

◆ 中枢神经影像学

¹⁸F-FDG PET and 9-item subjective cognitive decline questionnaire for diagnosing subjective cognitive decline

BI Sheng^{1,2,3}, YAN Shaozhen^{1,2,3}, QI Zhigang^{1,2,3}, MA Jie^{1,2,3},YANG Hongwei^{1,2,3}, HAN Ying⁴, LU Jie^{1,2,3*}

(1. Department of Radiology and Nuclear Medicine, 4. Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. Beijing Key Laboratory of Magnetic Resonance Imaging and Brain Informatics, Beijing 100053, China; 3. Key Laboratory of Neurodegenerative Diseases, Ministry of Education, Beijing 100053, China)

[Abstract] **Objective** To observe the value of ¹⁸F-FDG PET and 9-item subjective cognitive decline questionnaire (SCD-Q9) for diagnosing subjective cognitive decline (SCD). **Methods** Data of ¹⁸F-FDG PET images as well as evaluation results of SCD-Q9 of 50 SCD patients (SCD group) and 49 healthy subjects (control group) were retrospectively analyzed. Taken the pons as reference, whole-brain voxel quantification was performed to calculate the standard uptake value ratio (SUVR). The abnormal glucose metabolism pattern of SCD was observed, and the diagnostic efficacy of SUVR reduction brain regions combining with SCD-Q9 for SCD was analyzed. **Results** Compared with control group, SUVR of left medial superior frontal gyrus and right superior frontal gyrus significantly decreased, while of left calcarine increased in SCD group (GRF corrected, all $P < 0.01$ for voxel level, all $P < 0.05$ for cluster level). The sensitivity, specificity and area under the curve (AUC) of left medial superior frontal gyrus and right superior frontal gyrus for diagnosing SCD was 54.00%, 77.60% and 0.660, respectively, while combining with SCD-Q9 was 86.00%, 75.50% and 0.840, respectively, with significantly different AUC ($P < 0.05$). **Conclusion** ¹⁸F-FDG PET brain metabolism imaging could display abnormal metabolic patterns of SCD, which combining with SCD-Q9 was helpful for diagnosing SCD.

[Keywords] cognition disorders; Alzheimer disease; positron-emission tomography

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2024.03.003

基于¹⁸F-FDG PET 及主观认知下降问卷-9 诊断主观认知下降

毕 晟^{1,2,3}, 闫少珍^{1,2,3}, 齐志刚^{1,2,3}, 马 杰^{1,2,3}, 杨宏伟^{1,2,3}, 韩 璎⁴, 卢 洁^{1,2,3*}

(1. 首都医科大学宣武医院放射与核医学科, 4. 神经内科, 北京 100053; 2. 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室, 北京 100053; 3. 神经变性病教育部重点实验室, 北京 100053)

[摘 要] **目的** 观察基于¹⁸F-FDG PET 及主观认知下降问卷-9(SCD-Q9)诊断主观认知下降(SCD)的价值。**方法** 回顾性分析 50 例 SCD 患者(SCD 组)及 49 名健康人(对照组)头颅¹⁸F-FDG PET 及主观认知下降问卷-9(SCD-Q9)评估结果;对 PET 图像行全脑体素定量分析,以脑桥为参考计算标准摄取值比值(SUVR),观察 SCD 组葡萄糖代谢模式,分析 SCD 组 SUVR 减低脑区,评估 SUVR 减低联合 SCD-Q9 诊断 SCD 的价值。**结果** 相比对照组,SCD 组左内侧额上回及右侧额上回 SUVR 显著减低,左侧距状回 SUVR 显著升高(GRF 校正,体素水平 P 均 <0.01 ,团簇水平 P 均 <0.05)。以左

[基金项目] 国家重点研发计划(2022YFC2406900)、北京市科技计划项目(Z201100005520018)、国家自然科学基金(82102010)。

[第一作者] 毕晟(1997—),男,北京人,在读硕士,医师。研究方向:神经影像学。E-mail: bisheng19970410@qq.com

[通信作者] 卢洁,首都医科大学宣武医院放射与核医学科,100053;磁共振成像脑信息学北京市重点实验室,100053;神经变性病教育部重点实验室,100053。E-mail: imaginglu@hotmail.com

[收稿日期] 2023-07-05 **[修回日期]** 2023-09-23

内侧额上回+右侧额上回 SUVR 联合诊断 SCD 的敏感度、特异度及曲线下面积(AUC)分别为 54.00%、77.60%及 0.660,进一步联合 SCD-Q9 分别为 86.00%、75.50%及 0.840,其间 AUC 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 ^{18}F -FDG PET 脑代谢显像可显示 SCD 脑代谢异常模式;联合 SCD-Q9 有助于诊断 SCD。

[关键词] 认知障碍;阿尔茨海默病;正电子发射断层显像

[中图分类号] R742;R817.4 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2024)03-0332-05

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是老年人最常见痴呆类型(50%~75%),我国 AD 患者已超 1 000 万^[1-2],目前尚无有效治疗手段。2018 年美国国家衰老研究所-AD 学会提出 AD 连续疾病谱,包括 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)阳性—SCD—MCI—AD 轻度痴呆—AD 中度痴呆—AD 重度痴呆共 6 个阶段^[3-6]。主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)是 AD 临床前阶段,亦为 AD 高危人群,表现为主诉记忆力下降但认知功能整体正常或下降程度未达轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)诊断标准。目前临床主要根据症状及时间、年龄等诊断 SCD,具有较强主观性。SCD 问卷-9(9-item SCD questionnaire, SCD-Q9)可根据患者主诉对 SCD 进行早期筛查^[7]。 ^{18}F -FDG PET 显像可反映脑内神经元功能,已广泛用于早期诊断 AD 及评估疾病进展^[3,8-10]。本研究观察基于 ^{18}F -FDG PET 及 SCD-Q9 诊断 SCD 的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2017 年 11 月—2021 年 12 月首都医科大学宣武医院 50 例 SCD 患者(SCD 组),男 15 例、女 35 例,年龄 51~79 岁、平均(65.0 $\pm$ 5.0)岁,均为右利手;SCD-Q9 3.0~8.5 分,平均(5.65 $\pm$ 1.43)分。纳入标准^[11]:①自我感觉持续认知功能下降,且与急性事件无关;②校正年龄、性别和受教育程度后,简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分均处于正常范围内;③临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)评分为 0;④不符合 MCI 诊断标准;⑤既往无精神或神经病史。排除标准:①合并严重痴呆疾病;②引起脑功能障碍的其他神经系统疾病,如抑郁焦虑、脑肿瘤、帕金森病、代谢性脑病、脑炎、多发性硬化、癫痫、脑外伤、正常颅压脑积水等;③引起认知障碍的其他系统性疾病,如肝功能不全、肾功能不全、甲状腺功能异常、严重贫血、叶酸和维生素 B12 缺乏、特殊感染(如梅毒)、酒精及药物滥用等;④急性认知障碍。以同期 49 名性别、年龄与 SCD 组相匹配的健康志愿者为对照组,男 18 名、女 31 名,年龄 54~79 岁、平均

(65.0 $\pm$ 6.0)岁,均为右利手;SCD-Q9 0~5.5 分,平均(3.51 $\pm$ 2.24)分。本研究经医院伦理委员会批准(临研审[2023]44),受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 检查前嘱受试者空腹至少 6 h,控制其空腹血糖 <8.4 mmol/L。经静脉注射 ^{18}F -FDG 222~370 MBq 后,嘱受试者于安静、暗光环境中休息 40~60 min。采用 GE Signa 一体化飞行时间(time of flight, TOF)-PET/MR 仪,19 通道头颈联合线圈行仰卧位头颅扫描,参数:T1WI,TR 3 545 ms,TE 24 ms,层厚 3.0 mm,层间距 1.0 mm,FOV 24 cm $\times$ 24 cm;T2WI,TR 6 278 ms,TE 102 ms,层厚 3.0 mm,层间距 1.0 mm,FOV 24 cm $\times$ 24 cm;T2 液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列,TR 11 000 ms,TE 145 ms,层厚 3.0 mm,层间距 1.0 mm,FOV 24 cm $\times$ 24 cm;采集 PET 图像 10 min,FOV 350 mm $\times$ 350 mm,矩阵 192 $\times$ 192,层厚 2.78 mm,基于 MRI 进行衰减校正序列校正;采用有序子集最大期望值法(ordered subsets expectation maximization, OSEM)重建图像,设定迭代次数 8,有效子集数 32,高斯滤波半峰全宽 3 mm。

1.3 数据处理 采用 Matlab19b 和 SPM12 将 PET 图像 DICOM 文件转换为 NIFTI 格式并进行部分容积校正。以 SPM12 将 PET 图像标准化至蒙特利尔神经学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)标准空间,以 8 mm 半高宽对标准化后的图像进行平滑处理。对 2 组 PET 图像进行两样本 t 检验,以脑桥为参考区,计算标准摄取比值(standard uptake value ratio, SUVR);行高斯随机场(Gaussian random field, GRF)校正,以体素水平 $P<0.01$ 、团簇水平 $P<0.05$ 、团簇 >100 个体素为阈值,获得差异有统计学意义的像素点空间坐标。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计分析软件。以 $\bar{x}\pm s$ 表示计量资料,组间行独立样本 t 检验;采用 χ^2 检验比较计数资料。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area under the curve, AUC)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 SCD 组 SCD-Q9 评分显著高于对照组($P<0.001$),见表 1。

表 1 SCD 患者与健康人一般资料比较

组别	性别(例或名)		年龄(岁)	MMSE(分)	MOCA(分)	SCD-Q9(分)
	男	女				
SCD 组 (n=50)	15	35	65.38±5.14	28.92±1.14	26.02±1.95	5.64±1.37
对照组 (n=49)	18	31	64.90±6.22	28.90±1.34	26.69±1.97	3.51±1.99
χ^2/t 值	0.505		0.421	0.088	-1.709	6.205
P 值	0.619		0.675	0.930	0.102	<0.001

2.2 ¹⁸F-FDG PET SUVR 基于体素全脑分析结果显示,SCD 组与对照组灰质体积无明显差异(P 均 >0.05)。相比对照组,SCD 组左内侧额上回及右侧额上回 SUVR 显著减低而左侧距状回 SUVR 显著升高(GRF 校正,体素水平 P 均 <0.01 ,团簇水平 P 均 <0.05)。见表 2 和图 1。

2.3 ROC 曲线 以左内侧额上回 SUVR 诊断 SCD 的敏感度、特异度及 AUC 分别为 62.00%、71.40% 及 0.650,右侧额上回 SUVR 分别为 56.00%、71.40% 及 0.630,左内侧额上回+右侧额上回 SUVR 联合为 54.00%、77.60% 及 0.660,而以左内侧额上回+右侧额上回 SUVR 联合 SCD-Q9 诊断 SCD 的敏感度、特异度及 AUC 分别为 86.00%、75.50% 及 0.840,后者 AUC 显著高于前三者(P 均 <0.05)。见图 2。

3 讨论

本研究基于¹⁸F-FDG PET 全脑体素分析观察 SCD 患者脑葡萄糖代谢特征及其诊断价值,发现 SCD 患者左内侧额上回和右侧额上回葡萄糖代谢减低,提示其可能存在大脑功能失调或神经退行性变化而致主观认知减退。

¹⁸F-FDG PET 在识别 AD 等神经退行性病变特征性脑代谢下降模式方面具有较高准确性,此类病变后扣带回、楔前叶和颞顶叶区域葡萄糖代谢减低^[12-13]。既往研究^[9]报道,SCD 患者右侧楔前叶葡萄糖代谢减低。另有学者^[11]发现 SCD 患者右侧颞中回

表 2 SCD 患者与健康人脑¹⁸F-FDG PET SUVR 比较

组别	左侧距状回	左内侧额上回	右侧额上回	左内侧额上回+右侧额上回
SCD 组 (n=50)	1.10±0.15	0.87±0.08	0.83±0.09	0.86±0.08
对照组 (n=49)	1.01±0.13	0.92±0.10	0.87±0.09	0.91±0.10
t 值	3.235	-3.007	-2.677	-3.013
P 值	0.002	0.003	0.009	0.003

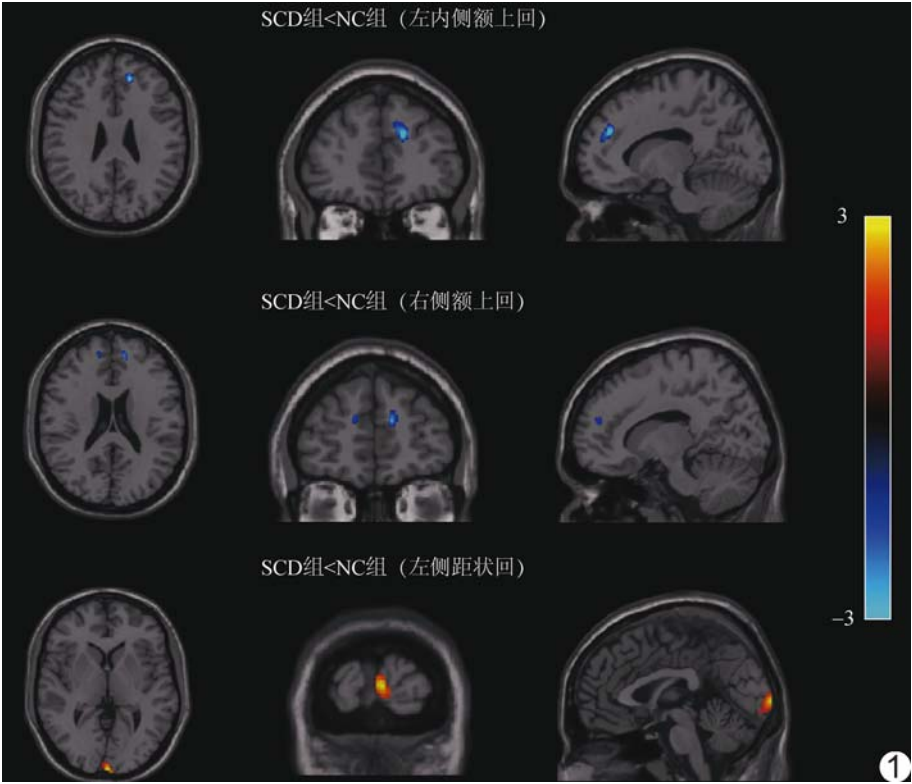


图 1 ¹⁸F-FDG PET SUVR 体素分析图 SCD 组左内侧额上回、右侧额上回(蓝色)SUVR 减低,左侧距状回 SUVR(红色)增加(色带表示 t 值)

葡萄糖代谢减低,以之诊断 SCD 的 AUC 为 0.682;而双侧距状回葡萄糖代谢增高。以上结果提示,SCD 患者脑代谢减低可能始于颞顶叶部分脑区,最终蔓延而为 AD 相关代谢减低模式。TONDO 等^[14]指出,SCD 及 MCI 前期患者中,28%存在额叶脑区包括额内侧、背外侧和眶额皮质葡萄糖代谢减低,且其神经精神量表整体评分更高。不同研究显示 SCD 代谢模式不一致,

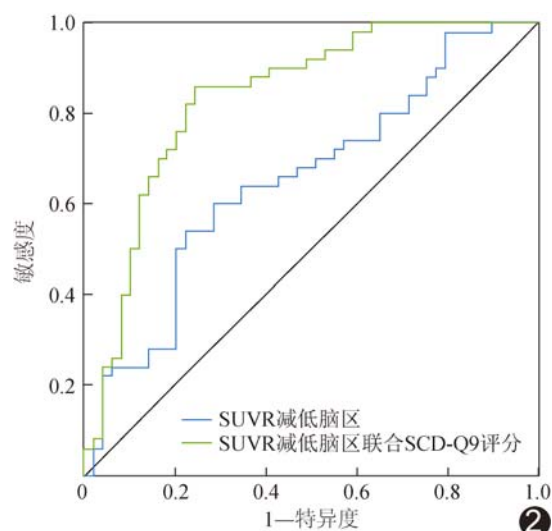


图2 以 ^{18}F -FDG PET SUVR 减低脑区及 SCD-Q9 诊断 SCD 的 ROC 曲线

可能原因在于纳入 SCD 患者年龄跨度较大,且入组标准及样本量各异,患者个体差异,以及图像后处理及校正过程存在差异等。本研究 SCD 组左内侧额上回及右侧额上回 SUVR 显著减低而左侧距状回 SUVR 显著升高,距状回代谢增高与上述研究^[11]一致,可能与机体对认知下降的代偿有关,具体机制有待进一步研究;SCD 组全脑体素灰质体积分析并未见明显改变,进一步提示 SCD 患者脑葡萄糖代谢减低可能先于灰质萎缩,有助于临床早期诊断。

本研究所见 SCD 患者代谢减低脑区中,额上回属于前额叶皮层,为认知活动调节脑区,对于认知过程、情绪调节、动机和社交能力等具有重要作用;前额叶皮层损伤可致相应功能受损,与 AD、焦虑抑郁、帕金森病等神经精神疾病密切相关^[15]。既往研究^[16]显示,额上回参与调控工作记忆,其损伤可致个体在执行认知任务过程中出现短期内维持、储存及处理信息以向目标行动的认知过程障碍;额叶亦参与情景记忆系统,其损伤可导致信息获得、提取及回忆等情景记忆障碍。AD 患者相应临床症状常由工作记忆及情景记忆障碍引起。情景记忆是 SCD 患者最常见认知损害领域;且患者执行功能出现障碍时,无法进行复杂任务、制定计划、完成创新性工作,与额叶-皮质下环路受损有关^[17]。额上回是默认网络的重要组成部分,其内侧区域在解剖和功能上均与前扣带皮层这一默认网络中的重要节点相连,在认知相关过程中起重要作用^[18]。目前对于 SCD 脑网络功能改变的研究结果尚不一致,有学者^[19]认为 SCD 患者后扣带回皮层分别与前扣带回皮层和内侧前额叶皮层功

能连接减弱,且记忆减退程度与功能连接减弱相关,提示 SCD 阶段已出现脑功能连接损伤;而 WANG 等^[20]发现 SCD 患者额上回低频振幅值升高,提示脑活动异常激活,执行工作记忆任务时,额叶脑血容量、脑血流量及脑氧代谢分数均降低。根据上述研究结果,本研究所见 SCD 患者额上回代谢减低可能与默认网络对应脑区功能连接改变及血流和代谢受损有关^[21]。

A β 沉积是 AD 特征性病理改变之一,可先于 AD 症状数十年而出现。SCD 为 AD 临床前期第 3 个阶段,现已有 AD 相关生物学标记物证据^[4]。SCD 患者 A β 沉积主要集中于额叶、外侧颞叶及顶叶等^[22],且内侧前额叶皮层 A β 沉积与主诉认知下降水平呈正相关,提示前额叶皮层可能与 SCD 记忆障碍相关^[23]。本研究未行 A β PET 显像,有待后续进一步观察。

本研究以左内侧额上回联合右侧额上回 SUVR 显著减低诊断 SCD 的敏感度为 54.00%,特异度为 77.60%,AUC 为 0.660,与既往研究^[9,11]类似;进一步联合 SCD-Q9 分别为 86.00%、75.50%及 0.840,高于既往单一应用 ^{18}F -FDG PET 研究结果^[9,11]。

本研究的主要局限性:①为单中心回顾性分析,且样本量小;②仅少部分受试者接受 A β 检查,导致未能观察 A β 沉积;③未通过随访观察 SCD 进展及其与 MCI 和 AD 的关系。

综上所述, ^{18}F -FDG PET 脑代谢显像可显示 SCD 脑代谢异常模式;进一步联合 SCD-Q9 有助于诊断 SCD。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:毕晟研究实施、图像处理和分析、数据分析、统计分析、查阅文献、撰写文章;闫少珍指导、研究设计、图像分析、数据分析、修改文章、经费支持;齐志刚和韩璠指导、审阅文章;马杰和杨宏伟研究实施、图像处理;卢洁指导、研究设计、审阅文章、经费支持。

[参考文献]

- [1] 郭义昊,许晓玲,李天生,等. MR 动脉自旋标记观察不同阶段阿尔茨海默病脑血流量[J]. 中国医学影像技术, 2022, 38(12): 1774-1779.
- [2] JIA L, QUAN M, FU Y, et al. Dementia in China: Epidemiology, clinical management, and research advances[J]. Lancet Neurol, 2020, 19(1):81-92.
- [3] JACK C R Jr, BENNETT D A, BLENNOW K, et al. NIA-AA research framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(4):535-562.

- [4] SPERLING R A, AISEN P S, BECKETT L A, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3):280-292.
- [5] JESSEN F, AMARIGLIO R E, BUCKLEY R F, et al. The characterisation of subjective cognitive decline [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(3):271-278.
- [6] JESSEN F, AMARIGLIO R E, van BOXTEL M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(6):844-852.
- [7] GIFFORD K A, LIU D, ROMANO R, et al. Development of a subjective cognitive decline questionnaire using item response theory: A pilot study [J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2015, 1(4):429-439.
- [8] DOLUI S, LI Z, NASRALLAH I M, et al. Arterial spin labeling versus ¹⁸F-FDG-PET to identify mild cognitive impairment [J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 25:102146.
- [9] SCHEEF L, SPOTTKE A, DAERR M, et al. Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment [J]. *Neurology*, 2012, 79(13):1332-1339.
- [10] JEONG H S, PARK J S, SONG I U, et al. Changes in cognitive function and brain glucose metabolism in elderly women with subjective memory impairment: A 24-month prospective pilot study [J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 135(1):108-114.
- [11] DONG Q Y, LI T R, JIANG X Y, et al. Glucose metabolism in the right middle temporal gyrus could be a potential biomarker for subjective cognitive decline: A study of a Han population [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1):74.
- [12] 崔丽莉. PET/CT 显像在阿尔茨海默病早期诊断中的应用 [J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(6):934-937.
- [13] JAGUST W, REED B, MUNGAS D, et al. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? [J]. *Neurology*, 2007, 69(9):871-877.
- [14] TONDO G, BOCCALINI C, VANOLI E G, et al. Brain metabolism and amyloid load in individuals with subjective cognitive decline or pre-mild cognitive impairment [J]. *Neurology*, 2022, 99(3):e258-e269.
- [15] BRIGGS R G, KHAN A B, CHAKRABORTY A R, et al. Anatomy and white matter connections of the superior frontal gyrus [J]. *Clin Anat*, 2020, 33(6):823-832.
- [16] MELROSE R J, ZAHNISER E, WILKINS S S, et al. Prefrontal working memory activity predicts episodic memory performance: A neuroimaging study [J]. *Behav Brain Res*, 2020, 379:112307.
- [17] HOPFINGER J B, SLOTNICK S D. Attentional control and executive function [J]. *Cogn Neurosci*, 2020, 11(1-2):1-4.
- [18] WANG Z, LIU J, ZHONG N, et al. Changes in the brain intrinsic organization in both on-task state and post-task resting state [J]. *Neuroimage*, 2012, 62(1):394-407.
- [19] YASUNO F, KAZUI H, YAMAMOTO A, et al. Resting-state synchrony between the retrosplenial cortex and anterior medial cortical structures relates to memory complaints in subjective cognitive impairment [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(6):2145-2152.
- [20] WANG S, RAO J, YUE Y, et al. Altered frequency-dependent brain activation and white matter integrity associated with cognition in characterizing preclinical Alzheimer's disease stages [J]. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15:625232.
- [21] ZHANG Y, DU W, YIN Y, et al. Impaired cerebral vascular and metabolic responses to parametric N-back tasks in subjective cognitive decline [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(10):2743-2755.
- [22] SNITZ B E, LOPEZ O L, McDADE E, et al. Amyloid-beta imaging in older adults presenting to a memory clinic with subjective cognitive decline: A pilot study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 48(Suppl 1):151-159.
- [23] OSSENKOPPELE R, PICHET BINETTE A, GROOT C, et al. Amyloid and tau PET-positive cognitively unimpaired individuals are at high risk for future cognitive decline [J]. *Nat Med*, 2022, 28(11):2381-2387.