

## Neuromelanin-MRI, $^{11}\text{C}$ -CFT PET and $^{18}\text{F}$ -FDG PET for diagnosing and evaluating severity of Parkinson's disease

JIANG Shuangshi, LIU Lishuo, FENG Hongyan, WANG Ke, BU Lihong, TU Ning\*  
(Department of PET Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430061, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the value of the combination of neuromelanin (NM)-MRI,  $^{11}\text{C}$ -CFT PET and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET for diagnosing and evaluating the severity of Parkinson's disease (PD). **Methods** Data of NM-MRI,  $^{11}\text{C}$ -CFT PET and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET of 52 primary PD patients (PD group) and 16 healthy subjects (control group) were retrospectively analyzed. PD patients were divided into early subgroup ( $n=29$ ) or mid-late subgroup ( $n=23$ ) according to Hoehn-Yahr classification. The standardized CFT (sCFT), asymmetry index (ASI), standardized FDG (sFDG) and substantia nigra compacta (SNc) area of subregion of the striatum were compared between groups and subgroups. Logistic regression analysis was performed to establish MRI, PET and PET/MRI models, and their efficacy for diagnosing and evaluating severity of PD were explored. **Results** Significant differences of posterior putamen sCFT, ASI and SNc were found between PD group and control group (all  $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) of PET model established based on posterior putamen sCFT and ASI for diagnosing PD was 0.946, of MRI model based on SNc area was 0.864, while of PET/MRI model based on the above 3 factors was 0.948. AUC of PET/MRI model was significantly higher than that of MRI model ( $Z=2.079$ ,  $P=0.038$ ). Meanwhile, significant differences of anterior putamen sCFT, posterior putamen ASI and SNc area were observed between early subgroup and mid-late subgroup within PD group (all  $P<0.05$ ). AUC of PET model established based on anterior putamen sCFT and posterior putamen ASI for evaluating severity of PD was 0.754, of MRI model based on SNc area was 0.822, of while PET/MRI model based on all above 3 factors was 0.882, significantly higher than that of PET model ( $Z=2.127$ ,  $P=0.033$ ). **Conclusion** The combination of NM-MRI,  $^{11}\text{C}$ -CFT PET and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET was helpful for diagnosing and evaluating the severity of PD.

**[Keywords]** Parkinson disease; dopamine plasma membrane transport proteins; magnetic resonance imaging; positron-emission tomography

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2023.10.003

## 基于神经黑色素 MRI、 $^{11}\text{C}$ -CFT PET 及 $^{18}\text{F}$ -FDG PET 联合诊断 PD 及评估其严重程度

姜双士, 刘力硕, 冯洪燕, 王 科, 卜丽红, 涂 宁\*

(武汉大学人民医院 PET 中心, 湖北 武汉 430061)

**[摘要]** **目的** 观察联合应用神经黑色素(NM)-MRI、 $^{11}\text{C}$ -CFT PET 及  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 诊断帕金森病(PD)及评估其严重程度的价值。**方法** 回顾性分析 52 例原发性 PD 患者(PD 组)和 16 名健康受检者(对照组)NM-MRI、 $^{11}\text{C}$ -CFT PET 及  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 资料, 根据 Hoehn-Yahr 分级将 PD 患者分为早期亚组( $n=29$ )和中晚期亚组( $n=23$ )。比较组间及亚组间纹状体各亚区标准化 CFT(sCFT)、不对称指数(ASI)、标准化 FDG(sFDG)及黑质致密部(SNc)面积; 行 logistic 回归分析, 建立 MRI、PET 及 PET/MRI 模型, 分析其诊断 PD 及评估病情的效能。**结果** PD 组与对照组间壳核后部 sCFT、ASI 及 SNc 面积差异有统计

**[基金项目]** 国家自然科学基金(82101548)。

**[第一作者]** 姜双士(1997—), 女, 重庆人, 在读硕士, 医师。研究方向: 影像医学与核医学。E-mail: 1164554509@qq.com

**[通信作者]** 涂宁, 武汉大学人民医院 PET 中心, 430061。E-mail: tuning@whu.edu.cn

**[收稿日期]** 2023-05-29 **[修回日期]** 2023-08-16

学意义( $P$ 均 $<0.05$ );基于壳核后部 sCFT 及 ASI 建立的 PET 模型诊断 PD 的曲线下面积(AUC)为 0.946,基于 SNc 面积建立的 MRI 模型的 AUC 为 0.864;基于上述 3 个参数建立的 PET/MRI 模型的 AUC 为 0.948,明显高于 MRI 模型( $Z=2.079, P=0.038$ )。PD 组内早期亚组与中晚期亚组间壳核前部 sCFT、壳核后部 ASI 及 SNc 面积差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ );基于壳核前部 sCFT 及壳核后部 ASI 建立的 PET 模型评估 PD 严重程度的 AUC 为 0.754,基于 SNc 面积建立的 MRI 模型的 AUC 为 0.822,基于上述 3 个参数建立的 PET/MRI 模型的 AUC 为 0.882,明显高于 PET 模型( $Z=2.127, P=0.033$ )。结论 联合应用 NM-MRI、 $^{11}\text{C}$ -CFT PET 及  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 有助于诊断 PD 及评估病情。

[关键词] 帕金森病;多巴胺质粒膜转运蛋白;磁共振成像;正电子发射断层显像

[中图分类号] R741; R445 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2023)10-1450-05

神经退行性疾病中,帕金森病(Parkinson's disease, PD)全球发病率仅次于阿尔茨海默病<sup>[1]</sup>。PD 好发于中老年人,以中脑黑质含神经黑色素(neuromelanin, NM)的多巴胺能神经元不可逆变性、坏死为特征<sup>[2]</sup>。目前主要根据临床症状及体征等诊断 PD,但多数患者早期症状不典型,给早期诊断 PD 带来困难。 $^{11}\text{C}$ -CFT 多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)PET 显像和  $^{18}\text{F}$ -FDG 脑代谢 PET 显像可反映人体内与 PD 发生、发展密切相关的靶向示踪剂的分布及活性情况,对于早期诊断 PD 及评估严重程度具有独特优势<sup>[3-4]</sup>。NM-MRI 能反映黑质 NM 含量,可用于监测含 NM 的神经元存活情况<sup>[5]</sup>。本研究观察联合应用 NM-MRI、 $^{11}\text{C}$ -CFT PET 及  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 诊断 PD 及评估病情的价值。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2019 年 12 月—2023 年 4 月武汉大学人民医院疑诊 PD 并接受 NM-MRI、异机融合  $^{11}\text{C}$ -CFT PET/MR 和  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/MR 检查的 68 名受检者,后经临床确诊原发 PD 患者(PD 组)52 例[男 28 例、女 24 例,年龄 33~79 岁,平均(63.0±10.0)岁]及健康人(对照组)16 名[男 5 名、女 11 名,年龄 31~84 岁、平均(66.6±13.1)岁]。根据 Hoehn-Yahr(H-Y)分级将 PD 组分为早期亚组(H-Y 1~2 级)和中晚期亚组(H-Y 2.5~5 级):早期亚组( $n=29$ )男 14 例、女 15 例,年龄 33~77 岁、平均(61.5±10.3)岁;中晚期亚组( $n=23$ )男 14 例、女 9 例,年龄 39~79 岁、平均(65.0±9.6)岁。排除标准:①其他帕金森综合征;②脑卒中、头颅外伤或颅脑手术史;③严重心、肺等其他系统疾病及恶性肿瘤等。本研究经院医学伦理委员会审核批准(2019-X-70)。

### 1.2 仪器与方法

1.2.1 PET/CT 检查 检查前嘱受检者停用抗 PD 药物 12 h 以上、禁食 6 h 以上。采用 GE Discovery 710 PET/CT 机。经静脉注射 355~740 MBq  $^{11}\text{C}$ -CFT 后,嘱受检者于避光环境中安静休息 1 h,之后仰

卧于检查床;先行头部 CT 扫描(管电压 120 kV,管电流 150 mA,层厚 3.75 mm,矩阵 512×512),再行 PET 脑显像,采集时间 15 min;采用衰减校正及迭代法重建获得脑三维 CT、PET 及 PET/CT 融合图像。扫描结束后使受检者休息 3.5 h 以上,确认空腹血糖 $<7.0$  mmol/L 后,经静脉注射  $^{18}\text{F}$ -FDG 3.7~7.4 MBq/kg 体质量,嘱其于避光环境中安静休息 1 h 后接受 PET/CT 扫描,采集及重建方式同上。

1.2.2 MR 检查 采用 GE Discovery MR750W 3.0T MR 仪、24 通道头颅专用线圈。嘱受检者仰卧,采集矢状位 T1W BRAVO 全脑图像;参考所获图像,以中脑为中心,自双侧大脑脚至双侧桥臂采集 NM-MRI(TR 600 ms, TE 10 ms, FOV 22 mm×22 mm, 矩阵 288×192,层厚 2.5 mm,层间距 0,采集时间 6 min 32 s)。

1.2.3 PET/MR 图像融合 将 DICOM 格式的 PET/CT 及 MRI 导入 GE 后处理工作站,手动配准 PET 与 MR 图像并进行融合后存储,得到异机融合  $^{11}\text{C}$ -CFT PET/MRI 及  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/MRI。

1.3 图像后处理及分析 由 2 名具有 5 年以上工作经验的核医学科医师分析 NM-MRI、 $^{11}\text{C}$ -CFT PET/MRI 及  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/MRI,意见不一致时经协商达成共识。于  $^{11}\text{C}$ -CFT PET/MRI 显示纹状体各亚区(尾状核、壳核前部、壳核后部)最清晰层面手动勾画双侧 ROI,记录其最大标准摄取值(maximum standard uptake value,  $\text{SUV}_{\text{max}}$ );以同侧小脑半球作为本底,计算双侧标准化 CFT(standardized CFT, sCFT): $\text{sCFT}=\text{靶区 } \text{SUV}_{\text{max}}/\text{本底 } \text{SUV}_{\text{max}}$ ,并计算纹状体各亚区不对称指数(asymmetry index, ASI): $\text{ASI}=(\text{高摄取侧 } \text{sCFT}-\text{低摄取侧 } \text{sCFT})/\text{双侧 } \text{sCFT}$  均值。将  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/MR 图像数据导入 GE 后处理工作站,手动勾画尾状核及壳核 ROI,测量其  $\text{SUV}_{\text{max}}$ ;以同侧大脑皮层作为本底,计算双侧标准化 FDG(standardized FDG, sFDG): $\text{sFDG}=\text{靶区 } \text{SUV}_{\text{max}}/\text{本底 } \text{SUV}_{\text{max}}$ ;于显示中脑黑质致密部(substantia nigra compacta, SNc)最

清晰且最大层面手动勾画 SNc, 记录双侧 SNc 面积。除 ASI 外, 其余参数均取双侧均值为最终结果。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 27.0 及 MedCalc 20.0 统计分析软件, 分别以  $\bar{x} \pm s$  及中位数(上下四分位数)表示符合或不符合正态分布的计量资料, 行独立样本 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验。行二元 logistic 回归分析, 建立模型; 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 以 DeLong 检验比较曲线下面积(area under the curve, AUC)。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 单因素分析

2.1.1 组间比较 PD 组纹状体各亚区 sCFT 及 SNc 面积均明显小于对照组 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 壳核前部 ASI、壳核后部 ASI、尾状核 sFDG 及壳核 sFDG 明显大于对照组 ( $P$  均  $< 0.05$ )。见图 1、2。

2.1.2 PD 组内亚组间比较 中晚期亚组尾状核 sCFT、壳核前部 sCFT 及 SNc 面积均明显小于早期亚组 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 而壳核前部 ASI 及壳核后部 ASI 大于早期亚组 ( $P$  均  $< 0.05$ )。见图 3、4。

### 2.2 logistic 回归分析

2.2.1 组间比较 组间壳核后部 sCFT、ASI 及 SNc 面积差异有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。基于壳核后部 sCFT 及 ASI 建立的 PET 模型诊断 PD 的 AUC 为 0.946 [95% CI (0.863, 0.986)]、敏感度为 92.31%、特异度为 100.00%, 基于 SNc 面积建立的 MRI 模型的 AUC 为 0.864 [95%

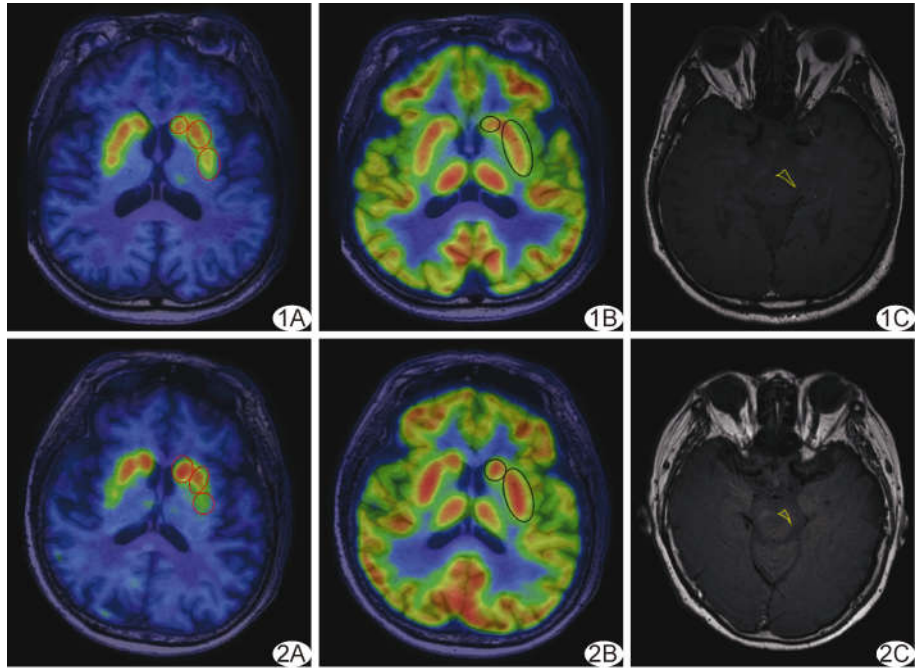


图 1 对照组受试者, 男, 70 岁 A. <sup>11</sup>C-CFT PET/MRI 示纹状体各亚区放射性摄取未见减低; B. <sup>18</sup>F-FDG PET/MRI 示纹状体各亚区放射性摄取未见增高; C. NM-MRI 示 SNc 面积为 48.60 mm<sup>2</sup> (圈示纹状体各亚区, 三角内为 SNc)

图 2 PD 组患者, 女, 69 岁, H-Y 2 级 A. <sup>11</sup>C-CFT PET/MRI 示双侧壳核前部 CFT 摄取稍减低, 后部摄取明显减低; B. <sup>18</sup>F-FDG PET/MRI 示双侧壳核 FDG 摄取增高; C. NM-MRI 示 SNc 面积为 36.92 mm<sup>2</sup> (圈示纹状体各亚区, 三角内为 SNc)

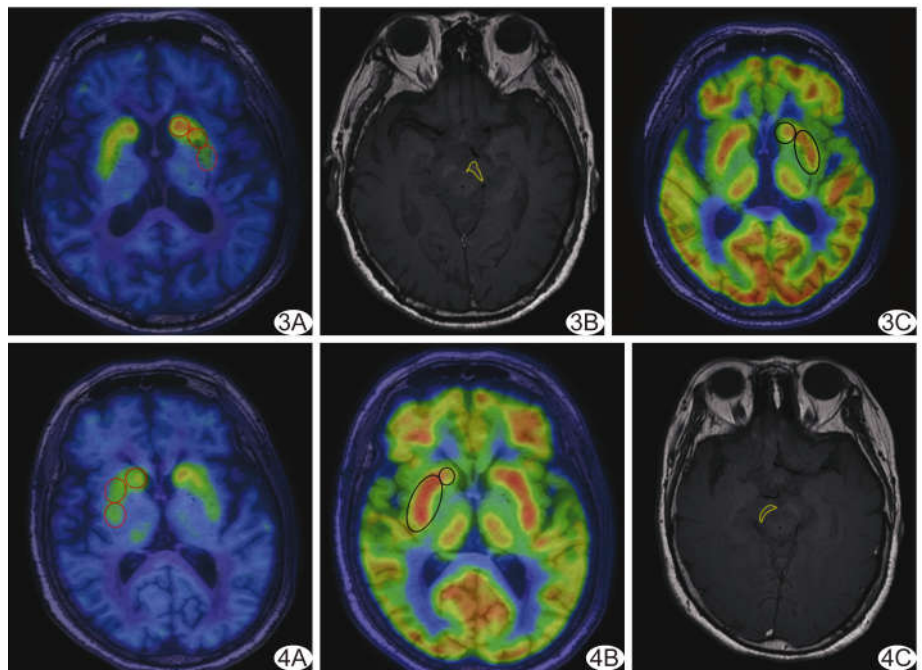


图 3 早期 PD 患者, 男, 77 岁, H-Y 2 级 A. <sup>11</sup>C-CFT PET/MRI 示双侧壳核前部 CFT 摄取稍减低、后部摄取明显减低; B. <sup>18</sup>F-FDG PET/MRI 示纹状体各亚区放射性分布对称; C. NM-MRI 示 SNc 面积为 38.49 mm<sup>2</sup> (圈示纹状体各亚区, 三角内为 SNc)

图 4 中晚期 PD 患者, 女, 72 岁, H-Y 4 级 A. <sup>11</sup>C-CFT PET/MRI 示双侧尾状核、壳核前部及壳核后部 CFT 摄取明显减低; B. <sup>18</sup>F-FDG PET/MRI 示双侧壳核 FDG 摄取增高; C. NM-MRI 示 SNc 面积为 26.24 mm<sup>2</sup> (圈示纹状体各亚区, 三角内为 SNc)

CI(0.759, 0.935)]、敏感度为 80.77%、特异度为 87.50%；基于上述 3 个参数建立的 PET/MRI 模型的 AUC 为 0.948 [95% CI(0.866, 0.987)]、敏感度为 82.69%、特异度为 100%，其 AUC 明显高于 MRI 模型 ( $Z=2.079, P=0.038$ ) 而与 PET 模型差异无统计学意义 ( $Z=0.090, P=0.928$ )。见图 5A。

### 2.2.2 PD 组内亚组间比较

亚组间壳核前部 sCFT、壳核后部 ASI 及 SNc 面积差异有统计

学意义 ( $P$  均  $<0.05$ )。基于壳核前部 sCFT 及壳核后部 ASI 建立的 PET 模型评估 PD 严重程度的 AUC 为 0.754 [95% CI(0.615, 0.863)]、敏感度为 78.26%、特异度为 68.97%，基于 SNc 面积建立的 MRI 模型的 AUC 为 0.822 [95% CI(0.691, 0.914)]、敏感度为 91.30%、特异度为 72.41%；基于上述 3 个参数建立的 PET/MRI 模型的 AUC 为 0.882 [95% CI(0.762, 0.955)]，其 AUC 明显高于 PET 模型 ( $Z=2.127, P=0.033$ ) 而与 MRI 模型差异无统计学意义 ( $Z=1.101, P=0.271$ )。见图 5B。

## 3 讨论

$^{11}\text{C}$ -CFT PET 可反映黑质-纹状体下游区域 DAT 含量<sup>[6]</sup>， $^{18}\text{F}$ -FDG PET 可显示各脑区葡萄糖代谢分布变化<sup>[7]</sup>，NM-MRI 则有助于观察中脑黑质区 NM 含量<sup>[8]</sup>。本研究结果显示，联合应用上述三者对诊断 PD 及评估其严重程度具有较高价值。

有研究<sup>[9-10]</sup>观察黑质 NM 高信号区对比度、对比度噪声比、宽度、面积和体积等指标，发现 PD 患者 SNc 的 NM 显著减少。本研究中，PD 组 SNc 面积小于对照组，且 PET/MRI 模型诊断 PD 的 AUC 大于单独 MRI 模型；原因可能在于 NM-MRI 主要通过检测中脑 NM 变化以反映多巴胺能神经元变性坏死，而无法直接显示纹状体下游区域多巴胺含量变化。 $^{11}\text{C}$ -CFT 为靶向 DAT 分子显像剂，可通过揭示纹状体区 DAT 分布而反映黑质-纹状体通路多巴胺能系统退行性变演化过程，进而早期诊断 PD<sup>[11-13]</sup>。本研究结果显示，相对对照组，PD 组纹状体各亚区 sCFT 均降低且以壳核后部为著，而壳核 ASI 显著升高，与 LIN 等<sup>[14]</sup>研究结果一致；同时，PD 组纹状体 sFDG 高于对

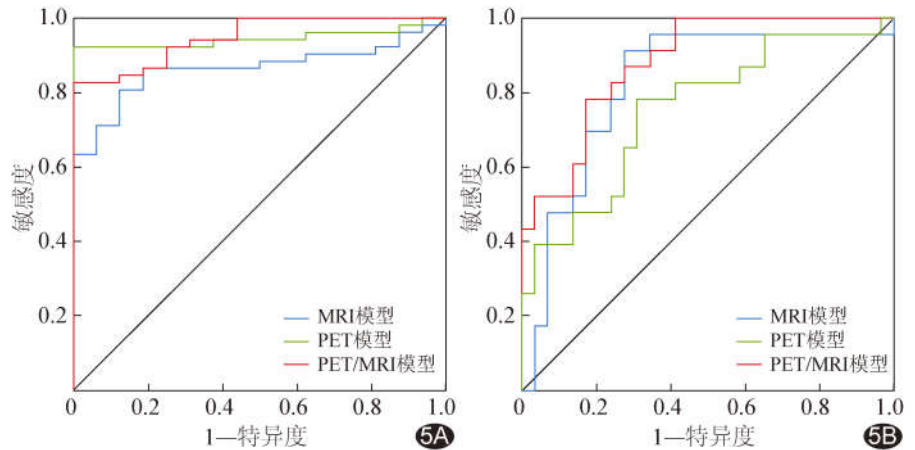


图 5 MRI 模型、PET 模型及 PET/MRI 模型诊断 PD 及评估病情的 ROC 曲线 A. 诊断 PD；B. 评估 PD 严重程度

照组，与既往研究<sup>[15]</sup>一致，提示联合应用 NM-MRI 与多分子靶向 PET 分子影像学技术不仅能用于发现黑质区 NM 变化规律，还可灵敏且直接地观察纹状体 DAT 分布变化、提供各脑区摄取葡萄糖的信息，有助于早期诊断 PD。

在 PD 早期，壳核后部最早出现多巴胺能神经元受损，表现为双侧壳核 CFT 摄取降低、不对称性增高而尾状核 CFT 摄取下降不明显；随病程延长，由壳核至尾状核，摄取 CFT 逐渐降低<sup>[16]</sup>。因此，根据壳核改变可较敏感地发现多巴胺能神经元丢失，而出现尾状核 CFT 摄取降低则提示疾病进展。韩贵娟等<sup>[11]</sup>报道，晚期 PD 患者尾状核及壳核 CFT 摄取对称性降低。本研究中晚期 PD 患者壳核 ASI 显著高于早期患者，且双侧不对称降低，可能与本研究因纳入晚期 PD 患者较少而未能对中期与晚期细分有关。PD 患者出现临床症状前已存在 SNc 多巴胺能神经元丧失，且神经元数量随疾病进展而进行性减少。GAURAV 等<sup>[17]</sup>通过手动勾画 ROI 方式比较不同分期 PD 患者 SNc 体积，发现 SNc 体积变化与疾病严重程度和持续时间相关。本研究早期与中晚期 PD 患者 SNc 面积存在显著差异，且总体呈随疾病进展而减低趋势。本研究 PET/MRI 模型评估 PD 严重程度的 AUC 明显优于 PET 模型而与 MRI 模型无明显差异，原因可能在于 PD 患者出现临床症状时黑质区域多巴胺能神经元已死亡至少 50%、纹状体下游区域多巴胺含量减少 80% 以上，且随疾病进展，多巴胺能神经元丢失程度高于纹状体下游多巴胺含量变化，而 $^{11}\text{C}$ -CFT PET 能间接反映纹状体下游多巴胺含量，故 PET/MRI 模型的诊断效能高于 PET 模型。

综上所述,联合应用 NM-MRI、<sup>11</sup>C-CFT PET 及 <sup>18</sup>F-FDG PET 有助于诊断 PD 并评估病情。但本研究为单中心、回顾性、小样本研究,采用手动勾画 ROI 方法,可能对研究结果造成一定偏倚,均有待后续加以完善。

### [参考文献]

- [1] BLOEM B R, OKUN M S, KLEIN C. Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10291):2284-2303.
- [2] BLES A J, FOFFANI G, DEHAY B, et al. Motor and non-motor circuit disturbances in early Parkinson disease: Which happens first?[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2022, 23(2):115-128.
- [3] GOLAN H, VOLKOV O, SHALOM E. Nuclear imaging in Parkinson's disease: The past, the present, and the future[J]. *J Neurol Sci*, 2022, 436:120220.
- [4] 焦方阳,陶俊,孙金菊,等.帕金森病脑多巴胺转运体分布、葡萄糖代谢及临床症状评分的相关性[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 38(6):349-355.
- [5] XING Y, SAPUAN A H, MARTÍN-BASTIDA A, et al. Neuromelanin-MRI to quantify and track nigral depigmentation in Parkinson's disease: A multicenter longitudinal study using template-based standardized analysis[J]. *Mov Disord*, 2022, 37(5):1028-1039.
- [6] PALERMO G, CERAVOLO R. Molecular imaging of the dopamine transporter[J]. *Cells*, 2019, 8(8):872.
- [7] MEYER P T, FRINGS L, RÜCKER G, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET in Parkinsonism: Differential diagnosis and evaluation of cognitive impairment[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(12):1888-1898.
- [8] PERALTA C, STRAFELLA A P, van EIMEREN T, et al. Pragmatic approach on neuroimaging techniques for the differential diagnosis of Parkinsonisms [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2022, 9(1):6-19.
- [9] PRASAD S, STEZIN A, LENKA A, et al. Three-dimensional neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging of the substantia nigra in Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(4):680-686.
- [10] WANG J, LI Y, HUANG Z, et al. Neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging features of the substantia nigra and locus coeruleus in de novo Parkinson's disease and its phenotypes[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(7):949-e73.
- [11] 韩贵娟,谢晓菲,宋普姣,等.帕金森患者脑多巴胺转运体<sup>11</sup>C-CFT PET/CT 显像特点的分析[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2022, 46(5):270-276.
- [12] 辛玫,张晨鹏,王成,等.震颤与非震颤帕金森病患者<sup>11</sup>C-CFT 和<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像的代谢特点[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 38(6):344-348.
- [13] 李玲,吴平,邬剑军,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[J]. *中国临床神经科学*, 2018, 26(3):262-268.
- [14] LIN W, ZUO C T, WU J J, et al. Striatal asymmetry index and its correlation with the Hoehn & Yahr stage in Parkinson's disease[J]. *Int J Neurosci*, 2022, 132(2):165-170.
- [15] PERALTA C, BIAFORE F, DEPETRIS T S, et al. Recent advancement and clinical implications of <sup>18</sup>F-FDG-PET in Parkinson's disease, atypical parkinsonisms, and other movement disorders[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(8):56.
- [16] HUANG Z, JIANG C, LI L, et al. Correlations between dopaminergic dysfunction and abnormal metabolic network activity in REM sleep behavior disorder[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(3):552-562.
- [17] GAURAV R, YAHIA-CHERIF L, PYATIGORSKAYA N, et al. Longitudinal changes in neuromelanin MRI signal in Parkinson's disease: A progression marker [J]. *Mov Disord*, 2021, 36(7):1592-1602.