

Об определении нормы показателей ПЭТ-обследования головного мозга с ^{18}F -DOPA (по данным здоровых лиц)

В.Г. Абрамов¹, А.А. Хорошавина², К.О. Туценко², М.Г. Садовский^{2,3}, Е.А. Карлова^{1,2}, Д.В. Похабов^{1,2}

¹ ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, г. Красноярск

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, г. Красноярск

³ Институт вычислительного моделирования СО РАН — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр СО РАН»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: установление нормативных значений для показателей позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) головного мозга с применением ^{18}F -DOPA по результатам обследования условно здоровых лиц.

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. Условно здоровым лицам ($n = 33$) проведено обследование головного мозга методом ПЭТ с ^{18}F -DOPA на аппарате Discovery 600. Данные обработаны стандартными статистическими методами, проверка на нормальность распределения данных выполнена с помощью критерия Шапиро — Уилка, вычислены матрицы ковариации и корреляции Пирсона и Спирмена. Для оценки сочетанного разброса (объясненной дисперсии) проанализированы главные компоненты.

Результаты. Для абсолютных показателей норма активности радиофармпрепарата (РФП) составила (медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль]): в скорлупе справа — 2,24 [2,02; 2,80] кБк/мл, слева — 2,26 [2,02; 2,75] кБк/мл; в хвостатом ядре (ХЯ) справа — 2,11 [1,78; 2,55] кБк/мл, слева — 2,01 [1,74; 2,49] кБк/мл; в затылочной коре (ЗК) справа и слева — 0,81 [0,71; 1,00] и 0,81 [0,74; 1,02] кБк/мл соответственно. Значения нормы, полученные для относительных показателей (средняя величина \pm стандартное отклонение): стриатум/ЗК справа — $2,66 \pm 0,52$, слева — $2,68 \pm 0,53$; ХЯ/ЗК справа — $2,36 \pm 0,48$, слева — $2,34 \pm 0,47$; стриатум/ХЯ справа — $1,09 \pm 0,21$, слева — $1,11 \pm 0,21$.

Заключение. В статье представлены нормы активности РФП для интерпретации результатов ПЭТ головного мозга с ^{18}F -DOPA. Данные получены впервые.

Ключевые слова: нейродегенеративные расстройства, дофаминовый обмен, популяционная норма.

Вклад авторов: Абрамов В.Г. — постановка цели и задач исследования, обзор литературы, подбор обследуемой группы, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Хорошавина А.А., Туценко К.О. — статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных результатов, написание текста; Садовский М.Г. — постановка цели и задач исследования, выбор статистических методов для анализа данных, оценка погрешностей, написание текста; Карлова Е.А. — обзор литературы, проведение ПЭТ-обследования, анализ и интерпретация данных; Похабов Д.В. — обзор литературы, интерпретация и обсуждение результатов исследования.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Абрамов В.Г., Хорошавина А.А., Туценко К.О., Садовский М.Г., Карлова Е.А., Похабов Д.В. Об определении нормы показателей ПЭТ-обследования головного мозга с ^{18}F -DOPA (по данным здоровых лиц). Доктор.Ру. 2020; 19(9): 13–19. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-13-19

Determination of Parameter Reference Values for ^{18}F -DOPA PET Imaging of the Brain (Based on Using Data from Healthy Subjects)

V.G. Abramov¹, A.A. Khoroshavina², K.O. Tutsenko², M.G. Sadovsky^{2,3}, E.A. Karlova^{1,2}, D.V. Pokhabov^{1,2}

¹ Federal Siberian Clinical Research Center, Russian Federal Medical and Biological Agency (a Federal Government-funded Institution); 26 Kolomenskaya St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660037

² Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health, 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

³ Institute of Computational Modeling, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, a dedicated department of the Federal Research Center — Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Division of the Russian Academy of Sciences (a Federal Government-funded Scientific Institution); 50 Akademgorodok, Bldg. 44, Krasnoyarsk, Russian Federation 660036

ABSTRACT

Study Objective: To determine, based on data from examination of apparently healthy subjects, parameter reference values for ^{18}F -DOPA positron emission tomography (PET) of the brain.

Абрамов Владислав Геннадьевич (автор для переписки) — руководитель Центра клинических исследований ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России. 660037, Россия, г. Красноярск, ул. Коломенская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 7740-8633. <https://orcid.org/0000-0002-4063-4951>. E-mail: excalibr@mail.ru (Окончание на с. 14.)



Оригинальная
статья



Original
Paper

Study Design: This was a prospective study.

Materials and Methods: Apparently healthy subjects ($n = 33$) underwent ^{18}F -DOPA PET of the brain using a Discovery PET/CT 600 scanner. Data were processed using standard statistical methods. The Shapiro-Wilk test was used to test data distribution for normality, and Pearson and Spearman covariance and correlation matrices were calculated. The key components were analyzed to assess combined scattering (explained variance).

Study Results: For absolute parameters, the following reference levels were determined for radioactivity concentration (median [1st quartile; 3rd quartile]): 2.24 [2.02; 2.80] kBq/mL in the right putamen, 2.26 [2.02; 2.75] kBq/mL in the left putamen, 2.11 [1.78; 2.55] kBq/mL in the right caudate nucleus (CN), 2.01 [1.74; 2.49] kBq/mL in the left caudate nucleus, and 0.81 [0.71; 1.00] and 0.81 [0.74; 1.02] kBq/mL in the right and left occipital cortices (OC), respectively. For relative parameters, the following reference values were determined (mean \pm standard deviation): 2.66 ± 0.52 for the right corpus striatum/OC, 2.68 ± 0.53 for the left corpus striatum/OC, 2.36 ± 0.48 for the right CN/OC, 2.34 ± 0.47 for the left CN/OC, 1.09 ± 0.21 for the right corpus striatum/CN, and 1.11 ± 0.21 for the left corpus striatum/CN.

Conclusion: The paper presents reference values for radioactivity concentration in ^{18}F -DOPA PET of the brain. This is the first report of such data.

Keywords: neurodegenerative disorders, dopamine metabolism, population norm.

Contributions: Dr. V.G. Abramov set goals and objectives for the study, reviewed publications, selected subjects, co-wrote the paper, and approved the manuscript submitted for publication. A.A. Khoroshavina and K.O. Tutsenko did statistical processing, analyzed and interpreted the data obtained, and co-wrote the paper. M.G. Sadovsky set goals and objectives for the study, chose statistical methods for data analysis, assessed errors, and co-wrote the paper. Dr. E.A. Karlova reviewed publications, carried out PET imaging, and analyzed and interpreted data. Dr. D.V. Pokhobov reviewed publications and interpreted and discussed the study's results.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Abramov V.G., Khoroshavina A.A., Tutsenko K.O., Sadovsky M.G., Karlova E.A., Pokhobov D.V. Determination of Parameter Reference Values for ^{18}F -DOPA PET Imaging of the Brain (Based on Using Data from Healthy Subjects). Doctor.Ru. 2020; 19(9): 13–19. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-13-19

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее часто встречающихся нейродегенеративных заболеваний у пожилых людей. Проблема усугубляется тем, что в настоящее время наблюдается тенденция к уменьшению среднего возраста лиц с данной патологией. Этиология БП достоверно не известна, факторами риска считаются пожилой возраст, генетическая предрасположенность, воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды. Патогенез БП связан с гибелью нейронов, составляющих важнейшую часть экстрапирамидной системы и вырабатывающих дофамин (ДА). БП характеризуется не только двигательными, но и когнитивными, вегетативными, психическими нарушениями, сенсорными и диссомническими симптомами.

В настоящее время основной является теория длительного латентного периода БП [1, 2], что делает актуальной задачу ее диагностики на доклинической стадии.

Один из наиболее современных и перспективных методов диагностики БП и ряда других заболеваний — позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). В основе ПЭТ лежит регистрация гамма-квантов, которые излучаются при аннигиляции электрона с позитроном, возникающим при распаде радиофармпрепарата (РФП). РФП состоит из биологически активного вещества (БАВ), меченного позитрон-излучающим радиоизотопом. Основная задача при диагностике заболеваний с помощью ПЭТ заключается в выборе РФП, БАВ которого активно задействовано в метаболизме конкретного органа

или новообразования. Важными требованиями к используемому изотопу являются короткий период полураспада и слабое поглощение тканями излучения низкой энергии, что необходимо для обеспечения минимальной лучевой нагрузки на организм человека, а также высокого разрешения получаемого изображения.

Достоинством ПЭТ в диагностике БП является высокая чувствительность к изменениям метаболизма визуализируемых структур до наступления атрофии. ПЭТ-исследование позволяет однозначно определить недостаток ключевого звена в патогенезе БП — ДА, что дает возможность обнаружить болезнь даже на ранних стадиях ее развития.

Оптимальный РФП для исследования дофаминергической системы — леводопа, меченная фтором-18 (^{18}F -DOPA). С помощью этого препарата можно оценить активность фермента допадекарбоксилазы в пресинаптических дофаминергических терминалях, а также накопление ДА в нейронах полостного тела. Леводопа является аминокислотой, непосредственным предшественником ДА. В отличие от ДА, она способна проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) с помощью переносчика. По степени накопления ^{18}F -DOPA в клетках головного мозга, в частности в клетках черной субстанции, можно судить о работе дофаминергических нейронов.

Клиническое использование ^{18}F -DOPA до настоящего времени является ограниченным, так как согласно общераспространенной практике оценка активности этого РФП у пациентов с БП проводится с использованием сложных кинетических

Хорошавина Алина Алексеевна — студентка 6-го курса ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4956-5952. <https://orcid.org/0000-0001-9732-7920>. E-mail: horoshavina-lina-yan@yandex.ru

Тущенко Ксения Олеговна — студентка 6-го курса ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5691-0828. <https://orcid.org/0000-0003-3979-1172>. E-mail: kseniamkib@gmail.com

Садовский Михаил Георгиевич — д. ф.-м. н., ведущий научный сотрудник ИВМ СО РАН — обособленного подразделения ФГБНУ «ФИЦ КНЦ СО РАН», старший научный сотрудник ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660036, Россия, г. Красноярск, Академгородок, д. 50, стр. 44. eLIBRARY.RU SPIN: 5862-9142. <https://orcid.org/0000-0002-1807-0715>. E-mail: msad@icm.krasn.ru

Карлова Елена Анатольевна — к. м. н., врач-рентгенолог ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, доцент ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660037, Россия, г. Красноярск, ул. Коломенская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 8288-4370. <https://orcid.org/0000-0002-3179-1381>. E-mail: elenakarlova67@gmail.com

Похабов Дмитрий Владимирович — д. м. н., профессор ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, директор Центра инновационной неврологии, экстрапирамидных заболеваний и ботулинотерапии ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России. 660037, Россия, г. Красноярск, ул. Коломенская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 3984-8157. <https://orcid.org/0000-0003-3355-6278>. E-mail: neurodmit@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 13.)

моделей. Такой подход требует длительного (не < 90 минут) динамического сканирования, что, как правило, приводит к снижению качества получаемых изображений из-за двигательных артефактов. Однако в работе I.L. Alves и соавт. показано, что протоколы статического сканирования с исследованием активности ДА в подкорковых структурах не уступают динамическим протоколам в точности количественной оценки пресинаптической дофаминовой функции [3]. Это делает применение ^{18}F -DOPA эффективным методом обследования пациентов с нарушениями дофаминергической системы.

Являясь мощным средством исследования состояния больного, ПЭТ сама по себе не влечет за собой постановки окончательного диагноза либо выработки рекомендаций по лечению. Конкретная характеристика того или иного процесса при применении этого метода определяется выбором радиолиганда. Результатом обследования является набор числовых значений различных показателей, в частности характеризующих метаболизм ДА в головном мозге пациента, которые помогают врачу сделать вывод о состоянии больного и определить тактику лечения. Для интерпретации данных, полученных с помощью ПЭТ, необходимы представления о том, в каких пределах лежат нормальные значения показателей. При этом значения нормы зависят как от точности используемого прибора, так и от популяционной изменчивости показателей.

Наиболее распространенным РФП для ПЭТ-диагностики БП является ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ), однако применение этого препарата не позволяет решить ряд задач, связанных с ранней диагностикой БП, поскольку дает неспецифические результаты [4]. ^{18}F -DOPA обеспечивает эффективное решение задач ранней диагностики БП, но, как отмечено выше, распространенность этого препарата в медицинских исследованиях в настоящее время невысока. Разрабатываются также другие РФП, одним из наиболее перспективных считается [^{18}F]LBT-999 — производное кокаина [5].

^{18}F -DOPA, являясь аналогом леводопы, связывается с декарбоксихилазой ароматических аминокислот и генерирует позитронный выброс. Уровень захвата ^{18}F -DOPA определяется проникновением РФП через ГЭБ, декарбоксилированием до фтордофамина и накоплением в терминалях нейронов [6]. Снижение метаболизма ДА начинается в дорсокаудальном отделе скорлупы на стороне, противоположной клиническому поражению. Значительные изменения метаболизма видны на ранних этапах развития БП, когда клинические проявления еще отсутствуют. Накопление ^{18}F -DOPA в полосатом теле коррелирует с числом клеток черной субстанции и активностью тирозингидроксилазы, содержащейся в полосатом теле. Кроме того, поглощение ^{18}F -DOPA коррелирует с возрастанием суммы баллов при оценке брадикинезии и ригидности. При этом не наблюдается сколько-нибудь значимой корреляции с показателями тремора, что указывает на то, что патогенез тремора связан не только с дофаминергической системой [7].

P.V. Jokinen и соавт. представлено исследование с применением ^{18}F -DOPA, в котором регистрировались значения стриатально-затылочного отношения и константа притока в задней части путамена на стороне, противоположной клиническим проявлениям, — в группе БП они были значительно ниже, чем у здоровых людей [8]. В работе [8] при помощи ROC-анализа было показано, что исследование задней части путамена диагностически более ценно, чем исследование хвостатого ядра и передней части стриатума, о чем свидетельствуют и другие авторы [9]. ^{18}F -DOPA применяется также для дифференциальной диагностики атипичного паркинсонизма и идиопатического синдрома паркинсонизма. При этом последний

отличается прежде всего более линейным снижением метаболизма ДА от передней к задней части путамена [10].

В работе Ю.Г. Хоменко и соавт. сопоставлены данные магнитно-резонансной спектроскопии и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ — показана обратная зависимость скорости метаболизма глюкозы (СМГ) от отношения концентрации холина к концентрации креатинина у больных БП [11]. Такая взаимосвязь не была обнаружена при других неврологических патологиях, что позволяет установить истинный патогенез БП. Изменение СМГ наблюдается уже на ранних этапах нарушения функции лобных долей. Кроме того, показана большая чувствительность теста батареи лобной дисфункции к когнитивным нарушениям у больных БП в сравнении с методикой краткой оценки психического статуса [12]. Для уточнения диагноза БП и обоснования применения заместительной терапии ДА может использоваться нейровизуализация переносчиков ДА с помощью ПЭТ и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [13].

При БП наблюдается большое количество поведенческих осложнений, патогенез которых до конца не изучен; к таким осложнениям относятся беспокойство, депрессия, апатия и психоз [14]. Исследование депрессии и тревоги как неспецифических симптомов БП показало, что они могут быть связаны со специфической потерей ДА и норадреналина в лимбической системе [15]. Продемонстрирована связь депрессии при БП с недостатком серотонина в ядрах шва и лимбических структурах [16]. В число наиболее изученных немоторных проявлений БП входит также ольфакторная дисфункция. В работе M. Löhle и соавт. описаны значимые умеренные корреляции между эффективным объемом соотношением ДА и комплексной оценкой обоняния [17]. Более подробное обсуждение этих работ выходит за рамки данной публикации.

В настоящее время не существует единых показателей нормы для интерпретации результатов ПЭТ, проводимой на разных аппаратах и с разными РФП. Необходимость установления нормы для различных аппаратов и РФП обусловливается конструктивными и технологическими особенностями используемых аппаратов и различиями в фармакокинетике РФП. Для получения нормативных показателей следует провести обследование контрольной группы условно здоровых пациентов и по его результатам определить значения показателей, которые могут считаться нормальными, а также указать диапазон их изменчивости, в пределах которого пациент может считаться здоровым. Если исходить из того, что точность используемых приборов заведомо достаточна для проведения любых обследований, необходимо сконцентрироваться на вопросе о популяционной вариативности показателей и определении нормы для них. При этом одной из важных проблем становится установление величины выборки контрольной группы, по которой будет определяться норма для показателей, получаемых с помощью ПЭТ.

Цель исследования: определение нормативных значений для показателей ПЭТ головного мозга с применением ^{18}F -DOPA по результатам обследования условно здоровых лиц.

Основные задачи: определение показателей ПЭТ-обследования у условно здоровых лиц, а также установление величины выборки, по которой можно с достаточной степенью надежности судить о норме того или иного показателя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена в период с 2017 по 2020 г. на базе Федерального Сибирского научно-клинического центра (ФСНКЦ) ФМБА России (генеральный директор центра — Баранкин Б.В.). Непосредственно ПЭТ-исследования

выполнялись на базе структурного подразделения ФСНКЦ ФМБА России — Центра ядерной медицины (директор — Чанчикова Н.Г.), МРТ-исследования — на базе диагностического центра «МРТ-Эксперт Красноярск» (директор — Елистратова Е.А.). Работы по синтезу РФП и проведение МРТ финансировались за счет государственного задания «Использование молекулярно-генетического анализа для оценки риска раннего развития нейродегенеративных заболеваний» (78.001.17.800).

Все аспекты исследования полностью соответствовали стандартам надлежащей клинической практики (англ. Good Clinical Practice). Программа исследования, форма информированного согласия и форма информационного листа пациента были предварительно одобрены на заседании локального этического комитета при ФСНКЦ ФМБА России. Все предусмотренные процедуры проводились строго после подписания обследуемыми информированного согласия.

Критериями включения в исследование были:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) способность прочитать информацию, изложенную в информационном листе пациента, и подписать форму информированного согласия;
- 3) отсутствие диагностированных органических поражений головного мозга (текущих или в анамнезе);
- 4) отсутствие неврологических жалоб на момент включения в исследование.

Критериями исключения являлись:

- 1) обнаружение признаков неврологической патологии при осмотре;
- 2) противопоказания к проведению МРТ (включая наличие имплантируемых кардиостимуляторов и металлоконструкций, клаустрофобии);
- 3) беременность и кормление грудью;
- 4) соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- 5) признаки психических расстройств на момент включения в исследование.

У обследуемого должны были присутствовать все критерии включения и отсутствовать все критерии исключения.

Сформированная группа исследования состояла из 33 человек — 21 женщины и 12 мужчин, не имевших выраженных соматических заболеваний. Возраст участников колебался от 21 года до 80 лет и в среднем составлял $51,9 \pm 14,9$ года.

Всем пациентам первоначально была выполнена МРТ головного мозга для исключения структурных изменений и сопоставления МРТ- и ПЭТ-изображений. МРТ проводилась на аппарате Philips Intera 1,5T (Philips, Нидерланды) по стандартной программе (FLAIR аксиальный, T2 корональный и T1 сагиттальный срезы), дополненной T1- и T2-аксиальным сканированием тонкими (2-миллиметровыми) срезами с прицелом на область черной субстанции и красных ядер.

ПЭТ/КТ-исследование с ^{18}F -DOPA выполнялось как минимум через 4 часа после последнего приема пищи. Доза вводимого в кубитальную вену РФП рассчитывалась индивидуально из расчета 110 МБк на 1 м^2 площади поверхности тела и составляла от 170 до 260 МБк. Через 50 минут после введения ^{18}F -DOPA проводилось статическое 3D-сканирование в течение 20 минут на ПЭТ/КТ-сканере Discovery 600 (GE Healthcare, США). Для коррекции аттенуации осуществлялось низкодозное КТ-сканирование (120 кВ, 80 мА) с толщиной томографического слоя 3 мм. Полученные изображения анализировали на рабочей станции AW Volum Share 5 (GE Healthcare, США) с помощью программного пакета PET/CT Review (GE Healthcare, США). Для более четкого сопостав-

ления скинтиграфического изображения со структурами головного мозга ПЭТ-серии совмещали с T1-аксиальными тонкосрезовыми МРТ-изображениями с помощью программы Integrated Registration (GE Healthcare, США).

Уровень аккумуляции РФП измеряли путем размещения области интереса (ROI) в бледном шаре и головке хвостатого ядра. Кроме того, была измерен уровень поглощения ^{18}F -DOPA в затылочной коре в качестве референсной зоны, так как считается, что этот регион отличается неспецифическим накоплением радиотрейсера. Анализировали как абсолютные значения активности в килобеккерелях на миллилитр (кБк/мл), так и нормализованные показатели — соотношения активности стриатум / затылочная кора (SOR) и хвостатое ядро / затылочная кора (COR). Кроме того, учитывали отношение активности в стриатуме к активности в хвостатом ядре (SCR), так как у пациентов с нарушениями дофаминергической системы наблюдается его изменение.

Полученные данные были занесены в базу Microsoft Excel и обработаны в программе IBM SPSS Statistics 23 классическими методами статистического анализа: определяли величины среднего значения, медианы и стандартного отклонения показателей; проверяли нормальность распределения с помощью критерия Шапиро — Уилка; устанавливали собственные значения матрицы ковариаций и коэффициенты корреляции Спирмена и Пирсона. Для оценки сочетанного разброса (объясненной дисперсии) проводили анализ главных компонент. Кроме того, были использованы мера выборочной адекватности Кайзера — Мейера — Олкина и критерий сферичности Бартлетта, а также критерий «каменистой осыпи» Кеттела для определения количества факторов в модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты ПЭТ-обследования включают в себя данные по активности РФП в различных зонах головного мозга: скорлупе, хвостатом ядре и затылочной коре справа и слева. В исследовательских и диагностических целях используются как абсолютные значения активности, так относительные показатели. Последние представляют собой соотношения абсолютных показателей, определяемых для каждого полушария головного мозга отдельно; смысл относительных показателей заключается в измерении одних показателей в единицах других.

Чтобы избежать ошибок в восприятии результатов ПЭТ-обследования, аббревиатурами, написанными кириллицей, обозначались абсолютные значения измеряемых показателей, латиницей — относительные значения, полученные из абсолютных.

Установление размера выборки требует предварительного знания характера распределения тех данных, которые по такой выборке будут определяться. Ввиду того что в представленном исследовании данная информация отсутствовала, для оценки характера распределения и его статистической устойчивости была проведена серия измерений во все возраставшей выборке. При этом величина выборки оценивалась с использованием обеих возможных стратегий: по каждой отдельной переменной и по совокупности данных для многомерного случая, т. е. с учетом связей, наблюдавшихся в данных.

На первом этапе был проведен элементарный статистический анализ базы условно здоровых пациентов ($n = 33$). Для этого по каждому из 12 показателей были определены величины среднего значения, медианы и стандартного отклонения (табл. 1). Затем каждый из этих показателей был проверен на нормальность распределения с помощью

Таблица 1 / Table 1

Среднее значение (N), медиана (M) и стандартное отклонение (σ) исследованных показателей
Mean (N) value, median (M) value, and standard deviation of the parameters studied

Статистические характеристики / Statistical parameter	Возраст, лет / Age, years	СкR, кБк/мл / PutR, kBq/mL	СкL, кБк/мл / PutL, kBq/mL	ХЯR, кБк/мл / CNR, kBq/mL	ХЯL, кБк/мл / CNL, kBq/mL	ЗКR, кБк/мл / OCR, kBq/mL	ЗКL, кБк/мл / OCL, kBq/mL	SORR	SORL	CORR	CORL	SCRR	SCRL
N	50,1	2,34	2,33	2,07	2,03	0,86	0,84	2,66	2,68	2,36	2,34	1,09	1,11
M	52,0	2,20	2,30	2,10	2,00	0,80	0,80	2,80	2,80	2,40	2,40	1,10	1,20
σ	16,6	0,57	0,56	0,50	0,49	0,22	0,20	0,52	0,53	0,48	0,47	0,21	0,21

Примечание. В таблицах 1–6: Ск — скорлупа головного мозга; ХЯ — хвостатое ядро; ЗК — затылочная кора; SOR, COR, SCR — отношения активности стриатум / затылочная кора, хвостатое ядро / затылочная кора и стриатум / хвостатое ядро соответственно; R — справа; L — слева.

Note: In Tables 1 to 6: Put = putamen, CN = caudate nucleus, OC = occipital cortex, SOR, COR, SCR = ratios of radioactivity concentration in the corpus striatum and occipital cortex, in the caudate nucleus and occipital cortex, and in the corpus striatum and caudate nucleus, respectively, R = right, L = left.

критерия Шапиро — Уилка; оказалось, что все абсолютные показатели не являются нормально распределенными, а все относительные — являются.

Для выявления линейных связей между показателями был проведен корреляционный анализ: подсчитывались коэффициенты ковариации и корреляции отдельно для абсолютных и относительных показателей. Собственные значения матрицы ковариаций позволяют точно оценить линейную размерность пространства исследуемых данных (табл. 2, 3).

Для относительных показателей, подчинявшихся нормальному закону распределения, были определены коэффициенты корреляции Пирсона (табл. 4), а для абсолютных показателей, распределение которых статистически значимо отличалось от нормального, — коэффициенты корреляции Спирмена (табл. 5).

В целях оценки сочетанного разброса (объясненной дисперсии) данных был выполнен анализ главных компонент. Нулевая гипотеза о том, что частные корреляции между

Таблица 2 / Table 2

Собственные значения матрицы ковариаций абсолютных показателей
Eigenvalues of covariance matrices for absolute parameters

Показатели / Parameter	СкR / PutR	СкL / PutL	ХЯR / CNR	ХЯL / CNL	ЗКR / OCR	ЗКL / OCL
СкR / PutR	0,80	0,86	0,68	0,66	0,27	0,26
СкL / PutL	–	0,92	0,72	0,71	0,28	0,28
ХЯR / CNR	–	–	0,58	0,56	0,22	0,22
ХЯL / CNL	–	–	–	0,55	0,22	0,22
ЗКR / OCR	–	–	–	–	0,10	0,09
ЗКL / OCL	–	–	–	–	–	0,09

Таблица 3 / Table 3

Собственные значения матрицы ковариаций относительных показателей
Eigenvalues of covariance matrices for relative parameters

Показатели / Parameter	SORR	SORL	CORR	CORL	SCRR	SCRL
SORR	0,07	0,06	0,06	0,05	0,00	0,00
SORL	–	0,07	0,05	0,05	0,00	0,00
CORR	–	–	0,07	0,05	–0,01	–0,01
CORL	–	–	–	0,06	0,00	–0,01
SCRR	–	–	–	–	0,00	0,00
SCRL	–	–	–	–	–	0,00

Таблица 4 / Table 4

Коэффициенты корреляции Пирсона между относительными показателями
Pearson correlation coefficients for relative parameters

Показатели / Parameter	SORR	SORL	CORR	CORL	SCRR	SCRL
SORR	1,000	0,779**	0,884**	0,767**	0,100	–0,057
SORL	–	1,000	0,720**	0,820**	0,010	0,200
CORR	–	–	1,000	0,864**	–0,373*	–0,326
CORL	–	–	–	1,000	–0,317	–0,394*
SCRR	–	–	–	–	1,000	0,586**
SCRL	–	–	–	–	–	1,000

Примечание. В таблицах 4, 5: (*) — коэффициент корреляции значим на уровне 0,05; (**) — коэффициент корреляции значим на уровне 0,001.

Note: In Tables 4 and 5, (*) denotes that the correlation coefficient was considered significant at 0.05 and (**) denotes that the correlation coefficient was considered significant at 0.001.

Коэффициенты корреляции Спирмена между абсолютными показателями
Spearman correlation coefficients for absolute parameters

Показатели / Parameter	СкR / PutR	СкL / PutL	ХЯR / CNR	ХЯL / CNL	ЗКR / OCR	ЗКL / OCL
СкR / PutR	1,000	0,973**	0,979**	0,979**	0,895**	0,915**
СкL / PutL	–	1,000	0,967**	0,963**	0,888**	0,892**
ХЯR / CNR	–	–	1,000	0,983**	0,883**	0,873**
ХЯL / CNL	–	–	–	1,000	0,882**	0,885**
ЗКR / OCR	–	–	–	–	1,000	0,964**
ЗКL / OCL	–	–	–	–	–	1,000

переменными малы, проверялась с использованием меры выборочной адекватности Кайзера — Мейера — Олкина, гипотеза о том, что корреляционная матрица является единичной матрицей, — с применением критерия сферичности Бартлетта. Обе эти гипотезы были отвергнуты, т. е. оказалось, что между данными показателями имеется связь, а значит факторная модель имеет смысл.

Количество факторов в модели определялось с помощью критерия «каменистой осыпи» Кеттела. Как видно из графика собственных значений (рис.), число выделенных факторов должно равняться трем.

Из таблицы 6 следует, что первый фактор характеризуется самым большим вкладом во все абсолютные показатели, второй — в ряд относительных показателей (SOR и COR справа и слева), а третий фактор — в показатель SCR справа и слева.

Для проверки устойчивости полученных результатов проводился вычислительный эксперимент, направленный на установление статистической устойчивости значений показателей, установленных у условно здоровых людей. В рамках эксперимента были сформированы три случайных выборки с меньшим числом обследуемых и для этих выборок определялись соответствующие средние либо медианные показатели. Эксперимент показал, что рост числа обследуемых не приводит к изменениям указанных показателей, и это может служить еще одним свидетельством надежности установленных нами данных при использовании в качестве показателей нормы.

Таким образом, для абсолютных показателей нормальными значениями активности РФП следует считать (медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль]): активность в скорлупе справа — 2,24 [2,02; 2,80] кБк/мл, слева — 2,26 [2,02; 2,75]; в хвостатом ядре справа — 2,11 [1,78; 2,55] кБк/мл, слева — 2,01 [1,74; 2,49]; в затылочной коре справа и слева — 0,81 [0,71; 1,00] и 0,81 [0,74; 1,02] кБк/мл соответственно. Для относительных показателей, имеющих нормальное распределение, получены следующие значения нормы (средняя величина ± стандартное отклонение): SOR справа — 2,66 ± 0,52, слева — 2,68 ± 0,53; COR справа — 2,36 ± 0,48, слева — 2,34 ± 0,47; SCR справа — 1,09 ± 0,21, слева — 1,11 ± 0,21.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значения показателей позитронно-эмиссионной томографии с применением ¹⁸F-DOPA для различных участков головного мозга, полученные в представленном исследовании, можно

Рис. График собственных значений
Fig. Plot of eigenvalues

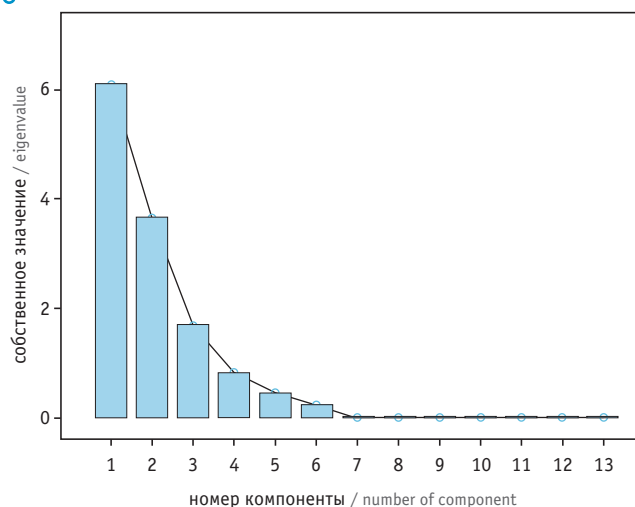



Таблица 6 / Table 6

Транспонированная матрица компонентов
Transpose of the matrix of components

Показатели / Parameter	Компоненты / Components		
	1	2	3
ХЯL / CNL	0,990	–	–
ХЯR / CNR	0,990	–	–
СкR / PutR	0,985	–	–
ЗКR / OCR	0,984	–	–
ЗКL / OCL	0,984	–	–
СкL / PutL	0,983	–	–
SORR	–	0,946	–
CORR	–	0,913	–
SORL	–	0,912	–
CORL	–	0,904	–
SCRR	–	–	0,890
SCRL	–	–	0,876

считать стандартными для условно здоровых людей и использовать в качестве базовых значений, относительно которых следует определять отклонения от нормы у больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Катунина Е.А., Ильина Е.П., Садекова Г.И., Гайсенюк Е.И. Подходы к ранней диагностике болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119(6): 119–27. [Katunina E.A., Il'ina E.P., Sadekova G.I., Gajsenyuk E.I. Approaches to early diagnosis of Parkinson's disease. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2019; 119(6): 119–27. (in Russian)] DOI: 10.17116/jnevro2019119061119
2. Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2013; 7(2): 39–50. [Illarioshkin S.N., Vlasenko A.G., Fedotova E.Yu. Sovremennye vozmozhnosti identifikatsii latentnoj stadii nejrodegenerativnogo processa. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2013; 7(2): 39–50. (in Russian)]
3. Alves I.L., Meles S.K., Willemsen A.T., Dierckx R.A., Marques da Silva A.M., Leenders K.L. et al. Dual time point method for the quantification of irreversible tracer kinetics: A reference tissue approach applied to [18F]-FDOPA brain PET. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2017; 37(9): 3124–34. DOI: 10.1177/0271678X16684137
4. Веселова И.А., Сергеева Е.А., Македонская М.И., Еремина О.Е., Калмыков С.Н., Шеховцова Т.Н. Методы определения маркеров нейромедиаторного обмена в целях клинической диагностики. Журнал аналитической химии. 2016; 71(12): 1235–49. [Veselova I.A., Sergeeva E.A., Makedonskaya M.I., Eremina O.E., Kalmykov S.N., Shekhovtsova T.N. Methods for determining neurotransmitter metabolism markers for clinical diagnostics. Journal of Analytical Chemistry. 2016; 71(12): 1235–49. (in Russian)] DOI: 10.7868/S0044450216120124
5. Chalon S., Vercouillie J., Payoux P., Deloye J., Malherbe C., Jeune F. et al. The story of the dopamine transporter PET tracer LBT-999: from conception to clinical use. Front. Med. (Lausanne). 2019; 6: 90–6. DOI: 10.3389/fmed.2019.00090
6. Станжевский А.А., Тютин Л.А., Литвиненко И.В. Применение позитронной эмиссионной томографии для диагностики паркинсонизма. Лучевая диагностика и терапия. 2010; 3: 12–9. [Stanzhevsky A.A., Tyutin L.A., Litvinenko I.V. The application of positron emission tomography in parkinson's disease diagnosis. Diagnostic radiology and radiotherapy. 2010; 3: 12–9. (in Russian)]
7. Otsuka M., Ichiya Y., Kuwabara Y., Hosokawa S., Sasaki M., Yoshida T. et al. Differences in the reduced 18F-Dopa uptakes of the caudate and the putamen in Parkinson's disease: correlations with the three main symptoms. J. Neurol. Sci. 1996; 136(1–2): 169–73. DOI: 10.1016/0022-510X(95)00316-t
8. Jokinen P., Helenius H., Rauhala E., Bruck A., Eskola O., Rinne O. Simple ratio analysis of ¹⁸F-fluorodopa uptake in striatal subregions separates patients with early Parkinson disease from healthy controls. J. Nucl. Med. 2009; 50(6): 893–9. DOI: 10.2967/jnumed.108.061572
9. Löhle M., Hermann W., Hausbrand D., Wolz M., Mende J., Beuthien-Baumann B. et al. Putaminal dopamine turnover in de novo Parkinson's disease predicts later neuropsychiatric fluctuations but not other major health outcomes. J. Parkinsons Dis. 2019; 9(4): 693–704. DOI: 10.3233/JPD-191672
10. Stormezand G.N., Chaves L.T., Vallez Garcia D., Doorduyn J., De Jong B.M., Leenders K.L. et al. Intra-striatal gradient analyses of 18F-FDOPA PET scans for differentiation of Parkinsonian Disorders. Neuroimage: Clin. 2020; 25: 102161. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102161
11. Хоменко Ю.Г., Милыхина И.В., Грачева Е.В., Катаева Г.В., Богдан А.А., Громова Е.А. и др. Возможности магнитно-резонансной спектроскопии при болезни Паркинсона. Бюллетень сибирской медицины. 2019; 18(4): 150–60. [Khomenko Y.G., Miliukhina I.V., Gracheva E.V., Kataeva G.V., Bogdan A.A., Gromova E.A. et al. Magnetic resonance spectroscopy in Parkinson's disease. Bulletin of Siberian Medicine. 2019; 18(4): 150–60. (in Russian)] DOI: 10.20538/1682-0363-2019-4-150-160
12. Лытаев С.А., Сусин Д.С. ПЭТ-диагностика когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. Педиатр. 2016; 7(2): 63–8. [Lytaev S.A., Susin D.S. PET-diagnostics of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. Pediatrician (St. Petersburg). 2016; 7(2): 63–8. (in Russian)] DOI: 10.17816/PED7263-68
13. Brooks D.J. Molecular imaging of dopamine transporters. Ageing Res. Rev. 2016; 30: 114–21. DOI: 10.1016/j.arr.2015.12.009
14. Valli M., Mihaescu A., Strafella A. Imaging behavioural complications of Parkinson's disease. Brain Imaging Behav. 2019; 13(2): 323–32. DOI: 10.1007/s11682-017-9764-1
15. Timmer M.H., Sescousse G., Esselink R.A., Piray P., Cools R. Mechanisms underlying dopamine-induced risky choice in Parkinson's disease with and without depression (history). Comput. Psychiatr. 2018; 2: 11–27. DOI: 10.1162/CPSY_a_00011
16. Smit M., Vallez Garcia D., De Jong B., Zoons E., Booij J., Dierckx R. et al. Relationships between Serotonin Transporter Binding in the Raphe Nuclei, Basal Ganglia, and Hippocampus with Clinical Symptoms in Cervical Dystonia: A [11C] DASB Positron Emission Tomography Study. Front. Neurol. 2018; 9: 88. DOI: 10.3389/fneur.2018.00088
17. Löhle M., Wolz M., Beuthien-Baumann B., Oehme L., Hoff J., Kotzerke J. et al. Olfactory dysfunction correlates with putaminal dopamine turnover in early de novo Parkinson's disease. J. Neural Transm. (Vienna). 2020; 127(1): 9–16. DOI: 10.1007/s00702-019-02122-9 

Поступила / Received: 17.08.2020

Принята к публикации / Accepted: 07.10.2020