

PET 显像在阿尔茨海默病的应用进展

牛娜 李方

【摘要】 阿尔茨海默病是老年期痴呆之临床常见类型,随着发病率的逐年升高,受到社会各界更多的关注。PET 功能显像可通过各种显像剂敏感、特异性地反映阿尔茨海默病的病理生理学改变,笔者将重点介绍 ^{18}F -FDG 显像剂、淀粉样蛋白和神经原纤维缠结 tau 蛋白显像剂在阿尔茨海默病中的应用,详细阐述 PET 显像在阿尔茨海默病病因学研究、早期诊断、鉴别诊断、疾病转归和药物治疗中的作用。

【关键词】 正电子发射断层显像术; 阿尔茨海默病; 综述

Recent progress of PET in Alzheimer's disease

NIU Na, LI Fang

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

Corresponding author: LI Fang (Email: lifang@pumch.cn)

【Abstract】 Alzheimer's disease is the most common cause of dementia in the current elderly population. PET can detect pathophysiological changes in Alzheimer's disease with different radiotracers. This paper will focus on evaluating the value of ^{18}F -FDG, amyloid and tau protein PET imaging in Alzheimer's disease. PET has been demonstrated to play an important role in the research of etiology, early diagnosis, differential diagnosis, prognosis and medical treatment of Alzheimer's disease.

【Key words】 Positron-emission tomography; Alzheimer disease; Review

阿尔茨海默病是一种原发性退行性神经变性疾病,是老年期痴呆的常见临床类型之一。截至目前,全世界阿尔茨海默病患者总数已超过 3560 万例,中国至少逾 800 万例^[1]。随着人均寿命的延长和社会老龄化进展,阿尔茨海默病发病率呈逐年增加之趋势,已成为沉重的社会负担。为此,目前正从基因学、神经递质、细胞突触、病理学、患者生活史、营养学和社会学等层面对其发病机制进行研究,随着对阿尔茨海默病认识的深入,诊断标准亦在不断修订。1992 年,世界卫生组织国际疾病分类法-10(ICD-10)仅对阿尔茨海默病所致认知功能减退患者的临床症状进行描述^[2];2011 年,美国国家老龄化研究所-阿尔茨海默病学会(NIA-AA)根据疾病发生过程,将阿尔茨海默病分为无症状临床前期及阿尔茨海默病所致轻度认知损害(MCI)期和痴呆

期共 3 个阶段,并制定了后两个阶段的新的诊断标准,包括核心临床诊断标准和临床研究所用诊断标准^[3-4]。在新的标准中,增补了脑脊液生物学标志检测、 ^{18}F -FDG PET 显像、淀粉样蛋白 PET 显像和结构性 MRI(sMRI)等辅助检查项目^[3-4]。这些新的诊断标准,反映了对阿尔茨海默病病理生理学进程全貌的认识,更强调应发现无症状高危人群和极早期患者,有助于临床药物研究的筛查和早期防治措施的制定。PET 显像属于分子显像和功能显像范畴,基于各种基础研究进展,研制出多种特征性显像剂,以直观成像的方式从神经元突触功能、 β -淀粉样蛋白(A β)沉积、tau 蛋白,以及各种神经递质和受体变化等多方面对阿尔茨海默病进行研究,现将近期研究进展介绍如下。

一、 ^{18}F -FDG PET 功能显像

20 世纪 70 年代末至 80 年代初, ^{18}F -FDG PET 显像技术开始应用于神经变性疾病的研究。葡萄糖是脑组织中主要能量物质, ^{18}F -FDG 为葡萄糖类似物,以之为显像剂的 PET 显像,可以通过测定脑葡萄糖代谢率(CMRGlu)研究神经功能之变化,从而

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.03.007

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院核医学科

通讯作者:李方(Email:lifang@pumch.cn)

反映突触密度和功能。一般认为,阿尔茨海默病的发病机制是 $A\beta$ 和磷酸化tau蛋白协同作用,激活小胶质细胞和星形胶质细胞,出现炎症反应,使突触进行性损伤,继而导致神经元凋亡;而突触和神经元活性受损则可出现脑相应部位的葡萄糖代谢水平降低^[5]。

阿尔茨海默病患者¹⁸F-FDG PET显像呈现特征性皮质代谢降低,表现为双侧楔前叶、后扣带回、顶叶较下部分、颞叶后外侧、海马和颞叶内侧葡萄糖代谢水平降低,而且降低程度和范围与临床症状与体征之严重程度呈正相关^[6]。随着疾病的进展,前额叶,甚至一些原始皮质亦可能受累,但不累及基本感觉运动皮质、视皮质,以及纹状体、丘脑和小脑;疾病早期,双侧大脑半球受累程度不完全对称。大量文献表明,阿尔茨海默病、额颞叶痴呆(FTD)、路易体痴呆(DLB)等多种中枢神经系统退行性病变的¹⁸F-FDG PET显像各有其特征性脑代谢降低图型改变,其中额颞叶痴呆显示明显的额叶或额颞叶代谢障碍;路易体痴呆低代谢区可累及枕叶,但海马活性相对保留。对临床诊断困难的患者,¹⁸F-FDG PET显像可以辅助鉴别诊断。在一项大样本多中心临床试验中,通过基于体素的分析(VBA)方法对各种类型痴呆患者的¹⁸F-FDG PET显像结果进行分析,发现该项技术能够准确诊断95%的阿尔茨海默病、94%的额颞叶痴呆和92%的路易体痴呆,且不受疾病严重程度的影响^[7]。

有研究表明,阿尔茨海默病患者在出现明显临床症状前10~20年即已存在病理改变,而且呈缓慢进展^[8]。在阿尔茨海默病症状与体征出现前数年,¹⁸F-FDG PET显像即可显示持续进展的皮质低代谢变化^[9]。针对阿尔茨海默病高危人群,如早发性家族性阿尔茨海默病常染色体致病基因携带者、轻度认知损害者、认知功能正常的载脂蛋白E(ApoE)基因(为晚发性阿尔茨海默病危险因素)携带者、认知功能正常但主观记忆力减退者、认知功能正常但存在母系阿尔茨海默病家族史者等的¹⁸F-FDG PET显像提示,影像学异常早于临床症状和脑结构变化,是极为有效的早期诊断和预测临床转归的检查方法^[10-11]。例如:认知功能正常但携带家族性阿尔茨海默病致病基因[早老素1和2(PS-1和PS-2)]的患者,与年龄相匹配、认知功能正常的非携带者相比,颞顶叶、后扣带回和额叶代谢降低^[12]。早发性家族性阿尔茨海默病患者出现症状前13年,¹⁸F-FDG

PET显像即可见脑组织葡萄糖代谢降低区域。而且认知功能正常的ApoE ϵ 4基因携带者或有母系阿尔茨海默病家族史的老年人,¹⁸F-FDG PET显像可见与阿尔茨海默病患者相似的低代谢区域^[11]。因此,¹⁸F-FDG PET显像能够预测轻度认知损害患者之转归。轻度认知损害分为两种类型,即阿尔茨海默病相关轻度认知损害(MCI due to AD)和非阿尔茨海默病相关轻度认知损害(MCI not due to AD),二者预后有所不同。阿尔茨海默病相关轻度认知损害患者的临床表现与阿尔茨海默病相似,或者表现为相对较轻的后扣带回、颞顶叶相关区域皮质和海马旁回代谢水平降低,此类患者将进展为阿尔茨海默病,¹⁸F-FDG PET显像的预测准确度可以达75%~100%^[12-13]。纵向随访研究发现,与病情相对稳定的轻度认知损害患者相比,进展为阿尔茨海默病的轻度认知损害患者其基线皮质代谢降低程度更为明显,且降低速度更为迅速^[14]。Bloudek等^[15]对1990-2010年发表的119项临床试验进行Meta分析,评价¹⁸F-FDG PET显像对轻度阿尔茨海默病的诊断价值,发现其鉴别阿尔茨海默病患者与健康老年志愿者的敏感度为90%(95%CI:0.840~0.940)、特异度89%(95%CI:0.810~0.940),受试者工作特征曲线(ROC曲线)下面积为0.96;鉴别阿尔茨海默病与包括轻度认知损害在内的痴呆,敏感度为92%(95%CI:0.840~0.960)、特异度为78%(95%CI:0.690~0.850),ROC曲线下面积为0.91。

二、淀粉样蛋白显像剂

在阿尔茨海默病进展过程中, $A\beta$ 沉积是其主要病理变化之一。了解脑组织 $A\beta$ 演变过程,可为了解阿尔茨海默病进程和早期诊断提供帮助。既往对阿尔茨海默病的病理诊断主要依靠脑组织活检或尸体解剖,而 $A\beta$ 斑块显像剂的研制成功,可通过在体显像的方式呈现 $A\beta$ 沉积变化,无疑是阿尔茨海默病诊断方法的巨大进步。

$A\beta$ 正电子显像剂起源于其病理学组织染色剂,如刚果红、柯胺绿、硫代磺素T、硫代磺素S等。这些病理学组织染色剂可以与脑组织中淀粉样蛋白特异性结合,因此可在体外用于神经炎性斑[NPs,又称老年斑(SPs)]之染色。通过对此类染色剂的改进,如去除带电基团、提高分子脂溶性使其容易通过血-脑脊液屏障,2001年,Klunk等^[16]基于上述原理合成[N-甲基-¹¹C]-2-[4'-(甲氨基)苯基]-6-羟基苯并噻唑(¹¹C-6-OH-BTA-1),亦称¹¹C-匹兹堡复合物B

(^{11}C -PIB)。 ^{11}C -PIB 对 $\text{A}\beta$ 具有较高的亲和力($K_d = 1.40 \text{ nm}$),非特异性结合的显像剂可以从脑组织中迅速被清除。2002 年,美国匹兹堡大学、瑞典 Karolinska 研究中心和乌普萨拉大学联合进行首次 ^{11}C -PIB PET 在体显像研究,共纳入 16 例轻度阿尔茨海默病患者,观察结果显示,阿尔茨海默病患者额颞顶枕叶和纹状体 ^{11}C -PIB 摄取率明显升高,较小脑高 1.50~1.90 倍;与正常对照组相比,阿尔茨海默病组患者脑桥和小脑未见 ^{11}C -PIB 明显滞留^[17]。由于 ^{11}C -PIB 具有良好的 $\text{A}\beta$ 显像剂特性,目前被广泛应用于各种临床研究。

经研究发现,有 90%~96% 的阿尔茨海默病患者淀粉样蛋白 PET 显像呈阳性^[18];约 30% 认知功能正常的老年人可见脑组织 ^{11}C -PIB 滞留,此与尸体解剖发现约 30% 认知功能正常的老年人脑组织老年斑阳性的结果相一致^[19]。约有 60% 的轻度认知损害患者淀粉样蛋白 PET 显像阳性,临床随访观察也证实,约 60% 的轻度认知损害患者最终进展为阿尔茨海默病^[20]。根据文献报道,约 30% 的正常老年人有不同程度的 $\text{A}\beta$ 沉积,通过对淀粉样蛋白 PET 显像与其他生物学标志联合分析发现,淀粉样蛋白 PET 显像阳性的认知功能正常老年人、轻度认知损害患者或阿尔茨海默病患者,其他神经变性疾病相关生物学标志阳性检出率也明显升高^[21]。 ^{11}C -PIB PET 显像阳性的认知功能正常的老年人和轻度认知损害患者,认知功能减退和脑萎缩速度均较正常对照组迅速。

淀粉样蛋白 PET 显像对鉴别诊断阿尔茨海默病具有重要价值,无 $\text{A}\beta$ 病理改变的额颞叶痴呆、非痴呆性帕金森病患者显像呈阴性。但部分其他神经系统疾病,淀粉样蛋白 PET 显像也可呈阳性,如路易体痴呆、帕金森痴呆、淀粉样脑血管病等。因此,淀粉样蛋白 PET 显像阳性不能作为诊断阿尔茨海默病的独立标志,还应结合病史、体格检查、神经心理学测验、影像学 and 脑脊液生物学标志等综合分析。但淀粉样蛋白 PET 显像阴性者,基本可排除阿尔茨海默病和进展为阿尔茨海默病的可能^[22]。

虽然 ^{11}C -PIB 具有极好的药代动力学特点,但是因 ^{11}C 的半衰期仅为 20 分钟,对于没有回旋加速器的单位不能合成应用。近年来,相继有大的医疗器械公司研制并推出 ^{18}F 标记的淀粉样蛋白类显像剂,如 ^{18}F -Florbetapir(美国 Avid 公司)、 ^{18}F -Flutemetamol(美国 GE 公司)、 ^{18}F -Florbetaben(印度 Piramal 公司)

以及 AZD-4694(美国 Navidea 公司)等,其中仅印度 Piramal 公司研制的 ^{18}F -Florbetapir 于 2012 年通过美国食品与药品管理局(FDA)的认证^[23]。随着越来越多淀粉样蛋白显像剂的开发和利用,相信未来对阿尔茨海默病患者脑组织 $\text{A}\beta$ 病理变化将会有更加深入的认识。

三、tau 蛋白显像剂

神经元内神经原纤维缠结(NFTs)形成是阿尔茨海默病的另一主要病理变化,而磷酸化 tau 蛋白是造成神经原纤维缠结的主要原因。近年研究发现, $\text{A}\beta$ 和 tau 蛋白之间存在一定的依存关系, $\text{A}\beta$ 可以活化糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β),进而增强 tau 蛋白磷酸化,最终导致 tau 蛋白病变^[24]。有研究显示,部分阿尔茨海默病患者认知功能变化与脑组织 $\text{A}\beta$ 沉积不平行,而与 tau 蛋白病变具有明显的相关性^[25]。鉴于此,有关 tau 蛋白显像剂的研究逐渐受到临床关注。

目前,正在开展的能够相对特异性反映脑组织 tau 蛋白病理变化的显像剂研究团队有德国 Siemens 公司^[26]和 Maruyama 等^[27],前者报告了 ^{18}F 标记的 T807、T808 复合物的研制成果,后者新近命名了 PBB3 显像剂。这些显像剂与过去的 tau 蛋白显像剂 ^{18}F -FDDNP 比较,与 tau 蛋白结合的特异性更高,不仅能够反映阿尔茨海默病患者脑组织 tau 蛋白的病理变化,而且对其他 tau 蛋白病变如进行性核上性麻痹(PSP)、皮质基底节变性(CBD)也具有较好的鉴别诊断作用。

Maruyama 等^[27]对一些能够与 β -折叠结构相结合的荧光化合物进行筛选,通过改变这些荧光化合物的脂溶性来增加其与 tau 蛋白之亲和力。基于这一原理,研制成功了既可通过血-脑脊液屏障又能与 tau 蛋白结合的 PBB3 类复合物。经 *PS19* 转基因小鼠在体和体外研究显示, ^{11}C -PBB3 易通过血-脑脊液屏障,迅速被脑组织摄取,与 tau 蛋白具有较高的亲和力,而未结合或非特异性结合的显像剂则迅速被清除,该复合物脂溶性适中,目标组织/背景组织摄取比值高。他们随后对 3 例阿尔茨海默病患者和 3 例正常对照者进行了 ^{11}C -PBB3 PET 显像,并与 ^{11}C -PIB PET 显像结果进行比较,发现 ^{11}C -PBB3 在阿尔茨海默病患者颞叶内侧和外侧、边缘系统、额叶和楔前叶滞留,而且与上述部位 ^{11}C -PIB 的分布无关联性。基于放射自显影技术和 FSB 组织化学检测技术显示,阿尔茨海默病患者颞叶中与 $\text{A}\beta$ 结合的

^{11}C -PBBB3 < 1%、楔前叶 < 3%，因此 ^{11}C -PBBB3 是脑组织中 tau 蛋白相对特异的显像剂^[27]。对不含 A β 斑块的皮质基底节变性患者进行 ^{11}C -PBBB3 PET 显像，可见大脑皮质和皮质下有 ^{11}C -PBBB3 滞留。

2013年，Chien 等^[28]对11例受试者(8例阿尔茨海默病、3例正常对照者)的 ^{18}F -T808 PET 显像结果进行分析，发现 ^{18}F -T808 药代动力学特性良好，能够迅速进入脑组织，呈非特异性结合，且可被快速清除，而小脑和白质内非特异性结合少；虽有少量脱标的 ^{18}F 使骨骼显影，但不影响结果的判读；阿尔茨海默病患者认知功能与显像剂分布相关，且与显像剂滞留量呈正比。

tau 蛋白显像可以更直观地了解痴呆患者脑组织 tau 蛋白病理生理变化过程，判断药物治疗对 tau 蛋白的作用，但上述显像剂尚处于研究阶段，其特性尚待进一步临床实践的检验。

四、其他显像剂

研究发现，阿尔茨海默病患者脑组织中多种神经递质代谢紊乱，目前对乙酰胆碱类、单胺类、氨基酸类和神经肽类研究得较为深入^[29-33]，这些神经递质对学习记忆等认知功能具有特殊作用。为在体了解各种神经递质的代谢变化，相应的显像剂应运而生，包括乙酰胆碱类 [^{11}C -Nicotine (N 型受体)、 ^{11}C -Beztropine (M 型受体)]、乙酰胆碱酯酶类 (^{11}C -MP4A 和 ^{11}C -Donepezil 等)、多巴胺类 [^{11}C -NNC756 (D1 受体) 和 ^{11}C -FLB457 (D2 受体) 等]、5-羟色胺类 (^{18}F -Way100635 和 ^{18}F -Altanserin 等)，以及阿片类 (^{18}F -Cyclofoxy)^[15-19]。这些研究成果为相关的特异性治疗药物的研制提供了依据。

炎症反应学说作为阿尔茨海默病发病机制的重要学说之一，也备受关注。免疫组织化学研究证实，老年斑内含有补体、急性期蛋白、激活的小胶质细胞等炎性生物学标志物，提示老年斑是局部脑组织非免疫介导的慢性炎症反应^[34]。其中，PK11195 为激活小胶质细胞配体、 ^{11}C -(R)PK11195 是反映小胶质细胞激活程度的特征性 PET 显像剂，对其兴趣区 (ROI) 代谢的分析发现， ^{11}C -(R)PK11195 在阿尔茨海默病患者额颞顶枕叶和扣带回摄取率升高 20%~35%，与简易智能状态检查量表 (MMSE) 评分相一致。此外，关于周围神经系统苯二氮草类受体 ^{11}C -DAA1106、单胺氧化酶-B (MAO-B) 抑制剂受体 ^{11}C -L-Deprenyl 和 ^{11}C -Arachidonic acid 等显像剂的研究也在进行中。

五、展望

PET 显像可以提供疾病更为早期的分子影像学改变信息，对阿尔茨海默病患者而言，PET 显像结合神经心理学测验可以早期诊断阿尔茨海默病，且可提高诊断的准确性，为早期预防和治疗提供依据，从而延缓病程进展、提高患者生活质量。可以预见，随着新型显像剂的研发和定量分析方法的改进，PET 显像必将在阿尔茨海默病病因学研究，以及诊断和治疗等领域发挥更大的作用。目前，国内 PET 显像在阿尔茨海默病的临床应用和研究才刚刚起步，希望有更多的临床医师共同关注和促进 PET 显像的研究。

参 考 文 献

- [1] Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. Arch Med Res, 2012, 43: 600-608.
- [2] World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992.
- [3] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement, 2011, 7:263-269.
- [4] Jack CR Jr. Alzheimer disease: new concepts on its neurobiology and the clinical role imaging will play. Radiology, 2012, 263:344-361.
- [5] Brun A, Englund E. Brain changes in dementia of Alzheimer's type relevant to new imaging diagnostic methods. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1986, 10(3/5):297-308.
- [6] Dukart J, Mueller K, Villringer A, Kherif F, Draganski B, Frackowiak R, Schroeter ML; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Relationship between imaging biomarkers, age, progression and symptom severity in Alzheimer's disease. Neuroimage Clin, 2013, 3:84-94.
- [7] Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, Reiman EM, Holthoff V, Kalbe E, Sorbi S, Diehl-Schmid J, Perneczky R, Clerici F, Caselli R, Beuthien-Baumann B, Kurz A, Minoshima S, de Leon MJ. Multicenter standardized ^{18}F -FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. J Nucl Med, 2008, 49:390-398.
- [8] Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol, 2010, 9:119-128.
- [9] Mosconi L, De Santi S, Li J, Tsui WH, Li Y, Boppana M, Laska E, Rusinek H, de Leon MJ. Hippocampal hypometabolism predicts cognitive decline from normal aging. Neurobiol Aging, 2008, 29:676-692.
- [10] Kennedy AM, Frackowiak RS, Newman SK, Bloomfield PM, Seaward J, Roques P, Lewington G, Cunningham VJ, Rossor MN. Deficits in cerebral glucose metabolism demonstrated by positron emission tomography in individuals at risk of familial

- Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 1995, 186:17-20.
- [11] Mosconi L, Sorbi S, de Leon MJ, Li Y, Nacmias B, Myoung PS, Tsui W, Ginestroni A, Bessi V, Fayyaz M, Caffarra P, Pupi A. Hypometabolism exceeds atrophy in presymptomatic early-onset familial Alzheimer's disease. *J Nucl Med*, 2006, 47:1778-1786.
- [12] Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1997, 42:85-94.
- [13] Nestor PJ, Scheltens P, Hodges JR. Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nat Med*, 2004, 10 Suppl:34-41.
- [14] 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.
- [15] Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26:627-645.
- [16] Klunk WE, Wang Y, Huang GF, Debnath ML, Holt DP, Mathis CA. Uncharged thioflavin-T derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain. *Life Sci*, 2001, 69:1471-1484.
- [17] Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergström M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausén B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Långström B. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B. *Ann Neurol*, 2004, 55:306-319.
- [18] Devanand DP, Mikhno A, Pelton GH, Cuasay K, Pradhaban G, Dileep Kumar JS, Upton N, Lai R, Gunn RN, Libri V, Liu X, van Heertum R, Mann JJ, Parsey RV. Pittsburgh compound B (¹¹C-PIB) and fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) PET in patients with Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and healthy controls. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2010, 23:185-198.
- [19] Koivunen J, Scheinin N, Virta JR, Aalto S, Vahlberg T, Nägren K, Helin S, Parkkola R, Viitanen M, Rinne JO. Amyloid PET imaging in patients with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. *Neurology*, 2011, 76:1085-1090.
- [20] Jicha GA, Parisi JE, Dickson DW, Johnson K, Cha R, Ivnik RJ, Tangalos EG, Boeve BF, Knopman DS, Braak H, Petersen RC. Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Arch Neurol*, 2006, 63:674-681.
- [21] Blennow K, Zetterberg H, Fagan AM. Fluid biomarkers in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2:A006221.
- [22] Rowe CC, Ellis KA, Rimajova M, Bourgeat P, Pike KE, Jones G, Frapp J, Tochon-Danguy H, Morandau L, O'Keefe G, Price R, Raniga P, Robins P, Acosta O, Lenzo N, Szoëke C, Salvado O, Head R, Martins R, Masters CL, Ames D, Villemagne VL. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging*, 2010, 31:1275-1283.
- [23] Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, Kumar A, Raymond V, Ravert HT, Dannals RF, Nandi A, Brasic JR, Ye W, Hilton J, Lyketsos C, Kung HF, Joshi AD, Skovronsky DM, Pontecorvo MJ. In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand ¹⁸F-AV-45 (florbetapir [corrected] F18). *J Nucl Med*, 2010, 51:913-920.
- [24] Terwel D, Muylaert D, Dewachter I, Borghgraef P, Croes S, Devijver H, Van Leuven F. Amyloid activates GSK-3beta to aggravate neuronal tauopathy in bigenic mice. *Am J Pathol*, 2008, 172:786-798.
- [25] Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69:98-106.
- [26] Xia CF, Arteaga J, Chen G, Gangadharmath U, Gomez LF, Kasi D, Lam C, Liang Q, Liu C, Mocharla VP, Mu F, Sinha A, Su H, Szardenings AK, Walsh JC, Wang E, Yu C, Zhang W, Zhao T, Kolb HC. [(18)F]T807, a novel tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2013, 9:666-676.
- [27] Maruyama M, Shimada H, Suhara T, Shinotoh H, Ji B, Maeda J, Zhang MR, Trojanowski JQ, Lee VM, Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saido TC, Takashima A, Lewis J, Jang MK, Aoki I, Ito H, Higuchi M. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron*, 2013, 79:1094-1108.
- [28] Chien DT, Szardenings AK, Bahri S, Walsh JC, Mu F, Xia C, Shankle WR, Lerner AJ, Su MY, Elizarov A, Kolb HC. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F18]-T808. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38:171-184.
- [29] Kadir A, Darreh-Shori T, Almkvist O, Wall A, Långström B, Nordberg A. Changes in brain ¹¹C-nicotine binding sites in patients with mild Alzheimer's disease following rivastigmine treatment as assessed by PET. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007, 191:1005-1014.
- [30] Agid O, Mamo D, Ginovart N, Vitcu I, Wilson AA, Zipursky RB, Kapur S. Striatal vs extrastriatal dopamine D2 receptors in antipsychotic response: a double-blind PET study in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32:1209-1215.
- [31] Marcone A, Garibotto V, Moresco RM, Florea I, Panzacchi A, Carpinelli A, Virta JR, Tettamanti M, Borroni B, Padovani A, Bertoldo A, Herholz K, Rinne JO, Cappa SF, Perani D. [¹¹C]-MP4A PET cholinergic measurements in amnesic mild cognitive impairment, probable Alzheimer's disease, and dementia with Lewy bodies: a Bayesian method and voxel-based analysis. *J Alzheimers Dis*, 2012, 31:387-399.
- [32] Vandehey NT, Moirano JM, Converse AK, Holden JE, Mukherjee J, Murali D, Nickles RJ, Davidson RJ, Schneider ML, Christian BT. High-affinity dopamine D2/D3 PET radioligands ¹⁸F-fallypride and ¹¹C-FLB457: a comparison of kinetics in extrastriatal regions using a multiple-injection protocol. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30:994-1007.
- [33] Lemoine L, Becker G, Vacher B, Billard T, Lancelot S, Newman-Tancredi A, Zimmer L. Radiosynthesis and preclinical evaluation of ¹⁸F-F13714 as a fluorinated 5-HT1A receptor agonist radioligand for PET neuroimaging. *J Nucl Med*, 2012, 53:969-976.
- [34] Hommet C, Mondon K, Camus V, Ribeiro MJ, Beaufile E, Arlicot N, Corcia P, Paccalin M, Minier F, Gosselin T, Page G, Guilloteau D, Chalou S. Neuroinflammation and beta amyloid deposition in Alzheimer's disease: in vivo quantification with molecular imaging. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2013, 37(1/2):1-18.