

УДК 616.894-053.8-07

ВОЗМОЖНОСТИ 3D-SSP АНАЛИЗА ДАННЫХ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ С ^{18}F -ФДГ В ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

М. В. Артемов, А. А. Станжевский

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург, Россия

THE ABILITY OF 3D-SSP ANALYSIS OF ^{18}F -FDG PET DATA IN THE DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

M. V. Artemov, A. A. Stanzhevsky

Russian scientific center of radiology and surgical technologies, St-Petersburg, Russia

© М. В. Артемов, А. А. Станжевский, 2016 г.

Цель исследования заключалась в изучении возможности 3D-SSP анализа данных ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике умеренного когнитивного дефицита и болезни Альцгеймера. Обследованы 72 пациента: 31 больной с умеренным когнитивным дефицитом и 41 — с болезнью Альцгеймера. Рассчитано пороговое значение метаболической активной активности значения Z-счета в области ассоциативной коры височных долей (1,54), позволяющее с высокой точностью проводить дифференциальную диагностику умеренного когнитивного дефицита и мягкой деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера (чувствительность 87,8%, специфичность 90,3%).

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, ПЭТ, ассоциативная кора височных долей.

The technique of 3D-SSP is widely used in the world in the diagnosis of neurological diseases. The purpose of the study was to investigate the metabolic activity of different brain structures in patients with mild cognitive deficiency and Alzheimer's disease. 81 patients were examined, 31 of them with mild cognitive deficiency and 41 with Alzheimer's disease. Identified thresholds metabolic activity of the active values of Z-bills in the association cortex of the temporal lobes, equal to 1,54. In this method, the sensitivity was 87,8%, specificity — 90,3%. Thus, the set values of Z-accounts to use the software 3D-SSP in patients with cognitive impairment, allowing high-precision semi-quantitatively measure changes in glucose metabolism in different brain structures.

Key words: Alzheimer's disease, PET, associative cortex of the temporal lobes.

Введение. В настоящее время болезни нейродегенеративного генеза являются одной из важнейших социальных и медицинских проблем в мире. При этом болезнь Альцгеймера, как известно, представляет собой наиболее часто встречающееся заболевание, сопровождающееся атрофическими изменениями коры и мнестико-интеллектуальными расстройствами. Следует отметить, что продромальная (доклиническая) фаза заболевания может длиться в течение 10 лет и практически не диагностируется с помощью рутинных методов структурной визуализации. Клиническая картина БА очень вариабельна и на фоне возрастных изменений на ранних стадиях патологического процесса, как правило, имеет стертую форму. В последнее время считается, что фактором риска развития болезни Альцгеймера является наличие у пациента умеренного когнитивного дефицита (УКД), сопровождающегося снижением памяти [1].

Частота развития болезни Альцгеймера у пациентов с УКД в среднем составляет 10–15% в год, в то время как среднестатистическая заболеваемость БА

среди пожилых определяется на уровне 1–2% в год. В ряде зарубежных работ умеренный когнитивный дефицит рассматривается как переходный этап между нормальным старением и клинически вероятным диагнозом болезни Альцгеймера [2, 3]. Тем не менее, проведенные исследования показали, что болезнь Альцгеймера развивается не у всех пациентов с УКД. Так, у части этих больных наблюдаются другие нозологические формы деменции, а в некоторых случаях симптоматика остается стабильной на протяжении многих лет и не достигала уровня деменции [4].

С 1990-х гг. в диагностике нейродегенеративных заболеваний головного мозга применяются радионуклидные методы диагностики. Одним из самых перспективных технологий ядерной медицины является позитронная эмиссионная томография. Впервые в качестве метода анализа ПЭТ изображений у пациентов с болезнью Альцгеймера S. Minoshima и соавт. в 1995 г. предложили способ проецирования функциональной активности коры на поверхность головного мозга в виде трехмерного объемного изображения

(3D-SSP) [5]. Метод формирует комплексный подход и объективные количественные показатели в виде расчета Z-счета при картировании, который отображается в табличном виде [6]. Региональные анатомические различия между индивидуальным и стандартным шаблоном при использовании этого способа сведены к минимуму путем автоматизированной нелинейной деформации. Пик корковой активности в головном мозге подвергается трехмерному поиску с заданным вектором для каждого стереотаксического пикселя поверхности после анатомической стандартизации. Значения множества пикселей изображения были нормированы на весь головной мозг в программе NEUROSTAT [7, 8]. 3D-SSP анализа являются более чувствительным и специфичным в диагностике болезни Альцгеймера, чем статистическое параметрическое картирование (SPM). Кроме того, преимуществом этой технологии обработки изображений при БА является отсутствие необходимости создания баз данных 18ФДГ-ПЭТ изображений контрольной группы, так как многие производители томографов оснащают рабочие станции коммерческими пакетами, основанными на 3D-SSP [9, 10].

Цель исследования: изучение возможности 3D-SSP анализа данных ПЭТ с 18F-ФДГ в диагностике умеренного когнитивного дефицита и болезни Альцгеймера.

Материалы и методы исследования. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) выполнена 72 пациентам в возрасте от 63 до 86 лет: 31 пациенту с УКД и 41 пациенту с БА. Диагноз деменции основывался на общепринятых тестах и шкалах, таких как краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), батарея лобной дисфункции, комплексная шкала оценки деменции Маттиса, шкала оценки клинической тяжести деменции (CDR).

Протокол исследования включал пять этапов.

1-й этап — введение РФП.

2-й этап — укладка пациента на стол томографа. Укладка выполнялась аналогично процедуре на позитронных эмиссионных томографах.

3-й этап — получение топограммы в сагиттальной и корональной проекциях. Плоскость сканирования устанавливали параллельно орбитомеатальной линии.

4-й этап — стандартное КТ сканирование головного мозга.

5-й этап — ПЭТ-исследование.

Интерпретация полученных данных осуществлялась:

— визуальным анализом изображений;

— полуколичественным анализом данных.

Полуколичественный анализ данных осуществляли с помощью программного пакета Cortex ID, установленного на рабочих станциях ADW 4.5 и 4.6, с расчетом Z-счета. Нормализацию накопления РФП в структурах головного мозга выполняли по отношению к метаболизму в области моста. При этом ПЭТ изображения в программном пакете Cortex ID преобразовывали в стандартное анатомическое пространство, адаптированное к атласу Talarairach и Tourpoux (1988).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартного пакета статистических программ Statistica for Windows 95/NTv. 577. Достоверность различий оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни или t-теста для независимых переменных. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$. ROC-анализ осуществляли с использованием статистического пакета Medcalc 11.0.1 for Windows.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования установлены средние значения Z-счета у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и БА

Таблица

Средние значения Z-счета у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера

Стадия деменции	Височные доли	Теменные доли	Лобные доли	Поясные извилины	Медиальная орбитофронтальная кора
Умеренный когнитивный дефицит (31)	1,11±0,2	0,36±0,11	0,56±0,3	1,10±0,17	0,41±0,3
Болезнь Альцгеймера (41)	2,1±0,4	1,16±0,18	0,89±0,32	1,65±0,22	2,26±0,6

Длительность заболевания при умеренном когнитивном дефиците составила $3,4 \pm 1,3$ года, при болезни Альцгеймера $6,2 \pm 1,8$ года.

В группу пациентов с УКД вошли пациенты, не достигшие уровня деменции: число баллов шкалы MMSE у них было в пределах от 24 до 28, CDR=0,5.

Позитронную эмиссионную томографию выполняли на совмещенной ПЭТ/КТ установке «Discovery 690» фирмы «GE HealthCare» (США) 2010 года производства с рабочими станциями «Advantage Workstation 4.5 и Advantage Workstation 4.6».

в зависимости от выраженности клинической картины (таблица).

Как видно из приведенной таблицы, умеренный когнитивный дефицит характеризовался снижением накопления глюкозы в ассоциативной коре височных долей, а также гипометаболизмом в проекции задних поясных извилин. У пациентов с болезнью Альцгеймера дополнительно отмечалось снижение метаболизма глюкозы в сенсомоторной коре теменных долей, а также в лобных долях. Кроме того, при сопоставлении полученных данных с результатами

ПЭТ больных, страдающих умеренным когнитивным дефицитом, при болезни Альцгеймера отмечался более выраженный гипометаболизм в медиальной орбитофронтальной коре (рис. 1).

Как видно из рис. 1, у пациентов с болезнью Альцгеймера отмечается более выраженное накопление 18F-ФДГ в височных, теменных и частично в лобных долях.

ем 3D-SSP и определением Z-счета в области медиальной орбитофронтальной коры у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера.

Наибольшая информативность ПЭТ с 18F-ФДГ при сопоставлении полученных данных между пациентами с умеренным когнитивным дефицитом и мягкой деменцией при болезни Альцгеймера наблюда-

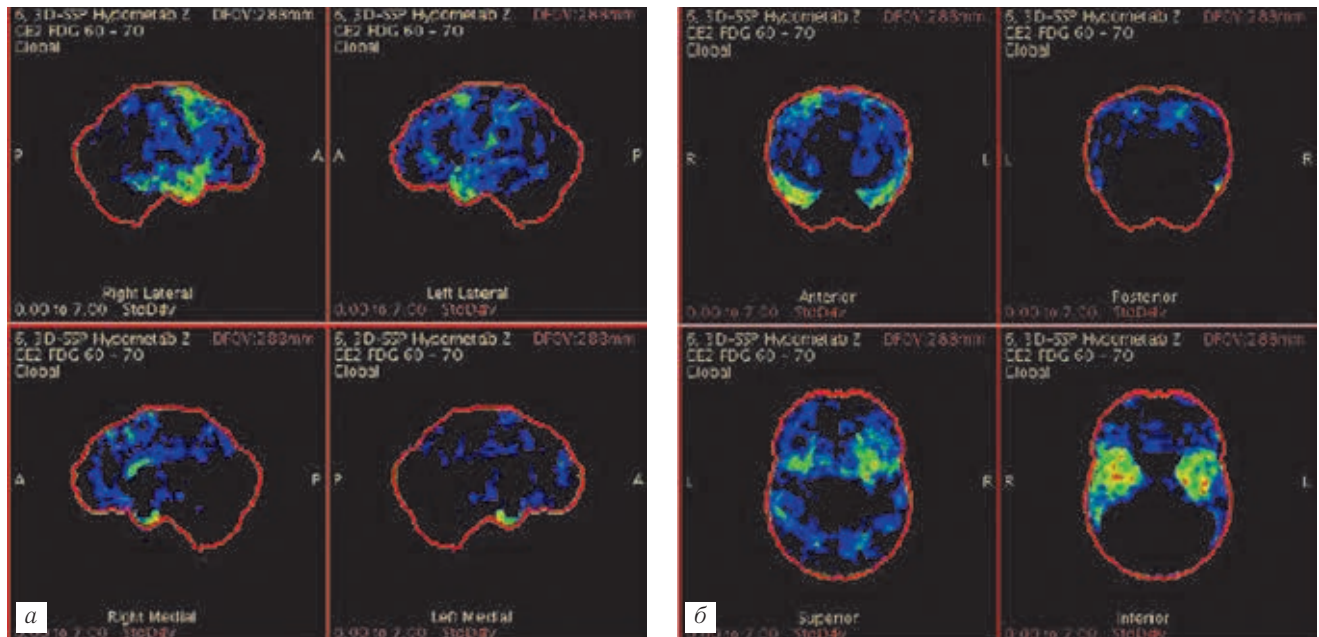


Рис. 1. ПЭТ-изображения у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом (а) и «мягкой» деменцией при БА (б).

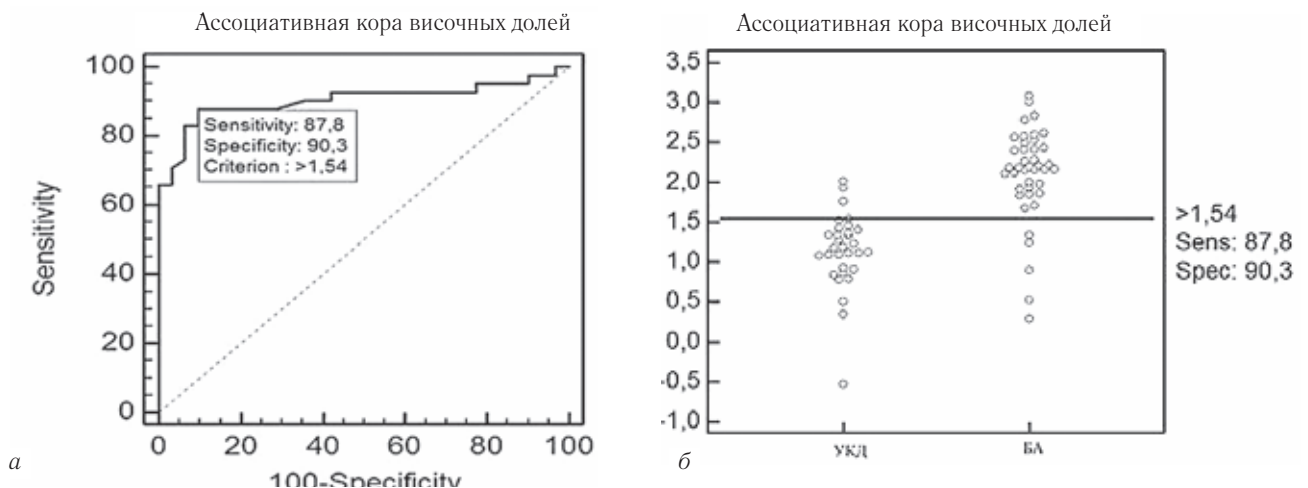


Рис. 2. ROC-анализ. Кривая (а) и диаграмма (б) информативности ПЭТ с 18F-ФДГ с использованием 3D-SSP и определением Z-счета в ассоциативной коре височных долей у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера.

Как видно из рис. 2, наибольшая информативность ПЭТ с 18F-ФДГ при сопоставлении полученных данных между пациентами с умеренным когнитивным дефицитом и мягкой деменцией при болезни Альцгеймера была получена при пороговом значении Z-счета в области ассоциативной коры височных долей, равном 1,54. При этом чувствительность метода составила 87,8%, специфичность — 90,3%.

На рис. 3 показаны кривая (а) и диаграмма (б) информативности ПЭТ с 18F-ФДГ с использовани-

ем при пороговом значении Z-счета в области медиальных отделах орбитофронтальной коры = 1,22. При этом чувствительность метода составила 80,6%, специфичность — 92,7%.

Одним из характерных отличий болезни Альцгеймера от умеренного когнитивного дефицита при ПЭТ с 18F-ФДГ было снижение метаболизма глюкозы в медиальной орбитофронтальной коре ($p < 0,05$).

У пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдалась достоверная отрицательная корреляция между

выраженностью клинических симптомов когнитивного дефицита, измеренной с помощью шкалы MMSE, и степенью гипометаболизма глюкозы в ассоциативной коре височных ($p=0,0013$, при $r=-0,487$) и теменных ($p=0,0019$, при $r=-0,470$) долей, задних отделов поясных извилин ($p=0,0103$, при $r=-0,396$),

ного пакета 3D-SSP при ПЭТ с 18F-ФДГ у пациентов с различной степенью выраженности когнитивного дефицита позволяют с высокой точностью количественно определять гипометаболизм глюкозы в важных областях головного мозга при болезни Альцгеймера. Выявлена разница в накоплении

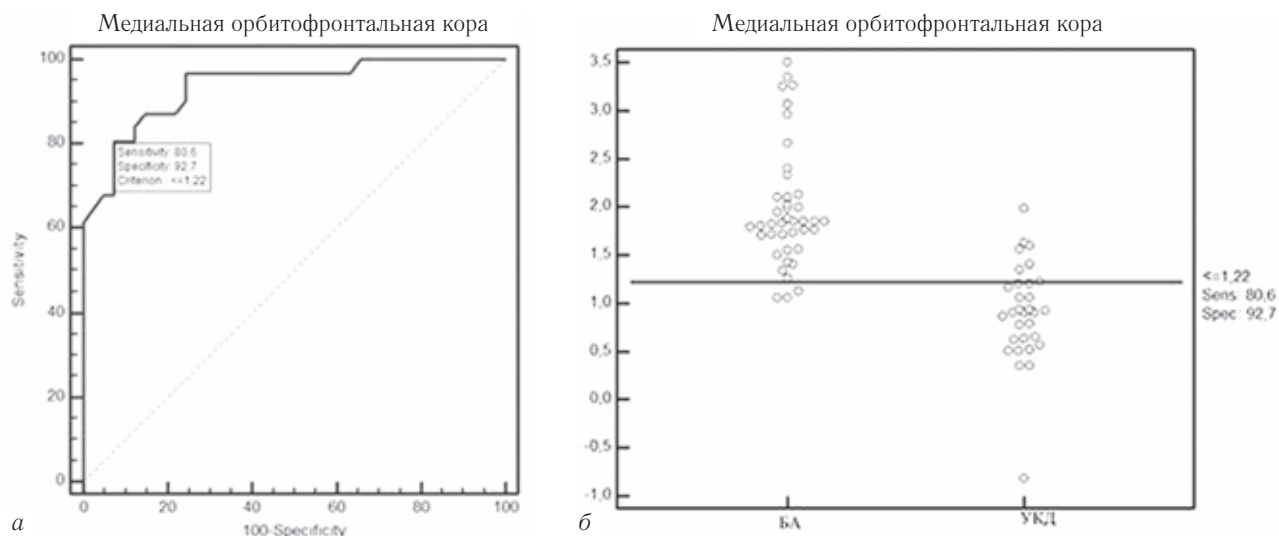


Рис 3. ROC-анализ. Кривая (а) и диаграмма (б) информативности ПЭТ с 18F-ФДГ с использованием 3D-SSP и определением Z-счета в области медиальной орбитофронтальной коры у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера.

а также в области медиальной теменной коры ($p=0,046$, при $r=-0,314$).

При использовании методики батареи лобной дисфункции, в отличие от умеренного когнитивного дефицита, при болезни Альцгеймера наблюдалась достоверная положительная корреляционная зависимость между тяжестью нарушения функции лобных долей и степенью снижения метаболизма в области медиальных отделов орбитофронтальной коры ($p=0,03$, при $r=-0,348$). Это говорит о вовлечении в патологический процесс структур лобных долей при болезни Альцгеймера.

Выводы. Таким образом, установленные пороговые значения Z-счета с использованием программ-

радиофармпрепарата в различных областях головного мозга у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера. Для пациентов с умеренным когнитивным дефицитом было характерно снижение накопления глюкозы в медиобазальных отделах височных долей, в области гиппокампов, задних отделах поясных извилин. В то же время у больных с мягкой формой болезни Альцгеймера дополнительно выявлен гипометаболизм в ассоциативной коре височных и теменных долей, в сенсомоторной коре теменных долей, задних отделах поясных извилин, лобных долях, медиальной орбитофронтальной коре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин И. В. Сосудистые нарушения при болезни Альцгеймера. — М.: ММА им. И. М. Сеченова, 2005. — 40 с.
2. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: методическое пособие для врачей. — М., 2005. — 71 с.
3. Albert M. S., McKhann G. M., Sperling R. A. Changing Diagnostic Concepts of Alzheimer's disease // *Adv. Biol. Psychiatry.* — 2012. — Vol. 28. — P. 115–121.
4. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б. и др. Деменции: руководство для врачей. — М., 2011. — 272 с.
5. Minoshima S., Giordani B., Berent S. et al. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease // *Ann. Neurol.* — 1997. — Vol. 42. — P. 85–94.
6. Mountz J. M. PET-CT Neuroimaging Applications in Dementia // *The journal of practical medical imaging and management.* — 2007. — Vol. 36, No. 6. — P. 4–13.
7. Cross D. J., Minoshima S., Nishimura S. et al. Three-dimensional stereotactic surface projection analysis of macaque brain PET: development and initial applications // *J. Nucl. Med.* — 2000. — Vol. 41 (11). — P. 1879–1887.
8. Kono A. K., Ishii K., Sofue K. et al. Fully automatic differential diagnosis system for dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using FDG-PET and 3D-SSP // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2007 — Vol. 34 (9). — P. 1490–1497.
9. Borghesani P. R., DeMers Sh. M. et al. Neuroimaging in the Clinical Diagnosis of Dementia: Observations from a Memory Disorders Clinic // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2010. — Vol. 58 (8). — P. 1453–1458.

10. Kalaria R. N., Maestre G. E., Arizaga R. et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence?

Management, and risk factors // *Lancet Neurology*.— 2008.— Vol. 7.— P. 812–826.

REFERENCES

1. Damulin I. V. *Sosudisty'e narusheniya pri bolezni Al'cgejmera*, Moscow: MMA im. I. M. Sechenova, 2005, 40 p.
2. Zaxarov V. V., Yaxno N. N. *Kognitivny'e rasstrojstva v pozhilom i starcheskom vozraste: metodicheskoe posobie dlya vrachej*, Moscow, 2005, 71 p.
3. Albert M. S., McKhann G. M., Sperling R. A., *Adv. Biol. Psychiatry*, 2012, vol. 28, pp. 115–121.
4. Yaxno N. N., Zaxarov V. V., Lokshina A. B. i dr. *Demencii: rukovodstvo dlya vrachej*, Moscow, 2011, 272 p.
5. Minoshima S., Giordani B., Berent S. et al., *Ann. Neurol.*, 1997, vol. 42, pp. 85–94.
6. Mountz J. M., *The journal of practical medical imaging and management*, 2007, vol. 36, No. 6, pp. 4–13.
7. Cross D. J., Minoshima S., Nishimura S. et al., *J. Nucl. Med.*, 2000, vol. 41 (11), pp. 1879–1887.
8. Kono A. K., Ishii K., Sofue K. et al., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2007, vol. 34 (9), pp. 1490–1497.
9. Borghesani P. R., DeMers Sh. M. et al., *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2010, vol. 58 (8), pp. 1453–1458.
10. Kalaria R. N., Maestre G. E., Arizaga R. et al., *Lancet Neurology*, 2008, vol. 7, pp. 812–826.

Поступила в редакцию: 2.06.2016 г.

Контакт: Артемов Максим Владимирович, rncrht-mrt@mail.ru

Сведения об авторах:

Артемов Максим Владимирович — заведующий отделением магнитно-резонансной томографии РНЦРХТ, Санкт-Петербург.

Тел.: +7 911 971-36-78; e-mail: rncrht-mrt@mail.ru;

Станжевский Андрей Алексеевич — заместитель директора по научной работе Российского научного центра радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург.

Открыта подписка на 2-е полугодие 2016 года.

Подписные индексы:

Агентство «Роспечать» 57991

ООО «Агентство „Книга-Сервис”» 42177