

Позитронная эмиссионная и однофотонная эмиссионная компьютерная томография в оценке состояния моноаминергических систем мозга при экстрапирамидных расстройствах

М.В. Селихова¹, Е.А. Катунина², А. Воун¹

¹Больница Саутмид, Бристоль, Великобритания;

²ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

В клинической неврологии при изучении двигательных расстройств и обследовании пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и другими экстрапирамидными заболеваниями особый интерес вызывают биомаркеры центрального нейротрансмиттерного дисбаланса, в первую очередь для оценки обмена дофамина и других моноаминов в головном мозге. Наиболее информативными для этих целей являются методы радиоизотопной визуализации: позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с соответствующими радиофармпрепаратами. В статье представлен сравнительный анализ широкого спектра существующих лигандов и молекулярных мишеней для функциональной радиоизотопной нейровизуализации nigrostriatal системы и других моноаминергических систем мозга с акцентом на изучении дофаминового транспортера, дофаминовых рецепторов и ферментов обмена дофамина. Оцениваются современные возможности ПЭТ и ОФЭКТ в ранней диагностике БП и дифференциальной диагностике данного заболевания с клинически сходными синдромами (дистонией, атипичным и лекарственным паркинсонизмом, эссенциальным тремором), а также в мониторинге патологического процесса и оценке результатов различных терапевтических вмешательств. Подчеркивается роль методов функциональной радиоизотопной нейровизуализации в прижизненной объективной оценке немоторных проявлений БП, таких как депрессия, нарушения импульсного контроля, патологическая утомляемость, ортостатическая гипотензия.

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, дофамин, серотонин, норадреналин, экстрапирамидные расстройства, болезнь Паркинсона, диагностика.

Адрес для корреспонденции: Великобритания, Саутмид-роуд, Вестбери-он-Трам, Бристоль, BS10 5NB. Больница Саутмид. E-mail: m.selikhova@talk21.com. Селихова М.В.

Для цитирования: Селихова М.В., Катунина Е.А., Воун А. Позитронная эмиссионная и однофотонная эмиссионная компьютерная томография в оценке состояния моноаминергических систем мозга при экстрапирамидных расстройствах. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(2): 69–78.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.8

PET and SPECT in the assessment of monoaminergic brain systems in extrapyramidal disorders

Marianna V. Selikhova¹, Elena A. Katunina², Alan Whone¹

¹Southmead Hospital, Bristol, United Kingdom;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

In clinical neurology, biomarkers of central neurotransmitter imbalance have been of particular interest in the study of motor disorders and examination of patients with Parkinson's disease (PD) and other extrapyramidal diseases, primarily to assess the exchange of dopamine and other monoamines in the brain. Radioisotope visualization methods, such as positron emission tomography (PET) and single-photon emission computed tomography (SPECT) with the corresponding radiopharmaceuticals, are the most informative for these purposes. This article presents a comparative analysis of the wide range of existing ligands and molecular targets for functional neuroimaging using radioisotopes of the nigrostriatal system and the other monoaminergic systems of the brain, with emphasis on the study of the dopamine transporter, dopamine receptors and dopamine-metabolising enzymes. The modern possibilities of PET and SPECT for the early diagnosis of PD, and the differential diagnosis of this disease with clinically similar syndromes (dystonia, atypical and drug-induced parkinsonism, essential tremor), as well as for monitoring the pathological process and assessing the results of various therapeutic interventions are evaluated. The role of functional neuroimaging in the objective assessment in vivo of the non-motor symptoms of PD, such as depression, impulse control disorders, pathological fatigue and orthostatic hypotension, is emphasized.

Keywords: *positron emission tomography, single-photon emission computed tomography, dopamine, serotonin, noradrenaline, extrapyramidal disorders, Parkinson's disease, diagnosis.*

For correspondence: Southmead Road, Westbury-on-Trym, Bristol BS10 5NB, UK. Southmead Hospital. E-mail: m.selikhova@talk21.com. Selikhova M.V.

For citation: Selikhova M.V., Katunina E.A., Whone A. PET and SPECT in the assessment of monoaminergic brain systems in extrapyramidal disorders. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(2): 69—78. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.8

Экстрапирамидные двигательные расстройства изучает сложная и быстро развивающаяся область современной неврологии, одним из наиболее востребованных направлений которой является разработка биомаркеров патологического нейродегенеративного процесса [1, 2]. Чувствительные и специфичные биомаркеры способны обеспечить раннюю диагностику заболевания (в том числе в продромальной, латентной стадии), а также создать прочную основу для дифференциальной диагностики болезни среди чрезвычайно гетерогенных групп двигательных синдромов, включающих в разных сочетаниях паркинсонизм, дистонию, тремор и т.д. [3].

В клинической неврологии выделяют клинические, нейробиологические, нейровизуализационные, биохимические, иммунологические, молекулярно-генетические и другие биомаркеры, отражающие различные уровни вовлечения системного гомеостаза и различные стороны поражения вещества мозга при тех или иных заболеваниях [4–6]. Применительно к двигательным расстройствам особый интерес вызывает биомаркер центрального нейротрансмиттерного дисбаланса, в первую очередь для оценки обмена дофамина и других моноаминов в головном мозге. Среди прижизненных технологий, позволяющих изучать кругооборот дофамина, наиболее информативными считаются методы функциональной радиоизотопной визуализации: позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с радиофармпрепаратами (радиолигандами) [7–9]. И хотя на сегодняшний день диагноз болезни Паркинсона (БП) остается клиническим, ПЭТ и ОФЭКТ позволяют оценить специфические изменения в nigrostriatной системе уже на самых ранних стадиях экстрапирамидной патологии [9–11]. Это важно для выбора адекватной стратегии лечения, определения прогноза и для фундаментальных исследований БП и фенотипически сходных заболеваний [10–12].

Трехмерная ПЭТ — это современный метод функциональной нейровизуализации с высоким разрешением и способностью различать нормальную и патологическую nigrostriatную иннервацию. Несмотря на то, что он менее широко доступен и более дорог, чем ОФЭКТ и МРТ, большая чувствительность трехмерной ПЭТ делает этот метод визуализации «золотым стандартом» у пациентов с БП [13]. ПЭТ измеряет степень связывания и метаболизма *in vivo* соединений, которые были мечены короткоживущими изотопами, эмиттирующими позитроны. При испускании позитронов в циклотроне и аннигиляции каждого из них с электроном продуцируются два гамма-кванта, которые разлетаются в разные стороны вдоль одной прямой и обнаруживаются ПЭТ-сканером. Оценивая количество и источник производимого излучения, можно получить количественное трехмерное изображение распределения радиотрейсера.

Более доступной технологией радиоизотопной нейровизуализации является ОФЭКТ-сканирование, поскольку оно использует изотопы с длительным периодом полураспада и не требует наличия циклотрона. Радиофармпрепараты для ОФЭКТ мечены изотопами, ядра которых при каждом акте радиоактивного распада испускают один гамма-квант.

Дофаминергические нейроны имеют три сайта, с которыми могут связываться биологические соединения для ПЭТ и ОФЭКТ, меченные изотопами [13, 14]:

- переносчик дофамина, который находится на плазматической мембране дофаминергического окончания конца и отвечает за обратный захват дофамина из синаптической щели;
- везикулярный транспортер моноаминов 2-го типа, который расположен на везикулярной мембране и отвечает за упаковку дофамина аксонных терминалей в синаптические везикулы;
- фермент декарбоксилаза ароматических аминокислот (ДАА), который в основном находится внутри синаптической терминали и обеспечивает превращение леводопы в дофамин.

ПЭТ с ¹⁸F-ДОФА

Радиофармпрепарат ¹⁸F-ДОФА — маркер пресинаптических дофаминовых терминалей — является аналогом L-ДОФА (леводопы) и способен взаимодействовать с ферментом ДАА, генерируя позитронный выброс. Впервые ПЭТ с ¹⁸F-ДОФА была описана в 1983 г. [15]. Эта методика позволяет измерять активность ДАА и тем самым оценивать метаболизм и накопление леводопы в скорлупе и хвостатом ядре за время сканирования [16]. Поглощение ¹⁸F-ДОФА связано как с потерей nigralных нейронов и nigrostriatных терминалей, так и с концентрацией дофамина в полосатом теле. Используя математическую модель, можно вычислить абсолютное удельное поглощение изотопного трейсера (в виде константы притока) и определить абсолютное и процентное отличие этого показателя от нормы (рис. 1).

Снижение кругооборота дофамина начинается в дорсокаудальном отделе скорлупы на стороне, противоположной клиническому поражению [17]. Действительно, избирательная потеря поглощения ¹⁸F-ДОФА на ранних стадиях БП и в ее латентной (доклинической) стадии наблюдается именно в каудальном отделе скорлупы [18]. В контрольной группе у здоровых лиц отношение поглощения ¹⁸F-ДОФА в каудальном отделе скорлупы к поглощению в хвостатом ядре составляет около 1, тогда как на ранней стадии БП это соотношение составляет около 0,6. При этом у пациентов с БП снижение поглощения радиофармпрепарата в каудальном отделе скорлупы составляет 50%, а в хвостатом ядре — около 10% [19–21].

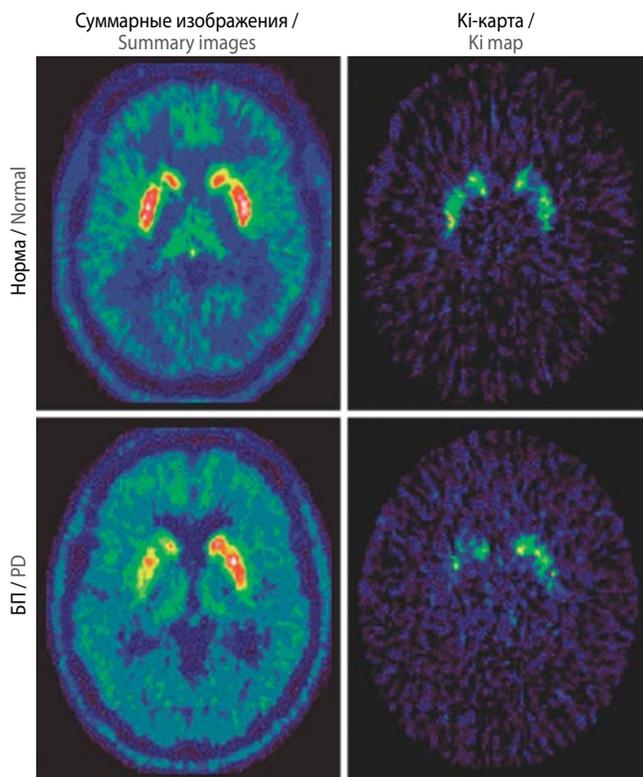


Рис. 1. ПЭТ головного мозга с ^{18}F -ДОФА: суммарные и параметрические (Ki) изображения на уровне полосатого тела.

При БП наблюдается асимметричная потеря поглощения радиофармпрепарата, более выраженная в каудальном отделе скорлупы по сравнению с ее ростральным отделом и хвостатым ядром. Ki — константа притока

Fig. 1. Brain PET scan with ^{18}F -DOPA: total and parametric (Ki) images of striatum.

In Parkinson's disease (PD), there is asymmetrical loss of radiopharmaceutical uptake, more pronounced in the caudal part of the putamen compared with its rostral part and the caudate nucleus. Ki — inflow constant

Поглощение ^{18}F -ДОФА в полосатом теле коррелирует с числом клеток черной субстанции и активностью тирозингидроксилазы полосатого тела как у пациентов с БП, так и у приматов с МФТП-индуцированным паркинсонизмом [13, 22]. ПЭТ с ^{18}F -ДОФА представляет собой важный инструмент изучения патофизиологии БП *in vivo*. Так, поглощение ^{18}F -ДОФА коррелирует с возрастанием суммы баллов при оценке брадикинезии и ригидности, но не с показателями тремора, что указывает на связь патогенеза тремора не только с дофаминергической системой [17].

ПЭТ-визуализация ^{18}F -ДОФА позволяет объективно оценить прогрессирование БП [18, 20, 23]. В нескольких исследованиях установлено, что к тому времени, когда у пациентов с БП появлялись клинические симптомы, у них уже отмечалось снижение до 50% нормального захвата ^{18}F -ДОФА в первично пораженном каудальном отделе скорлупы [23, 24]. Р.К. Morrish с соавт. [24] провели серию ^{18}F -ДОФА-ПЭТ у 10 здоровых индивидов, 10 пациентов с недавно возникшей БП и у 7 пациентов с поздней стадией БП, при этом для оценки стадии заболевания использовали Унифицированную рейтинговую шкалу оценки БП (UPDRS) [25]. Высокая статистически значимая отрицательная корреляция выявлена между поглощением ^{18}F -ДОФА в скорлупе и балльными показателями шкалы

UPDRS у всех пациентов, кроме одного. Среднегодовой показатель прогрессирования у всех пациентов с БП составил 12,5% (или 7% от среднего значения тяжести симптоматики), что значительно отличалось от показателей у здоровых добровольцев. Авторы пришли к выводу, что средняя продолжительность доклинического периода БП составляет около 7 лет. Это противоречит результатам, полученным F.J. Vingerhoets с соавт. [26], которые оценили продолжительность доклинического периода заболевания несколькими десятилетиями. Поглощение ^{18}F -ДОФА в полосатом теле варьирует в зависимости от особенностей методики ПЭТ. Это важно учитывать при разработке дизайнов исследований прогрессирования заболевания и нейропротекции [24].

Важный вклад внесла ПЭТ с ^{18}F -ДОФА в оценку прогрессирования БП при различных вариантах дофаминергической терапии, в частности, при сопоставлении агониста D2-рецепторов ропинирола и леводопы. Доказано, что монотерапия ропиниролом на протяжении 2-летнего периода сопряжена с достоверно более медленной потерей дофаминергических терминалей в скорлупе по сравнению с группой пациентов на монотерапии леводопой [23]. Это можно интерпретировать как косвенное подтверждение возможных нейропротекторных свойств современных агонистов дофаминовых рецепторов. Однако трактовать полученные результаты надо с большой осторожностью. Например, большой темп снижения стриатного сигнала в группе леводопы может быть связан с ее влиянием на синаптическую динамику ^{18}F -ДОФА (структурного аналога леводопы).

ПЭТ с ^{18}F -ДОФА с успехом использовалась в оценке доклинической стадии БП у бессимптомных лиц из пары близнецов, один из которых страдает БП [27]. Выявлена значительная потеря дофамина в нервных окончаниях скорлупы как у клинически здоровых сиблингов из пар монозиготных близнецов (55%), так и у здоровых сиблингов из дизиготных пар (18%). Через 4 года у всех бессимптомных монозиготных близнецов наблюдалась прогрессирующая потеря дофаминергических терминалей скорлупы, у двоих развился клинический паркинсонизм. У бессимптомных дизиготных близнецов дофаминергическая денервация не прогрессировала [27]. Именно указанные различия в конкордантности по дофаминовому обмену между моно- и дизиготными близнецами стали важным аргументом, подчеркивающим роль генетики в этиологии БП.

ПЭТ с ^{18}F -ДОФА применялась для мониторинга результатов трансплантации фетальной мезенцефалической ткани в стриатум пациентов с БП [28]. Исследование показало, что пересадка фетальных клеток среднего мозга в скорлупу пациентов с БП приводит к выживанию трансплантата сроком до 10 лет с нормализацией способности высвобождать дофамин после стимуляции метамфетаминном [29]. При этом, однако, у пациентов развивалась выраженная дискинезия. ПЭТ с ^{18}F -ДОФА оказалась также успешной в оценке эффективности инфузии глиального нейротрофического фактора (GDNF) в скорлупу пациентов с БП [30, 31]. После такой процедуры поглощение ^{18}F -ДОФА за 12 мес увеличилось параллельно с улучшением показателей по шкале UPDRS, что подтверждает перспективность использования введения GDNF в качестве восстановительного подхода при БП.

С увеличением чувствительности и разрешающей способности ПЭТ-камеры появилась возможность использования снижения поглощения ^{18}F -ДОФА в качестве индикатора

потери нейронов не только в дофаминергических областях мозга, но также в областях, содержащих норадренгические или серотонинергические клетки или окончания. Так, с помощью ^{18}F -ДОФА-ПЭТ — маркера активности ДАА — оценивали динамику изменений усвоения трейсера норадренергическими, серотонинергическими и экстрастриатными дофаминергическими структурами мозга в течение 3 лет в группе 10 пациентов с ранней БП [32]. Наиболее быстрое прогрессирующее снижение уровня сродства ^{18}F -ДОФА в течение периода наблюдения отмечалось в скорлупе (8,1%) и в области голубого пятна (7,8%). Патология в области голубого пятна, ассоциированная с тельцами Леви, является хорошо документированной посмертной находкой при БП [33]. Сродство ^{18}F -ДОФА к этой области, скорее всего, отражает прогрессирующую дисфункцию норадренергических терминалей. У пациентов с БП было показано ежегодное снижение сродства ^{18}F -ДОФА в хвостом ядре и гипоталамусе на 6,3% и 6,1% соответственно. В фоновом исследовании при БП обнаруживался повышенный уровень поглощения ^{18}F -ДОФА во внутреннем сегменте бледного шара (вероятно, как компенсаторный ответ), но в последующем наблюдалось снижение поглощения ^{18}F -ДОФА в этой зоне на 7,7% в год [32].

По данным ПЭТ с ^{18}F -ДОФА, потеря моноаминергической функции в экстрастриатных областях мозга начинается позднее, чем в nigrostriatной системе, и происходит независимо от nigrostriatной дегенерации [18, 20, 32]. Отмечено относительно медленное (на 4,9%) среднегодовое снижение поглощения ^{18}F -ДОФА в вентральном отделе полосатого тела, который имеет широкие связи с лимбическими структурами, включая миндалины, гиппокамп и префронтальную кору. Вентральный отдел полосатого тела иннервируется в значительной степени дофаминергическими волокнами из вентральной части покрышки мозга. Полученные результаты ПЭТ с ^{18}F -ДОФА позволили впервые продемонстрировать *in vivo* функциональный профиль моноаминергической иннервации в структурах головного мозга пациентов с БП, что обеспечило основу для понимания сложной патофизиологии БП и послужило важным дополнением патоморфологических исследований.

Хотя определение с помощью ПЭТ поглощения ^{18}F -ДОФА в скорлупе позволяет выявлять аномалии nigrostriatной дофаминергической системы и помогает в диагностике БП, эта методика не способна надежно дифференцировать БП от прогрессирующего надъядерного паралича, множественной системной атрофии или кортикобазальной дегенерации [34]. В то же время пациенты с эссенциальным тремором или сосудистым паркинсонизмом имеют нормальное связывание ^{18}F -ДОФА в полосатом теле [20, 35], поэтому дифференциальная диагностика этих заболеваний с БП существенно облегчается при проведении ПЭТ-сканирования.

ПЭТ с везикулярным транспортером моноаминов-2

Пресинаптический синтез и высвобождение дофамина можно также исследовать путем оценки процесса «упаковки» дофамина в гранулы, что можно визуализировать с использованием специального радиофармпрепарата — ^{11}C -дигидротетрабензамина. Этот трейсер маркирует везикулярный транспортер моноаминов 2-го типа (VMAT2), расположенный в пресинаптических везикулах. Он может быть использован для оценки пресинаптического статуса nigrostriatной системы при БП, в том числе в самой

ранней (премоторной) стадии нейродегенеративного процесса [13, 36]. Показано, что поглощение связывания ^{11}C -дигидротетрабензамина в полосатом теле коррелирует с двигательными нарушениями, измеряемыми по шкале UPDRS [37, 38].

Нейровизуализация с использованием дофаминового транспортера

Использование для нейровизуализации радиоизотопно меченного транспортера (переносчика) дофамина (Dopamine Transporter, DAT) обеспечивает эффективное выявление дисфункции дофамина в окончаниях полосатого тела, которая наблюдается при БП и нейродегенеративных синдромах атипичного паркинсонизма. DAT-сканирование с помощью ПЭТ или ОФЭКТ может помочь в подтверждении или исключении диагноза «дофаминдефицитного» паркинсонизма в неясных случаях, а также в обосновании терапевтических исследований препаратов, обеспечивающих замещение дофамина [39]. Визуализация транспортера дофамина с использованием методов ПЭТ или ОФЭКТ предполагает, что плотность DAT в дофаминовом нейроне остается постоянной и, следовательно, степень связывания переносчика в пределах скорлупы и хвостатого ядра отражает целостность совокупности дофаминергических терминалей.

Радиоактивные ОФЭКТ-трейсера (производные тропана): ^{123}I -бета-СИТ (DopaS-canTM), ^{123}I -FP-СИТ (DatScanTM), ^{123}I -IPT, ^{123}I -альтропан и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT. Производные тропана для ПЭТ-исследований: ^{11}C -TRI-32, ^{11}C -CFT и ^{18}F -FP-СИТ, в то время как ^{11}C -метилфенидат и ^{11}C -номифензин представляют собой нетропановые радиофармпрепараты [13, 40, 41].

Чаще всего при ОФЭКТ-сканировании используется радиофармпрепарат ^{123}I -бета-СИТ [13]. Он дает наиболее высокое соотношение захвата стриатум/мозжечок, что отражает низкий неспецифический сигнал мозжечка, а не специфический показатель более высокого стриатного связывания. ^{123}I -бета-СИТ связывается со сходной аффинностью к транспортерам дофамина, норадреналина и серотонина; недостаток методики в том, что после внутривенной инъекции требуется 24 ч, прежде чем может быть проведено сканирование. По этому показателю у ОФЭКТ-трейсеров ^{123}I -FP-СИТ и ^{123}I -альтропана есть преимущество, поскольку с ними сканирование может быть выполнено, соответственно, в течение 3 ч или 60 мин после введения препарата [40]. Однако эти трейсеры имеют более низкое соотношение захвата стриатум/мозжечок из-за их более высоких неспецифических фоновых сигналов. Тропановый радиофармпрепарат на основе технеция — $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1 обладает тем преимуществом, что изотоп $^{99\text{m}}\text{Tc}$ легко доступен в получении, но этот трейсер дает более низкий удельный стриатный сигнал, чем основанные на ^{123}I трейсеры, а также менее эффективно выделяется мозгом. Как следствие, данный радиофармпрепарат обладает меньшей чувствительностью в ранней стадии БП.

Предиктивная сила ОФЭКТ с ^{123}I -бета-СИТ в дифференцировании нормального и патологического стриатного связывания весьма высока, а связывание с транспортерами дофамина при БП коррелирует с суммой баллов по шкале UPDRS в периоде «выключения» [42]. Связывание DAT особенно значительно в скорлупе, хвостом ядре и вентральном стриатуме, причем в норме оно медленно снижа-

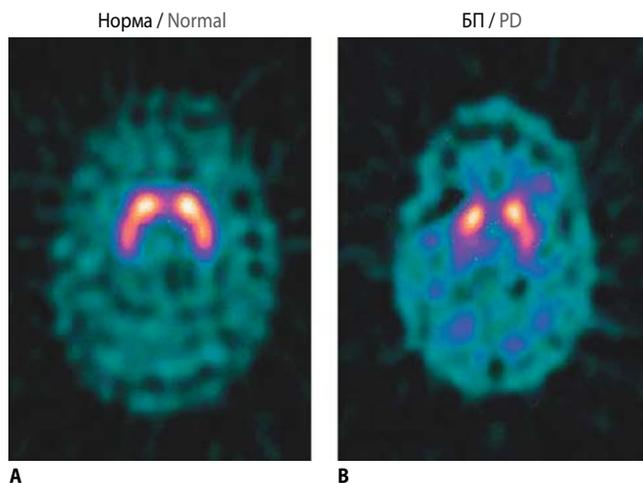


Рис. 2. ОФЭКТ головного мозга с ^{123}I -FP-CIT в норме (А) и у пациента с БП, имеющего одностороннюю симптоматику (Б).

У больного БП выявляется ассиметричное двустороннее снижение захвата радиофармпрепарата, более выраженное контралатерально по отношению к пораженным конечностям

Fig. 2. Brain SPECT scan with ^{123}I -FP-CIT in normal (A) and in a patient with PD with unilateral symptoms (B).

In the patient with PD, an asymmetrical bilateral reduction in the uptake of the radiopharmaceutical is seen, more pronounced contralaterally to the affected limbs

ется с возрастом. Пациенты с ранним гемипаркинсонизмом демонстрируют двустороннее снижение связывания DAT в скорлупе, причем сигнал наиболее подавлен в задней части скорлупы контралатерально клинически пораженным конечностям. DAT-связывание в головке хвостатого ядра и вентральном стриатуме относительно сохранно у пациентов с ранней стадией БП (рис. 2). Уровень связывания DAT в скорлупе отрицательно коррелирует с брадикинезией и мышечной ригидностью пациентов с БП, но не с выраженностью тремора [19, 39]. Интересно, что связывание ^{123}I -FP-CIT в области шва ствола мозга (raphe), которое в первую очередь отражает связывание транспортера серотонина, коррелирует с тяжестью и длительностью тремора PD [43], что может указывать на роль серотониновой нейротрансмиссии в генезе дрожательного гиперкинеза.

В вопросе дифференциальной диагностики БП возможности и ограничения ОФЭКТ аналогичны таковым при использовании ПЭТ. Как и ПЭТ, ОФЭКТ эффективна в дифференцировании БП с эссенциальным тремором и сосудистым паркинсонизмом — фенотипически близкими к БП заболеваниями, которые характеризуются нормальным связыванием трейсера [44] (подробнее об этом говорится в следующем разделе статьи). Стриатное DAT-сканирование дифференцирует «вероятную» БП от эссенциального тремора с чувствительностью 95% и специфичностью 93%. На нескольких когортах больных была исследована подтверждающая роль DAT-сканирования в диагностике неясных случаев паркинсонизма, предположительно связанных с дефицитом дофамина: установление статуса DAT привело к изменению тактики лечения в 50% случаев с неопределенным диагнозом БП [45].

Синдром SWEDD

Наличие нормальной картины DAT-сканирования помогает адекватно квалифицировать случаи экстрапирамидных заболеваний, которые на определенном этапе развития мо-

гут «имитировать» БП: дистонические синдромы, эссенциальный тремор, лекарственный, психогенный и сосудистый паркинсонизм, синдром FXTAS и др. Для обозначения таких случаев предложен специальный термин синдром SWEDD (от англ.: Scans Without Evidence of Dopamine Deficiency — сканы без признаков дофаминового дефицита).

При обследовании серии случаев, которые клинически оценивались как «ранняя стадия БП» (т.е. предполагался диагноз первичного дофаминдефицитного паркинсонизма), у 4–15% пациентов обнаружен нормальный обмен стриатного дофамина по данным ПЭТ или ОФЭКТ [23]. Это и есть синдром SWEDD.

В исследовании ELLDOPA в случаях синдрома SWEDD (диагностированного по нормальному ОФЭКТ-захвату ^{123}I -бета-CIT) не наблюдалось прогрессирования заболевания в течение 4 лет [11]. В динамическом европейском ОФЭКТ-исследовании с ^{123}I -FP-CIT выявлено, что у 21% пациентов с клиническим диагнозом БП без признаков дофаминергического дефицита имелись нормальные показатели связывания DAT как в начале исследования, так и по данным 3-летнего катанеза [46]. В работе V. Marshall и соавт. [47] представлены результаты 2-летнего наблюдения 150 пациентов с синдромом SWEDD, имевших клинические проявления ранней стадии паркинсонизма и нормальные результаты ОФЭКТ с ^{123}I -FP-CIT. Только у 4 (3%) пациентов наблюдалось клиническое прогрессирование, и диагноз БП сохранился спустя 2 года; в остальных случаях были диагностированы эссенциальный тремор, другие виды «доброкачественного» тремора или различные недегенеративные заболевания [47]. Эти данные означают, что наличие при ОФЭКТ или ПЭТ нормальной пресинаптической дофаминергической функции в случае подозрения на БП связано с хорошим прогнозом независимо от окончательного диагноза.

Одной из наиболее распространенных болезней, которую бывает сложно дифференцировать с БП, является дистонический тремор, возникающий у взрослых: он, в частности, может проявляться как ассиметричный тремор руки в состоянии покоя с ахейрокинезией и ригидностью по типу зубчатого колеса. В отличие от БП при дистоническом треморе нет признаков истинной гипокинезии с характерным «гипокинетическим декрементом». В работе V.L. Marshall и соавт. [48] описаны 11 пациентов, которые первоначально соответствовали диагностическим критериям БП и получали лечение дофаминергическими агентами, но у которых возникающие диагностические сомнения приводили к DAT-визуализации — ОФЭКТ с ^{123}I -FP-CIT. Нормальные результаты сканирования и последующая диагностика у части больных дистонического тремора привели к отмене антипаркинсонической терапии. Авторы пришли к выводу, что дофаминергическая визуализация может быть полезна для уточнения правильности тактики лечения в сомнительных случаях.

Лекарственный паркинсонизм возникает в случаях, когда доступность стриатных дофаминовых D2-рецепторов падает ниже 20% от нормы в результате блокады дофаминовыми антагонистами, такими как антипсихотики (нейролептики), тетрабеназин, циннаризин и другие блокаторы кальцевых каналов, метоклопрамид и т.д. У пациентов с лекарственным паркинсонизмом радиоизотопная нейровизуализация показывает нормальную доступность DAT в стриатуме, в отличие от идиопатического паркинсонизма

(БП). Однако назначение D2-блокирующих препаратов может способствовать манифестации имевшейся у пациента субклинической БП, и такие случаи особенно сложны в интерпретации. Как правило, лекарственный паркинсонизм является симметричным, но это признак не всегда надежен в дифференцировании с БП. М. Lorberboym с соавт. [49] выполнили DAT-визуализацию с ^{123}I -FP-CIT (ОФЭКТ) у 20 пациентов с паркинсонизмом, развившимся при приеме нейролептических средств (средний возраст 62 года). У 9 пациентов был нормальный результат, а у 11 наблюдалось снижение связывания DAT в полосатом теле, что свидетельствует о nigrostriатной дегенерации. При этом не обнаруживалось клинических различий между пациентами с нормальным и патологическим сканированием — в обеих группах наблюдали асимметричный тремор, брадикардию и мышечную ригидность. Таким образом, DAT-визуализация может помочь определить, является ли паркинсонизм полностью индуцированным лекарственным средством, или D2-блокирующие агенты спровоцировали переход субклинического нейродегенеративного процесса «паркинсонического» типа в клиническую стадию БП [49]. Интересно, что лечение леводопой улучшило моторные симптомы не только у 8 пациентов со сниженным связыванием DAT, но и у 3 пациентов с нормальной картиной ОФЭКТ-сканирования. Это означает, что при синдроме SWEDD клинический ответ на леводопу не является надежным индикатором состояния обмена дофамина в стриатуме.

В большой серии случаев методом ОФЭКТ с ^{123}I -FP-CIT были исследованы 25 пациентов с БП, 6 — с деменцией с тельцами Леви, 13 — с мультисистемной атрофией, 8 — с прогрессирующим надъядерным параличом, 9 — с кортикобазальной дегенерацией и 11 — с эссенциальным тремором. Было установлено, что данная технология DAT-сканирования с высокой чувствительностью различает паркинсонические синдромы и эссенциальный тремор, но она не может надежно дифференцировать типичные и атипичные варианты БП [50].

DAT-сканирование в оценке прогрессирования БП

DAT-сканирование стриатной системы предоставляет в руки исследователей ценный биомаркер для объективного мониторинга прогрессирования БП *in vivo*. Однако данный метод ограничен предоставлением информации, касающейся функции моноаминовых рецепторов, и не имеет отношения к другим нейротрансмиттерным аспектам заболевания. Что еще более важно, на уровень доступности DAT могут влиять дофаминергические и другие лекарственные препараты. Считается, что среднегодовое снижение поглощения стриатного ^{123}I -β-CIT в ранней стадии БП составляет 11% от исходного уровня, и далее темп дофаминергической дегенерации имеет тенденцию экспоненциального роста [13]. Динамическое наблюдение потери функции DAT при БП является потенциальным средством оценки эффективности предполагаемых нейропротекторов [51], хотя к настоящему моменту итоги многих клинических испытаний переполнены противоречиями между клиническими и радиологическими данными.

Дофаминовые агонисты подавляют выработку эндогенного дофамина *in vivo*, снижая тем самым его окислительный метаболизм и образование свободных радикалов. В исследовании CALM-PD 82 пациента с БП были рандомизированы в две равные группы в зависимости от вида монотера-

пии: агонист дофаминовых рецепторов прамипексол (0,5 мг 3 раза в сутки) или леводопы (100 мг 3 раза в сутки), на фоне чего проводилась повторная ОФЭКТ с ^{123}I -β-CIT в течение 4 лет [52]. Больные, которые первоначально лечились прамипексолом, имели на 37% более медленное снижение поглощения радиофармпрепарата в полосатом теле по сравнению с получавшими леводопу в течение 4 лет. Частота дискинезий была ниже в когорте прамипексола, но улучшение симптоматики по шкале UPDRS оказалось выше в когорте леводопы [40]. Несоответствие между данными нейровизуализации и клиническими результатами остается неясным. Более медленная потеря связывания DAT в случае применения агониста D2-рецепторов по сравнению с пациентами, принимающими леводопу, может отражать нейропротекторный эффект прамипексола или быть артефактом из-за адаптивного подавления DAT при хроническом введении в организм леводопы. В исследовании ELLDOPA сравнивали показатели снижения DAT и клинического прогрессирования у 361 пациента с БП *de novo*, рандомизированных в группы лечения с приемом 150 мг, 300 мг, 600 мг леводопы или плацебо [11]. Связывание стриатного DAT снижалось быстрее (–7%) в группе леводопы с наивысшей дозой по сравнению с плацебо (–1%). И в этом исследовании клинические и нейровизуализационные результаты были разнонаправленными, что наиболее вероятно объясняется уменьшением связывания DAT из-за длительного приема леводопы. Другие испытания возможных нейропротекторных агентов с использованием DAT-изображений в качестве доказательного биомаркера были отрицательными.

Выявление доклинической стадии БП

Возраст является основным фактором риска развития БП. Другие известные факторы риска включают носительство мутаций в паркинсонических генах [53], семейный анамнез по БП, идиопатическую гипосмию с поздним началом, расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз. В некоторых популяциях до 30% спорадических случаев БП связаны с гетерозиготным носительством мутаций в гене *GBA*. Мутации в генах *LRRK2* и *PARK2* также являются распространенными генетическими причинами БП, особенно у лиц молодого возраста. Методы ПЭТ и ОФЭКТ способны обнаруживать субклиническую потерю связывания DAT у неврологически здоровых носителей мутаций *GBA*, *LRRK2* и *PARK2* [54, 55].

Пациенты с идиопатическим расстройством поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз подвержены большему риску развития паркинсонизма или деменции, чем субъекты с гипосмией [51]. Используя ОФЭКТ с ^{123}I -IPT, Eisensehr и соавт. (2000) обнаружили сниженное связывание DAT в полосатом теле в случаях с идиопатическим расстройством поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз. Это согласуется с результатами исследования ПЭТ с ^{18}F -ДОФА, которое выявило у пациентов с БП значимую обратную корреляцию между захватом лиганда в верхне-срединной части моста и длительностью фазы сна с быстрыми движениями глаз, измеренной с помощью полисомнографии [56].

ПЭТ с исследованием постсинаптических стриатных D2-рецепторов

Постсинаптические дофаминовые рецепторы имеют более высокое сродство к антагонистам, чем к агонистам, по-

этому большинство ПЭТ-исследований используют антагонистические лиганды [13, 35]. Так, ПЭТ-сканирование с использованием постсинаптического лиганда-антагониста ^{11}C -раклоприда применялось у пациентов с впервые диагностированной БП и показало увеличение на 10–20% доступности D2-рецепторов в скорлупе на стороне, противоположной стороне клинического поражения, тогда как хвостатое ядро оставалось относительно интактным [57]. Последующее исследование ПЭТ с ^{11}C -раклопридом у пациентов с БП на фоне 3–5 лет лечения леводопой показало, что связывание ^{11}C -раклоприда значительно уменьшилось в скорлупе и хвостатом ядре по сравнению с исходным состоянием [58]. Это указывает на сниженную регуляцию связывания стриатного D2-рецептора при БП в результате длительного лечения. Снижение постсинаптического связывания ^{11}C -раклоприда коррелировало с двигательными нарушениями, оцениваемыми по шкале UPDRS.

Пациенты с прогрессирующим надъядерным параличом и мультисистемной атрофией демонстрируют снижение доступности D2-рецепторов в скорлупе по сравнению с пациентами с БП при проведении ПЭТ с ^{11}C -раклопридом, что указывает на роль данного исследования в дифференциации БП и атипичного паркинсонизма [59].

ПЭТ с ^{11}C -раклопридом использовалась для изучения нарушений импульсного контроля и синдрома дофаминовой дисрегуляции [60]. Пандинг, гиперсексуальность, патологическое пристрастие к азартным играм, патологический шопинг и др. являются частыми осложнениями лечения пациентов с БП агонистами дофаминовых рецепторов. Синдром дофаминовой дисрегуляции является следствием развития зависимости пациента от дофаминергических препаратов, которая приводит к повышенному введению препарата, часто независимо от рекомендаций врача. После нагрузочной пробы с леводопой у пациентов с БП и синдромом дофаминовой дисрегуляции имеет место снижение связывания ^{11}C -раклоприда как результат повышенного высвобождения дофамина в вентральных отделах полосатого тела в сравнении с группой пациентов с БП без синдрома дофаминовой дисрегуляции [61]. У больных БП с синдромом дофаминовой дисрегуляции или нарушением импульсного контроля наблюдается более значительное снижение связывания ^{11}C -раклоприда в вентральном стриатуме по сравнению с пациентами без указанных нарушений.

Патологическое влечение к азартным играм (патологический гамблинг) при БП был исследован с помощью ПЭТ с ^{11}C -раклопридом во время азартной игры [62]. У пациентов с патологическим гамблингом наблюдалось большее снижение связывания ^{11}C -раклоприда в вентральном отделе полосатого тела во время азартных игр (13,9%) по сравнению с контрольной группой пациентов (8,1%), что указывает на большее высвобождение дофамина. Авторы предположили, что в основе указанных изменений лежат адаптационные реакции мезолимбических нейросетевых структур.

Визуализация обмена серотонина

Радиофармпрепарат ^{11}C -DASB является маркером транспортера серотонина и, следовательно, удобным инструментом для ПЭТ-исследования серотонинергической системы *in vivo*. Связывание ^{11}C -DASB при БП коррелирует со сте-

пенью инвалидизации и дофаминергической терапевтической нагрузкой [63]. У пациентов с БП сообщалось о значительном снижении регионального связывания ^{11}C -DASB в полосатом теле, стволе мозга и корковых отделах большого мозга, что свидетельствует о прогрессирующей нелинейной серотонинергической дисфункции, которая не коррелирует с показателями шкалы UPDRS [63, 64].

В комбинированных ПЭТ-исследованиях с радиофармпрепаратами ^{18}F -ДОФА и ^{11}C -DASB изучались как дофаминергические, так и серотонинергические системы у больных БП с различными немоторными симптомами [65]. При БП с патологической усталостью связывание ^{11}C -DASB было значительно ниже, чем при БП без усталости, в области скорлупы, хвостатого ядра, вентрального стриатума и таламусе (при этом поглощение ^{18}F -ДОФА в регионах интереса было одинаковым в сопоставляемых группах), а больные БП с депрессией имели статистически значимо более высокое связывание ^{11}C -DASB в миндалине, гипоталамусе, каудальных ядрах шва и задней поясной коре по сравнению с пациентами без аффективных расстройств [64, 66, 67]. Все это указывает на возможную связь между некоторыми «психическими» немоторными симптомами БП и нарушением серотонинергической функции в базальных ганглиях, лимбических структурах и межучточном мозге. Повышенная доступность серотонина в лимбических областях связана с патофизиологией депрессии при БП и обосновывает в этих случаях использование агентов, действующих на обратный захват серотонина.

ПЭТ-исследование с радиофармпрепаратом ^{11}C -RTI, который является маркером связывания DAT и норадренергического транспортера, показало, что у больных БП с депрессией наблюдается более значительное уменьшение связывания трейсера в норадренергическом голубом пятне, а также в таламусе и лимбической системе (миндалина, вентральное полосатое тело, передняя поясная извилина), в сравнении с пациентами без депрессии [68]. Эти результаты предполагают, что депрессия при БП может быть связана с денервацией норадренергических и лимбических дофаминергических нейронов в дополнение к стриатной дофаминергической денервации.

При изучении ортостатической гипотензии у пациентов с БП использовался ПЭТ-трейсер ^{11}C -MHED, способный визуализировать симпатические нейроны. В некоторых (но не во всех) проведенных исследованиях установлено, что поглощение ^{11}C -MHED снижено у пациентов с БП по сравнению со здоровыми лицами в контрольной группе, а при сочетании БП с ортостатической гипотензией может иметь место дальнейшее снижение поглощения ^{11}C -MHED [69, 70].

В настоящее время активно развиваются и другие высокоинформативные методы радиоизотопного сканирования, предоставляющие ценную информацию о состоянии немонаминергических систем мозга у пациентов с БП. Это имеет большое значение для изучения патофизиологии моторных и немоторных проявлений заболевания, раскрытия фундаментальных механизмов нейродегенеративного процесса и разработки новых методов лечения БП.

*Авторы указывают на отсутствие конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Winter Y., von Campenhausen S., Popov G. et al. Costs of illness in a Russian cohort of patients with Parkinson's disease. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 571–584. DOI: 10.2165/11310160-000000000-00000. PMID: 19663528.
2. Иллариошкин С.Н. Ранние (лодментные) формы когнитивных расстройств. *Consilium Medicum* 2007; 9: 107–111.
3. Guekht A., Selikhova M., Serkin G., Gusev E. Implementation of the TMS in the early stages of Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2005; 45: 291–297.
4. 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.
5. Загоровская Т.Б., Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А. и др. Клинико-генетический анализ ювенильного паркинсонизма в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2004; 104(8): 66–72.
6. Иллариошкин С.Н. Течение болезни Паркинсона и подходы к ранней диагностике. В кн.: Иллариошкин С.Н., Левин О.С. (ред.) *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей*. М., 2011: 41–47.
7. Piccini P., Whone A. Functional brain imaging in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 284–290. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00736-7. PMID: 15099543.
8. Левин О.С., Федорова Н.В., Шток В.Н. Дифференциальный диагноз паркинсонизма. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2003; 2: 54–60.
9. Brooks D.J., Playford E.D., Ibanez V. et al. Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an ¹⁸F-dopa PET study. *Neurology* 1992; 42: 1554–1560. PMID: 1641153.
10. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М., 1999.
11. Fahn S., Oakes D., Shoulson I. et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498–2508. DOI: 10.1056/NEJMoa033447. PMID: 15590952.
12. Hughes A.J., Daniel S.E., Lees A.J. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 1497–1499. PMID: 11673599.
13. de Natale E.R., Niccolini F., Wilson H., Politis M. Molecular imaging of the dopaminergic system in idiopathic Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2018; 141: 131–172. DOI: 10.1016/bs.irm.2018.08.003. PMID: 30314595.
14. Whone A.L., Bailey D.L., Remy P. et al. A technique for standardised central analysis of 6-[¹⁸F]-fluoro-L-dopa PET data from a multicenter study. *J Nucl Med* 2004; 45: 1135–1145. PMID: 15235059.
15. Garnett E.S., Firnau G., Nahmias C. Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature* 1983; 305: 137–138. PMID: 6604227.
16. Moore R.Y., Whone A.L., McGowan S., Brooks D.J. Monoamine neuron innervation of the normal human brain: an ¹⁸F-DOPA PET study. *Brain Res* 2003; 982: 137–145. PMID: 12915249.
17. Otsuka M., Ichiya Y., Kuwabara Y. 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: 169–173. PMID: 8815166.
18. Morrish P.K., Sawle G.V., Brooks D.J. Clinical and [¹⁸F]dopa PET findings in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 597–600. PMID: 7500096.
19. Benamer H.T., Patterson J., Wyper D.J. et al. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with [¹²³I]-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* 2000; 15: 692–698. DOI: 10.1002/mds.10482. PMID: 14502664.
20. Brooks D.J. Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247: 1111–1118. PMID: 10991656.
21. Brück A., Aalto S., Rauhala E. et al. A follow-up study on 6-[¹⁸F]fluoro-L-dopa uptake in early Parkinson's disease shows nonlinear progression in the putamen. *Mov Disord* 2009; 24: 1009–1015. DOI: 10.1002/mds.22484. PMID: 19260097.
22. Snow B.J., Tooyama I., McGeer E.G. et al. Human positron emission tomographic [¹⁸F] fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels. *Ann Neurol* 1993; 34: 324–330. DOI: 10.1002/ana.410340304. PMID: 8363349.
23. Whone A.L., Watts R.L., Stoessl A.J. et al. REAL-PET Study Group Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 93–101. DOI: 10.1002/ana.10609. PMID: 12838524.
24. Morrish P.K., Rakshi J.S., Bailey D.L. et al. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [¹⁸F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 314–319. PMID: 9527140.
25. Fahn S., Elton R.L., Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S., Marsden C.D., Calne D.B., Goldstein M. (eds). *Recent developments in Parkinson's disease*. N.J., 1987: 153–163.
26. Vingerhoets F.J., Snow B.J., Lee C.S. et al. Longitudinal fluorodopa positron emission tomographic studies of the evolution of idiopathic parkinsonism. *Ann Neurol* 1994; 36: 759–764. DOI: 10.1002/ana.410360512. PMID: 7979222.
27. Piccini P., Burn D.J., Ceravolo R. et al. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann Neurol* 1999; 45: 577–582. PMID: 10319879.
28. Wenning G.K., Odin P., Morrish P. et al. Short- and long-term survival and function of unilateral intrastriatal dopaminergic grafts in Parkinson's disease.

References

1. Winter Y., von Campenhausen S., Popov G. et al. Costs of illness in a Russian cohort of patients with Parkinson's disease. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 571–584. DOI: 10.2165/11310160-000000000-00000. PMID: 19663528.
2. Illarionovskiy S.N. [Early (dodement) forms of cognitive disorders]. *Consilium Medicum* 2007; 9(2): 107–111. (In Russ.)
3. Guekht A., Selikhova M., Serkin G., Gusev E. Implementation of the TMS in the early stages of Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2005; 45: 291–297.
4. Illarionovskiy S.N., Vlasenko A.G., Fedotova E.Yu. [Current means for identifying the latent stage of a neurodegenerative process]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2013; 7(2): 39–50. (In Russ.)
5. Zagorovskaya T.B., Illarionovskiy S.N., Slominsky P.A. et al. [Clinical and genetic analysis of juvenile parkinsonism in Russia]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2004; 104(8): 66–72. (In Russ.)
6. Illarionovskiy S.N. [The course of Parkinson's disease and approaches to early diagnosis]. In: Illarionovskiy S.N., Levin O.S. (eds.) [Parkinson's disease and movement disorders. A guide for doctors]. Moscow, 2011: 41–47. (In Russ.)
7. Piccini P., Whone A. Functional brain imaging in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 284–290. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00736-7. PMID: 15099543.
8. Levin O.S., Fedorova N.V., Shток V.N. [Differential diagnosis of parkinsonism]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2003; 2: 54–60. (In Russ.)
9. Brooks D.J., Playford E.D., Ibanez V. et al. Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an ¹⁸F-dopa PET study. *Neurology* 1992; 42: 1554–1560. PMID: 1641153.
10. Golubev V.L., Levin Ya.I., Vein A.M. [Parkinson's disease and Parkinson's syndrome]. Moscow, 1999. (In Russ.)
11. Fahn S., Oakes D., Shoulson I. et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498–2508. DOI: 10.1056/NEJMoa033447. PMID: 15590952.
12. Hughes A.J., Daniel S.E., Lees A.J. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 1497–1499. PMID: 11673599.
13. de Natale E.R., Niccolini F., Wilson H., Politis M. Molecular imaging of the dopaminergic system in idiopathic Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2018; 141: 131–172. DOI: 10.1016/bs.irm.2018.08.003. PMID: 30314595.
14. Whone A.L., Bailey D.L., Remy P. et al. A technique for standardised central analysis of 6-[¹⁸F]-fluoro-L-dopa PET data from a multicenter study. *J Nucl Med* 2004; 45: 1135–1145. PMID: 15235059.
15. Garnett E.S., Firnau G., Nahmias C. Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature* 1983; 305: 137–138. PMID: 6604227.
16. Moore R.Y., Whone A.L., McGowan S., Brooks D.J. Monoamine neuron innervation of the normal human brain: an ¹⁸F-DOPA PET study. *Brain Res* 2003; 982: 137–145. PMID: 12915249.
17. Otsuka M., Ichiya Y., Kuwabara Y. 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: 169–173. PMID: 8815166.
18. Morrish P.K., Sawle G.V., Brooks D.J. Clinical and [¹⁸F]dopa PET findings in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 597–600. PMID: 7500096.
19. Benamer H.T., Patterson J., Wyper D.J. et al. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with [¹²³I]-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* 2000; 15: 692–698. DOI: 10.1002/mds.10482. PMID: 14502664.
20. Brooks D.J. Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247: 1111–1118. PMID: 10991656.
21. Brück A., Aalto S., Rauhala E. et al. A follow-up study on 6-[¹⁸F]fluoro-L-dopa uptake in early Parkinson's disease shows nonlinear progression in the putamen. *Mov Disord* 2009; 24: 1009–1015. DOI: 10.1002/mds.22484. PMID: 19260097.
22. Snow B.J., Tooyama I., McGeer E.G. et al. Human positron emission tomographic [¹⁸F] fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels. *Ann Neurol* 1993; 34: 324–330. DOI: 10.1002/ana.410340304. PMID: 8363349.
23. Whone A.L., Watts R.L., Stoessl A.J. et al. REAL-PET Study Group Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 93–101. DOI: 10.1002/ana.10609. PMID: 12838524.
24. Morrish P.K., Rakshi J.S., Bailey D.L. et al. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [¹⁸F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 314–319. PMID: 9527140.
25. Fahn S., Elton R.L., Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S., Marsden C.D., Calne D.B., Goldstein M. (eds). *Recent developments in Parkinson's disease*. N.J., 1987: 153–163.
26. Vingerhoets F.J., Snow B.J., Lee C.S. et al. Longitudinal fluorodopa positron emission tomographic studies of the evolution of idiopathic parkinsonism. *Ann Neurol* 1994; 36: 759–764. DOI: 10.1002/ana.410360512. PMID: 7979222.
27. Piccini P., Burn D.J., Ceravolo R. et al. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann Neurol* 1999; 45: 577–582. PMID: 10319879.
28. Wenning G.K., Odin P., Morrish P. et al. Short- and long-term survival and function of unilateral intrastriatal dopaminergic grafts in Parkinson's disease.

- Ann Neurol* 1997; 42: 95–107. DOI: 10.1002/ana.410420115. PMID: 9225690.
29. Hagell P., Piccini P., Björklund A. et al. Dyskinesias following neural transplantation in Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2002; 5: 627–628 DOI: 10.1038/nn863. PMID: 12042822.
30. Lang A.E., Langston J.W., Stoessl A.J. et al. GDNF in treatment of Parkinson's disease: response to editorial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 200–202. PMID: 16488373. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70359-3.
31. Whone A., Luz M., Boca M. et al. Randomized trial of intermittent intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. *Brain* 2019; 142: 512–525. DOI: 10.1093/brain/awz023. PMID: 30808022.
32. Pavese N., Rivero-Bosch M., Lewis S.J. et al. Progression of monoaminergic dysfunction in Parkinson's disease: a longitudinal ¹⁸F-dopa PET study. *Neuroimage* 2011; 56: 1463–1468. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.03.012. PMID: 21396455.
33. Fearnley J.M., Lees A.J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283–2301. PMID: 1933245.
34. Burn D.J., Sawle G.V., Brooks D.J. Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal ¹⁸F-dopa PET data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 278–284. PMID: 8158173.
35. Brooks D.J., Ibanez V., Sawle G.V. et al. Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with ¹¹C-raclopride and positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992; 31: 184–192. DOI: 10.1002/ana.410310209. PMID: 1575457.
36. Stoessl A.J. Positron emission tomography in premotor Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13(Suppl. 3): S421–S424. DOI: 10.1016/S1353-8020(08)70041-5. PMID: 18267275.
37. Lee C.S., Samii A., Sossi V. et al. *In vivo* positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 493–503. PMID: 10762161.
38. Loane C., Politis M. Positron emission tomography neuroimaging in Parkinson's disease. *Am J Transl Res* 2011; 3: 323–341. PMID: 21904653.
39. Schwarz J., Tatsch K., Arnold G. et al. ¹²³I-iodobenzamide-SPECT in 83 patients with *de novo* parkinsonism. *Neurology* 1993; 43: S17–S20. PMID: 8264906.
40. Brooks D.J. Molecular imaging of dopamine transporters. *Ageing Res Rev* 2016; 30: 114–121. DOI: 10.1016/j.arr.2015.12.009. PMID: 26802555.
41. Seibyl J.P., Marek K.L., Quinlan D. et al. Decreased single-photon emission computed tomographic [¹²³I] beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 589–598. DOI: 10.1002/ana.410380407. PMID: 7574455.
42. Kim Y.J., Ichise M., Ballinger J.R. et al. Combination of dopamine transporter and D2 receptor SPECT in the diagnostic evaluation of PD, MSA, and PSP. *Mov Disord* 2002; 17: 303–312. PMID: 11921116.
43. Kish S.J., Tong J., Hornykiewicz O. et al. Preferential loss of serotonin markers in caudate versus putamen in Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131: 120–131. PMID: 17956909. DOI: 10.1093/brain/awm239.
44. Asenbaum S., Pirker W., Angelberger P. et al. [¹²³I]beta-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 1998; 105: 1213–1228. DOI: 10.1007/s007020050124. PMID: 9928890.
45. Brücke T., Djamshidian S., Bencsits G. et al. SPECT and PET imaging of the dopaminergic system in Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247: IV/2–IV/7. PMID: 11199811.
46. Silveira-Moriyama L., Schwingenschuh P., O'Donnell A. et al. Olfaction in patients with suspected parkinsonism and scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 744–748. DOI: 10.1136/jnnp.2009.172825. PMID: 19276101.
47. Marshall V., Grosset D. Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. *Mov Disord* 2003; 18: 1415–1423. DOI: 10.1002/mds.10592. PMID: 14673877.
48. Marshall V.L., Patterson J., Hadley D.M. et al. Successful antiparkinsonian medication withdrawal in patients with parkinsonism and normal FP-CIT SPECT. *Mov Disord* 2006; 21: 2247–2250. DOI: 10.1002/mds.21159. PMID: 17078059.
49. Lorberboym M., Treves T.A., Melamed E. et al. [¹²³I]-FP/CIT SPECT imaging for distinguishing drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 510–514. DOI: 10.1002/mds.20748. PMID: 16250023.
50. Plotkin M., Amthauer H., Klafke S. et al. Combined ¹²³I-FP-CIT and ¹²³I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm (Vienna)* 2005; 112: 677–692. DOI: 10.1007/s00702-004-0208-x. PMID: 15375677.
51. Noyce A.J., Lees A.J., Schrag A.E. The prediagnostic phase of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 871–878. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311890. PMID: 26848171.
52. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1931–1938. PMID: 11035889.
53. Piccini P., Morrish P.K., Turjanski N. et al. Dopaminergic function in familial Parkinson's disease: a clinical and ¹⁸F-dopa positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1997; 41: 222–229. DOI: 10.1002/ana.410410213. PMID: 9029071.
54. Adams J.R., van Netten H., Schulzer M. et al. PET in LRRK2 mutations: comparison to sporadic Parkinson's disease and evidence for presymptomatic compensation. *Brain* 2005; 128: 2777–2785. DOI: 10.1093/brain/awh607.
- Ann Neurol* 1997; 42: 95–107. DOI: 10.1002/ana.410420115. PMID: 9225690.
29. Hagell P., Piccini P., Björklund A. et al. Dyskinesias following neural transplantation in Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2002; 5: 627–628 DOI: 10.1038/nn863. PMID: 12042822.
30. Lang A.E., Langston J.W., Stoessl A.J. et al. GDNF in treatment of Parkinson's disease: response to editorial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 200–202. PMID: 16488373. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70359-3.
31. Whone A., Luz M., Boca M. et al. Randomized trial of intermittent intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. *Brain* 2019; 142: 512–525. DOI: 10.1093/brain/awz023. PMID: 30808022.
32. Pavese N., Rivero-Bosch M., Lewis S.J. et al. Progression of monoaminergic dysfunction in Parkinson's disease: a longitudinal ¹⁸F-dopa PET study. *Neuroimage* 2011; 56: 1463–1468. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.03.012. PMID: 21396455.
33. Fearnley J.M., Lees A.J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283–2301. PMID: 1933245.
34. Burn D.J., Sawle G.V., Brooks D.J. Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal ¹⁸F-dopa PET data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 278–284. PMID: 8158173.
35. Brooks D.J., Ibanez V., Sawle G.V. et al. Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with ¹¹C-raclopride and positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992; 31: 184–192. DOI: 10.1002/ana.410310209. PMID: 1575457.
36. Stoessl A.J. Positron emission tomography in premotor Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13(Suppl. 3): S421–S424. DOI: 10.1016/S1353-8020(08)70041-5. PMID: 18267275.
37. Lee C.S., Samii A., Sossi V. et al. *In vivo* positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 493–503. PMID: 10762161.
38. Loane C., Politis M. Positron emission tomography neuroimaging in Parkinson's disease. *Am J Transl Res* 2011; 3: 323–341. PMID: 21904653.
39. Schwarz J., Tatsch K., Arnold G. et al. ¹²³I-iodobenzamide-SPECT in 83 patients with *de novo* parkinsonism. *Neurology* 1993; 43: S17–S20. PMID: 8264906.
40. Brooks D.J. Molecular imaging of dopamine transporters. *Ageing Res Rev* 2016; 30: 114–121. DOI: 10.1016/j.arr.2015.12.009. PMID: 26802555.
41. Seibyl J.P., Marek K.L., Quinlan D. et al. Decreased single-photon emission computed tomographic [¹²³I] beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 589–598. DOI: 10.1002/ana.410380407. PMID: 7574455.
42. Kim Y.J., Ichise M., Ballinger J.R. et al. Combination of dopamine transporter and D2 receptor SPECT in the diagnostic evaluation of PD, MSA, and PSP. *Mov Disord* 2002; 17: 303–312. PMID: 11921116.
43. Kish S.J., Tong J., Hornykiewicz O. et al. Preferential loss of serotonin markers in caudate versus putamen in Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131: 120–131. PMID: 17956909. DOI: 10.1093/brain/awm239.
44. Asenbaum S., Pirker W., Angelberger P. et al. [¹²³I]beta-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 1998; 105: 1213–1228. DOI: 10.1007/s007020050124. PMID: 9928890.
45. Brücke T., Djamshidian S., Bencsits G. et al. SPECT and PET imaging of the dopaminergic system in Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247: IV/2–IV/7. PMID: 11199811.
46. Silveira-Moriyama L., Schwingenschuh P., O'Donnell A. et al. Olfaction in patients with suspected parkinsonism and scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 744–748. DOI: 10.1136/jnnp.2009.172825. PMID: 19276101.
47. Marshall V., Grosset D. Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. *Mov Disord* 2003; 18: 1415–1423. DOI: 10.1002/mds.10592. PMID: 14673877.
48. Marshall V.L., Patterson J., Hadley D.M. et al. Successful antiparkinsonian medication withdrawal in patients with parkinsonism and normal FP-CIT SPECT. *Mov Disord* 2006; 21: 2247–2250. DOI: 10.1002/mds.21159. PMID: 17078059.
49. Lorberboym M., Treves T.A., Melamed E. et al. [¹²³I]-FP/CIT SPECT imaging for distinguishing drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 510–514. DOI: 10.1002/mds.20748. PMID: 16250023.
50. Plotkin M., Amthauer H., Klafke S. et al. Combined ¹²³I-FP-CIT and ¹²³I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm (Vienna)* 2005; 112: 677–692. DOI: 10.1007/s00702-004-0208-x. PMID: 15375677.
51. Noyce A.J., Lees A.J., Schrag A.E. The prediagnostic phase of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 871–878. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311890. PMID: 26848171.
52. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1931–1938. PMID: 11035889.
53. Piccini P., Morrish P.K., Turjanski N. et al. Dopaminergic function in familial Parkinson's disease: a clinical and ¹⁸F-dopa positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1997; 41: 222–229. DOI: 10.1002/ana.410410213. PMID: 9029071.
54. Adams J.R., van Netten H., Schulzer M. et al. PET in LRRK2 mutations: comparison to sporadic Parkinson's disease and evidence for presymptomatic compensation. *Brain* 2005; 128: 2777–2785. DOI: 10.1093/brain/awh607.

PMID: 16081470.

55. Khan N.L., Brooks D.J., Pavese N. et al. Progression of nigrostriatal dysfunction in a parkin kindred: an [¹⁸F]dopa PET and clinical study. *Brain* 2002; 125: 2248–2256. PMID: 12244082.
56. Hilker R., Razai N., Ghaemi M. et al. [¹⁸F] fluorodopa uptake in the upper brainstem measured with positron emission tomography correlates with decreased REM sleep duration in early Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2003; 105: 262–269. PMID: 12954543.
57. Rinne J.O., Laihininen A., Ruottinen H. et al. Increased density of dopamine D2 receptors in the putamen, but not in the caudate nucleus in early Parkinson's disease: a PET study with [¹¹C] raclopride. *J Neurol Sci* 1995; 132: 156–161. PMID: 8543941.
58. Antonini A., Schwarz J., Oertel W.H. et al. Long-term changes of striatal dopamine D2 receptors in patients with Parkinson's disease: a study with positron emission tomography and [¹¹C] raclopride. *Mov Disord* 1997; 12: 33–38. DOI: 10.1002/mds.870120107. PMID: 8990051.
59. Antonini A., Leenders K.L., Vontobel P. et al. Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Brain* 1997; 120: 2187–2195. PMID: 9448574.
60. Evans A.H., Pavese N., Lawrence A.D. et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol* 2006; 59: 852–858. DOI: 10.1002/ana.20822. PMID: 16557571.
61. O'Sullivan S.S., Wu K., Politis M. et al. Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson's disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain* 2011; 134: 969–978. DOI: 10.1093/brain/awr003. PMID: 21349901.
62. Steeves T.D., Miyasaki J., Zurovski M. et al. Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [¹¹C] raclopride PET study. *Brain* 2009; 132: 1376–1385. DOI: 10.1093/brain/awp054. PMID: 19346328.
63. Maeda T., Nagata K., Yoshida Y., Kannari K. Serotonergic hyperinnervation into the dopaminergic denervated striatum compensates for dopamine conversion from exogenously administered L-DOPA. *Brain Res* 2005; 1046: 230–233. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.04.019. PMID: 15894297.
64. Politis M., Loane C. Serotonergic dysfunction in Parkinson's disease and its relevance to disability. *ScientificWorldJournal* 2011; 11: 1726–1734. DOI: 10.1100/2011/172893. PMID: 22125431.
65. Stoessl A.J. Functional imaging studies of non-motoric manifestations of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: S13–S16. DOI: 10.1016/S1353-8020(09)70771-0. PMID: 20082973.
66. Doder M., Rabiner E.A., Turjanski N. et al. Brain serotonin HT1A receptors in Parkinson's disease with and without depression measured by positron emission tomography and 11C-WAY100635. *Mov Disord* 2000; 15 (Suppl 3): 213.
67. Politis M., Wu K., Loane C. et al. Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures. *Neurology* 2010; 75: 1920–1927. PMID: 21098407. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181feb2ab.
68. Remy P., Doder M., Lees A.J. et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128: 1314–1322. DOI: 10.1093/brain/awh445. PMID: 15716302.
69. Joers V., Emborg M.E. Modeling and imaging cardiac sympathetic neurodegeneration in Parkinson's disease. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 4: 125–159. PMID: 24753981.
70. Wong K.K., Raffel D.M., Koeppe R.A. et al. Pattern of cardiac sympathetic denervation in idiopathic Parkinson disease studied with 11C hydroxyephedrine PET. *Radiology* 2012; 265: 240–247. DOI: 10.1148/radiol.12112723. PMID: 22843766.

Поступила 01.02.2019
Принята в печать 04.03.2019

PMID: 16081470.

55. Khan N.L., Brooks D.J., Pavese N. et al. Progression of nigrostriatal dysfunction in a parkin kindred: an [¹⁸F]dopa PET and clinical study. *Brain* 2002; 125: 2248–2256. PMID: 12244082.
56. Hilker R., Razai N., Ghaemi M. et al. [¹⁸F] fluorodopa uptake in the upper brainstem measured with positron emission tomography correlates with decreased REM sleep duration in early Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2003; 105: 262–269. PMID: 12954543.
57. Rinne J.O., Laihininen A., Ruottinen H. et al. Increased density of dopamine D2 receptors in the putamen, but not in the caudate nucleus in early Parkinson's disease: a PET study with [¹¹C] raclopride. *J Neurol Sci* 1995; 132: 156–161. PMID: 8543941.
58. Antonini A., Schwarz J., Oertel W.H. et al. Long-term changes of striatal dopamine D2 receptors in patients with Parkinson's disease: a study with positron emission tomography and [¹¹C] raclopride. *Mov Disord* 1997; 12: 33–38. DOI: 10.1002/mds.870120107. PMID: 8990051.
59. Antonini A., Leenders K.L., Vontobel P. et al. Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Brain* 1997; 120: 2187–2195. PMID: 9448574.
60. Evans A.H., Pavese N., Lawrence A.D. et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol* 2006; 59: 852–858. DOI: 10.1002/ana.20822. PMID: 16557571.
61. O'Sullivan S.S., Wu K., Politis M. et al. Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson's disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain* 2011; 134: 969–978. DOI: 10.1093/brain/awr003. PMID: 21349901.
62. Steeves T.D., Miyasaki J., Zurovski M. et al. Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [¹¹C] raclopride PET study. *Brain* 2009; 132: 1376–1385. DOI: 10.1093/brain/awp054. PMID: 19346328.
63. Maeda T., Nagata K., Yoshida Y., Kannari K. Serotonergic hyperinnervation into the dopaminergic denervated striatum compensates for dopamine conversion from exogenously administered L-DOPA. *Brain Res* 2005; 1046: 230–233. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.04.019. PMID: 15894297.
64. Politis M., Loane C. Serotonergic dysfunction in Parkinson's disease and its relevance to disability. *ScientificWorldJournal* 2011; 11: 1726–1734. DOI: 10.1100/2011/172893. PMID: 22125431.
65. Stoessl A.J. Functional imaging studies of non-motoric manifestations of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: S13–S16. DOI: 10.1016/S1353-8020(09)70771-0. PMID: 20082973.
66. Doder M., Rabiner E.A., Turjanski N. et al. Brain serotonin HT1A receptors in Parkinson's disease with and without depression measured by positron emission tomography and 11C-WAY100635. *Mov Disord* 2000; 15 (Suppl 3): 213.
67. Politis M., Wu K., Loane C. et al. Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures. *Neurology* 2010; 75: 1920–1927. PMID: 21098407. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181feb2ab.
68. Remy P., Doder M., Lees A.J. et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128: 1314–1322. DOI: 10.1093/brain/awh445. PMID: 15716302.
69. Joers V., Emborg M.E. Modeling and imaging cardiac sympathetic neurodegeneration in Parkinson's disease. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 4: 125–159. PMID: 24753981.
70. Wong K.K., Raffel D.M., Koeppe R.A. et al. Pattern of cardiac sympathetic denervation in idiopathic Parkinson disease studied with 11C hydroxyephedrine PET. *Radiology* 2012; 265: 240–247. DOI: 10.1148/radiol.12112723. PMID: 22843766.

Received 01.02.2019
Accepted 04.03.2019

Информация об авторах: Селихова Марианна Валерьевна — д.м.н., член Королевского общества врачей, невролог-консультант в области двигательных расстройств, госпиталь Саутмид, Бристоль, Великобритания;
Катунина Елена Анатольевна — д.м.н., проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;
Алан Воун — доктор наук (естественные науки), невролог-консультант, госпиталь Саутмид, старший лектор по двигательным расстройствам Бристольского университета, директор Интегрированного отделения двигательных расстройств, Бристоль, Великобритания

Information about the authors: Marianna V. Selikhova, D. Sci. (Med.), MRCP, Specialist Doctor in neurology, movement disorders, Southmead Hospital, Bristol, United Kingdom;
Elena A. Katunina, D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
Alan Whone, PhD, FRCP, consultant neurologist, Southmead Hospital, senior lecturer in movement disorders, Bristol University, Director of Movement Disorders Health Integration Team, Bristol, United Kingdom