

Early-phase ^{11}C -PIB PET imaging in identifying brain network alterations in Alzheimer disease

LI Can, XU Baixuan, ZHANG Jinming, LIU Jiajin, FU Liping*

(Department of Nuclear Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

[Abstract] **Objective** To observe the brain network changes in patients with Alzheimer disease (AD) and mild cognitively impaired (MCI) using early-phase ^{11}C -PIB (Pittsburgh compound B, pPIB) PET scan. **Methods** A total of 14 patients with AD (AD group), 12 patients with MCI (MCI group) and 12 healthy controls (control group) underwent ^{11}C -PIB and ^{18}F -FDG PET/CT scanning. The parallel independent component analysis (pICA) was used to calculate strong correlated brain networks between AD and MCI patients. The differences of hypometabolic FDG and low perfusion ^{11}C -pPIB areas were compared among AD, MCI and control groups with two-sample t -test. **Results** The brain perfusion network derived from ^{11}C -pPIB PET was strongly correlated with brain metabolic network derived from ^{18}F -FDG PET ($r=0.92$), both co-localized with the default mode network (DMN). Particularly, compared with control group, a decreased ^{18}F -FDG uptake was shown to correlate with a lower regional perfusion of ^{11}C -pPIB in superior temporal gyrus, limbic lobe/parahippocampal gyrus, superior parietal lobule, anterior cingulate cortex and posterior cingulate cortex in AD group; in MCI group, ^{18}F -FDG uptake decreased in the right rectal gyrus/orbit frontal cortex, left posterior cingulate cortex, right inferior temporal gyrus and right inferior parietal lobule/superior temporal gyrus, while hypoperfusion of ^{11}C -pPIB was only detected in the right inferior parietal lobule. **Conclusion** There is strong relationship between hypometabolic ^{18}F -FDG and low perfusion ^{11}C -pPIB areas in AD patients, both co-localized with the DMN. ^{11}C -pPIB can provide complementary information for ^{18}F -FDG examination in AD.

[Key words] Alzheimer disease; Cognition disorders; Tomography, emission-computed; ^{11}C -Pittsburgh compound B; Fludeoxyglucose F 18

DOI:10.13929/j.1003-3289.201807097

早期相 ^{11}C -PIB PET 显像探讨阿尔茨海默病患者脑功能网络改变

李 灿,徐白萱,张锦明,刘家金,富丽萍*

(中国人民解放军总医院核医学科,北京 100853)

[摘 要] **目的** 探讨阿尔茨海默病(AD)和轻度认知功能障碍(MCI)患者 ^{11}C -匹兹堡化合物(^{11}C -pPIB)脑灌注网络改变。**方法** 对 14 例 AD(AD 组)、12 例 MCI(MCI 组)和 14 名认知功能正常志愿者(对照组)行 ^{18}F -FDG 及 ^{11}C -PIB 双示踪剂 PET 显像,采用平行独立成分分析法(pICA)计算 ^{11}C -pPIB 和 ^{18}F -FDG 数据中高度相关的脑网络,以双样本 t 检验比较 AD 组与对照组间和 MCI 组与对照组间 ^{18}F -FDG 低代谢与 ^{11}C -pPIB 低灌注的差异,获得组间有差异的脑区。**结果** ^{11}C -pPIB 获得的脑灌注网络与 ^{18}F -FDG 代谢网络高度相关($r=0.92$),并与默认网络(DMN)存在空间重叠。与对照组比较,AD 组 ^{18}F -FDG 低代谢区与 ^{11}C -pPIB 低灌注区存在空间重叠,包括颞上回、边缘叶/海马旁回、顶上小叶、后扣带回和前

[基金项目] 中国博士后科学基金(20090461433、2013M542515)。

[第一作者] 李灿(1985—),女,河北石家庄人,在读硕士,医师。研究方向:神经及肿瘤核医学。E-mail: lican112201@163.com

[通信作者] 富丽萍,中国人民解放军总医院核医学科,100853。E-mail: flp39@163.com

[收稿日期] 2018-07-13 **[修回日期]** 2018-09-10

扣带回;MCI 组¹⁸F-FDG 的低代谢脑区位于右侧直回/眶额回、左侧后扣带回、右侧颞下回和右侧顶下小叶/颞上回,¹¹C-pPIB 低灌注脑区为右侧顶下小叶。**结论** AD 患者¹¹C-pPIB 低灌注脑区与¹⁸F-FDG 低代谢高度相关,并与 DMN 存在空间重叠。¹¹C-pPIB 显像可为诊断 AD 提供与¹⁸F-FDG 显像互补的信息。

[关键词] 阿尔茨海默病;认知障碍;体层摄影术,发射型计算机;¹¹C-匹兹堡化合物;氟脱氧葡萄糖 F18

[中图分类号] R749.16; R817.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2018)11-1621-06

PET 分子探针可反映淀粉样斑块沉积(β -淀粉样蛋白)和脑代谢等信息,在阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)的诊断及鉴别诊断中发挥重要作用。在生理及病理状态下,脑血流量与脑葡萄糖代谢率的改变均相匹配^[1]。¹¹C-匹兹堡化合物(¹¹C-Pittsburgh compound B, ¹¹C-PIB)是目前应用最广泛的淀粉样斑块示踪剂。早期相¹¹C-PIB 显像,即灌注¹¹C-PIB(perfusion ¹¹C-PIB, ¹¹C-pPIB)显像,与¹⁸F-FDG 代谢显像有良好的相关性^[2]。既往研究^[2-3]多为基于感兴趣区或全脑体素水平进行测量,而从全脑网络的角度分析¹¹C-pPIB 与葡萄糖代谢的相关性,并探讨疾病进展过程中脑灌注网络变化的研究鲜见。

多变量统计分析方法常用来分析多种神经影像学数据的分布差异及其相互关系,为综合利用多模态影像数据提供了良好框架。平行独立成分分析法(parallel independent component analysis, pICA)^[4]是独立成分分析法(independent component analysis, ICA)的一种扩展形式,常用于研究淀粉样斑块沉积所致神经退变和认知能力下降的机制,以及 AD 人群中斑块沉积和葡萄糖代谢空间分布的差异^[5]。本研究采用 pICA 方法,从¹¹C-pPIB 和¹⁸F-FDG PET 数据中提取全脑功能网络,探讨 AD 及轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者全脑功能网络的变化模式。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 3 月—2011 年 12 月于我院就诊的 14 例 AD 患者(AD 组)和 12 例 MCI 患者(MCI 组)。AD 组纳入标准:年龄>50 岁,符合美国国立神经病语言障碍卒中研究所/阿尔茨海默病及相关疾病协会发布的 AD 诊断标准,简易智能状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分 ≤ 23 分,临床痴呆量表(clinical dementia rating, CDR) ≥ 1 分, Hachinski 缺血指数评分 < 4 分。MCI 组纳入标准:记忆障碍>6 个月,CDR 评分 0.5 分,日常生活能力量表(activities of daily living scale, ADL)评分 < 26 分。

收集同期认知功能正常的 14 名志愿者为对照组,纳入标准:年龄>50 岁,无认知功能障碍病史,MMSE

评分>28 分。3 组一般资料见表 1。受试者均为右利手,初中以上学历,无显著神经退行性变或心理疾病、异常脑结构变化(肿瘤等)及可能对诊断造成混淆的内科疾病(甲状腺功能障碍等)。本研究获得中国人民解放军总医院伦理审查委员会批准(20100428-003),所有受试者或其家属均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法

1.2.1 PET/CT 扫描 采用 Siemens Biograph Truepoint 64 PET/CT 扫描仪。¹¹C-PIB 和¹⁸F-FDG 由本科室自行合成,放射化学纯度 $> 95\%$ 。CT 图像用于 PET 发射数据的衰减校正及后期图像配准(电压 120 kV,电流 100 mA,层厚 3.75 mm)。经静脉注射¹¹C-PIB 4.81~5.55 MBq(0.13~0.15 mCi/kg 体质量),注射完毕后即刻开始动态 PET 扫描,采用 3D、列表模式,连续采集 60 min。以迭代法重建成 26 帧图像(10 s 1 帧,5 s 6 帧,20 s 4 帧,60 s 2 帧,120 s 3 帧,300 s 10 帧),获得轴位、矢状位及冠状位 CT、PET 及 PET/CT 融合图像。注射¹⁸F-FDG 前常规禁食 4~6 h,控制空腹血糖 < 11 mmol/L。静脉注射¹⁸F-FDG,剂量 4.81~5.55 MBq(0.13~0.15 mCi/kg 体质量),使受检者于安静环境下平卧 50 min 后进行图像采集。采用 3D 模式,采集 10 min,CT 扫描参数及图像重建方法同¹¹C-PIB PET/CT 扫描。所有受试者均于 2 周内接受¹⁸F-FDG 和¹¹C-PIB PET/CT 检查,时间间隔 ≥ 2 天,顺序随机。

1.2.2 MR 扫描 采用 GE Signa HD 3.0T 超导型 MR 扫描仪,标准头线圈。以矢状位三维快速扰相梯度回波序列采集 T1W 全脑结构图像,TR 7.0 ms,TE 2.9 ms,反转时间 450 ms,层厚 1.2 mm,矩阵 256 $\times$ 256,FOV 240 mm $\times$ 240 mm,用于空间标准化及配准。在 1 周内完成 MR 与 PET/CT 检查。

1.3 数据处理及分析 首先对 MR 结构像进行分割,分为灰质、白质和脑脊液;然后采用 SPM 8 DARTEL 软件(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)生成一个适合本数据集的结构模板。将动态¹¹C-PIB 显像中间图像(第 16 帧)和¹⁸F-FDG 图像配准至相应 MR 结构图像。带着 MR 图像配准过程中生成的形变场,将 PET

图像转换到之前生成的结构模板^[6]。最后将所有图像标准化至蒙特利尔神经研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)空间。

参考文献[7]方法,将独立成分的数量设置为 8 个,采用 pICA 法(ICA 工具箱, <http://icatb.sourceforge.net>, Matlab 7.1)从¹¹C-pPIB 和¹⁸F-FDG 显像数据中联合提取其内在独立的统计因子构成脑功能网络,并计算其相关性,以相关系数表示其间的关系。¹¹C-pPIB 和¹⁸F-FDG 显像数据的独立成分分别测定受试者脑灌注和脑代谢的变化。对所有独立成分取阈值, $|Z| > 1.5$ 为脑灌注和脑代谢差异有统计学意义的脑区。根据相关系数确定 2 种影像数据相关性最高的独立成分对。

取相关性最高的¹¹C-pPIB 和¹⁸F-FDG 显像数据成分对,采用双样本 t 检验,对 AD 组与对照组间、MCI 组与对照组间基于体素水平进行组间比较,获得差异有统计学意义的脑区。对多重比较的统计结果采用 *AlphaSim* 进行校正(半高宽为 6 mm), $P < 0.05$ (*AlphaSim* 校正, $P < 0.001$, 最小集群大小为 12 个体素)为差异有统计学意义。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计分析软件。以 χ^2 检验比较 AD 组、MCI 组与对照组间的性别差异,以单因素方差分析

比较年龄和精神心理学量表评分的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

AD 组、MCI 组与对照组间年龄、MMSE 和 CDR 评分总体差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),性别构成和受教育程度差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 1。

2.1 ¹¹C-pPIB 与¹⁸F-FDG 高度相关的脑区 ¹¹C-pPIB 获得的脑灌注网络与¹⁸F-FDG 代谢网络高度相关($r =$

表 1 3 组间一般资料和精神心理学量表评分比较

组别	年龄 (岁)	男/女 (例/名)	受教育程度 (年)	MMSE 评分	CDR 评分
AD 组($n=14$)	68.1 $\pm$ 9.9	4/10	11.58 $\pm$ 3.90	19.41 $\pm$ 3.32	0.96 $\pm$ 0.13
MCI 组($n=12$)	75.8 $\pm$ 8.6	8/4	13.27 $\pm$ 3.81	27.30 $\pm$ 1.65	0.50
对照组($n=14$)	67.4 $\pm$ 5.0	5/9	11.88 $\pm$ 4.14	28.43 $\pm$ 1.19	0
F/χ^2 值	4.23	4.24	0.58	65.93	112.78
P 值	0.02	0.12	0.52	< 0.01	< 0.01

表 2 与对照组比较,AD 患者¹⁸F-FDG 代谢减低的脑区

脑区	BA 分区	MNI 坐标(mm)			t 值	P 值
		x	y	z		
右侧边缘叶/海马旁回	—	22	-4	-38	6.75	< 0.001
右侧颞上回	BA39	58	-58	26	6.40	< 0.001
右侧颞中回/颞下回	—	54	-64	18	5.99	< 0.001
右侧直回	—	8	32	-26	5.89	< 0.001
左侧边缘叶/海马旁回	—	-22	4	-22	5.79	< 0.001
左侧后扣带回	BA29	-2	-42	20	5.64	< 0.001
右侧颞中回/前扣带回	—	2	50	-12	5.09	< 0.001
右侧顶上小叶	BA7	36	-58	54	5.01	< 0.001
左侧颞上回	BA13	-50	-4	0	4.95	< 0.001
左侧颞上回	BA42	-64	-36	18	4.79	< 0.001
左侧颞上回	BA38	26	6	-48	4.73	< 0.001
左侧颞下回	BA47	-40	24	-16	4.70	< 0.001

表 3 与对照组比较,AD 患者¹¹C-pPIB 低灌注的脑区

脑区	BA 分区	MNI 坐标(mm)			t 值	P 值
		x	y	z		
右侧颞下回	BA19	54	-64	-6	5.66	< 0.001
左侧颞上回	BA22	66	-46	6	5.00	< 0.001
左侧边缘叶/海马旁回	—	-22	4	-22	4.74	< 0.001
右侧后扣带回	BA23	2	-38	24	4.41	< 0.001
岛叶	BA13	42	-20	12	4.39	< 0.001
右侧颞上回	BA39	58	-56	26	4.37	< 0.001
左侧颞上回	BA22	-52	0	0	4.18	< 0.001
右侧颞下回	BA20	58	-8	-34	3.89	< 0.001
前扣带回	BA24	2	32	16	3.86	< 0.001
右侧海马旁回	—	14	-38	-2	3.84	< 0.001
右侧顶上小叶	BA7	36	-58	54	3.82	< 0.001
右侧顶下小叶	BA40	40	-48	44	3.81	< 0.001

0.92),并与默认网络(default mode network, DMN)存在空间重叠。¹⁸F-FDG 低代谢与¹¹C-pPIB 低灌注相关的脑区包括双侧额中回、前扣带回、后扣带回/楔前叶、颞上回、颞极和眶额回,见图 1。AD 组与对照组、MCI 组与对照组间相关性最高的数据成分对为¹⁸F-FDG 低代谢($t = -4.377\ 4, -3.727\ 9, P = 0.000\ 2, 0.001\ 0$, *AlphaSim* 校正)和¹¹C-pPIB 低灌注($t = -3.690\ 7, -3.799\ 3, P = 0.001\ 0, 0.000\ 9$, *AlphaSim* 校正)。

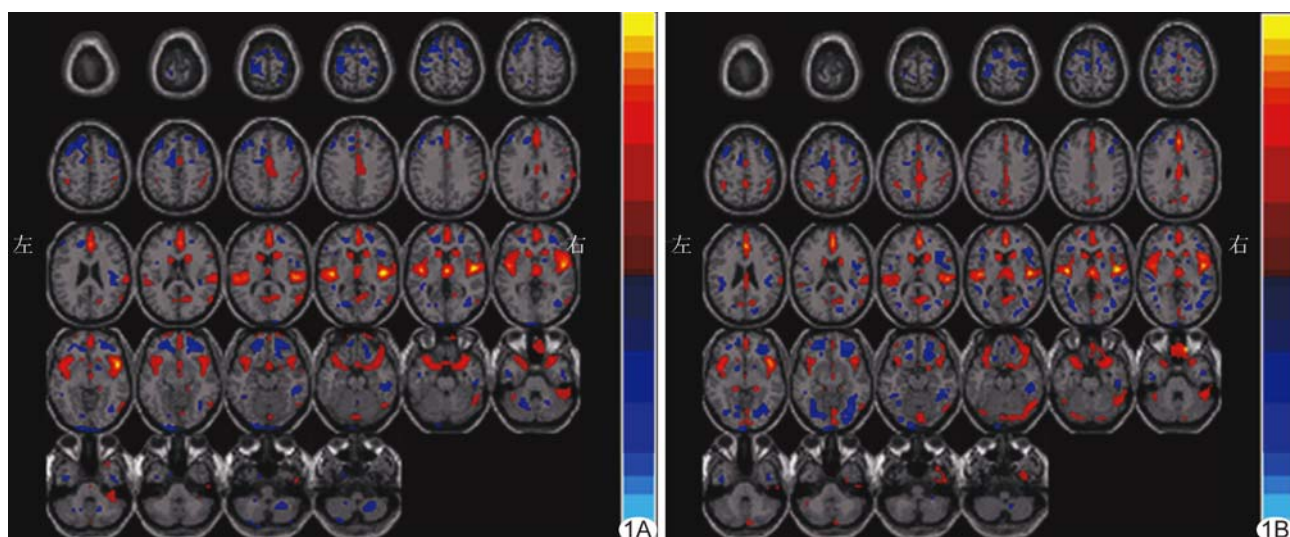


图 1 ^{11}C -pIB 与 ^{18}F -FDG 相关网络 ^{11}C -pIB 低灌注(A)与 ^{18}F -FDG 低代谢区(B)相关的脑区包括双侧额中回、前扣带回、后扣带回/楔前叶、颞上回、颞极和眶额回

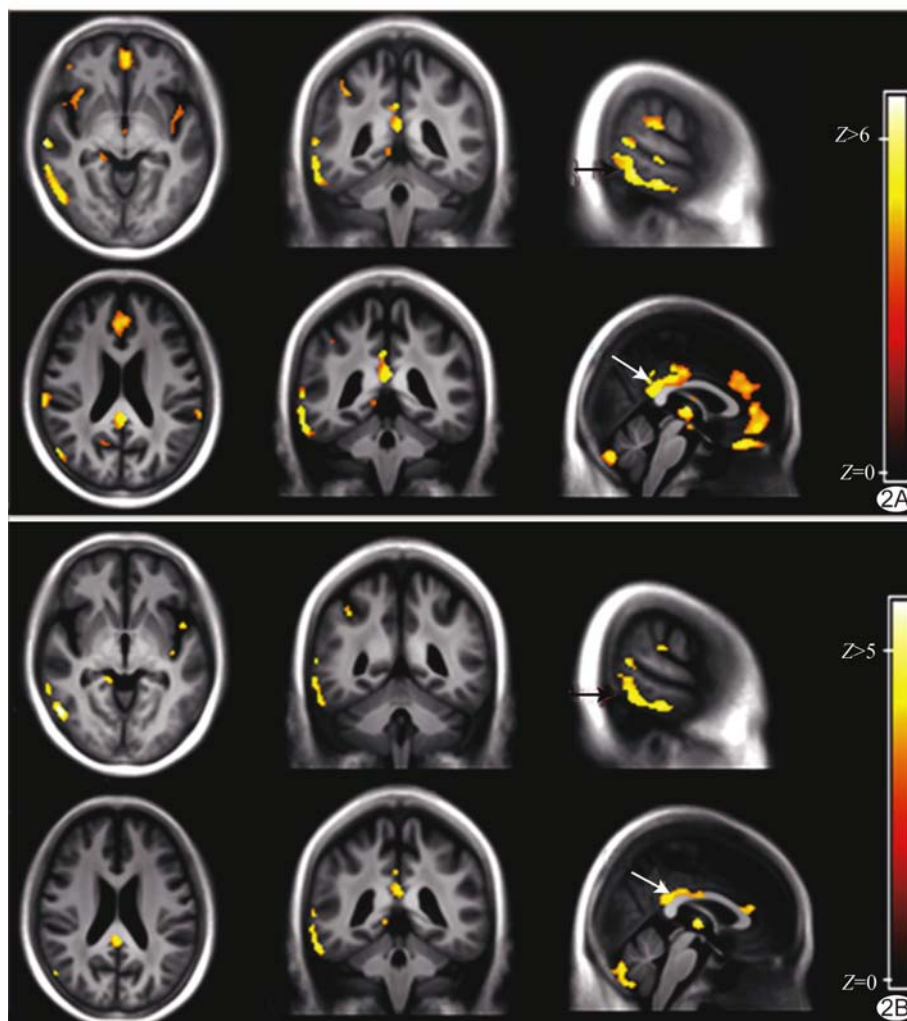


图 2 与对照组比较, AD 患者 ^{18}F -FDG 和 ^{11}C -pIB 有差异的脑区 A. ^{18}F -FDG 低代谢脑区; B. ^{11}C -pIB 低灌注脑区 两者空间重叠的脑区包括右侧颞上回(黑箭)和后扣带回(白箭)

2.2 ^{18}F -FDG 和 ^{11}C -pIB 显像组间差异脑区 与对照组比较, AD 组患者 ^{18}F -FDG 代谢减低的脑区见表 2、图 2A, ^{11}C -pIB 低灌注的脑区见表 3、图 2B。 ^{11}C -pIB 低灌注区域少于 ^{18}F -FDG 低代谢区域, 但存在空间重叠, 包括颞上回、边缘叶/海马旁回、顶上小叶、后扣带回和前扣带回。

与对照组比较, MCI 组患者 ^{18}F -FDG 的低代谢脑区分布在右侧直回/眶额回、左侧后扣带回、右侧颞下回和右侧顶下小叶/颞上回, 见图 3A; ^{11}C -pIB 低灌注脑区为右侧顶下小叶, 见图 3B。

3 讨论

既往研究^[2-3]显示动态 ^{11}C -pIB PET 显像可以提供脑血流(早期相)和淀粉样斑块沉积(晚期相)的双重信息, 且 ^{11}C -pIB 与 ^{18}F -FDG 图像之间相似性极高。本研究旨在观察能否从早期相 ^{11}C -pIB 数据中提取功能性脑网络, 并评估其在 AD、MCI 患者与健康人群之间是否存在差异。

3.1 ^{11}C -pIB 和 ^{18}F -FDG 高度相

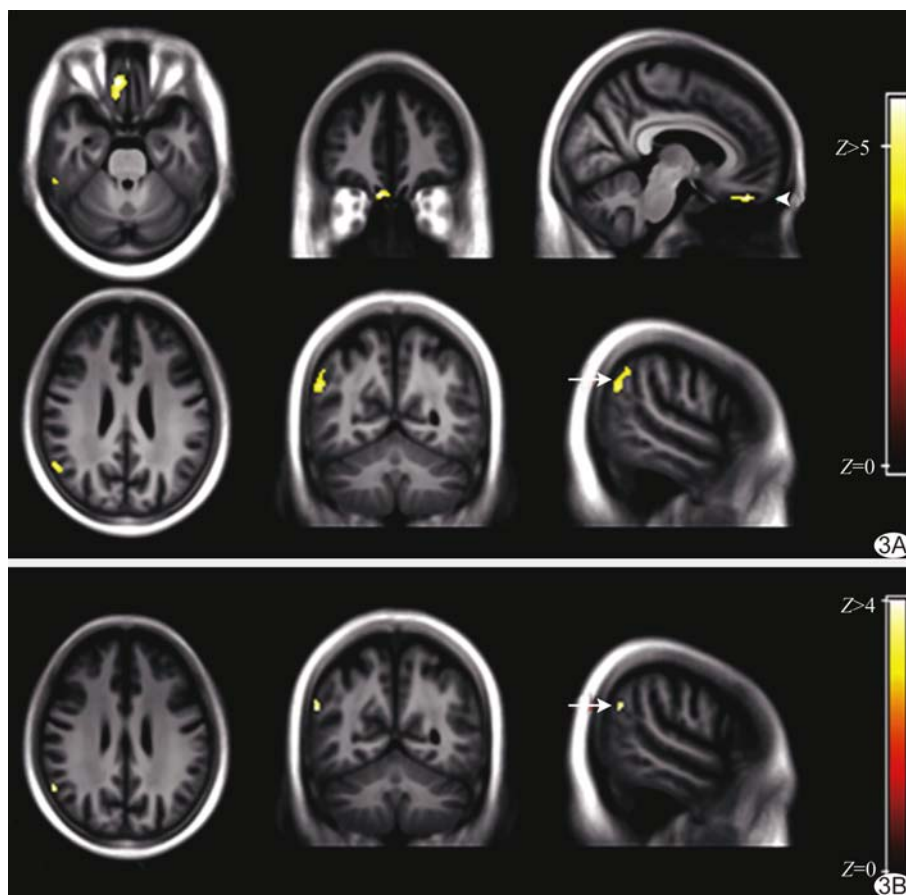


图3 与对照组比较,MCI患者 ^{18}F -FDG和 ^{11}C -pPIB有差异脑区 A. ^{18}F -FDG低代谢脑区为右侧直回(箭头)和顶下小叶(白箭); B. ^{11}C -pPIB低灌注脑区位于右侧顶下小叶(箭)

关的脑网络 AD患者存在脑结构、脑功能和认知改变,脑网络异常与之并存^[8]。尽管各研究所用方法不同,但功能连接减低和糖代谢减低呈一致性变化^[8]。本研究采用pICA方法,发现 ^{18}F -FDG和 ^{11}C -pPIB数据中高度相关的脑区覆盖额中回、前扣带回、后扣带回/楔前叶、颞上回、颞极和眶额回,大部分与DMN相重叠^[9]。DMN区域在静息态时激活(因此称为“默认”),但在执行认知任务时神经活动减低。DMN的功能属性可在不同任务和各种疾病中体现^[10],如早期AD患者存在事件记忆障碍,对应的DMN功能连接出现异常。DMN功能连接的异常状况随着疾病的进展而加重,这也是FDG代谢减低的原因^[11]。脑葡萄糖代谢网络与静息态功能连接之间具有高度重叠,提示葡萄糖消耗和脑血流量变化在神经活动中同时存在,而 ^{11}C -pPIB有望作为神经功能指标用于神经科学研究。

3.2 ^{11}C -pPIB和 ^{18}F -FDG显像差异脑区 本研究结果显示,与对照组比较,AD组 ^{18}F -FDG代谢减低的脑区

为双侧扣带回、颞上回、边缘叶/海马旁回等。既往研究^[11]表明,AD患者典型低代谢区为内侧颞叶、颞上回、前扣带回、后扣带回/楔前叶、顶上小叶和颞顶交界区皮质,本研究结果与之相似。本研究中,AD患者 ^{11}C -pPIB低灌注脑区位于颞上回、颞下回、顶上小叶和后扣带回,与既往采用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -SPECT显像所示AD特异性颞顶交界区皮质的低灌注模式相一致^[12]。MCI患者 ^{18}F -FDG低代谢区位于右侧直回/眶额回、左侧后扣带回、右侧颞下回和右侧顶下小叶/颞上回,但 ^{11}C -pPIB低灌注区域仅位于右侧顶下小叶。顶下小叶是DMN的一个重要脑区,与后扣带回/楔前叶有紧密的功能连接^[13]。Esposito等^[14]发现进展为AD的MCI患者存在右侧顶下小叶功能连接增加,提示该区域在AD疾病发展过程中有重要作用。本研究发现顶下小叶同时存在 ^{18}F -FDG低代谢和 ^{11}C -pPIB低灌注,提示可能

为AD早期神经变性的表现。

总之,本研究结果表明AD患者 ^{11}C -pPIB显像显示的低灌注区与 ^{18}F -FDG低代谢区大致相仿,两者均与DMN存在空间重叠,提示 ^{11}C -pPIB有望成为早期诊断AD的神经功能指标,并为 ^{18}F -FDG显像提供互补信息。

[参考文献]

- [1] Nihashi T, Yatsuya H, Hayasaka K, et al. Direct comparison study between FDG-PET and IMP-SPECT for diagnosing Alzheimer's disease using 3D-SSP analysis in the same patients. *Radiat Med*, 2007, 25(6):255-262.
- [2] Rodriguez-Vieitez E, Carter SF, Chiotis K, et al. Comparison of early-phase ^{11}C -deuterium-l-deprenyl and ^{11}C -pittsburgh compound B PET for assessing brain perfusion in Alzheimer disease. *J Nucl Med*, 2016, 57(7):1071-1077.
- [3] Rostomian AH, Madison C, Rabinovici GD, et al. Early ^{11}C -PIB frames and ^{18}F -FDG PET measures are comparable: A study validated in a cohort of AD and FTLT patients. *Nucl Med*, 2011,

- 52(2):173-179.
- [4] Calhoun VD, Adali T, Kiehl KA, et al. A method for multitask fMRI data fusion applied to schizophrenia. *Hum Brain Mapp*, 2006, 27(7):598-610.
- [5] Tosun D, Schuff N, Shaw LM, et al. Relationship between CSF biomarkers of Alzheimer's disease and rates of regional cortical thinning in ADNI data. *Alzheimers Dis*, 2011, 26(3):77-90.
- [6] 富丽萍, 张熙, 张锦明, 等. 早期相¹¹C-PIB 作为神经功能指标: 与¹⁸F-FDG 比较分析. *中国医学影像技术*, 2013, 29(12): 1918-1922.
- [7] Meda SA, Narayanan B, Liu J, et al. A large scale multivariate parallel ICA method reveals novel imaging-genetic relationships for Alzheimer's disease in the ADNI cohort. *Neuroimage*, 2012, 60(3):1608-1621.
- [8] Dennis EL, Thompson PM. Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rev*, 2014, 24(1):49-62.
- [9] 朱浩泽, 周鹏, 明东, 等. 阿尔茨海默症功能脑网络研究进展. *中国医学影像技术*, 2015, 31(12):1911-1914.
- [10] Raichle ME. The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci*, 2015, 38:433-447.
- [11] Caroli A, Prestia A, Chen K, et al. Summary metrics to assess Alzheimer disease-related hypometabolic pattern with ¹⁸F-FDG PET: Head-to-head comparison. *J Nucl Med*, 2012, 53(4):592-600.
- [12] Hanyu H, Abe S, Arai H, et al. Diagnostic accuracy of single photon emission computed tomography in Alzheimer's disease. *Gerontology*, 1993, 39(5):260-266.
- [13] Li HJ, Nie X, Gong HH, et al. Abnormal resting-state functional connectivity within the default mode network subregions in male patients with obstructive sleep apnea. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12:203-212.
- [14] Esposito R, Mosca A, Pieramico V, et al. Characterization of resting state activity in MCI individuals. *Peer J*, 2013, 1:e135.

《中国医学影像技术》被数据库收录情况

《中国医学影像技术》杂志是由中国科学院主管, 中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊, 被以下数据库收录:

中国精品科技期刊

《中文核心期刊要目总览》收录期刊

中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)

中国科学引文数据库核心期刊

WHO《西太平洋区医学索引》(WPRIM)来源期刊

荷兰《医学文摘》收录源期刊

英国《科学文摘》收录源期刊

俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊

《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JSTChina)收录期刊