

阿尔茨海默病神经影像学研究进展

李坤成

【摘要】 阿尔茨海默病是临床最常见的老年期痴呆类型。在当今老龄化社会中,阿尔茨海默病发病率呈逐年升高之趋势,且治疗效果较差,给社会带来巨大的经济负担。建立在早期诊断基础上的临床干预可以延缓阿尔茨海默病进展,改善患者预后,本文拟对阿尔茨海默病早期诊断的神经影像学进展进行综述。

【关键词】 阿尔茨海默病; 认知障碍; 磁共振成像; 正电子发射断层显像术; 综述

Progress of neuroimaging research on Alzheimer's disease

LI Kun-cheng

Department of Radiology, Xuanwu Hospital, Beijing Key Laboratory of Magnetic Resonance Imaging and Brain Informatics, Key Laboratory for Neurodegenerative Diseases of Ministry of Education, Capital Medical University, Beijing 100053, China (Email: cjr.likuncheng@vip.163.com)

【Abstract】 Alzheimer's disease is the most common neurodegenerative disease which gives rise to senile dementia. High morbidity and poor efficacy of Alzheimer's disease have brought about much pressure to the aging society. However, based on early diagnosis, early clinical intervention may slow down the progression of disease and improve its prognosis. In this review, we attempt to introduce the progress of early neuroimaging diagnosis of Alzheimer's disease.

【Key words】 Alzheimer disease; Cognition disorders; Magnetic resonance imaging; Positron-emission tomography; Review

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81141018) and Key Project of Beijing Science and Technology Plan (No. Z101107052210002).

阿尔茨海默病是由多种因素引起、以进行性认知功能障碍和记忆力损害为特征的神经变性疾病,为老年期痴呆的常见临床类型。在进行性认知功能障碍的老年人中,阿尔茨海默病患者占60%~70%。据统计资料显示,全球已有约2000余万例阿尔茨海默病患者,随着老龄化社会的到来,此部分人群还在不断增加。轻度认知损害(MCI)是介于正常老龄化与痴呆之间的一种状态,具有进展为阿尔茨海默病的高度危险性,近年来引起研究者的广泛关注^[1]。阿尔茨海默病之病因和发病机制迄今尚不十分明确,其中最重要的机制是 β -淀粉样蛋白(A β)沉积和tau蛋白学说。该学说认为,A β 在大脑皮质

和海马神经元外沉积并缓慢形成,而以tau蛋白为主要成分的神经原纤维缠结(NFTs)在大脑皮质和海马神经元内形成,引起神经胶质细胞炎症反应、突触功能异常和大量神经细胞消失,这些病理改变引起脑萎缩、神经结构和功能严重破坏。阿尔茨海默病的早期诊断对选择优化治疗和判断预后具有重要意义,对影像学标志研究的不断深入使这一目标成为可能。

一、磁共振成像

1. 结构磁共振成像 阿尔茨海默病的大脑皮质改变,以A β 沉积和神经原纤维缠结为病理特征,伴神经元和突触缺失所致的脑萎缩。采用结构磁共振成像(sMRI)能够获得脑三维结构,以手动勾画兴趣区(ROI)和基于体素的形态学分析(VBM)显示脑萎缩等结构改变。手动勾画兴趣区需要研究者自行设定研究区域,主观性较大;而VBM法则是基于体素的全脑形态学分析方法,可减少兴趣区选择和观察者或操作者差异导致的偏倚,结合纵向研究

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.03.006

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81141018);北京市科技计划重点项目(项目编号:Z101107052210002)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院放射科 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室 神经变性病教育部重点实验室,Email: cjr.likuncheng@vip.163.com

(longitudinal study)可以避免横断面研究受个体差异影响和观察时间较短等不足。考虑到阿尔茨海默病潜伏期可长达数十年,简单地从一个断面阐述患者脑组织形态学改变不能明确揭示疾病之演变过程,多个时间点的随访观察可能更具有临床意义。Jack等^[2]对正常对照者、轻度认知损害和阿尔茨海默病患者进行海马、内嗅皮质(EC)、全脑和脑室体积进行测定,计算1~5年受试者大脑年萎缩速度,结果显示:3组受试者大脑每年均有不同程度萎缩,以遗忘型轻度认知损害(aMCI)进展至阿尔茨海默病患者年萎缩速度最迅速,遗忘型轻度认知损害未进展至阿尔茨海默病者次之,正常对照者最慢。Whitwell等^[3]对遗忘型轻度认知损害向阿尔茨海默病转化的患者共进行3次系列MRI检查,分别为最终诊断为阿尔茨海默病前3年、1年和诊断当时,采用VBM法评价每一观察时间点患者脑萎缩状态。结果显示:诊断前3年,灰质缺失部位主要位于颞叶内侧(包括杏仁核、海马前部和内嗅皮质),部分累及梭状回;诊断前1年,脑萎缩范围和程度加重,颞叶萎缩扩展至颞中回和颞叶较后区域,整个海马受累,并开始累及顶叶;诊断当时,脑萎缩范围更加广泛,以颞叶内侧和颞顶叶联合皮质萎缩程度更为严重,且累及颞叶。提示阿尔茨海默病之病理改变最早发生在颞叶前内侧和梭状回。皮质厚度测量对皮质改变具有较高的敏感性,有研究者测定4个时间点的特定区域,以预测轻度认知损害向阿尔茨海默病转化过程中脑结构变化,观察终点为轻度认知损害向阿尔茨海默病转化,预测时间从3年(准确度70%)缩短至6个月(准确度76%)^[4]。考虑到遗传等高危因素对发病时间的影响,一项对215例阿尔茨海默病患者和129例正常对照者的脑结构成像研究显示,迟发性阿尔茨海默病患者表现为海马、右侧颞叶和小脑萎缩,而早发性患者呈现海马、颞叶、楔前叶、扣带回和额下回萎缩,二者比较,早发性患者以楔前叶萎缩为主,迟发性患者则以颞叶内侧萎缩更为严重^[5]。随访结果显示,早发性患者注意力、言语功能和执行能力减退更为明显,在更多的联合皮质处出现皮质迅速变薄^[6]。He等^[7]发现,阿尔茨海默病患者形态学结构网络的“小世界”属性出现明显异常,表现为全局网络效率下降和局部网络效率提高,为脑功能网络变化提供了结构改变的证据。Yao等^[8]认为,轻度认知损害患者灰质结构网络的网络属性处于正常对照者与阿尔茨海默病患

者之间,此为轻度认知损害是介于正常老龄化与痴呆之间的一种临床状态的理论提供了形态结构学变化的证据。

2. 静息态功能磁共振成像 1995年Biswal等^[9]首先提出静息状态下自发性血氧水平依赖(BOLD)低频振荡信号能够反映自发性神经活动的现象,且功能相似的脑区之间存在明显的空间相关性即功能连接。结合多种数据分析方法,静息态fMRI可用于观察脑局部活动特征和脑网络特征。静息态fMRI呈现的局部自发性脑活动异常和各脑区间功能连接异常,可以解释阿尔茨海默病患者记忆力和执行能力障碍的神经机制,从而被越来越多地应用于阿尔茨海默病的研究。一项任务态和静息态fMRI研究显示,阿尔茨海默病患者完成识别任务与前额叶外侧区激活增加有关,这一区域亦与静息态fMRI提示的功能连接增强区域相重叠^[10]。Supekar等^[11]采用静息态fMRI对阿尔茨海默病患者的脑功能网络进行构建,发现其局部效率较正常对照受试者显著降低。Buckner等^[12]发现,脑功能网络节点[主要在默认网络(DMN)]与阿尔茨海默病患者A β 沉积脑区高度重叠,表明脑功能连接枢纽区域易受攻击。Sanz-Arigita等^[13]的研究结果显示,阿尔茨海默病主要影响全脑长距离功能连接,即大脑前后功能连接下降,表现为全脑信息整合功能异常。Zhou等^[14]利用静息态脑功能网络计算模型对阿尔茨海默病的病理变化过程进行预测。Wang等^[15]和Drzezga等^[16]发现,轻度认知损害患者脑功能网络与阿尔茨海默病患者同样表现为脑功能连接紊乱,如连接强度、效率下降和脑默认网络失整合。由于轻度认知损害转化为阿尔茨海默病的比例较高,对早期诊断和治疗阿尔茨海默病具有重要作用,因此发现一种可以监测轻度认知损害向阿尔茨海默病转化或评价阿尔茨海默病严重程度的影像学标志具有重要临床意义。Zhang等^[17]采用基于兴趣区的功能连接方法研究轻、中、重度阿尔茨海默病患者脑功能连接变化,发现随着疾病的进展,与后扣带回功能连接的区域不断扩大。最近的一项研究采用大尺度网络对阿尔茨海默病、轻度认知损害和正常对照者进行分类,发现该方法区别阿尔茨海默病与非阿尔茨海默病的灵敏度和特异度均可达80%以上,区分轻度认知损害和正常对照更是高达90%以上^[18]。表明脑功能连接异常有助于判断疾病严重程度,并可作为监测疾病进展的影像学标志。国内

也有学者应用低频振荡振幅(ALFF)方法对静息态fMRI观察结果进行分析,通过计算一定频率范围(0.01~0.08 Hz)波峰高度的平方根,评价自发性神经活动强度,可以较直接地反映静息态低频振荡活动^[19]。轻度认知损害和阿尔茨海默病患者后扣带回和双侧海马局部神经活动幅度和同步性均低于正常对照者,而这些区域与记忆功能有关,从而有助于解释轻度认知损害和阿尔茨海默病患者记忆力损害的神经机制,并由此推测后扣带回可能是阿尔茨海默病患者的重要易损脑区。

3. 扩散张量成像 扩散张量成像(DTI)主要用于分析水分子扩散的部分各向异性(FA),提供组织微观结构和神经纤维走行、受损程度等信息,多用于白质纤维完整性的研究。近年来,关于DTI应用于阿尔茨海默病研究的文献较多,其优势在于可显示脑白质异常改变并进行定量检测。常规影像学显示正常的脑白质,在DTI上可以显示FA值降低,可能与细胞膜氧化应激损伤、水肿和离子或流体稳态性改变,以及细胞骨架功能异常相关的轴流减少等因素有关。Takahashi等^[20]的研究表明,与正常对照者相比,阿尔茨海默病患者颞叶白质、胼胝体后部、前后扣带回FA值均明显下降;其病理学基础主要是皮质神经元缺失引起的Wallerian变性,组织学异常表现为髓鞘脱失、轴索和树突减少。其后开展的一项为期1.50年的随访研究表明,阿尔茨海默病患者双侧钩束FA值较正常对照者明显降低^[21]。Zhang等^[22]发现,阿尔茨海默病和轻度认知损害患者海马旁回白质、后扣带回等与记忆功能相关脑区的平均扩散率(MD)升高、FA值下降,且阿尔茨海默病患者较轻度认知损害患者更明显。Teipel等^[23]的研究提示,轻度认知损害患者胼胝体前部FA值明显减低,额顶叶和扣带回均发生萎缩。一项应用VBM法的影像学研究证实,大部分轻度认知损害和轻度阿尔茨海默病患者FA值降低部位主要集中于上纵束、额上回弓状纤维、扣带回、丘脑上脚和下脚、双侧大脑皮质下核团旁白质、内囊等部位^[24]。阿尔茨海默病和轻度认知损害患者存在多个白质纤维束结构异常,提示其脑结构网络模式已发生异常改变;进一步研究发现,与正常老年人相比,这些网络全局信息处理效率下降^[23]。一项历时12年的随访研究结果显示,在记忆力明显下降的老年人群中,额顶叶灰质扩散的减低与皮质厚度减少相关,尤其是后扣带回、楔前叶和额上回,并认为后扣带

回和(或)楔前叶扩散减低,对早期诊断阿尔茨海默病具有特异性^[25]。

二、PET显像

1. ¹⁸F-FDG PET显像 以¹⁸F-FDG作为显像剂的PET显像,是通过测定脑葡萄糖代谢率(CMRglu)以观察阿尔茨海默病患者脑功能变化。阿尔茨海默病¹⁸F-FDG PET显像呈现特征性皮质低代谢,其降低程度和范围与疾病严重程度呈正相关^[26]。与年龄相匹配的正常对照者相比,阿尔茨海默病患者全脑葡萄糖代谢率降低30%~70%,且多呈双侧性^[27];但也有文献报道颞叶内侧葡萄糖代谢率降低呈单侧性^[28]。¹⁸F-FDG PET显像对阿尔茨海默病临床前患者具有较高的诊断价值,对海马和内嗅皮质葡萄糖代谢率降低的纵向研究可以预测认知功能正常向轻度认知损害的转化^[29]。更多的纵向随访研究发现,进展为阿尔茨海默病的轻度认知损害患者与病情稳定者相比,其基线¹⁸F-FDG PET显像表现为皮质代谢率降低更明显,降低速度更迅速^[30]。阿尔茨海默病、额颞叶痴呆(FTD)、路易体痴呆(DLB)等多种神经变性疾病¹⁸F-FDG PET显像提示,不同痴呆类型均有其特征性脑代谢改变,典型的皮质代谢改变,不仅可以鉴别阿尔茨海默病与其他神经变性疾病,而且有助于判断阿尔茨海默病患者预后。此外,对早发性家族性阿尔茨海默病常染色体基因突变携带者、认知功能正常的载脂蛋白E(ApoE)基因(晚发性阿尔茨海默病危险因素)携带者、认知功能正常但有主观记忆力减退者进行的¹⁸F-FDG PET显像研究显示,脑代谢变化早于临床症状和脑结构变化,是良好的早期诊断和预测临床转归的影像学检测手段^[31]。

2. 淀粉样蛋白PET显像 脑组织中A β 沉积是阿尔茨海默病的重要病理学征象。鉴于此,近年研制出能够选择性与A β 相结合的放射性显像剂,其中最早应用于临床的是¹¹C-匹兹堡复合物B(¹¹C-PIB),可以评价A β 沉积变化。¹¹C-PIB PET显像研究显示,与正常对照者相比,阿尔茨海默病患者脑组织中有明显的A β 沉积,且PET所显示的沉积部位与尸检或活检结果基本一致,主要分布于额顶颞叶^[32];且在出现认知损害症状之前即可观察到A β 沉积,提示淀粉样蛋白PET显像可以作为临床前诊断标志。¹¹C-PIB PET显像纵向研究表明,阿尔茨海默病患者脑组织¹¹C-PIB沉积可于临床症状出现之前即达到平台期,但其沉积量并不随病程的延长而明显

增加,不同于¹⁸F-FDG代谢改变与临床症状进展相关^[33]。轻度认知损害是正常老龄化与阿尔茨海默病的过渡阶段,其中遗忘型轻度认知损害是阿尔茨海默病的前驱阶段,已成为共识。在一项关于轻度认知损害的Meta分析中,9项影像学临床研究共纳入272例患者,其中161例(59.19%)A β 阳性;5项研究共随访1~3年,155例轻度认知损害患者中57例(36.77%)进展为临床阿尔茨海默病,其中53例在研究初始阶段A β 阳性、4例阴性^[34]。其他临床随访研究也证实,¹¹C-PIB PET显像阳性的轻度认知损害患者较阴性患者更易进展为阿尔茨海默病^[35-36]。采用AV-45 PET显像技术,目测即可区分76%阿尔茨海默病、38%轻度认知损害和14%健康老年人;采用定量阈值可以鉴别84%阿尔茨海默病、45%轻度认知损害和23%健康老年人^[37]。提示淀粉样蛋白PET显像用于临床诊断具有较好的应用前景。

尽管对阿尔茨海默病的神经影像学研究业已取得了长足的进步,但是对于阿尔茨海默病的个体化早期诊断仍存在诸多不足。在某种程度上,单纯依靠神经影像学已不能满足早期诊断的需要,结合更多的生物学标志如脑脊液A β 和tau蛋白^[38]才能从临床角度满足诊断需要。例如,近年来被国内外广为评述的阿尔茨海默病神经影像学计划(ADNI),已取得了重大突破,该研究建立的诊断模型使得对正常老龄化、早期轻度认知损害、晚期轻度认知损害和阿尔茨海默病的早期诊断成为可能^[39]。

参 考 文 献

- [1] Cheng HD, Wang K. Approach to early diagnosis in amnesic mild cognitive impairment: from molecular, imaging to behavioral neurology. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:155-159. [程怀东, 汪凯. 遗忘型轻度认知损害的早期诊断途径:从分子、影像到行为神经病学. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:155-159.]
- [2] Jack CR Jr, Shiung MM, Weigand SD, O'Brien PC, Gunter JL, Boeve BF, Knopman DS, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Petersen RC. Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology*, 2005, 65:1227-1231.
- [3] Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, Jack CR Jr. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, 2007, 130(Pt 7):1777-1786.
- [4] Eskildsen SF, Coupé P, García-Lorenzo D, Fonov V, Pruessner JC, Collins DL; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Prediction of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment from the ADNI cohort using patterns of cortical thinning. *Neuroimage*, 2013, 65:511-521.
- [5] Möller C, Vrenken H, Jiskoot L, Versteeg A, Barkhof F, Scheltens P, van der Flier WM. Different patterns of gray matter atrophy in early- and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2013, 34:2014-2022.
- [6] Cho H, Jeon S, Kang SJ, Lee JM, Lee JH, Kim GH, Shin JS, Kim CH, Noh Y, Im K, Kim ST, Chin J, Seo SW, Na DL. Longitudinal changes of cortical thickness in early- versus late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2013, 34:1921.E9-15.
- [7] He Y, Chen Z, Evans A. Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2008, 28:4756-4766.
- [8] Yao Z, Zhang Y, Lin L, Zhou Y, Xu C, Jiang T; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Abnormal cortical networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*, 2010, 6:E1001006.
- [9] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, 1995, 34:537-541.
- [10] Zamboni G, Wilcock GK, Douaud G, Drazich E, McCulloch E, Filippini N, Tracey I, Brooks JC, Smith SM, Jenkinson M, Mackay CE. Resting functional connectivity reveals residual functional activity in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 2013, 74:375-383.
- [11] Supekar K, Menon V, Rubin D, Musen M, Greicius MD. Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*, 2008, 4:E1000100.
- [12] Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, Liu H, Hedden T, Andrews-Hanna JR, Sperling RA, Johnson KA. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2009, 29:1860-1873.
- [13] Sanz-Arigitá EJ, Schoonheim MM, Damoiseaux JS, Rombouts SA, Maris E, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ. Loss of "small-world" networks in Alzheimer's disease: graph analysis of fMRI resting-state functional connectivity. *PLoS One*, 2010, 5:E13788.
- [14] Zhou J, Gennatas ED, Kramer JH, Miller BL, Seeley WW. Predicting regional neurodegeneration from the healthy brain functional connectome. *Neuron*, 2012, 73:1216-1227.
- [15] Wang J, Zuo X, Dai Z, Xia M, Zhao Z, Zhao X, Jia J, Han Y, He Y. Disrupted functional brain connectome in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 2013, 73:472-481.
- [16] Drzezga A, Becker JA, Van Dijk KR, Sreenivasan A, Talukdar T, Sullivan C, Schultz AP, Sepulcre J, Putcha D, Greve D, Johnson KA, Sperling RA. Neuronal dysfunction and disconnection of cortical hubs in non-demented subjects with elevated amyloid burden. *Brain*, 2011, 134(Pt 6):1635-1646.
- [17] Zhang HY, Wang SJ, Liu B, Ma ZL, Yang M, Zhang ZJ, Teng GJ. Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer disease. *Radiology*, 2010, 256:598-606.
- [18] Chen G, Ward BD, Xie C, Li W, Wu Z, Jones JL, Franczak M, Antuono P, Li SJ. Classification of Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal cognitive status with large-scale network analysis based on resting-state functional MR imaging. *Radiology*, 2011, 259:213-221.
- [19] Zang YF, He Y, Zhu CZ, Cao QJ, Sui MQ, Liang M, Tian LX, Jiang TZ, Wang YF. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev*, 2007, 29:83-91.
- [20] Takahashi S, Yonezawa H, Takahashi J, Kudo M, Inoue T, Tohgi H. Selective reduction of diffusion anisotropy in white matter of Alzheimer disease brains measured by 3.0 Tesla magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett*, 2002, 332:45-48.
- [21] Kitamura S, Kiuchi K, Taoka T, Hashimoto K, Ueda S, Yasuno F, Morikawa M, Kichikawa K, Kishimoto T. Longitudinal white

- matter changes in Alzheimer's disease: a tractography - based analysis study. *Brain Res*, 2013, 1515:12-18.
- [22] Zhang Y, Schuff N, Jahng GH, Bayne W, Mori S, Schad L, Mueller S, Du AT, Kramer JH, Yaffe K, Chui H, Jagust WJ, Miller BL, Weiner MW. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology*, 2007, 68:13-19.
- [23] Teipel SJ, Meindl T, Wagner M, Stieltjes B, Reuter S, Hauenstein KH, Filippi M, Ernemann U, Reiser MF, Hampel H. Longitudinal changes in fiber tract integrity in healthy aging and mild cognitive impairment: a DTI follow - up study. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22:507-522.
- [24] Medina D, DeToledo-Morrell L, Urresta F, Gabrieli JD, Moseley M, Fleischman D, Bennett DA, Leurgans S, Turner DA, Stebbins GT. White matter changes in mild cognitive impairment and AD: a diffusion tensor imaging study. *Neurobiol Aging*, 2006, 27:663-672.
- [25] Jacobs HL, van Boxtel MP, Gronenschild EH, Uylings HB, Jolles J, Verhey FR. Decreased gray matter diffusivity: a potential early Alzheimer's disease biomarker? *Alzheimers Dement*, 2013, 9:93-97.
- [26] Kim EJ, Cho SS, Jeong Y, Park KC, Kang SJ, Kang E, Kim SE, Lee KH, Na DL. Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease: an SPM analysis of 120 patients. *Brain*, 2005, 128(Pt 8):1790-1801.
- [27] Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, Czernin J, Rapoport SI, Pietrini P, Alexander GE, Schapiro MB, Jagust WJ, Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Alavi A, Clark CM, Salmon E, de Leon MJ, Mielke R, Cummings JL, Kowell AP, Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA*, 2001, 286:2120-2127.
- [28] Pietrini P, Alexander GE, Furey ML, Dani A, Mentis MJ, Horwitz B, Guazzelli M, Shapiro MB, Rapoport SI. Cerebral metabolic response to passive audiovisual stimulation in patients with Alzheimer's disease and healthy volunteers assessed by PET. *J Nucl Med*, 2000, 41:575-583.
- [29] de Leon MJ, Convit A, Wolf OT, Tarshish CY, DeSanti S, Rusinek H, Tsui W, Kandil E, Scherer AJ, Roche A, Imossi A, Thorn E, Bobinski M, Caraos C, Lesbre P, Schlyer D, Poirier J, Reisberg B, Fowler J. 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.
- [30] Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, Siebner H, Alexopoulos P, Minoshima S, Schwaiger M, Kurz A. Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J Nucl Med*, 2005, 46: 1625-1632.
- [31] Mistur R, Mosconi L, Santi SD, Guzman M, Li Y, Tsui W, de Leon MJ. Current challenges for the early detection of Alzheimer's disease: brain imaging and CSF studies. *J Clin Neurol*, 2009, 5:153-166.
- [32] Wolk DA, Grachev ID, Buckley C, Kazi H, Grady MS, Trojanowski JQ, Hamilton RH, Sherwin P, McLain R, Arnold SE. Association between in vivo fluorine 18-labeled flutemetamol amyloid positron emission tomography imaging and in vivo cerebral cortical histopathology. *Arch Neurol*, 2011, 68:1398-1403.
- [33] Scheinin NM, Aalto S, Koikkalainen J, Lötjönen J, Karrasch M, Kempainen N, Viitanen M, Nägren K, Helin S, Scheinin M, Rinne JO. Follow-up of [¹¹C]PIB uptake and brain volume in patients with Alzheimer disease and controls. *Neurology*, 2009, 73:1186-1192.
- [34] Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, Klunk WE. Brain imaging in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2: A006213.
- [35] Kadir A, Nordberg A. Target - specific PET probes for neurodegenerative disorders related to dementia. *J Nucl Med*, 2010, 51:1418-1430.
- [36] Forsberg A, Engler H, Almkvist O, Blomquist G, Hagman G, Wall A, Ringheim A, Långström B, Nordberg A. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 2008, 29:1456-1465.
- [37] Johnson KA, Sperling RA, Gidicsin CM, Carmasin JS, Maye JE, Coleman RE, Reiman EM, Sabbagh MN, Sadowsky CH, Fleisher AS, Murali Doraiswamy P, Carpenter AP, Clark CM, Joshi AD, Lu M, Grundman M, Mintun MA, Pontecorvo MJ, Skovronsky DM; AV45-A11 study group. Florbetapir (F18-AV-45) PET to assess amyloid burden in Alzheimer's disease dementia, mild cognitive impairment, and normal aging. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(5 Suppl):72-83.
- [38] Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6:131-144.
- [39] Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*, 2013, 12:207-216.

(收稿日期:2014-01-14)

欢迎订阅2014年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生和计划生育委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、综述、短篇论著、临床医学图像、学术争鸣、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法、技术改进、临床药学查房、药物与临床、会议纪要以及国外研究动态等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大16开型,彩色插图,48页,月刊,每月25日出版。每期定价15元,全年12册共计180元。2014年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市河西区气象台路122号天津市环湖医院内,邮政编码:300060。

联系电话:(022)60367623;传真:(022)60367927。