

Application of functional brain imaging in diagnosis of Alzheimer disease and Parkinson disease

脑功能成像在阿尔茨海默病和帕金森病诊断中的应用

赵志莲^{1,2}, 卢洁^{1,2,3*}

(1. 首都医科大学宣武医院放射科, 3. 核医学科, 北京 100053;

2. 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室, 北京 100053)

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201810099

[中图分类号] R742; R445 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2018)11-1601-03

目前应用于阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 和帕金森病 (Parkinson disease, PD) 的脑功能成像技术主要包括 fMRI、PET 等。临床工作中, AD 和 PD 患者对复杂的认知任务很难配合。静息态 fMRI 具有设计简单、临床易实施、患者易配合等优势, 成为 AD 和 PD 影像标志物研究中的热点; 而基于特异性显像剂的 PET 检查在提高 AD 和 PD 诊断的特异度方面也具有明显优势。在新的脑功能成像技术出现之前, 静息态 fMRI 和 PET 检查将会是 AD 和 PD 脑损伤机制研究的主要手段之一。

1 MRI

1.1 AD AD 起病隐匿, 呈慢性进行性发展。研究^[1]发现, 从 AD 临床前期主观认知下降 (subjective cognitive decline, SCD), 到轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI), 再到 AD 痴呆期, 皆伴随着脑结构与功能异常改变。由于病理导致的功能改变明显早于结构改变, 所以如何应用 fMRI 早期探测 AD 一直是临床科研工作的焦点。目前针对静息态 fMRI 数据已经发展和衍生出多种后处理方法, 包括基于体素的相关分析、独立成分分析法、图论、低频振幅及局部一致性等。Wang 等^[2]以手动勾画的双侧海马作为种子点进行基于体素的全脑功能连接分析, 结

果显示轻度 AD 患者右侧海马功能连接破坏减弱, 提示 AD 患者默认网络 (default mode network, DMN) 活性减低; Qi 等^[3]利用独立成分分析手段发现遗忘型轻度认知障碍 (amnesic MCI, aMCI) 患者 DMN 不仅存在特定脑区活性减低, 而且可见于网络活性代偿性增高。另有研究^[4]提示 aMCI 患者 DMN 除有大范围功能障碍外, 内部各节点间也存在连接异常, 且这种连接异常与患者临床认知评分相关。2017 年一项基于静息态功能连接的 Meta 分析发现^[5], aMCI 患者 DMN 长距离及短距离功能连接均发生明显改变, 且与临床认知评分密切相关, 有望成为评价 aMCI 的有力指标。本期闫少珍等^[6]的报道结果也进一步确认了 aMCI 患者长短期功能的具体损害方式对于早期诊断 aMCI 具有重要意义。另外, ASL 技术作为一种无创的脑灌注成像手段, 可通过脑血流量 (cerebral blood flow, CBF) 反映脑组织病理改变, 而观察脑血流灌注动态变化是随访 aMCI 的简便有效方法。AD 患者的脑功能成像不仅可以较结构成像更早地发现病理改变, 而且有助于揭示其认知功能改变的神经生物学机制。

1.2 PD PD 临床定义为运动障碍性疾病, 患者除出现典型运动症状外, 通常还伴有认知功能障碍、抑郁、睡眠障碍等其他非运动症状。针对 PD 患者的运动异常, 一项基于低频振幅的 Meta 分析^[7]显示, 与正常对照相比, PD 患者双侧辅助运动区、左侧丘脑、双侧运动前皮层的低频振幅减低, 而右侧顶下小叶的低频振幅增加, 这些低频振幅的改变与 PD 患者运动功能的异常与补偿机制相关。针对 PD 患者的非运动症状, 静息态 fMRI 相关研究^[8]也证实 PD 患者相应脑区脑

[第一作者] 赵志莲 (1978—), 女, 山东日照人, 副主任医师。研究方向: 神经影像学。E-mail: zhaozhilian1978@163.com

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

[收稿日期] 2018-10-19 [修回日期] 2018-10-22

功能也受到明显影响,与正常对照相比,伴认知障碍的 PD 患者右额下回岛盖部的低频振幅增加;而相比不伴认知障碍的 PD 患者,伴认知障碍 PD 患者的右侧额下回岛盖部和左侧梭状回的低频振幅增加,提示伴认知障碍 PD 患者脑内出现认知补偿,而这对理解 PD 患者的认知障碍并做出相应的治疗选择具有重要意义。研究^[9]发现伴抑郁的 PD 患者双侧岛叶前部皮层和眶额后部皮层与左侧颞下皮层的直接连接增加;重度抑郁 PD 患者双侧岛叶前部皮层和眶额后部皮层与右侧基底核的直接连接改变,提示患者脑情感相关网络和运动网络的直接连接发生变化,且这种变化仅见于伴抑郁的 PD 患者。以上研究涉及 PD 临床表现的各个方面,有助于进一步理解 PD 患者脑功能障碍的神经机制。

2 核素显像

2.1 AD PET 可在活体上显示分子代谢以及神经介质活动,¹⁸F-FDG PET 脑显像在 AD 诊断、病情评估、治疗评价等方面的作用已获得循证医学证据。神经元内 A β 沉积是目前公认的 AD 患者脑内重要病理改变。¹¹C 标记的荧光匹兹堡化合物 B(¹¹C-Pittsburgh compound B, ¹¹C-PIB)是一种针对 A β 结合类显像剂,可与 A β 特异性结合并显像,进而反映脑神经元内 A β 的异常沉积情况,使确诊 AD 成为可能。淀粉样蛋白 PET 成像是近年来 AD 相关重大进展之一,目前已出现多种 A β 相关显像剂。在临床症状出现之前即可观察到 A β 沉积,而出现 A β 沉积的 MCI 患者更易转化为 AD^[10]。作为 AD 诊断标志物,淀粉样蛋白 PET 可涵盖临床前期、前驱期和 AD 痴呆期等阶段。近年来, PET 显像更多用于预测 MCI 的转归。Inui 等^[11]利用¹⁸F-FDG PET 随访 114 例 MCI 患者长达 5 年余,发现其中 72% aMCI 患者进展为 AD,¹⁸F-FDG PET 预测进展为 AD 的准确率、灵敏度和特异度分别为 60%、53% 和 84%。应用¹¹C-PIB PET 预测 MCI 向 AD 转化的 3 年随访研究^[12]显示,31 例 MCI 患者中,17 例¹¹C-PIB 摄取增加,14 例进展为 AD,其中 47% 患者在 1 年内进展为 AD,快速进展为 AD 的 MCI 患者的¹¹C-PIB 摄取值高于缓慢进展者;随访过程中,14 例¹¹C-PIB 阴性 MCI 患者中,仅 1 例进展为 AD。¹¹C-PIB PET 预测 MCI 向 AD 转化的敏感度为 83.3%~100%,特异度为 41.1%~100%^[13],PIB 阴性者基本可排除 AD,但 PIB 阳性 MCI 患者是否会进展为 AD 尚待进一步观察。

2.2 PD PD 病理改变复杂,在多巴胺合成、受体活

性、多巴胺转运体释放以及回收多巴胺功能等多个方面出现障碍;PET 可以通过不同显像剂反映人体内与 PD 发生发展过程密切相关的生物学标志物的变化。葡萄糖代谢显像可测定脑组织中葡萄糖代谢情况以反映神经元功能。多巴胺受体显像主要反映突触后膜的代谢和功能状态;多巴胺转运体(dopamine transporters, DAT)显像和囊泡单胺转运体显像主要反映突触前膜的代谢和功能状态,在 PD 诊断及鉴别诊断中发挥着重要作用,DAT PET/CT 显像已成为辅助诊断 PD 的关键技术。突触前¹⁸F-dopa 显像和 DAT 显像已经用于早期诊断 PD^[14]。¹⁸F-FDG PET 脑显像显示 PD 与多系统萎缩患者的基底核和小脑代谢模式存在差异,有助于鉴别诊断^[15]。¹¹C-CFT PET/CT DAT 显像可以显示 PD 及进行性核上性麻痹患者脑内多巴胺能神经元的突触前功能损害,根据¹¹C-CFT 摄取值的亚区间比值,可对两种疾病进行有效鉴别^[16]。PET 在 PD 的早期诊断和鉴别诊断、评价疾病进程和治疗效果等方面均有重要临床前景。研制成本低廉且适合临床广泛应用的显像剂,并选取最灵敏且易于客观测量的 PET 指标,将是未来研究的方向。

包含 fMRI 和 PET 成像在内的神经影像学手段对于揭示 AD 和 PD 病理生理机制、临床诊断、治疗随访等方面均具有重要价值,部分成果已经完成临床转化^[17]。而一体化 PET/MR 综合二者的优势,有望在 AD、PD 等神经退行性病变的研究中发挥更加重要的作用。

[参考文献]

- [1] Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(6): 844-52.
- [2] Wang L, Zang YF, He Y, et al. Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: Evidence from resting state fMRI. *Neuroimage*, 2006, 31(2):496-504.
- [3] Qi Z, Wu X, Wang Z, et al. Impairment and compensation coexist in amnesic MCI default mode network. *Neuroimage*, 2010, 50(1):48-55.
- [4] Yan H, Zhang Y, Chen H, et al. Altered effective connectivity of the default mode network in resting-state amnesic type mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc*, 2013, 19(4): 400-409.
- [5] Zhang YW, Zhao ZL, Qi Z, et al. Local-to-remote cortical

- connectivity in amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 2017, 56:138-149.
- [6] 闫少珍, 齐志刚, 安彦虹, 等. 静息态 fMRI 观察遗忘型轻度认知障碍患者长-短程功能连接. *中国医学影像技术*, 2018, 34(11): 1604-1609.
- [7] Pan P, Zhang Y, Liu Y, et al. Abnormalities of regional brain function in Parkinson's disease: A meta-analysis of resting state functional magnetic resonance imaging studies. *Sci Rep*, 2017, 7:40469.
- [8] Wang Z, Jia X, Chen H, et al. Abnormal spontaneous brain activity in early Parkinson's disease with mild cognitive impairment: A resting-state fMRI study. *Front Physiol*, 2018, 9: 1093.
- [9] Liang P, Deshpande G, Zhao S, et al. Altered directional connectivity between emotion network and motor network in Parkinson's disease with depression. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(30):e4222.
- [10] Pike KE, Savage G, Villemagne VL, et al. Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: Evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain*, 2007, 130 (Pt11): 2837-2844.
- [11] Inui Y, Ito K, Kato T. Longer-term investigation of the value of ^{18}F -FDG-PET and magnetic resonance imaging for predicting the conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: A Multicenter Study. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(3): 877-887.
- [12] Okello A, Koivunen J, Edison P, et al. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: An ^{11}C -PIB PET study. *Neurology*, 2009, 73(10):754-760.
- [13] Ma Y, Zhang S, Li J, et al. Predictive accuracy of amyloid imaging for progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease with different lengths of follow-up: A Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(27):e150.
- [14] Tatsch K. Positron emission tomography in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*, 2010, 7(5):330-340.
- [15] 尚琨, 卢洁, 苏玉盛, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 脑显像鉴别帕金森病和多系统萎缩的临床价值. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(21): 2095-2098.
- [16] 李玲, 吴平, 郭剑军, 等. 多巴胺转运体 PET 显像对帕金森病和进行性核上性麻痹的鉴别诊断价值研究. *中国临床神经科学*, 2018, 26(3):262-268.
- [17] Stoessl AJ, Lehericy S, Strafella AP. Imaging insights into basal ganglia function, Parkinson's disease, and dystonia. *Lancet*, 2014, 384(9942):532-544.

2018 版中国科技期刊引证报告相关数据 ——《中国医学影像技术》

由中国科学技术信息研究所主持的“2017 中国科技论文统计结果发布会”于 2018 年 11 月 1 日在北京国际会议中心举行。《中国医学影像技术》杂志在《2018 版中国科技期刊引证报告》(核心版)的相关数据为:

- 1 文献来源量:416 篇;
- 2 基金论文比:0.44;
- 3 总被引频次:3311;
- 4 影响因子:0.920;
- 5 学科扩散指标:20.57;
- 6 学科影响指标:1.00;
- 7 综合评价总分:69.9。