PET脑成像的原理、数据处理和应用进展

单保慈^{1,2,3*}

1. 中国科学院高能物理研究所, 核技术应用研究中心, 北京 100049;

2. 北京市射线成像技术与装备工程技术研究中心, 北京 100049;

3. 中国科学院大学核科学与技术学院, 北京 100049

*联系人, E-mail: shanbc@ihep.ac.cn

收稿日期: 2021-05-12; 接受日期: 2021-07-07; 网络出版日期: 2021-08-20

国家自然科学基金(编号: 11975249)资助项目

摘要 正电子发射断层成像(Positron Emission Tomography, PET)是核科学技术在生物医学中的典型应用之一. 它利用正电子核素标记的化合物作为示踪剂对生物体内相应的生理或生化过程进行示踪, 通过断层成像的方式显示示踪剂在生物体内的分布情况, 进而反映生物体在某些方面的功能状态. 脑成像是PET的重要应用领域之一, 本文系统介绍了PET成像的原理及其在脑成像方面的数据处理方法和应用的进展情况.

关键词 正电子发射断层成像, 脑, 数据处理方法, 医学应用

PACS: 87.85.dm, 05.90.+m, 87.19.lj, 05.65.+b

1 引言

正电子发射断层成像技术(Positron Emission Tomography, PET)是核科学技术在生物医学中的典型应用之一. 它利用正电子核素标记的化合物作为示踪剂对生物体内相应的生理或生化过程进行示踪, 通过断层成像的方式显示示踪剂在生物体内的分布情况. 由于示踪剂具有与人体中的某种细胞或分子特异性结合的特性, 因此, 示踪剂的分布情况反映了生物体内某种细胞或分子的分布, 进而反映生物体在某些方面的功能或状态. 由于PET成像是生物体正常的生理状态下进行的在体成像, 并且是原位、无创地成像, 为研究人员观察生物体尤其是人体的功能活动或病理特征

提供了有效的手段. 从理论上讲, PET可以对生物体的所有特性进行成像, 只要开发出相应的PET示踪剂.

脑是人体最复杂的器官, 不同脑区具有不同的功能, 而且某个脑功能的实现又需要不同脑区的协同. 因此, 对脑的研究不仅要求成像技术具有较大的成像范围, 同时还要具有较高的位置分辨能力. PET成像不仅具有较大的成像范围, 而且具有较高的位置分辨能力, 比较适合脑研究的需求. 另外, 脑内的生物过程也非常复杂, 每一个生物功能的实现都会涉及不同的组织、细胞和分子, 而PET成像相对于其他成像技术来讲具有非常高的灵活性, 利用不同的示踪剂可以对不同的组织、细胞和分子进行显像, 从这个角度来讲, PET成像在脑研究中更能凸显其优势. 综上所述, 对脑

引用格式: 单保慈. PET脑成像的原理、数据处理和应用进展. 中国科学: 物理学 力学 天文学, 2021, 51: 092008

Shan B C. The principle, data analysis methods, and its applications for brain research into positron emission tomography (in Chinese). Sci Sin-Phys Mech Astron, 2021, 51: 092008, doi: [10.1360/SSPMA-2021-0142](https://doi.org/10.1360/SSPMA-2021-0142)

疾病和脑机制的研究是目前PET的重要应用领域之一, 并已取得了许多重要的研究成果. 本文将对PET脑成像的原理, 数据处理方法和应用进展情况进行系统介绍.

2 PET脑成像的原理

从成像原理来讲, 利用PET进行脑成像与其他部位的成像没有太大差异, 只是要求所用的示踪剂可以通过血脑屏障, 因此, 本文关于PET成像原理的内容对所有部位的成像都适用.

2.1 PET成像常用的正电子核素

应用于PET成像的放射性同位素通常是组成生物组织的基本元素的同位素, 常用的正电子核素包括 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 、 ^{18}F 和 ^{64}Cu 等, 这些放射性同位素通常由加速器或反应堆产生. 碳(C)、氮(N)、氧(O)、氢(H)是人体组织重要的组成元素, 也是各种生物活性物质的组成元素, 因此, 用 ^{11}C 、 ^{13}N 和 ^{15}O 等正电子核素标记人体的生物物质进行相应的生物代谢过程研究, 不会影响生物体的生理和生化过程, 这使得 ^{11}C 、 ^{13}N 和 ^{15}O 等正电子核素成为合适的PET显像剂标记用的放射性核素. 另外一种常用于PET成像的正电子同位素为 ^{18}F , 它的化学特性与H有相似之处, 它可以取代HO基标记相应的化合物, 如标记脱氧葡萄糖成为 ^{18}F -FDG.

在选择使用哪种正电子核素时, 首先要考虑它的化学性质, 它决定着这种核素能不能标记到目标化合物上, 以及标记的牢固程度. 如果正电子核素与化合物的亲和力不够强, 在示踪剂注入生物体后很容易脱落, 这时通过PET检测到的正电子核素的位置已经不能代表示踪剂的位置, 所反映的信息也不再是生物体相应生理和生化过程的信息. 另一个需要重点考虑的因素是正电子核素的半衰期, PET所使用的正电子核素基本都是短半衰期核素, 在检测完成后可以尽快衰变, 减小伽玛射线对生物体和环境的影响. 但是, 半衰期太短也不理想, 如 ^{15}O 的半衰期只有2 min, ^{13}N 的半衰期只有10 min, 在合成出示踪剂以后很快就衰变掉了, 每次合成出的示踪剂只能进行几个被试的PET成像, 大部分示踪剂被浪费掉, 因此, 这些半衰期太短的正电子核素现在使用得越来越少.

2.2 PET示踪剂

PET成像的最基本原理是放射性示踪原理, 即利用放射性核素标记的化合物对生物体内的某个生物学过程或特征进行示踪, 这种原理在其他生物医学研究技术中早有应用, 如放射自显影技术^[1]、放射性免疫检测^[2]和单光子发射断层成像^[3]等. 不同技术所使用的放射性核素种类也不同, PET所使用的放射性核素是正电子核素, 它在衰变时释放出一个正电子和一个中微子, 正电子在穿过周围组织的过程中会发生多次散射, 每次散射都会改变其运动方向并损失一部分动能, 当其接近或达到静止状态后, 与周围组织中的一个电子发生湮灭反应(Annihilation), 生成一对能量相同(511 keV)但方向相反的伽玛光子(伽玛射线), 伽玛光子穿过生物体后被体外的PET探测器探测到.

PET成像并不是直接将正电子核素注射到生物体内进行示踪, 因为正电子核素本身没有什么生物学特性, 它在生物体内的代谢过程并不能反映生物体的某种特性. 通常的做法是将正电子核素标记到一种化合物上, 这种用正电子核素标记的化合物就是PET示踪剂(也称为PET显像剂、PET药物等). PET示踪剂上的正电子核素的作用是示踪, 即可以从生物体外通过探测它产生的伽玛射线来确定正电子的位置, 进而确定示踪剂的位置; 被标记的化合物的作用是其参与生物体内的某个过程, 通过检测示踪剂来实现对生物过程的示踪. 以目前使用最广泛的PET示踪剂 ^{18}F -FDG为例, 它是 ^{18}F 标记的脱氧葡萄糖, 与葡萄糖的生物学特性非常相似, 是利用PET检测生物体葡萄糖代谢的示踪剂. 由于葡萄糖代谢是细胞的主要能量来源, 当细胞兴奋时其葡萄糖代谢将升高, 它吸收的葡萄糖也将相应增加; 如果细胞坏死或功能低下, 其葡萄糖代谢将降低, 吸收的葡萄糖将会相应减少. 当把 ^{18}F -FDG注入生物体内以后, 由于它的生物学特性与葡萄糖非常相似, 细胞区分不出是葡萄糖还是 ^{18}F -FDG, 吸收葡萄糖多的地方吸收 ^{18}F -FDG也会增加. 因此, 某个区域或细胞内的 ^{18}F 含量可以反映该处的细胞功能状态.

除了葡萄糖代谢显像剂 ^{18}F -FDG以外, 还有很多用于其他功能检测的示踪剂. ^{68}Ga 标记的乙二胺四乙酸(EDTA)在正常生理状态下由于其分子量太大而不能通过血脑屏障(Blood Brain Barrier, BBB), 但在BBB受到破坏后, 其在脑内的摄入量会明显增加, 因此常用来

监测血脑屏障。 ^{15}O 标记的水($^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$)和 ^{13}N -氨($^{13}\text{N}-\text{NH}_3$)是两种用于血流检测的示踪剂,常用于心肌和脑的血流灌注成像。对神经递质及其受体的成像是PET脑成像的重要应用领域之一,研究人员已经研制出针对不同神经递质的合成、转运蛋白和受体的PET示踪剂,有些已经被批准用于临床^[4-6]。最近几年被批准用于Alzheimer's病(AD)临床诊断的PET示踪剂非常引人关注,它们分别是用于A β 斑块显像的 ^{11}C -PIB, ^{18}F -AV45和 ^{18}F -AV1,用于过磷酸化tau蛋白显像的 ^{18}F -AV1451。脑内淀粉样A β 蛋白沉积和由过磷酸化tau蛋白形成的细胞内纤维缠结(NFTs)是AD的两大病理标志物。在这两种PET成像技术出现之前,医生只能在患者去世后通过尸检的方式确认患者脑内是否有A β 斑块和NFTs来确诊该患者是否患有AD。A β 和tau的PET成像使AD病人的生前确诊并采取针对性治疗成为可能。关于PET示踪剂的详细情况将在后面的PET应用部分结合其具体应用进行介绍。

2.3 PET成像原理

将PET示踪剂注射到生物体内以后,它被靶组织的细胞吸收或与细胞上的某种分子特异结合而在靶组织滞留一段时间。示踪剂上的正电子核素发生衰变产生一个正电子,正电子的寿命非常短,它与组织中的电子发生湮灭反应,生成两个能量为511 keV但运动方向相反的 γ 光子,这两个 γ 光子穿过生物体以后被PET探测器探测到,并记录下这两个 γ 光子的能量、时间和位置信息。在理想情况下,根据这些信息利用图像重建算法可以重建出所有湮灭事例发生位置的分布情况,并以断层图像的形式显示出来,这就是我们需要的PET图像。

严格来讲,湮灭事例发生的位置并不是示踪剂的位置,因为示踪剂上的正电子核素发出的正电子并不是在原地发生湮灭反应,而是要运动一段很短的距离,在它的动能接近于0的时候才发生湮灭反应,并且这个距离不是一个固定值,无法作为系统误差校正掉。另外,我们假设两个 γ 光子的运动方向完全相反也是不准确的,因为正电子在发生湮灭反应时的动量不是0,造成两个 γ 光子的运动方向不是 180° ,这个角度也不是一个固定值,也无法作为系统误差校正掉。这两个因素决定着PET成像的分辨率存在一个物理极限,它由所用的正电子核素决定。

另外,PET系统探测到的 γ 光子也不全是我们需要的,因为 γ 光子在传播过程中会与组织发生相互作用而被散射或吸收,还有一些因素也会对PET图像造成严重影响,因此,在进行图像重建以前需要进行一系列的数据校正,PET中常用的数据校正包括:随机符合校正^[7]、散射校正^[8]、衰减校正^[9]、衰变校正^[10]、死时间校正^[11]、均匀性校正^[12]等。

关于传统PET成像原理的文献已经有很多,这里不再赘述,以下只对其在某些方面的进展情况做简要介绍。

就PET成像系统而言,早期就是单纯的PET,由于PET属于功能成像,PET图像中包含的解剖或结构信息非常少,无法对病灶或PET结果进行准确定位。21世纪初出现的PET-CT系统为PET的应用打开了新局面。因为CT属于结构成像,将CT图像和PET图像融合后可以对病灶或PET结果进行准确的解剖定位。另外,CT图像还被用来进行PET的衰减校正,大大缩短了PET成像时间,这一点非常受临床欢迎,每台设备每天扫描的病人数目成倍增加,经济效益大幅提高。现在已经没有单独的商业PET出售,都是PET-CT。

CT的引入在带来一些好处的同时,也增加病人所受的辐射剂量,另外,CT图像的软组织对比度不如MRI图像。在10年前PET-MRI系统被研制成功。MRI没有放射性危害,MRI图像的软组织对比度也优于CT图像,并且,在该系统中PET和MRI在同一空间坐标系下同时进行采集,而PET-CT中PET图像和CT图像是顺序扫描,这使得PET-MRI图像融合精度有了很大的提高。但是,MRI的引入也带来一些问题,首先是磁兼容问题,它要求PET所用的器件必须是磁兼容的,这大大提高了PET-MRI的制造成本,其中受磁场影响最大的是PET探测器中的光电倍增管(PMT),目前的PET-MRI系统中用硅光电倍增管(SiPM)取代了传统PET中的PMT。随着半导体技术的进步,以后在PET-CT中可能也会用SiPM取代PMT。SiPM由工作在盖革模式的雪崩二极管阵列组成,具有增益高、灵敏度高、偏置电压低、对磁场不敏感、结构紧凑等优点,但它的热稳定性不如PMT。

PET-MRI的另一个问题是其中PET部分衰减校正。由于MRI图像反映的是质子密度和弛豫时间,而不是CT图像代表的衰减系数,使得PET/MRI中PET的衰减校正方法比PET-CT要复杂。目前已经有几种PET/MR

的衰减校正方法^[13], 其核心思想都是通过MR图像获得不同组织的分布, 然后根据不同组织的衰减系数构建出PET的衰减系数. 此外, 还有对PET-MR的颅骨衰减校正. 目前有两种可行方案, 一种是基于深度学习; 另一种是基于UTE直接获得头骨信息^[14].

3 PET脑成像的数据处理

PET成像从成像方式上可分为静态成像与动态成像, 它们的扫描方式不同, 所获取的信息也不相同, 数据处理方法也不一样. 静态成像只能做到半定量和相对定量分析, 动态成像可以做到绝对定量分析. 下面分别介绍静态PET脑成像和动态PET脑成像的数据处理方法.

3.1 静态PET脑成像的数据处理

静态PET脑成像的数据处理方法主要分为两大类: 基于感兴趣区(ROI)的定量分析和逐像素的统计分析.

3.1.1 基于感兴趣区的定量分析

基于感兴趣区的分析方法, 就是首先选择一个或几个感兴趣的、与研究目的密切相关的区域, 然后计算这个(些)区域的某个或某些指标. 在确定想研究的区域后, 可以利用手工勾画的方法在PET图像中勾画出ROI的边界, 然后计算出ROI的相关参数. 这种方法的优点是简便易行, 其缺点是客观性和重复性较差, 不同人勾画的ROI不可能完全相同. 为了克服这个弊端, 研究人员提出了自动提取ROI的方法, 其基本原理是将不同被试的PET脑图像标准化到一个标准空间(详见下面空间标准化内容), 利用标准脑地图集提取出感兴趣区域. 由于地图集的每个脑区在标准空间中的坐标都是已知的, 可以借助标准脑地图集准确提取出感兴趣区域.

在提取出ROI后, 计算ROI的标准摄取值(Standard Uptake Value, SUV)是目前应用最广的半定量分析方法. 它最早是在FDG-PET成像中提出来的, 用来进行肿瘤的良恶性鉴别诊断, 后来被推广到FDG-PET成像的其他应用领域, 后来又被推广到其他示踪剂的PET显像中. SUV(g/mL)可通过下式计算:

$$SUV = \frac{C_i(\text{kBq/mL})}{A(\text{kBq})/W(\text{g})}, \quad (1)$$

式中 C_i 是感兴趣区放射性活度(kBq/mL), A 是注射的活度(kBq), W 是患者体重(g).

SUV的确切含义就是校正后的组织摄取值, 因为组织摄取示踪剂的量除了和组织本身的特性有关, 还和注射的剂量以及患者的体重有关. 因此, 用单位体重的注射剂量对组织的摄取值进行校正, 以消除注射剂量和体重对摄取值的影响. 在实际应用中, 通常使用平均SUV (SUVmean)或最大SUV (SUVmax)值, 它们分别利用ROI中的平均放射性活度和最大放射性活度来计算获得.

SUV的主要缺点是受诸多因素的影响. 虽然已经校正了注射剂量和患者体重的影响, 还有很多因素会影响SUV值, 如设备的探测效率、数据校正方法、图像重建方法、扫描的时间长度、从注射示踪剂到扫描开始的时间、噪声水平、部分容积效应等设备相关因素会影响其准确性. 此外, 还有一些生物因素会影响SUV值, 如FDG成像中患者的血糖水平、脂肪肌肉比等. 一些外部刺激如声、光、运动等都会影响相关脑区的SUV值, 因为它们会造成相关脑区的兴奋性升高, 摄取示踪剂的量增加. 有些疾病和药物也会影响SUV值, 如糖尿病和胰岛素会影响FDG图像的SUV值, 而治疗帕金森的药物会影响多巴胺受体PET图像的SUV值. 综上所述, 对以上各种可能影响SUV的因素进行控制和采取适当的校正是非常必须的.

为了克服SUV影响因素多的弊端, 研究人员又提出了相对摄取分数SUVR, 就是在ROI以外的部位再选取一个参考区, 计算感兴趣区SUV和参考区SUV的比值, 即

$$SUVR = \frac{SUV(ROI)}{SUV(ref)}, \quad (2)$$

其中SUV(ROI)为感兴趣区的SUV值, SUV(ref)是参考区的SUV值. 对于很多影响SUV值的因素来讲, 由于它们对这两个区域的影响程度基本一样, 因此, SUVR可以很大程度上消除或降低这些因素的影响. 虽然SUVR受其他因素影响的程度比SUV小很多, 但是参考区的引入又带来了另外的问题, 就是参考区的位置和大小会对SUVR有一定的影响, 不同疾病或研究任务所选的参考区也可能不同. 参考区的选取原则是这个区域对示踪剂的吸收相对比较稳定, 与所研究的疾病或任务基本无关.

现在, SUV和SUV_R已经被广泛应用于各种示踪剂的PET脑成像中. 这种方法的优点是方便、易用, 其不足是只能进行半定量分析, 并且会受很多因素的影响. 其实, 严格来讲这些因素的影响不是方法本身的问题, 是这些因素对PET图像的影响. 另外需要注意的是, 不能直接利用PET图像中ROI的像素值计算SUV, 因为像素值是放射性计数, 而公式中的 C_i 是感兴趣区放射性活度(kBq/mL), 需要将放射性计数转换成放射性活度, 二者相差一个比例因子(定标因子), 它可以利用一个已知活度的均匀柱源测量获得. 现在的PET系统中都配备有SUV计算软件, 其中已经内置了这个比例因子, 只是在利用系统自带的SUV计算软件时, 需要手工勾画ROI, 比较费时费力, 使用起来不是很方便. 如果用户在自己的电脑上计算SUV, 一定要知道所用PET的定标因子.

3.1.2 基于像素的统计分析

另一种静态PET脑成像的数据处理方法是基于像素的处理方法, 就是对PET脑图像进行逐像素统计分析. 这种数据处理方法的过程主要分为两大步骤: 数据预处理和统计分析. 下面对这两个步骤分别进行介绍.

(1) 数据预处理

由于每个人的大脑无论是大小还是形状都不相同, 因此, 同一个空间坐标所对应的解剖位置都不相同, 预处理的目的是将不同个体的PET脑图像统一到一个相同的标准空间中, 使得同一空间坐标对应的解剖位置都相同, 以便对每一个像素进行统计分析. 预处理的这个过程称为空间标准化, 就是将每个被试的图像统一变换到一个相同的空间, 使其形状、大小以及每个解剖区域的位置都相同. 标准化可以采用不同的策略和方法, 其中一个策略是将每一个被试的PET图像与事先定义好的标准脑模板图像进行配准^[15]. 该方法首先对PET脑图像进行整体的仿射变换, 使其形状和大小与模板相同. 然后进行局部非线性校正, 使其内部的解剖区域与模板一致. 这种方法的优点是思路清晰, 运算速度快, 其不足之处是需要先利用多个正常人的数据建立标准脑模板, 并且, 每种示踪剂都需要建立各自的脑模板. 但是, 在有些情况下不适宜建立模板, 如在¹⁸F-AV45作为显像剂的A β 显像中, 正常人脑中无A β 沉积, 应该不显像, 利用正常人数据

建立脑模板是不合理的. 另一种方法则是通过统一化分割来实现^[16], 该方法根据每个像素的强度将脑图像中的像素分为6类成分, 分别对应灰质、白质、脑脊液、颅骨、脑外组织和背景, 然后将每种成分与组织概率图进行配准, 实现对图像的标准化. 这种方法的优点是不需要脑模板, 并且它首先保证灰质的配准精度, 因为灰质是PET成像重点研究的区域, 但是, 这种方法的运算速度大约比第一种方法慢10倍, 并且对图像的初始坐标原点、图像方向等比较敏感.

以上这两种方法都是直接将PET图像进行空间标准化, 除此之外还有一种借助于同一被试的核磁共振图像进行标准化的方法, 该方法首先将每个被试的PET脑图像和他自己的磁共振图像进行空间配准, 然后将磁共振图像进行空间标准化, 并将变换矩阵应用于PET图像, 实现对PET图像的标准化^[17]. 因为磁共振图像的分辨率和信噪比远高于PET图像, 所以磁共振图像的标准化精度比直接对PET图像进行标准化要高. 但是, 这种方法要求每个被试具有PET和磁共振图像, 限制了其应用范围, 也增加了费用. 另外, 这种方法多一步PET图像与磁共振图像的配准, 图像配准也会带来误差, 在有些情况下这种方法的标准化精度不一定比前两种方法高.

在完成空间标准化后, 为了降低噪声可能对结果造成的影响, 还要进行空间平滑, 就是将图像在空间上用一个光滑的函数(如高斯函数)与PET图像进行卷积. 空间平滑可以提高信噪比, 也使图像符合高斯随机场的要求, 因为后续的统计分析是基于高斯随机场进行的.

(2) 统计分析

统计分析的过程不是直接对每个像素的像素值进行统计分析, 而是采用广义线性模型对每个像素的数据进行建模, 然后对模型的参数进行统计分析. 目前最常用的基于这种原理的PET脑成像分析软件是SPM (Statistical Parametric Mapping; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/sp>)软件, 它假设像素 k 上的实验数据 Y_i^k 是一些未知参数 $\beta_j^k (j = 1, 2, \dots, m)$ 的线性组合

$$Y_i^k = x_{i1}\beta_1^k + x_{i2}\beta_2^k + \dots + x_{im}\beta_m^k + \varepsilon_i^k, \quad (3)$$

其中, m 是未知参数个数, $i=1, 2, \dots, n$, n 是实验测量次数; x_{ij} 是与任务或时间有关、但与具体脑区(像素)无关

的已知参数, 它组成的矩阵 $\mathbf{X}$ 被称为设计矩阵; ε_i^k 为像素 k 处的误差, 这里假设它们之间是相互独立, 并服从均值为0, 标准差为 σ_k 的正态分布 $N(0, \sigma_k^2)$. 写成矩阵形式, 上式可以写成

$$\mathbf{Y}^k = \mathbf{X}\mathbf{p}^k + \boldsymbol{\varepsilon}^k. \quad (4)$$

经过这样的变换后, 针对 $\mathbf{Y}^k$ 做的统计分析转换为拟合 $\mathbf{p}^k$ 的值, 再对其进行统计分析. 参数 $\mathbf{p}^k$ 可以由设计矩阵 $\mathbf{X}$ 用最小二乘法拟合求得, SPM实际上就是对参数 $\mathbf{p}^k$ 进行统计检验, 并将有显著统计学差异的像素点提取出来, 得到统计参数图.

在获得统计参数图以后, 为了能准确给出有显著性差异像素所在的解剖区域, 在SPM中植入了人脑的标准脑地图集, 它与标准脑模板在空间上是配准的, 根据统计参数图中的像素坐标可以直接利用标准脑地图集进行准确的解剖定位. 需要指出的是SPM默认只能供人脑分析.

3.2 动态PET脑成像的数据处理

对于动态PET脑成像根据显像剂在生物体内的代谢过程进行建模, 然后通过模型辨识定量计算出生物体的相关生理或生化参数^[18], 该方法是一种绝对定量计算方法, 它既可以基于ROI进行计算, 也可以逐像素进行计算.

在生物组织中, 放射性示踪剂的浓度是随时间变化的. 生物组织中某一个区域或某个像素的示踪剂浓度随时间变化的曲线, 称为示踪剂在该区域或像素的时间活度曲线(Time Activity Curve, TAC), 该曲线也称为房室模型的输出函数曲线. 动态PET成像在不同时间点对大脑进行多次成像, 利用动态PET图像可以获得每一个区域或每个像素的TAC.

只有输出函数还不能拟合出模型的参数, 还需要模型的输入函数. 动脉血浆中示踪剂浓度的时间活度曲线即是其输入函数, 它通常由多次动脉抽血获得. 在获得模型的输入和输出函数以后, 即可对PET成像数据进行建模并利用某种模型辨识方法拟合出模型的参数. 不同示踪剂在生物组织中的代谢过程各不相同, 对每种示踪剂需要根据其在组织中的代谢过程建立相应的数学模型. 下面以应用最广泛的示踪剂FDG为例介绍动态PET脑成像的数据处理过程.

FDG在脑组织内的代谢过程可以用如图1所示的“三房室”模型^[19]来表示.

其中, K_1 表示FDG由血液穿过血脑屏障(BBB)进入脑组织的速率(单位为 $\text{mL min}^{-1} \text{g}^{-1}$), K_2 表示FDG由脑组织返回血液中的速率, K_3 表示脑组织中的FDG在己糖磷酸激酶的催化下被磷酸化成为FDG-6-P的速率, K_4 代表FDG-6-P在磷酸激酶催化下重新变成FDG的速率. 参数 $K_1, \dots, K_4$ 称为个体速率常数, 量纲为时间量纲的倒数.

在脑、心肌和肿瘤细胞中, 由于磷酸激酶含量很低, 因此FDG-6-P变为FDG的速率极低, 因此在采用三室模型时, 如果扫描的时间不长, 就可以忽略这个过程, 即 $K_4=0$.

根据三室模型, 可以写出下面的微分方程组:

$$\begin{aligned} \frac{dC_p(t)}{dt} &= K_1 C_p(t) - (K_2 + K_3) C_e(t) + K_4 C_m(t), \\ \frac{dC_m(t)}{dt} &= K_3 C_e(t) - K_4 C_m(t), \end{aligned} \quad (5)$$

其中 $C_p(t)$ 代表血浆中FDG的浓度, $C_e(t)$ 代表组织中FDG的浓度, $C_m(t)$ 代表组织中FDG-6-P的浓度, 初始条件为

$$C_p(0) = C_e(0) = C_m(0) = 0. \quad (6)$$

对上述微分方程组进行求解可得

$$\begin{aligned} C_e(t) &= \frac{K_1}{A_2 - A_1} [(K_4 - A_1) e^{-A_1 t} + (A_2 - K_4) e^{-A_2 t}] \otimes C_p(t), \\ C_m(t) &= \frac{K_1 K_3}{A_2 - A_1} (e^{-A_1 t} - e^{-A_2 t}) \otimes C_p(t), \end{aligned} \quad (7)$$

其中

$$A_{1,2} = \frac{K_2 + K_3 + K_4 \mp \sqrt{(K_2 + K_3 + K_4)^2 - 4K_2 K_4}}{2}, \quad (8)$$

符号 $\otimes$ 表示卷积.

虽然 $C_e(t)$ 和 $C_m(t)$ 在三室模型中是处于不同的房室, 但是在物理上它们都处于同一位置, 因此, 从PET图像中无法分别得出 $C_e(t)$ 和 $C_m(t)$, 只能得到二者之

图1 FDG在体内代谢的三室模型

Figure1 The three-compartment model of FDG metabolism *in vivo*.

和 $C_i(t)$. 式(7)中的两式相加后得到

$$C_i(t) = \frac{K_1}{A_2 - A_1} [(K_3 + K_4 - A_1)e^{-A_1 t} + (A_2 - K_3 - K_4)e^{-A_2 t}] \otimes C_p(t), \quad (9)$$

其中, $C_i(t)$ 是组织中某一区域或像素处的放射性活度的时间曲线, 即输出函数; $C_p(t)$ 是输入函数. 在式(9)中除了这两个函数之外, 就只有4个 K 参数, 利用最小二乘拟合即可估计出这4个 K 参数. 葡萄糖代谢率可由下式计算得出^[20]:

$$\text{CMRglc} = \frac{C_g}{LC} k, \quad (10)$$

其中, $k = \frac{K_1 K_3}{K_2 + K_3}$, C_g 是血液中的葡萄糖浓度, LC 称为集总常数, 反映葡萄糖和FDG的差异, 是一个常数.

这里需要指出的是, 从严格的数学定义来讲, 上面所谓的“三房室”模型提法是错误的, 该模型在数学上应该是两房室模型, $C_p(t)$ 是模型的输入函数而不是一个房室. 由于第一篇文献错误地把它说成“三房室”模型, 后续很多文献也都将错就错.

除了FDG的模型以外, 比较典型的还有 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 的“单房室”模型和受体显像的“三房室”模型. 利用 ^{15}O 标记的 H_2O 进行血流测量的PET成像模型可以用图2所示的单房室模型来描述. 组织中放射性浓度的变化率计算公式如下:

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = K_1 C_a(t) - K_2 C_i, \quad (11)$$

$C_i(t)$ 是组织中示踪剂的浓度, 即模型的输出函数; $C_a(t)$ 是血液中示踪剂的浓度, 即模型的输入函数; K_1 和 K_2 分别是示踪剂进入和流出组织时的速率. 上面的公式进一步可演变为下列公式:

$$C_i(t) = K_1 C_a(t) \times e^{-K_2 t}. \quad (12)$$

利用最小二乘拟合即可估计出这2个 K 参数.

受体显像剂的代谢过程一般可用图3所示的“三房室”模型来描述. 该模型是一个真正的三房室模型, 根据模型建立微分方程和公式推导过程与前两个模型类似, 这里不再展示该模型的公式推导过程.

目前, 对这种方法的研究重点是不需要抽血而准确获取输入函数. 获取输入函数的常规方法是进行多

图2 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 在血液和组织间交换的“单室”模型

Figure 2 A “one-compartment” model of $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ exchange between blood and tissues.

图3 受体显像的“三房室”模型

Figure 3 A “three-compartment” model of receptor imaging.

次动脉抽血, 一般需要抽取20–30次, 然后将血样离心获取血浆, 最后测量血浆中的放射性浓度. 抽取动脉血要比抽取静脉血困难, 而且要抽取几十次动脉血, 绝大多数被试都不接受. 而对血样进行处理, 并且是带有放射性的血样, 很多研究人员也不愿意采用, 因此, 基于动态PET脑成像的定量分析方法只在一些非常重要的研究中采用. 为了避免多次抽血, 后来发展了一些利用动态PET脑图像获取输入函数的方法^[21,22], 这类方法的核心思想是在PET图像中找出大血管的位置, 利用大血管处的动态PET图像构建出输入函数. 这种方法在原理上是可行的, 但是, 大血管处的放射性浓度是全血而不是血浆中的放射性浓度, 目前的进展是需要利用1–2次血液的数据对动态图像获得的输入函数进行校正.

3.3 动物PET脑成像的数据处理

动物实验在生物医学研究中占有非常重要的地位, 一些新的药物和治疗方法不能直接用于人体, 需要首先在动物身上进行实验. 常用的模式动物主要是啮齿类动物和灵长类动物. 由于实验动物尤其是啮齿类实验动物比人体小很多, 现有的人脑PET处理软件没法直接用于动物PET脑图像的处理, 因为其中的一些参数都是根据人脑设置的. 但其算法原理在动物PET

脑图像的处理中仍然适用。

对于基于ROI的分析方法, 利用手工勾画ROI的方式仍然适用, 但是自动提取人脑ROI的软件不能直接应用于动物脑的ROI提取, 需要参考人脑的方式开发相应的软件, 目前还没有公开流行的动物脑ROI提取软件, 都是各个实验室为了需要自己开发的相应软件。在提取出ROI后, SUV和SUVR的计算方法和人脑一样。对于逐像素统计分析方法, SPM软件包中只有人脑标准空间的多种模态的脑模板、组织概率图和脑地图集, 缺少小动物的标准脑模板和组织概率图, 而且也没有小动物的标准脑地图集。同时由于动物脑和人脑的形状和大小存在巨大差异, SPM中的一些参数设置也不适合动物脑。为了解决小动物的脑成像数据处理, 我们实验室建立了大鼠、小鼠、树鼩和猴子等几种动物的PET标准脑模板和数字地图集, 开发出了相应的动物脑成像处理软件, 不仅可以应用于PET图像也可以应用于磁共振图像的逐像素统计分析^[23-26]。在动态PET脑成像的数据处理方面, 计算动物生理参数的方法与人体一样, 但在获取输入函数时需要注意, 多次动脉抽血的方法基本无法采用, 因为动物本身的血液总量不足以支持几十次动脉抽血, 此外由于动物脑血管太细而PET的分辨率又较差, 会产生较大的误差。因此, 利用动态PET成像计算生理参数的方法在动物实验中应用起来更加困难。

4 PET在脑成像的应用

PET在脑研究方面的应用非常广泛, 从理论上讲, PET可以应用到脑研究的各个方面, 其前提是开发出相应的PET示踪剂。下面分类介绍PET在脑研究中的应用。

4.1 血脑屏障检测

与其他组织不同, 脑组织与血管之间有一层屏障称为血脑屏障, 它能够选择性地通过某些物质而阻止另一些物质, 起到保护脑组织免受来自血液中具有潜在毒性的物质的损害。BBB在某些疾病时会受到破坏, 可以通过检测BBB的完整性来研究与之相关的疾病。⁶⁸Ga标记的乙二胺四乙酸(EDTA)在正常生理状态下由于其分子量太大而不能通过BBB, 但在BBB受到破坏后, 其在脑内的摄入量会明显增加。通过⁶⁸Ga-EDTA

PET脑成像并测量其摄入值可以反映大脑BBB的状态^[27]。

4.2 脑血流成像

脑的能量来源主要依赖血液供应, 在脑部发生病变或在脑区功能发生变化时, 相关脑区的脑血流(CBF)会发生明显变化, 可以通过测量脑血流来观测脑功能的变化和疾病状态。用¹⁵O标记的H₂O作为示踪剂(¹⁵O-H₂O)可以进行PET的CBF成像, 目前, 该技术被公认为是进行在体CBF测量的金标准^[28]。因为¹⁵O的半衰期很短, 大约2 min, 使得这种实验操作起来比较麻烦, 费用也较高。在fMRI技术出现之后, 由于其费用高、操作复杂、有放射性辐射等原因, 已经很少被使用。¹³N-NH₃是另外一种可以进行脑血流成像的PET示踪剂, 由于¹³N的半衰期(10 min)比¹⁵O稍长, 使用起来略微方便一些, 但有研究发现利用¹³N-NH₃测量脑血流的精度不如¹⁵O-H₂O。

4.3 葡萄糖代谢成像

葡萄糖是脑组织的主要能量来源, 通过检测葡萄糖代谢可以反映局部脑组织的功能状态。¹⁸F标记的2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖([¹⁸F]FDG)是检测葡萄糖代谢率(CMRglc)的最常用的PET示踪剂。葡萄糖代谢成像不仅可以应用于脑的研究, 也广泛应用于肿瘤和其他与葡萄糖代谢有关疾病的临床诊断和基础研究之中。^{[18]F}FDG应用最多的领域其实不是脑而是肿瘤, 目前临床上80%以上的^{[18]F}FDG-PET成像是用于肿瘤检测和良恶性鉴别。

由于^{[18]F}FDG与葡萄糖通过相同的转运途径进入细胞内, 因此, 在^{[18]F}FDG-PET成像前4个小时甚至更长时间就要禁食, 降低被试的血糖水平, 增加大脑对FDG的摄取, 提高PET成像的信噪比。对患有高血糖症的患者进行^{[18]F}FDG-PET成像时, 尤其需要控制其血糖水平。另外, 由于视觉、听觉以及其他外部刺激也会引起相关脑区的葡萄糖代谢率升高, 因此, 在给被试注射^{[18]F}FDG后要尽量降低视觉、听觉等刺激的影响。

4.4 神经递质与受体的PET成像

大脑中信息传递的基础是神经递质与受体的结合, 神经递质与受体系统的异常也是很多神经和精神

疾病产生的原因. PET是目前唯一可以在活体上无创地对神经递质和受体系统进行原位成像的技术. 脑内有很多神经递质, 本文只对几种主要的神经递质和受体系统的PET成像进行简要介绍.

4.4.1 多巴胺能受体系统PET成像

多巴胺能神经递质在许多脑功能中发挥重要作用, 特别是对运动协调功能和奖赏系统是必不可少的. 帕金森病(Parkinson Disease, PD)和药物成瘾是多巴胺系统PET成像的主要应用领域. 另外, 多巴胺在调控认知功能和情感中也发挥重要作用. 已有多多种多巴胺示踪剂应用于科研及临床PET成像, 以下分别从多巴胺的合成与代谢、转运蛋白和受体等方面研究多巴胺与相关疾病的关系.

(1) 多巴胺合成显像

L-6-¹⁸F-氟-3,4-左旋多巴(Dihydroxypheny-lalanine, FDOPA)是一种应用比较广泛的多巴胺系统PET显像剂, 它可以通过血脑屏障转运进入神经细胞内, 经过芳香族氨基酸脱羧酶(AAAD)脱羧后转变为¹⁸F-多巴胺, 储存于神经元胞体的多巴胺囊泡中. 其代谢过程与多巴胺类似, 以FDOPA作为示踪剂的PET成像在一定程度上可以反映多巴胺的合成情况. 需要注意的是, FDOPA摄取不仅特异性地存在于多巴胺能细胞内, 在含有去甲肾上腺素和五羟色胺神经元浓度较高的区域也有摄取, 在应用FDOPA进行PET成像时, 应该注意区分.

(2) 多巴胺转运体成像

多巴胺转运体(DAT)是一种位于多巴胺神经元突触前膜上的多巴胺转运蛋白, 其功能是将释放至突触间隙的多余的多巴胺通过主动转运再摄取回突触前, 以保证突触的正常生理功能. 临床上DAT的PET成像多用于研究药物成瘾或PD等与多巴胺能神经元病变有关的疾病.

精神兴奋剂可卡因或利他灵可以与DAT结合, 研究人员最早尝试用¹¹C或¹⁸F标记的可卡因作为DAT的PET示踪剂, 但其与DAT结合特异性不高. ¹¹C标记的利他灵与DAT的结合力与可卡因相似, 但其代谢动力学比可卡因要慢, 用于药物成瘾研究的潜力相对较差, 也已经被放弃. ¹¹C标记的诺米芬辛(Nomifensine)曾是主要应用于帕金森病DAT成像的显像剂, 但由于其与DAT的结合力和特异性都较差, 现在也基本不再使用.

目前, 应用最广的DAT-PET显像剂是¹¹C-甲基-N-2β-甲基酯-3β-(4-F-苯基)托烷[2-b-carbomethoxy-3b-(4-fluorophenyl) tropane, ¹¹C-CFT], 国内有资质的医疗机构(持三、四类证)经CFDA备案后可以将¹¹C-CFT用于临床PET检查.

(3) 多巴胺受体PET显像

多巴胺受体是一种位于多巴胺神经元突触后膜上的蛋白, 多巴胺与受体结合后产生相应的生物功能. 目前已发现的多巴胺受体有五种: D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, 其中D₁, D₅为D₁样受体, D₂, D₃, D₄为D₂样受体. ¹¹C标记的贝那普利¹¹C-SCH23390是第一种应用于多巴胺D₁样受体PET成像的示踪剂. ¹¹C-NNC112是近年发展的一种用于D₁受体PET成像的新显像剂, 其脑中分布与已知D₁受体脑内的区域分布具有较好的一致性, 是一种理想的D₁受体PET显像剂. 最先应用的多巴胺D₂受体示踪剂是螺环哌丁苯的衍生物, 如¹¹C或¹⁸F标记的N-甲基螺环哌丁苯(NMSP)和¹⁸F标记的乙基螺环哌丁苯(FESP). 这些示踪剂与脑内多巴胺D₂受体结合力很强, 与广泛存在的5-HT₂受体也呈现一定结合力. ¹¹C标记的雷氯必利(Raclopride, RAC)与D₂受体结合力中等, 易于从受体分离, 且不与5-HT受体结合, 是一种比较理想的D₂受体PET示踪剂, 也已经被批准在国内有资质的医疗机构(持三、四类证)经CFDA备案后可以用于临床PET检查.

由于¹¹C的半衰期(20 min)较短, 使得由其标记的示踪剂在使用时受到诸多限制. 目前更多研究¹⁸F或其他半衰期较长的正电子核素标记的多巴胺受体显像剂, 如¹⁸F-fallypride, 它具有良好的特异性/非特异性结合比, 其衍生物¹⁸F-desmethoxyfallypride (DMFP)具有较好的特异性结合率.

4.4.2 胆碱能系统PET成像

神经递质乙酰胆碱(Acetylcholine, Ach)主要存在于周围神经系中, 在中枢神经系统中也存在胆碱能神经元及其通路, 并与学习、记忆等认知功能有关. 乙酰胆碱受体有M和N两个亚型, M受体是脑中主要的Ach受体类型. 目前已有多种示踪剂应用于灵长类动物, 如N-¹¹C-甲基苯托品、¹¹C-二苯羟乙酸奎宁酯、¹¹C-α-tropanyl benzilate ([¹¹C]TRB)、¹¹C-莨菪碱、¹¹C-N-methyl-4-piperidylbenzilate (NMPB). 截至目前, NMPB是成像特异性最好的M型受体示踪剂.

^{11}C 标记的烟碱是天然的乙酰胆碱N型受体示踪剂, 但特异性较差. ^{11}C 或 ^{18}F 标记的地棘蛙素(Epibatidine)及其衍生物对N型乙酰胆碱具有良好的结合特异性, 但其具有较强毒性. (+/-)-EXO-2-(2- ^{18}F -fluoro-spyridyl)-7-azabicycloheptane是一种 ^{18}F 标记的与N型ACh受体有高亲和力的示踪剂, 是地棘蛙素相似物, 其代谢动力学适于PET成像, 且成像结果与已知的N型ACh受体在脑内的密度分布相一致.

乙酰胆碱酯酶(AChE)的作用是水解突触间隙中多余的乙酰胆碱, 避免受体细胞膜持续去极化而造成的传导阻滞. ^{11}C 标记的毒扁豆碱(^{11}C -Physostigmine)和N- ^{11}C -methylpiperidin-4-yl propionate (PMP, MP₄P)是两种AChE-PET示踪剂, 在大脑皮质中具有较高摄取率. PMP的衍生物 ^{11}C -labeled N-methyl-4-piperidyl-acetate (AMP, MP₄A)比PMP具有更高的被AChE水解特异性, 更适于进行大脑皮层局部AChE活性测定的PET成像. 上述AChE-PET示踪剂利用的是AChE水解底物, 除此之外还有能与AChE特异结合的PET成像示踪剂, 如N-benzylpiperidinebenzoxazole ^{11}C -CP-126998及 ^{11}C -多奈哌齐(donepezil).

4.4.3 5-羟色胺系统PET成像

5-羟色胺(5-HT)是一种单胺类神经递质, 广泛分布于脑内. 5-HT参与了神经系统对许多功能的调控, 如摄食、睡眠、性行为、冲动控制、心律调节及神经内分泌活动. 中枢神经系统5-HT含量及功能异常可能与精神病和偏头痛等多种疾病的发病有关.

^{11}C - α -甲基-色氨酸(AMT)是一种检测5-HT前体色氨酸的PET成像示踪剂, β 位标记 ^{11}C 的5-羧基-L-色氨酸(HTP)是用来检测5-HT合成中第二步酶反应的PET成像示踪剂, 它们都是用来检测5-HT合成情况的PET成像.

5-HT转运体SERT与多巴胺转运体DAT属于同一族类转运蛋白, 负责重摄取突触间隙的神经递质到突触前神经元. SERT在抑郁症发病机制中发挥重要作用, 许多抗抑郁药物通过阻断突触前膜对5-HT的重吸收以提高突触间隙5-HT水平起到缓解抑郁症状的作用. 利用SERT-PET成像可以反映突触间隙5-HT的重吸收水平, 能够了解抑郁症的发病机制及抗抑郁药物的研发提供证据. ^{11}C 标记的McNS6S2是第一种用于SERT-PET成像的示踪剂, 已经用于狒狒等灵长类动

物和人类5-HT研究. ^{18}F 标记的McNS6S2比 ^{11}C 标记的示踪剂有更快的代谢动力学, 更适于进行SERT-PET成像研究.

5-HT受体有多个亚型, 示踪剂 ^{11}C -WAY-100635与5-HT_{1A}R亚型具有高度亲和力, 进行PET成像时可以很好地显示5-HT_{1A}R在人脑中的分布, 可以用来研究精神类药物与5-HT受体的结合力. 由于它在脑内的摄取率偏低, 使其应用受到了限制. ^{18}F 标记的阿坦色林(^{18}F -Altanserin)是与5-HT_{2A}R亚型最具选择性结合的示踪剂, 易于合成, 已广泛应用于对5-HT_{2A}R的PET成像研究.

4.4.4 伽玛氨基丁酸系统PET成像

伽玛氨基丁酸(GABA)是人体内最重要的抑制性神经递质. 当人体内GABA缺乏时, 会产生焦虑、不安、疲倦、忧虑等情绪, 与焦虑、躁狂等病理性精神症状的产生有密切关系. GABA受体主要分为三类: GABA-A受体、GABA-B受体、GABA-C受体. ^{11}C 标记的氟马西尼(^{11}C -flumazenil, FMZ)是应用最广泛的GABA-A受体PET成像示踪剂, 脑组织对FMZ有较高的摄取率. ^{11}C -RO-15-4513是一种可与GABA-A5亚型受体特异性结合的示踪剂, 可用于研究GABA-A5亚型受体.

4.4.5 谷氨酸受体成像

谷氨酸是皮质内主要的兴奋性神经递质. 谷氨酸受体包括NMDA受体、AMPA受体、红藻氨酸受体等多种突触后受体. NMDA是学习和记忆过程中一类至关重要的受体, 虽然已有多种示踪剂出现, 如 ^{11}C -MK801及其衍生物、 ^{18}F -fluoroethyl-TCP、 ^{11}C -ketamine、 ^{18}F -memantine, 但这些示踪剂与受体的结合特异性较低而使其应用受到限制.

4.5 用于Alzheimer's病研究的PET成像

Alzheimer's病(AD)是一种严重威胁老年人身体健康和生命的神经退行性疾病. 随着人类平均寿命的不断延长, AD的发病率越来越高, 对AD病的研究越来越受到重视. 脑内淀粉样A β 蛋白沉积和由过磷酸化tau蛋白形成的细胞内纤维缠结(NFTs)是AD的两大病理标志物. 十几年前, 医生只能在患者去世后通过尸检的方式确认患者脑内是否有A β 斑块和NFTs来确诊该患者是否患有AD, 然而, 这种病人去世后的确诊对疾病

的治疗而言为时已晚. 临床上迫切需要能够在活体上无创、原位检测A β 沉积和NFTs的成像技术. 近20年来, 研究人员针对这一迫切需求开发了多种PET示踪剂, 使得我们能够在活体、无创地对A β 斑块和NFTs进行原位的PET成像. ^{11}C -PIB, ^{18}F -AV45和 ^{18}F -AV1是目前已经被批准用于临床的A β 斑块PET示踪剂; ^{18}F -AV1451是已经被批准用于临床的NFTs PET示踪剂. 目前, 这些PET成像技术已经被广泛应用于AD的临床诊断和发病机制研究^[29-31].

5 总结与展望

PET成像技术的出现为脑研究提供了巨大的帮助.

PET成像的优势是可以对生物体进行特异性显像, 采用不同的示踪剂就可以实现对人体不同方面的显像, 如神经递质、蛋白质、葡萄糖代谢、血流等, 因此, 开发新的显像剂一直是PET研究领域的重点. 但是与CT和磁共振成像(MRI)相比, PET成像在空间分辨和时间分辨等方面都存在较大的差距, 不断提高空间和时间分辨率是PET成像设备研究的努力方向. 另外, PET是一种功能成像技术, PET图像中缺少足够的结构信息, 这也促使了PET/MR, PET/CT等多模态融合成像技术的出现. 多模态成像可以实现多个模态之间优势互补, 对多个模态图像的综合分析, 将进一步提升PET成像的应用价值. 开发不同示踪剂的多模态图像分析方法在PET的应用方面起着非常重要的作用.

致谢 感谢本课题组中参与相关研究的同事和学生.

参考文献

- 1 Salpeter M M, Bachmann L, Salpeter E E. Resolution in electron microscope radioautography. *J Cell Biol*, 1969, 41: 1–20
- 2 Midgley A R. Radioimmunoassay for human follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 1967, 27: 295–299
- 3 Holly T A, Abbott B G, Al-Mallah M, et al. Single photon-emission computed tomography. *J Nucl Cardiol*, 2010, 17: 941–973
- 4 Berroterán-Infante N, Kalina T, Fetty L, et al. (R)-[^{18}F]Nebifquinide: A promising new PET tracer for TSPO imaging. *Eur J Med Chem*, 2019, 176: 410–418
- 5 Patel N H, Vyas N S, Puri B K, et al. Positron emission tomography in schizophrenia: A new perspective. *J Nucl Med*, 2010, 51: 511–520
- 6 Shalgunov V, van Waarde A, Booij J, et al. Hunting for the high-affinity state of G-protein-coupled receptors with agonist tracers: Theoretical and practical considerations for positron emission tomography imaging. *Med Res Rev*, 2019, 39: 1014–1052
- 7 Polite D G, Snyder D L. Corrections for accidental coincidences and attenuation in maximum-likelihood image reconstruction for positron-emission tomography. *IEEE Trans Med Imag*, 1991, 10: 82–89
- 8 Watson C C. Extension of single scatter simulation to scatter correction of time-of-flight PET. In: Nuclear Science Symposium/Medical Imaging Conference. New York: IEEE, 2005. 2492–2496
- 9 Kinahan P E, Hasegawa B H, Beyer T. X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Semin Nucl Med*, 2003, 33: 166–179
- 10 Lonnew M, Borbath I, Bol A, et al. Attenuation correction in whole-body FDG oncological studies: The role of statistical reconstruction. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 1999, 26: 591–598
- 11 Mazoyer B M, Roos M S, Huesman R H. Dead time correction and counting statistics for positron tomography. *Phys Med Biol*, 1985, 30: 385–399
- 12 Niu X, Yun D, Ye H, et al. A study of count-rate dependent normalization effect in 3D-PET data. In: Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference. New York: IEEE, 2012. 2991–2994
- 13 Bezrukov I, Mantlik F, Schmidt H, et al. MR-based PET attenuation correction for PET/MR imaging. *Semin Nucl Med*, 2013, 43: 45–59
- 14 Li Q, Cao X, Ye H, et al. Ultrashort echo time magnetic resonance fingerprinting (UTE-MRF) for simultaneous quantification of long and ultrashort T_2 tissues. *Magn Reson Med*, 2019, 82: 1359–1372
- 15 Ashburner J, Neelin P, Collins D L, et al. Incorporating prior knowledge into image registration. *NeuroImage*, 1997, 6: 344–352
- 16 Ashburner J, Friston K J. Unified segmentation. *NeuroImage*, 2005, 26: 839–851

- 17 Friston K J, Ashburner J, Frith C D, et al. Spatial registration and normalization of images. [Hum Brain Mapp](#), 2010, 3: 165–189
- 18 Dimitrakopoulou-Strauss A, Pan L, Sachpekidis C. Kinetic modeling and parametric imaging with dynamic PET for oncological applications: General considerations, current clinical applications, and future perspectives. [Eur J Nucl Med Mol Imag](#), 2020, 48: 21–39
- 19 Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al. The [^{14}C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. [J Neurochem](#), 1977, 28: 897–916
- 20 Phillips R L, London E D. Simplified calculation of MRglc using PET. [J Nucl Med](#), 1997, 38: 1334
- 21 Zhou S, Chen K, Reiman E M, et al. A method of generating image-derived input function in a quantitative ^{18}F -FDG PET study based on the shape of the input function curve. [Nucl Med Commun](#), 2011, 32: 1121–1127
- 22 Zhou S, Chen K, Reiman E M, et al. A method for generating image-derived input function in quantitative ^{18}F -FDG PET study based on the monotonicity of the input and output function curve. [Nucl Med Commun](#), 2012, 33: 362–370
- 23 Huang Q, Nie B, Ma C, et al. Stereotaxic ^{18}F -FDG PET and MRI templates with three-dimensional digital atlas for statistical parametric mapping analysis of tree shrew brain. [J Neurosci Methods](#), 2017, 293: 105–116
- 24 Nie B, Chen K, Zhao S, et al. A rat brain MRI template with digital stereotaxic atlas of fine anatomical delineations in paxinos space and its automated application in voxel-wise analysis. [Hum Brain Mapp](#), 2013, 34: 1306–1318
- 25 Nie B, Wang L, Hu Y, et al. A population stereotaxic positron emission tomography brain template for the macaque and its application to ischemic model. [NeuroImage](#), 2019, 203: 116163
- 26 Nie B, Wu D, Liang S, et al. A stereotaxic MRI template set of mouse brain with fine sub-anatomical delineations: Application to MEMRI studies of 5XFAD mice. [Magn Reson Imag](#), 2018, 57: 83–94
- 27 Huang X R, Bao S L, Zhou Y, et al. Blood brain barrier permeability determination using ^{68}Ga -EDTA PET imaging. [Chin J Med Imag Tech](#), 2004, 20: 944–948
- 28 Nielsen B R, Sorensen J, Tolbod L, et al. Quantitative estimation of extravascular lung water volume and preload by dynamic ^{15}O -water positron emission tomography. In: Annual Meeting of the Society-of-Nuclear-Medicine-and-Molecular-Imaging. Philadelphia: PA, 2019. 436
- 29 Lai X, Ren J, Lu Y, et al. Effects of acupuncture at Ht7 on glucose metabolism in a rat model of Alzheimer's disease: An ^{18}F -FDG-PET study. [Acupunct Med](#), 2016, 34: 215–222
- 30 Sun X, Liang S, Fu L, et al. A human brain tau PET template in MNI space for the voxel-wise analysis of Alzheimer's disease. [J Neurosci Methods](#), 2019, 328: 108438
- 31 Sun X, Nie B, Zhao S, et al. Tau PET distributional pattern in AD patients with visuospatial dysfunction. [Curr Alzheimer Res](#), 2019, 16: 1055–1062

The principle, data analysis methods, and its applications for brain research into positron emission tomography

SHAN BaoCi^{1,2,3*}

¹ *Division of Nuclear Technology and Applications, Institute of High Energy Physics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;*

² *Beijing Engineering Research Center of Radiographic Techniques and Equipment, Beijing 100049, China;*

³ *School of Nuclear Science and Technology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China*

Positron emission tomography (PET) is a typical application for nuclear science and technology in biomedicine. A positron-labeled compound is used as a tracer during PET imaging, which traces the corresponding physiological or biochemical processes in the organ being studied. The distribution of the tracer in the organ is displayed via tomographic imaging, which reflects the biological functional status of the organ under certain conditions. This paper will systematically introduce the principles of PET imaging, progress in the data processing methods, and applications for brain imaging.

positron emission tomography, brain, data analysis method, application in medicine

PACS: 87.85.dm, 05.90.+m, 87.19.lj, 05.65.+b

doi: [10.1360/SSPMA-2021-0142](https://doi.org/10.1360/SSPMA-2021-0142)