional correlates of neurodegenerative apraxia of speech and aphasia: An MRI and FDG-PET study // *Brain and Language*. 2013. Vol. 125, N 3. P. 245–252. doi: 10.1016/j.bandl.2013.02.005
13. Mandelli M.L., Vitali P., Santos M., et al. Two insular regions are differentially involved in behavioral variant FTD and nonfluent/agrammatic variant PPA // *Cortex*. 2016. Vol. 74. P. 149–157. doi: 10.1016/j.cortex.2015.10.012
14. Cordella C., Quimby M., Touroutoglou A., et al. Quantification of motor speech impairment and its anatomic basis in primary progressive aphasia // *Neurology*. 2019. Vol. 92, N 17. P. e1992–e2004. doi: 10.1212/WNL.00000000000007367
15. Breining B.L., Faria A.V., Tippett D.C., et al. Association of Regional Atrophy With Naming Decline in Primary Progressive Aphasia // *Neurology*. 2023. Vol. 100, N 6. P. e582–e594. doi: 10.1212/WNL.0000000000201491
16. Rogalski E., Cobia D., Harrison T.M., et al. Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia // *Neurology*. 2011. Vol. 76, N 21. P. 1804–1810. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821ccd3c
17. Samra K., MacDougall A.M., Bouzigues A., et al. Genetic forms of primary progressive aphasia within the GENetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) cohort: comparison with sporadic primary progressive aphasia // *Brain Communications*. 2023. Vol. 5, N 2. doi: 10.1093/braincomms/fcad036
18. Rohrer J.D., Nicholas J.M., Cash D.M., et al. Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis // *The Lancet Neurology*. 2015. Vol. 14, N 3. P. 253–262. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70324-2
19. McKenna M.C., Li Hi Shing S., Murad A., et al. Focal thalamus pathology in frontotemporal dementia: Phenotype-associated thalamic profiles // *Journal of the Neurological Sciences*. 2022. Vol. 436. P. 120221. doi:10.1016/j.jns.2022.120221
20. Ziegler W., Ackermann H. Subcortical Contributions to Motor Speech: Phylogenetic, Developmental, Clinical // *Trends in Neurosciences*. 2017. Vol. 40, N 8. P. 458–468. doi: 10.1016/j.tins.2017.06.005
21. Migliaccio R., Boutet C., Valabregue R., et al. The Brain Network of Naming: A Lesson from Primary Progressive Aphasia // *PLOS ONE*. 2016. Vol. 11, N 2. P. e0148707. doi: 10.1371/journal.pone.0148707
22. Wisse L.E.M., Ungrady M.B., Ittyerah R., et al. Cross-sectional and longitudinal medial temporal lobe subregional atrophy patterns in semantic variant primary progressive aphasia // *Neurobiology of Aging*. 2021. Vol. 98. P. 231–241. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.11.012
23. Fittipaldi S., Ibanez A., Baez S., et al. More than words: Social cognition across variants of primary progressive aphasia // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019. Vol. 100. P. 263–284. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.02.020
24. Brown J.A., Deng J., Neuhaus J., et al. Patient-Tailored, Connectivity-Based Forecasts of Spreading Brain Atrophy // *Neuron*. 2019. Vol. 104, N 5. P. 856–868.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2019.08.037
25. Collins J.A., Montal V., Hochberg D., et al. Focal temporal pole atrophy and network degeneration in semantic variant primary progressive aphasia // *Brain*. 2017. Vol. 140, N 2. P. 457–471. doi: 10.1093/brain/aww313
26. Kumfor F., Landin-Romero R., Devenney E., et al. On the right side? A longitudinal study of left- versus right-lateralized semantic dementia // *Brain*. 2016. Vol. 139, N 3. P. 986–998. doi: 10.1093/brain/aww387
27. Henry M.L., Wilson S.M., Babiak M.C., et al. Phonological Processing in Primary Progressive Aphasia // *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2016. Vol. 28, N 2. P. 210–222. doi: 10.1162/jocn_a_00901
28. Montembeault M., Brambati S.M., Gorno-Tempini M.L., Migliaccio R. Clinical, Anatomical, and Pathological Features in the Three Variants of Primary Progressive Aphasia: A Review // *Frontiers in Neurology*. 2018. Vol. 9. doi: 10.3389/fneur.2018.00692
29. Bergeron D., Gorno-Tempini M.L., Rabinovici G.D., et al. Prevalence of amyloid- β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia // *Annals of Neurology*. 2018. Vol. 84, N 5. P. 729–740. doi: 10.1002/ana.25333
30. Preiß D., Billette O.V., Schneider A., et al. The atrophy pattern in Alzheimer-related PPA is more widespread than that of the frontotemporal lobar degeneration associated variants // *NeuroImage: Clinical*. 2019. Vol. 24. P. 101994. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101994

REFERENCES

1. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011; 76(11):1006–1014. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6
2. Bisenius S, Neumann J, Schroeter ML. Validating new diagnostic imaging criteria for primary progressive aphasia via anatomical likelihood estimation meta-analyses. *European Journal of Neurology*. 2016;23(4):704–712. doi: 10.1111/ene.12902
3. Lombardi J, Mayer B, Semler E, et al. Quantifying progression in primary progressive aphasia with structural neuroimaging. *Alzheimer's & Dementia*. 2021;17(10):1595–1609. doi: 10.1002/alz.12323
4. Chapman CA, Polyakova M, Mueller K, et al. Structural correlates of language processing in primary progressive aphasia. *Brain Communications*. 2023;5(2). doi: 10.1093/braincomms/fcad076
5. Canu E, Agosta F, Battistella G, et al. Speech production differences in English and Italian speakers with nonfluent variant PPA. *Neurology*. 2020;94(10):e1062–e1072. doi: 10.1212/WNL.0000000000008879
6. Akhmadullina D, Konovalov R, Shpilyukova Y, et al. Brain atrophy patterns in patients with frontotemporal dementia: voxel-based morphometry. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2020;(6):84–89. doi: 10.24075/brsmu.2020.075
7. Lampe L, Huppertz HJ, Anderl-Straub S, et al. Multiclass prediction of different dementia syndromes based on multi-centric volumetric MRI imaging. *NeuroImage: Clinical*. 2023;37:103320. doi: 10.1016/j.nicl.2023.103320
8. Staffaroni AM, Ljubenkov PA, Kornak J, et al. Longitudinal multimodal imaging and clinical endpoints for frontotemporal dementia clinical trials. *Brain*. 2019;142(2):443–459. doi: 10.1093/brain/aww319
9. zenodo.org [Internet]. spunt/bspmview: BSPMVIEW v.20161108 (Version 20161108). Zenodo. [cited 26 July 2023]. Available from: <https://zenodo.org/badge/latestdoi/21612/spunt/bspmview> doi: 10.5281/zenodo.168074
10. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*. 2004;55(3):335–346. doi: 10.1002/ana.10825
11. Tetzloff KA, Utianski RL, Duffy JR, et al. Quantitative analysis of agrammatism in agrammatic primary progressive aphasia and dominant apraxia of speech. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2018;61(9):2337–2346. doi: 10.1044/2018_JSLHR-L-17-0474
12. Whitwell JL, Duffy JR, Strand EA, et al. Distinct regional anatomic and functional correlates of neurodegenerative apraxia of speech and aphasia: An MRI and FDG-PET study. *Brain and Language*. 2013;125(3):245–252. doi: 10.1016/j.bandl.2013.02.005
13. Mandelli ML, Vitali P, Santos M, et al. Two insular regions are differentially involved in behavioral variant FTD and nonfluent/agrammatic variant PPA. *Cortex*. 2016;74:149–157. doi: 10.1016/j.cortex.2015.10.012
14. Cordella C, Quimby M, Touroutoglou A, et al. Quantification of motor speech impairment and its anatomic basis in primary progressive aphasia. *Neurology*. 2019;92(17):e1992–e2004. doi: 10.1212/WNL.00000000000007367
15. Breining BL, Faria AV, Tippett DC, et al. Association of Regional Atrophy With Naming Decline in Primary Progressive Aphasia. *Neurology*. 2023;100(6):e582–e594. doi: 10.1212/WNL.0000000000201491
16. Rogalski E, Cobia D, Harrison TM, et al. Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2011;76(21):1804–1810. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821ccd3c
17. Samra K, MacDougall AM, Bouzigues A, et al. Genetic forms of primary progressive aphasia within the GENetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) cohort: comparison with sporadic primary progressive aphasia. *Brain Communications*. 2023;5(2). doi: 10.1093/braincomms/fcad036
18. Rohrer JD, Nicholas JM, Cash DM, et al. Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(3):253–262. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70324-2
19. McKenna MC, Li Hi Shing S, Murad A, et al. Focal thalamus pathology in frontotemporal dementia: Phenotype-associated thalamic profiles. *Journal of the Neurological Sciences*. 2022;436:120221. doi:10.1016/j.jns.2022.120221
20. Ziegler W, Ackermann H. Subcortical Contributions to Motor Speech: Phylogenetic, Developmental, Clinical. *Trends in Neurosciences*. 2017;40(8):458–468. doi: 10.1016/j.tins.2017.06.005
21. Migliaccio R, Boutet C, Valabregue R, et al. The Brain Network of Naming: A Lesson from Primary Progressive Aphasia. *PLOS ONE*. 2016;11(2):e0148707. doi: 10.1371/journal.pone.0148707
22. Wisse LEM, Ungrady MB, Ittyerah R, et al. Cross-sectional and longitudinal medial temporal lobe subregional atrophy patterns in semantic variant primary progressive aphasia. *Neurobiology of Aging*. 2021;98:231–241. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.11.012
23. Fittipaldi S, Ibanez A, Baez S, et al. More than words: Social cognition across variants of primary progressive aphasia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019;100:263–284. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.02.020
24. Brown JA, Deng J, Neuhaus J, et al. Patient-Tailored, Connectivity-Based Forecasts of Spreading Brain Atrophy. *Neuron*. 2019;104(5):856–868.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2019.08.037
25. Collins JA, Montal V, Hochberg D, et al. Focal temporal pole atrophy and network degeneration in semantic variant primary progressive aphasia. *Brain*. 2017;140(2):457–471. doi: 10.1093/brain/aww313
26. Kumfor F, Landin-Romero R, Devenney E, et al. On the right side? A longitudinal study of left- versus right-lateralized semantic dementia. *Brain*. 2016;139(3):986–998. doi: 10.1093/brain/aww387
27. Henry ML, Wilson SM, Babiak MC, et al. Phonological Processing in Primary Progressive Aphasia. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2016;28(2):210–222. doi: 10.1162/jocn_a_00901
28. Montembeault M, Brambati SM, Gorno-Tempini ML, Migliaccio R. Clinical, Anatomical, and Pathological Features in the Three Variants of Primary Progressive Aphasia: A Review. *Frontiers in Neurology*. 2018;9. doi: 10.3389/fneur.2018.00692
29. Bergeron D, Gorno-Tempini ML, Rabinovici GD, et al. Prevalence of amyloid- β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*. 2018;84(5):729–740. doi: 10.1002/ana.25333
30. PreiB D, Billette OV, Schneider A, et al. The atrophy pattern in Alzheimer-related PPA is more widespread than that of the frontotemporal lobar degeneration associated variants. *NeuroImage: Clinical*. 2019;24:101994. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101994

ОБ АВТОРАХ

*** Ахмадуллина Диляра Робертовна;**

адрес: Россия, 125367, Москва,
Волоколамское шоссе, д. 80;
ORCID: 0000-0001-6491-2891;
eLibrary SPIN: 5721-8567;
e-mail: akhmadullinadr1@gmail.com

Коновалов Родион Николаевич, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-5539-245X;
eLibrary SPIN: 2515-7673;
e-mail: krn_74@mail.ru

Шпилюкова Юлия Александровна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-7214-583X;
eLibrary SPIN: 7502-8984;
e-mail: jshpilyukova@gmail.com

Федотова Екатерина Юрьевна, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0001-8070-7644;
eLibrary SPIN: 3466-2212;
e-mail: ekfedotova@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Diliara R. Akhmadullina, MD;**

address: 80 Volokolamskoje shosse, 125367,
Moscow, Russian Federation;
ORCID: 0000-0001-6491-2891;
eLibrary SPIN: 5721-8567;
e-mail: akhmadullinadr1@gmail.com

Rodion N. Konvalov, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0001-5539-245X;
eLibrary SPIN: 2515-7673;
e-mail: krn_74@mail.ru

Yulia A. Shpilyukova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0001-7214-583X;
eLibrary SPIN: 7502-8984;
e-mail: jshpilyukova@gmail.com

Ekaterina Yu. Fedotova, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0001-8070-7644;
eLibrary SPIN: 3466-2212;
e-mail: ekfedotova@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author