

Integrated PET/MRI for evaluating association between cerebral glucose metabolism and regional homogeneity in patients with Parkinson's disease

ZANG Zhenxiang^{1,2}, SONG Tianbin^{1,2}, CUI Bixiao^{1,2}, YANG Hongwei^{1,2},
ZHANG Chun^{1,2}, LU Jie^{1,2*}

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

[Abstract] **Objective** To observe the association between cerebral glucose metabolism and regional homogeneity (ReHo) in patients with Parkinson's disease (PD) using integrated ¹⁸F-FDG-PET/MRI. **Methods** Totally 34 PD patients (PD group) and 25 healthy controls (control group) were prospectively enrolled. Cerebral integrated PET/MR examination was performed, cerebral glucose metabolism standard uptake value ratio (SUVR) and ReHo were investigated and compared between groups with independent-sample *t* tests. Brain regions with both SUVR and ReHo abnormalities were selected, and the relationship of SUVR and ReHo abnormalities, the correlation between SUVR and ReHo in overlapping brain regions in PD patients with PD duration and clinical scale scores were analyzed using Pearson's correlation analysis. **Results**

Compared with control group, increased SUVR was noticed in the primary sensorimotor cortex, paracentral lobule, putamen, pallidum and thalamus (all $P < 0.05$, corrected by FDR), while decrease SUVR was found in the visual area, temporal area and parietal area in PD group (all $P < 0.05$, corrected by FDR). Meanwhile, increased ReHo was observed in the visual area, temporal area and parietal area (all $P < 0.05$, corrected by FDR), and decreased ReHo was obtained in the paracentral lobule, putamen, pallidum, thalamus, brainstem, orbital part of inferior frontal gyrus and posterior cingulate cortex in PD group (all $P < 0.05$, corrected by FDR). The overlapping areas of both SUVR and ReHo abnormalities included bilateral inferior temporal lobes, bilateral middle occipital lobes, bilateral putamens, bilateral paracentral lobules and left calcarine fissure. There was significant spatial similarity in differences between SUVR and ReHo groups ($r = -0.84$, $P = 0.005$). No significant correlation was found between the average SUVR and ReHo values of overlapping brain regions within PD nor control group (both $P > 0.05$). In PD patients, ReHo of the bilateral putamen were positively correlated with PD duration (left: $r = 0.36$, $P = 0.04$; right: $r = 0.48$, $P < 0.01$), while SUVR of left calcarine fissure was positively correlated with Hoehn-Yahr stage ($r = 0.44$, $P = 0.01$). **Conclusion** The spatial abnormalities of glucose metabolism and ReHo of PD patients were similar, but no linear correlation was detected.

[Keywords] Parkinson disease; positron-emission tomography; fluorodeoxyglucose F18; magnetic resonance imaging; prospective studies

DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2023.10.006

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2022YFC2406900)。

[第一作者] 臧振享(1989—),男,河北衡水人,博士。研究方向:功能磁共振方法及其在脑疾病中的应用。E-mail: zangzx416@gmail.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。

E-mail: imaginglu@hotmail.com

[收稿日期] 2023-06-05 [修回日期] 2023-09-22

一体化 PET/MRI 评估帕金森病患者脑葡萄糖代谢与局部一致性的关系

臧振亭^{1,2}, 宋天彬^{1,2}, 崔碧霄^{1,2}, 杨宏伟^{1,2}, 张春^{1,2}, 卢洁^{1,2*}

(1. 首都医科大学宣武医院放射与核医学科, 北京 100053; 2. 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室, 北京 100053)

[摘要] **目的** 采用一体化¹⁸F-FDG-PET/MRI 观察帕金森病(PD)患者脑葡萄糖代谢与局部一致性(ReHo)的关系。**方法** 前瞻性纳入 34 例 PD 患者(PD 组)及 25 名健康受试者(对照组), 行颅脑一体化 PET/MR 检查; 以独立样本 *t* 检验比较组间脑葡萄糖代谢标准摄取值比值(SUVR)及 ReHo 差异, 通过 Pearson 相关性分析探讨 SUVR 与 ReHo 异常重叠脑区二者的关系, 以及 PD 患者重叠脑区 SUVR、ReHo 与病程及临床量表评分的相关性。**结果** 相比对照组, PD 组初级感觉运动区、中央旁小叶、壳核、苍白球及丘脑 SUVR 升高(P 均 <0.05 , 经 FDR 校正), 视觉区、颞叶及顶叶 SUVR 降低(P 均 <0.05 , 经 FDR 校正); 视觉区、颞叶及顶叶 ReHo 升高(P 均 <0.05 , 经 FDR 校正), 中央旁小叶、壳核、苍白球、丘脑、脑干、额下回眶部及后扣带回 ReHo 降低(P 均 <0.05 , 经 FDR 校正)。SUVR 与 ReHo 异常重叠脑区包括双侧颞下回、双侧枕中回、双侧壳核、双侧中央旁小叶及左侧距状裂; 上述区域中, SUVR 与 ReHo 组间差异有显著空间相似性($r=-0.84$, $P=0.005$)。PD 组与对照组组内 SUVR 与 ReHo 异常重叠脑区的 SUVR 平均值与 ReHo 平均值均无显著相关性(P 均 >0.05)。PD 患者双侧壳核 ReHo 均与病程呈正相关(左侧: $r=0.36$, $P=0.04$; 右侧: $r=0.48$, $P<0.01$), 左侧距状裂 SUVR 与 Hoehn-Yahr 分级呈正相关($r=0.44$, $P=0.01$)。**结论** PD 患者脑葡萄糖代谢与 ReHo 异常空间分布相似, 但其间不存在线性相关关系。

[关键词] 帕金森病; 正电子发射断层显像; ¹⁸F 氟脱氧葡萄糖; 磁共振成像; 前瞻性研究

[中图分类号] R742.5; R817.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2023)10-1467-05

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是最常见的神经退行性疾病之一, 主要临床表现包括静止性震颤、肌张力增高、强直、运动迟缓及平衡障碍等^[1-3]。既往¹⁸F-FDG PET 研究^[4]发现 PD 患者大脑存在异常葡萄糖代谢模式, 主要包括运动环路葡萄糖代谢异常上升, 而视觉区、顶叶、前额叶等非运动相关脑区葡萄糖代谢异常下降。静息态功能 MRI (resting-state functional MRI, rs-fMRI)空间与时间分辨率均较高, 患者依从性好, 是研究 PD 脑功能活动的常用影像学方法^[5]。局部一致性(regional homogeneity, ReHo)反映相邻体素时间序列的一致性, 常用于研究 PD 患者脑局部活动^[6]。PD 患者大脑运动区、基底节区 ReHo 降低而后扣带回、枕叶及颞叶 ReHo 升高^[7]。葡萄糖代谢是评估脑活动的金标准, PD 患者异常葡萄糖代谢与异常 ReHo 在运动环路、视觉区及顶叶等脑区的空间分布相似, 但目前对于二者是否存在相关性尚不明了。本研究以一体化¹⁸F-FDG PET/MRI 观察 PD 患者脑葡萄糖代谢与 ReHo 的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 前瞻性纳入 2019 年 10 月—2020 年 5 月 34 例于首都医科大学宣武医院确诊的 PD 患者(PD 组), 男 13 例、女 21 例, 年龄 45~72 岁、平均(62.3±6.4)岁; 满足各项中的至少 3 项^[2]: ①单侧起

病; ②静止性震颤; ③疾病逐渐进展; ④症状不对称, 起病侧受累更重; ⑤经左旋多巴治疗效果明显, 统一 PD 评定量表(unified PD rating scale, UPDRS)-III 改善 $>30\%$; ⑥左旋多巴导致严重异动症; ⑦左旋多巴疗效持续 5 年或更长时间以上; ⑧病程 ≥ 10 年。同期招募 25 名性别、年龄相匹配的健康受试者为对照组, 男 8 名、女 17 名, 年龄 54~70 岁、平均(60.0±4.5)岁。本研究经院伦理委员会批准(临研审[2023]044 号), 检查前所有受试均签署知情同意书。PET/MR 检查前以 UPDRS-III、Hoehn-Yahr(H&Y)分级、简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)及蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)对 PD 组患者进行评估。

1.2 仪器与方法 采用联影 uPMR790 一体化 PET/MR 扫描仪、24 通道相控阵头线圈。嘱 PD 患者检查前 12 h 停药, 所有受试者禁食 6 h。检查前 1 h 经手背静脉注射¹⁸F-FDG 显像剂(3.7 MBq/kg 体质量), 嘱受试者仰卧、闭目并保持安静状态, 避免头动, 行颅脑一体化 PET/MR 扫描, 获取 PET 数据时间窗为 10 min, 采用时间飞跃法(time of flight, TOF)进行重建, 层厚 2.8 mm, FOV 300 mm×300 mm, 迭代次数 4, 子集 20 次, 矩阵 256×256, 半高宽 3 mm, 体素 2.4 mm×2.4 mm×2.8 mm。以 TR 7.9 ms、TE

2.8 ms、矩阵 256×256 、扫描层数 176、层厚 1 mm、FOV $256 \text{ mm} \times 256 \text{ mm}$ 采集 3D 结构像 T1WI。rs-fMRI 参数:TR 2 000 ms,TE 30 ms,FA 90° ,扫描层数 31,矩阵 64×64 ,FOV $256 \text{ mm} \times 256 \text{ mm}$,体素 $3.5 \text{ mm} \times 3.5 \text{ mm} \times 3.5 \text{ mm}$,层间隔 0.7 mm,扫描时间 8 min。

1.3 数据处理 采用 SPM 软件,通过以下步骤对 rs-fMRI 数据进行预处理并计算 ReHo:①校正头动;②校正时间层;③与高清 3D T1WI 进行配准;④分割解剖结构;⑤根据 3D 结构像 T1WI 进行空间标准化;⑥去除脑脊液、白质、头动及全脑平均信号;⑦采用 0.01~0.1 Hz 进行滤波;⑧计算时间序列内相邻 27 个体素之间的 ReHo;⑨计算标准化 ReHo;⑩高斯空间平滑,平滑核为 8 mm。

基于高清 3D 结构像 T1WI 对 PET 图像进行空间标准化,以 8 mm 平滑核进行高斯空间平滑。利用迭代技术计算标准摄取比值(standard uptake value ratio, SUVR)^[8]:①将全脑模板设置为参考区域,并命名为“Ref0”;②根据 Ref0 平均值计算 SUVR,通过独立样本 t 检验计算与之存在差异的脑区(检验水准:未校正 $P < 0.05$),并将其命名为“SigRegion”;③将“SigRegion”自“Ref0”中剔除,剩余区域均为差异不显著脑区,将其定义为“Ref1”;④将“Ref1”定义为新的参考区域,重复步骤②~④,直至所生成“Ref1”与“Ref0”的残差 $\leq 5\%$;⑤将最后生成的“Ref1”定义为最终参考区域,计算 SUVR。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 和 SPM 26.0 统计分析软件。以频数表示计数资料,采用 χ^2 检验比较组间患者性别差异;以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,采用 t 检验比较组间年龄及头动幅度差异。以一般线性模型分

析组间 SUVR(以患者性别、年龄作为协变量)、ReHo(以性别、年龄及头动幅度为协变量)差异,并以 FDR 法校正结果。计算组间 SUVR 与 ReHo 均存在差异脑区(即差异重叠脑区)的 SUVR 和 ReHo 平均值,以 Pearson 相关性分析观察重叠脑区 SUVR 与 ReHo 的线性关系,以及 PD 患者差异重叠脑区 SUVR、ReHo 与 PD 病程和临床量表评分的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 PD 组与对照组受试者性别($\chi^2 = 0.24, P = 0.62$)、年龄($t = 1.55, P = 0.13$)及头动幅度 [$(0.21 \pm 0.08) \text{ mm}$ vs. $(0.22 \pm 0.09) \text{ mm}, t = -0.53, P = 0.60$] 差异均无统计学意义。PD 组患者病程 (9.59 ± 4.04) 年,UPDRS-III 评分 (59.71 ± 15.00) 分, H&Y 分级 (3.00 ± 0.83) 级,MMSE 评分 (23.07 ± 3.66) 分,MoCA 评分 (26.67 ± 2.97) 分。

2.2 葡萄糖代谢与 ReHo 相比对照组,PD 组初级感觉运动区、中央旁小叶、壳核、苍白球以及丘脑 SUVR 升高(P 均 < 0.05 ,经 FDR 校正),而视觉区、颞叶及顶叶 SUVR 降低(P 均 < 0.05 ,经 FDR 校正),见图 1;视觉区、颞叶及顶叶 ReHo 升高(P 均 < 0.05 ,经 FDR 校正),中央旁小叶、壳核、苍白球、丘脑、脑干、额下回眶部及后扣带回 ReHo 降低(P 均 < 0.05 ,经 FDR 校正),见图 2。PD 组与对照组 SUVR 与 ReHo 均存在差异的运动相关脑区为双侧壳核及双侧中央旁小叶,非运动相关脑区则为双侧颞下回、双侧枕中回及左侧距状裂,共 715 体素,见表 1 及图 3。以上 9 个重叠脑区 SUVR 与 ReHo 的组间差异(t 值)具有显著空间相似性($r = -0.84, P = 0.005$)。

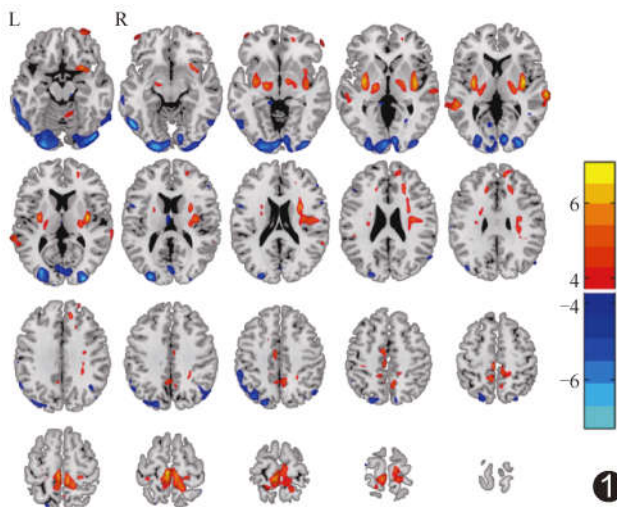


图 1 PD 组 SUVR 较对照组升高(暖色)及降低(冷色)脑区分布图

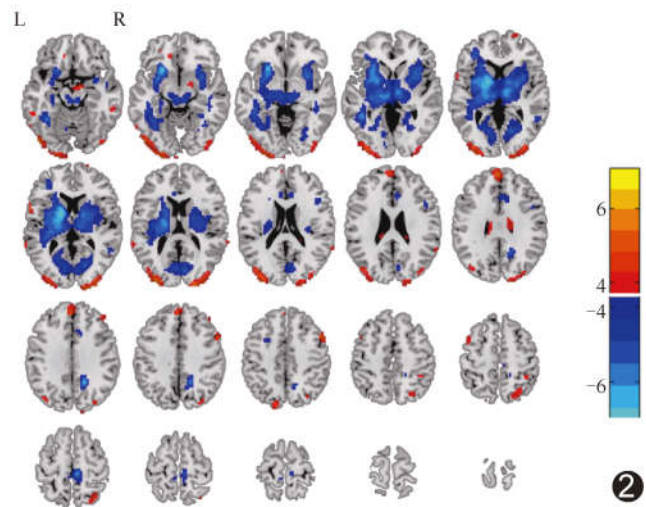


图 2 PD 组 ReHo 较对照组升高(暖色)及降低(冷色)脑区分布图

表 1 对比 PD 组与对照组 SUVR 及 ReHo 差异重叠脑区

脑区	体素大小	SUVR 差异				ReHo 差异			
		MNI 坐标			t 值	MNI 坐标			t 值
		X	Y	Z		X	Y	Z	
右侧壳核	178	32	-9	9	6.63	33	6	3	-4.57
左侧壳核	197	-33	-6	3	6.38	-26	-12	9	-5.52
右侧中央旁小叶	58	6	-36	60	5.74	6	-30	60	-5.01
左侧中央旁小叶	10	-6	-33	66	5.73	-9	-36	69	-3.27
右侧颞下回	33	60	-57	18	-4.92	54	-48	-27	4.88
左侧颞下回	52	-57	-51	-21	-6.84	-54	-45	-24	4.45
右侧枕中回	54	30	-93	9	-7.32	33	-93	9	4.05
左侧枕中回	82	-30	-90	15	-6.23	-33	-93	15	4.83
左侧距状裂	51	-9	-90	0	-5.03	-6	-75	12	-4.21

注: MNI: 蒙特利尔神经学研究所 (Montreal Neurological Institute)

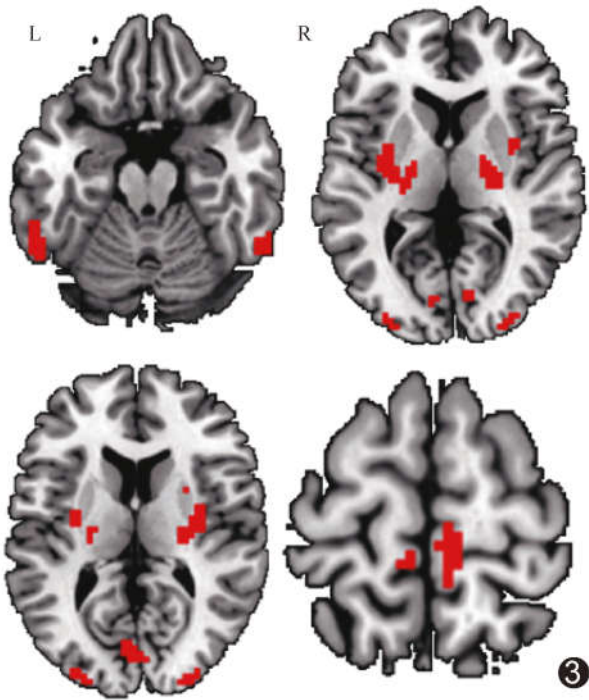


图 3 PD 组与对照组 SUVR 与 ReHo 均存在差异脑区分布图

PD 组及对照组组内重叠脑区 SUVR 平均值与 ReHo 平均值均无显著相关 (P 均 > 0.05)。PD 患者双侧壳核 ReHo 均与病程呈正相关 (左侧: $r = 0.36, P = 0.04$; 右侧: $r = 0.48, P < 0.01$)，左侧距状裂 SUVR 与 H&Y 分级呈正相关 ($r = 0.44, P = 0.01$)。各重叠脑区 SUVR 与 ReHo 均与 UPDRS-III 评分无显著相关性 (P 均 > 0.05)。

3 讨论

运动相关脑区葡萄糖代谢升高及枕叶、顶叶等非运动相关脑区葡萄糖代谢降低是 PD 患者葡萄糖代谢异常主要表现^[9-10]，且多出现于 PD 临床前驱期^[11]，与疾病进展密切相关；其中，运动皮质、基底节及丘脑葡萄糖

代谢升高与 PD 运动障碍相关，而视觉区、顶叶及额叶葡萄糖代谢下降则与非运动障碍如视幻觉和认知障碍有关^[12-13]。本研究 PD 组脑 ReHo 表现为基底节、丘脑、中央旁小叶、距状裂及后扣带回异常下降，而视觉区、顶叶及颞叶异常升高，与既往研究^[14-15]结果相符。PD 患者葡萄糖代谢差异与 ReHo 差异的空间分布模式相似，涵盖中央旁小叶、壳核等运动相关脑区，以及枕叶、颞叶、顶叶等非运动相关脑区；各脑区葡萄糖

代谢改变与 ReHo 呈相反趋势，即运动相关脑区葡萄糖代谢异常升高而 ReHo 降低，非运动相关脑区葡萄糖代谢异常降低而 ReHo 升高。运动相关脑区葡萄糖代谢升高表明 PD 患者静息态下脑活动增加，与其运动障碍相关^[16-17]；ReHo 降低在上述区域中主要集中于基底节及丘脑区域，与 PD 患者多巴胺缺失相关^[14]。

虽然 PD 患者脑葡萄糖代谢异常与 ReHo 异常空间分布相似而趋势相反，但本研究后验式分析结果表明，PD 组及对照组组内差异重叠脑区 SUVR 平均值与 ReHo 平均值均无显著相关性，与 WANG 等^[18]的结果相符，即葡萄糖代谢异常空间模式虽与 ReHo 相似，但二者之间并不存在线性相关关系，可能与以下因素相关：①二者之间缺少其他中介因素；②ReHo 代表局部神经元信号的同步性，却不能反映神经元长程投射的信号传递情况，而葡萄糖代谢则可能与 PD 长程神经元信号传递能量消耗有关；③ReHo 是通过动态时间序列计算而得出，体现相邻体素动态变化的相似性，而葡萄糖代谢则反映静态能量消耗。

综上，PD 患者脑葡萄糖代谢与 ReHo 异常空间分布相似，但其间不存在线性相关关系；具体相关机制有待进一步观察。

[参考文献]

[1] MCGREGOR M M, NELSON A B. Circuit mechanisms of Parkinson's disease[J]. *Neuron*, 2019, 101(6):1042-1056.
 [2] POSTMA R B, BERG D, STERN M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12):1591-1601.
 [3] MAITI P, MANNA J, DUNBAR G L. Dunbar, current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's

- disease: Targets for potential treatments [J]. *Transl Neurodegener*, 2017, 6(1):28.
- [4] 赵志莲, 卢洁. 脑功能成像在阿尔茨海默病和帕金森病诊断中的应用[J]. *中国医学影像技术*, 2018, 34(11):1601-1603
- [5] RUPPERT M C, GREUEL A, TAHMASIAN M, et al. Network degeneration in Parkinson's disease: Multimodal imaging of nigro-striato-cortical dysfunction[J]. *Brain*, 2020, 143(3):944-959.
- [6] ZANG Y, JIANG T, LU Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis[J]. *Neuroimage*, 2004, 22(1):394-400.
- [7] SHANG S, YE J, WU J, et al. Early disturbance of dynamic synchronization and neurovascular coupling in cognitively normal Parkinson's disease[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42(9):1719-1731.
- [8] NIE B, LIANG S, JIANG X, et al. An automatic method for generating an unbiased intensity normalizing factor in positron emission tomography image analysis after stroke[J]. *Neurosci Bull*, 2018, 34(5):833-841.
- [9] MA Y, TANG C, SPETSIERIS P G, et al. Abnormal metabolic network activity in Parkinson's disease: Test-retest reproducibility[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(3):597-605.
- [10] EIDELBERG D, MOELLER J R, DHAWAN V, et al. The metabolic topography of parkinsonism[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1994, 14(5):783-801.
- [11] WU P, YU H, PANG S, et al. Consistent abnormalities in metabolic network activity in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder [J]. *Brain*, 2014, 137 (Pt 12):3122-3128.
- [12] ZARKALI A, McCOLGAN P, RYTEN M, et al. Differences in network controllability and regional gene expression underlie hallucinations in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2020, 143(11):3435-3448.
- [13] RUPPERT M C, GREUEL A, FREIGANG J, et al. The default mode network and cognition in Parkinson's disease: A multimodal resting-state network approach [J]. *Hum Brain Mapp*, 2021, 42(8):2623-2641.
- [14] WU T, LONG X, ZANG Y, et al. Regional homogeneity changes in patients with Parkinson's disease [J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(5):1502-1510.
- [15] 闫磊, 刘卫国, 胡晓, 等. 帕金森病患者静息态脑功能局部一致性研究[J]. *临床神经病学杂志*, 2017, 30(4):251-255, 270.
- [16] ZANG Z, SONG T, LI J. et al. Simultaneous PET/fMRI revealed increased motor area input to subthalamic nucleus in Parkinson's disease[J]. *Cereb Cortex*, 2022, 33(1):167-175.
- [17] SCHINDLBECK K A, EIDELBERG D. Network imaging biomarkers: Insights and clinical applications in Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(7):629-640.
- [18] WANG J, SUN H, CUI B, et al. The relationship among glucose metabolism, cerebral blood flow, and functional activity: A hybrid PET/fMRI study[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(6):2862-2873.