

## ПЭТ – ДИАГНОСТИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

© С.А. Лытаев<sup>1</sup>, Д.С. Сусин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 25.01.2016

Принята к печати: 28.05.2016

**Резюме.** Традиционно болезнь Паркинсона связывается с дефицитом дофаминергической системы, выражающимся в экстрапирамидных двигательных нарушениях. Кроме того, данное заболевание характеризуется большим разнообразием не двигательных нарушений. Среди них представлен спектр вегетативных, психических, когнитивных, диссомнических и сенсорных симптомов. Когнитивные нарушения, в том числе умеренное когнитивное расстройство и деменция при болезни Паркинсона, являются одними из самых распространенных не моторных нарушений. Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи ранних когнитивных нарушений и скорости метаболизма глюкозы в разных участках головного мозга у больных болезнью Паркинсона. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием синтеза фтордезоксиглюкозы проводилась пациентам, страдающим болезнью Паркинсона. Исследуемую группу составили пациенты (31 человек) в возрасте от 41 до 77 лет, которые проходили стационарное и/или амбулаторное лечение в клинике Института мозга человека. Контрольную группу (15 человек) составили пациенты аналогичной возрастной группы без когнитивных нарушений. Для оценки скорости метаболизма глюкозы применялась оригинальная методика Института мозга человека. Непосредственно перед внутривенным введением синтезировался радиофармпрепарат [<sup>18</sup>F]-дезоксиглюкоза. Психологическое тестирование состояло из клинического интервью, наблюдения, опроса, тестирования по методике краткой оценки психического статуса (MMSE) и батареи лобной дисфункции (БЛД). По результатам исследования установлено, что при начальных когнитивных нарушениях, определяемых при помощи БЛД, наблюдался паттерн изменения скорости метаболизма глюкозы, аналогичный паттерну, выявляемому у пациентов с когнитивными расстройствами при болезни Паркинсона.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; позитронно-эмиссионная томография; фтордезоксиглюкоза; когнитивные расстройства.

## PET – DIAGNOSTICS OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

© S.A. Lytaev<sup>1</sup>, D.S. Susin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

<sup>2</sup>N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain, Saint Petersburg, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):63-68

Received: 25.01.2016

Accepted: 28.05.2016

**Abstract.** Traditionally, Parkinson's disease is associated with a deficit of dopaminergic system, manifested in the extrapyramidal motor disorders. In addition, the disease is characterized by a wide variety of not movement disorders. For example, the spectrum of autonomic, mental, cognitive and sensory symptoms is presented. Cognitive impairment, including mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease are among the most common disorders are not motor. The purpose of this study was aimed to investigate the relationship of early cognitive impairment and rate of glucose metabolism in different parts of the brain in patients with Parkinson's disease. Positron emission tomography (PET) with fluorodeoxyglucose synthesis in patients suffering from Parkinson's disease was performed. Study group consisted of patients (31 persons, age 41–77 years). Patients have passed inpatient and/or outpatient treatment at the clinic of the Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences. The control group (15 persons) consisted of patients of similar age group without cognitive impairment. To estimate the rate of glucose metabolism was used an original technique of the Institute of Human Brain. Immediately prior to the intravenous administration of radiopharmaceutical [<sup>18</sup>F]-deoxyglucose was synthesized. Psychological testing consisted of a clinical interview, observation, survey, test, as described in a brief assessment of mental status (MMSE)

and the battery frontal dysfunction (BFD). The study found that when the initial cognitive impairment observed pattern of changes in the rate of metabolism of glucose, characteristic of patients with severe cognitive impairment in Parkinson's disease. This fact leads to the assumption of a high validity of the test battery frontal dysfunction for early diagnosis of cognitive impairment in Parkinson's disease.

**Keywords:** Parkinson's disease; positron emission tomography; fluorodeoxyglucose; cognitive disorders.

Болезнь Паркинсона (БП) одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний. Частота встречаемости в популяции составляет 150–200 случаев на 100 000 населения, пик заболеваемости приходится на 60–65 лет [2]. Традиционно БП связывают с дефицитом дофаминергической системы, выражающимся в экстрапирамидных двигательных нарушениях. Кроме того, данное заболевание характеризуется большим разнообразием не двигательных нарушений, к которым относят вегетативные, психические, когнитивные, диссомнические и сенсорные симптомы. По мере прогрессирования некоторые из этих симптомов приобретают доминирующее положение в клинической картине заболевания и значительно ухудшают качество жизни как самого пациента, так и значительно усложняют уход за ним [7, 10].

Когнитивные нарушения, в том числе умеренное когнитивное расстройство и деменция при болезни Паркинсона, являются одними из самых распространенных не моторных нарушений при БП. Когнитивные нарушения проявляются более чем у 80% пациентов после 15 лет заболевания [11], а риск возникновения деменции у пациентов с БП в несколько раз выше, чем в общей популяции [2].

Рассматривая проблему деменции при БП, в первую очередь требуется проводить дифференциальную диагностику между БП и деменцией с тельцами Леви. Чаще всего в клинической практике опираются на показатели срока дебюта когнитивных нарушений и наличие зрительных галлюцинаций в течение первого года заболевания [2, 4]. Нередко наблюдается коморбидное существование БП и болезни Альцгеймера, а также БП и проявлений дисциркуляторной энцефалопатии. Также важно отметить, что терапия моторных нарушений при БП не является достаточной для предупреждения развития деменции при БП [13].

Когнитивные нарушения на ранних стадиях БП характеризуются преимущественно признаками легкого расстройства исполнительных функций, требующих планирования действий и переключения с одного задания на другое [12]. Для определения таких нарушений традиционно используются различные нейропсихологические тесты, направленные на оценку функций лобных долей и исполнительных функций [9].

В последнее время для проведения дифференциального диагноза все чаще прибегают к различным методам нейровизуализации, определяющим как структурную целостность, так и функциональную активность разных отделов головного мозга. К преимуществам функциональных методов нейровизуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная компьютерная томография, функциональная магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная спектроскопия, стоит отнести их раннюю чувствительность к нарушению функции визуализируемых структур до наступления атрофических изменений [3, 6, 8]. В частности, имеются сведения о паттерне изменения скорости метаболизма глюкозы по данным ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) при БП с деменцией [13].

Таким образом, на ранних стадиях деменции при БП наблюдается нарушение функции лобных долей, а при ПЭТ-исследовании пациентов при БП с деменцией наблюдается характерный паттерн изменения скорости метаболизма глюкозы. В связи с этим представляется актуальным сопоставить функциональное состояние структур головного мозга и результаты нейропсихологического тестирования у пациентов с БП и разной выраженностью когнитивных нарушений.

*Целью настоящего исследования* явилось изучение взаимосвязи ранних когнитивных нарушений и скорости метаболизма глюкозы в разных участках головного мозга у больных болезнью Паркинсона.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемую группу составили пациенты (31 человек) с верифицированной болезнью Паркинсона в возрасте от 41 до 77 лет, которые проходили стационарное и/или амбулаторное лечение в клинике Института мозга человека (ИМЧ) РАН. Критериями исключения являлись грубые морфологические изменения на МРТ и ПЭТ, а также выраженные когнитивные нарушения (MMSE < 23).

Контрольную группу составили пациенты аналогичной возрастной группы без когнитивных нарушений. Критерием исключения для этой группы пациентов также являлись выраженные морфологические изменения по данным МРТ и ПЭТ.

Для оценки скорости метаболизма глюкозы применялась стандартная методика. В радиохимической лаборатории ИМЧ РАН по этой методике [1] непосредственно перед исследованием синтезировался радиофармпрепарат (РФП) — [ $^{18}\text{F}$ ]-дезоксиглюкоза, который вводили внутривенно в дозе от 3 до 5 mCi в 8 мл физиологического раствора. Во время накопления РФП пациент находился в комнате с приглушенным светом, с низким уровнем шума и минимальной двигательной активностью. Через 30–40 мин после введения выполнялось ПЭТ-сканирование продолжительностью 20 мин. Для сканирования применялся позитронно-эмиссионный томограф PC2048-15B (производства фирмы Scanditronix, Швеция) [15].

Анализ полученных ПЭТ-изображений проводился по методике, принцип которой описан выше [3]. На первом этапе с целью дальнейшего выбора стандартизованных областей интереса (ОИ), в совокупности охватывающих весь объем головного мозга, индивидуальные изображения приводились к стандартной форме — координатное пространство стереотаксического атласа Талайрака [14]. Для этого использовался пакет программ SPM и затем для ОИ, соответствующих полям Бродмана и подкорковым структурам, при помощи программы WFU PicAtlas рассчитывались средние значения накопленной активности ФДГ.

Зарегистрированный во время сканирования уровень накопленной активности в ОИ монотонно зависит от скорости метаболизма глюкозы в данной области. В этой связи для исключения ряда «технических» причин вариабельности зарегистрированной накопленной активности, в том числе активности введенного во время инъекции РФП, длительности сканирования и неточностей позиционирования пациента в поле зрения камеры (глубина поля зрения томографа PC2048-15B, равная 96 мм, не всегда была достаточна для сканирования всего мозга одновременно), использовалась процедура нормализации накопленной активности в ОИ на среднюю накопленную активность в референтной области. В качестве этой области использовалась билатеральная инсулярная кора, благодаря

своему анатомическому расположению присутствующая на ПЭТ-изображениях всех пациентов.

Для нейропсихологического тестирования [5] использовался комплекс психологических методик, состоящий из беседы, наблюдения, опроса и тестирования по методике краткой оценки психического статуса (MMSE) и батареи лобной дисфункции (БЛД).

Тест MMSE состоит из 9 заданий, впервые был предложен в 1975 г. Фольштейном [10] и на данный момент является одной из самых распространенных методик для скрининга и оценки динамики когнитивных нарушений. Общий балл по результатам теста может находиться в диапазоне от 0 до 30. Значения в диапазоне 26–30 баллов считаются нормой, 21–25 — легкие когнитивные нарушения, ниже 20 — умеренные, а от 0 до 9 — выраженные когнитивные нарушения.

Тест БЛД (Frontal Assessment Battery, FAB) применяется для оценки функции лобных долей, широко используется при дифференциальной диагностике болезни Альцгеймера и лобно-височной деменции. Тест состоит из 6 заданий и оценивается по 18-балльной шкале. Если пациент в ходе тестирования набирает суммарно 16–18 баллов, считается, что лобные функции сохранены полностью [9].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты теста MMSE показали, что у подавляющего числа пациентов (78%) уровень когнитивных нарушений находился в рамках нормы. Легкие когнитивные нарушения наблюдались у 22% пациентов.

Результаты теста БЛД показали, что у 55% пациентов суммарное количество баллов находилось в пределах 16–18 — регистрировалась сохранность функций лобных долей. У остальных 45% пациентов из основной группы по результатам теста сумма баллов была ниже 16. Это позволило разделить исследуемую группу на две подгруппы (табл. 1).

При сравнении исследуемых подгрупп и контрольной группы наблюдалось снижение скорости метаболизма глюкозы в ассоциативной зрительной

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика обследованных групп

№ группы	Характеристика группы	Количество человек	Возраст	MMSE	БЛД
Исследуемая группа					
1	Болезнь Паркинсона 1	17 (9 Ж, 8 М)	60,2 ± 2,4	25–30	≥ 16
2	Болезнь Паркинсона 2	14 (10 Ж, 4 М)	65,5 ± 2,6	23–30	<16
Контрольная группа					
3	Пациенты без деменции	15 (6 Ж, 9 М)	59,7 ± 3,2	26–29	≥ 16





признаки умеренного когнитивного расстройства, а затем и деменцию при БП. Такой паттерн характеризуется снижением скорости метаболизма глюкозы в средней трети коры лобных и коре теменных долей билатерально [13]. В нашем исследовании зарегистрирован аналогичный паттерн у пациентов с признаками начального снижения функции лобных долей по методике батареи лобной дисфункции. Полученные данные позволяют предположить, что методика батареи лобной дисфункции является валидной для ранней диагностики когнитивных нарушений при БП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты ПЭТ и нейропсихологического исследования позволили выделить две группы больных, страдающих болезнью Паркинсона. Первую подгруппу составили пациенты без когнитивных нарушений (по результатам теста батареи лобной дисфункции), а вторую — с начальным расстройством функции лобных долей. Во второй подгруппе регистрировали паттерн изменения скорости метаболизма глюкозы, характерный для пациентов с когнитивными расстройствами при болезни Паркинсона. Таким образом, было зафиксировано характерное изменение скорости метаболизма глюкозы уже на ранних этапах нарушения функции лобных долей. Результаты настоящего исследования позволяют предположить высокую чувствительность теста батареи лобной дисфункции для ранней диагностики когнитивных нарушений при болезни Паркинсона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гомзина Н.А., Васильев Д.А., Красикова Р.Н. Оптимизация роботизированного синтеза 2-[<sup>18</sup>F] фтор-2-дезоксид-глюкозы на основе щелочного гидролиза // Радиохимия. — 2002. — Т. 5. — С. 527–32. [Gomzina NA, Vasil'yev DA, Krasikova RN. Optimizatsiya robotizirovannogo sinteza 2-[<sup>18</sup>F] ftor-2-dezoksi-D-glyukozy na osnove shchelochного gidroliza. *Radiokhimiya*. 2002;5:527-32. (In Russ).]
2. Дамулин И. В. Патогенетические и терапевтические аспекты деменции при болезни Паркинсона // Журн. неврол. и психиатр. — 2009. — Т. 2. — С. 73–7. [Damulin IV. Patogeneticheskie i terapevticheskie aspekty dementsii pri bolezni Parkinsona. *Zhurn. nevrol. i psikihiatr*. 2009;2:73-7. (In Russ).]
3. Катаева Г.В., Коротков А.Д., Мельничук К.В. Паттерны относительных оценок регионарного мозгового кровотока и скорости метаболизма глюкозы в здоровом мозге человека // Медицинская визуализация. — 2007. — Т. 2. — С. 84–92. [Kataeva GV, Korotkov AD, Mel'nychuk KV. Patterny otnositel'nykh otsenok regionarnogo mozgovogo krovotoka i skorosti metabolizma glyukozy v zdorovom mozge cheloveka. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2007;2:84-92. (In Russ).]
4. Левин О. С. Деменция с тельцами Леви // Журн. неврол. и психиатр. — 2012. — Т. 2. — С. 3–12. [Levin OS. Dementsiya s tel'tsami Levi. *Zhurn. nevrol. i psikihiatr*. 2012;2:3-12. (In Russ).]
5. Лытаев С.А., Овчинников Б.В., Дьяконов И.Ф. Основы клинической психологии и медицинской психодиагностики. — 2-е изд. — СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2008. [Lytaev SA, Ovchinnikov BV, D'yakonov IF. Osnovy klinicheskoy psikhologii i meditsinskoy psikhodiagnostiki. 2nd ed. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2008. (In Russ).]
6. Сусин Д.С., Катаева Г.В., Резникова Т.Н., и др. Взаимосвязь проявлений агрессии и регионарного энергетического метаболизма у больных эпилепсией // Неврологический вестник. Журнал им. В.М.Бехтерева. — 2015. — Т. 2. — С. 21–5. [Susin DS, Kataeva GV, Reznikova TN, et al. Vzaimosvyaz' proyavleniy agressii i regional'nogo energeticheskogo metabolizma u bol'nykh epilepsiy. *Nevrologicheskiy vestnik. Zhurnal im. V.M.Bekhtereva*. 2015;2:21-5. (In Russ).]
7. Торган Т. И., Байдина Т. В. Немоторные симптомы болезни Паркинсона // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2012. — Т. 2. — С. 535–8. [Torgan TI, Baydina TV. Nemotornye simptomy bolezni Parkinsona. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2012;2:535-8. (In Russ).]
8. Хилько В.А., Шостак В.И., Хлуновский А.Н., Лытаев С.А. Топографическое картирование вызванной биоэлектрической активности и другие методы функциональной нейровизуализации мозга // Вестник РАМН. — 1993. — Т. 3. — С. 36–41. [Khil'ko VA, Shostak VI, Khlunovskiy AN, Lytaev SA. Topograficheskoe kartirovanie vyzvannoy bioelektricheskoy aktivnosti i drugie metody funktsional'noy neyrovizualizatsii mozga. *Vestnik RAMN*. 1993;3:36-41. (In Russ).]
9. Cohen OS, Vakil E, Tanne D, et al. The frontal assessment battery as a tool for evaluation of frontal lobe dysfunction in patients with Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012;2:71-7. doi: 10.1177/0891988712445087.
10. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J of Psychiatric Research*. 1975;2:189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
11. Hely MA, Morris JG, Reid WG. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005;3:190-9. doi: 10.1002/mds.20324.

12. Leh SE, Petrides M, Strafella AP. The neural circuitry of executive functions in healthy subjects and Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*. 2010;1:70-85. doi: 10.1038/npp.2009.88.
13. Poston KL, Eidelberg D. FDG PET in the Evaluation of Parkinson's Disease. *PET Clin*. 2010;1:55-64. doi: 10.1016/j.cpet.2009.12.004.
14. Talairach J, Tournoux P. Co-planar Stereotactic Atlas of the Human Brain. In 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging. New York: Thieme; 1988;5-15.
15. Thompson E, Marrett C, et al. Performance Evaluation of the PC-2048: A New 15-slice Encoded-Crystal PET Scanner for Neurological Studies. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 1991;2:90-5.

---

◆ Информация об авторах

Сергей Александрович Лытаев — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра нормальной физиологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: slytaev@spiiras.nw.ru.

Даниил Сергеевич Сусин — научный сотрудник, лаборатория позитронно-эмиссионной томографии. ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой». E-mail: daniel.susin@gmail.com.

---

◆ Information about the authors

Sergey A. Lytaev — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Human Physiology. St Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: slytaev@spiiras.nw.ru.

Daniil S. Susin — Researcher, Lab for Positron Emission Tomography. N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences. E-mail: daniel.susin@gmail.com.