

不同类型痴呆脑代谢改变图型：¹⁸F-FDG PET 显像

崔瑞雪 牛娜 张颖 袁晶 李方

【摘要】 目的 探讨不同类型痴呆患者基于像素水平的脑代谢图型特点。方法 对最终临床诊断为阿尔茨海默病(20例)、额颞叶痴呆(20例)、路易体痴呆(10例)、进行性核上性麻痹(7例)、原发性进行性失语(3例)、皮质基底节变性(1例)和多系统萎缩(1例)等认知功能障碍患者的¹⁸F-FDG PET显像资料进行回顾分析,描述各种神经变性疾病脑代谢降低区域和程度。**结果** SPM分析表明,各种神经变性疾病引起的痴呆¹⁸F-FDG PET显像均表现为皮质代谢降低,但其代谢图型变化明显不同:阿尔茨海默病组以双侧颞顶叶和额叶皮质代谢降低为主,基本感觉运动皮质、枕叶、基底节和丘脑活性保留;额颞叶痴呆组额叶和颞叶皮质不对称性代谢降低,伴部分顶叶皮质和基底节、丘脑等皮质下核团不同程度代谢降低;路易体痴呆组枕叶、视皮质和双侧颞上回前部代谢降低;进行性核上性麻痹组双侧前额叶背外侧、颞叶前外侧、中脑和双侧尾状核代谢降低;原发性进行性失语组左侧额叶 Broca 区、左侧颞叶皮质(除左侧颞上回后部)和右侧颞叶内侧皮质代谢降低;皮质基底节变性组双侧中央沟周围额顶叶皮质(右侧显著)、右侧基底节代谢降低;多系统萎缩组双侧小脑背外侧皮质和左侧壳核代谢降低。**结论** 神经变性疾病所致痴呆在¹⁸F-FDG PET显像中表现出各自特征性脑代谢降低图型,¹⁸F-FDG PET显像有可能成为痴呆鉴别诊断的一种辅助手段。

【关键词】 痴呆; 正电子发射断层显像术

Typical cerebral metabolic patterns in various types of dementia: an SPM analysis of ¹⁸F-FDG PET images

CUI Rui-xue¹, NIU Na¹, ZHANG Ying¹, YUAN Jing², LI Fang¹

¹Department of Nuclear Medicine, ²Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: CUI Rui-xue (Email: mmdhmm@126.com)

【Abstract】 Objective To delineate the cerebral metabolic patterns presented in ¹⁸F-FDG PET images in various types of dementia with SPM analysis. **Methods** Patients who underwent ¹⁸F-FDG PET scanning with a retrospectively confirmed diagnosis according to strictly defined clinical research criteria were studied. Clinical follow-up enabled appropriate patient inclusion. A total of 62 patients were included, of which 20 patients were diagnosed as Alzheimer's disease (AD), 20 frontotemporal dementia (FTD), 10 dementia with Lewy body (DLB), 7 progressive supranuclear palsy (PSP), 3 primary progressive aphasia (PPA), 1 corticobasal ganglionic degeneration (CBD), 1 multiple system atrophy (MSA). ¹⁸F-FDG PET images of each group were analyzed and compared to 20 healthy controls using SPM5. **Results** Disease-specific patterns of relatively decreased metabolic activity were found in AD (bilateral parietotemporal regions and frontal regions sparing sensorimotor cortex), FTD (asymmetric frontotemporal regions), DLB (occipital lobe, visual cortex and bilateral superior temporal gyrus), PSP (bilateral dorsolateral prefrontal cortex, anterolateral temporal regions, caudate nucleus and mesencephalon), PPA (Broca's area in left frontal lobe, left temporal cortex excepting posterior superior temporal gyrus, CBD (asymmetrically involved cortical regions, predominately on right side, around bilateral central sulcus and right basal ganglia), MSA (bilateral cerebellum dorsolateral cortex and left putamen), and right medial temporal cortex). **Conclusions** Specific dementia related cerebral metabolic patterns in ¹⁸F-FDG PET might assist in early differential diagnosis of neurodegenerative diseases.

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.04.008

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81101075)

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院核医学科(崔瑞雪、牛娜、张颖、李方), 神经科(袁晶)

通讯作者:崔瑞雪(Email:mmdhmm@126.com)

【Key words】 Dementia; Positron-emission tomography

This study was supported by Program of National Natural Science Fund of Young Scientist (No. 81101075).

目前对痴呆的诊断主要依据患者临床表现,然而不同病因引起的痴呆类型其临床表现存在交叉,有 50%~90% 的患者无法获得正确诊断^[1],从而严重制约了早期治疗和药物临床研究的开展。鉴于此,目前有许多学者都致力于对痴呆生物学标志的研究,以期提供敏感而且特异的客观诊断方法。目前对痴呆 ¹⁸F-FDG PET 显像的研究为关注焦点,由于以 ¹⁸F-FDG 为显像剂的 PET 显像可以反映脑组织能量代谢,早期研究表明,能量代谢与神经元活性相耦联,是反映神经功能的重要指标^[2-3]。多项研究表明,神经变性疾病所致痴呆的 ¹⁸F-FDG PET 显像有其特征性代谢改变^[4-9]。我国这方面的相关研究开展较晚,笔者拟根据北京协和医院核医学临床工作经验,介绍临床常见痴呆类型的典型脑代谢异常表现,以促进我国 ¹⁸F-FDG PET 显像用于神经变性疾病的研究和临床应用。

资料与方法

一、研究对象

1. 痴呆组 选择 2008 年 1 月-2010 年 10 月在北京协和医院神经内科就诊,并根据临床症状、影像学检查及随访结果(28~60 个月)最终临床诊断为很可能认知功能障碍患者共 62 例,均于就诊期间行 ¹⁸F-FDG PET 显像,同期行头部 MRI 检查以排除其他中枢神经系统疾病和颅内大血管病变。(1)阿尔茨海默病(AD)组:20 例患者,男性 7 例,女性 13 例;年龄 56~78 岁,平均年龄 65.70 岁;病程 1~8 年,平均病程 4.80 年。(2)额颞叶痴呆(FTD)组:20 例患者,男性 9 例,女性 11 例;年龄 48~74 岁,平均为 61 岁;病程 1~5 年,平均 3.50 年。(3)路易体痴呆(DLB)组:10 例患者,男性 7 例,女性 3 例;年龄 65~78 岁,平均 72 岁;病程 2~5 年,平均 2.70 年。(4)进行性核上性麻痹(PSP)组:7 例患者,男性 4 例,女性 3 例;年龄 50~68 岁,平均 59 岁;病程 2~5 年,平均 3.50 年。(5)原发性进行性失语(PPA)组:3 例,男性 2 例,女性 1 例;年龄 65~75 岁,平均 71.50 岁;病程 3~5 年,平均 4 年。(6)皮质基底节变性(CBD)组:1 例男性患者,年龄 45 岁,病程 1.50 年。(7)多系统萎缩(MSA)

组:1 例女性患者,年龄 68 岁,病程 2 年。

2. 正常对照组(对照组) 选择无神经精神疾病病史、同期在我院接受查体的健康志愿者共 20 例,男性 8 例,女性 12 例;年龄 55~75 岁,平均 63 岁。获得知情同意后行 ¹⁸F-FDG PET 显像。

二、研究方法

对各组患者 ¹⁸F-FDG PET 显像资料进行回顾分析,并分别与对照组受试者进行比较,分析神经变性疾病皮质和皮质下代谢降低分布范围和程度。

1. ¹⁸F-FDG PET 显像 采用德国 Siemens 公司生产的 Biograph 64 PET/CT 扫描仪进行检查,¹⁸F-FDG 由北京协和医院合成,放射化学纯度和标记率 > 95%,¹⁸F 由美国 CTI 公司 RDS111 型回旋加速器生产。受试者处于安静、避光环境,禁食 6 h 以上后经静脉注射 ¹⁸F-FDG 296 MBq,45 min 后行头部 CT 扫描,用于 PET 数据的衰减校正,行三维发射断层扫描 10 min,PET 数据处理采用有序子集最大似然法(OSEM)重建,获得横断面、冠状位和矢状位图像。

2. 数据处理与统计分析 (1)数据处理:采用 SPM5 软件完成数据预处理。于 Matlab Version 7.0 平台上,通过 SPM5 软件将图像按照加拿大蒙特利尔神经病学研究所(MNI)脑图谱进行标准化处理,转化为标准解剖空间图像,采用 10 mm × 10 mm × 10 mm 半高全宽(FWHM)对标准化后的图像进行平滑处理,提高图像信噪比(SNR),并获得目标分析图像。(2)统计分析:对各组受试者 PET 图像进行像素水平的 SPM 统计分析(组间 *t* 检验),检验水平为未校正 $P \leq 0.05$,获得具有统计学意义的像素点空间坐标,采用 xjView 软件显示代谢异常像素点对应的功能脑区,并投射至三维标准模型和横断面 T₁WI 标准模板上。对于额颞叶痴呆组视觉分析显示双侧大脑半球皮质代谢降低明显不对称者,为在统计图中显示其不对称性,将右侧代谢明显降低者的 PET 图像进行左右镜像翻转,使左侧显示为其代谢降低明显侧。

结 果

与对照组相比,阿尔茨海默病组代谢明显降低

区域主要分布在双侧额顶叶皮质、部分额叶皮质,后者降低程度小于前者,双侧基本感觉运动皮质、视皮质、基底节和丘脑代谢活性基本保留。额颞叶痴呆组低代谢区域分布在双侧额颞叶皮质且双侧明显不对称,双侧尾状核头代谢呈不对称性降低;由于本组病例病程较长(平均 3.50 年),双侧顶叶皮质呈现轻度代谢减低。路易体痴呆组双侧顶枕叶皮质、颞上回前部代谢明显降低,前扣带回、中央沟邻近皮质代谢呈局灶性轻度降低。进行性核上性麻痹组表现为双侧额叶、颞叶前外侧皮质弥漫性代谢降低,以及基底节、中脑代谢减低。本组 3 例原发性进行性失语患者均呈现双侧额叶皮质代谢明显降低,以左侧显著,左侧颞叶外侧皮质除颞上回后部代谢活性保留外,均代谢降低,左侧额叶 Broca 区(BA47 区)亦呈低代谢变化。皮质基底节变性患者(1 例)以左侧肢体运动障碍为主要临床表现,右侧中央沟邻近皮质代谢明显降低,尤以额下回显著,同侧基底节壳核代谢亦降低,同时左侧相应中央沟邻近皮质也代谢降低,但其程度和范围不如右侧明显。多系统萎缩患者(1 例)呈现双侧小脑背外侧皮质代谢降低,尽管 SPM 分析仅发现左侧壳核代谢降低,右侧壳核未呈现差异具有统计学意义的减低区域,但视觉分析显示双侧壳核后部代谢显著减低(图 1,2)。

讨 论

神经变性疾病引起认知功能障碍在临床表现上存在交叉与重叠,尤其是在疾病早期单纯凭借症状与体征很难鉴别疾病类型,而不同病变的治疗方法和预后转归不尽相同^[8-9]。结构影像学如 CT、MRI 所显示的脑萎缩特异性较差,待神经元减少至一定程度才出现脑体积的异常变化,对疾病早期诊断与鉴别诊断无明显临床意义。功能影像学检查技术如 ¹⁸F-FDG PET 显像可以反映神经元突触功能,于疾病早期脑结构发生异常之前即已显示出明显的皮质代谢改变。前期研究结果表明,在神经变性疾病之早期 ¹⁸F-FDG PET 显像即可显示特征性的脑代谢改变,对本研究各种类型痴呆患者的观察亦显示,不同病因引起的痴呆在 ¹⁸F-FDG PET 图像中均有其特征性的代谢改变图型。

阿尔茨海默病和额颞叶痴呆为临床最常见的两种痴呆类型,疾病早期易混淆,本研究两组患者

代谢降低情况与文献报道基本相似^[10-12],二者代谢改变图型明显不同,前者代谢降低区域以额顶叶最为明显,且表现为双侧基本对称受累;后者则以额颞叶皮质代谢降低为主,且双侧明显不对称,皮质下核团多受累。据文献报道,¹⁸F-FDG PET 显像可以提高二者鉴别诊断的准确性^[13]。

路易体痴呆是另一临床常见的痴呆类型,以枕叶视皮质代谢降低为特征性表现,可能与此类患者多出现幻视有关^[14]。本组路易体痴呆患者 ¹⁸F-FDG PET 显像尚可见双侧颞上回代谢降低,而颞叶内侧海马区活性相对保留,此与文献报道的颞叶内侧海马区代谢相对增高的结果相一致。根据上述特征,PET 显像对阿尔茨海默病鉴别诊断的灵敏度和特异度均可达到 92%^[14-16]。

进行性核上性麻痹、多系统萎缩和皮质基底节变性患者均表现为锥体外系症状与体征,进行性核上性麻痹和皮质基底节变性同属 tau 蛋白病,临床甚至病理学检查很难鉴别。本研究大多数病例在病程早期行常规 MRI 检查并未发现典型的图像变化,随着病程进展才逐渐出现典型的临床症状与体征,但这些病例在疾病早期症状不明显时 ¹⁸F-FDG PET 显像脑代谢改变图型即已出现明显的低代谢区域,其中进行性核上性麻痹患者显示双侧额叶、前颞叶、尾状核头、中脑代谢降低;多系统萎缩患者表现为双侧小脑和基底节代谢降低;1 例皮质基底节变性患者则以右侧皮质和基底节代谢明显降低(临床症状为左侧肢体运动障碍)为特征,与文献报道一致^[17-21],但其左侧中央沟邻近皮质也可见轻度代谢降低区域,与以往文献报道的单侧额顶叶皮质广泛性代谢降低有所不同,该例患者低代谢区域与大体标本所见的中央沟周围皮质不对称性萎缩相符,可能与患者病程和临床表现异质性有关。

原发性进行性失语虽属广义的额颞叶变性疾病,但与额颞叶痴呆不同,其临床主要表现为言语障碍、进行性失语,疾病进展至终末期才出现痴呆症状,主要病变部位在颞叶^[22]。本研究 3 例原发性进行性失语患者主要表现为双侧额叶皮质代谢明显降低,以左侧显著,但左侧颞上回后部代谢活性保留,左侧额叶 Broca 区也呈现代谢降低。

本研究所纳入的病例仅根据临床诊断,未经病理检查证实,临床随访可使诊断准确度提高,而且所有患者均接受头部常规 MRI 检查以排除其他中

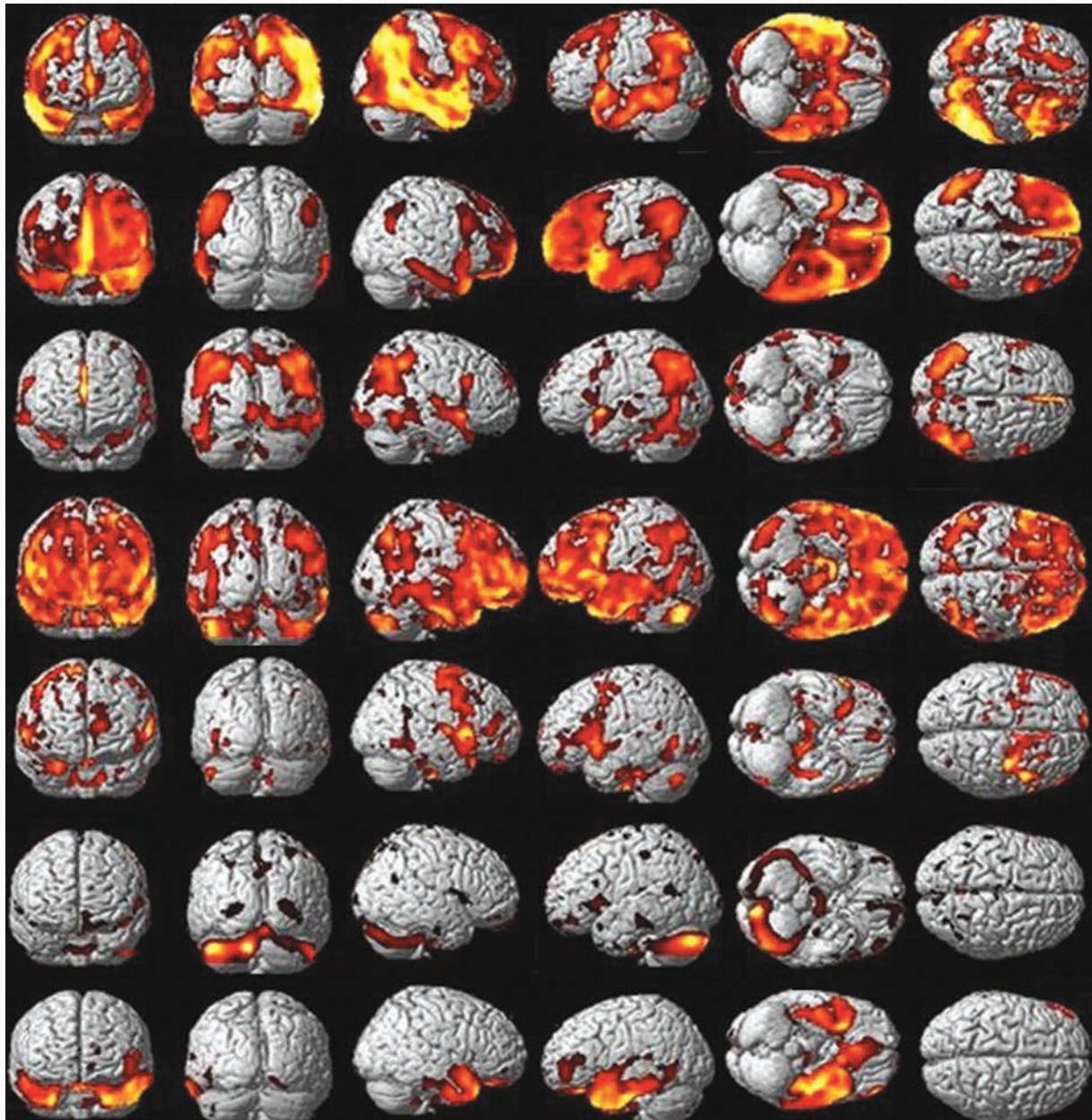


图1 采用SPM软件将不同类型痴呆组代谢降低脑区分布图型投射至标准化大脑皮质,其中自上而下依次为阿尔茨海默病组、额颞叶痴呆组、路易体痴呆组、进行性核上性麻痹组、皮质基底节变性组、多系统萎缩组和原发性进行性失语组(黄色区域所示为代谢降低最明显之脑区)

Figure 1 SPM analysis of ¹⁸F-FDG PET images of 7 groups of patients with various dementia compared with that of normal control group separately. Areas with significantly reduced glucose metabolism in 7 groups compared with healthy control was projected on a three-dimensional standard brain template separately (the yellow area showed the most severe hypometabolic part). From top to bottom: AD, FTD, DLB, PSP, CBD, MSA and PPA.

中枢神经系统疾病和颅内大血管病。另外,本研究进行性核上性麻痹、皮质基底节和多系统萎缩病例数较少,尚待继续增加样本量以全面描述疾病的皮质代谢特征。综上所述,¹⁸F-FDG PET显像在不同类型痴呆中表现为不同的皮质代谢特征,对于痴呆的

鉴别诊断是一种良好的辅助检查手段,随着该项技术在临床的普及,推广应用¹⁸F-FDG PET显像对痴呆进行诊断与鉴别诊断,有助于预测痴呆患者临床进程、选择个体化治疗方案、筛查诊断更准确的患者进行针对性研究和临床药物试验,有助于提高我

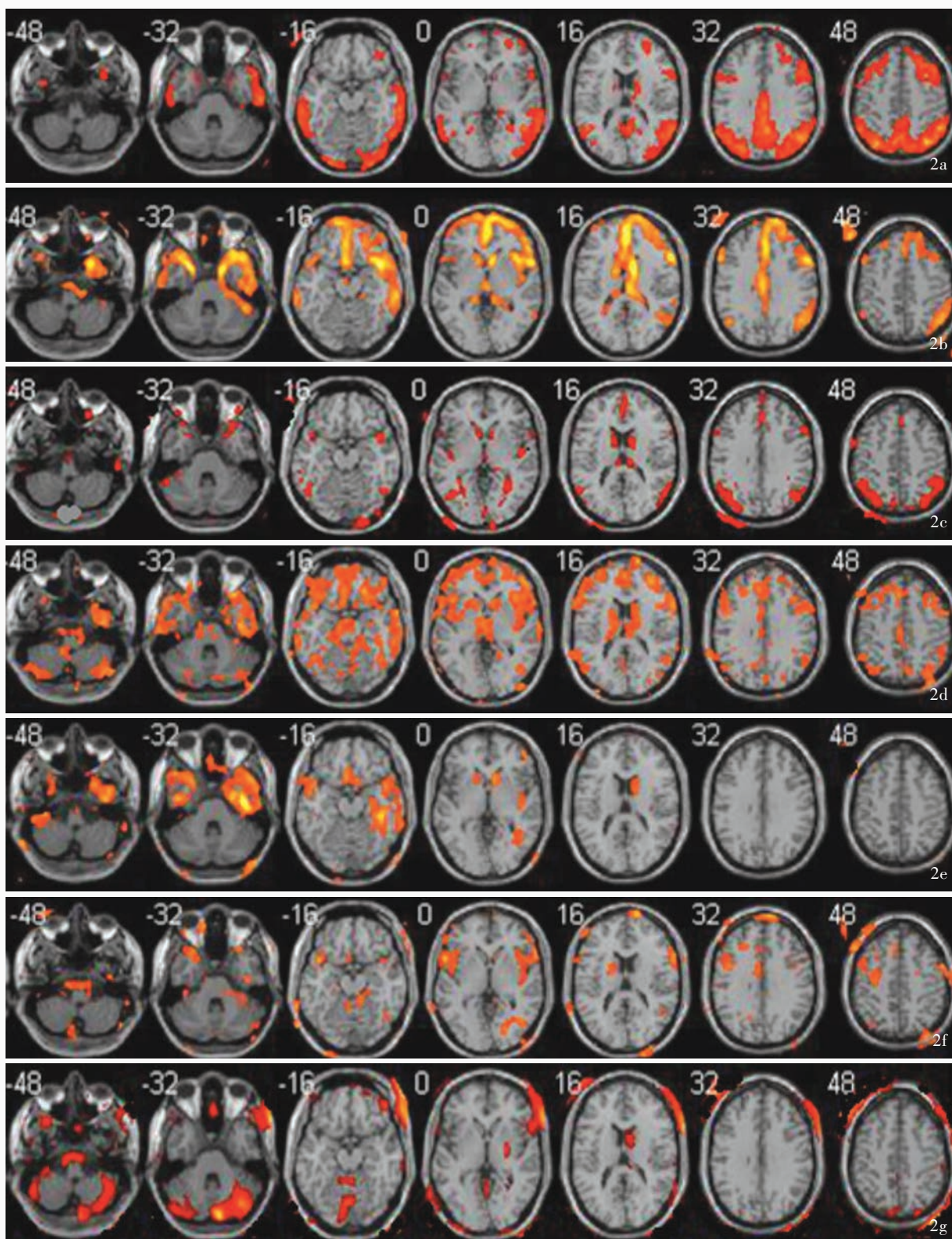


图 2 采用 SPM 软件将不同类型痴呆组代谢降低脑区分布图型投射至横断面 T₁WI 标准模板(黄色区域所示为代谢降低最明显的脑区) 2a 阿尔茨海默病组 2b 额颞叶痴呆组 2c 路易体痴呆组 2d 进行性核上性麻痹组 2e 原发性进行性失语组 2f 皮质基底节变性组 2g 多系统萎缩组

Figure 2 SPM analysis of ¹⁸F-FDG PET images of 7 groups of patients with various dementia compared with that of normal control group separately. Areas with significantly reduced glucose metabolism in 7 groups compared with healthy control were shown in T₁WI standard brain serial axial template separately (the yellow area showed the most severe hypometabolic part). AD group (Panel 2a). FTD group (Panel 2b). DLB group (Panel 2c). PSP group (Panel 2d). PPA group (Panel 2e). CBD group (Panel 2f). MSA group (Panel 2g).

国痴呆的临床研究水平。

参 考 文 献

- [1] Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol*, 2003, 60:1119-1122.
- [2] Attwell D, Iadecola C. The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci*, 2002, 25:621-625.
- [3] Rocher AB, Chapon F, Blaizot X, Baron JC, Chavoix C. Resting-state brain glucose utilization as measured by PET is directly related to regional synaptophysin levels: a study in baboons. *Neuroimage*, 2003, 20:1894-1898.
- [4] Teune LK, Bartels AL, de Jong BM, Willemsen AT, Eshuis SA, de Vries JJ, van Oostrom JC, Leenders KL. Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases. *Mov Disord*, 2010, 25:2395-2404.
- [5] Laforce R Jr, Buteau JP, Paquet N, Verret L, Houde M, Bouchard RW. The value of PET in mild cognitive impairment, typical and atypical/unclear dementias: a retrospective memory clinic study. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2010, 25:324-332.
- [6] Tripathi M, Dhawan V, Peng S, Kushwaha S, Batla A, Jaimini A, D'Souza MM, Sharma R, Saw S, Mondal A. Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using F - 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuroradiology*, 2013, 55:483-492.
- [7] Ercoli LM, Small GW, Siddarth P, Kepe V, Huang SC, Miller KJ, Lavretsky H, Bookheimer SY, Barrio JR, Silverman DH. Assessment of dementia risk in aging adults using both FDG-PET and FDDNP-PET imaging. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2012, 27:1017-1027.
- [8] Kertesz A, Morlog D, Light M, Blair M, Davidson W, Jesso S, Brashear R. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 25:178-185.
- [9] Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2007, 15:84-87.
- [10] Poljansky S, Ibach B, Hirschberger B, Männer P, Klünemann H, Hajak G, Marienhagen J. A visual [¹⁸F]FDG-PET rating scale for the differential diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2011, 261:433-446.
- [11] Weih M, Degirmenci U, Kreil S, Suttner G, Schmidt D, Kornhuber J, Lewczuk P, Kuwert T. Nuclear medicine diagnostic techniques in the era of pathophysiology-based CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26 Suppl 3:97-103.
- [12] Mistur R, Mosconi L, Santi SD, Guzman M, Li Y, Tsui W, de Leon MJ. Current challenges for the early detection of Alzheimer's disease: brain imaging and CSF studies. *J Clin Neurol*, 2009, 5:153-166.
- [13] Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagust WJ, Arnold SE, Barbas NR, DeCarli CS, Turner RS, Koeppe RA, Higdon R, Minoshima S. FDG - PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, 2007, 130:2616-2635.
- [14] Fujishiro H, Iseki E, Kasanuki K, Chiba Y, Ota K, Murayama N, Sato K. A follow up study of non-demented patients with primary visual cortical hypometabolism: prodromal dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci*, 2013, 334:48-54.
- [15] Fujishiro H, Iseki E, Kasanuki K, Murayama N, Ota K, Suzuki M, Sato K. Glucose hypometabolism in primary visual cortex is commonly associated with clinical features of dementia with Lewy bodies regardless of cognitive conditions. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2012, 27:1138-1146.
- [16] Ishii K, Imamura T, Sasaki M, Yamaji S, Sakamoto S, Kitagaki H, Hashimoto M, Hirono N, Shimomura T, Mori E. Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurology*, 1998, 51:125-130.
- [17] Juh R, Pae CU, Kim TS, Lee CU, Choe B, Suh T. Cerebral glucose metabolism in corticobasal degeneration comparison with progressive supranuclear palsy using statistical mapping analysis. *Neurosci Lett*, 2005, 383:22-27.
- [18] Garraux G, Phillips C, Schrouff J, Kreisler A, Lemaire C, Degueldre C, Delcour C, Hustinx R, Luxen A, Destée A, Salmon E. Multiclass classification of FDG PET scans for the distinction between Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neuroimage Clin*, 2013, 2:883-893.
- [19] Hosaka K, Ishii K, Sakamoto S, Mori T, Sasaki M, Mori E. Voxel - based comparison of regional cerebral glucose metabolism between PSP and corticobasal degeneration. *J Neurol Sci*, 2002, 199:67-71.
- [20] Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Dürr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lees A, Poewe W, Quinn N, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K, Vidailhet M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*, 2008, 71:670-676.
- [21] Shinotoh H, Hirano S. Neuroimaging in corticobasal syndrome. *Brain Nerve*, 2013, 65:41-53.
- [22] Josephs KA, Duffy JR, Fossett TR, Strand EA, Claassen DO, Whitwell JL, Peller PJ. Fluorodeoxyglucose F18 positron emission tomography in progressive apraxia of speech and primary progressive aphasia variants. *Arch Neurol*, 2010, 67:596-605.

(收稿日期:2014-01-22)

· 小 词 典 ·

中英文对照名词词汇(四)

快速眼动睡眠期 rapid eye movement(REM)

快速眼动睡眠期行为障碍

rapid eye movement sleep behavior disorder(RBD)

快速自旋回波 turbo spin echo(TSE)

扩散加权成像 diffusion-weighted imaging(DWI)

朗格汉斯细胞组织细胞增生症

Langerhans cell histiocytosis(LCH)

临床痴呆评价量表 Clinical Dementia Rating Scale(CDR)

颅脑创伤 traumatic brain injury(TBI)

路易体痴呆 dementia with Lewy body(DLB)

滤泡树突状细胞 follicular dendritic cell(FDC)