AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE l'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

par Antoine VERGER

Quantification du métabolisme glycolytique cérébral en imagerie TEP au ^{18}F-FDG : caractérisation de l'impact du vieillissement et de sa composante accélérée d'origine vasculaire

Soutenue le 11 décembre 2015

Membres du jury :

Rapporteurs :
Eric Boulanger, Professeur, Gériatrie, Université de Lille
Pierre Payoux, Professeur, Médecine Nucléaire, Université de Toulouse
Examinateurs :
Eric Guedj, Professeur, Médecine Nucléaire, Université de Marseille
Louis Maillard, Professeur, Neurologie, Université de Lorraine
Directeur de thèse :
Pierre-Yves Marie, Professeur, Médecine Nucléaire, Université de Lorraine
Codirecteur de thèse :
Gabriela Hossu, Docteur, IADI, CHRU Nancy

IADI

Laboratoire IADI (Imagerie Adaptative et Diagnostique Interventionnelle), unité INSERM U947, Tour Drouet 4ème étage, CHRU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy

ABREVIATIONS

ADNI : Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative :
Base de données en imagerie neurologique sur la maladie d'Alzheimer

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BM : Block-Matching
Normalisation spatiale des images cérébrales par petits blocs de voxels

DARTEL : Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra (Recalage anatomique grâce à des fonctions dérivées algébriques exponentielles)

^{18}F-FDG : ^{18}F-Fluoro-Désoxy-Glucose

FLAIR : FLuid Attenuated Inversion Recovery :
Séquence IRM inversion/récupération avec pondération T2 permettant une atténuation du signal des fluides (sang, liquide céphalo-rachidien)

INRIA : Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MCI : Mild Cognitive Impairment
Déficit Cognitif Modéré

MNI : Montréal National Institute

PPC : Pression Pulsée Centrale

ROI : Region Of Interest
Région d'intérêt

TEP : Tomographie par Emission de Positons

SPM : Statistical Parametric Mapping
Cartographie statistique paramétrique

VBM : Voxel-Based Morphometry
Analyse morphométrique voxel-à-voxel

VG : Ventricule Gauche

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS 3
TABLE DES MATIERES 5
INTRODUCTION GENERALE 7
CONTEXTE SCIENTIFIQUE ET PRESENTATION DES ETUDES 9
1. Le vieillissement cérébral normal et accéléré 9
1.1. Les modifications anatomiques et cognitives 9
1.2. Le vieillissement cérébral accéléré et ses facteurs de risque 10
2. L'imagerie cérébrale pour le diagnostic du vieillissement cérébral 14
3. Rappels sur la TEP cérébrale au ^{18}F-Fluoro-désoxy-glucose et sur l'analyse quantitative voxel-à-voxel de cet examen 17
3.1. La TEP cérébrale au ^{18}F-Fluoro-désoxyglucose 17
3.2. L'analyse quantitative voxel-à-voxel du métabolisme cérébral 19
4. Présentation des différentes études 21
PREMIERE ÉTUDE 25
Optimisation de l'analyse quantitative cérébrale : le *Block-Matching* (BM) 25
DEUXIEME ÉTUDE 39
Le vieillissement cérébral vasculaire : relations entre pressions artérielles, remodelage cardiaque et remodelage cérébral 39
TROISIEME ÉTUDE 53
Le vieillissement cérébral global : effet de l'âge sur le métabolisme cérébral 53
QUATRIEME ÉTUDE 67
Impact de la leucoaraïose sur le métabolisme cérébral 67
DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES 83
1. Optimisation de l'analyse quantitative voxel-à-voxel 83
2. Evaluation de l'effet global de l'âge et d'une composante accélérée vasculaire 87
3. Conclusions 93
PRODUCTION SCIENTIFIQUE 95
REFERENCES 97
RESUME 112
ABSTRACT 112

INTRODUCTION GENERALE

Avec le vieillissement de la population, l'un des axes prioritaires de recherche est le vieillissement cérébral. Celui-ci entraîne notamment la survenue de pathologies neurodégénératives (plan maladies neurodégénératives 2014-2019, Ministère de la Santé). Le vieillissement cérébral est à la fois d'origine neuronale (perte neuronale, atrophie cérébrale) (1–3) mais également vasculaire (accident vasculaire cérébral, leucoaraïose) (4,5). Les techniques d'imagerie actuelles permettent d'étudier et mieux comprendre les phénomènes physiopathologiques impliqués. Même si l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) reste la technique de première intention pour l'étude du cerveau, de nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle ont émergé ces dernières années, parmi lesquelles la Tomographie par Emissions de Positons (TEP). Cette dernière permet, entre autres, de quantifier le métabolisme cérébral glycolytique.

Ce travail de thèse a été rédigé sous forme de « thèse article » dont l'objectif principal est d'étudier la TEP au ^{18}F-Fluorodésoxy-glucose (^{18}F-FDG) comme examen témoignant des remodelages cérébraux liés à l'âge et à certaines dysfonctions associées d'origine vasculaire (hypertension artérielle, leucoaraïose), notamment par le biais de l'analyse quantitative du métabolisme cérébral.

Après une introduction générale rappelant l'état de l'art des connaissances sur le vieillissement cérébral et des rappels sur la technique de la TEP au ^{18}F-FDG et sur l'analyse quantitative, nous introduirons les différentes études, ayant chacune fait l'objet d'un article scientifique.

La première étude de notre exposé est une étude technique sur l'optimisation de l'analyse quantitative voxel-à-voxel en TEP au ^{18}F-FDG cérébrale. Un algorithme de normalisation spatiale original a été étudié dans une population de sujets épileptiques. Ce type d'analyse quantitative est indispensable pour obtenir une bonne sensibilité de détection des anomalies en TEP au ^{18}F-FDG, en particulier pour celles non détectables en analyse visuelle conventionnelle. Ce travail a permis l'écriture d'un article actuellement soumis au journal *Annals of Nuclear Medicine*.

La seconde étude de notre exposé étudie le vieillissement cérébral vasculaire par le biais des relations entre les paramètres de pression artérielle, le remodelage cardiaque d'une part et le remodelage cérébral d'autre part, ce dernier étant exprimé par l'intermédiaire du métabolisme glycolytique en TEP au ^{18}F-FDG cérébrale. Cette étude a fait l'objet d'un article publié dans le *Journal of Hypertension*.

La troisième étude de notre exposé s'intéresse au vieillissement global du cerveau, lié de façon physiopathologique à l'âge. Une analyse quantitative avec un *template* adaptatif a été réalisée afin de mieux caractériser ces modifications physiopathologiques. Un article a été publié dans le journal *Annals of Nuclear Medicine*.

Notre quatrième et dernière étude évalue le vieillissement vasculaire et cérébral en cartographiant l'impact des lésions de substances blanches sur le métabolisme en ^{18}F-FDG de la matière grise. Cette étude a fait l'objet d'un article actuellement en révision dans le journal *Cerebrovascular Diseases*.

CONTEXTE SCIENTIFIQUE ET PRESENTATION DES ETUDES

1. Le vieillissement cérébral normal et accéléré

1.1. Les modifications anatomiques et cognitives

Les connaissances sur le vieillissement du cerveau sont dérivées principalement d'études transversales en particulier pour ce qui concerne l'**atrophie cérébrale** (6,7). Ces données transversales suggèrent d'un point de vue macroscopique que chez les adultes sains, la réduction de volume liée à l'âge est plus marquée sur la matière grise, et que cette atrophie est beaucoup plus faible au niveau des cortex sensoriels (8).

Sur la base de ces études transversales (8–11), la réduction de volume la plus marquée se situe en regard du cortex préfrontal latéral, avec une diminution moindre des cortex d'association et une tendance à la préservation du cortex visuel primaire et du lobule pariétal inférieur. Plusieurs études transversales ont également mis en évidence une tendance à la diminution du volume de substance blanche liée à l'âge (9–13). Par ailleurs, de par la connectivité existante entre le cortex préfrontal et le striatum, certains auteurs ont suggéré une diminution de volume du striatum liée aux diverses associations entre ces régions (14,15). Des réductions volumétriques du cortex cérébral et des structures cérébrales sous-corticales, sont parfois observables chez des sujets âgés sains à partir d'une période d'un an (16). La diminution annuelle de volume du cortex entorhinal visualisée au cours d'études transverses est d'environ 0,3 % à 2,4 % (17–19). Les études du taux d'atrophie dans les autres parties du cerveau sont plus rares. Une atrophie significative a été trouvée dans 25 régions cérébrales testées, mais sur des périodes assez longues, allant jusqu'à dix ans dans certains cas (20).

On sait que le vieillissement cérébral des patients sains est associé à une baisse dans les **processus cognitifs**. Des études sur les modifications fonctionnelles ont montré que les processus frontaux «exécutifs» semblent être les plus touchés (21) avec d'importants changements anatomiques observés dans le cortex préfrontal, plus importants que dans d'autres régions corticales (22–24). En outre, l'augmentation des anomalies de la substance blanche, aussi appelées **leucoaraïose**, peut entraîner une sous-activation fonctionnelle, principalement dans le territoire du cortex préfrontal (6,16,25–27). Ces anomalies structurelles sont corrélées à une moindre performance dans le domaine exécutif (28–32).

Les modifications liées à l'âge du volume cérébral suivent un modèle non linéaire. En effet, ces modifications suggèrent une courbe en U inversé au cours de la vie, avec une augmentation de volume dans l'âge adulte, un plateau à l'âge mûr et une baisse brutale lors de la vieillesse (9–12,33) : le point d'inflexion serait situé vers l'âge de 55 ans. Dans cette relation, les régions riches en substance blanche, telles que celles qui sont en retard pour arriver à maturité et qui contiennent des fibres myélinisées plus minces, pourraient être les plus vulnérables aux effets de l'âge (8,9,27).

Par ailleurs, des études sur le vieillissement cérébral d'individus atteints de démence ou d'autres troubles neurologiques, ont montré une diminution de l'efficience et des changements structurels et fonctionnels au niveau de ce même cortex préfrontal (34–36). Cette diminution pourrait refléter le « **vieillissement normal accéléré**», un processus qui ressemble à un vieillissement normal mais se produisant plus tôt et plus vite, en raison de facteurs pathologiques (37).

1.2. Le vieillissement cérébral accéléré et ses facteurs de risque

L'un des principaux facteurs étudiés dans le vieillissement accéléré est **l'hypertension** (26). Ses effets semblent cependant limités à des régions spécifiques. Les effets de l'hypertension sont principalement observés dans les régions sensibles à l'âge, en particulier le cortex préfrontal. Toute pathologie vasculaire peut affecter le fonctionnement normal du cerveau puisqu'il existe une relation étroite entre circulation cérébrale et fonctionnement cérébral. Un cas extrême de cette influence de la circulation est celui des patients victimes d'**AVC** (Accident Vasculaire Cérébral) qui ont des performances moindres sur les tests cognitifs par rapport aux contrôles sains. Selon les critères utilisés, la déficience cognitive peut affecter jusqu'à 70 % des patients après AVC dans plusieurs domaines tels le raisonnement abstrait, l'attention et des fonctions spécifiques de la mémoire, même si on peut observer une récupération partielle de ces éléments au cours du temps (38). Les déficits neurocomportementaux focaux sont aussi fréquents après un AVC et les fonctions cérébrales plus générales, qui dépendent de l'intégrité de l'ensemble du cerveau, peuvent également être affectées. Par ailleurs, les patients victimes d'AVC ont souvent une pathologie coronarienne concomitante.

Même en l'absence d'accident vasculaire cérébral, la maladie coronarienne prédispose à une déficience cognitive qui, en plus de **l'athérosclérose** systémique, peut être à l'origine d'emboles cérébraux cardiogéniques. L'athérosclérose systémique est multifactorielle et peut entraîner, notamment en cas de dysfonction endothéliale, une **rigidité artérielle**. Le concept de rigidité artérielle est important à prendre en compte notamment par la mesure de la vitesse d'onde de pouls. En effet, la répercussion sur le remodelage cérébral apparaît indéniable, d'autant plus que le vieillissement cérébral est fonction directe du vieillissement artériel. Une étude ancillaire, dérivée de l'étude longitudinale « *Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia* », mettait en évidence une relation directe entre pathologie coronarienne et diminution de volume cérébral et de substance grise (39). Cette relation était directement liée à la pression artérielle puisque les patients coronariens d'âge adulte moyen (40-60 ans) avec une pression artérielle élevée ou les patients coronariens d'âge adulte avancé (> 60 ans) avec une pression artérielle diminuée étaient plus à risque d'atrophie de substance grise. En effet, une hypertension soutenue chez un adulte d'âge moyen est responsable d'un vieillissement cérébral accéléré d'origine vasculaire, entraînant des remodelages cérébraux précoces et affectant aussi des régions cérébrales impliquées dans la régulation de la pression artérielle (cortex insulaire). C'est probablement du fait de ce remodelage que la pression artérielle pourrait ensuite diminuer à un âge plus avancé (40). De même, les patients atteints de pathologie artérielle périphérique, qui affectent les membres inférieurs ont généralement des lésions d'athérosclérose dans les artères principales qui alimentent le muscle cardiaque et le cerveau. Les déficits de la vitesse psychomotrice, de la résolution de problèmes et du raisonnement abstrait sont fréquents chez les patients semblant pourtant neurologiquement intacts mais qui ont une artérite sévère (41).

Certains facteurs du vieillissement cérébral accéléré pourraient être **d'origine génétique**, comme l'apolipoprotéine E 4/4 génotype (ApoE ε4), qui a un effet délétère sur le fonctionnement cérébral global (42). Cependant, un seul variant génétique ne peut expliquer l'atteinte de plusieurs régions puisque le développement et la morphogenèse des régions distinctes du néocortex sont des processus autonomes qui sont contrôlés par plusieurs gènes indépendants (43). Il est probable qu'il y ait des influences génétiques sur le fonctionnement cérébral tout au long de la vie et plus spécifiquement sur le déclin cognitif associé à l'âge (44,45). Des études de gènes candidats ont recherché des associations entre des variations de gènes spécifiques et le déclin cognitif lié à l'âge. Il y a eu un certain nombre d'associations publiées entre gènes candidats et vieillissement cognitif, mais le gène codant pour

l'apolipoprotéine E (APOE), un facteur de risque pour la maladie d'Alzheimer, est l'un des rares à avoir été confirmé dans plusieurs études (46,47). Chez des personnes âgées présentant un vieillissement cognitif normal, les porteurs de l'allèle E4 du gène APOE obtiennent de moins bons résultats sur la capacité cognitive générale et spécifique dans le domaine de la vitesse de perception, de la mémoire épisodique et du fonctionnement exécutif.

Il y a plusieurs raisons pour lesquelles des études de gènes candidats n'ont identifié que si peu d'associations avec le déclin cognitif lié à l'âge.

Tout d'abord, les variants génétiques identifiés à ce jour comptent seulement pour un faible pourcentage (1-2 %) de la variance observée dans le vieillissement cognitif. De plus, comme la plupart des études ne contiennent que des centaines de participants, elles sont souvent de trop faible puissance pour détecter ces faibles influences. D'autre part, de nombreuses études ont été réalisées sur des populations différentes et il est possible que ces gènes soient différents selon les populations. Enfin, toutes les études ont utilisé des participants appartenant, à chaque fois, à une seule catégorie d'âge. Il se peut que différents gènes influencent la cognition à des âges différents, même au sein de ce qui est considéré comme correspondant au vieillissement. Enfin, la principale limite des études de gènes candidats est qu'elles reposent sur notre compréhension limitée de la biologie du vieillissement cognitif et des fonctions des gènes candidats. Les études d'association pangénomique qui sont en cours, peuvent donner des informations différentes, puisqu'elles permettent d'étudier jusqu'à un million de variants génétiques (48).

Il existe aussi des observations solides liant **marqueurs de l'inflammation** à l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires, mais le lien avec la cognition est moins bien défini. Certains travaux se sont intéressés à la protéine C réactive (CRP), aux facteurs de nécrose tumorale (cytokine α), et à l'interleukine-6 (49,50). L'importance des liens entre ces marqueurs et la cognition est très faible, expliquant environ 1 % de la variance des résultats de tests cognitifs.

Le rôle de **l'alimentation** et d'autres facteurs témoignant du **mode de vie** attire de plus en plus l'intérêt des scientifiques. Des résultats récents suggèrent que l'amélioration de l'alimentation des personnes âgées pourrait aider à retarder l'apparition et à ralentir le déclin cognitif lié à l'âge. La notion de syndrome métabolique, relativement récente, associe un ensemble de facteurs de risque directement liés à l'alimentation et doit être recherchée de manière systématique. La recherche actuelle s'est surtout intéressée au rôle d'éléments

diététiques spécifiques et aux habitudes alimentaires. Par exemple, certains résultats suggèrent l'importance d'une alimentation riche en vitamines B, en antioxydants et en oméga-3 pour la santé mentale. Les vitamines B sont essentielles pour maintenir le fonctionnement du cerveau et plus spécifiquement de la mémoire. Des données épidémiologiques suggèrent un rôle protecteur sur la fonction cognitive des vitamines B, en particulier des vitamines B12, B6 et de l'acide folique (B9). En outre, les vitamines B aident à réguler les niveaux sanguins d'homocystéine, dont la diminution constitue un facteur de risque dans le vieillissement et le déclin cognitif lié à l'âge (51). Diabète et cholestérol sont d'autres facteurs de risque directement liés au vieillissement cognitif du sujet âgé (52,53). En conjonction avec le régime, d'autres facteurs de mode de vie tels que le tabagisme, la consommation d'alcool ou le sommeil influencent le vieillissement cérébral lié à l'âge (54,55).

Enfin, une moindre diminution de la fonction cognitive avec l'âge est observée chez des individus plus actifs physiquement. Ceci serait expliqué en partie par le fait que l'activité physique diminue les facteurs de risque cardiovasculaires (56). La participation à des activités de nature mentale ou intellectuellement stimulantes permet également de réduire le déclin cognitif (56). Ceci est étroitement lié à l'hypothèse du rôle d'une « réserve cognitive ». Les personnes, qui sont cognitivement très actives, peuvent accumuler une plus grande « capacité de réserve » à travers leur parcours de vie, et retarder par la suite l'apparition du déclin cognitif lié à l'âge (57).

Le risque lié à ce **vieillissement cérébral** « accéléré » est une progression vers un mécanisme **pathologique** type vasculaire ou neurodégénératif. En effet, la survenue de démences vasculaires ou neurodégénératives, comme celle retrouvée chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer peut trouver son explication dans la combinaison des différents facteurs évoqués plus haut. Le vieillissement cérébral pathologique ne sera pas développé au cours de cette thèse, puisque nous nous intéresserons principalement au vieillissement cérébral « accéléré ».

En somme, le vieillissement cérébral global entraîne une atrophie, plus marquée en regard de la substance grise et du cortex préfrontal. Ceci est responsable de l'apparition de troubles cognitifs, principalement dans les fonctions exécutives. Ce vieillissement cérébral dit « normal » peut se trouver « accéléré » par de nombreux facteurs. Les facteurs vasculaires sont les principaux étudiés de par leur conséquence sur ce vieillissement, mais aussi parce qu'ils sont susceptibles d'être traités médicalement. Il est donc indispensable de pouvoir diagnostiquer le plus précocement possible ce vieillissement « accéléré » par une atteinte et/ou dysfonction vasculaire.

2. L'imagerie cérébrale pour le diagnostic du vieillissement cérébral

L'IRM cérébrale apparaît être la technique d'imagerie de choix quant au diagnostic précoce des anomalies macrostructurales liées à l'âge. C'est en particulier un examen assez sensible pour détecter la neurodégénérescence (58–60). L'atrophie cérébrale est recherchée sur les séquences anatomiques en pondération T1, tant au niveau cortical que sous cortical. Les séquences en pondération T2, sont davantage consacrées à l'étude de la substance blanche, parmi lesquelles la séquence FLuid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR), permettant une atténuation du signal des fluides (sang, liquide céphalo-rachidien). Cette dernière séquence est plus propice à la détection des anomalies macro-structurales liées aux facteurs de risque vasculaire comme la leucoaraïose. Un score a même été établi afin de caractériser l'intensité des lésions de substances blanches en séquence FLAIR (61).

Il s'agit du score de Fazekas. Un exemple d'imagerie IRM cérébrale en séquence FLAIR avec lésions de leucoaraïose (lésions de la substance blanche) est disponible en Figure 1. La classification de Fazekas est, quant à elle, disponible dans le Tableau 1.

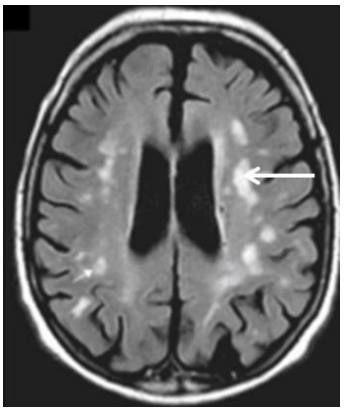

Figure 1 : IRM cérébrale (coupe axiale) en séquence FLAIR montrant des images de leucoaraïose (flèche blanche)

Classification des hypersignaux de la substance blanche en IRM selon Fazekas

	Lésions périventriculaires
0	Pas de lésion
1	Punctiformes ou fines lignes
2	Halo
3	Extensives à la substance blanche
	Lésions de la substance blanche profonde
0	Pas de lésion
1	Punctiformes
2	Confluence débutante
3	Multiples zones confluentes

Tableau 1 : Classification de Fazekas

D'autres outils, plus récents, ont été développés pour le diagnostic des lésions de la substance blanche. Il s'agit de l'imagerie IRM de diffusion. L'imagerie de diffusion, qui permet une mesure des mouvements microscopiques des molécules d'eau, est devenue une séquence importante pour de nombreux protocoles d'exploration, en complément des images anatomiques obtenues grâce aux séquences conventionnelles. Ces explorations permettent une cartographie de diffusion et l'obtention de données fonctionnelles importantes par l'intermédiaire de paramètres tels que la fraction d'anisotropie ou le coefficient apparent de diffusion (62). Un exemple d'imagerie de diffusion est disponible en Figure 2.

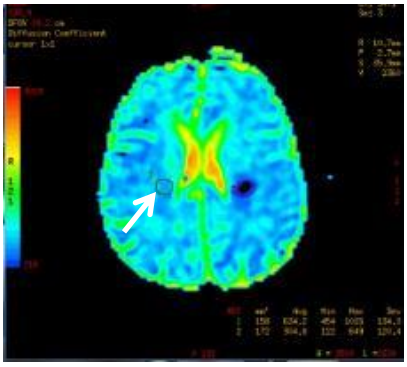

Figure 2 : Imagerie de diffusion avec cartographie cérébrale et calcul du coefficient de diffusion (flèche blanche)

Afin d'augmenter la valeur diagnostique de l'IRM cérébrale dans le vieillissement cérébral, des marqueurs de changements de microstructures ont été développés (58,63,64). En particulier, des développements techniques récents ont permis d'obtenir des cartographies cérébrales *in vivo* de la structure du tissu cérébral avec une haute résolution (65–67). Les protons liés aux macromolécules, tels que ceux trouvés dans la myéline, marqueurs de dégénérescence de la substance blanche, peuvent être étudiés à l'aide de radiofréquences hors résonance entraînant l'atténuation de la résonance magnétique du signal de l'eau par transfert de magnétisation. La teneur en fer dans le cerveau est, quant à elle, un marqueur de neurodégénérescence et du déclin cognitif liés à l'âge, puisque le fer est libéré par les oligodendrocytes endommagés (68,69). Les mesures de transfert de magnétisation sont corrélées histologiquement à la quantité de myéline observée (70), tandis que les mesures quantitatives du taux de relaxation sont corrélées avec la teneur en fer (71–73). La Figure 3 illustre la synthèse de ces données microstructurales en IRM cérébrale.

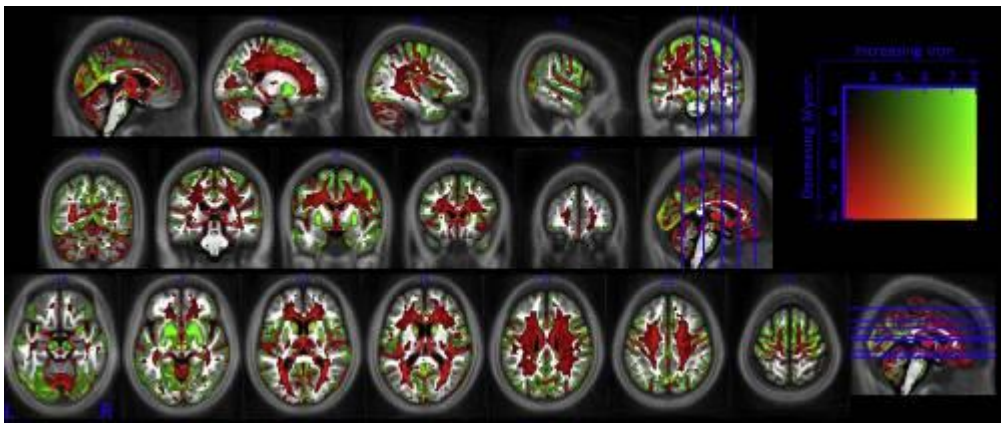

Figure 3 : *D'après Callaghan and al., Neurobiology of Aging, 2014.*

Pattern du vieillissement cérébral lié à l'âge en IRM cérébrale microstructurale. Les déficits en myéline sont estimés à partir du temps de relaxation T1-longitudinal et le transfert de magnétisation (en rouge), tandis que les augmentations de fer sont estimées à partir du temps de relation T2-transverse (en vert). $p < 0,001$ non corrigée uniquement à des fins d'illustration. Les valeurs de score t pour les effets combinés sont données par une échelle de couleurs (carré dans le coin supérieur droit).

De nombreuses possibilités découlent de ces études microstructurales en fonction de l'âge, y compris l'identification des déviations pathologiques de l'évolution attendue du vieillissement.

L'imagerie TEP cérébrale au ^{18}F-Fluoro-désoxy-glucose (FDG) est une technique d'imagerie fonctionnelle qui sera largement étudiée au cours de cette thèse. En effet, les analyses fonctionnelles et métaboliques de l'imagerie TEP précèdent les analyses morphologiques macroscopiques observées en IRM. Par exemple, on sait qu'un hypométabolisme des aires associatives postérieures, respectant les aires corticales primaires, est associé à un risque accru de pathologie neurodégénérative et ce, à un stade pré-symptomatique (74,75). Il a été également décrit qu'un hypométabolisme des régions hippocampiques était un facteur de risque de conversion vers une pathologie neurodégénérative, de façon concordante à ce qui peut être visualisé en IRM (76,77).

De nouveaux radiotraceurs de tomographie par émission de positons sont aujourd'hui disponibles et apparaissent plus précoces et plus spécifiques quant à la détection d'une pathologie neurodégénérative prodromale. Il s'agit des marqueurs de la plaque amyloïde (78) ou des radiotraceurs de la protéine Tau, ces derniers étant plus spécifiques que le FDG pour imager la neurodégénérescence liée à l'âge (79). Ces nouveaux radiotraceurs ne seront pas étudiés au cours de cette thèse, centrée sur la quantification du métabolisme glycolytique en TEP au ^{18}F-FDG et de son utilisation comme examen prédictif des remodelages cérébraux liés à l'âge.

3. Rappels sur la TEP cérébrale au ^{18}F-Fluoro-désoxy-glucose et sur l'analyse quantitative voxel-à-voxel de cet examen

3.1. La TEP cérébrale au ^{18}F-Fluoro-désoxyglucose

La TEP cérébrale au ^{18}F-FDG est une technique d'imagerie répandue et utilisée afin d'étudier le métabolisme glycolytique cérébral. Ses indications sont multiples, notamment dans la prise en charge de pathologies neurodégénératives du sujet âgé (80,81), mais également en épilepsie (82), neuro-oncologie (83) ou dans la détection de syndromes parkinsoniens atypiques (84,85). Dans le cerveau, la consommation de glucose en situation physiologique ou dans un cadre physiopathologique est un bon reflet de l'activité neuronale.

En effet, 95 % de l'énergie en adénosine triphosphate nécessaire au fonctionnement cérébral provient du métabolisme glycolytique.

L'imagerie cérébrale avec le ^{18}F-FDG renseigne sur la répartition de la captation du glucose puisque, une fois entré dans la cellule, le FDG est piégé dans les cellules par l'intermédiaire d'une phosphorylation par l'enzyme hexokinase (86). Un exemple d'installation d'un patient pour un examen de TEP au ^{18}F-FDG cérébrale est donné pour illustration en Figure 4. La TEP repose sur le principe général de la scintigraphie qui consiste à injecter un traceur dont on connaît le comportement et les propriétés biologiques pour obtenir une image du fonctionnement du cerveau. Ce traceur est marqué par un atome radioactif. Le ^{18}F est l'émetteur de positons le plus connu en routine et sa période radioactive est de 110 minutes. Celui-ci émet des positons dont l'annihilation produit deux photons. C'est la détection en coïncidence de ces photons qui permet la localisation du lieu de leur émission et donc la concentration du traceur en chaque point du cerveau. Le parcours du positon au sein de la matière représente la résolution spatiale maximale de notre système de détection, puisqu'il n'est pas modifiable. Après reconstruction volumique des acquisitions et traitement des images, un exemple d'images TEP au ^{18}F-FDG chez un sujet ne présentant pas d'anomalies du métabolisme cérébral est disponible en Figure 5.

Figure 4 : Installation d'un patient pour une TEP au ^{18}F-FDG cérébrale

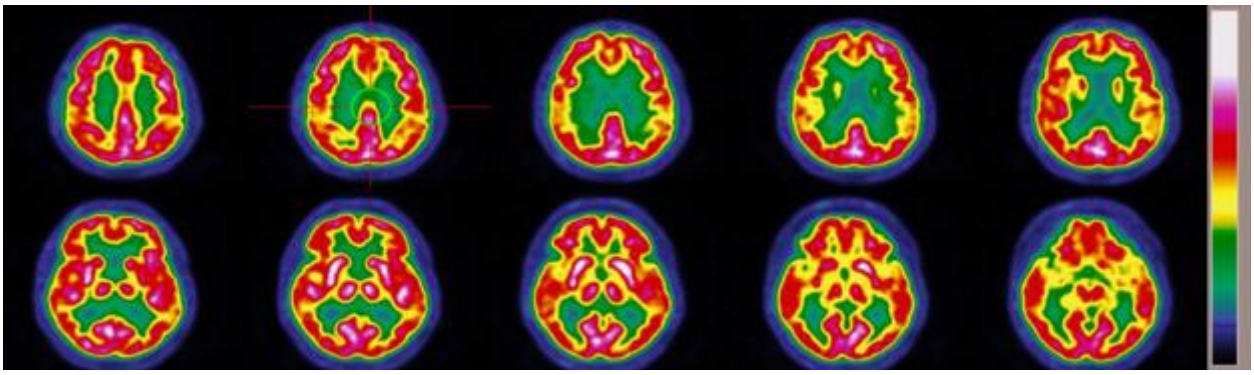

Figure 5 : Images de TEP au ^{18}F-FDG cérébrale chez un sujet ne présentant pas d'anomalies du métabolisme cérébral en ^{18}F-FDG (coupes axiales)

3.2. L'analyse quantitative voxel-à-voxel du métabolisme cérébral

La quantification du métabolisme cérébral en TEP au ^{18}F-FDG est aujourd'hui un outil indispensable afin de mieux appréhender les diverses pathologies explorées. Elle représente un complément d'analyse très utile à l'interprétation des images purement visuelle (87–89). En effet, une telle analyse quantitative est indispensable pour détecter et localiser des variations minimes liées à l'âge et aux pathologies associées.

Ces analyses peuvent être réalisées à l'aide de logiciels de quantification voxel-à-voxel qui permettent de mieux caractériser les variations physiopathologiques complexes du métabolisme glucidique au sein des différentes structures cérébrales (90).

Le logiciel aujourd'hui le plus validé et répandu est Statistical Parametric Mapping (SPM, Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, London, U.K) (90,91). Le fonctionnement de ce logiciel s'effectue en 2 étapes distinctes : une première étape de normalisation spatiale puis une seconde étape d'analyses statistiques.

L'étape de normalisation spatiale a pour but de « déformer » les images de chaque cerveau disponible afin de le replacer dans un repère anatomique standard, un modèle de cerveau appelé « *template* ». Le principe de cette déformation spatiale consiste en des transformations simples affines (translation, rotation, cisaillement et homothétie) suivies de transformations non affines, obtenues par des fonctions cosinus discrètes. Le *template* fourni dans la version classique de SPM est un *template* historique, proposé par le Montreal Neurological Institute (McGill University, Montreal, Quebec, Canada), et résultant d'une moyenne d'images de TEP obtenues chez un nombre restreint de patients, par des caméras

d'ancienne génération et à l'aide du radiotraceur ^{15}O-H_2O, aujourd'hui très peu utilisé en routine clinique (période radioactive trop courte de ^{15}O, de l'ordre de 2 minutes). Il est évident que le processus de normalisation spatiale est très dépendant du repère anatomique utilisé, les résultats étant d'autant plus fiables que ce dernier est proche des acquisitions réalisées en routine pour la TEP au ^{18}F-FDG cérébrale (92). Néanmoins, l'utilisation encore répandue du *template* standard de SPM à l'heure actuelle confirme que ce dernier reste adapté à une analyse quantitative conventionnelle.

La seconde partie de cette analyse quantitative consiste en une analyse statistique voxel-à-voxel, qui permet en théorie de comparer les valeurs de chaque voxel cérébral entre des individus ou des groupes d'individus. De nombreux tests statistiques comparatifs sont disponibles pour les utilisateurs. Il s'agit par exemple d'analyses de covariance, de comparaisons de groupes (t-test) ou de modèles de régression linéaire. Le principe de l'analyse quantitative avec SPM est illustré en Figure 6.

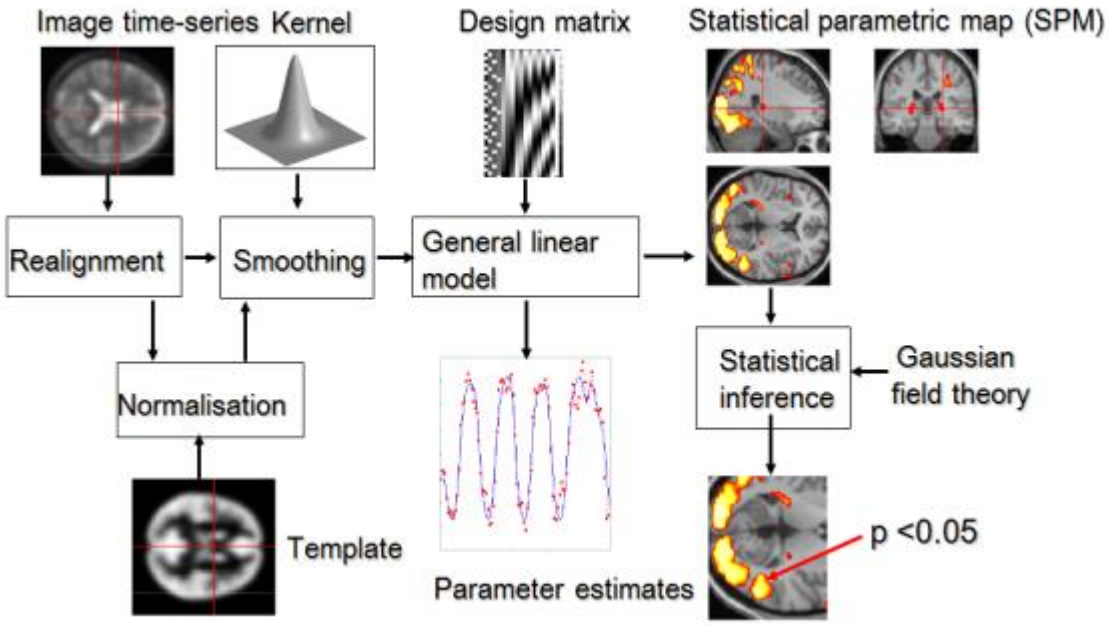

Figure 6 : représentation schématique de la normalisation spatiale par SPM

4. Présentation des différentes études

Notre travail de thèse a été chronologiquement réparti en **quatre études**, avec l'objectif final d'aboutir à une quantification précise par TEP au ^{18}F-FDG du vieillissement cérébral et aussi, de caractériser sa composante accélérée d'origine vasculaire.

La première étude est une étude théorique sur l'optimisation de l'analyse quantitative voxel-à-voxel en TEP au ^{18}F-FDG cérébrale. En effet, comme décrit précédemment, l'une des étapes essentielle à l'analyse quantitative voxel-à-voxel est la première étape de normalisation spatiale. Deux paramètres sont modulables dans cette étape : le *template* ou repère anatomique utilisé et le processus de normalisation. L'équipe de Nancyclotep du CHRU de Nancy a déjà travaillé sur un algorithme de normalisation spatiale original, le *Block-Matching* (BM) (93).

L'algorithme de normalisation spatiale SPM conventionnel utilise, comme décrit plus haut, un *template* créé avec le radiotraceur ^{15}O-H_2O, non adapté aux images de TEP au ^{18}F-FDG cérébrale obtenues en routine aujourd'hui.

De plus, le processus de normalisation est global, puisqu'il cherche à « déformer » l'image du cerveau entier en travaillant sur l'ensemble du volume.

Ceci amène, après normalisation spatiale par SPM, à un certain degré de distorsion des images et à des phénomènes de « faux positifs » détectés principalement en cas d'anomalies étendues (90,91). L'une des solutions à ces problèmes est alors l'utilisation, après normalisation spatiale, d'un post-filtre, la plupart du temps gaussien, permettant après lissage des images de réduire le nombre de faux positifs détectés. Cependant, avec l'utilisation de ce filtre, la sensibilité de détection des anomalies s'en trouve diminuée, notamment dans les régions cérébrales plus internes, comme par exemple les régions temporales internes (87,94).

L'algorithme de normalisation spatiale BM, développé par INRIA Sophia Antipolis de Nice (95,96), est original car il concerne directement les deux aspects de la normalisation spatiale. Tout d'abord, il procède à la création d'un *template* dit adaptatif puisque ce dernier dérive, de façon itérative, de l'ensemble des images normalisées des patients de l'étude. Pour la première itération, cette image de référence est définie comme étant celle d'un des patients analysés.

Par ailleurs, le processus de normalisation est lui aussi original. Les transformations non linéaires de SPM n'ont pas lieu sur toute l'image en entier mais selon des blocs de voxels disposés dans toute l'image. Le principe général consiste à rechercher, pour chaque bloc de

voxels de l'image à analyser, la région la plus proche dans l'image du *template*. Cette recherche se fait avec des conditions d'appariement bien spécifiées et de manière itérative en diminuant d'une itération à l'autre la taille des blocs de voxels. Une étude sur objets tests dans notre équipe a déjà mis en évidence une moins grande distorsion des images et un taux moins important de faux positifs en comparant directement la normalisation par BM à celle par SPM (93). Un exemple de normalisation spatiale selon un *template* standard et adaptatif est représenté en Figure 7. Une représentation des différents processus de normalisation BM est disponible en Figure 8.

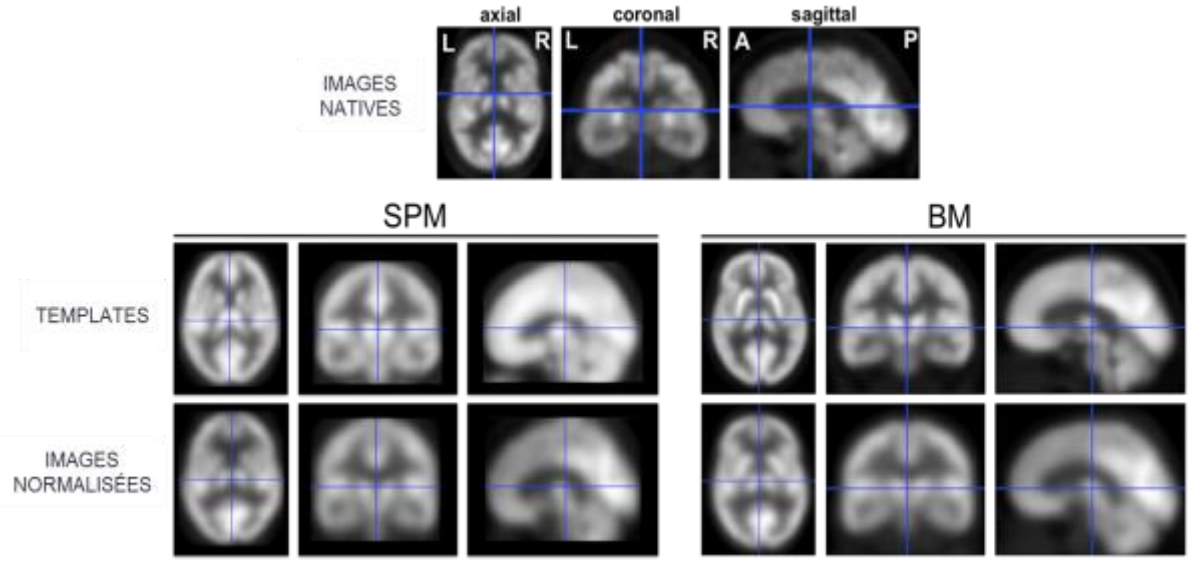

Figure 7 : Normalisation spatiale selon un *template* standard avec SPM (à gauche) et adaptatif avec BM (à droite).

On peut remarquer que, comparativement à ce qui est obtenu uniquement avec SPM, le template BM et les images normalisées avec le template BM sont de meilleure qualité, avec une meilleure résolution spatiale, et elles sont plus proches des images natives.

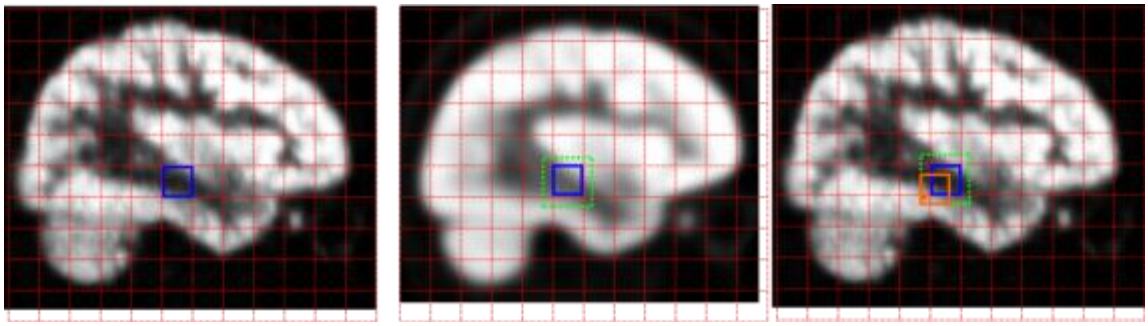

Figure 8 : Processus de l'algorithme de normalisation spatiale BM.
i (à gauche) : sélection d'un bloc de voxels de *l'image à normaliser* (bleu)
ii (au centre) : recherche, par critères de similarité, d'une région du *template* correspondante dans un voisinage proche (vert)
iii (à droite) : application de transformations au bloc de voxels étudié sur *l'image à normaliser* (orange)

Les seconde, troisième et quatrième études de notre exposé sont davantage consacrées à l'étude du vieillissement cérébral et de sa composante vasculaire par l'intermédiaire, entre autres, des techniques d'analyse quantitative utilisées et analysées lors de notre première étude.

La seconde étude comprend l'analyse des relations entre les paramètres de pression artérielle, le remodelage cardiaque d'une part et le remodelage cérébral d'autre part, ce dernier étant exprimé par l'intermédiaire du métabolisme glycolytique en TEP au ^{18}F-FDG cérébrale. Le vieillissement cérébral accéléré peut-être aussi lié à une élévation des paramètres de pression artérielle, conduisant à des effets délétères aux niveaux des organes cibles en particulier le cerveau, mais aussi le cœur (97). L'hypertension apparaît aussi comme étant un facteur de risque substantiel pour les pathologies neurodégénératives et le déclin cognitif associé (98). Il a été d'ailleurs déjà montré une réduction du métabolisme cérébral en TEP au ^{18}F-FDG chez des patients présentant une hypertension (99,100). Il apparaît alors intéressant de corréler des paramètres de pression artérielle et de remodelage cardiaque au vieillissement cérébral. Il s'agit notamment des paramètres de pression centrale, cette dernière pouvant avoir un impact direct sur les structures cérébrales (101).

La troisième étude de notre exposé s'intéresse au vieillissement global du cerveau, tel qu'il peut être « normalement » associé à l'âge. En effet, il est communément admis que les fonctionnements et métabolismes cérébraux varient en fonction de l'âge des patients, comme rappelé dans un précédent chapitre, avec des diminutions progressives tout au long de la vie (102–104). Par ailleurs, on sait que l'âge est un paramètre essentiel à prendre en compte dans toute analyse quantitative du métabolisme cérébral en TEP au ^{18}F-FDG (90,105). Comme cela a déjà été présenté précédemment, la première étape de l'analyse quantitative cérébrale, la normalisation spatiale, peut être optimisée par rapport au logiciel standard SPM actuellement utilisé. Un des objectifs de cette troisième étude est d'appliquer cette optimisation de l'analyse quantitative du métabolisme glycolytique, en particulier l'utilisation d'un *template* adaptatif, à l'analyse des variations métaboliques globales liées au vieillissement cérébral.

La quatrième et dernière étude de nos travaux est quant à elle, axée sur la caractérisation du vieillissement cérébral accéléré, qui est possiblement d'origine vasculaire, en utilisant également des données optimisées d'analyse quantitative cérébrale acquises lors de notre première étude. Cette étude concerne la répercussion, sur le métabolisme glycolytique de la substance grise, des lésions de la substance blanche profonde appelées communément leucoaraïose. La leucoaraïose correspond à une pathologie micro-vasculaire (106,107), qui est souvent rencontrée de manière fortuite en imagerie scanner ou par IRM chez les personnes âgées (5) et en particulier chez les hypertendus. Sa prévalence est de 11 à 21 % à l'âge de 64 ans contre près de 94 % à 82 ans (108,109). La relation entre leucoaraïose, lésions à distance de la substance grise et déclin cognitif reste encore aujourd'hui assez débattue (29,110).

PREMIERE ÉTUDE

Optimisation de l'analyse quantitative cérébrale : le *Block-Matching* (BM)

Présentation et résumé

Dans cette première étude, nous avons cherché à optimiser l'analyse quantitative cérébrale de la TEP au ^{18}F-FDG dans une population de sujets épileptiques, qui présentent l'avantage d'être une population caricaturale de patients dont les lésions cérébrales étaeint au préalable bien connues. Les images cérébrales provenant de la TEP au ^{18}F-FDG sont de plus en plus utilisées pour délimiter les aires cérébrales impliquées dans l'épilepsie réfractaire lors du bilan préopératoire (111–114). L'analyse quantitative fournit alors un complément très utile à l'interprétation visuelle (87–89,113).

L'un des logiciels les plus reconnus pour cette analyse quantitative est SPM, largement utilisé pour les processus de normalisation et d'analyse statistique. La première étape de ce processus est de normaliser toutes les images de TEP au ^{18}F-FDG afin de les aligner selon un modèle anatomique standard (appelé *template*). Toutefois, cette normalisation SPM nécessite un post-traitement de l'image avec un filtre gaussien de façon à minimiser le nombre de faux positifs (90,91). Par ailleurs, en TEP au ^{18}F-FDG, l'utilisation de la normalisation SPM est également associée à un certain degré de distorsion de l'image, en particulier dans le cas de zones anormales étendues (8,9). SPM est également associé à une sensibilité limitée pour détecter des lésions dans la partie mésiale des lobes temporaux (5,10), l'aire la plus courante de l'épilepsie humaine (11).

Block-Matching (BM) est une méthode de normalisation de mise au point plus récente où des transformations non linéaires sont limitées à de petits blocs de voxels répartis sur les images (12,13). Ce principe permet de réduire les artéfacts et, par conséquent, de remédier à la nécessité d'un filtrage supplémentaire des images (14). Dans une étude préalable où des aires artificielles d'hypométabolisme étaient simulées (14), les résultats obtenus avec la normalisation BM étaient comparables à ceux fournis par la méthode SPM conventionnelle, avec une moindre distorsion d'image. Cependant, on ignorait avant cette étude si la sensibilité de détection et de localisation des foyers épileptiques était suffisamment élevée en utilisant BM plutôt que la normalisation SPM conventionnelle.

Cette étude visait donc à comparer les méthodes de normalisation BM et SPM dans une population particulière de patients ayant bénéficié d'une TEP au ^{18}F-FDG dans le cadre d'un bilan préopératoire d'une épilepsie temporale et chez lesquels on pouvait déterminer précisément la zone exacte des lésions cérébrales. Cette étude a été soumise au journal *Annals of Nuclear Medicine*.

En pratique, nous avons utilisé les images de TEP au ^{18}F-FDG cérébrale de 31 patients atteints d'une épilepsie du lobe temporal bien caractérisée et parmi lesquels 22 avaient une épilepsie temporo-mésiale. Les images ont été analysées rétrospectivement en utilisant à la fois les méthodes de normalisation SPM conventionnelle et BM et en les comparant à des images de TEP au ^{18}F-FDG cérébrale de sujets contrôles, avec ajustement selon l'âge. Nous avons utilisé des valeurs de p statistiques différentes, corrigées du volume du cluster (0,01, 0,005 et 0,001).

Les résultats obtenus montrent que l'utilisation de BM fournit des valeurs équivalentes à celles de SPM en ce qui concerne les volumes globaux d'hypométabolisme temporal et extra-temporal, ainsi que pour la sensibilité de détection du lobe temporal impliqué, atteignant 87 % et 94 % pour SPM et BM respectivement à une valeur de p statistique de 0,01. Toutefois, la capacité à localiser plus précisément les lésions cérébrales de la partie mésiale du lobe temporal semblait plus élevée avec BM qu'avec SPM, avec des valeurs de sensibilité de détection respectives atteignant 78 % pour BM et 45 % pour SPM ($p<0,05$).

En conclusion, cette étude met en évidence que la normalisation spatiale par BM donne des résultats au moins comparables à ceux de SPM dans la détection des lobes temporaux liés à l'épilepsie. D'autres études dans des populations différentes sont nécessaires pour déterminer si la normalisation BM est une réelle alternative à la normalisation proposée par SPM dans cette indication.

Temporal epilepsy lesions may be detected by the voxel-based quantitative analysis of brain FDG-PET images using an original block-matching normalization software

Antoine VERGER, MD [1,2,3]; Yalcin YAGDIGUL, MD [1]; Axel VAN DER GUCHT, MD [1]; Sylvain POUSSIER, PhD [1]; Eric GUEDJ, MD, PhD [4,5]; Louis MAILLARD, MD, PhD [3,6]; Grégoire MALANDAIN, PhD [7]; Gabriela HOSSU, PhD [8,9]; Renaud FAY, PharmD [10], Gilles KARCHER, MD, PhD [1,3]; Pierre-Yves MARIE, MD, PhD [1,3,10].

[1] CHU-Nancy, Department of Nuclear Medicine & Nancyclotep Imaging platform, Nancy, F-54000 France;
[2] INSERM, IADI U947, NANCY, F-5400, France;
[3] Lorraine-University, Nancy, F-54000 France;
[4] AP-HM, Hospital "La Timone", Department of Nuclear Medicine, Marseille, F-13000 France;
[5] CNRS UMR7289, Institut de Neurosciences de la Timone, INT, Marseille, F-13000 France ;
[6] CHU-Nancy, Department of Neurology, Nancy, F-54000 France;
[7] INRIA Sophia Antipolis-Méditerranée, Sophia Antipolis, F-06902, France;
[8] CIC-IT, CHU Nancy, F-5400, Nancy
[9] INSERM, CIC-IT 1433, NANCY, F-5400, France;
[10] INSERM, U1116, Nancy, F-54000 France.

Corresponding author: Dr. Antoine VERGER, Service de Médecine Nucléaire, Hôpital de Brabois, 54500 Vandoeuvre les Nancy, France.
Tel: +33 3 83 15 39 11. Fax: +33 3 83 15 38 39
E-mail: a.verger@chu-nancy.fr
Short running title: quantitative analysis with block-matching

ABSTRACT

Statistical Parametric Mapping (SPM) provides useful voxel-by-voxel analyses of brain images from ^{18}F-fluorodesoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) after an initial step of spatial normalization through an anatomical template model. In the setting of the preoperative workup of patients with temporal epilepsy, this study aimed at assessing a Block-Matching (BM) normalization method, where most transformations are computed through small blocks, a principle that minimizes artefacts and overcomes additional image-filtering.

Methods. – Brain FDG-PET images from 31 patients with well-characterized temporal lobe epilepsy and among whom 22 had common mesial temporal lobe epilepsy were retrospectively analyzed using both BM and conventional SPM normalization methods and with PET images from age-adjusted controls. Different threshold p-values corrected for cluster volume were considered (0.01, 0.005 and 0.001).

Results. – The use of BM provided equivalent values to those of SPM with regard to the overall volumes of temporal and extra-temporal hypometabolism, as well as similar sensitivity for detecting the involved temporal lobe, reaching 87% and 94% for SPM and BM respectively at a threshold p-value of 0.01. However, the ability to more accurately localize brain lesions within the mesial portion of the temporal lobe was a little higher with BM than with SPM with respective sensitivities reaching 78% for BM and 45% for SPM ($p<0.05$).

Conclusions. BM normalization compares well with conventional SPM for the voxel-based quantitative analysis of the FDG-PET images from temporal epilepsy patients. Further studies in different population are needed to determine whether BM is truly an accurate alternative to SPM in this setting.

Keywords: FDG-PET, mesial temporal lobe epilepsy, spatial normalization, Statistical Parametric Mapping, Block-Matching algorithm.

Soumis à Annals of Nuclear Medicine

INTRODUCTION

Brain images from ^{18}F-fluorodesoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) are increasingly used to delineate the site of implicated brain areas in the pre-operative workup of refractory epilepsy (1–4). Quantitative analysis provides a useful complement to visual interpretation in this setting (3,5–7).
One of the most recognized software for such quantitative analysis is Statistical Parametric Mapping (SPM), widely used for normalization and statistical analysis processes. The first step of this process is to normalize all sets of FDG-PET in order to align all of the images to a standard anatomic model (the template). However, this SPM normalization requires image pre-treatment with a Gaussian filter in order to minimize the number of false positive clusters (8,9). The use of SPM normalization is also known to be associated with a certain degree of image distortion, especially in cases of extended abnormal areas (8,9). SPM is also associated with a limited sensitivity for detecting injury within the mesial portion of temporal lobes (5,10), the most common area for human epilepsy (11).
Block-matching (BM) is a recent normalization method where nonlinear transformations are restricted to small blocks spread over the images (12,13). This principle has the potential to minimize artefacts and therefore, to overcome the need for additional image-filtering (14). An individual example, illustrating the need for image pre-filtering with SPM but not with BM normalization, is given in Figure 1. In a previous phantom study in which artificial areas of hypometabolism had been simulated (14), the results obtained with BM normalization were found to compare well with those provided by the conventional SPM method, with lower image distortion. However, it is unknown whether the sensitivity in detecting and localizing epileptic foci remains high enough when using BM rather than conventional SPM normalization.

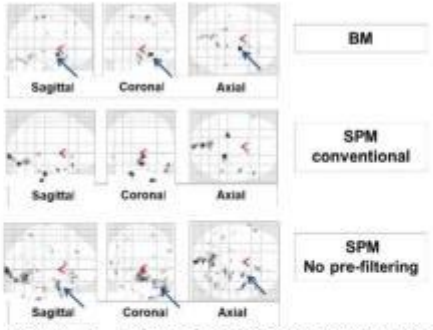

Figure 1. *Examples of 2D-projection glass brain images in axial, sagittal and coronal orientations obtained after: 1) conventional BM normalization and thus, without image pre-filtering (upper panel), 2) conventional SPM normalization and thus, with image pre-filtering (median panel) and 3) unconventional SPM normalization, without image pre-filtering (lower panel). A 10 mm spherical hypometabolic area was artificially inserted within the right mesial temporal lobe (blue arrows, see reference 14 for further technical details). Note that with SPM normalization, images are difficult to analyze in the absence of pre-filtering (many false positive clusters) but in addition, the small hypometabolic area is no longer detected after pre-filtering. By contrast, the hypometabolic area is easily detected after BM normalization.*

The present study aimed to compare BM and SPM normalization methods in particular population of patients who underwent FDG-PET in a preoperative workup of temporal-lobe epilepsy and in whom the exact site of the brain lesions could be subsequently ascertained.

MATERIALS AND METHODS

Study populations

All patients from our institution are informed that their medical data can be rendered anonymous and used for scientific purposes. No opinion of our French ethic committee was required in this study, because of its retrospective nature and because only routine investigations were performed. The study subjects were comprised of retrospectively selected patients, who had undergone

brain FDG-PET between January 2006 and August 2010 for the pre-operative workup of drug-refractory epilepsy, according to the current definition (15), and in whom the temporal locations of the brain lesions could be ascertained. For this purpose, all had a complete workup involving MRI (Magnetic Resonance Imagery), EEG (Electro-Encephalogram) and SEEG (Stereotaxic Electro-Encephalogram), and all had a subsequent successful anterior temporal lobectomy and were free of any seizures up to two years after surgery (class I from the Engel classification).
The FDG-PET images from each epilepsy patient were compared to those from control subjects, extracted from a local database of normal brain FDG-PET images, and matched for age (± 10 years) and sex. The overall normal database involved 92 subjects who were referred for a systematic FDG-PET/ X-ray Computed Tomography (CT) control examination of a lymphoma considered in total remission and with an interval time > 2 months from the last chemotherapy or radiotherapy treatment. In addition, all of these control subjects had normal neuropsychological tests (MMSE: Mini Mental State Examination, MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview, FAB: Frontal Assessment Battery). After signing a written informed consent form, these patients underwent the abovementioned neuropsychological tests, and a recording of brain PET/CT images was planned just before conventional body PET/CT imaging.

Recording of brain PET/CT images

All PET and CT images were recorded on the same Biograph hybrid system involving a 6-detector CT (Siemens, Knoxville, Tennessee, USA). In epilepsy patients, approximately 150 MBq of FDG were injected intravenously after an overnight fast after which patients were placed in a quiet environment with eyes closed as commonly recommended (16). The brain CT was first recorded 30 min after the injection for providing the attenuation-correction map and was immediately followed by the 3D PET recording during a 10-minute period. The control subjects underwent the same protocol except that their injected activity was higher (400 MBq) and initiated later (50 min after injection) and was followed by body PET/CT recordings. FDG-PET images of the brain were similarly reconstructed in patients and controls using an OSEM (Ordered Subset Expected Minimization) method with 4 iterations and 8 subsets, and with a 5 mm Gaussian post-filtering. These images were corrected for attenuation with the CT images.

Spatial normalizations of brain FDG-PET images

SPM normalization was conducted with the SPM8 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, London, U.K) with conventional parameters: image pre-filtering with a 8 mm Gaussian filter, 16 nonlinear iterations, nonlinear frequency cutoff equal to 25, an overall grand mean scaling of voxel values, and the template from the Montreal Neurological Institute (17).
The BM normalization algorithm has already been described in detail elsewhere (13). Briefly, the first step, closely resembling that of SPM normalization, is a simple affine transformation (rotation, translation, shear and scale) for minimizing the differences between the image to be normalized and the template. However, no image pre-filtering is required while the second step is completely different from the discrete cosine transformations of the SPM method. In BM, the non-linear transformations are based on: (i) the division in blocks of the overall 3D image to be normalized and (ii) the identification of the most similar blocks in close neighborhood within the template. As already described (14), this process is carried out iteratively, and the template is constructed with all of the analyzed FDG-PET images and thus, is very well adapted to the image characteristics of the analyzed populations (14).

Voxel-by-voxel image comparisons

Using ANOVA tests from the SPM8 statistical software, voxel-wise comparisons were computed between

brain-PET images of each patient and corresponding images from age-adjusted controls (7 to 18 controls per patient) with differing threshold p-values (0.01, 0.005 and 0.001) and with correction for cluster volume. Results were collected after both BM and conventional SPM normalizations along with various masking interventions in order to analyze only brain volumes corresponding to overall grey matter, temporal lobe or mesial temporal lobe.
The detected volumes were expressed in percentages of the total grey-matter volume of the template. Using this unit and for both SPM and BM templates, the volume of a temporal lobe corresponded to 6.6 % of grey-matter volume while the volume of the mesial region corresponded to 0.9 %.
ANOVA tests were also used after both BM and SPM normalizations for inter-group comparisons between PET images from the group of 22 patients with mesial temporal lobe epilepsy and the group comprised of their corresponding age- and sex-adjusted controls (n=31). For these latter analyses, PET images of patients with left-sided lesions were rotated through the transverse axis prior to normalization, in order that all epilepsy-related temporal lobes ended up on the right side. Statistical analysis was planned with a 0.01 threshold p-value and with correction for multiple comparisons (FWE: Family Wise Error).

Statistical Analysis

Discrete variables are reported as percentages while quantitative variables are reported as mean values ± standard deviation (SD). Pairwise sensitivity comparisons between the 2 normalization methods were performed using McNemar tests at each threshold p-value, as well as with the logit method for a global analysis of the 3 threshold p-values. Pairwise comparisons of the volumes of hypometabolic areas were performed with Wilcoxon rank-sum tests. The two-tailed significance level was set at p=0.05.

RESULTS

Main characteristics of epilepsy patients and controls

As detailed in Table 1, the epilepsy population involved 31 patients who underwent a FDG-PET as a part of a pre-operative workup of drug-refractory temporal epilepsy. Mean age was 37±11 years and 17 (55%) were women. Localization of epileptic lesions was ascertained in all cases by a complete workup involving MRI, EEG and SEEG. MRI investigation was normal in 5 cases (16%) while revealing hippocampal sclerosis in 20 cases (64%), dysplasia in 3 (10%) and other causes in 3 (10%) (Table 1). The epileptic lesions were located in the left temporal lobe in 12 cases (39%) and in the mesial portions of the right or left temporal lobes in 22 (71%). The temporal locations of these epileptic lesions were subsequently alleviated by successful surgical treatment, all patients being free of any seizure after anterior temporal lobectomy (class I from Engel classification).
The age-matched control population involved 31 subjects among whom 17 (55%) were women. The FDG-PET images of each epilepsy patient could be compared to a range of 7 to 18 sets of normal FDG-PET images (12±3, on average) provided by the control subjects within same age range (±10 years)

Table 1. *Main characteristics of the 31 epilepsy patients.*

Age (years)	37 ± 11
Female gender	17 (55%)
Mesial temporal lobe epilepsy	22 (71%)
Left temporal lobe epilepsy	12 (39%)
Magnetic Resonance Imaging	
- *hippocampal sclerosis*	20 (64%)
- *normal*	5 (16%)
- *dysplasia*	3 (10%)
- cavernoma	1 (3%)
- low-grade glioma	1 (3%)
- schizencephaly	1 (3%)

Detection of temporal hypometabolism in individuals

In the overall population, sensitivity for the detection of the involved temporal lobe was not significantly different when using BM or SPM normalizations as shown in Figure 2. According to the threshold p-value, these sensitivities ranged from 61 to 94 % with BM normalization and from 61 to 87 % with conventional SPM normalization.

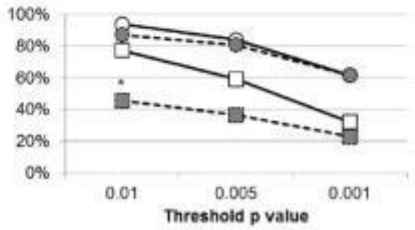

Figure 2. *Comparison, at various threshold p values, of the sensitivities documented with BM (white symbols) and SPM (grey symbols) normalizations for the detection of the epilepsy-related temporal lobes (circles, n=31) or mesial temporal lobes (squares, n=22). BM led to a global enhancement in the detection of mesial-temporal lesions when compared with SPM (p<0.005 with the logit method).*
**: p<0.05 when compared with the corresponding BM value.*

As detailed in Figure 3, the volumes of temporal and extra-temporal hypometabolisms did not differ between BM and conventional SPM normalization. According to the threshold p-value, mean volumes ranged from 0.8 to 6.5% of grey-matter volume for extra-temporal hypometabolism and from 0.1 to 0.6 % for temporal hypometabolism.

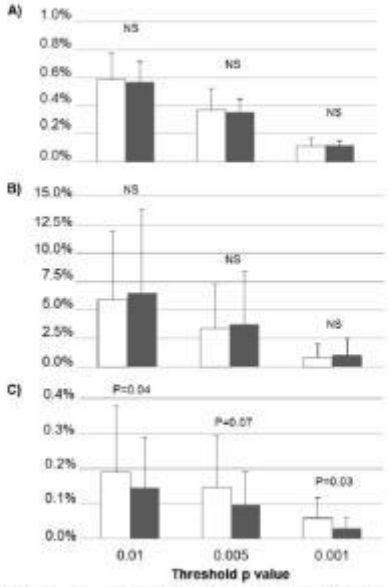

Figure 3. *Comparison between BM (white columns) and conventional SPM (grey columns) normalization of the volumes of the hypometabolism detected within (A, n=31) or outside (B, n=31) the epilepsy-related temporal lobes, and of the hypometabolism located within the epilepsy-related mesial temporal lobe (C, n=22). These volumes are expressed in % of overall grey matter volume and are given for various threshold p values (0.01, 0.005 and 0.001). P values < 0.1 are given for paired comparisons. NS: non-significant.*

Sensitivity for detecting the lesions located within the mesial portion of the temporal lobes seemed a little higher with BM than with conventional SPM. As detailed in Figure 2, however, this enhanced sensitivity was only significant at a threshold p-value of 0.01 (78% vs. 45%, p<0.05). An individual example where epileptic lesions were more easily detected in a mesial temporal lobe with BM- than with SPM-normalization is provided in Figure 4.

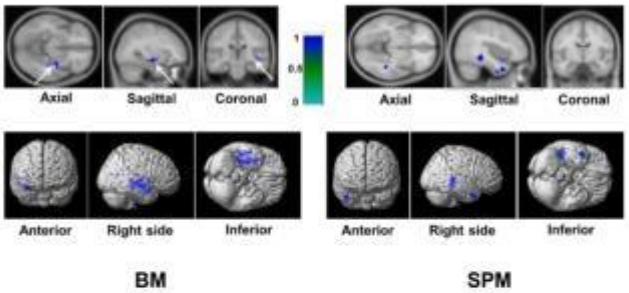

Figure 4. *Example of the detection of right mesial-temporal lobe lesions (white arrows) with BM normalization (left panel), but not with conventional SPM normalization where the temporal hypometabolism is outside the mesial region (right panel) in a patient with right hippocampal sclerosis. Z values are displayed with a color scale on the SPM template with MRI slices centered on the mesial temporal lobe (upper panel) and with 3D-rendered images (lower panel). The threshold p value was set at 0.005 and grey matter was masked outside the right temporal lobe.*

Additionally, the mean volumes of mesial temporal hypometabolism seemed slightly higher with BM than with conventional SPM, ranging from 0.06 to 0.2% of grey-matter volume for BM and between 0.03 and 0.15% for SPM (Figure 4).

Inter-group comparisons

Results of the comparisons between the group of 22 patients with mesial temporal epilepsy and the group of 31 corresponding controls are depicted in Figure 5. A focal hypometabolism was more clearly documented in the mesial portion of the temporal lobes after BM normalization, than after conventional SPM normalization. On average, volumes of hypometabolism detected in the epilepsy-related mesial temporal lobe corresponded to 0.2% of grey-matter with BM and to 0.1%, with conventional SPM.

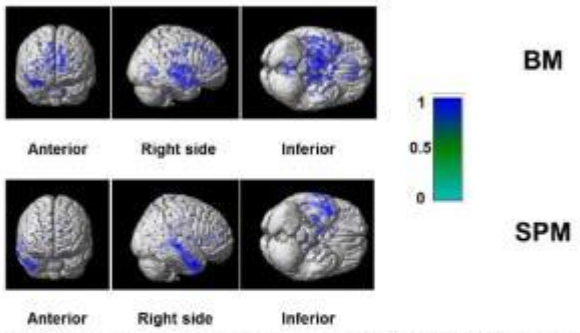

Figure 5. *Results of inter-group comparisons between the FDG-PET images of the 22 patients with mesial temporal lobe epilepsy (after left-to-right rotation of the images of the 8 patients with left-sided lesions), and images from their 31 corresponding controls. Z values are displayed with a color scale on 3D-rendered images obtained with BM (upper panel) and conventional SPM (lower panel) normalizations. A p threshold-value of 0.01 was used with correction for multiple comparisons (FEW).*

DISCUSSION

In the present study involving patients with well-characterized temporal epilepsy foci, BM normalization enabled to reach at least comparable results to that of conventional SPM in detecting epilepsy-related temporal lobes, and with a possible slight enhancement for the localization of mesial temporal foci.

With the BM algorithm, most transformations are not directly computed on the overall brain volume but through small blocks, a principle which likely minimizes artifacts. The robustness of this original algorithm has already been documented for CT (13) and brain PET imaging (14). In particular, in a previous study where uptake abnormalities were simulated on brain FDG-PET images, this BM algorithm was associated with a very low rate of false positive clusters (14). As such, this property allows overcoming the need of a pre-filtering treatment of brain FDG-PET images, contrary to that currently recommended for SPM normalization.

False positive clusters are indeed frequently associated with the SPM normalization process, especially in instances of extended abnormalities (14), the prevention of which necessitates image pre-treatment with smoothing filters (3,4,18,19). When using such pre-filtering in SPM normalization in the present study, extra-temporal hypometabolism remained relatively limited in our temporal-epilepsy patients, with a volume corresponding to only a few percentages of the overall grey-matter volume (Figure 4). Similar volumes of extra-temporal hypometabolism could be documented by BM normalization but this was, however, in the absence of any image pre-filtering.

The sensitivities reached herein with conventional SPM for identifying the epilepsy-related temporal lobe was sufficiently high and in the range of those previously published in equivalent clinical settings (up to 87 % for a threshold p-value of 0.01) (5,20). These sensitivities were markedly lower however for detecting epileptic lesions within the mesial portions of the temporal lobes, ranging up to only 45%. This finding is concordant with results from a previous SPM study where indices of inter-hemispheric asymmetry needed to be developed to compensate for this loss in sensitivity (5).

Another previous SPM study provided evidence that the epileptic lesions were particularly predominant in the mesial regions of temporal lobes in patients with definite mesial temporal epilepsy (i.e. with hippocampus sclerosis), although this observation could only be obtained at the level of per-group analysis (10). A similar per-group observation was obtained herein in the 22 patients with mesial temporal lobe epilepsy, all of whom had definite hippocampus diseases (sclerosis in 20 and dysplasia in 2) (Figure 5).

Altogether, the present study points to an accurate characterization of epileptic lesions within the mesial temporal lobe when quantitative voxel-by-voxel analysis of brain FDG-PET images are planned with a block-matching normalization software. It is likely that this property has the potential to be useful for patients with mesial temporal lobe epilepsy, the most common location of epileptic lesions (11). However, the true clinical value of this technique needs to be precisely assessed in larger scale studies and in more various populations of epilepsy patients.

In particular, most our study subjects exhibited typical abnormalities at MRI, and it is not known whether similar results would had been obtained in a less well-defined population with normal MRI. In addition, some recent technical improvements are now available with SPM normalization, such as the corrections of partial-volume effect (19) and more adapted templates (20,21). It is possible that such technical improvements might further improve the diagnostic accuracy associated with SPM normalization, especially for localizing the mesial temporal foci.

CONCLUSION

BM normalization compares well with the conventional SPM normalization when used in the quantitative voxel-by-voxel analysis of FDG-PET images of patients with well-characterized temporal epilepsy.

Further studies in different populations are needed to determine whether BM normalization is truly an accurate alternative to SPM in this setting.

DISCLOSURE

The authors have no potential conflicts of interest to report.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Pierre Pothier for critical review of the manuscript.

REFERENCES

1. Goffin K, Dedeurwaerdere S, Van Laere K, Van Paesschen W. Neuronuclear assessment of patients with epilepsy. Semin Nucl Med. 2008 Jul;38(4):227–39.
2. Willmann O, Wennberg R, May T, Woermann FG, Pohlmann-Eden B. The contribution of 18F-FDG PET in preoperative epilepsy surgery evaluation for patients with temporal lobe epilepsy A meta-analysis. Seizure J Br Epilepsy Assoc. 2007 Sep;16(6):509–20.
3. Kim YK, Lee DS, Lee SK, Kim S-K, Chung CK, Chang KH, et al. Differential features of metabolic abnormalities between medial and lateral temporal lobe epilepsy: quantitative analysis of (18)F-FDG PET using SPM. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2003 Jul;44(7):1006–12.
4. Kumar A, Juhász C, Asano E, Sood S, Muzik O, Chugani HT. Objective detection of epileptic foci by 18F-FDG PET in children undergoing epilepsy surgery. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2010 Dec;51(12):1901–7.
5. Van Bogaert P, Massager N, Tugendhaft P, Wikler D, Damhaut P, Levivier M, et al. Statistical parametric mapping of regional glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy. NeuroImage. 2000 Aug;12(2):129–38.
6. Lee JJ, Kang WJ, Lee DS, Lee JS, Hwang H, Kim KJ, et al. Diagnostic performance of 18F-FDG PET and ictal 99mTc-HMPAO SPET in pediatric temporal lobe epilepsy: quantitative analysis by statistical parametric mapping, statistical probabilistic anatomical map, and subtraction ictal SPET. Seizure J Br Epilepsy Assoc. 2005 Apr;14(3):213–20.
7. Kim MA, Heo K, Choo MK, Cho JH, Park SC, Lee JD, et al. Relationship between bilateral temporal hypometabolism and EEG findings for mesial temporal lobe epilepsy: analysis of 18F-FDG PET using SPM. Seizure J Br Epilepsy Assoc. 2006 Jan;15(1):56–63.
8. Ishii K, Willoch F, Minoshima S, Drzezga A, Ficaro EP, Cross DJ, et al. Statistical brain mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2001 Apr;42(4):548–57.
9. Signorini M, Paulesu E, Friston K, Perani D, Colleluori A, Lucignani G, et al. Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative [18F]FDG PET: A clinical validation of statistical parametric mapping. NeuroImage. 1999 Jan;9(1):63–80.
10. Carne RP, Cook MJ, MacGregor LR, Kilpatrick CJ, Hicks RJ, O'Brien TJ. "Magnetic resonance imaging negative positron emission tomography positive" temporal lobe epilepsy: FDG-PET pattern differs from mesial temporal lobe epilepsy. Mol Imaging Biol MIB Off Publ Acad Mol Imaging. 2007 Feb;9(1):32–42.
11. Helmstaedter C, May TW, von Lehe M, Pfaefflin M, Ebner A, Pannek HW, et al. Temporal lobe surgery in Germany from 1988 to 2008: diverse trends in etiological subgroups. Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc. 2014 Jun;21(6):827–34.
12. Pitiot A, Bardinet E, Thompson PM, Malandain G. Piecewise affine registration of biological images for volume reconstruction. Med Image Anal. 2006 Jun;10(3):465–83.
13. Isambert A, Bonniaud G, Lavielle F, Malandain G, Lefkopoulos D. A phantom study of the accuracy of CT, MR and PET image registrations with a block matching-based algorithm. Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol. 2008 Dec;12(8):800–8.
14. Person C, Louis-Dorr V, Poussier S, Commowick O, Malandain G, Maillard L, et al. Voxel-based quantitative analysis of brain images from ^{18}F-FDG PET with a block-matching algorithm for spatial normalization. Clin Nucl Med. 2012 Mar;37(3):268–73.
15. Kong ST, Ho CS, Ho PC, Lim S-H. Prevalence of drug resistant epilepsy in adults with epilepsy attending a neurology clinic of a tertiary referral hospital in Singapore. Epilepsy Res. 2014 Sep;108(7):1253–62.

16. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booij J, Nobili F, Någren K, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009 Dec;36(12):2103–10.
17. Gispert JD, Pascau J, Reig S, Martínez-Lázaro R, Molina V, García-Barreno P, et al. Influence of the normalization template on the outcome of statistical parametric mapping of PET scans. NeuroImage. 2003 Jul;19(3):601–12.
18. Ohta Y, Nariai T, Ishii K, Ishiwata K, Mishina M, Senda M, et al. Voxel- and ROI-based statistical analyses of PET parameters for guidance in the surgical treatment of intractable mesial temporal lobe epilepsy. Ann Nucl Med. 2008 Jul;22(6):495–503.
19. Gutierrez D, Montandon M-L, Assal F, Allaoua M, Ratib O, Lövblad K-O, et al. Anatomically guided voxel-based partial volume effect correction in brain PET: impact of MRI segmentation. Comput Med Imaging Graph Off J Comput Med Imaging Soc. 2012 Dec;36(8):610–9.
20. Van Der Gucht A, Verger A, Guedj E, Malandain G, Hossu G, Yagdigul Y, et al. Age-related changes in FDG brain uptake are more accurately assessed when applying an adaptive template to the SPM method of voxel-based quantitative analysis. Ann Nucl Med. 2015 Sep 1;
21. Rosa PA Della, Cerami C, Gallivanone F, Prestia A, Caroli A, Castiglioni I, et al. A standardized [18F]-FDG-PET template for spatial normalization in statistical parametric mapping of dementia. Neuroinformatics. 2014 Oct;12(4):575–93.

Discussion et perspectives

Dans cette étude, incluant des patients avec des foyers épileptiques temporaux bien caractérisés, la normalisation BM a permis d'obtenir des résultats au moins comparables à ceux de la méthode SPM conventionnelle pour la détection des lobes temporaux liés à l'épilepsie, et avec une légère amélioration pour la localisation des foyers temporaux mésiaux.

Rappelons qu'avec l'algorithme BM, la plupart des transformations ne sont pas directement calculées sur la base du volume cérébral total, mais à travers de petits blocs, ce qui minimise les artéfacts. La robustesse de cet algorithme original a déjà été mise en évidence avec l'imagerie scanographique (96) et l'imagerie cérébrale TEP (93). En particulier, lors d'une précédente étude, où des sphères hypométaboliques étaient simulées sur des images cérébrales de TEP au ^{18}F-FDG, cet algorithme de BM était associé à un taux très faible de faux positifs (93). De ce fait, cette propriété permet de se passer d'un traitement de post-filtrage des images cérébrales en TEP au ^{18}F-FDG, contrairement à ce qui est actuellement recommandé pour la normalisation SPM.

Les faux positifs sont en effet fréquemment associés avec le processus de normalisation SPM, en particulier en cas d'anomalies étendues (93), ce qui peut être prévenu par un post-traitement de l'image avec des filtres de lissage (113–116). Lors de l'utilisation de ce type de post-filtrage avec SPM, l'hypométabolisme extra-temporal (dans lequel se trouvent les « faux positifs ») est resté relativement limité chez nos patients. Des volumes similaires d'hypométabolisme extra-temporaux ont été mis en évidence par la normalisation BM mais cependant, en l'absence de tout post-filtrage. Par ailleurs, nous avons également étudié la normalisation SPM avec d'autres post-filtrages, à savoir l'absence de post-filtre ou un post-filtre Gaussien de 4 mm. Les résultats, non présentés ici, étaient inférieurs à ceux obtenus avec la méthode SPM conventionnelle, notamment en ce qui concerne la sensibilité de détection.

Les sensibilités atteintes ici avec la méthode SPM conventionnelle pour identifier le lobe temporal lié à l'épilepsie étaient suffisamment élevées et de l'ordre de celles précédemment publiées dans des études cliniques équivalentes (jusqu'à 87 %, pour une valeur seuil de p de 0,01) (87,117). Ces sensibilités étaient nettement inférieures cependant, pour la détection des lésions épileptiques dans les parties mésiales des lobes temporaux, allant jusqu'à 45 %. Ce constat concorde avec les résultats d'une précédente étude publiée avec SPM, et où des indices d'asymétrie inter-hémisphérique devaient être utilisés pour compenser cette perte de sensibilité (87).

La spécificité des deux méthodes de normalisation spatiale n'a pu être obtenue ici car le nombre de faux positifs n'a pu être déterminé avec précision. En effet, la notion de réseau épileptogène est à prendre en compte, ne permettant pas alors de conclure sur une origine épileptogène ou non aux foyers hypométaboliques découverts à distance du foyer épileptique temporal.

Une précédente étude faite avec SPM avait déjà montré que les lésions épileptiques étaient prédominantes dans les régions mésiales des lobes temporaux chez les patients avec une épilepsie temporale mésiale définitive (c'est-à-dire ceux avec sclérose hippocampique).

Cependant, cette observation n'a alors pu être obtenue qu'au niveau de l'analyse par groupe et non à l'échelle individuelle (94). Nous avons obtenu une observation identique par groupe chez nos 22 patients avec épilepsie temporale mésiale, qui avaient tous des lésions hippocampiques définitives (sclérose pour 20 d'entre eux et dysplasie pour 2 d'entre eux).

Au total, cette étude montre une caractérisation précise des lésions épileptiques dans le lobe temporal mésial quand les analyses quantitatives voxel-à-voxel des images cérébrales de TEP au ^{18}F-FDG sont programmées avec un logiciel de normalisation BM. Cette propriété semble utile pour les patients atteints d'épilepsie du lobe temporal mésial, localisation la plus classique des lésions épileptiques (118). Cependant, la véritable valeur clinique de cette technique doit être précisément évaluée dans des études à grande échelle et dans diverses populations de patients épileptiques.

En effet, la plupart des sujets de notre étude présentaient des anomalies typiques à l'IRM, et on ignore si des résultats identiques auraient été obtenus dans une population moins bien définie. En outre, des améliorations techniques récentes sont maintenant disponibles avec la normalisation SPM, telles que les corrections d'effet de volume partiel (116), tout en tenant compte du post-filtrage utilisé, et des *templates* plus adaptés (117,119). De telles améliorations techniques associées à la normalisation SPM pourraient à l'avenir encore améliorer la précision du diagnostic en utilisant SPM, en particulier pour la localisation de foyers temporaux mésiaux.

Quoiqu'il en soit, la normalisation BM donne des résultats comparables à la normalisation SPM classique quand elle est utilisée dans une analyse quantitative voxel-à-voxel des images de TEP au ^{18}F-FDG chez des patients atteints d'épilepsie temporale bien caractérisée. Des études futures dans des populations différentes sont nécessaires pour déterminer si la normalisation BM peut réellement constituer une alternative à SPM dans cette indication.

DEUXIEME ÉTUDE

Le vieillissement cérébral vasculaire : relations entre pressions artérielles, remodelage cardiaque et remodelage cérébral

Présentation et résumé

Dans cette seconde étude, nous nous sommes intéressés à la relation entre les paramètres de pression artérielle et le vieillissement cérébral, défini par le remodelage cérébral fonctionnel tel qu'il peut être analysé en TEP au ^{18}F-FDG.

Le métabolisme cérébral au ^{18}F-FDG peut être altéré de nombreuses années avant l'apparition de tout signe neurologique ou de démence (76,120). De précédentes études pilotes ont montré que des valeurs élevées de pression artérielle (99,100) étaient associées à des réductions locales du métabolisme cérébral en ^{18}F-FDG. Cependant, on ne sait pas si la pression pulsée centrale (PPC), définie comme la différentielle entre la pression systolique centrale et la pression diastolique, est un meilleur facteur prédictif de ce remodelage cérébral par rapport aux pressions brachiales chez les personnes âgées et si ce remodelage cérébral évolue parallèlement au remodelage cardiaque.

L'élévation soutenue de la pression artérielle peut entraîner des lésions dans des organes cibles, comme le cœur et le cerveau, et constitue un facteur de risque important de décès et d'invalidité, en particulier chez les personnes âgées (97). Cette élévation de pression artérielle peut être mise en évidence de manière non invasive au niveau aortique central avec la technique de tonométrie d'aplanation (121). Il a été déjà montré que ces valeurs de pression centrale permettent d'obtenir des informations plus précises sur le risque d'événements cardiovasculaires et de décès (122). Ces valeurs pourraient aussi refléter plus précisément les effets des médicaments antihypertenseurs (121).

Les relations avec le remodelage cardiaque ont également été étudiées, ce remodelage étant exprimé par la masse du ventricule gauche (VG) mesurée en IRM et indexée à la surface corporelle. Des études ont montré que la pression pulsée centrale semble bien corrélée avec la masse du VG déterminée par échocardiographie (123,124). Cependant, cette masse est plus précisément quantifiée par l'imagerie 3D fournie par l'IRM cardiaque (125–127) et on ignore encore à quel point elle est liée au remodelage cérébral et à la pression pulsée centrale chez les personnes âgées.

En outre, plusieurs études dont l'étude à grande échelle Strong Heart (128), ont montré que les pressions pulsées centrales étaient plus fortement associées à de futurs événements cardiovasculaires que les pressions brachiales (122,128). Un constat important dans l'étude Strong Heart était qu'une pression pulsée centrale supérieure ou égale à 50 mm Hg était fortement prédictive de la survenue d'événements cardiaques et cérébraux (129). L'hypertension artérielle est également l'un des plus importants facteurs de risque de déclin cognitif chez les personnes âgées (98). Il a d'ailleurs été récemment montré que les pressions pulsées centrales étaient des indicateurs sensibles des performances cognitives (101).

Notre étude pilote avait pour but d'évaluer les relations entre les niveaux de pression artérielle périphériques et centraux et les remodelages cardiaque et cérébral objectivement quantifiés par l'IRM cardiaque et l'imagerie cérébrale en TEP au ^{18}F-FDG chez les personnes âgées. Cette étude a été publiée dans la revue *Journal of Hypertension*.

En pratique, vingt-huit patients âgés et en bonne santé (14 femmes, sujets âgés de 66 à 85 ans) ont été prospectivement recrutés et affectés dans deux groupes, l'un de sujets hypertendus, l'autre sans hypertension. Ils ont tous bénéficié de la mesure i) de paramètres de pression artérielle périphériques et centraux par tonométrie d'aplanation, ii) de la masse ventriculaire gauche indexée (par m^2 de surface corporelle) par IRM cardiaque et iii) du métabolisme cérébral par analyse quantitative des images de TEP au ^{18}F-FDG après ajustement pour l'âge et le sexe.

La masse ventriculaire gauche indexée, reflétant le remodelage cardiaque était corrélée avec les paramètres de pression artérielle systolique, qu'ils soient centraux ou périphériques, et la pression pulsée ($p<0,001$). Le métabolisme glycolytique du cerveau n'était pas corrélé au remodelage cardiaque (masse du VG) et il n'était corrélé significativement qu'avec la pression pulsée centrale (PPC, $p<0,02$). Une PPC d'au moins 50 mmHg était associée à la fois à une baisse du métabolisme dans les régions frontales ($p<0.005$) et à une augmentation de la masse ventriculaire gauche indexée ($p<0.03$).

Cette étude pilote suggère que, lorsqu'ils sont quantifiés par IRM et TEP, la masse ventriculaire gauche et le métabolisme glycolytique du cerveau de sujets âgés sont liés à la PPC et au seuil de 50 mmHg, correspondant à ce qui a déjà été documenté dans la littérature pour le risque d'événements cardio-vasculaires. En revanche, les remodelages cardiaques et cérébraux ne sont pas corrélés entre eux, ce qui montre qu'ils correspondent à des mécanismes différents.

Original Article

Central pulse pressure is a determinant of heart and brain remodeling in the elderly: a quantitative MRI and PET pilot study

Antoine Verger[a,b,c], Axel van der Gucht[a], Eric Guedj[d,e], Pierre-Yves Marie[a,c,f], Gabriela Hossu[c,g], Damien Mandry[b,c,h], Olivier Morel[a,c], Mathieu Perrin[a,c], Renaud Fay[i], Athanase Benetos[c,f,j], and Laure Joly[c,f,j]

Objective: The sustained elevation of blood pressure (BP) and especially of central pulse pressure (cPP) leads to heart and brain damage. This pilot study was aimed to precise the relationships between peripheral and central BP levels, and the remodeling of heart and brain as objectively quantified by cardiac MRI and brain ^{18}F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET imaging in the elderly.

Methods: Twenty-eight apparently healthy elderly individuals (66–85 years old, 14 women) were prospectively recruited and allocated into two half groups, one with and one without hypertension, and all were referred for the quantitative determinations of peripheral and central BP using applanation tonometry, indexed left ventricular mass (per m^2 of body surface area) using cardiac MRI, and brain metabolism with a voxel-based analysis of FDG-PET images adjusted for age and sex.

Results: Indexed left ventricular mass, reflecting cardiac remodeling, was correlated with the overall pressure variables involving both peripheral and central levels of systolic and pulse pressure (all P 0.001). By contrast, brain metabolism was significantly correlated with only cPP ($P < 0.02$). A cPP of at least 50 mmHg was associated with both a lower metabolism in frontal areas (P¼0.005) and a higher indexed left ventricular mass (P¼0.03).

Conclusion: This pilot study suggests that, when quantified by MRI and PET imaging, left ventricular mass and brain metabolism of elderly individuals are related to the cPP and to the 50 mmHg threshold, corresponding to what has previously been documented for the risk of cardiovascular event.

Keywords: brain FDG-PET, cardiac MRI, central arterial pulse pressure, elderly, hypertension, remodeling

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; ANOVA, analysis of variance; BP, blood pressure; cPP, central pulse pressure; FDG, ^{18}F-fluorodeoxyglucose; FDR, false discovery rate; PP, pulse pressure; PWV, pulse wave velocity; R, Pearson correlation coefficients; SPM, Statistical Parametric Mapping

INTRODUCTION

The sustained elevation of mean and pulsatile components of blood pressure (BP) leads to damage in critical organs, especially the heart and brain, and constitutes a main cause of death and disability in the elderly [1]. This pressure elevation can be noninvasively documented at the central aortic level [2], yielding more accurate information on the risk of future cardiovascular events and death [3], as well as on the effects of antihypertensive drugs [2].

Indeed, compared with brachial pressures, central pressures are more likely to be closely correlated with widely accepted surrogate measures of cardiovascular risk such as left ventricular mass determined by echocardiography [4,5]. However, left ventricular mass is more accurately quantified with three-dimensional imaging provided by cardiac MRI [6–8] and it is still unknown to what extent MRI-derived left ventricular mass is linked to central pressures in the elderly.

In addition, central pressures have also been shown to be more strongly associated with future cardiovascular events than brachial pressures in several studies [3,9], including the large-scale Strong Heart Study [9]. A particularly useful finding of this study was that a central pulse pressure (cPP) of at least 50 mmHg was a strong predictor of cardiac and cerebral events such as stroke, myocardial infarction or congestive heart failure, even when only considering elderly individuals [10].

Hypertension is also one of the most important risk factors for the development of cognitive decline and

Journal of Hypertension 2015, 33:1378–1385

[a]Department of Nuclear Medicine, Nancyclotep Imaging Platform, CHU-Nancy, [b]INSERM U947, [c]Lorraine University, Nancy, [d]Department of Nuclear Medicine, AP-HM, Hospital 'La Timone', [e]CNRS UMR7289, Institut de Neurosciences de la Timone, INT, Marseilles, [f]INSERM, U1116, Nancy, [g]INSERM, Centre d'Investigation Clinique CIC-IT 1433, [h]Department of Radiology, CHU-Nancy, [i]INSERM, Centre d'Investigation Clinique CIC-P 9501 and [j]Department of Geriatric Medicine, CHU-Nancy, Nancy, France

Correspondence to Dr Antoine Verger, MD, CHU-Nancy, Hôpitaux de BRABOIS, Service de Médecine Nucléaire, Allée du Morvan, 54500 Vandœuvre, France. Tel: +33 383153911; fax: +33 383153839; e-mail: a.verger@chu-nancy.fr

Received 13 October 2014 Revised 10 February 2015 Accepted 10 February 2015

J Hypertens 33:1378–1385 Copyright β 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI:10.1097/HJH.0000000000000566

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

dementia in the elderly [11], and central pressures were recently shown to be sensitive indicators of cognitive performance not predicted by brachial pressures [12].

Brain metabolism can be precisely quantified with the PET imaging of ^{18}F-fluorodeoxyglucose (FDG), a glucose analog. This metabolism may be impaired many years before the onset of any neurological sign or dementia [13,14]. Previous pilot studies have shown that high BP [15,16] may be associated with local reductions in brain FDG metabolism. However, it is not known whether this brain remodeling is better predicted by central as opposed to brachial pressures in the elderly and whether it evolves in parallel with cardiac remodeling.

This pilot study was aimed at assessing the relationships between peripheral and central BP levels, and the remodeling of heart and brain as objectively quantified by cardiac MRI and brain FDG-PET imaging in the elderly.

METHODS

Patient selection and study organization

The present report is based on an ancillary substudy of the Foyers Inflammatoires et Calcifications en Tomographie par Émission de Positons (FICTEP) study, which was approved by the Local Ethics Committee (CPP agreement no. 2009-A00907-50) and released on the ClinicalTrials.gov site under the identifier NCT 01963221. All study participants gave signed informed consent to participate. Men and women, aged 65 years and above, were recruited by press advertisement or through local social networks. They were included following a preselection medical assessment, including the measurement of central and brachial BPs with applanation tonometry, and according to the following criteria: no contraindication for FDG-PET and cardiac MRI, a sinus cardiac rhythm, and no sign or symptom evocative of heart failure or of any brain disease.

The participants were allocated into two groups, one half group with hypertension and another half group without hypertension. Participants were allocated in the hypertension group if, at the moment of their inclusion, they were previously diagnosed as hypertensive and treated with antihypertensive drugs or if they had a systolic brachial BP greater than 140 mmHg and a diastolic pressure greater than 90 mmHg [17] on three consecutive measurements at rest.

The recruitment and allocation process were additionally conducted according to sex and age (65–70, 71–75, 76–80 or 81–85 years old), and with the constraint that half of the final population should be women.

Patients were referred on the same day to a FDG-PET with an initial brain imaging step and a thoracic MRI with dedicated left ventricular sequences.

Blood pressure measurements and applanation tonometry

Peripheral brachial pressure was measured in the supine position with an oscillometric semiautomatic device (Omron 705IT, Kyoto, Japan) after an at least 10-min rest period. Systolic, diastolic, pulse and mean BPs were recorded three to four times and averaged for further analyses.

Central BP was determined by the transcutaneous analysis of the carotid pulse wave with applanation tonometry (PulsePen, Dia Tecne, Milan, Italy) as previously described [18–20]. Carotid pulse pressure was deemed as a close surrogate of cPP and given that differences in diastolic and mean arterial pressure are minimal throughout the arterial tree, the carotid wave pressure was calibrated with the brachial diastolic and mean BPs.

Aortic pulse-wave velocity (PWV in m/s) was measured, as already detailed elsewhere [18–20], by dividing the arterial length between the suprasternic notch and the femoral recording site by the interval time separating the onsets of carotid and femoral pulse waves. Ten interval times were measured and averaged.

Quantitative assessments of left ventricular function and left ventricular mass with cardiac MRI

MRI was performed on a 3-T magnet (Signa Excite, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA). A steady-state free precession pulse sequence was used to assess left ventricular function and mass in contiguous short-axis planes as previously described [21–23]. Main acquisition parameters were as follows: 8 mm slice-thickness, 3.5–3.9 ms repetition time, 14–16 K-space lines per segment, 30 phases per cardiac cycle, field-of-view ranging from 32 to 38 cm and a 224 Â 224 matrix.

Left ventricular end-diastolic volume, ejection fraction and mass were determined on the contiguous short-axis slices, using dedicated software (MASS, Medis, Leiden, The Netherlands). Left ventricular mass was determined at end-diastole, papillary muscles and trabeculations being excluded, and was indexed to body surface area [21].

Recording and quantitative analysis of brain FDG-PET images

Images from PET and computed tomography (CT) were recorded on a Biograph Hybrid System (Biograph 6, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). An activity of 4–5 MBq/kg of ^{18}F-FDG was injected intravenously and the individuals were positioned in a quiet environment with eyes closed. Forty-five minutes later, the CT was recorded in order to provide the attenuation-correction map and was followed by a three-dimensional PET brain recording during a 15-min period. PET images were reconstructed by an iterative method [ordered subset expectation maximization (OSEM)] and a voxel size of 2 mm Â 2 mm Â 2 mm.

A quantitative voxel-based analysis of brain metabolism was conducted with the Statistical Parametric Mapping (SPM) software, which allows comparing each brain voxel value of a given individual with corresponding voxels from other individuals (SPM8; Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College, London, UK) [24]. After an initial filtration (10 mm Gaussian filter) and reorientation step, the FDG-PET images were spatially normalized with a dedicated template (McGill University, Montreal, Quebec, Canada). Thereafter, the relationships between the inter-individual changes in FDG uptake of each grey matter voxel and clinical and cardiovascular variables were assessed. Linear regressions were used for continuous variables and analysis of covariance (ANCOVA) for discrete variables. Each analysis was multiple, involving the effect of not only

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

each tested variable, but also of age and sex, two variables known to influence brain metabolism [25]. Results were collected at a P value less than 0.005 at the voxel level, for clusters at least 180 voxels (corrected for cluster volume) and finally, with a correction for multiple comparisons by the false discovery rate (FDR) method at a P value less than 0.05.

Statistical analyses

Continuous variables are reported as mean ÆSD and discrete variables as percentages. Two-group comparisons were performed: for discrete variables, with chi-square tests or Fisher exact tests where appropriate, and for continuous variables, with analysis of variance (ANOVA) or ANCOVA when adjustments to additional variables were required.

The statistical analyses associated with the SPM software analysis of brain metabolism were conducted as already described above. Correlates of indexed left ventricular mass were searched among the same clinical and BP variables and after adjustment for sex. For this purpose, linear regression models including sex were constructed to predict the indexed left ventricular mass and all variables displaying a P value less than 0.05 were considered as significantly correlated.

RESULTS

Clinical and cardiovascular characteristics

Thirty patients were initially included, of which two were subsequently excluded (a woman from the 'hypertension' group, who had evidence of stroke at PET and CT, and a man from the 'nonhypertension' group because of a technical problem at PET and CT imaging). Therefore, the final population was comprised of 28 individuals aged 66–85 years (mean 75Æ6 years) and among whom 14 (50%) were women and 14 (50%) were in the hypertension group.

Clinical, anthropometric and cardiovascular data are detailed in Table 1, with comparisons between the hypertension and nonhypertension groups. BP parameters and indexed left ventricular mass were higher in the hypertension group, whereas no differences were observed for the other left ventricular parameters and for anthropometric parameters.

Among the 14 patients of the hypertension group, 12 (79%) had evidence of an uncontrolled hypertension because of a systolic brachial BP greater than 140 mmHg and a diastolic pressure greater than 90 mmHg [17].

On average, pulse pressure (PP) values were 28% higher at the brachial than at the central level, although with considerable interindividual variations (from 9 to 45%) and without any significant difference between the hypertension and the nonhypertension groups (26Æ10% vs. 29Æ8%).

Determinants of indexed left ventricular mass

As detailed in Table 2, the indexed left ventricular mass was strongly dependent on sex. Thus, further analyses were conducted with additional adjustments for sex. The significant univariate correlates of indexed left ventricular mass were peripheral and central levels of both systolic and pulse

TABLE 1. Main characteristics and recorded data in the overall population, and comparison between the subgroups of individuals with and without hypertension

	Overall (n ¼28)	With hypertension (n ¼14)	Without hypertension (n ¼14)
Main clinical variables			
Age (years)	75Æ6	77Æ5	74Æ6
Men	14 (50%)	8 (57%)	6 (43%)
Dyslipidemia	16 (55%)	9 (67%)	7 (44%)
Active smoking	1 (7%)	0 (0%)	1 (4%)
Converting enzyme inhibitor	4 (14%)	4 (22%)	0 (0%)
Angiotensin II receptor antagonists	6 (21%)	6 (43%)	0 (0%)Ã
Beta-blockers	2 (7%)	1 (7%)	1 (7%)
Diuretics	7 (25%)	7 (40%)	0 (0%)Ã
Anthropometry			
Height (cm)	163Æ10	160Æ10	165Æ8
Weight (kg)	69Æ10	69Æ10	70Æ11
Body surface area (/m^2)	1.75Æ0.17	1.72Æ0.17	1.77Æ0.17
BMI (kg/m^2)	26.1Æ2.5	26.7Æ2.3	25.6Æ2.7
Cardiovascular parameters			
Peripheral SBP (mmHg)	144Æ23	156Æ24	133Æ15Ã
Central SBP (mmHg)	131Æ21	142Æ22	121Æ15Ã
DBP (mmHg)	83Æ12	87Æ13	78Æ1Ã
Mean BP (mmHg)	103Æ14	110Æ14	96Æ9Ã
Peripheral pulse pressure (mmHg)	61Æ18	68Æ22	55Æ15Ã
Central pulse pressure (mmHg)	49Æ15	55Æ18	43Æ9Ã
Pulse wave velocity (m/s)	14Æ4	15Æ5	12Æ3
Ejection fraction (%)	57Æ6	55Æ6	58Æ5
End-diastolic volume (ml)	116Æ26	115Æ21	118Æ30
Indexed end-diastolic volume (ml/m^2)	66Æ11	67Æ10	66Æ13
Left ventricular mass (g)	80Æ21	85Æ19	76Æ23
Indexed left ventricular mass (g/m^2)	46Æ10	50Æ6	42Æ7Ã

ÃP < 0.05 for comparison between hypertension and nonhypertension groups.

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

TABLE 2. P values for significant correlates of indexed left ventricular mass (P < 0.05) with the addition of Pearson correlation coefficients (R) for significant continuous variables

	P value	R value
Demographics		
Age (years)	–	–
Female sex	0.007	
Anthropometry		
Height (cm)	–	–
Weight (kg)	–	–
BMI (kg/m^2)	–	–
Cardiovascular parameters		
Hypertension	–	–
Peripheral SBP (mmHg)	<0.001	0.658
Central SBP (mmHg)	<0.001	0.644
DBP (mmHg)	–	–
Mean BP (mmHg)	0.002	0.564
Peripheral pulse pressure (mmHg)	0.001	0.613
Central pulse pressure (mmHg)	0.001	0.602
Pulse wave velocity (m/s)	–	–

Indexed left ventricular mass was additionally adjusted for sex (except for the analysis of the relationship with female sex). BP, blood pressure.

pressures, which displayed high Pearson correlation coefficients ranging from 0.60 to 0.66 with P values or less 0.001. Mean arterial pressure was an additional correlate but with a lower correlation coefficient, whereas diastolic pressure was not a significant correlate. All of the above relationships are illustrated in Fig. 1. Belonging to the hypertensive group was not a significant predictor of indexed left ventricular mass, even when only considering the 12 patients with uncontrolled hypertension in this group; however, the corresponding relationships were at the borderline of significance (P ¼0.09 for the overall hypertension group).

Determinants of brain metabolism

As detailed in Table 3 and Fig. 2, brain metabolism was dependent on age and sex, with decreases in FDG activity of frontal lobes with increasing age, posterior areas in men, and frontal and parietal areas in women. Further analyses were conducted with age and sex as covariates.

Brain metabolism was not related to hypertension status (with or without hypertension) nor to indexed left ventricular mass (Table 3). Brain metabolism was only clearly and significantly influenced by cPP. As evidenced in Figure 2, the higher levels of cPP were associated with decreases in the FDG activity of frontal areas.

Belonging to the hypertensive group was not a significant predictor of brain metabolism, even when only considering the 12 patients with uncontrolled hypertension in this group.

Relationships with at least 50 mmHg threshold of central pulse pressure

Individuals with a cPP of at least 50 mmHg exhibited both marked decreases in the metabolism of frontal areas (P ¼0.005 after adjustments for age and sex) and a higher indexed left ventricular mass (after adjustment for male sex: 54 Æ8 vs. 47 Æ7 g/m^2, P ¼0.03), when compared with the other individuals (Fig. 3). In addition, it may be pointed out that the individuals with a cPP of at least 50 mmHg represented 64% of patients from the hypertensive group (9 of 14) and 75% of those with uncontrolled hypertension (9 of 12). However, they also represented 29% of individuals from the nonhypertensive group (4 of 14).

DISCUSSION

In this pilot study, significant changes in left ventricular mass and in brain FDG metabolism were documented in relation to the level of cPP of apparently healthy elderly individuals. These individuals were carefully selected such that half had a history of hypertension and current hypertension, as measured by conventional brachial measurements, whereas the other half were hypertension free. However, when based on the conventional brachial pressure measurements, the criterion of 'belonging to the hypertensive group' was not a determinant of the cardiac and brain remodeling documented by quantitative MRI and PET imaging, contrary to the actual levels of cPP. cPP was at least 50 mmHg not only in 75% of patients from the hypertensive group, whose hypertension was uncontrolled on the basis of brachial pressure criteria, but also in 29% of those from the nonhypertensive group. This strengthens the previous observations of a considerable overlap of central systolic pressure between individuals with and without stage 1 hypertension based on brachial systolic pressure. In the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II [26], for instance, 32% of men and 10% of women with normal systolic brachial pressures (120–129 mmHg), as well as 78% of men and 73% of women with normal-high systolic brachial pressures (130–139 mmHg), had similar central systolic pressures as those considered to have stage 1 hypertension on the basis of systolic brachial pressure (140–159 mmHg). This overlap is explained by the high interindividual variability of the amplification of systolic and pulse pressures between central and brachial arteries (from 9 to 45% for PP in our study population), an observation currently explained by the variations in vessel stiffness and wave reflection.

In addition, these data suggest that a hypertensive individual with normalized cPP could be at lower risk for brain and heart alterations, supporting the interest of drugs targeted at reducing the cPP [2].

The left ventricular mass, indexed to body surface area, is the most common index of hypertension-related cardiac remodeling [4,5]. It is also a strong surrogate for patient prognosis, with definite hypertrophy being associated with a marked deterioration in outcome [8]. Left ventricular mass was determined herein by three-dimensional cardiac MRI [6–8]. In accordance with the previous echocardiographic studies [4,5], the indexed left ventricular mass was linked to an ensemble of pressure variables involving peripheral and central levels of systolic and pulse pressures. However, stronger relationships were found in the present study, presumably because of the higher accuracy by which the left ventricular mass is measured with MRI [6–8].

At the difference of certain echocardiographic studies, however, central BP was not a better predictor of indexed left ventricular mass compared with peripheral pressure [4], nor was systolic pressure vs. PP [27–29]. However, the sample size of our study population was likely too small

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

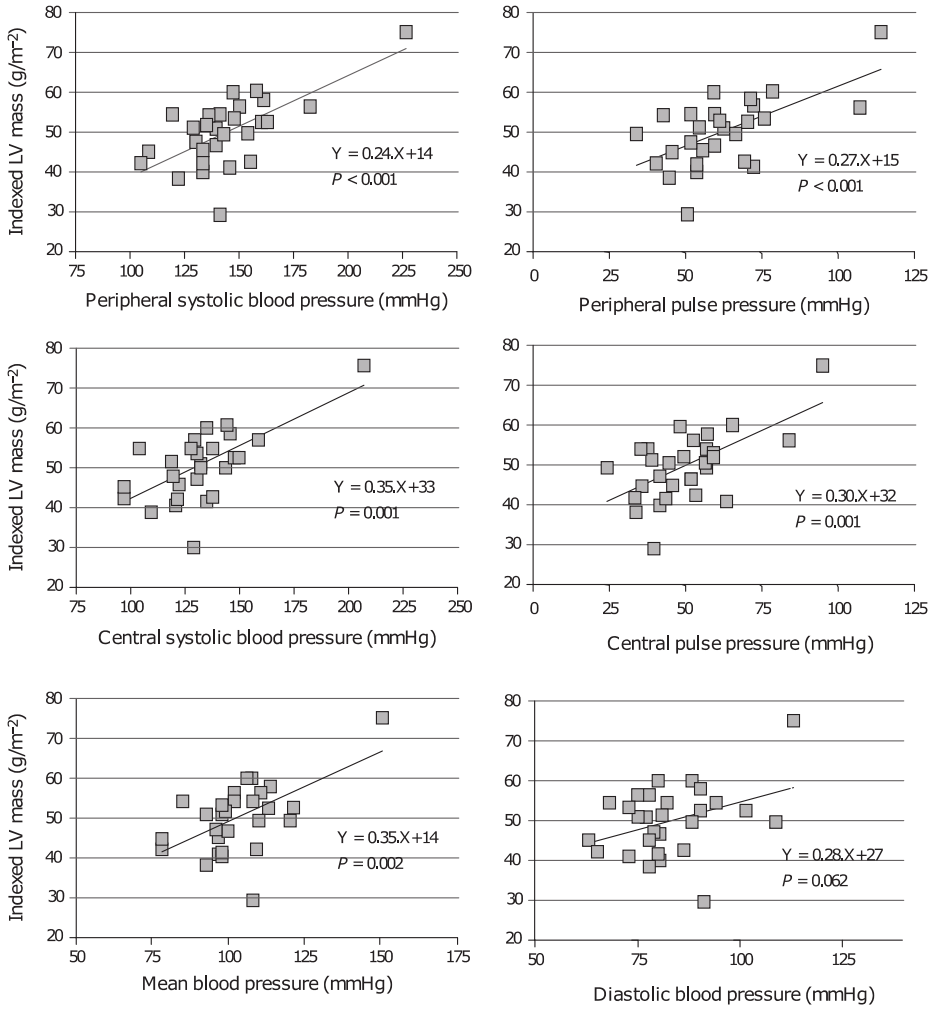

FIGURE 1 Linear relationships between indexed left ventricular mass, adjusted for sex, and each blood pressure parameter.

for highlighting the small differences, which could be expected between predictions provided by central and peripheral values of both systolic and pulse pressures (corresponding R values ranging from 0.29 to 0.39 in the large-scale echocardiographic Strong Heart Study [4]).

It should also be pointed out that the specific elderly characteristic of our study population could lower an eventual superiority of central systolic pressure in this setting. Indeed, the age-related increase in arterial stiffness leads to a lowering of the differences between central and peripheral pressures and to concordant enhancements in systolic and pulse pressures [26]. Moreover, it should be kept in mind that the three-dimensional MRI does not provide the same left ventricular mass values as echocardiography [6]. With conventional echocardiography, the left ventricular mass is only estimated through the thicknesses of a limited number of mid-ventricular segments and may therefore lead to different relationships with BP parameters.

Pulse wave velocity, an index of aortic stiffening, was not a clear predictor of heart or brain remodeling in the present study (Tables 1–3). In a previous cardiac MRI study, we found that this parameter was poorly predictive of cardiac remodeling in obese middle-aged individuals, compared with BP parameters. This velocity was equally poorly predictive in the present series, although it was much higher because of the elderly characteristic of the study population.

An original observation of the present study was that indexed left ventricular mass was not significantly associated with brain remodeling quantified by FDG-PET imaging. This suggests that the remodeling of heart and brain is not directly associated in the elderly, presumably because of the differences by which hypertension leads to damage in these two critical organs. The increase in left ventricular mass is indeed known to be an adaptive response to abnormal conditions of organ work, with increased left ventricular afterload and with the addition of myocyte

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

TABLE 3. Volumes and the corresponding P values of brain regions showing a significant decrease in FDG-PET metabolism in relation to the different tested variables, and after adjustment for age and sex (except for age, which was only adjusted for sex, and for the variables male and female sex, which were adjusted for age only)

	Volume (cm^3)	P
Demographics		
Age (years)	47	<0.01
Male sex	0	–
Female sex	16	0.02
Anthropometry		
Height (cm)	0	–
Weight (kg)	0	–
BMI (kg/m^2)	0	–
Cardiovascular parameters		
Hypertension	0	–
Peripheral SBP (mmHg)	0	–
Central SBP (mmHg)	0	–
DBP (mmHg)	0	–
Mean BP (mmHg)	0	–
Peripheral pulse pressure (mmHg)	0	–
Central pulse pressure (mmHg)	20	0.02
Indexed left ventricular mass (g/m^2)	0	–
Pulse wave velocity (m/s)	0	–

Results are given with correction for multiple comparisons. The locations of the corresponding brain regions are given for the three significant correlates in Fig. 2. BP, blood pressure; FDG, fluorodeoxyglucose.

sarcomeres, leading to increased left ventricular wall thickness. On the other hand, remodeling in the brain may rather involve a direct alteration of the nutritive vessels, leading to circulatory defects and to a reduction in the blood–brain barrier, especially in the areas known to be affected by aging and certain neurodegenerative diseases (temporal and frontal lobes [11]). Previous autopsy and MRI brain studies have shown that these hypertension-related changes could lead to atrophy, with a reduced grey matter volume along with an enhanced ventricular volume [11]. Grey matter atrophy is likely to have a marked impact on the FDG uptake quantified by PET cameras, and this PET quantification is likely to be much easier than that of atrophy on conventional anatomic imaging.

A brain metabolic remodeling was quantified herein by FDG-PET imaging and voxel-based quantitative software. With FDG-PET, it is possible to document and localize the early impairments in brain metabolism many years before the onset of any neurological disorder or dementia [13,14]. Significant decreases in brain metabolism were documented in relation to cPP, independently of age or sex. In addition, the involved areas were predominantly observed in the frontal lobes, in proximity to those currently documented with aging and in certain neurodegenerative diseases. This point is illustrated in Figure 2 by the proximity of areas impacted by age and by cPP.

Similar relationships with BP have also been documented in a previous FDG-PET study, although only peripheral BPs were measured [15]. These relationships were documented without correction for multiple comparisons, and in a particular population of patients at risk of Alzheimer's disease.

Altogether, these pressure-related changes in brain metabolism suggest a hypertension-related brain remodeling in the elderly. Additionally, the frontal predominance of

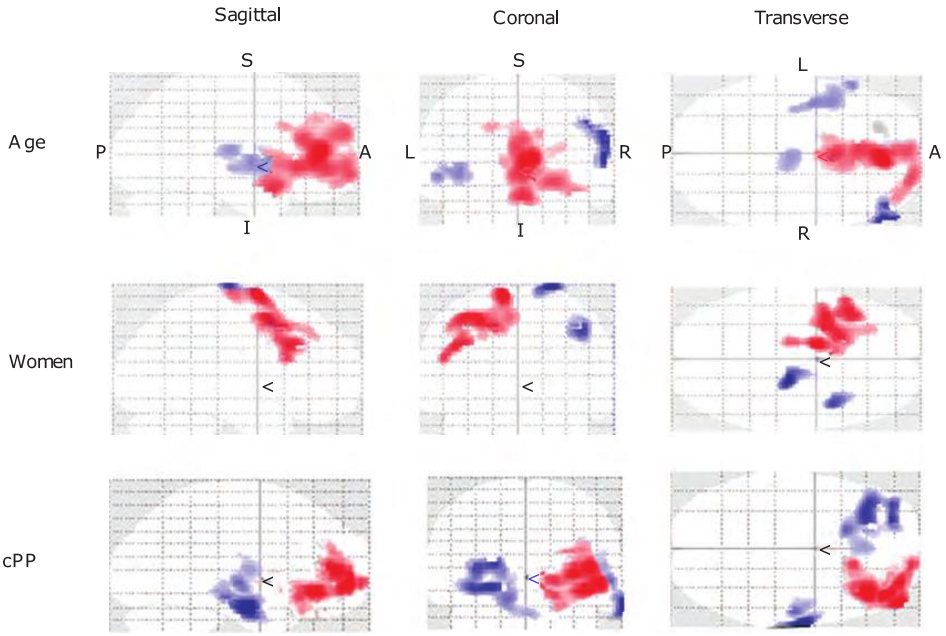

FIGURE 2 'Glass brain' images, representing the projection of T scores on two-dimensional sagittal, coronal and transverse orientations. These T scores provided by the SPM regression analyses with (red color) or without (red and blue colors) correction for multiple comparisons give evidence of regional decreases in FDG metabolism according to age with adjustment for sex, female sex with adjustment for age, and cPP with adjustments for age and sex. A, anterior; cPP, central pulse pressure; FDG, fluorodeoxyglucose; I, inferior; L, left; P, posterior; R, right; S, superior; SPM, Statistical Parametric Mapping.

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

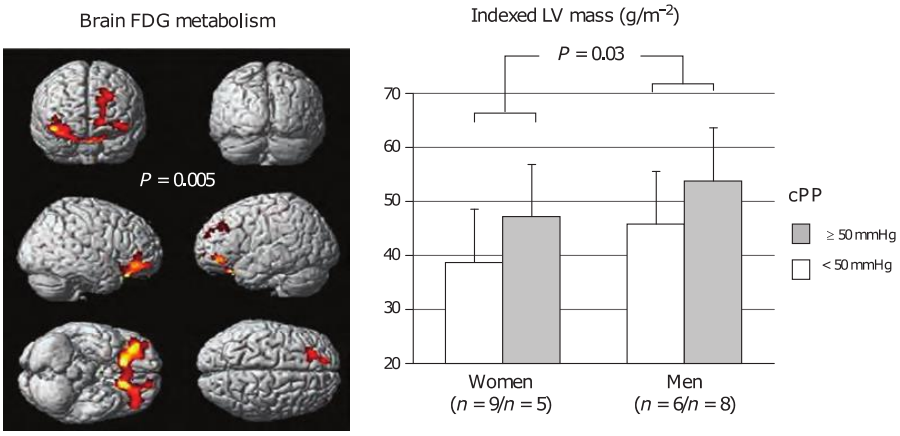

FIGURE 3 Comparison between individuals with and without a cPP of at least 50 mmHg: with the SPM ANCOVA analysis (left) performed with FDR correction, age and sex as covariables and showing decreases in the metabolism of frontal areas on three-dimensional volume rendering of brain FDG-PET images and with the ANCOVA analysis of indexed left ventricular mass (right), yielding evidence of an additional influence of at least 50 mmHg threshold compared with that of sex. ANCOVA, analysis of covariance; cPP, central pulse pressure; FDG, fluorodeoxyglucose; FDR, false discovery rate; SPM, Statistical Parametric Mapping.

this remodeling suggests that it may accelerate the decline in brain metabolism, which is commonly documented with aging or in certain neurodegenerative diseases. Although the strong association between hypertension and future development of vascular dementia is well documented, the relationship between hypertension and Alzheimer's disease is less clear. However, it is generally acknowledged that hypertension may contribute to the development of cognitive decline at an early stage of the disease, similarly to that documented for left ventricular hypertrophy preceding the stage of overt heart failure [11].

Interestingly, the cPP threshold of at least 50 mmHg appeared to be a more efficient criterion than 'hypertension status' for identifying a significant impact on left ventricular mass and brain metabolism and, consequently, on the remodeling of both heart and brain, before the stage of overt cardiac or brain disease. Concordant results were also observed in the large-scale Strong Heart Study, in which the threshold of 50 mmHg of cPP was associated with a marked increase in the risk of subsequent brain and cardiac events, even in the subgroup of elderly individuals [10].

This pilot study has several limitations. First, given its small sample size, the conclusions, although a potential basis for future broader studies, should be interpreted with caution. In particular, the changes in brain metabolism are likely to be a multifactorial process with a possible interference of not only age, sex and BP, but also of other factors such as certain daily-life medications. This needs to be deciphered in larger scale studies. Second, the current analysis only represents a cross-sectional study and further longitudinal studies are required to detail the outcome of these elderly patients with regard to the actual occurrence of heart and brain diseases, and with the objective of further clarifying the prognostic significance of heart and brain remodeling in relation to an increase in central BP. Third, it should be pointed out that these results may not be extrapolated to different elderly populations and in particular to those in whom a poor outcome may be better predicted by a decrease rather than by an increase in BP – that is, very old individuals [30] and elderly patients with overt cardiac insufficiency or dementia [11]. The fourth limitation was the lack of home ambulatory BP measurements, which provides a better assessment of the actual daily-life levels of brachial arterial pressures. Finally, although providing detailed quantitative data, it must be recognized that MRI and FDG-PET are expensive tools and at the present time, their large-scale use as well as everyday practice remains difficult.

In conclusion, this pilot study suggests that, when objectively quantified by MRI and PET imaging in the elderly, left ventricular mass and brain metabolism are related to cPP and to the 50-mmHg threshold. These observations correspond to what has previously been established for the risk of subsequent cardiac or brain event, but at a stage of asymptomatic remodeling. It also suggests that hypertensive individuals with normalized cPP could be at lower risk for brain and heart alterations, supporting the interest of drugs aimed at reducing the cPP. These observations need, however, to be confirmed and better clarified by the large-scale longitudinal studies.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to thank Mr Pierre Pothier for his critical review of this manuscript.

Grant support: This work was supported by the grants from the French Society of Hypertension (2009), a joint grant from the Lorraine University and the Nancyclotep Imaging Platform (2008), the French National Institute of Health and of Medical Research (INSERM) and the French Research Ministry (Plan Pluri-Formation 2009).

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

REFERENCES

1. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I. Aging arteries: a "set-up" for vascular disease. Circulation 2003; 107:139–146.
2. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. Eur Heart J 2014; 35:1719–1725.
3. Benetos A, Thomas F, Joly L, Blacher J, Pannier B, Labat C, et al. Pulse pressure amplification a mechanical biomarker of cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol 2010; 55:1032–1037.
4. Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, Lee ET, Howard BV, Devereux RB. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. J Hypertens 2010; 28:384–388.
5. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, Spurgeon HA, Ting CT, Lakatta EG, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? J Hypertens 2009; 27:461–467.
6. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 2000; 2:271–278.
7. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. Am J Cardiol 2002; 90:29–34.
8. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JA. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. JACC Cardiovasc Imaging 2012; 5:837–848.
9. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J 2010; 31:1865–1871.
10. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Okin PM, Lee ET, Wang W, et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. J Am Coll Cardiol 2009; 54:1730–1734.
11. Gasecki D, Kwarciany M, Nyka W, Narkiewicz K. Hypertension, brain damage and cognitive decline. Curr Hypertens Rep 2013; 15:547–558.
12. Pase MP, Stough C, Grima NA, Harris E, Macpherson H, Scholey AB, et al. Blood pressure and cognitive function: the role of central aortic and brachial pressures. Psychol Sci 2013; 24:2173–2181.
13. De Leon MJ, Convit A, Wolf OT, Tarshish CY, DeSanti S, Rusinek H, et al. Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:10966–10971.
14. Mosconi L, Berti V, Glodzik L, Pupi A, De Santi S, de Leon MJ. Preclinical detection of Alzheimer's disease using FDG-PET, with or without amyloid imaging. J Alzheimers Dis 2010; 20:843–854.
15. Langbaum JB, Chen K, Launer LJ, Fleisher AS, Lee W, Liu X, et al. Blood pressure is associated with higher brain amyloid burden and lower glucose metabolism in healthy late middle-age persons. Neurobiol Aging 2012; 33:827.e11–827.e19.
16. Beason-Held LL, Moghekar A, Zonderman AB, Kraut MA, Resnick SM. Longitudinal changes in cerebral blood flow in the older hypertensive brain. Stroke 2007; 38:1766–1773.
17. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2013; 10:1925–1938.
18. Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A. Validation of a new noninvasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. J Hypertens 2004; 22:2285–2293.
19. Joly L, Perret-Guillaume C, Kearney-Schwartz A, Salvi P, Mandry D, Karcher G, et al. Pulse wave velocity assessment by external noninvasive devices and phase-contrast magnetic resonance imaging in the obese. Hypertension 2009; 54:421–426.
20. Joly L, Djaballah W, Koehl G, Mandry D, Dolivet G, Marie PY, et al. Aortic inflammation, as assessed by hybrid FDG-PET/CT imaging, is associated with enhanced aortic stiffness in addition to concurrent calcification. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36:979–985.
21. Mandry D, Eschalier R, Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Joly L, Djaballah W, et al. Comprehensive MRI analysis of early cardiac and vascular remodeling in middle-aged patients with abdominal obesity. J Hypertens 2012; 30:567–573.
22. Bonnemains L, Mandry D, Marie PY, Micard E, Chen B, Vuissoz PA. Assessment of right ventricle volumes and function by cardiac MRI: quantification of the regional and global interobserver variability. Magn Reson Med 2012; 67:1740–1746.
23. Codreanu A, Odille F, Aliot E, Marie PY, Magnin-Poull I, Andronache M, et al. Electroanatomic characterization of postinfarct scars comparison with 3-dimensional myocardial scar reconstruction based on magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 2008; 52:839–842.
24. Person C, Louis-Dorr V, Poussier S, Commowick O, Malandain G, Wolf D, et al. Voxel-based quantitative analysis of brain images from ^{18}F-FDG PET with a block-matching algorithm for spatial normalization. Clin Nucl Med 2012; 37:268–273.
25. Hiroshi Y, Yunglin G, Yaakov S, Yoko M, Shinichiro U. Characterizing the normative profile of ^{18}F-FDG PET brain imaging: sex difference, aging effect, and cognitive reserve. Psychiatry Res 2014; 221:78–85.
26. McEniery CM, Yasmin. McDonnell B, Munnery M, Wallace SM, Rowe CV, et al., on behalf of the Anglo-Cardiff Collaborative Trial Investigators. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: The Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. Hypertension 2008; 51:1476–1482.
27. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Gaatobigio R, Ambrosio G, Porcellati C. Prevalent influence of systolic over pulse pressure on left ventricular mass in essential hypertension. Eur Heart J 2002; 23: 658–665.
28. Chen C-H, Ting C-T, Lin S-J, Hsu TL, Ho SJ, Chou P, et al. Which arterial and cardiac parameters best predict left ventricular mass? Circulation 1998; 98:422–428.
29. Flack JM, Gardin JM, Yunis C, Liu K, for the CARDIA Research Group. Static and pulsatile blood pressure correlates of left ventricular structure and function in black and white young adults: The CARDIA Study. Am Heart J 1999; 138:856–864.
30. Benetos A, Gautier S, Labat C, Salvi P, Valbusa F, Marino F, et al. Mortality and cardiovascular events are best predicted by low central/peripheral pulse pressure amplification but not by high blood pressure levels in elderly nursing home subjects: the PARTAGE (Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) study. J Am Coll Cardiol 2012; 60:1503–2151.

Reviewer's Summary Evaluation

Reviewer 2

The major strength of the study is the novelty of its findings linking brain metabolism derangements to increased central aortic pulse pressure, but not to brachial PP, in elderly individuals. However, its main weakness is its very small sample size, which leads its findings to be considered as preliminary hypothesis-generating ones to be confirmed by larger and prospective studies.

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

Discussion et perspectives

Cette étude pilote a montré que les variations interindividuelles de la masse ventriculaire gauche et du métabolisme cérébral en ^{18}F-FDG étaient en relation avec le niveau de pression pulsée centrale de sujets âgés apparemment sains. Ces sujets ont été soigneusement sélectionnés de telle sorte que la moitié d'entre eux avaient des antécédents d'hypertension et / ou avaient une hypertension actuelle mesurée de manière classique au niveau brachial, tandis que l'autre moitié n'avait pas d'hypertension. Cependant, lorsqu'il était basé sur la mesure de pression artérielle brachiale conventionnelle, le critère « appartenance au groupe hypertendu » n'était pas un facteur déterminant du remodelage cardiaque et cérébral documenté par l'IRM et l'imagerie TEP quantitative, contrairement aux niveaux réels de pression pulsée centrale. La pression pulsée centrale était d'au moins 50 mm Hg chez 75 % des patients du groupe « hypertendus », mais également chez 29 % des patients du groupe « non-hypertendus ». Cela renforce les observations antérieures qui montraient qu'il existe une importante variabilité de la pression systolique centrale entre les individus avec ou sans hypertension lorsque cette hypertension est définie par des mesures brachiales. Dans l'étude Anglo-Cardiff (130), par exemple, 32 % des hommes et 10 % des femmes avec des niveaux normaux de pression systolique brachiale (120-129 de mmHg), ainsi que 78 % des hommes et 73 % des femmes avec des niveaux de pression systolique brachiale normale-haute (130-139 mmHg), avaient des pressions systoliques centrales identiques à celles de patients définis comme ayant une hypertension (140-159 mmHg au niveau brachial). Cette observation s'explique par la grande variabilité interindividuelle de l'amplification des pressions systolique et pulsée entre artères centrales et brachiales (de 9 % à 45 % pour la pression pulsée dans notre population d'étude). Ceci est lié à la grande variabilité de la rigidité des vaisseaux et des phénomènes tels que la réflexion de l'onde de pouls.

En outre, ces données suggèrent qu'un sujet hypertendu avec une pression pulsée centrale normalisée, aurait un risque plus faible d'altérations cérébrales et cardiaques, renforçant l'intérêt des médicaments visant à réduire la pression pulsée centrale (121).

La masse du VG, indexée à la surface corporelle, est l'indicateur le plus classique du remodelage cardiaque liée à l'hypertension (123,124). Il s'agit également d'un bon indicateur pronostique (127). La masse ventriculaire gauche a été déterminée ici par IRM cardiaque (125–127). En accord avec de précédentes études échocardiographiques (123,124), la masse ventriculaire gauche indexée était ici liée à un ensemble de paramètres de pression comprenant en particulier les niveaux périphériques et centraux de pressions systolique et

pulsée. Cependant, des relations statistiquement plus fortes ont été mises en évidence dans la présente étude, probablement du fait de la plus grande précision avec laquelle la masse du VG était mesurée par l'IRM (125–127).

Toutefois à la différence de certaines études échocardiographiques, la pression artérielle centrale n'était pas un meilleur facteur prédictif de la masse ventriculaire gauche indexée par rapport à la pression périphérique (123). Ce n'était pas le cas également de la pression systolique par rapport à la pression pulsée (131–133). Cependant, la taille de notre population d'étude était probablement trop petite pour mettre en évidence les petites différences observées sur les effectifs plus importants des précédentes études.

Il convient également de souligner que le fait de n'avoir inclus que des « personnes âgées » pourrait amener à minorer l'éventuelle supériorité de la valeur pronostique des valeurs centrales de pression systolique. En effet, l'augmentation de la rigidité artérielle liée à l'âge conduit à une diminution des différences entre les pressions systoliques centrales et périphériques (130). En outre, il faut garder à l'esprit le fait que l'IRM ne fournit pas les mêmes valeurs de masse ventriculaire gauche que l'échocardiographie (125). Avec l'échocardiographie conventionnelle, la masse du VG est uniquement estimée par les épaisseurs d'un nombre limité de segments ventriculaires.

La vitesse de l'onde de pouls, un indice de rigidité aortique, n'était pas clairement prédictive du remodelage cardiaque ou cérébral dans la présente étude. Dans une étude précédente par IRM cardiaque, il avait déjà été constaté que ce paramètre était peu prédictif du remodelage cardiaque chez des sujets obèses d'âge moyen, par rapport aux paramètres de pression artérielle (134). Une faible valeur prédictive est aussi retrouvée pour le remodelage cardiaque de personnes âgées dans la présente étude.

Nous avons aussi pu observer que la masse ventriculaire gauche indexée n'était pas significativement associée avec le remodelage cérébral quantifié par l'imagerie TEP au ^{18}F-FDG. Ceci suggère que les remodelages cardiaque et cérébral ne sont pas directement associés chez les personnes âgées, probablement en raison des différences par lesquelles l'hypertension conduit à des lésions dans ces deux organes cibles.

L'augmentation de la masse ventriculaire gauche est en effet connue pour être une réponse adaptative à des conditions anormales du fonctionnement cardiaque. Il s'agit en particulier d'une augmentation de la post-charge du VG entraînant une surproduction de sarcomères au niveau des myocytes et conduisant aussi à une augmentation de l'épaisseur de la paroi du VG. D'autre part, le remodelage cérébral serait plutôt la conséquence d'une altération directe des vaisseaux nutritifs. Ceci conduirait à des défauts circulatoires et à une

réduction de la barrière hémato-encéphalique, en particulier dans les zones connues pour être atteintes lors du vieillissement et lors de certaines maladies neurodégénératives (lobes temporaux et frontaux (98)). Des études antérieures en IRM et lors d'autopsies ont montré que l'hypertension artérielle pouvait accélérer l'atrophie, avec un volume de substance grise réduite ainsi qu'un volume ventriculaire augmenté (98).

Le remodelage cérébral métabolique a été quantifié ici par TEP au ^{18}F-FDG et à l'aide d'un logiciel d'analyse quantitative voxel-à-voxel. Des réductions significatives du métabolisme cérébral ont été mises ici en évidence en rapport avec la pression pulsée centrale, indépendamment de l'âge ou du sexe. En outre, les aires concernées étaient principalement localisées dans les lobes frontaux, à proximité de celles dont on sait qu'elles sont impliquées lors du vieillissement et dans certaines maladies neurodégénératives.

Des relations identiques avec la pression artérielle ont également été mises en évidence dans une autre étude TEP, bien que seules les pressions artérielles périphériques avaient alors été mesurées (99). Cependant, ces relations avaient été documentées sans correction pour les comparaisons multiples, ce qui n'est pas adapté à ce type d'étude. D'autre part, il s'agissait d'une population particulière de patients à risque de maladie d'Alzheimer.

L'ensemble de ces modifications du métabolisme cérébral suggère un remodelage cérébral lié à l'hypertension chez les personnes âgées. De plus, la prédominance frontale de ce remodelage suggère qu'il pourrait accélérer le vieillissement cérébral ou certaines maladies neurodégénératives qui touchent les mêmes endroits. Alors que la forte association entre l'hypertension artérielle et le développement futur de la démence vasculaire est bien documentée, la relation entre l'hypertension et la maladie d'Alzheimer est moins claire. Cependant, il est généralement reconnu que l'hypertension peut contribuer au développement du déclin cognitif à un stade précoce de la maladie, de manière identique à ce qui est mis en évidence pour l'hypertrophie du ventricule gauche précédant le stade d'insuffisance cardiaque manifeste (98).

Fait intéressant, le seuil de pression pulsée centrale de $\geq$ 50 mm Hg apparaît comme un critère plus efficace que « l'état d'hypertension » pour identifier un impact significatif sur la masse ventriculaire gauche et le métabolisme cérébral et, par conséquent, à la fois sur le remodelage cardiaque et cérébral, avant les stades de pathologies cardiaque et/ou cérébrale avérés. Des résultats concordants avaient déjà été observés dans l'étude à grande échelle Strong Heart, où le seuil de 50 mmHg de pression pulsée centrale était associé à une augmentation marquée du risque d'événements cardiaque et cérébral ultérieurs, y compris dans le sous-groupe de sujets âgés (129).

Cependant notre étude pilote a plusieurs limites. Premièrement, étant donné la faible taille de la population, les conclusions, bien qu'étant une base potentielle pour de futures études plus approfondies, doivent être interprétées avec prudence. En particulier, les changements dans le métabolisme cérébral sont probablement un processus multifactoriel avec une interférence possible non seulement de l'âge, du sexe et de la pression artérielle, mais aussi d'autres facteurs, tels que certains médicaments pris au quotidien. Il est nécessaire de préciser tout ceci dans des études à plus grande échelle. Deuxièmement, l'analyse actuelle ne représente qu'une étude transversale. Des études longitudinales sont nécessaires pour clarifier la signification pronostique à plus long terme des remodelages cardiaque et cérébral évalués par TEP et IRM. Troisièmement, il convient de souligner que ces résultats ne peuvent être extrapolés à d'autres populations de personnes âgées. En effet, certaines populations de sujets âgés présentent un pronostic défavorable qui s'expliquerait plutôt par une diminution que par une augmentation de pression artérielle. Il s'agit en particulier des sujets très âgés (135) et de ceux souffrant d'insuffisance cardiaque ou de démence (98). Une quatrième limite était le manque de mesures ambulatoires de la pression artérielle, qui permet probablement une meilleure évaluation des niveaux réels de pression artérielle brachiale au quotidien. Enfin, malgré ces données quantitatives détaillées, il faut reconnaître que l'IRM et la TEP au ^{18}F-FDG sont des outils coûteux et qu'à l'heure actuelle, leur utilisation à grande échelle ainsi que dans la pratique quotidienne reste difficile. Enfin, nous aurions pu nous intéresser également à d'autres organes soumis aux pressions artérielles et donc au vieillissement vasculaire, notamment le rein.

En conclusion, cette étude pilote suggère que, lorsqu'ils sont objectivement quantifiés par IRM et imagerie TEP chez les personnes âgées, la masse ventriculaire gauche et le métabolisme cérébral sont liés à la pression pulsée centrale et en particulier, au seuil de 50 mmHg. Ces observations correspondent à ce qui avait été précédemment établi pour le risque d'événement cardiaque et cérébral ultérieur, mais il s'agit ici d'un stade de remodelage asymptomatique qui est beaucoup plus précoce.

Ces résultats suggèrent également que les sujets âgés hypertendus avec une pression pulsée centrale normalisée auraient un risque plus faible d'altérations cardiaques et cérébrales, ce qui souligne aussi l'intérêt des médicaments permettant de réduire la pression pulsée centrale. Ces observations doivent, toutefois, être confirmées et précisées par des études longitudinales et transversales de plus grande envergure.

TROISIEME ÉTUDE

Le vieillissement cérébral global : effet de l'âge sur le métabolisme cérébral

Présentation et résumé

Dans cette troisième étude, nous avons analysé plus particulièrement le vieillissement cérébral global lié à l'âge et ce, en utilisant les données optimisées de l'analyse quantitative cérébrale obtenues lors de la première étude de notre exposé. La TEP au ^{18}F-FDG est un outil diagnostic largement utilisé et elle permet d'étudier de nombreuses maladies neurodégénératives et psychiatriques, maladies qui sont alors évaluées à travers les changements dans le métabolisme glycolytique cérébral (80,81,136,137). Ces études sont souvent réalisées à l'aide de techniques d'analyse quantitative voxel-à-voxel et nécessitent alors de prendre en considération les variations physiologiques complexes du métabolisme cérébral régional (90,105). L'impact de l'âge en particulier est considérable et doit être pris en compte, comme cela a déjà été discuté dans de précédents chapitres. L'un des logiciels les plus reconnus pour ce type d'analyse quantitative est SPM. Ce logiciel comprend une première étape de normalisation spatiale afin que les images de TEP analysées correspondent à un même *template* de référence. Cette normalisation implique des transformations affines simples suivies de transformations non linéaires appliquées sur des fonctions en cosinus discrètes. Cependant, les images du *template* de référence du logiciel SPM ont été initialement obtenues à l'aide d'un radio-traceur particulier (^{15}O-H_2O) et avec des caméras TEP d'ancienne génération par rapport à celles utilisées actuellement. Il est probable que ces caractéristiques du *template* influencent le processus d'appariement avec les images à normaliser, notamment par le fait que le *template* de référence SPM n'ait pas été obtenu dans avec les mêmes conditions d'acquisition que celles de la population étudiée.

Une procédure de normalisation BM a récemment été mise au point, permettant la construction d'un *template* spécifique avec un processus itératif appliqué sur l'ensemble des images TEP analysées (138). Un tel *template* « adaptatif », correspondant aux caractéristiques des images TEP analysées, pourrait faciliter et améliorer le processus de normalisation spatiale.

Cette étude avait pour but de déterminer si les changements globaux liés à l'âge des images cérébrales de TEP au ^{18}F-FDG étaient évalués plus précisément lorsque la méthode de normalisation SPM était appliquée avec un *template* BM adaptatif qu'avec le *template* SPM conventionnel. Cette étude a été acceptée et publiée dans le journal *Annals of Nuclear Medicine*.

En pratique, les modifications liées à l'âge dans des images de TEP au ^{18}F-FDG cérébrale ont été calculées avec des modèles de régression linéaire chez 84 sujets neurologiquement sains (35 femmes, sujets âgés de 19 à 82 ans), et d'une manière comparative entre les résultats fournis par l'algorithme SPM conventionnel avec le *template* non adaptatif standard et avec un *template* adaptatif dérivé du logiciel BM. Une valeur seuil de p à 0,05 a été utilisée avec correction des comparaisons multiples.

Les changements liés à l'âge dans les images de TEP au ^{18}F-FDG sont beaucoup plus marqués lorsqu'ils sont calculés à partir du *template* adaptatif plutôt qu'avec un *template* classique comme en témoignent : 1) des coefficients de corrélation plus élevés entre l'âge et les valeurs d'activité métabolique en fronto-temporal (valeurs R^2 respectives de 0,20 et 0,07), et 2) de plus grandes étendues de zones significativement influencées par l'âge (en fonction du *template* utilisé, de 13 % et 5 % du volume du *template* total, respectivement). Ce dernier point a permis de révéler un nombre plus important de régions anatomiques dépendantes de l'âge (surtout dans les régions préfrontales dorsolatérales, temporales inférieures/fusiformes et en regard du cortex sensitivo-moteur primaire).

Les modifications liées à l'âge en TEP au ^{18}F-FDG peuvent donc être évaluées plus précisément lorsque la méthode d'analyse quantitative voxel-à-voxel SPM est appliquée sur un *template* adaptatif, qui correspond mieux aux caractéristiques des images de TEP analysées.

Ann Nucl Med
DOI 10.1007/s12149-015-1022-2

Cr ssM.rc

ORIGINAL ARTICLE

Age-related changes in FDG brain uptake are more accurately assessed when applying an adaptive template to the SPM method of voxel-based quantitative analysis

Axel Van Der Gucht[1] • Antoine Verger[1,2,3] • Eric Guedj[4,5] • Grégoire Malandain[6] • Gabriela Hossu[7,8] • Yalcin Yagdigul[1] • Véronique Roch[1,2,3] • Sylvain Poussier[1,2,3] • Louis Maillard[3,9] • Gilles Karcher[1,3,10] • Pierre-Yves Marie[1,3,11]

Received: 29 June 2015/Accepted: 24 August 2015
Ó The Japanese Society of Nuclear Medicine 2015

Abstract
Introduction The impact of age is crucial and must be taken into account when applying a voxel-based quantitative analysis on brain images from [^{18}F]-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET). This study aimed to determine whether age-related changes in brain FDG-PET images are more accurately assessed when the conventional statistical parametric mapping (SPM) normalization method is used with an adaptive template, obtained from analysed PET images using a Block-Matching (BM) algorithm to fit with the characteristics of these images.
Methods Age-related changes in FDG-PET images were computed with linear models in 84 neurologically healthy subjects (35 women, 19 to 82-year-old), and compared between results provided by the SPM normalization algorithm applied on its dedicated conventional template or on the adaptive BM template. A threshold P value of 0.05 was used together with a family-wise error correction.
Results The age-related changes in FDG-PET images were much more apparent when computed with the adaptive template than with the conventional template as evidenced by: (1) stronger correlation coefficients with age for the overall frontal and temporal uptake values (respective R^2 values of 0.20 and 0.07) and (2) larger extents of involved areas (13 and 5 % of whole brain template volume, respectively), leading to reveal several age-dependent areas (especially in dorsolateral prefrontal, inferior temporal/fusiform and primary somatosensory cortices).
Conclusion Age-related changes in brain FDG uptake may be more accurately determined when applying the SPM method of voxel-based quantitative analysis on a template that best fits the characteristics of the analysed TEP images.

Keywords ^{18}F-fluorodeoxyglucose ÁPositron emission tomography ÁAge ÁSpatial normalization ÁStatistical parametric mapping ÁBlock-Matching algorithm

A. Van Der Gucht and A. Verger contributed equally to this work.

& Axel Van Der Gucht
axel.vandergucht@gmail.com

1 Department of Nuclear Medicine and Nancyclotep Experimental Imaging Platform, CHU Nancy, Allée du Morvan, Vandoeuvre, 54000 Nancy, France

2 INSERM, UMR 947, 54000 Nancy, France

3 Faculty of Medicine, University of Lorraine, 54000 Nancy, France

4 Department of Nuclear Medicine, AP-HM, Hospital "La Timone", 13000 Marseille, France

5 CNRS UMR 7289, Institut de Neurosciences de la Timone, INT, 13000 Marseille, France

6 INRIA Sophia Antipolis-Méditerranée, 06902 Sophia Antipolis, France

7 CIC-IT, CHU Nancy, 5400 Nancy, France

8 INSERM, CIC-IT 1433, 5400 Nancy, France

9 Department of Neurology, CHU-Nancy, 54000 Nancy, France

10 CRAN, UMR 7039, Université de Lorraine-CNRS, 54500 Vandoeuvre, France

11 INSERM, U1116, 54000 Nancy, France

Introduction

[^{18}F]-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) is a widely used diagnostic tool enabling to investigate numerous neurodegenerative and psychiatric

Published online: 01 September 2015

disorders, as assessed through changes in cerebral glucose metabolism [1–4]. These investigations are frequently conducted with the help of voxel-based quantitative analysis techniques and require taking into consideration the complex physiological variations in regional brain metabolism [5, 6]. In particular, the impact of age is dramatic and must be taken into account. One of the most recognised software for such quantitative analysis is statistical parametric mapping (SPM) [7]. This software involves a first step of spatial normalization in order that all sets of analysed PET images match the shape of a same reference template model. This normalization involves simple affine transformations (rotation, translation, shear and scale) followed by nonlinear discrete cosine transformations. However, the template reference images of the SPM software were originally constructed while averaging PET images obtained with a particular tracer ([^{15}O]-H_2O), with much older generations of PET cameras than those used presently and in a very limited number of normal subjects. These latter conditions, therefore, markedly differ with those of current brain FDG-PET imaging and it is likely that intrinsic differences in image characteristics may impair the matching process between the template and the images to be normalized.

However, an original Block-Matching (BM) normalization procedure has recently been developed allowing the construction of a specific template with an iterative process applied on all sets of analysed PET images [8]. Such an "adaptive" template, which is better suited to the characteristics of the analysed PET images, may facilitate the further normalization matching process (smaller deformations are needed).

This study was aimed to determine whether the age-related changes in brain FDG-PET images are more accurately assessed when the conventional SPM normalization method is used with an adaptive BM template.

Materials and methods

Selection of study subjects

The study protocol was approved by the local Ethics Committee (CPP Est III; CPP agreement number—08 09 03).

The study subjects were prospectively included among those referred to our centre for a whole-body FDG-PET, which was prescribed to monitor a lymphoma considered to be in complete remission. Patients were excluded if they underwent chemotherapy or corticosteroid treatment within the past month. The main additional exclusion criteria were: (1) history of stroke, transient ischemic attack, psychiatric or any other neurological disease, (2) suspected dementia or suspected depression, (3) a medical treatment that may influence cognitive function (antiepileptic or antipsychotic drugs) and (4) inability to read and/or understand the study consent form. After having signed the consent form, all subjects underwent neuropsychological tests. PET/CT was recorded on the same day, after a period of a few hours.

The neuropsychological tests involved: (1) a Mini Mental State Examination (MMSE), (2) a Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) and a Frontal Assessment Battery (FAB). All subjects with definitely abnormal neuropsychological tests were subsequently excluded from the study population (depression symptoms at MINI, MMSE \ 27, and FAB \ 15), as well as those with abnormal FDG-PET images at visual analysis.

FDG-PET brain protocol

PET/CT recordings were obtained in supine position on a Biograph hybrid system involving a six-detector CT for attenuation correction and anatomic localisation (Biograph 6 True Point, SIEMENS). After an overnight fast, 4.5 MBq/kg of FDG was injected intravenously and the subjects were placed in a quiet environment with eyes closed, as commonly recommended [6]. The blood glucose level was previously verified with a dedicated electronic device so as to ensure a level of \ 1.5 g.l^{-1} in all patients. The brain PET/CT recording was started 50 min after [^{18}F]-FDG injection, and was immediately followed by the conventional body PET/CT recording.

The brain CT was first recorded to provide the attenuation correction map and was immediately followed by a 3D-PET recording during a 10-min period. Main CT brain parameters were as follows: 130 kV, intensity adapted to noise index, 512 9 512 matrix, 3-mm slice thickness and a pitch of 1. FDG-PET images were reconstructed by the OSEM method (4 iterations and 8 subsets, 2-mm Gaussian filter) with corrections for scatter and attenuation, and subsequently displayed in a 168 9 168 matrix with 2.7 9 2.7 9 2.7 mm^3 voxels.

SPM analysis with conventional or adaptive template

The SPM12 software implemented in Matlab (Version R2014a, Mathworks Inc., Sherborn, MA) was used and spatial normalization was conducted according to the conventional SPM procedure [7] but with two different templates: (1) the dedicated current model (MNI, Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, Quebec, Canada) and (2) the adaptive model provided the BM software. These two templates are displayed in Fig. 1.

As described previously [9, 10], the adaptive template is constructed with the BM normalization algorithm [8] and an iterative process, leading to an averaging of the images from all normalized sets of PET images. In brief, at each iteration, all sets of PET images are normalized using the average image from the preceding iteration as the template, except for the first iteration where the patient's native PET images serve as the template.

Normalized images were displayed with voxels of: (1) 2 9 2 9 2 mm^3 for the conventional template (corresponding to the voxel size of this template) and (2) 2.7 9 2.7 9 2.7 mm^3 for the adaptive template (corresponding to the voxel size of the recorded PET images). As currently recommended [7], the normalized images were smoothed using a Gaussian filter (full-width at half-maximum: 10 mm).

The age-related changes in brain FDG-PET images were computed with linear models in a comparative manner between images normalized with the conventional template and those normalized with the adaptive template. In addition, activities from all PET images were normalized to cerebellum activity, considered as independent of age [8]. The linear models were applied with a threshold P value of 0.05, with a family-wise error correction and with adjustment for gender, which is commonly considered to have an influence on brain metabolism and FDG-PET images [9].

Additional ROI-based analysis of normalized images

Mean activities from grey matter of various lobes and areas were additionally determined on the normalized PET images. For this purpose, regions-of-interest and masks were constructed with the automated anatomical labelling atlas [10] and the SPM Marsbar toolbox (MRC Cognition and Brain Sciences Unit, Cambridge, UK). For adapting this ROI-based analysis to the BM template, these regions-of-interest and masks needed to be transformed through a translation with affine and non-affine transformations within the particular space of the BM template.

Statistical analysis

The linear regressions, associated with the SPM12 software, were implemented as described above. Quantitative variables are expressed as means and corresponding standard deviations (±SD) and categorical variables, as percentages. Two-group comparisons were performed with ANOVA tests for quantitative variables and Chi-square tests for categorical variables. Pearson R coefficients were determined for linear relationships. In each analysis, a P value smaller than 0.05 was considered to be indicative of statistical significance.

Results

Characteristics of study subjects

A total of 90 subjects were included between February 2009 and March 2013, 6 of whom were subsequently excluded because of abnormal neuropsychological tests, leaving 84 study subjects for the present analysis. Mean age of the study population was 56 ± 16 years, with 42 %

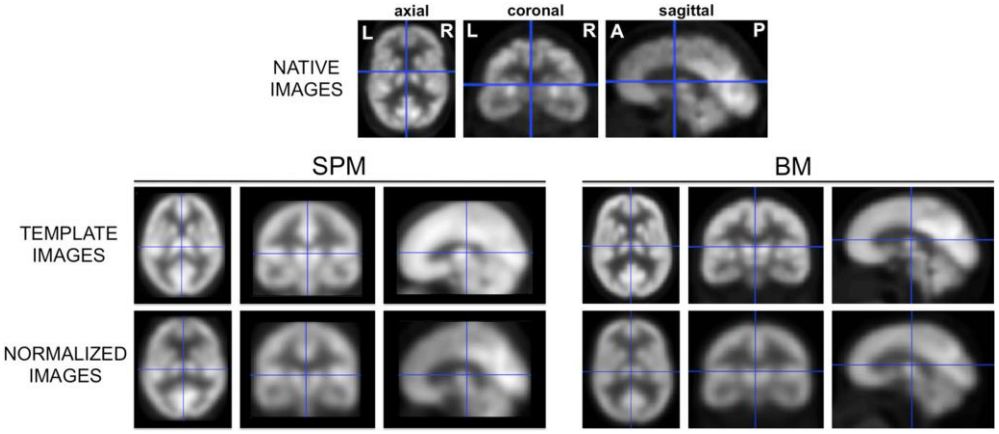

Fig. 1 Native FDG-PET images from a 52-year-old man (upper panel), template images from SPM (left median panel) and BM (right median panel), as well as results obtained after the normalization of native images with the conventional SPM (left lower panel) or adaptive BM (right lower panel) template. A anterior, P posterior, L left, R right

women (Table 1). Age ranged from 66 to 82 years (seniors) in 32 % of the study population, from 46 to 65 years (middle-aged) in 43 % and from 18 to 45 years in 25 %. As detailed in Table 1, the main characteristics of the subjects were equivalent between men and women.

Comparison between the SPM and BM templates

As evidenced in Fig. 1, the adaptive template, provided by the BM software, was dramatically different from the conventional SPM template with an enhanced sharpness of brain contours, a better visualisation of anatomic details and much less difference with current FDG-PET images (Fig. 1). Consequently, the images from the template, as well as those obtained after spatial normalization of patient PET images, were much more similar to the native PET images. In addition, brain volume was smaller on the adaptive template comparatively to the conventional template with whole brain volumes of 1600 and 1800 cm^3, respectively.

ROI-based analysis of the impact of age

As detailed in Fig. 2, there were inverse relationships between age and FDG uptake within frontal and temporal lobes and with both templates. However, this influence of age was more than twofold higher with the adaptive template as evidenced by the difference in R^2 values (0.07 with conventional template vs. 0.20 with adaptive template). This relationship with age was not additionally influenced by sex ratio on multivariate analysis and was best fitted with a linear model.

Relationships with age were also documented on certain Brodmann areas from the temporal and frontal lobes that are known to be influenced by age. As detailed in Table 2, all of these relationships were stronger with the adaptive template than with the conventional template.

Voxel-based analysis of the impact of age

Corresponding results are depicted in Fig. 3. With both adaptive and conventional templates, FDG uptake exhibited an inverse relationship with age in a well-known anterior symmetrical pattern involving temporopolar areas, frontal lobes, cingulate cortex and insular areas. There was a relative preservation of FDG uptake in amygdalo-hippocampal complexes and entorhinal cortices. The involved areas were, however, more than twofold larger with the adaptive template (13 % of whole brain template volume) than with the conventional SPM template (5 % of whole brain template volume). All age-related areas, which were detected with the conventional template, were also detected with the adaptive template. However, the adaptive template allowed to reveal several additional age-related areas, all within the frontal and temporal lobes, especially in dorsolateral prefrontal, inferior temporal/fusiform and primary somatosensory cortices (Fig. 3).

Discussion

Understanding normal brain processes, such as those related to age, is an essential prerequisite for an accurate diagnosis and for comprehending neurodevelopmental disorders, in addition to providing crucial tools for the recognition of brain diseases [11]. This study aimed to investigate age-related changes in brain FDG-PET images when computed with the conventional SPM software but with the hypothesis that these changes could be better

Table 1 Main characteristics of the overall study population and according to gender

	Overall (n = 84)	Men (n = 49)	Women (n = 35)
Age (years)	55.6 ± 16	53.3 ± 15	58.4 ± 16
18–45	21 (25 %)	8 (16 %)	13 (37 %)
46–65	36 (43 %)	22 (45 %)	14 (40 %)
66	27 (32 %)	19 (39 %)	8 (23 %)
Height (cm)	170 ± 9	176 ± 6	162 ± 6
Weight (kg)	72.4 ± 15	78 ± 15	64.2 ± 13
Body mass index kgÁm^{-2} (kg/m^2)	25 ± 5	25.4 ± 4.7	24.5 ± 4.8
Glycaemia (gÁ$^{-1}$)	0.96 ± 0.2	0.95 ± 0.2	0.97 ± 0.2
MMSE (/30)	29.3 ± 0.8	29.4 ± 0.8	29.2 ± 0.9
FAB (/18)	17.5 ± 1	17.4 ± 0.9	17.7 ± 1.2

There were no significant differences between men and women for any of the variables

None of the subjects had a depression according to the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI test)

FAB frontal assessment battery, MMSE Mini Mental State Examination

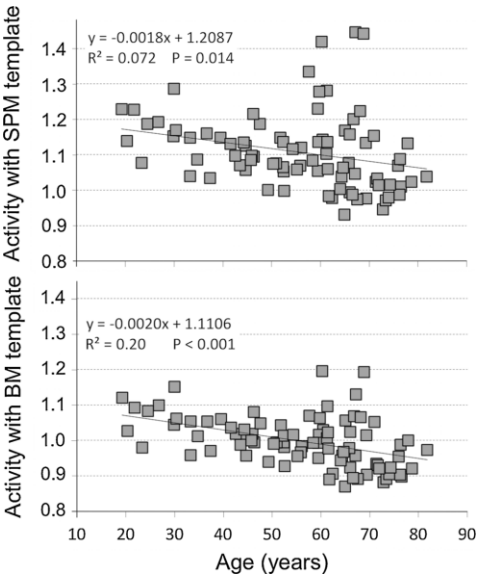

Fig. 2 Inverse linear regression relationships observed between age and mean voxel activity, expressed relative to cerebellar activity, and determined within the grey matter from frontal and temporal lobes on images normalized with the conventional (upper panel) or adaptive template (lower panel)

identified with an adaptive template that is better suited to the characteristics of the analysed PET images. For this purpose, we used an original Block-Matching (BM) method where an adaptive population-specific template was constructed for each analysis with the entire set of analysed PET images. Consequently, when using this adaptive template, the images from the template as well as those obtained after spatial normalization of patient PET images were much more similar to the native PET images (Fig. 1). It is likely that such an adaptive template facilitates the normalization matching process by minimising the difference between the template images and the native images that need to be normalized. As a consequence, smaller deformations are needed and smaller errors may be expected during the normalization process. Furthermore, the present study shows that the influence of age may be more clearly evidenced when using this adaptive template.

The strategy and the advantage of computing a population-specific template has already been established in structural MRI procedures such as voxel-based morphometry (VBM) [12] or the Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra (DARTEL) [13, 14]. A limited experience is available on the use of adaptive templates for brain FDG-PET. Indeed, only two previously published FDG-PET studies were scheduled with the DARTEL algorithm, showing a favourable impact on the identification of neurodegenerative diseases (Mild Cognitive Impairment [15], Alzheimer's disease,

Table 2 R^2 values corresponding to a significant linear relationship ($P < 0.05$) between age and the ROI-based determination of FDG uptake with certain Brodmann areas (BA) known to be impacted by age, and when using PET images normalized with either the conventional or the adaptive template

Location	Conventional (SPM)	Adaptive (BM)
Primary somatosensory cortex (BA 1–2)	–	0.063
Premotor cortex (BA 6)	0.051	0.092
Includes frontal eye fields (BA 8)	0.111	0.174
Dorsolateral prefrontal cortex (BA 9)	0.128	0.217
Frontopolar prefrontal cortex (BA 10)	0.092	0.202
Orbitofrontal area (BA 11)	0.069	0.151
Insular cortex (BA 13)	0.137	0.329
Inferior temporal gyrus (BA 20)	–	0.168
Middle temporal gyrus (BA 21)	0.067	0.164
Superior temporal gyrus (BA 22)	0.113	0.124
Ventral anterior cingulate cortex (BA 24)	0.295	0.304
Dorsal anterior cingulate cortex (BA 32)	0.228	0.219
Fusiform gyrus (BA 37)	–	0.083
Temporopolar area (BA 38)	0.313	0.108
Secondary auditory cortex (BA 42)	0.086	0.134
Inferior frontal gyrus (BA 44)	0.141	0.25
Inferior frontal gyrus (BA 45)	0.14	0.195
Dorsolateral prefrontal cortex (BA 46)	–	0.219
Inferior prefrontal gyrus (BA 47)	0.187	0.232

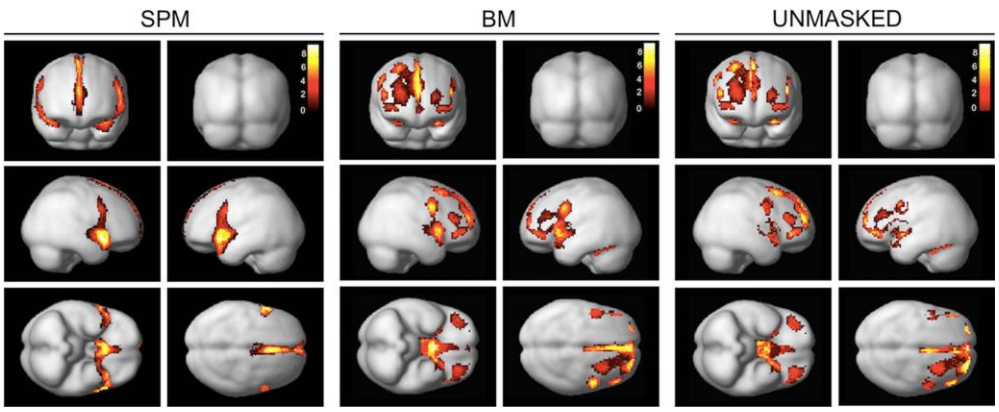

Fig. 3 Rendered 3D MIP images showing the brain areas with a significant impact of age (P \ 0.05 corrected with family-wise error (FWE) and with adjustment for gender) when using the conventional template (left panel) or the adaptive template (median panel), and with the areas being unmasked by the adaptive template (right panel)

frontotemporal lobar degeneration and dementia with Lewy bodies [16]). To the best of our knowledge, however, the present study is the first one showing that an adaptive template provides an enhanced assessment of the age-related changes in the brain uptake of FDG. It is likely that this property could be useful for most SPM diagnostic procedures where age needs to be used as a covariable. Whether the BM software works better or not than the DARTEL algorithm in this setting remains to be assessed at a larger scale and for identifying not only age-related effects, but also specific neurologic diseases.

Our conventional SPM analysis showed that the areas impacted by age were displayed in a symmetrical pattern involving the anterior areas, in particular the temporopolar areas, frontal lobe, insular areas and the anterior cingulate cortex (Fig. 2). This corroborates previously reported observations, including: (1) FDG-PET studies which have consistently highlighted a metabolic deterioration of frontal and anterior cingulate cortices with age [9, 17, 18] and (2) morphometric studies where a global brain atrophy was documented with age, but with a predominance in the prefrontal cortex [19], and to a lower extent in parietal, temporal and insular grey matter areas [20–22]. Furthermore, the relative sparing of FDG uptake in amygdalo-hippocampal complexes and entorhinal cortices observed in the present study are also in accordance with the findings from previous FDG-PET studies [21, 23–26].

However, the use of the adaptive template allowed revealing additional age-related areas (Table 2), all of which are known to deteriorate with age. This was also notably shown for the inferior temporal/fusiform gyrus in a study using a VBM procedure [23] as well as for the dorsolateral prefrontal cortex in morphometric studies [28, 29].

It could be argued that the present observations provided by the voxel-per-voxel SPM analysis are strongly dependent on the choice of SPM statistical parameters, particularly the threshold p values, the cluster size and the method for P correction. However, the parameters used herein were highly conventional. Moreover, the results obtained with the voxel-per-voxel analysis were fully confirmed by further ROI-based analyses of the normalized PET images. In these additional analyses, the activities from regions known to be affected by age (overall temporal and frontal areas, or more specific areas detailed in Table 2) were indeed much better correlated with age when images were normalized with the adaptive as opposed to the conventional template.

It is likely that a more accurate assessment of age, with the help of an adaptive template, may have favourable consequences on the diagnostic use of SPM in routine practice. Indeed, the impact of age on frontal and temporal glucose metabolism should be considered when analysing patients with possible frontal and/or temporal diseases, such as those with temporal lobe epilepsy [25], Alzheimer's disease [26], frontotemporal lobar degeneration [27] or schizophrenia [28].

A limitation is that our population of patients with a history of lymphoma is not a normal one. Certain studies have shown limited effects of cancer or of cancer treatments on brain metabolism [29, 30], whereas others have shown more marked impacts [31–33]. To minimise this possibly confounding effect, we only selected patients: (1) with a minimal interval time of one month between the last chemotherapy or radiotherapy and the FDG-PET exam and (2) with normal neuropsychological tests including no symptom of depression at MINI test. In these conditions, it may not be ascertained that brain metabolism was

definitely normal in all patients, but it would be very unlikely that this point might have influenced the difference observed between the results provided by adaptive and conventional templates.

A second limitation is that there is no gold standard for determining the age-related changes in brain metabolism and thus, to give a definite evidence of the enhancement provided by the adaptive template. However, our study gives strong arguments in favour of this enhancement, with first, much stronger and precise relationships between the brain repartition of FDG uptake and age and second, the revealing of the influence of age in several areas, which were already shown to be influenced by age, as already discussed above.

Conclusion

The present results show that the choice of the template, applied in the normalization process, may significantly affect the outcome of SPM analyses of FDG-PET studies. Important age-related changes in brain FDG metabolism are revealed with the use of an adaptive template, which better fits the characteristics of the analysed TEP images. It is likely that the accuracy of the results provided by SPM in routine practice would be enhanced by a better assessment of the influence of age. Such enhancement needs to be confirmed in further dedicated studies.

Acknowledgments The authors thank Pierre Pothier, for critical review of the manuscript, and the Nancyclotep experimental imaging platform, for organizational support.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors have no potential conflicts of interest to report.

Ethical standards The procedure followed was in accordance with the ethical standards and guidelines of the responsible committee on human experimentation.

References

1. Mosconi L, Pupi A, De Cristofaro MTR, Fayyaz M, Sorbi S, Herholz K. Functional interactions of the entorhinal cortex: an 18F-FDG PET study on normal aging and Alzheimer's disease. J Nucl Med. 2004;45:382–92.
2. Diehl-Schmid J, Grimmer T, Drzezga A, Bornschein S, Riemenschneider M, Förstl H, et al. Decline of cerebral glucose metabolism in frontotemporal dementia: a longitudinal 18F-FDG-PET-study. Neurobiol Aging. 2007;28:42–50.
3. Fujimoto T, Takeuch K, Matsumoto T, Kamimura K, Hamada R, Nakamura K, et al. Abnormal glucose metabolism in the anterior cingulate cortex in patients with schizophrenia. Psychiatry Res. 2007;154:49–58.
4. Delvenne V, Goldman S, De Maertelaer V, Lotstra F. Brain glucose metabolism in eating disorders assessed by positron emission tomography. Int J Eat Disord. 1999;25:29–37.
5. Alavi A, Dann R, Chawluk J, Alavi J, Kushner M, Reivich M. Positron emission tomography imaging of regional cerebral glucose metabolism. Semin Nucl Med. 1986;16:2–34.
6. Signorini M, Paulesu E, Friston K, Perani D, Colleluori A, Lucignani G, et al. Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and non-quantitative [18F]FDG PET: a clinical validation of statistical parametric mapping. Neuroimage. 1999;9:63–80.
7. Friston K, Ashbuner J, Frith C, Poline J, Heather J, Frackowiak RS. Spatial registration and normalization of images. Hum Brain Mapp. 1995;2:165–89.
8. Dukart J, Mueller K, Horstmann A, Vogt B, Frisch S, Barthel H, et al. Differential effects of global and cerebellar normalization on detection and differentiation of dementia in FDG-PET studies. Neuroimage. 2010;49:1490–5.
9. Yoshizawa H, Gazes Y, Stern Y, Miyata Y, Uchiyama S. Characterizing the normative profile of 18F-FDG PET brain imaging: sex difference, aging effect, and cognitive reserve. Psychiatry Res. 2014;221:78–85.
10. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. Neuroimage. 2002;15:273–89.
11. Schlaggar BL, Brown TT, Lugar HM, Visscher KM, Miezin FM, Petersen SE. Functional neuroanatomical differences between adults and school-age children in the processing of single words. Science. 2002;296:1476–9.
12. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ, Frackowiak RSJ. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. Neuroimage. 2001;14:21–36.
13. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. Neuroimage. 2007;38:95–113.
14. Bieth M, Lombaert H, Reader AJ, Siddiqi K. Atlas construction for dynamic (4D) PET using diffeomorphic transformations. Med Image Comput Comput Assist Interv. 2013;16:35–42.
15. Martino ME, de Villoria JG, Lacalle-Aurioles M, Olazarán J, Cruz I, Navarro E, et al. Comparison of different methods of spatial normalization of FDG-PET brain images in the voxel-wise analysis of MCI patients and controls. Ann Nucl Med. 2013;27:600–9.
16. Della Rosa PA, Cerami C, Gallivanone F, Prestia A, Caroli A, Castiglioni I, et al. A standardized [18F]-FDG-PET template for spatial normalization in statistical parametric mapping of dementia. Neuroinformatics. 2014;12:575–93.
17. Hsieh T-C, Lin W-Y, Ding H-J, Sun S-S, Wu Y-C, Yen K-Y, et al. Sex- and age-related differences in brain FDG metabolism of healthy adults: an SPM analysis. J Neuroimaging. 2012;22:21–7.
18. Kim I-J, Kim S-J, Kim Y-K. Age- and sex-associated changes in cerebral glucose metabolism in normal healthy subjects: statistical parametric mapping analysis of F-18 fluorodeoxyglucose brain positron emission tomography. Acta Radiol. 2009;50:1169–74.
19. Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RSR, Busa E, et al. Thinning of the cerebral cortex in aging. Cereb Cortex. 2004;14:721–30.
20. Resnick SM, Goldszal AF, Davatzikos C, Golski S, Kraut MA, Metter EJ, et al. One-year age changes in MRI brain volumes in older adults. Cereb Cortex. 2000;10:464–72.
21. Tisserand DJ, van Boxtel MPJ, Pruessner JC, Hofman P, Evans AC, Jolles J. A voxel-based morphometric study to determine

individual differences in gray matter density associated with age and cognitive change over time. Cereb Cortex. 2004;14:966–73.
22. Yanase D, Matsunari I, Yajima K, Chen W, Fujikawa A, Nishimura S, et al. Brain FDG PET study of normal aging in Japanese: effect of atrophy correction. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32:794–805.
23. Kennedy KM, Erickson KI, Rodrigue KM, Voss MW, Colcombe SJ, Kramer AF, et al. Age-related differences in regional brain volumes: a comparison of optimized voxel-based morphometry to manual volumetry. Neurobiol Aging. 2009;30:1657–76.
24. Pieperhoff P, Hömke L, Schneider F, Habel U, Shah NJ, Zilles K, et al. Deformation field morphometry reveals age-related structural differences between the brains of adults up to 51 years. J Neurosci. 2008;28:828–42.
25. Gokdemir S, Halac M, Albayram S, Oz B, Yeni N, Uzan M, et al. Contribution of fdg-pet in epilepsy surgery: consistency and postoperative results compared with magnetic resonance imaging and electroencephalography. Turk Neurosurg. 2015;25:53–7.
26. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. JAMA. 2001;286:2120–7.
27. Jeong Y, Cho SS, Park JM, Kang SJ, Lee JS, Kang E, et al. 18F-FDG PET findings in frontotemporal dementia: an SPM analysis of 29 patients. J Nucl Med. 2005;46:233–9.
28. Shinto AS, Kamaleshwaran KK, Srinivasan D, Paranthaman S, Selvaraj K, Pranesh MB, et al. "Hyperfrontality" as seen on FDG PET in unmedicated schizophrenia patients with positive symptoms. Clin Nucl Med. 2014;39:694–7.
29. Chiaravalloti A, Pagani M, Di Pietro B, Danieli R, Tavolozza M, Travascio L, et al. Is cerebral glucose metabolism affected by chemotherapy in patients with Hodgkin's lymphoma? Nucl Med Commun. 2013;34:57–63.
30. Nonokuma M, Kuwabara Y, Takano K, Tamura K, Ishitsuka K, Yoshimitsu K. Evaluation of regional cerebral glucose metabolism in patients with malignant lymphoma of the body using statistical image analysis. Ann Nucl Med. 2014;28:950–60.
31. Sorokin J, Saboury B, Ahn JA, Moghbel M, Basu S, Alavi A. Adverse functional effects of chemotherapy on whole-brain metabolism: a PET/CT quantitative analysis of FDG metabolic pattern of the "chemo-brain". Clin Nucl Med. 2014;39:e35–9.
32. Baudino B, D'agata F, Caroppo P, Castellano G, Cauda S, Manfredi M, et al. The chemotherapy long-term effect on cognitive functions and brain metabolism in lymphoma patients. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2012;56:559–68.
33. D'Agata F, Costa T, Caroppo P, Baudino B, Cauda F, Manfredi M, et al. Multivariate analysis of brain metabolism reveals chemotherapy effects on prefrontal cerebellar system when related to dorsal attention network. EJNMMI Res. 2013;3:22.

Discussion et perspectives

Comprendre les processus évolutifs cérébraux normaux, tels que ceux liés à l'âge, est une condition préalable essentielle pour un diagnostic précis et pour la compréhension des troubles du développement neurologique (139). Cette étude avait pour but d'étudier les changements liés à l'âge sur les images de TEP au ^{18}F-FDG cérébrale, en utilisant le logiciel SPM conventionnel, mais dans l'hypothèse où ces changements seraient mieux identifiés avec un *template* adaptatif, plus fidèle aux caractéristiques des images de TEP analysées. Pour cela, nous avons utilisé une méthode *Block-Matching* (BM), où un *template* adaptatif spécifique de la population a été développé. Par conséquent, en utilisant ce *template* adaptatif, les images du *template*, ainsi que les images des patients normalisées, étaient beaucoup plus proches des images de TEP originales. Il semblerait que ce *template* adaptatif facilite le processus de normalisation en minimisant les différences entre les images du *template* et les images natives qui doivent être normalisées. En conséquence, de plus petites déformations sont alors nécessaires, minimisant ainsi les erreurs lors du processus de normalisation. Notre étude montre que l'influence de l'âge est plus clairement mise en évidence lors de l'utilisation de ce *template* adaptatif.

L'avantage à utiliser un *template* adapté à la population étudiée a déjà été établi dans les procédures d'IRM morphologiques telles que la morphométrie voxel-à-voxel (140) ou le recalage anatomique grâce à des fonctions dérivées algébriques exponentielles (DARTEL) (141,142). Certaines études ont effectué une analyse quantitative en TEP au ^{18}F-FDG à l'aide de l'outil DARTEL et ont conclu qu'un *template* adaptatif permettait une meilleure définition de l'hypométabolisme, en particulier chez les patients atteints de MCI (Mild Cognitive Impairment) (143), de maladie d'Alzheimer probable, de dégénérescence lobaire fronto-temporale ou de démence à corps de Lewy (119). Cependant, à notre connaissance, notre étude est la première à avoir utilisé un *template* de type adaptatif pour étudier le processus de vieillissement cérébral en TEP au 18F-FDG.

Notre analyse SPM conventionnelle a montré que les zones, dont le métabolisme est influencé par l'âge, étaient principalement les aires antérieures de manière symétrique, en particulier le lobe frontal, les aires temporo-polaires, les aires insulaires et le cortex cingulaire antérieur. Ceci corrobore les observations précédemment rapportées, incluant: 1) des études en TEP au ^{18}F-FDG, qui ont constamment souligné une dégradation métabolique des cortex cingulaire antérieur et frontaux avec l'âge (102–104), et 2) les études morphométriques où une atrophie cérébrale liée à l'âge était mise en évidence dans ces territoires, en particulier dans le

cortex préfrontal (1), et dans une moindre mesure dans les zones de substance grise pariétale, temporale et insulaire (2,3,144). En outre, l'absence d'influence significative de l'âge dans le métabolisme des complexes amygdalo-hippocampiques et du cortex entorhinal est également en accord avec les conclusions de précédentes études en TEP au ^{18}F-FDG (144–148).

Cependant, l'utilisation du *template* adaptatif, plutôt que du *template* SPM conventionnel, a permis de révéler des aires supplémentaires influencées par l'âge et qui étaient d'ailleurs toutes déjà connues comme se détériorant avec l'âge. C'est le cas pour le gyrus temporal inférieur / fusiforme dont la dépendance à l'âge a été montrée dans une étude utilisant une procédure VBM (Voxel-Based Morphometry) (145). C'est aussi le cas du cortex préfrontal dorsolatéral pour lequel l'influence de l'âge a été montrée dans des études morphométriques (149,150).

Les présentes observations, fournies ici par l'analyse SPM voxel-à-voxel, dépendent fortement du choix des paramètres statistiques SPM, en particulier les valeurs seuils de p, la taille de cluster et la méthode de correction de p. Nous avons utilisé ici des paramètres conventionnels. De plus, nos résultats obtenus avec l'analyse voxel-à-voxel ont été confirmés par d'autres analyses plus classiques car basées sur des ROI (Region Of Interest) d'images TEP normalisées. Dans ces analyses complémentaires, les activités de régions connues pour être affectées par l'âge (les zones frontales et temporales dans leur ensemble) étaient en effet beaucoup mieux corrélées avec l'âge lorsque les images étaient normalisées avec le *template* adaptatif qu'avec le *template* conventionnel.

Il est probable qu'une évaluation plus précise de l'âge, à l'aide d'un *template* adaptatif, ait des conséquences favorables sur l'utilisation diagnostic de SPM dans la pratique de routine. En effet, l'impact de l'âge sur le métabolisme glycolytique frontal et temporal devrait être pris en considération lors des examens impliquant des patients souffrant de possibles pathologies frontales et / ou temporales. Il s'agit en particulier de ceux souffrant d'épilepsie du lobe temporal (147), de maladie d'Alzheimer (148), de dégénérescence lobaire fronto-temporale (151) ou de schizophrénie (149).

Une des limites de cette étude provient du fait que la population contrôle n'était pas une population « normale » car elle incluait des patients ayant des antécédents de lymphome malin. Certaines études ont montré des effets limités des traitements contre le cancer (150,152), mais d'autres ont montré des effets plus marqués sur le métabolisme cérébral du ^{18}F-FDG (153) et parfois dans des régions spécifiques comme les aires préfrontales, le cervelet ou le cortex limbique (154,155). Toutefois, dans notre étude, une période minimale d'un mois était requise entre la dernière chimiothérapie ou radiothérapie et les images TEP.

De plus, seuls les sujets avec des tests neuropsychologiques normaux et non dépressifs ont été inclus dans cette étude. Par ailleurs, il est improbable que ceci ait pu clairement influencer la différence observée ici entre les *templates* adaptatifs et conventionnels, ce qui constitue le résultat principal de cette étude.

Les résultats de cette troisième étude montrent que le choix du *template*, appliqué au processus de normalisation, peut affecter de manière significative les résultats des analyses SPM des études en TEP au ^{18}F-FDG. Des changements importants liés à l'âge dans le métabolisme cérébral en ^{18}F-FDG peuvent être révélés par l'utilisation d'un *template* adaptatif, qui correspond mieux aux caractéristiques des images de TEP analysées. Il est possible que la précision des résultats fournis avec ce type de *template* dans la pratique clinique puisse être alors améliorée grâce à une meilleure prise en considération de l'influence de l'âge.

QUATRIEME ÉTUDE

Impact de la leucoaraïose sur le métabolisme cérébral

Présentation et résumé

Dans cette quatrième et dernière étude, nous nous sommes intéressés au vieillissement cérébral, chez des patients âgés, qui présentent des lésions de substance blanche profondes, également appelées leucoaraïose. L'analyse quantitative cérébrale a été réalisée en tenant compte des résultats et améliorations techniques obtenus dans les première et troisième études.

Les lésions de la substance blanche, appelées leucoaraïose et correspondant à une atteinte micro-vasculaire (106,107), sont fréquemment observées par IRM ou scanner chez les patients âgés (5). Leur prévalence serait de 11 à 21 % à environ 64 ans et elle serait de 94 % à 82 ans (108,109). Cette prévalence est plus élevée chez les sujets souffrant d'hypertension artérielle, ainsi que chez les femmes comparativement aux hommes (156). Bien qu'étant très fréquentes chez les patients atteints de maladies cérébrales ischémiques symptomatiques, ces lésions de la substance blanche sont aussi souvent découvertes de manière accidentelle chez des individus cliniquement asymptomatiques, en particulier lors de l'utilisation de séquences IRM FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) qui sont très sensibles (156).

On sait que les lésions de la substance blanche peuvent constituer un facteur de risque de démence vasculaire frontale, tout en étant également associées à un certain degré de détérioration des fonctions exécutives (157,158). Cependant, le véritable impact fonctionnel des lésions de substance blanche reste débattu (29,110), en particulier en ce qui concerne le déclin cognitif global des patients âgés, ainsi que pour les démences les plus communes débutant par des troubles de la mémoire, telle que la maladie d'Alzheimer (159,160).

L'impact fonctionnel de la leucoaraïose peut être étudié à un stade préclinique, avec la TEP au ^{18}F-FDG. Il a déjà été montré que la captation du ^{18}F-FDG au niveau de la substance grise était légèrement diminuée chez les sujets atteints de leucoaraïose par rapport à des sujets contrôles (161). Le mécanisme pourrait être indirect, induit par des dysfonctions axonales au niveau de la substance blanche (162). Cependant, une telle analyse pour être précise, nécessite des techniques de cartographie en 3 dimensions de type SPM, tout en prenant en compte les facteurs de confusion que peuvent constituer l'âge et/ou l'atrophie cérébrale globale.

Dans cette dernière étude, une analyse quantitative voxel-à-voxel a été utilisée pour évaluer les variations régionales du métabolisme cérébral en TEP au ^{18}F-FDG, qui sont associés à la leucoaraïose, indépendamment des effets concomitants de l'âge et de l'atrophie cérébrale globale. Nous avons utilisé une population de patients hypertendus âgés présentant des plaintes mnésiques subjectives. Cette population était sélectionnée pour être à risque de leucoaraïose et de développement futur de maladie cognitive. Cette étude a fait l'objet d'un article actuellement en révision dans le journal *Cerebrovascular Diseases*.

En pratique, 66 patients âgés hypertendus (37 femmes, sujets âgés de 68 à 91 ans), présentant des troubles de la mémoire subjectifs, ont été prospectivement recrutés pour la réalisation d'imageries cérébrales en TEP au ^{18}F-FDG et en IRM, et pour des tests neuropsychologiques (Mini Mental State Examination, Test de Gröber et Buschke, fluence verbale, test de Benton et Trail Making Test). Les images de TEP au ^{18}F-FDG ont été quantifiées avec le logiciel SPM et avec un *template* adaptatif spécifique à la population étudiée. Le métabolisme cérébral a été corrélé à la gravité de la leucoaraïose, évaluée par le score de Fazekas sur les images FLAIR en IRM, tout en tenant compte de l'influence de l'âge et du sexe et indépendamment du volume cortical cérébral.

La gravité de la leucoaraïose était absente ou légère (scores de Fazekas 1 ou 2) chez 27 patients (41 %), modérée (scores de 3 ou 4) chez 21 (32 %) et marquée (scores de 5 ou 6) chez 18 (27 %). L'impact du score de Fazekas était très faible sur la fonction cognitive, mais marqué sur le métabolisme en TEP au ^{18}F-FDG. Cet impact métabolique intéressait 14 aires de Brodmann de localisation surtout frontales et correspondant à 17 % du volume de matière grise total. Cet impact métabolique était aussi indépendant de l'âge, du sexe et du volume cérébral.

Les lésions de la substance blanche sont donc susceptibles d'avoir un impact spécifique sur le métabolisme glycolytique des zones frontales du cerveau, indépendamment de l'âge, du sexe, et du volume de substance grise.

White matter lesions are associated with a significant decrease in brain grey-matter metabolism in older hypertensive patients

Antoine VERGER, MD[a,b,c]; Gabriela HOSSU, PhD[b,d]; Anna KEARNEY-SCHWARTZ, MD[c,e]; Serge BRACARD, MD, PhD[c,d,f]; Veronique ROCH, Tc[a]; Axel VAN DER GUCHT, MD[a]; Renaud FAY, PharmD[g]; Athanase BENETOS, MD, PhD[c,d,e]; Pierre-Yves MARIE, MD, PhD[a,c,h]; and Laure JOLY, MD, PhD[c,e,g].

a CHU-Nancy, Department of Nuclear Medicine & Nancyclotep Imaging platform, Nancy, F-54000 France;

b INSERM U947, Nancy F-54000 France;

c Lorraine-University, Nancy, F-54000 France;

d INSERM, Centre d'Investigation Clinique CIC-IT 1433, Nancy F-54000 France;

e CHU-Nancy, Department of Geriatric Medicine, Nancy, F-54000 France.

f CHU-Nancy, Department of Neuroradiology, Nancy, F-54000 France;

g INSERM, Centre d'Investigation Clinique CIC-P 9501, Nancy, F-54000 France;

h INSERM, U1116, Nancy, F-54000 France;

For correspondence: Dr. Antoine VERGER, CHU-Nancy, Hôpitaux de BRABOIS, Service de Médecine Nucléaire, Allée du Morvan, 54500 Vandoeuvre, FRANCE.
Telephone: +(33)383153911, Fax: +(33)383153839, E-mail: a.verger@chu-nancy.fr
Short title: white matter lesions in FDG-PET.

ABSTRACT

Background. White matter lesions, named leukoaraiosis, are frequently documented in older hypertensive patients, although their consequences on brain metabolism remain debated. This study aimed at assessing leukoaraiosis-related changes in brain metabolism by [18F]-fluorodesoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) imaging.
Methods. Sixty-six older hypertensive patients (75±5 years, 37 women) were prospectively referred to FDG-PET and MRI brain imaging. The Statistical Parametric Mapping software was used to assess the correlation between distribution of brain FDG uptake and leukoaraiosis as determined by the Fazekas score on MRI-Flair images.
Results. Fazekas score was inversely related to FDG-PET metabolism within 14 Brodmann areas, mainly located within the frontal lobe. The global frontal uptake of FDG was inversely related to the Fazekas score (p=0.005), independently of age and total volume of grey-matter expressed in % of cranial volume, an index of global brain atrophy.
Conclusions. White matter lesions are associated with a significant decrease in brain grey-matter metabolism, mainly within frontal areas and independently of concomitant deleterious effects of age and global atrophy.

Keywords: Leukoaraiosis, Brain FDG-PET, Brain MRI, hypertension.

En révision dans Cerebrovascular Diseases

Introduction

White matter lesions (WML), described as leukoaraiosis and corresponding to a microvascular disease [1,2], are currently documented by MRI or CT imaging in older patients [3]. Their prevalence ranges from 11-21% at about 64 years of age to 94% at 82 years of age [4,5], and is higher in subjects with hypertension and in women comparatively to men [6]. Although constituting a common finding in patients with ischemic brain damage, WML are frequently found incidentally in clinically asymptomatic individuals, especially when using highly sensitive fluid-attenuated Inversion recovery (FLAIR) MRI sequences [6].

On the one hand, there is some evidence that white matter lesions may constitute a risk factor for subsequent frontal vascular dementia while also associated with a certain degree of worsening of executive functions [7,8]. On the other hand, the true functional impact of WML remains debated [9,10], particularly with regard to the overall cognitive decline of older patients, as well as for common dementia starting with memory impairments, such as Alzheimer's disease [11,12].

However, this functional impact may be investigated at a pre-clinical stage, through a global brain mapping with [18F]-fluorodesoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET). The cellular uptake of FDG closely reflects that of glucose, the main metabolic substrate of neuronal tissues [13], and is the main reason why FDG-PET is widely used for the early diagnosis of various diseases affecting brain grey-matter and in particular neurodegenerative diseases [14,15].

The grey matter uptake of FDG has already been found to be slightly decreased in leukoaraiosis subjects compared to controls [16], possibly through an indirect mechanism of functional changes induced by white-matter axonal disease [17]. However, such analysis required its application to the overall brain volume with 3-dimensional mapping techniques, while also taking into account the confounding impact of other age-related diseases and especially of global brain atrophy.

In the present study, a voxel-based quantitative analysis was used to assess the regional changes in brain FDG-PET metabolism associated with leukoaraiosis, independently of the concomitant effects of age and global atrophy, in older hypertensive patients with subjective memory complaints. This population is known to be at risk of incident leukoaraiosis and of the further development of significant cognitive disease.

Methods

Study population

The present ancillary FDG-PET study was part of the "ADELAHYDE" cohort study on Cognitive Performance and White Matter Hyperintensities in Older Hypertensive Patients With Subjective Memory Complaints (*Analyse des DEterminants génétiques et environnementaux de la Leucoaraiose dans une population de sujets Agés Hypertendus présentant des troubles cognitifs DEbutants* ; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01351961). As previously described in detail [18], a total number of 198 patients were included between September 2003 and August 2005, on the basis that they were between 60 to 85 years of age and that they had a history of hypertension, subjective memory complaints and a detailed cardiovascular check-up. Hypertension had to be diagnosed since at least 1 year and treated with antihypertensive drugs for more than 1 month. Main exclusion criteria were as follows: 1) history of secondary or severe hypertension, 2) history of stroke, psychiatric or neurological disease, 3) suspected dementia or depression, 4) drugs or treatments potentially influencing cognitive function, 5) serious illness that may affect prognosis and 5) inability to understand or to sign the consent form.

A control visit was conducted between April 2011 and November 2013, involving: 1) a medical examination with

measurement of blood pressure (BP), 2) various neuropsychological tests, 3) a brain MRI and 4) a brain PET-FDG imaging in subjects who accepted to undergo this additional investigation (local Ethics Committee (CPP) agreement n° 2010-A01399-30). All investigations had been planned on the same day, except for the brain MRI, which was performed in the 3 following months.

Clinical cardiovascular and neuropsychological assessments

Patients underwent a clinical examination with BP measurement and a detailed neuropsychological evaluation.
Brachial pressure was measured in supine position with an oscillometric semiautomatic device (Omron 705IT, Kyoto, Japan) after a ≥ 10-minute rest period. Systolic, diastolic, pulse and mean BP were recorded 3 to 4 times and averaged for further analyses.
The neuropsychological tests involved the assessments of: 1) immediate and delayed memory and language (Free and Cued Selective Reminding Test [FCSRT]) by the Grober-Buschke test [19], 2) visuoperceptual and visuospatial capacities by the Benton Visual Retention Test [20], 3) grading of cognitive status by the Mini-Mental-State-Examination (MMSE) [21] and of language capacities by the Verbal Fluency Test [22] and 4) executive functions by the Trail Making test [23]. Patients were considered to have mild cognitive impairment (MCI) or dementia according to a well-established method based on MMSE and Grober-Buschke tests [24–27].

Recording and analyses of brain FDG-PET images

FDG-PET images were recorded on a Biograph™ 6 hybrid PET/Computed Tomography (CT) system (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). Patients were required to fast for at least 6 h before the test. An activity of 4 to 5 MBq/kg of ^{18}F-FDG was injected intravenously and the subjects were positioned in a quiet environment with eyes closed [28]. Fifty minutes later, the CT was recorded first, in order to provide the attenuation-correction map, and was immediately followed by a 3D PET brain recording during a 15-min period. As previously described [28], the PET images were reconstructed with an iterative Ordered Subset Expected Minimization (OSEM) method, corrected for attenuation and diffusion and displayed through 2.7 x 2.7 x 2.7 mm^3 voxels.
The independent association between leukoaraiosis and the regional distribution of brain FDG uptake was tested with the voxel-based quantitative Statistical Parametric Mapping (SPM) [29] method and with a template adapted to the characteristics of the study population and provided by a Block-Matching software [30].
Prior to the SPM analysis, the normalized images were filtered with an 8 mm Gaussian filter and were normalized with regard to the mean cerebellar metabolic activity for glucose [31]. Linear regressions with the Fazekas score were applied after further adjustments for possible interfering parameters (age, gender, grey-matter volume) and using an exclusive white-matter mask [32]. A similar methodology was used to assess the impact of age, independently of the Fazekas score. Statistical results are given with a p statistical significance of 0.005, corrected for cluster volume. Region-of-interests (ROI) were also applied on the frontal lobes of normalized images by using the automated anatomical labeling atlas [33] and the SPM Marsbar toolbox (MRC Cognition and Brain Sciences Unit, Cambridge, UK).

Brain MRI

MRI was performed on a 1.5 T magnet (Signa HDxt, General Electric; GEMS) with an 8-element receive head coil. Three-dimensional T1-weighted images were recorded with an IR-prepared FSPGR (Fast Spoiled Gradient Echo) sequence (BRAVO), with the following parameters: slice thickness 1.4mm; TE/TR/TI=5/12/350ms, field of view 240mm (matrix size 256x256). T2-weighted images were recorded with a FLAIR sequence in the axial plane and

with the following parameters: slice thickness of 5 mm, TE/TR/TI=158/10000/2300ms, field of view 240mm (matrix size 288x224).
The grading of leukoaraiosis was performed on the T2-weighted images by a blinded experimented radiologist (SB) using the Fazekas score, which separately rates periventricular hyperintensities and deep white matter hyperintensities [34]. Leukoaraiosis severity was considered as absent or mild for scores 0 to 2, moderate for 3 to 4 and severe for 5 to 6 [35].
The total volumes of grey- and white-matters, expressed relative to the total intracranial volume, were obtained from T1-weighted images with the FreeSurfer software [36].

Statistical Analysis

The SPM statistical analyses of brain FDG uptake were performed as described above. Quantitative variables are expressed as mean values and standard deviations while categorical variables are expressed as percentages. Two-group comparisons were performed: 1) for discrete variables, with chi-square tests or with Fisher exact tests where appropriate, and 2) for continuous variables, with Mann-Whitney tests. Univariate correlation analyses were conducted with the non-parametric Spearman method and multivariate analyses with ANOVA. The significance level was set at $p<0.05$ for all analyses.

Results

Characteristics of the study population and subgroups of men and women

A total of 66 older hypertensive patients underwent the overall protocol with MRI and FDG-PET imaging. As detailed in Table 1, these 66 patients were aged from 68 to 91 years (mean: 75±5 years), 37 (56%) of whom were women. According to the inclusion criterion, all were treated with at least one hypertensive medication. Eighteen (27%) had an uncontrolled hypertension, as defined in older subjects by a brachial systolic BP higher than 150 mmHg [37]. Based on the results of MMSE and Gröber-Buschke tests [24–27], 2 patients were considered to have dementia (Alzheimer subtype for both) and 4 had MCI (multidomain in 2 and amnestic subtype in 2).
Mean Fazekas score was 3.4±1.6, and the severity of leukoaraiosis was considered as absent or mild (score 0 to 2) in 27 patients (41%), moderate (score 3 to 4) in 21 (32%) and severe (score 5 to 6) in 18 (27%). The Fazekas score was unrelated to all neuropsychological tests and the 6 subjects with cognitive impairment were equally distributed between the sub-groups with absent or mild (n=1), moderate (n=3) or severe (n=2) leukoaraiosis.
When compared with women, men had higher diastolic BP, lower scores at the Gröber-Buschke test and Trail Making test, and had lower values for relative grey-matter volume and for frontal FDG activity (Table 1).

Table 1: *Main characteristics of the study population with a comparison between men and women*

	Overall (n=66)	Women (n=37)	Men (n=29)
Clinical and BP variables			
Age (years)	75±5	74±4	75±5
Duration of hypertension (years)	22±8	22±8	22±8
Number of antihypertensive medications	1.9±0.9	1.8±1.0	2±0.9
Systolic BP (mmHg)	142±17	140±19	144±14
Diastolic BP (mmHg)	73±9	70±9	77±9 *
Pulse pressure (mmHg)	68±13	69±14	66±13
Neuropsychological assessment			
MCI	4 (6%)	2 (6%)	2 (6%)
Dementia	2 (3%)	1 (3%)	1 (3%)
MMSE (/30)	29±2	29±2	29±2
Benton score	13±7	14±7	11±6
Gröber and Buschke Free Recall (/48)	27±9	29±9	23±9 *
Gröber and Buschke Cued Recall (/48)	18±7	17±7	21±6 *
Trail Making Test A (sec)	49±15	47±13	51±17
Trail Making Test B (sec)	106±53	94±41	121±61 *
Verbal Fluency Test score (P letter)	12±4	12±5	11±4
Verbal Fluency Test score (R letter)	11±4	11±5	10±4
Brain MRI			
Fazekas score	3.4±1.6	3.6±1.6	3.2±1.6
- < 3	27 (41%)	13 (35%)	14 (48%)
- 3 to 4	21 (32%)	12 (32%)	9 (31%)
- > 4	18 (27%)	12 (32%)	6 (21%)
White matter volume (%) †	26±3	26±3	27±3
Grey-matter volume (%) †	44±3	44±3	43±3*
Frontal FDG activity‡	1.05±0.07	1.07±0.07	1.04±0.06*

BP, Blood Pressure; MCI, mild cognitive impairment; MMSE, Mini-Mental-State-Examination; MRI, magnetic resonance imaging; FDG, 18F-fluorodesoxyglucose.
**: p<0.05 for comparison with women.*
†: in % of total cranial volume; ‡: mean voxel values expressed relative to cerebellar activity.

Brain FDG-PET metabolism

Upon SPM analysis (Figure 1), the regional uptake of FDG within the grey matter was found to be strongly and inversely correlated with the Fazekas score, even after adjustments for age and gender ($p<0.005$). The involved grey-matter volume was 196 cm^3, corresponding to 17% of the overall grey-matter, and was mainly located in the frontal lobe (14 % of the overall grey matter; Brodmann areas # 4, 6, 9, 10, 11, 46 and 47) although certain limbic, insular and temporal locations were also found (3 % of the overall grey matter; Brodmann areas # 13, 21, 22, 24, 25, 32 and 45). As evidenced in Figure 1, an age-related decrease in FDG uptake remained nevertheless documented in SPM analysis, independently of the Fazekas score, particularly in certain frontal areas.

The frontal grey-matter FDG activity, calculated with a dedicated ROI, was significantly related to Fazekas score ($p=0.02$) and especially for high scores, corresponding to severe leukoaraiosis (scores > 4: 1.02±0.07 vs. score ≤ 4: 1.07±0.07, $p=0.02$). However, this frontal activity was also related to age, gender and grey-matter volume, as detailed in Table 2.

In multivariate analysis, the main independent correlates of this frontal FDG activity were Fazekas score ($p=0.033$) and

grey-matter volume (p=0.014). When grey-matter volume was excluded from the analysis, the latter was replaced by gender (p=0.005), reflecting the interdependence between these 2 variables (men had lower relative grey-matter volumes than women as already detailed above). Finally, Fazekas score remained an independent predictor of frontal FDG activity when age was forced into the model, in association with either gender or grey-matter volume.
An illustration of the independent association between Fazekas score and FDG uptake is given in Figure 2, where the frontal uptake FDG was previously adjusted to the volume of grey-matter.

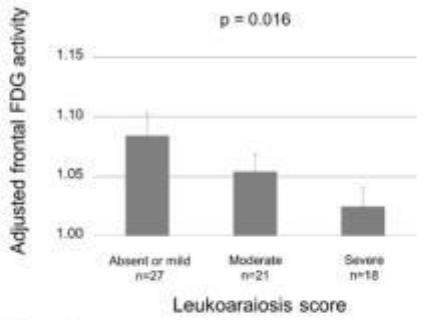

Figure 2.
Mean FDG activity from frontal grey-matter, expressed as a ratio with cerebellar metabolic activity and adjusted to the volume of grey-matter, in subgroups separated according to the severity of leukoaraiosis assessed by the Fazekas score (absent or mild (0 to 2), moderate (3 to 4) and severe (5 to 6)).

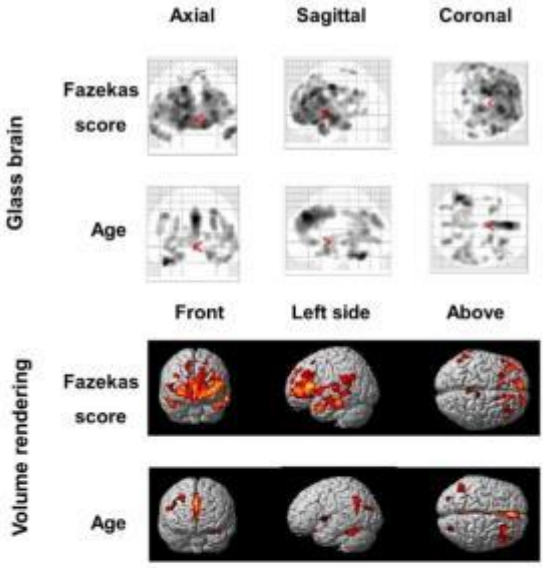

Figure 1.
Representations of the projection of T scores on axial, sagittal and coronal orientations of the 2D "Glass brain" FDG-PET images (upper panels) and of the 3D "volume rendering" of brain FDG-PET images from the front, left side and above views (lower panels) for the SPM identification of brain areas for which a decrease in FDG metabolism was inversely related to: 1) the Fazekas score, with age and gender as covariables, and 2) patient age, with Fazekas score and gender as covariables.

Table 2: *correlates of frontal grey-matter FDG activity*

	P value	R
Clinical and BP variables		
Age (years)	0.01	-0.309
Female gender	0.02	0.281
Duration of hypertension (years)	NS	---
Number of antihypertensive medications	NS	---
Systolic BP (mmHg)	NS	---
Diastolic BP (mmHg)	NS	---
Pulse pressure (mmHg)	NS	---
Brain MRI		
Fazekas score	0.02	-0.295
Class 1-2	NS	---
Class 3-4	NS	---
Class 5-6	0.02	-0.295
White matter volume (%) ^{T}	NS	---
Grey matter volume (%) ^{T}	0.03	0.277

R: Spearman Coefficients; see table 1 for remaining abbreviations
Underlined parameters were selected in the multivariate analysis

Discussion

Main results

As expected, a high proportion of leukoaraiosis was documented in our population of older hypertensive patients. Using a complete 3D brain mapping with voxel-based analysis, a decrease in FDG-PET metabolism was found clearly associated with leukoaraiosis, as conventionally assessed by the Fazekas score. Furthermore, this decrease was: 1) predominant within the frontal lobe (14 % of the overall grey matter), even if certain limbic, insular and temporal locations were also found (3 % of the overall grey matter) and 2) largely independent of the concomitant deleterious effects associated with age and global atrophy. These results confirm and extend the previous observations from a pilot study, where an inverse relationship was documented between Fazekas score and FDG-uptake in certain brain areas [16].

Aging and brain atrophy

The incidence of leukoaraiosis increases with age concomitantly with other confounding diseases and particularly with grey-matter atrophy which is known to prevail within the frontal lobe, especially in the prefrontal cortex [38]. A substantial decline in brain weight has been documented in the 5th to 7th decade of life, while the rate of annual parenchymal decline has been shown to range between 0.23% [39] to 0.40% per year [40]. This atrophy is likely a primary cause of the progressive decrease in frontal FDG uptake with age, which has been extensively documented through the use of voxel-based quantitative analyses [41,42].

In the present study, the impact of global brain atrophy was able to be assessed with the monitoring of white- and grey-matter volumes, expressed in % of the total intracranial volume. These parameters are widely used to monitor the morphological changes occurring during normal aging, as well as in certain neurodegenerative disorders [43]. In particular, brain atrophy in hippocampal

regions [44] is associated with cognitive decline in prodromal states of Alzheimer's disease, whereas a diffuse and severe atrophy is mainly documented at an advanced stage [43].

However, the grey-matter volume, adjusted to the total intracranial volume, is not only dependent on aging, since it is known to be higher in women than in men [39], as confirmed by data from Table 1. Consequently, this relative volume of grey-matter is associated with both gender and age, providing evidence of the particular multifactorial dependence of this parameter [45]. It should be pointed out that an independent relationship between grey-matter volume and age and gender was also found, although this volume was unrelated herein to the Fazekas score (results not shown), strengthening the general consideration that leukoaraiosis is a distinct pathophysiological process from age-related atrophy.

Regardless of the underlying mechanisms, age-related atrophy, leading to smaller and thinner grey-matter parenchyma within the frontal lobe [38], is also likely to be associated with a lower frontal FDG uptake, as documented herein.

Brain FDG metabolism and Leukoaraiosis

Strong associations with frontal FDG uptake were also documented for the Fazekas score in the present study, independently of the concomitant associations with age, gender and/or grey matter volume. In addition, this independent relationship with the Fazekas score was also observed for the overall brain distribution of FDG uptake in voxel-based quantitative analysis. This finding yields definite evidence that white matter lesions are associated with a significant decrease in the metabolism of brain grey-matter, independently of concomitant associations with age and age-related atrophy.

White matter lesions are considered as a consequence of multiple disease processes that can cause microvascular damages, especially in older individuals [46]. It has been postulated that leukoaraiosis may impair grey-matter metabolism by an indirect mechanism through white-matter axonal disease [17]. According to this hypothesis, grey-matter would be less stimulated and thus less metabolically active when connected to the diseased white-matter axons, especially within frontal areas that are the most likely to be affected by leukoaraiosis [46].

Leukoaraiosis and cognitive functions

Strong links have been extensively documented between FDG uptake and cognitive decline, especially in neurodegenerative disorders [14,15]. Such links were also observed herein by SPM analyses involving neuropsychological tests (results not shown). However, these neuropsychological tests were found to be poorly impacted by leukoaraiosis, as assessed by the Fazekas score, contrary to that documented for metabolic FDG-PET disorders. This result is mainly explainable by the marked frontal predominance of leukoaraiosis-related metabolic disorders leading to an impairment in executive rather than memory functions. Indeed, leukoaraiosis has previously been proposed to be associated with a certain degree of worsening of executive functions although observed in much larger-scale studies than the present series [7,8]. Therefore, it is possible that the limited sample size herein precluded the finding of a significant relationship between leukoaraiosis and executive functions, assessed by the TMT and verbal fluency tests.

Based on the results of the neuropsychological tests, 6 of the 66 patients (9%) patients were found to have a clinically significant cognitive disease (2 with dementia and 4 with mild cognitive impairment). However, the Fazekas score was not higher in these 6 patients comparatively to the other patients, in accordance with the poor impact of this score on neuropsychological tests as discussed above. In addition, the

exclusion of these 6 patients did not modify the relationship between Fazekas score and FDG uptake assessed herein by either ROI- or voxel-based methods.

Conclusion

The present prospective clinical study provides evidence of a strong link between white matter lesions and brain FDG-PET metabolism in older hypertensive patients. This link is predominant in the grey-matter located in frontal lobes and appears largely independent of the concomitant deleterious effects of age and especially of age-related global atrophy.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Pierre Pothier for critical review of the manuscript.

FUNDING

This work was supported by a joint grant from Lorraine University and the Nancyclotep Imaging Platform (2011) and by the French Research Ministry (Plan Hospitalier de Recherche Clinique National, 2011).

CONFLICTS OF INTEREST: NONE

REFERENCES

1. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB, et al.: Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. Stroke J Cereb Circ 2003 May;34:1126–1129.
2. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BEK, Liao D-P, et al.: Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. JAMA 2002 Jul 3;288:67–74.
3. Henninger N, Khan MA, Zhang J, Moonis M, Goddeau RP: Leukoaraiosis predicts cortical infarct volume after distal middle cerebral artery occlusion. Stroke J Cereb Circ 2014 Mar;45:689–695.
4. Ylikoski A, Erkinjuntti T, Raininko R, Sarna S, Sulkava R, Tilvis R: White matter hyperintensities on MRI in the neurologically nondiseased elderly. Analysis of cohorts of consecutive subjects aged 55 to 85 years living at home. Stroke J Cereb Circ 1995 Jul;26:1171–1177.
5. Garde E, Mortensen EL, Krabbe K, Rostrup E, Larsson HB: Relation between age-related decline in intelligence and cerebral white-matter hyperintensities in healthy octogenarians: a longitudinal study. Lancet 2000 Aug 19;356:628–634.
6. de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, et al.: Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001 Jan;70:9–14.
7. Paul RH, Haque O, Gunstad J, Tate DF, Grieve SM, Hoth K, et al.: Subcortical hyperintensities impact cognitive function among a select subset of healthy elderly. Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol 2005 Aug;20:697–704.
8. Söderlund H, Nilsson L-G, Berger K, Breteler MM, Dufouil C, Fuhrer R, et al.: Cerebral changes on MRI and cognitive function: the CASCADE study. Neurobiol Aging 2006 Jan;27:16–23.
9. Ferro JM, Madureira S: Age-related white matter changes and cognitive impairment. J Neurol Sci 2002 Nov 15;203-204:221–225.
10. Gunning-Dixon FM, Raz N: The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. Neuropsychology 2000 Apr;14:224–232.
11. Ross ED, Hansel SL, Orbelo DM, Monnot M: Relationship of leukoaraiosis to cognitive decline and cognitive aging. Cogn Behav Neurol Off J Soc Behav Cogn Neurol 2005 Jun;18:89–97.
12. Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D: The relation between white-matter lesions and cognition. Curr Opin Neurol 2007 Aug;20:390–397.
13. Black S, Gao F, Bilbao J: Understanding white matter disease: imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment. Stroke J Cereb Circ 2009 Mar;40:S48–52.
14. Mosconi L, Pupi A, De Cristofaro MTR, Fayyaz M, Sorbi S, Herholz K: Functional interactions of the entorhinal cortex: an 18F-FDG PET study on normal aging and Alzheimer's disease. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med 2004 Mar;45:382–392.

15. Diehl-Schmid J, Grimmer T, Drzezga A, Bornschein S, Riemenschneider M, Förstl H, et al.: Decline of cerebral glucose metabolism in frontotemporal dementia: a longitudinal 18F-FDG-PET-study. Neurobiol Aging 2007 Jan;28:42–50.
16. Li J, Hu W: Glucose metabolism measured by positron emission tomography is reduced in patients with white matter presumably ischemic lesions. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res 2014;20:1525–1530.
17. Jaillard A, Naegele B, Trabucco-Miguel S, LeBas JF, Hommel M: Hidden dysfunctioning in subacute stroke. Stroke J Cereb Circ 2009 Jul;40:2473–2479.
18. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin J-M, et al.: Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. Stroke J Cereb Circ 2009 Apr;40:1229–1236.
19. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R: Screening for dementia by memory testing. Neurology 1988 Jun;38:900–903.
20. Spreen O, Benton AL: Simulation of mental deficiency on a visual memory test. Am J Ment Defic 1963 May;67:909–913.
21. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975 Nov;12:189–198.
22. Spreen O: Prognosis of learning disability. J Consult Clin Psychol 1988 Dec;56:836–842.
23. Thompson MD, Scott JG, Dickson SW, Schoenfeld JD, Ruwe WD, Adams RL: Clinical utility of the Trail Making Test practice time. Clin Neuropsychol 1999 Nov;13:450–455.
24. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, et al.: Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. Neurology 2007 Nov 6;69:1859–1867.
25. Sarazin M, Chauviré V, Gerardin E, Colliot O, Kinkingnéhun S, de Souza LC, et al.: The amnestic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. J Alzheimers Dis JAD 2010;22:285–294.
26. Albert MS: Changes in cognition. Neurobiol Aging 2011 Dec;32 Suppl 1:S58–63.
27. Kochan NA, Slavin MJ, Brodaty H, Crawford JD, Trollor JN, Draper B, et al.: Effect of different impairment criteria on prevalence of "objective" mild cognitive impairment in a community sample. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry 2010 Aug;18:711–722.
28. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booij J, Nobili F, Någren K, et al.: EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009 Dec;36:2103–2110.
29. Signorini M, Paulesu E, Friston K, Perani D, Colleluori A, Lucignani G, et al.: Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative [18F]FDG PET: A clinical validation of statistical parametric mapping. NeuroImage 1999 Jan;9:63–80.
30. Person C, Louis-Dorr V, Poussier S, Commowick O, Malandain G, Maillard L, et al.: Voxel-based quantitative analysis of brain images from ^{18}F-FDG PET with a block-matching algorithm for spatial normalization. Clin Nucl Med 2012 Mar;37:268–273.
31. Dukart J, Mueller K, Horstmann A, Vogt B, Frisch S, Barthel H, et al.: Differential effects of global and cerebellar normalization on detection and differentiation of dementia in FDG-PET studies. NeuroImage 2010 Jan 15;49:1490–1495.
32. Verger A, van der Gucht A, Guedj E, Marie P-Y, Hossu G, Mandry D, et al.: Central pulse pressure is a determinant of heart and brain remodeling in the elderly: a quantitative MRI and PET pilot study. J Hypertens 2015 Jul;33:1378–1385.
33. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al.: Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. NeuroImage 2002 Jan;15:273–289.
34. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA: MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. AJR Am J Roentgenol 1987 Aug;149:351–356.
35. Helenius J, Henninger N: Leukoaraiosis Burden Significantly Modulates the

Association Between Infarct Volume and National Institutes of Health Stroke Scale in Ischemic Stroke. Stroke J Cereb Circ 2015 Jul;46:1857–1863.
36. Grimm O, Pohlack S, Cacciaglia R, Plichta M, Demirakca T, Flor H: Amygdala and hippocampal volume: A comparison between manual segmentation, Freesurfer and VBM. J Neurosci Methods 2015 Jun 6; DOI: 10.1016/j.jneumeth.2015.05.024
37. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al.: 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Blood Press 2014 Feb;23:3–16.
38. Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RSR, Busa E, et al.: Thinning of the cerebral cortex in aging. Cereb Cortex N Y N 1991 2004 Jul;14:721–730.
39. Coffey CE, Lucke JF, Saxton JA, Ratcliff G, Unitas LJ, Billig B, et al.: Sex differences in brain aging: a quantitative magnetic resonance imaging study. Arch Neurol 1998 Feb;55:169–179.
40. Enzinger C, Fazekas F, Matthews PM, Ropele S, Schmidt H, Smith S, et al.: Risk factors for progression of brain atrophy in aging: six-year follow-up of normal subjects. Neurology 2005 May 24;64:1704–1711.
41. Hsieh T-C, Lin W-Y, Ding H-J, Sun S-S, Wu Y-C, Yen K-Y, et al.: Sex- and age-related differences in brain FDG metabolism of healthy adults: an SPM analysis. J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging 2012 Jan;22:21–27.
42. Kim I-J, Kim S-J, Kim Y-K: Age- and sex-associated changes in cerebral glucose metabolism in normal healthy subjects: statistical parametric mapping analysis of F-18 fluorodeoxyglucose brain positron emission tomography. Acta Radiol Stockh Swed 1987 2009 Dec;50:1169–1174.
43. Voevodskaya O, Simmons A, Nordenskjöld R, Kullberg J, Ahlström H, Lind L, et al.: The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci 2014;6:264.
44. Yi H-A, Möller C, Dieleman N, Bouwman FH, Barkhof F, Scheltens P, et al.: Relation between subcortical grey matter atrophy and conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015 Apr 22; DOI: 10.1136/jnnp-2014-309105
45. Resnick SM, Goldszal AF, Davatzikos C, Golski S, Kraut MA, Metter EJ, et al.: One-year age changes in MRI brain volumes in older adults. Cereb Cortex N Y N 1991 2000 May;10:464–472.
46. Raji CA, Lopez OL, Kuller LH, Carmichael OT, Longstreth WT, Gach HM, et al.: White matter lesions and brain gray matter volume in cognitively normal elders. Neurobiol Aging 2012 Apr;33:834.e7–16.

Discussion et perspectives

Comme on pouvait s'y attendre, une forte proportion de leucoaraïose a été mise en évidence dans notre population de patients âgés hypertendus. En utilisant une cartographie cérébrale corticale complète avec analyse voxel-à-voxel, nous avons mis en évidence une diminution du métabolisme en TEP au ^{18}F-FDG associée à la leucoaraïose, qui était ici évaluée par le score Fazekas. De plus, cette diminution était: 1) prédominante dans le lobe frontal (14 % de la substance grise globale), même si certaines localisations limbiques, insulaires et temporales étaient également observées (3 % de la matière grise globale) et 2) largement indépendantes des effets délétères concomitants associés à l'âge et à l'atrophie globale. Ces résultats confirment et élargissent les observations précédentes d'une étude pilote, où une relation inverse était mise en évidence entre le score Fazekas et la captation du ^{18}F-FDG dans certaines zones du cerveau (161).

L'incidence de la leucoaraïose augmente avec l'âge de façon concomitante avec d'autres pathologies et en particulier avec l'atrophie de la substance grise qui prédomine dans le cortex préfrontal (1). Une baisse substantielle du poids cérébral a été montrée entre les cinquième et septième décennies de vie, alors que le taux de déclin annuel du parenchyme varie entre 0,23 % (163) et 0,40 % par an (164). Cette atrophie est probablement une cause principale de diminution progressive de la captation frontale du ^{18}F-FDG avec l'âge, qui a été largement documentée par le biais d'analyses quantitatives voxel-à-voxel (103,104).

Dans la présente étude, l'impact de l'atrophie cérébrale globale a pu être évalué par le calcul des volumes de substance blanche et grise, exprimés en % du volume intracrânien total. Ces paramètres sont couramment utilisés pour analyser les changements morphologiques qui se produisent pendant le vieillissement normal, ainsi que dans certaines maladies neurodégénératives (165). En particulier, l'atrophie cérébrale dans les régions hippocampiques (166) est associée à un déclin cognitif dans les stades prodromiques de la maladie d'Alzheimer, alors qu'une atrophie diffuse et sévère est principalement mise en évidence à un stade avancé (165).

Cependant, le volume de substance grise, ajusté au volume intracrânien total, ne dépend pas seulement du vieillissement, puisqu'il est connu pour être plus élevé chez les femmes que chez les hommes (163). Par conséquent, ce volume relatif de substance grise est associé à la fois avec le sexe et l'âge, ce qui montre la dépendance multifactorielle particulière de ce paramètre (2).

De fortes associations avec la captation frontale du ^{18}F-FDG ont été montrées pour le score Fazekas dans cette étude, indépendamment des associations concomitantes avec l'âge, le sexe et / ou le volume de substance grise. De plus, cette relation a été à la fois observée par la méthode cartographique utilisant SPM et par une méthode plus conventionnelle de mesure de l'activité frontale (ROI). Ceci montre bien que les lésions de la substance blanche sont associées à une diminution significative dans le métabolisme de la substance grise, indépendamment des associations concomitantes avec l'âge et en particulier avec l'atrophie liée à l'âge.

Les lésions de la substance blanche sont considérées comme la conséquence de processus pathologiques multiples pouvant entraîner des dommages micro-vasculaires, en particulier chez les personnes âgées et en présence d'une hypertension artérielle (167). Il a été émis l'hypothèse que la leucoaraïose pouvait altérer le métabolisme de la substance grise par un mécanisme indirect passant par une pathologie axonale de la substance blanche (162). Selon cette hypothèse, la substance grise serait moins stimulée et donc moins métaboliquement active lorsqu'elle est connectée à des axones lésés de la substance blanche, en particulier dans les zones frontales qui sont les plus susceptibles d'être touchées par la leucoaraïose (167).

Cependant, notre étude montre aussi que les tests neuropsychologiques étaient peu impactés par la leucoaraïose, évaluée par le score Fazekas. Ce résultat est principalement expliqué par la prédominance frontale marquée de troubles métaboliques liés à la leucoaraïose, conduisant à une atteinte des fonctions exécutives plutôt que mnésiques. D'autre part, on sait déjà que la leucoaraïose est associée à un certain degré de détérioration des fonctions exécutives mais grâce à des études menées à beaucoup plus grande échelle que celle présentée ici (157,158). Par conséquent, il est possible que cela soit la taille limitée de notre population qui n'ait pas permis d'observer ici une relation significative entre la leucoaraïose et les fonctions exécutives (évaluée ici par le Trail Making Test et les tests de fluence verbale) ou le simple fait que l'évaluation des fonctions exécutives est ici limitée par des tests n'explorant que partiellement ces fonctions.

D'après les résultats des tests neuropsychologiques, 6 des 66 patients (9 %) avaient une maladie cognitive cliniquement significative (2 avaient une démence et 4 des troubles cognitifs légers). Cependant, le score Fazekas n'était pas plus élevé chez ces 6 patients comparativement aux autres, en conformité avec le faible impact de ce score sur les tests neuropsychologiques cités ci-dessus. En outre, l'exclusion de ces 6 patients n'a pas modifié la

relation entre le score de Fazekas et la captation du ^{18}F-FDG évaluée ici soit par analyse de ROI ou par les méthodes quantitatives voxel-à-voxel.

Cette étude clinique prospective montre une association chez les patients hypertendus âgés entre les lésions de la substance blanche et le métabolisme de la substance grise tel qu'il est étudié en TEP au ^{18}F-FDG. Cette relation intéresse surtout la substance grise située dans les lobes frontaux et semble largement indépendante des effets délétères concomitants de l'âge et en particulier de l'atrophie globale liée à l'âge.

DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

L'objectif de notre travail était de caractériser, avec une analyse quantitative voxel-à-voxel de la TEP au ^{18}F-FDG, le vieillissement cérébral global ainsi qu'une composante accélérée d'origine vasculaire.

Comprendre et quantifier le vieillissement normal est très important pour pouvoir identifier et détecter précocement le vieillissement accéléré et les maladies neurodégénératives. Il est aussi très important de comprendre les liens possibles avec une dysfonction vasculaire, en particulier l'hypertension artérielle, puisque cette dysfonction peut le plus souvent être traitée ou au moins freinée.

L'imagerie fonctionnelle par TEP au ^{18}F-FDG peut être très utile dans ce domaine où les anomalies fonctionnelles précèdent les anomalies anatomiques (atrophie), en particulier si une description précise des anomalies et de leur topographie peut être faite avec les méthodes d'analyse voxel-à-voxel de type SPM.

Une première moitié de notre travail était consacrée à l'optimisation de cette technique SPM pour évaluer l'effet de l'âge sur le métabolisme cérébral. La deuxième moitié était consacrée à essayer de caractériser une composante du vieillissement qui soit accélérée et d'origine vasculaire.

1. Optimisation de l'analyse quantitative voxel-à-voxel

Rappelons tout d'abord l'intérêt de l'imagerie fonctionnelle TEP par rapport à l'imagerie morphologique. L'IRM reste l'examen de choix pour le diagnostic précoce des anomalies macrostructurales liées à l'âge. Cependant, les analyses fonctionnelles de l'imagerie TEP précèdent les analyses morphologiques observées en IRM.

Une des limitations de la TEP au ^{18}F-FDG en routine clinique est l'utilisation d'une interprétation qualitative des images par lecture visuelle puisque cela dépend en grande partie de l'expérience de l'observateur. L'analyse purement visuelle des images de TEP au ^{18}F-FDG chez des patients MCI peut être normale lorsqu'il existe des modifications limitées du métabolisme cérébral. C'est pour pouvoir détecter ce type d'anomalie que des outils d'analyse quantitative voxel-à-voxel ont été développés. Ainsi, notre équipe avait déjà montré les bénéfices d'une telle analyse quantitative, comparativement à une analyse visuelle simple,

dans une population de patients présentant une plainte mnésique (168). Dans cette étude, les résultats de l'analyse visuelle n'étaient pas corrélés aux données neuropsychologiques (identification des patients MCI) alors que les résultats de l'analyse quantitative l'étaient.

Lors de la première moitié de notre travail, une optimisation de l'analyse quantitative cérébrale a été réalisée, en particulier sur la partie initiale de normalisation spatiale. En effet, un logiciel original de normalisation spatiale a été testé, le *Block-Matching* (BM), pour lequel cette normalisation est effectuée : i) avec un *template* adaptatif et ii) sur un petit nombre de voxels ou blocs de voxels, réduisant les possibilités de déformation d'une image sur une autre (96). Dans notre étude, nous avons cherché à valider ce logiciel dans une population de patients épileptiques chez lesquels les anomalies avaient pu être précisément localisées lors d'un bilan préopératoire. Les résultats montrent que l'utilisation de ce type de logiciel permet une localisation un peu plus précise des foyers d'épilepsie, principalement en région temporale interne, région connue comme étant difficilement identifiable par la méthode SPM conventionnelle (87,94). Ces résultats confirment ceux déjà obtenus par notre équipe et dans lesquels le logiciel BM a montré sa capacité à réduire le nombre de foyers de faux positifs et de supprimer le post-filtrage systématique des images après normalisation spatiale (93). Lors de ce travail, il avait également été mis en évidence une moins grande distorsion des anomalies hypométaboliques, pour les plus volumineuses. Ceci est plus difficilement extrapolable à la pratique clinique, puisque les foyers hypométaboliques d'épilepsie, correspondent pour la plupart à des anomalies de petite taille. Un exemple d'étude sur objets tests peut être consulté en Figure 9 où des anomalies hypométaboliques ont été créées artificiellement en réduisant de moitié le métabolisme cérébral dans des sphères temporales internes sur des images cérébrales de TEP au ^{18}F-FDG de sujets sains. Cette figure illustre bien l'inutilité d'un post-filtrage sur les images normalisées avec BM, ce qui permet d'accroitre sensiblement la sensibilité de détection, notamment en région temporale interne (118).

Par ailleurs, il est à noter que toute normalisation spatiale provenant du logiciel BM ou obtenue par l'intermédiaire du *template* adaptatif créé par celui-ci, entraîne une analyse dans un repère spatial propre à BM et donc, différent de celui du *template* MNI propre à SPM. Des transformations spatiales étaient nécessaires pour passer d'un repère à l'autre, ce que nous avons été amenés à réaliser au préalable dans nos études.

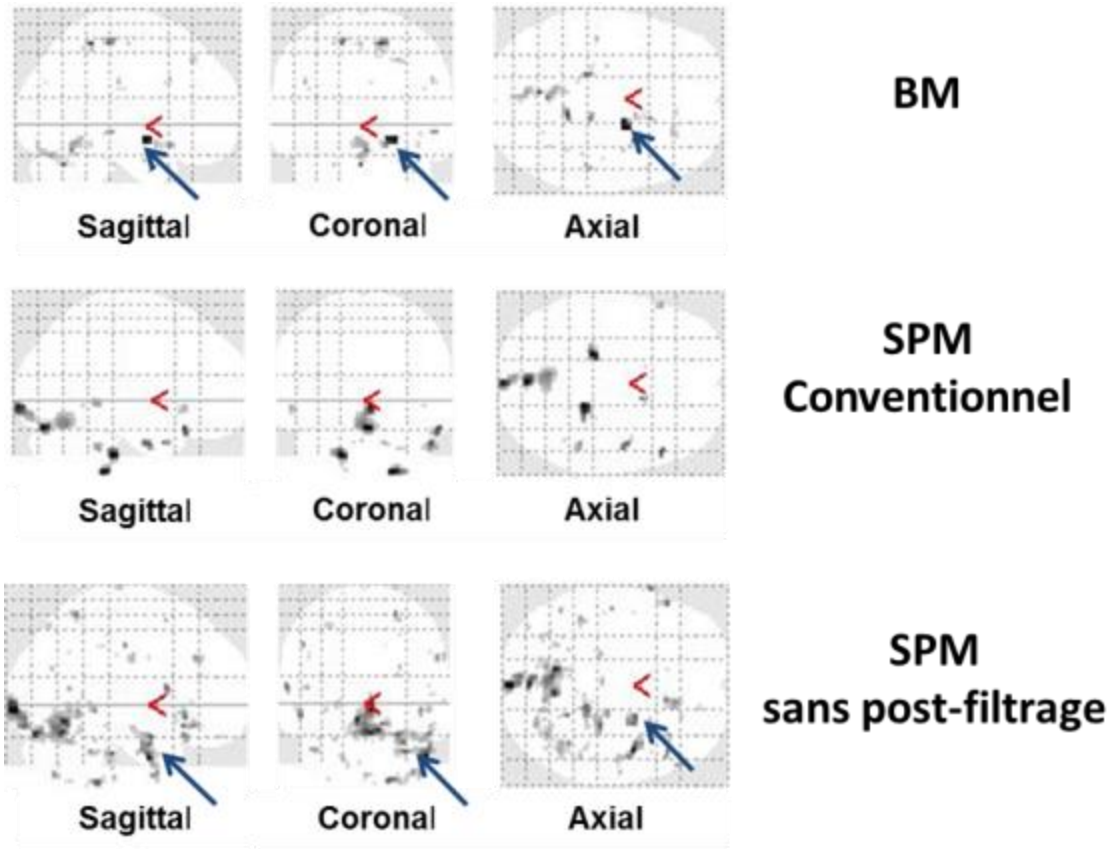

Figure 9 : projections 2D « *Glass-brain* » d'anomalies hypométaboliques 3D en coupes sagittales, coronales et axiales, d'une sphère hypométabolique temporale interne droite (flèche bleue) créée artificiellement et recherchée par analyse quantitative voxel-à-voxel en utilisant une normalisation spatiale par BM (haut), SPM conventionnel (milieu) et SPM sans post-filtrage (bas).

On peut noter que la méthode BM permet d'individualiser la petite sphère (flèche bleue). En revanche, la méthode SPM ne le permet que lorsqu'elle est appliquée avec filtrage (SPM conventionnel) et entraîne beaucoup de faux positifs lorsque l'on supprime ce filtrage (SPM sans post-filtrage)

L'une des questions issue de cette étude est : est-ce que ces meilleurs résultats obtenus avec une normalisation par BM sont liés i) à l'utilisation d'un *template* adaptatif, mieux corrélé aux images des patients étudiés, ou bien ii) au processus original de normalisation spatiale par bloc de voxels ?

Nous avons pu répondre en partie à cette question en testant le logiciel de normalisation spatiale BM dans d'autres populations de patients, notamment des patients atteints de maladie d'Alzheimer, une pathologie connue pour entraîner des hypométabolismes temporaux internes (169). Pour ce faire, nous avons utilisé la base de données ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, disponible en libre accès (170)). Les résultats, non présentés ici, retrouvaient un hypométabolisme temporal interne après normalisation spatiale par BM mais également SPM. Cependant, cet hypométabolisme était plus net et plus important en utilisant une normalisation spatiale par SPM qu'en utilisant une normalisation par BM. L'une des explications que nous avançons est que les images de cette base de données proviennent de centres différents et les paramètres d'acquisition sont eux-mêmes différents. La normalisation spatiale par BM pourrait être plus sensible à des changements de types d'images en raison d'acquisitions différentes. En revanche, nous avons observé qu'en utilisant seulement le *template* adaptatif dérivé de BM, les résultats de la normalisation spatiale par SPM se trouvent améliorés. Un exemple de cette observation est consultable en Figure 10.

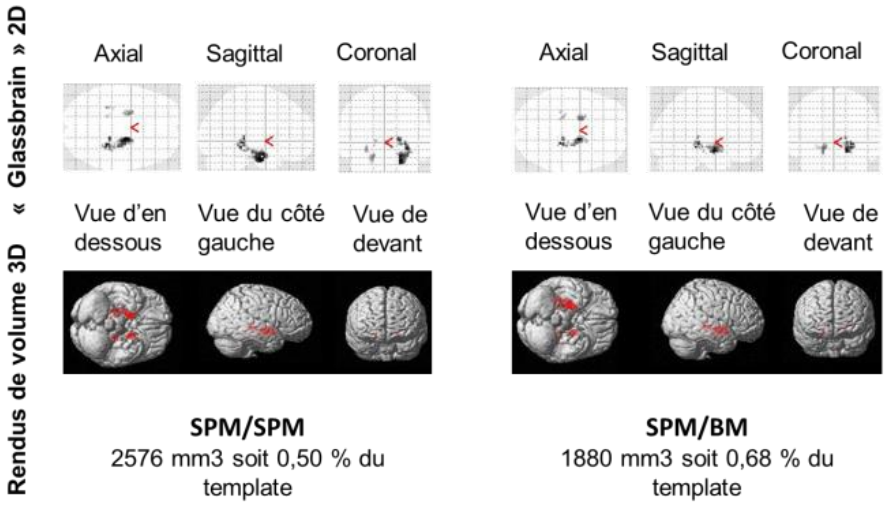

Figure 10 : représentations 2D de « *Glassbrain* » en coupes axiales, sagittales et coronales (en haut) et 3D de rendus de volume vues d'en dessous, du côté gauche et de devant (en bas) de patients Alzheimer de la base ADNI, après comparaison voxel-à-voxel à une base de données de patients sains et en utilisant soit une normalisation spatiale SPM conventionnelle (à gauche) soit une normalisation spatiale SPM avec un *template* adaptatif BM (à droite). *On note que les lésions temporales internes sont observées avec les 2 méthodes, mais qu'elles sont plus nettes et plus importantes avec le template BM (en % du volume cérébral total du template : 0,68 % vs. 0,50 %).*

L'influence du *template* dans le processus de normalisation spatiale a déjà été montrée dans d'autres études (92). L'utilisation d'un *template* adaptatif, c'est-à-dire adapté aux caractéristiques des patients étudiés, a également été testée dans des pathologies démentielles aussi bien en IRM (140) qu'en TEP au ^{18}F-FDG (119,143). Dans ces études, les auteurs ont utilisé un nouvel outil, développé sur SPM et dénommé DARTEL, permettant la création d'un *template* adaptatif dans le repère spatial MNI propre à SPM, en moyennant les images des patients. Cet outil n'a pas été utilisé dans notre étude.

Dans l'avenir, il conviendra de tenir compte de ces résultats pour l'optimisation de l'analyse quantitative. Dans les prochaines études, un *template* adapté devra être utilisé de façon systématique par le logiciel BM ici présenté ou par un autre type d'outil, type DARTEL proposé dans SPM.

Il est certain que l'utilisation de BM en recherche clinique, qui s'avérait prometteuse, a été quelque peu refreinée par nos recherches en TEP au ^{18}F-FDG, puisque l'intérêt de ce nouvel outil de normalisation semble principalement résider dans la constitution d'un *template* adaptatif. En effet, le processus de normalisation original par blocs de voxels ne semble pas être un atout majeur, comparativement à la normalisation sur l'ensemble de l'image effectuée par SPM.

La première étude de notre exposé, plus théorique, a été réalisée de manière concomitante aux études suivantes. Aussi, les données acquises sur l'optimisation de la normalisation spatiale de la première étude apparaissent au fur et à mesure au cours des études suivantes. Un *template* adaptatif BM a été utilisé pour les études sur les modifications liées à l'âge et la leucoaraïose.

2. Evaluation de l'effet global de l'âge et d'une composante accélérée vasculaire

Le vieillissement cérébral global a été étudié principalement lors de l'article consacré à l'analyse des **modifications liées à l'âge**. Les modifications du métabolisme cérébral liées à l'âge ont déjà été largement étudiées et démontrées (103,104). En effet, les régions frontales, et dans une moindre mesure temporales, sont les plus sensibles quant aux modifications liées à l'âge. L'utilisation d'un *template* adaptatif BM était la principale originalité de cette étude et

son intérêt s'est avéré double puisque nous avons montré que, comparativement à l'utilisation du *template* conventionnel, son utilisation permettait : i) une meilleure corrélation entre la mesure de l'activité fronto-temporale et l'âge, ii) la mise en évidence de certaines régions anatomiques influencées par l'effet de l'âge (cortex préfrontal dorso-latéral, cortex temporal inférieur ou fusiforme, cortex sensitivo-moteur primaire).

Ces régions, qui n'étaient mises en évidence qu'avec le *template* adaptatif, ont déjà été décrites dans de précédentes publications comme étant liées au vieillissement cérébral chez les sujets âgés, que ce soit lors d'études en TEP au ^{18}F-FDG ou en IRM cérébrale (145,149,151). Une illustration de l'intérêt de l'utilisation d'un *template* adaptatif dans ce contexte est en Figure 11.

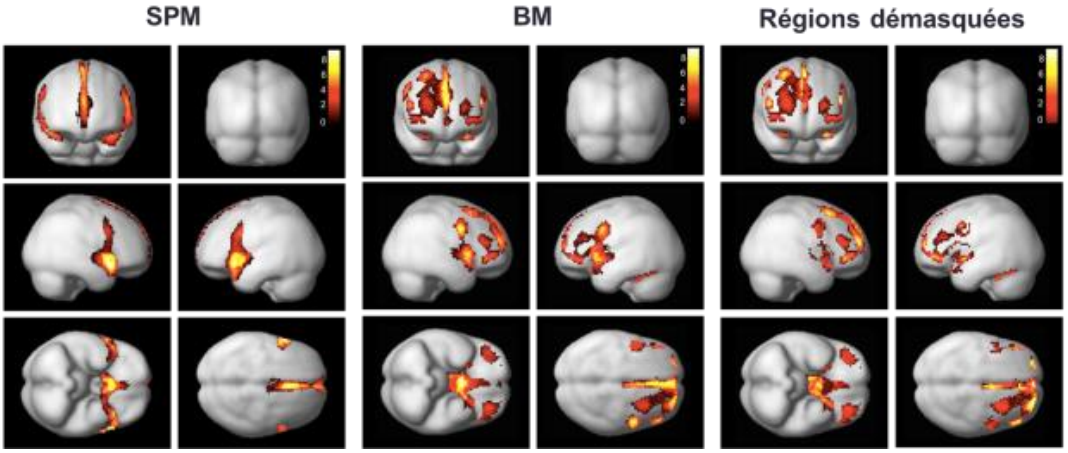

Figure 11 : Représentations volumiques 3 D de l'association entre âge et métabolisme cérébral en utilisant un *template* conventionnel (à gauche), adaptatif (au milieu) et avec les régions démasquées lors de l'utilisation du *template* adaptatif (à droite). Données issues d'une analyse quantitative de TEP au ^{18}F-FDG en régression linéaire, à un seuil $p<0.05$ corrigé des comparaisons multiples (Family-Wise Error), avec le sexe en covariable.

L'âge est certainement à prendre en considération dans toute étude d'analyse quantitative en TEP au ^{18}F-FDG cérébrale, et notre étude montre que l'utilisation d'un *template* adaptatif BM permet de mieux estimer les modifications du métabolisme liées à l'âge. Cependant, on sait aussi que le vieillissement global peut être influencé voire même « accéléré » par de nombreux facteurs, en particulier des facteurs d'origine vasculaire.

Nous avons essayé d'individualiser l'influence de cette composante vasculaire tout d'abord en quantifiant l'impact de la **leucoaraïose** sur le métabolisme cérébral. La leucoaraïose traduit la présence d'atteintes micro-vasculaires se majorant avec l'âge. Un *template* adaptatif a été utilisé lors de cette analyse quantitative. L'influence de l'âge dans notre analyse a été aussi prise en compte mais également l'influence de multiples paramètres dont la leucoaraïose et la pression artérielle dans cette population de sujets âgés hypertendus. La leucoaraïose a été quantifiée par analyse visuelle sur des séquences FLAIR en IRM cérébrale, en utilisant le score de Fazekas, qui associe une quantification des lésions de substance blanche péri-ventriculaires et profondes (disponible en Tableau 1). Ce score a été largement validé pour la quantification de la leucoaraïose (61,164,171).

L'impact des lésions de la substance blanche sur le métabolisme cérébral s'est avéré majeur, principalement en regard des régions frontales. La Figure 12 représente l'effet de la leucoaraïose sur le métabolisme cérébral. Cette relation avait déjà été observée dans deux publications pilotes précédentes (161,172), mais sans l'analyse topographique précise que permet une analyse voxel-à-voxel de type SPM. Dans notre étude, cet impact de la leucoaraïose s'est avéré clairement indépendant des effets de l'âge, du sexe, des paramètres de pression artérielle ou des diminutions de volumes cérébraux (atrophie). En effet, la diminution du volume de substance grise avec l'âge a déjà été amplement démontrée, principalement dans les régions frontales (163,164). Notre étude montre qu'il n'y a pas de relation directe entre les lésions de substance blanche et la diminution du volume cérébral (atrophie) qui sont donc deux paramètres évolutifs indépendants chez le sujet âgé.

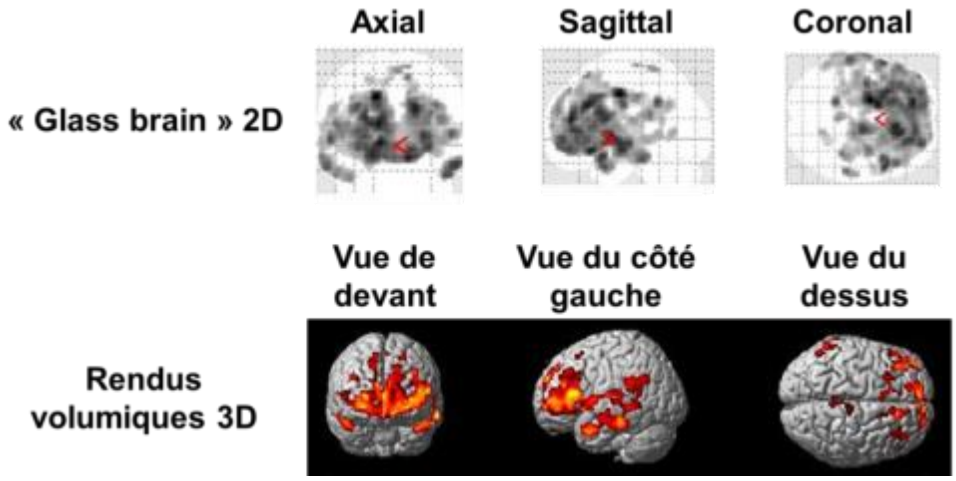

Figure 12 : Représentations « *Glass-brain* » 2D (en haut) et volumiques 3D (en bas) de l'association entre l'importance de la leucoaraïose (quantifiée selon le score de Fazekas) et le métabolisme cérébral. Données issues d'une analyse quantitative en TEP au ^{18}F-FDG en régression linéaire, à un seuil $p<0.005$ corrigé du volume du cluster, avec âge et sexe en covariables.

Par ailleurs, aucune relation entre la leucoaraïose et les tests cognitifs n'a été observée. La littérature est assez ambiguë concernant cette relation puisque certaines études mettent en évidence un lien entre leucoaraïose et déclin cognitif, principalement dans les fonctions exécutives (157,158), quand d'autres sont plus circonspectes quant au lien avec le fonctionnement cognitif global (29,110) ou avec la survenue de pathologies neurodégénératives communes comme la maladie d'Alzheimer (159,160). En tout état de cause, l'altération du métabolisme cérébral chez des patients âgés hypertendus, directement liée aux lésions de la substance blanche profonde, ne semble pas être associé à un dysfonctionnement cognitif marqué, à la réserve près que notre population était peu importante et que les tâches exécutives n'ont été que partiellement testées.

L'hypothèse principale émise concernant cette relation entre lésions de substance blanche et métabolisme de la substance grise étudiée en TEP au ^{18}F-FDG est que la substance blanche est particulièrement vulnérable aux atteintes micro-vasculaires. D'autre part, une perte de stimulation du réseau profond de substance blanche entraînerait une diminution de la stimulation neuronale en aval, et par conséquence une diminution du métabolisme cérébral, principalement dans les régions frontales, plus affectées par la leucoaraïose (167).

Cette observation mériterait d'être à nouveau étudiée à la lumière des nouvelles méthodes d'analyse en IRM, telle que l'imagerie de diffusion. Ainsi, des paramètres quantitatifs issus de l'imagerie de diffusion pourraient être utilisés et corrélés au métabolisme cérébral en TEP au ^{18}F-FDG. Il s'agit notamment de la fraction d'anisotropie ou du coefficient de diffusion apparent. Ces données sont actuellement en cours d'analyse et feront l'objet d'une étude ultérieure.

La composante vasculaire du vieillissement cérébral a également fait l'objet d'une étude sur **les relations entre pressions artérielles et remodelage cérébral**. Nous avons démontré que lorsque l'on prend en compte différents paramètres de pressions, à la fois périphériques et centraux, le seul paramètre qui est clairement associé au métabolisme cérébral est la pression pulsée centrale.

Le remodelage cérébral est fonction d'une altération de la microcirculation cérébrale, principalement dans les régions frontales, les mêmes que celles affectées par l'effet de l'âge ou dans certaines maladies neurodégénératives (98,103,104). C'est pour cette raison que toutes les analyses quantitatives ont été effectuées en tenant compte de l'influence de l'âge sur le métabolisme cérébral, comme d'ailleurs l'influence du sexe.

Cette relation entre paramètres de pression artérielle et métabolisme cérébral avait déjà été mise en évidence dans une autre étude (99), qui soulignait un hypométabolisme frontal chez des sujets présentant des chiffres élevés de pression artérielle.

La pression pulsée centrale est le reflet direct des à-coups de la pression artérielle auxquels le cerveau est directement soumis, puisqu'elle représente la différentielle entre la pression systolique et diastolique à la sortie du cœur. Autrement dit, c'est aussi un reflet indirect de la compliance artérielle des gros vaisseaux. Il est à noter que dans cette étude, cette pression pulsée est aussi prédictive du remodelage cardiaque (hypertrophie du VG mesurée en IRM cardiaque) mais en revanche, que le remodelage cardiaque n'est pas directement prédictif du remodelage cérébral, à la différence de la pression pulsée centrale. Ceci montre que même s'ils ont un facteur de risque commun (la pression pulsée centrale), les remodelages cardiaque et cérébral sont très différents et correspondent très probablement à des mécanismes qui ne sont pas les mêmes.

Le seuil de 50 mmHg de pression pulsée centrale est intéressant puisqu'il semble influencer à la fois le remodelage cérébral et cardiaque et qu'il pourrait peut-être constituer un critère d'efficacité thérapeutique chez les patients âgés hypertendus. L'importance pronostique de ce critère a d'ailleurs été clairement démontré (129). La Figure 13 illustre bien l'hypométabolisme frontal résultant d'une pression pulsée centrale supérieure à 50 mmHg.

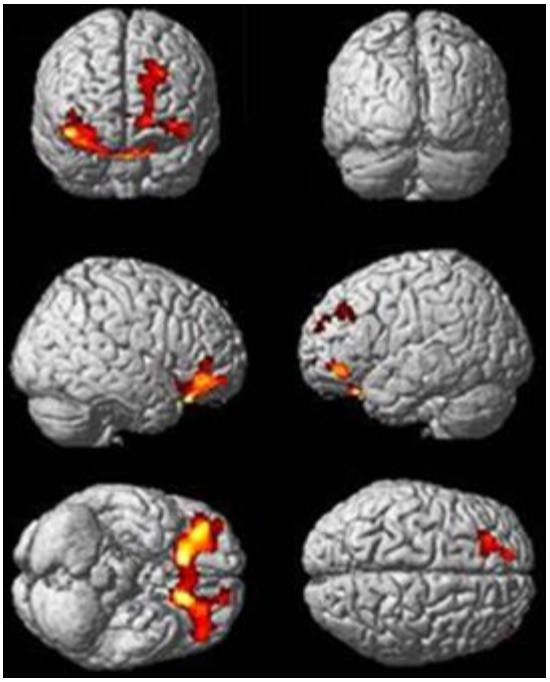

Figure 13 : Représentation volumique 3D de l'hypométabolisme cérébral induit par une pression pulsée centrale > à 50 mmHg. Données issues d'une analyse quantitative de TEP au ^{18}F-FDG en comparaison de groupes avec une pression pulsée centrale < et > à 50 mmHg, à un seuil $p<0.05$ corrigé des comparaisons multiples (False Discovery Rate), avec âge et sexe en covariables.

Si le lien entre pression artérielle élevée et pathologies neurodégénératives reste encore débattu (98), l'atteinte élective du métabolisme des régions frontales est une donnée importante à prendre en compte, notamment dans toute analyse quantitative du métabolisme cérébral, d'autant plus s'il s'agit de sujets âgés. Cette relation observée entre pression pulsée centrale et métabolisme cérébral mérite d'être évaluée au moyen d'études longitudinales, en particulier pour déterminer son potentiel de réversibilité. Ceci permettrait également de faire le lien entre niveaux de pression artérielle, durée dans le temps de l'exposition à l'hypertension et survenue de lésions de la substance blanche.

3. Conclusions

En conclusion, le vieillissement cérébral global et l'accélération qui peut être liée à des facteurs vasculaires sont responsables de modifications significatives du métabolisme cérébral en TEP au ^{18}F-FDG. Les influences de l'âge et de certaines dysfonctions vasculaires (hypertension, leucoaraïose) peuvent être quantifiées en TEP au ^{18}F-FDG si l'on utilise des techniques quantitatives voxel-à-voxel appropriées avec en particulier, un *template* adaptatif. Le potentiel de réversibilité de ces anomalies devrait pouvoir être analysé dans de futures études, en particulier après la prescription de traitements antihypertenseurs.

En effet, il faut noter que ces influences de l'âge et des dysfonctions vasculaires entraînent des anomalies dont les localisations à prédominance frontale se superposent au moins partiellement à celles de certaines maladies neurodégénératives. Ainsi, leur méconnaissance pourrait être à l'origine d'erreurs d'interprétation dans certains contextes pathologiques. Une analyse quantitative optimisée avec un *template* adaptatif, des mesures de pression artérielle centrale et une analyse de la substance blanche en IRM, pourraient permettre de mieux appréhender les influences de l'âge et d'éventuelles dysfonctions vasculaires et ainsi, de les différencier d'autres maladies neurologiques des sujets âgés.

Des études complémentaires sont cependant nécessaires avec l'utilisation de nouveaux outils IRM, tels que l'imagerie de diffusion, pour la quantification des lésions de substance blanche, et aussi avec des études longitudinales permettant de mesurer l'impact cognitif à plus ou moins long terme des modifications métaboliques détectées en TEP au ^{18}F-FDG.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

- Central pulse pressure is a determinant of heart and brain remodeling in the elderly: a quantitative MRI and PET pilot study.
  Verger A, Van der Gucht A, Guedj E, Marie PY, Hossu G, Mandry D, Morel O, Perrin M, Fay R, Benetos A, Joly L.
  Journal of Hypertension 2015 Jul;33(7):1378-85.

- Age-related changes in FDG brain uptake are more accurately assessed when applying an adaptive template to the SPM method of voxel-based quantitative analysis.
  Van Der Gucht A, Verger A, Guedj E, Malandain G, Hossu G, Yagdigul Y, Roch V, Poussier S, Maillard L, Karcher G, Marie PY.
  Ann Nucl Med. 2015 Sep 1. [Epub ahead of print]

- Temporal epilepsy lesions may be detected by the voxel-based quantitative analysis of brain FDG-PET images using an original block-matching normalization software.
  Verger A, Yagdigul Y, Van Der Gucht A, Poussier S, Guedj E, Maillard L, Malandain G, Hossu G, Fay R, Karcher G, Marie PY.
  Soumis dans journal Annals of Nuclear Medicine.

- White matter lesions are associated with a significant decrease in brain grey-matter metabolism in older hypertensive patients.
  Verger A, Hossu G, Kearney-Schwartz A, Bracard S, Roch V, Van Der Gucht A, Fay R, Benetos A, Marie PY, Joly L.
  En révision dans le journal Cerebrovascular Diseases.

REFERENCES

1. Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RSR, Busa E, et al. Thinning of the cerebral cortex in aging. Cereb Cortex N Y N 1991. 2004 Jul;14(7):721–30.

2. Resnick SM, Goldszal AF, Davatzikos C, Golski S, Kraut MA, Metter EJ, et al. One-year age changes in MRI brain volumes in older adults. Cereb Cortex N Y N 1991. 2000 May;10(5):464–72.

3. Yanase D, Matsunari I, Yajima K, Chen W, Fujikawa A, Nishimura S, et al. Brain FDG PET study of normal aging in Japanese: effect of atrophy correction. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005 Jul;32(7):794–805.

4. Pistoia F, Sacco S, Degan D, Tiseo C, Ornello R, Carolei A. Hypertension and Stroke: Epidemiological Aspects and Clinical Evaluation. High Blood Press Cardiovasc Prev Off J Ital Soc Hypertens. 2015 Jul 10;

5. Henninger N, Khan MA, Zhang J, Moonis M, Goddeau RP. Leukoaraiosis predicts cortical infarct volume after distal middle cerebral artery occlusion. Stroke J Cereb Circ. 2014 Mar;45(3):689–95.

6. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Diffusion tensor imaging and aging. Neurosci Biobehav Rev. 2006;30(6):749–61.

7. Hedden T, Gabrieli JDE. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. Nat Rev Neurosci. 2004 Feb;5(2):87–96.

8. Raz N, Williamson A, Gunning-Dixon F, Head D, Acker JD. Neuroanatomical and cognitive correlates of adult age differences in acquisition of a perceptual-motor skill. Microsc Res Tech. 2000 Oct 1;51(1):85–93.

9. Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Nuechterlein KH, Edwards N, Mintz J. Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry. 2001 May;58(5):461–5.

10. Jernigan TL, Archibald SL, Fennema-Notestine C, Gamst AC, Stout JC, Bonner J, et al. Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. Neurobiol Aging. 2001 Aug;22(4):581–94.

11. Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Rodrigue KM, Williamson A, Acker JD. Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. Neurobiol Aging. 2004 Mar;25(3):377–96.

12. Courchesne E, Chisum HJ, Townsend J, Cowles A, Covington J, Egaas B, et al. Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. Radiology. 2000 Sep;216(3):672–82.

13. Bartzokis G, Sultzer D, Lu PH, Nuechterlein KH, Mintz J, Cummings JL. Heterogeneous age-related breakdown of white matter structural integrity: implications for cortical "disconnection" in aging and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2004 Aug;25(7):843–51.

14. Raz N, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Gunning-Dixon F, Acker JD. Differential aging of the human striatum: longitudinal evidence. AJNR Am J Neuroradiol. 2003 Oct;24(9):1849–56.

15. Rodrigue KM, Raz N. Shrinkage of the entorhinal cortex over five years predicts memory performance in healthy adults. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 2004 Jan 28;24(4):956–63.

16. Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ, Holland D, et al. One-year brain atrophy evident in healthy aging. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 2009 Dec 2;29(48):15223–31.

17. Ezekiel F, Chao L, Kornak J, Du A-T, Cardenas V, Truran D, et al. Comparisons between global and focal brain atrophy rates in normal aging and Alzheimer disease: Boundary Shift Integral versus tracing of the entorhinal cortex and hippocampus. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2004 Dec;18(4):196–201.

18. Du AT, Schuff N, Zhu XP, Jagust WJ, Miller BL, Reed BR, et al. Atrophy rates of entorhinal cortex in AD and normal aging. Neurology. 2003 Feb 11;60(3):481–6.

19. Du A-T, Schuff N, Chao LL, Kornak J, Jagust WJ, Kramer JH, et al. Age effects on atrophy rates of entorhinal cortex and hippocampus. Neurobiol Aging. 2006 May;27(5):733–40.

20. Driscoll I, Davatzikos C, An Y, Wu X, Shen D, Kraut M, et al. Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. Neurology. 2009 Jun 2;72(22):1906–13.

21. Humphrey DG, Kramer AF. Age-related differences in perceptual organization and selective attention: implications for display segmentation and recall performance. Exp Aging Res. 1999 Mar;25(1):1–26.

22. O'Sullivan M, Jones DK, Summers PE, Morris RG, Williams SC, Markus HS. Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. Neurology. 2001 Aug 28;57(4):632–8.

23. MacPherson SE, Phillips LH, Sala S Della. Age, executive function, and social decision making: a dorsolateral prefrontal theory of cognitive aging. Psychol Aging. 2002 Dec;17(4):598–609.

24. West R, Murphy KJ, Armilio ML, Craik FIM, Stuss DT. Lapses of intention and performance variability reveal age-related increases in fluctuations of executive control. Brain Cogn. 2002 Aug;49(3):402–19.

25. Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. Psychol Aging. 2002 Mar;17(1):85–100.

26. Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, et al. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. Cereb Cortex N Y N 1991. 2005 Nov;15(11):1676–89.

27. Head D, Kennedy KM, Rodrigue KM, Raz N. Age differences in perseveration: cognitive and neuroanatomical mediators of performance on the Wisconsin Card Sorting Test. Neuropsychologia. 2009 Mar;47(4):1200–3.

28. Nagahama Y, Fukuyama H, Yamauchi H, Katsumi Y, Magata Y, Shibasaki H, et al. Age-related changes in cerebral blood flow activation during a Card Sorting Test. Exp Brain Res. 1997 May;114(3):571–7.

29. Gunning-Dixon FM, Raz N. The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. Neuropsychology. 2000 Apr;14(2):224–32.

30. Raz N, Rodrigue KM, Kennedy KM, Acker JD. Vascular health and longitudinal changes in brain and cognition in middle-aged and older adults. Neuropsychology. 2007 Mar;21(2):149–57.

31. Van Petten C, Plante E, Davidson PSR, Kuo TY, Bajuscak L, Glisky EL. Memory and executive function in older adults: relationships with temporal and prefrontal gray matter volumes and white matter hyperintensities. Neuropsychologia. 2004;42(10):1313–35.

32. Cardenas VA, Chao LL, Studholme C, Yaffe K, Miller BL, Madison C, et al. Brain atrophy associated with baseline and longitudinal measures of cognition. Neurobiol Aging. 2011 Apr;32(4):572–80.

33. Jernigan TL, Fennema-Notestine C. White matter mapping is needed. Neurobiol Aging. 2004 Jan;25(1):37–9.

34. Pachana NA, Boone KB, Miller BL, Cummings JL, Berman N. Comparison of neuropsychological functioning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. J Int Neuropsychol Soc JINS. 1996 Nov;2(6):505–10.

35. Matsuo K, Mizuno T, Yamada K, Akazawa K, Kasai T, Kondo M, et al. Cerebral white matter damage in frontotemporal dementia assessed by diffusion tensor tractography. Neuroradiology. 2008 Jul;50(7):605–11.

36. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;341:c3666.

37. Buckner RL. Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. Neuron. 2004 Sep 30;44(1):195–208.

38. Hochstenbach J, Mulder T, van Limbeek J, Donders R, Schoonderwaldt H. Cognitive decline following stroke: a comprehensive study of cognitive decline following stroke. J Clin Exp Neuropsychol. 1998 Aug;20(4):503–17.

39. Vuorinen M, Damangir S, Niskanen E, Miralbell J, Rusanen M, Spulber G, et al. Coronary heart disease and cortical thickness, gray matter and white matter lesion volumes on MRI. PloS One. 2014;9(10):e109250.

40. Vuorinen M, Kåreholt I, Julkunen V, Spulber G, Niskanen E, Paajanen T, et al. Changes in vascular factors 28 years from midlife and late-life cortical thickness. Neurobiol Aging. 2013 Jan;34(1):100–9.

41. Rafnsson SB, Deary IJ, Smith FB, Whiteman MC, Fowkes FGR. Cardiovascular diseases and decline in cognitive function in an elderly community population: the Edinburgh Artery Study. Psychosom Med. 2007 Jun;69(5):425–34.

42. Moffat SD, Szekely CA, Zonderman AB, Kabani NJ, Resnick SM. Longitudinal change in hippocampal volume as a function of apolipoprotein E genotype. Neurology. 2000 Jul 12;55(1):134–6.

43. Piao X, Hill RS, Bodell A, Chang BS, Basel-Vanagaite L, Straussberg R, et al. G protein-coupled receptor-dependent development of human frontal cortex. Science. 2004 Mar 26;303(5666):2033–6.

44. Deary IJ, Wright AF, Harris SE, Whalley LJ, Starr JM. Searching for genetic influences on normal cognitive ageing. Trends Cogn Sci. 2004 Apr;8(4):178–84.

45. Deary IJ, Johnson W, Houlihan LM. Genetic foundations of human intelligence. Hum Genet. 2009 Jul;126(1):215–32.

46. Small BJ, Rosnick CB, Fratiglioni L, Bäckman L. Apolipoprotein E and cognitive performance: a meta-analysis. Psychol Aging. 2004 Dec;19(4):592–600.

47. Wisdom NM, Callahan JL, Hawkins KA. The effects of apolipoprotein E on non-impaired cognitive functioning: a meta-analysis. Neurobiol Aging. 2011 Jan;32(1):63–74.

48. Mullen SA, Crompton DE, Carney PW, Helbig I, Berkovic SF. A neurologist's guide to genome-wide association studies. Neurology. 2009 Feb 10;72(6):558–65.

49. Luciano M, Marioni RE, Gow AJ, Starr JM, Deary IJ. Reverse causation in the association between C-reactive protein and fibrinogen levels and cognitive abilities in an aging sample. Psychosom Med. 2009 May;71(4):404–9.

50. Schram MT, Euser SM, de Craen AJM, Witteman JC, Frölich M, Hofman A, et al. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. J Am Geriatr Soc. 2007 May;55(5):708–16.

51. Van Dyk K, Sano M. The impact of nutrition on cognition in the elderly. Neurochem Res. 2007 May;32(4-5):893–904.

52. Moran C, Beare R, Phan TG, Bruce DG, Callisaya ML, Srikanth V, et al. Type 2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration. Neurology. 2015 Sep 29;85(13):1123–30.

53. Giudetti AM, Romano A, Lavecchia AM, Gaetani S. The role of brain cholesterol and its oxidized products in Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res. 2015 Sep 20;

54. Ritchie SJ, Bates TC, Corley J, McNeill G, Davies G, Liewald DC, et al. Alcohol consumption and lifetime change in cognitive ability: a gene × environment interaction study. Age Dordr Neth. 2014 Jun;36(3):9638.

55. Nooyens ACJ, van Gelder BM, Verschuren WMM. Smoking and cognitive decline among middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. Am J Public Health. 2008 Dec;98(12):2244–50.

56. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. Lancet Neurol. 2004 Jun;3(6):343–53.

57. Whalley LJ, Deary IJ, Appleton CL, Starr JM. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. Ageing Res Rev. 2004 Nov;3(4):369–82.

58. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. Nat Rev Neurol. 2009 May;5(5):256–66.

59. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 2010 Feb;6(2):67–77.

60. McDonald CR, McEvoy LK, Gharapetian L, Fennema-Notestine C, Hagler DJ, Holland D, et al. Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease. Neurology. 2009 Aug 11;73(6):457–65.

61. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. AJR Am J Roentgenol. 1987 Aug;149(2):351–6.

62. Charlton RA, Barrick TR, McIntyre DJ, Shen Y, O'Sullivan M, Howe FA, et al. White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. Neurology. 2006 Jan 24;66(2):217–22.

63. Benedict RHB, Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2011 Jun;7(6):332–42.

64. Scahill RI, Fox NC. Longitudinal imaging in dementia. Br J Radiol. 2007 Dec;80 Spec No 2:S92–8.

65. Deoni SCL, Peters TM, Rutt BK. High-resolution T1 and T2 mapping of the brain in a clinically acceptable time with DESPOT1 and DESPOT2. Magn Reson Med. 2005 Jan;53(1):237–41.

66. Helms G, Dathe H, Kallenberg K, Dechent P. High-resolution maps of magnetization transfer with inherent correction for RF inhomogeneity and T1 relaxation obtained from 3D FLASH MRI. Magn Reson Med. 2008 Dec;60(6):1396–407.

67. Helms G, Dechent P. Increased SNR and reduced distortions by averaging multiple gradient echo signals in 3D FLASH imaging of the human brain at 3T. J Magn Reson Imaging JMRI. 2009 Jan;29(1):198–204.

68. Beard JL, Connor JR, Jones BC. Iron in the brain. Nutr Rev. 1993 Jun;51(6):157–70.

69. Zecca L, Youdim MBH, Riederer P, Connor JR, Crichton RR. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. Nat Rev Neurosci. 2004 Nov;5(11):863–73.

70. Schmierer K, Tozer DJ, Scaravilli F, Altmann DR, Barker GJ, Tofts PS, et al. Quantitative magnetization transfer imaging in postmortem multiple sclerosis brain. J Magn Reson Imaging JMRI. 2007 Jul;26(1):41–51.

71. Langkammer C, Krebs N, Goessler W, Scheurer E, Ebner F, Yen K, et al. Quantitative MR imaging of brain iron: a postmortem validation study. Radiology. 2010 Nov;257(2):455–62.

72. Daugherty A, Raz N. Age-related differences in iron content of subcortical nuclei observed in vivo: a meta-analysis. NeuroImage. 2013 Apr 15;70:113–21.

73. Rodrigue KM, Daugherty AM, Haacke EM, Raz N. The role of hippocampal iron concentration and hippocampal volume in age-related differences in memory. Cereb Cortex N Y N 1991. 2013 Jul;23(7):1533–41.

74. Jagust W, Gitcho A, Sun F, Kuczynski B, Mungas D, Haan M. Brain imaging evidence of preclinical Alzheimer's disease in normal aging. Ann Neurol. 2006 Apr;59(4):673–81.

75. Ewers M, Brendel M, Rizk-Jackson A, Rominger A, Bartenstein P, Schuff N, et al. Reduced FDG-PET brain metabolism and executive function predict clinical progression in elderly healthy subjects. NeuroImage Clin. 2014;4:45–52.

76. de Leon MJ, Convit A, Wolf OT, Tarshish CY, DeSanti S, Rusinek H, et al. Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/poitron-emission tomography (FDG/PET). Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Sep 11;98(19):10966–71.

77. Mosconi L, De Santi S, Li J, Tsui WH, Li Y, Boppana M, et al. Hippocampal hypometabolism predicts cognitive decline from normal aging. Neurobiol Aging. 2008 May;29(5):676–92.

78. Okello A, Koivunen J, Edison P, Archer HA, Turkheimer FE, Någren K, et al. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. Neurology. 2009 Sep 8;73(10):754–60.

79. Okamura N, Harada R, Furumoto S, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Tau PET imaging in Alzheimer's disease. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014 Nov;14(11):500.

80. Mosconi L, Pupi A, De Cristofaro MTR, Fayyaz M, Sorbi S, Herholz K. Functional interactions of the entorhinal cortex: an 18F-FDG PET study on normal aging and Alzheimer's disease. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2004 Mar;45(3):382–92.

81. Diehl-Schmid J, Grimmer T, Drzezga A, Bornschein S, Riemenschneider M, Förstl H, et al. Decline of cerebral glucose metabolism in frontotemporal dementia: a longitudinal 18F-FDG-PET-study. Neurobiol Aging. 2007 Jan;28(1):42–50.

82. Chassoux F, Semah F, Bouilleret V, Landre E, Devaux B, Turak B, et al. Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: a correlative study. Brain J Neurol. 2004 Jan;127(Pt 1):164–74.

83. Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B, Deprez M, Degueldre C, Del Fiore G, et al. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 1998 May;39(5):778–85.

84. Eckert T, Barnes A, Dhawan V, Frucht S, Gordon MF, Feigin AS, et al. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. NeuroImage. 2005 Jul 1;26(3):912–21.

85. Eckert T, Tang C, Ma Y, Brown N, Lin T, Frucht S, et al. Abnormal metabolic networks in atypical parkinsonism. Mov Disord Off J Mov Disord Soc. 2008 Apr 15;23(5):727–33.

86. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booij J, Nobili F, Någren K, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009 Dec;36(12):2103–10.

87. Van Bogaert P, Massager N, Tugendhaft P, Wikler D, Damhaut P, Levivier M, et al. Statistical Parametric Mapping of Regional Glucose Metabolism in Mesial Temporal Lobe Epilepsy. NeuroImage. 2000 août;12(2):129–38.

88. Lee JJ, Kang WJ, Lee DS, Lee JS, Hwang H, Kim KJ, et al. Diagnostic performance of 18F-FDG PET and ictal 99mTc-HMPAO SPET in pediatric temporal lobe epilepsy: quantitative analysis by statistical parametric mapping, statistical probabilistic anatomical map, and subtraction ictal SPET. Seizure J Br Epilepsy Assoc. 2005 Apr;14(3):213–20.

89. Kim MA, Heo K, Choo MK, Cho JH, Park SC, Lee JD, et al. Relationship between bilateral temporal hypometabolism and EEG findings for mesial temporal lobe epilepsy: analysis of 18F-FDG PET using SPM. Seizure J Br Epilepsy Assoc. 2006 Jan;15(1):56–63.

90. Signorini M, Paulesu E, Friston K, Perani D, Colleluori A, Lucignani G, et al. Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative [18F]FDG PET: A clinical validation of statistical parametric mapping. NeuroImage. 1999 Jan;9(1):63–80.

91. Ishii K, Willoch F, Minoshima S, Drzezga A, Ficaro EP, Cross DJ, et al. Statistical brain mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2001 Apr;42(4):548–57.

92. Gispert JD, Pascau J, Reig S, Martínez-Lázaro R, Molina V, García-Barreno P, et al. Influence of the normalization template on the outcome of statistical parametric mapping of PET scans. NeuroImage. 2003 Jul;19(3):601–12.

93. Person C, Louis-Dorr V, Poussier S, Commowick O, Malandain G, Maillard L, et al. Voxel-based quantitative analysis of brain images from ^{18}F-FDG PET with a block-matching algorithm for spatial normalization. Clin Nucl Med. 2012 Mar;37(3):268–73.

94. Carne RP, Cook MJ, MacGregor LR, Kilpatrick CJ, Hicks RJ, O'Brien TJ. "Magnetic resonance imaging negative positron emission tomography positive" temporal lobe epilepsy: FDG-PET pattern differs from mesial temporal lobe epilepsy. Mol Imaging Biol MIB Off Publ Acad Mol Imaging. 2007 Feb;9(1):32–42.

95. Pitiot A, Bardinet E, Thompson PM, Malandain G. Piecewise affine registration of biological images for volume reconstruction. Med Image Anal. 2006 Jun;10(3):465–83.

96. Isambert A, Bonniaud G, Lavielle F, Malandain G, Lefkopoulos D. A phantom study of the accuracy of CT, MR and PET image registrations with a block matching-based algorithm. Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol. 2008 Dec;12(8):800–8.

97. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. Circulation. 2003 Jan 7;107(1):139–46.

98. Gąsecki D, Kwarciany M, Nyka W, Narkiewicz K. Hypertension, brain damage and cognitive decline. Curr Hypertens Rep. 2013 Dec;15(6):547–58.

99. Langbaum JBS, Chen K, Launer LJ, Fleisher AS, Lee W, Liu X, et al. Blood pressure is associated with higher brain amyloid burden and lower glucose metabolism in healthy late middle-age persons. Neurobiol Aging. 2012 Apr;33(4):827.e11–9.

100. Beason-Held LL, Moghekar A, Zonderman AB, Kraut MA, Resnick SM. Longitudinal changes in cerebral blood flow in the older hypertensive brain. Stroke J Cereb Circ. 2007 Jun;38(6):1766–73.

101. Pase MP, Stough C, Grima NA, Harris E, Macpherson H, Scholey AB, et al. Blood pressure and cognitive function: the role of central aortic and brachial pressures. Psychol Sci. 2013 Nov 1;24(11):2173–81.

102. Yoshizawa H, Gazes Y, Stern Y, Miyata Y, Uchiyama S. Characterizing the normative profile of 18F-FDG PET brain imaging: Sex difference, aging effect, and cognitive reserve. Psychiatry Res Neuroimaging. 2014 Jan;221(1):78–85.

103. Hsieh T-C, Lin W-Y, Ding H-J, Sun S-S, Wu Y-C, Yen K-Y, et al. Sex- and age-related differences in brain FDG metabolism of healthy adults: an SPM analysis. J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging. 2012 Jan;22(1):21–7.

104. Kim I-J, Kim S-J, Kim Y-K. Age- and sex-associated changes in cerebral glucose metabolism in normal healthy subjects: statistical parametric mapping analysis of F-18 fluorodeoxyglucose brain positron emission tomography. Acta Radiol Stockh Swed 1987. 2009 Dec;50(10):1169–74.

105. Alavi A, Dann R, Chawluk J, Alavi J, Kushner M, Reivich M. Positron emission tomography imaging of regional cerebral glucose metabolism. Semin Nucl Med. 1986 Jan;16(1):2–34.

106. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB, et al. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. Stroke J Cereb Circ. 2003 May;34(5):1126–9.

107. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BEK, Liao D-P, et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. JAMA. 2002 Jul 3;288(1):67–74.

108. Ylikoski A, Erkinjuntti T, Raininko R, Sarna S, Sulkava R, Tilvis R. White matter hyperintensities on MRI in the neurologically nondiseased elderly. Analysis of cohorts of consecutive subjects aged 55 to 85 years living at home. Stroke J Cereb Circ. 1995 Jul;26(7):1171–7.

109. Garde E, Mortensen EL, Krabbe K, Rostrup E, Larsson HB. Relation between age-related decline in intelligence and cerebral white-matter hyperintensities in healthy octogenarians: a longitudinal study. Lancet. 2000 Aug 19;356(9230):628–34.

110. Ferro JM, Madureira S. Age-related white matter changes and cognitive impairment. J Neurol Sci. 2002 Nov 15;203-204:221–5.

111. Goffin K, Dedeurwaerdere S, Van Laere K, Van Paesschen W. Neuronuclear assessment of patients with epilepsy. Semin Nucl Med. 2008 Jul;38(4):227–39.

112. Willmann O, Wennberg R, May T, Woermann FG, Pohlmann-Eden B. The contribution of 18F-FDG PET in preoperative epilepsy surgery evaluation for patients with temporal lobe epilepsy A meta-analysis. Seizure J Br Epilepsy Assoc. 2007 Sep;16(6):509–20.

113. Kim YK, Lee DS, Lee SK, Kim S-K, Chung CK, Chang KH, et al. Differential features of metabolic abnormalities between medial and lateral temporal lobe epilepsy: quantitative analysis of (18)F-FDG PET using SPM. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2003 Jul;44(7):1006–12.

114. Kumar A, Juhász C, Asano E, Sood S, Muzik O, Chugani HT. Objective detection of epileptic foci by 18F-FDG PET in children undergoing epilepsy surgery. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2010 Dec;51(12):1901–7.

115. Ohta Y, Nariai T, Ishii K, Ishiwata K, Mishina M, Senda M, et al. Voxel- and ROI-based statistical analyses of PET parameters for guidance in the surgical treatment of intractable mesial temporal lobe epilepsy. Ann Nucl Med. 2008 Jul;22(6):495–503.

116. Gutierrez D, Montandon M-L, Assal F, Allaoua M, Ratib O, Lövblad K-O, et al. Anatomically guided voxel-based partial volume effect correction in brain PET: impact of MRI segmentation. Comput Med Imaging Graph Off J Comput Med Imaging Soc. 2012 Dec;36(8):610–9.

117. Van Der Gucht A, Verger A, Guedj E, Malandain G, Hossu G, Yagdigul Y, et al. Age-related changes in FDG brain uptake are more accurately assessed when applying an adaptive template to the SPM method of voxel-based quantitative analysis. Ann Nucl Med. 2015 Sep 1;

118. Helmstaedter C, May TW, von Lehe M, Pfaefflin M, Ebner A, Pannek HW, et al. Temporal lobe surgery in Germany from 1988 to 2008: diverse trends in etiological subgroups. Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc. 2014 Jun;21(6):827–34.

119. Rosa PA Della, Cerami C, Gallivanone F, Prestia A, Caroli A, Castiglioni I, et al. A standardized [18F]-FDG-PET template for spatial normalization in statistical parametric mapping of dementia. Neuroinformatics. 2014 Oct;12(4):575–93.

120. Mosconi L, Berti V, Glodzik L, Pupi A, De Santi S, de Leon MJ. Pre-clinical detection of Alzheimer's disease using FDG-PET, with or without amyloid imaging. J Alzheimers Dis JAD. 2010;20(3):843–54.

121. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. Eur Heart J. 2014 Jul;35(26):1719–25.

122. Benetos A, Thomas F, Joly L, Blacher J, Pannier B, Labat C, et al. Pulse pressure amplification a mechanical biomarker of cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol. 2010 Mar 9;55(10):1032–7.

123. Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, Lee ET, Howard BV, Devereux RB. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. J Hypertens. 2010 Feb;28(2):384–8.

124. Wang K-L, Cheng H-M, Chuang S-Y, Spurgeon HA, Ting C-T, Lakatta EG, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? J Hypertens. 2009 Mar;27(3):461–7.

125. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson. 2000;2(4):271–8.

126. Grothues F, Smith GC, Moon JCC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. Am J Cardiol. 2002 Jul 1;90(1):29–34.

127. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JAC. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. JACC Cardiovasc Imaging. 2012 Aug;5(8):837–48.

128. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2010 Aug;31(15):1865–71.

129. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Okin PM, Lee ET, Wang W, et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. J Am Coll Cardiol. 2009 Oct 27;54(18):1730–4.

130. McEniery CM, Yasmin null, McDonnell B, Munnery M, Wallace SM, Rowe CV, et al. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. Hypertension. 2008 Jun;51(6):1476–82.

131. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Gattobigio R, Ambrosio G, Porcellati C. Prevalent influence of systolic over pulse pressure on left ventricular mass in essential hypertension. Eur Heart J. 2002 Apr;23(8):658–65.

132. Chen CH, Ting CT, Lin SJ, Hsu TL, Ho SJ, Chou P, et al. Which arterial and cardiac parameters best predict left ventricular mass? Circulation. 1998 Aug 4;98(5):422–8.

133. Flack JM, Gardin JM, Yunis C, Liu K. Static and pulsatile blood pressure correlates of left ventricular structure and function in black and white young adults: the CARDIA study. Am Heart J. 1999 Nov;138(5 Pt 1):856–64.

134. Mandry D, Eschalier R, Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Joly L, Djaballah W, et al. Comprehensive MRI analysis of early cardiac and vascular remodeling in middle-aged patients with abdominal obesity. J Hypertens. 2012 Mar;30(3):567–73.

135. Benetos A, Gautier S, Labat C, Salvi P, Valbusa F, Marino F, et al. Mortality and cardiovascular events are best predicted by low central/peripheral pulse pressure amplification but not by high blood pressure levels in elderly nursing home subjects: the PARTAGE (Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) study. J Am Coll Cardiol. 2012 Oct 16;60(16):1503–11.

136. Fujimoto T, Takeuch K, Matsumoto T, Kamimura K, Hamada R, Nakamura K, et al. Abnormal glucose metabolism in the anterior cingulate cortex in patients with schizophrenia. Psychiatry Res. 2007 Jan 15;154(1):49–58.

137. Delvenne V, Goldman S, De Maertelaer V, Lotstra F. Brain glucose metabolism in eating disorders assessed by positron emission tomography. Int J Eat Disord. 1999 Jan;25(1):29–37.

138. Dukart J, Mueller K, Horstmann A, Vogt B, Frisch S, Barthel H, et al. Differential effects of global and cerebellar normalization on detection and differentiation of dementia in FDG-PET studies. NeuroImage. 2010 Jan 15;49(2):1490–5.

139. Schlaggar BL, Brown TT, Lugar HM, Visscher KM, Miezin FM, Petersen SE. Functional neuroanatomical differences between adults and school-age children in the processing of single words. Science. 2002 May 24;296(5572):1476–9.

140. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. NeuroImage. 2001 Jul;14(1 Pt 1):21–36.

141. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. NeuroImage. 2007 Oct 15;38(1):95–113.

142. Bieth M, Lombaert H, Reader AJ, Siddiqi K. Atlas construction for dynamic (4D) PET using diffeomorphic transformations. Med Image Comput Comput-Assist Interv MICCAI Int Conf Med Image Comput Comput-Assist Interv. 2013;16(Pt 2):35–42.

143. Martino ME, de Villoria JG, Lacalle-Aurioles M, Olazarán J, Cruz I, Navarro E, et al. Comparison of different methods of spatial normalization of FDG-PET brain images in the voxel-wise analysis of MCI patients and controls. Ann Nucl Med. 2013 Aug;27(7):600–9.

144. Tisserand DJ, van Boxtel MPJ, Pruessner JC, Hofman P, Evans AC, Jolles J. A voxel-based morphometric study to determine individual differences in gray matter density associated with age and cognitive change over time. Cereb Cortex N Y N 1991. 2004 Sep;14(9):966–73.

145. Kennedy KM, Erickson KI, Rodrigue KM, Voss MW, Colcombe SJ, Kramer AF, et al. Age-related differences in regional brain volumes: a comparison of optimized voxel-based morphometry to manual volumetry. Neurobiol Aging. 2009 Oct;30(10):1657–76.

146. Pieperhoff P, Hömke L, Schneider F, Habel U, Shah NJ, Zilles K, et al. Deformation field morphometry reveals age-related structural differences between the brains of adults up to 51 years. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 2008 Jan 23;28(4):828–42.

147. Gokdemir S, Halac M, Albayram S, Oz B, Yeni N, Uzan M, et al. Contribution of FDG-PET in epilepsy surgery: consistency and postoperative results compared with magnetic resonance imaging and electroencephalography. Turk Neurosurg. 2015;25(1):53–7.

148. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. JAMA. 2001 Nov 7;286(17):2120–7.

149. Shinto AS, Kamaleshwaran KK, Srinivasan D, Paranthaman S, Selvaraj K, Pranesh MB, et al. "Hyperfrontality" as seen on FDG PET in unmedicated schizophrenia patients with positive symptoms. Clin Nucl Med. 2014 Aug;39(8):694–7.

150. Chiaravalloti A, Pagani M, Di Pietro B, Danieli R, Tavolozza M, Travascio L, et al. Is cerebral glucose metabolism affected by chemotherapy in patients with Hodgkin's lymphoma? Nucl Med Commun. 2013 Jan;34(1):57–63.

151. Jeong Y, Cho SS, Park JM, Kang SJ, Lee JS, Kang E, et al. 18F-FDG PET findings in frontotemporal dementia: an SPM analysis of 29 patients. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2005 Feb;46(2):233–9.

152. Nonokuma M, Kuwabara Y, Takano K, Tamura K, Ishitsuka K, Yoshimitsu K. Evaluation of regional cerebral glucose metabolism in patients with malignant lymphoma of the body using statistical image analysis. Ann Nucl Med. 2014 Dec;28(10):950–60.

153. Sorokin J, Saboury B, Ahn JA, Moghbel M, Basu S, Alavi A. Adverse functional effects of chemotherapy on whole-brain metabolism: a PET/CT quantitative analysis of FDG metabolic pattern of the "chemo-brain." Clin Nucl Med. 2014 Jan;39(1):e35–9.

154. Baudino B, D'agata F, Caroppo P, Castellano G, Cauda S, Manfredi M, et al. The chemotherapy long-term effect on cognitive functions and brain metabolism in lymphoma patients. Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Radiopharm Chem Biol. 2012 Dec;56(6):559–68.

155. D'Agata F, Costa T, Caroppo P, Baudino B, Cauda F, Manfredi M, et al. Multivariate analysis of brain metabolism reveals chemotherapy effects on prefrontal cerebellar system when related to dorsal attention network. EJNMMI Res. 2013;3(1):22.

156. de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Jan;70(1):9–14.

157. Paul RH, Haque O, Gunstad J, Tate DF, Grieve SM, Hoth K, et al. Subcortical hyperintensities impact cognitive function among a select subset of healthy elderly. Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol. 2005 Aug;20(6):697–704.

158. Söderlund H, Nilsson L-G, Berger K, Breteler MM, Dufouil C, Fuhrer R, et al. Cerebral changes on MRI and cognitive function: the CASCADE study. Neurobiol Aging. 2006 Jan;27(1):16–23.

159. Ross ED, Hansel SL, Orbelo DM, Monnot M. Relationship of leukoaraiosis to cognitive decline and cognitive aging. Cogn Behav Neurol Off J Soc Behav Cogn Neurol. 2005 Jun;18(2):89–97.

160. Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. The relation between white-matter lesions and cognition. Curr Opin Neurol. 2007 Aug;20(4):390–7.

161. Li J, Hu W. Glucose metabolism measured by positron emission tomography is reduced in patients with white matter presumably ischemic lesions. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. 2014;20:1525–30.

162. Jaillard A, Naegele B, Trabucco-Miguel S, LeBas JF, Hommel M. Hidden dysfunctioning in subacute stroke. Stroke J Cereb Circ. 2009 Jul;40(7):2473–9.

163. Coffey CE, Lucke JF, Saxton JA, Ratcliff G, Unitas LJ, Billig B, et al. Sex differences in brain aging: a quantitative magnetic resonance imaging study. Arch Neurol. 1998 Feb;55(2):169–79.

164. Enzinger C, Fazekas F, Matthews PM, Ropele S, Schmidt H, Smith S, et al. Risk factors for progression of brain atrophy in aging: six-year follow-up of normal subjects. Neurology. 2005 May 24;64(10):1704–11.

165. Voevodskaya O, Simmons A, Nordenskjöld R, Kullberg J, Ahlström H, Lind L, et al. The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci. 2014;6:264.

166. Yi H-A, Möller C, Dieleman N, Bouwman FH, Barkhof F, Scheltens P, et al. Relation between subcortical grey matter atrophy and conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Apr 22;

167. Raji CA, Lopez OL, Kuller LH, Carmichael OT, Longstreth WT, Gach HM, et al. White matter lesions and brain gray matter volume in cognitively normal elders. Neurobiol Aging. 2012 Apr;33(4):834.e7–16.

168. Van Der Gucht A, Verger A, Yagdigul Y, Poussier S, Joly L, Watfa G, et al. Complementarity of visual and voxel-based FDG-PET analysis to detect MCI-like hypometabolic pattern in elderly patients with hypertension and isolated memory complaints. Acta Radiol Stockh Swed 1987. 2015 Aug;56(8):980–9.

169. Mosconi L, Mistur R, Switalski R, Tsui WH, Glodzik L, Li Y, et al. FDG-PET changes in brain glucose metabolism from normal cognition to pathologically verified Alzheimer's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009 Jan;36(5):811–22.

170. Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ, Petersen RC, Jack CR, Jagust W, et al. Ways toward an early diagnosis in Alzheimer's disease: the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. 2005 Jul;1(1):55–66.

171. Enzinger C, Fazekas F, Ropele S, Schmidt R. Progression of cerebral white matter lesions -- clinical and radiological considerations. J Neurol Sci. 2007 Jun 15;257(1-2):5–10.

172. DeCarli C, Murphy DG, Tranh M, Grady CL, Haxby JV, Gillette JA, et al. The effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults. Neurology. 1995 Nov;45(11):2077–84.

RESUME

La tomographie par émission de positons au ^{18}F-Fluorodésoxyglucose (TEP au ^{18}F-FDG) est une technique d'imagerie permettant de quantifier le métabolisme glycolytique cérébral. L'objectif de nos travaux de thèse était d'essayer de caractériser au mieux les modifications cérébrales liées au vieillissement, y compris la partie possiblement liée à des dysfonctions vasculaires, grâce à une analyse quantitative tridimensionnelle voxel-à-voxel des images de TEP au ^{18}F-FDG.

Nos travaux montrent, tout d'abord, qu'il existe un intérêt pratique à utiliser un logiciel de normalisation spatial particulier (BM : *Block Matching*) pour l'analyse quantitative cérébrale, au moins pour la fabrication de modèles anatomiques (« *template* ») adaptés à chaque population étudiée. Cet intérêt a été tout d'abord montré pour localiser des foyers épileptiques temporaux, puis pour quantifier l'impact de l'âge sur le métabolisme cérébral (détermination plus précise des aires cérébrales affectées). Avec cette méthode, il est possible d'observer une diminution du métabolisme cérébral tout au long de la vie, en particulier dans certaines aires frontales.

Nous avons essayé de déterminer la composante du vieillissement cérébral qui est possiblement liée à une dysfonction vasculaire et qui serait donc susceptible d'être traitée ou prévenue par des thérapeutiques vasculaires appropriées. Dans ce domaine de recherche, nous avons pu montrer que les anomalies micro-vasculaires de la substance blanche, appelées leucoaraïose, étaient associées à une diminution du métabolisme de la substance grise, en particulier au niveau frontal. Cet effet était indépendant de l'effet spécifique de l'âge et du phénomène d'atrophie corticale.

Enfin, dans une population de patients âgés et à forte prévalence d'hypertension artérielle, nous avons montré que la pression artérielle était étroitement corrélée au remodelage métabolique cérébral, en particulier lorsque cette pression est mesurée au niveau central et lorsque l'on tient compte de la pression différentielle, avec alors une valeur seuil de 50 mmHg.

Le vieillissement cérébral global et l'accélération qui peut être liée à des facteurs vasculaires sont des données qui peuvent être estimées en TEP au ^{18}F-FDG, avec une méthode d'analyse quantitative voxel-à-voxel adaptée. Cette identification pourrait peut-être guider la prescription de traitements vasculaires appropriés et aussi, aider à différencier ces atteintes liées à l'âge ou d'origine vasculaire des autres maladies cérébrales.

Mots-clés : TEP FDG, vieillissement cérébral, analyse quantitative, leucoaraïose.

ABSTRACT

18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (^{18}F-FDG PET) is a brain-imaging technique allowing brain glycolytic metabolism to be quantified. The aim of this doctoral thesis work was to try to better characterize the aging-related changes in brain metabolism, including the part with a possible vascular origin, thanks to a three-dimensional voxel-based quantitative analysis of ^{18}F-FDG PET images.

Our work shows firstly that there is a clear advantage to use a particular spatial normalization software (BM: Block Matching) for the brain quantitative analysis, at least for the providing of templates adapted to each study population. This advantage was shown, initially, for the localization of temporal epileptic foci and thereafter, for quantifying the age-related changes in brain metabolism (enhanced determination of the involved brain areas). With this method, a decrease in brain metabolism could be documented throughout the life especially within certain frontal areas.

In addition, we tried to determine the component of cerebral aging, which might be of a vascular origin and thus, susceptible to be treated or prevented by vascular treatments. In this research field, we have shown that microvascular abnormalities, setting within white-matter and called leukoaraiosis, were associated with a decrease in the grey-matter metabolism, in particular within certain frontal areas. This effect was independent of the inherent effect of age and of cortical atrophy.

Finally, in a population of older patients with a high prevalence of hypertension, we showed that the blood pressure level was correlated to a brain metabolic remodeling, especially when this pressure was measured at central level and when considering the pulse pressure and a threshold value of 50 mmHg.

The global cerebral aging and its acceleration in relation to vascular factors may be assessed by ^{18}F-FDG PET when using an adapted voxel-based quantitative method. This assessment could potentially be useful for the monitoring of vascular treatments and for differentiating the aging- and vascular-related metabolic changes to those corresponding to brain diseases of other origins.

Keywords: FDG PET, brain aging, quantitative analysis, leukoaraiosis.