

早发型阿尔茨海默病的影像学特点

付孝淑¹, 郭春杰², 解博¹, 杨宇¹

摘要: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种进行性加重、不可逆转的神经退行性疾病,其患病率随着人口年龄的增长而迅速增长。绝大多数 AD 患者的发病年龄在 65 岁之后,与此类常见的晚发型阿尔茨海默病(late-onset Alzheimer's disease, LOAD)相比,约有 5% ~ 10% 的 AD 患者在 65 岁之前出现认知障碍的症状,被定义为早发型阿尔茨海默病(early-onset Alzheimer's disease, EOAD)。尽管 LOAD、典型遗忘型 EOAD 及非典型 EOAD 有着相同的分子病理学,即淀粉样蛋白-β(Aβ)和 tau 的积累,但在临床表现上存在异质性。EOAD 经常因非典型临床表现导致误诊或延迟诊断,且通常病情进展迅速,生存时间短,因此了解 EOAD 的特征对早期诊断和治疗尤为重要。不同临床表型的 AD 似乎在某些脑区存在选择性脆弱性,这可能为解释这种异质性提供了一个方向。本篇综述分析比较了近年来典型遗忘型及非典型 EOAD 结构、功能及分子成像的最新研究进展,探索影像学指标作为一种无创标志物的可行性及有效性,以期 EOAD 诊断提供一些新思路。

关键词: 阿尔茨海默病; 后部皮质萎缩; 少词型原发性进行性失语; 额颞叶变异型阿尔茨海默病
中图分类号:R749.1+6 **文献标识码:**A

Imaging characteristics of early-onset Alzheimer's disease FU Xiaoshu, GUO Chunjie, XIE Bo, et al. (Department of Neurology and Neuroscience Center, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a progressive irreversible neurodegenerative disease, and its prevalence rate is increasing rapidly as the population ages. Most patients with AD are diagnosed after the age of 65 years, and compared with late-onset Alzheimer's disease (LOAD), approximately 5% ~ 10% of patients with AD develop cognitive impairment before the age of 65 years and are defined as early-onset Alzheimer's disease (EOAD). Although LOAD, typical amnesic EOAD, and atypical EOAD share the same molecular pathology of the accumulation of β-amyloid and tau, they tend to have heterogeneous clinical manifestations. EOAD is frequently misdiagnosed or delayed due to atypical clinical manifestations, and it often has rapid progression and a short survival time; therefore, it is crucial to understand the characteristics of EOAD for early diagnosis and treatment. Different clinical phenotypes of AD appear to have selective vulnerability in certain brain regions, which may help to explain such heterogeneity. This review analyzes the recent research advances in the structural, functional, and molecular imaging of typical amnesic EOAD and atypical EOAD and investigates the feasibility and effectiveness of imaging indicators as a noninvasive marker, so as to provide new ideas for the diagnosis of EOAD.

Key words: Alzheimer's disease; Posterior cortical atrophy; Logopenic variant of primary progressive aphasia; Frontotemporal variant of Alzheimer's disease

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是认知障碍最常见的原因,其神经病理学特征是大脑中 Aβ 和过度磷酸化的 tau 蛋白的蓄积。并且随着社会人口老龄化的发展,其发病率和患病率随年龄增长而不断增加。尽管 EOAD 及 LOAD 均以进行性神经变性、Aβ 斑块和神经元纤维缠结形成为特征,但观察到了一些临床特征差异,EOAD 通常表现出更异质性的认知下降,涉及新皮质功能,如语言、执行和视觉空间能力,容易导致误诊,因此了解 EOAD 目前的研究现状,可以为研究提供新的思路。本文就 EOAD 结构、功能及分子成像的研究进展进行综述。

1 早发型阿尔茨海默病的临床异质性与神经心理学特征

一般来说,LOAD 的首发症状通常是以顺行性情景记忆或语义障碍为特征的典型遗忘综合

收稿日期:2023-04-10;修订日期:2023-06-20

基金项目:吉林省医疗卫生人才专项(JLSWSRCZX2021-007);吉林省科技发展计划项目(YDZJ202201ZYTS100);吉林省卫健委技术创新项目(2019J003)

作者单位:(1. 吉林大学白求恩第一医院神经内科,吉林 长春 130021;2. 吉林大学白求恩第一医院放射线科,吉林 长春 130021)

通信作者:杨宇, E-mail: yang_yu@jlu.edu.cn

征^[1,2],与之相比约25%^[3,4]的EOAD患者记忆缺陷不太突出,表现为以视觉、语言、执行或运动以及行为调节等功能损害为主的非遗忘综合征^[4,5],也称为局灶性皮质表现^[3]或非典型表型^[6]。

其中最常见的非遗忘表型是后皮质萎缩(posterior cortical atrophy, PCA),由Benson等于1988年首次描述,最早也被称为“Benson综合征”,主要表现为空间和物体感知困难等没有眼部疾病证据的视觉损害特征^[7]。最近提出了PCA的临床诊断标准,包括在没有眼部疾病损害的情况下出现进行性视觉/视空间损害、复杂视觉障碍的证据和记忆力相对受损。大约80%的PCA有潜在的AD神经病理学^[8],此种PCA也被称为AD后部变异型,但部分患者存在PCA的病因除AD外,还包括路易体痴呆、皮质基底节变性和朊蛋白病等其他神经退行性病因。

少词型原发性进行性失语(logopenic variant of primary progressive aphasia, lvPPA)是AD的语言变体,主要表现为自发言语和命名中的单字提取障碍、重复短语和句子困难以及语音错误。相比之下,单字理解、客体知识和运动言语得以保留,无语法缺失现象^[9]。与在疾病后期表现出语言缺陷的典型AD患者相比,lvPPA患者以语言缺陷作为首发症状。此时其他高级功能得以保留,患者在发病的最初一段时间继续过着相对正常的生活^[10]。

不典型EOAD的表现形式还有以行为改变为突出特征的额颞叶变异型AD(behavioural variant AD, bvAD),其中bvAD的临床表现与额颞叶痴呆的行为变异型(behavioural variant FTD, bvFTD)相重叠,其特征是AD病理学引起的早期出现的行为缺陷和人格改变症状^[11]。bvAD表型除了通常发病年龄较早(平均诊断年龄为62岁)外,男性比女性更常见,并且APOE ϵ 4携带的频率较低。临床上,与bvFTD相比,bvAD表现出更温和的行为特征,强迫性较低,但神经精神症状(如激越、妄想和幻觉)的患病率更高^[12]。根据定义,与典型遗忘型AD相比,bvAD在一系列行为和神经精神测量方面显示出更大的损害。与bvFTD相比,bvAD可能表现出更大的记忆和执行功能缺陷,与典型遗忘型AD相比,bvAD可能表现出相对更好的记忆功能和更差的执行功能。bvAD不仅临床综合征与bvFTD基本重叠,且约10%~40%临床诊断的bvFTD病例具有阳性AD生物标志物和/或神经病理学证实的AD。总体来说,bvAD在临床上与bvFTD最相似,但与典型遗忘型AD具有大多数共同的病理生理学特征。

2 早发型阿尔茨海默病的结构、功能及分子成像特点

2.1 早发型阿尔茨海默病的结构成像特点

大多数研究表明,与年龄匹配的认知正常老人相比,EOAD与LOAD患者海马、皮质厚度及杏仁核的相对体积均显著小于对照组及轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者^[13,14]。尤其是对于MCI患者,EOAD会表现为更明显的全脑皮质萎缩以及背侧额叶、顶枕叶、内侧颞叶、楔前叶、后扣带回等部位的局灶性受累,新皮质区功能障碍相对严重,而LOAD的记忆功能区如内侧颞叶损伤更大^[15],但没有发现仅限于LOAD的萎缩脑区,海马为两组共同萎缩区域^[2]。EOAD广泛皮质萎缩的机制可能是由于EOAD在神经病理学分布和病因学方面与LOAD不同,其中EOAD更多归因于遗传因素,而LOAD受环境因素的影响更多^[16]。

纵向队列研究随访显示,虽然在基线期EOAD与LOAD的萎缩模式不同,但最终沿着相同的大脑默认模式网络(Default Mode Network, DMN)区域进展,其中内侧楔前叶、后扣带回的皮质区表现出显著的进展。并且,虽然基线期EOAD存在更多脑区萎缩,但1年后随访显示,LOAD表现出更广泛的萎缩进展^[14]。有研究报告,与LOAD病例相比,EOAD患者沿着广泛联合皮质的皮质厚度减少更大,与注意力、语言和额叶执行功能下降更快相符合,此研究结果与认知储备理论一致^[17],该理论表明,较年轻时发生AD的患者比老年患者具有更大的认知或者脑储备。因此需要更广泛地萎缩才会表现出明显的认知损害。

有研究在EOAD早期阶段探究了EOAD的3种不同表型(遗忘型、PCA视觉损伤表型以及lvPPA语言损伤表型)的不同萎缩模式,发现遗忘型EOAD在海马-后扣带回回路萎缩,PCA视觉损伤表型在顶-枕和颞-枕后皮质中存在萎缩^[8],bvAD患者中存在分别以颞顶为主^[18]、额颞为主和岛叶^[19-21]为主或额顶^[22]为主的萎缩模式。这些结果强调了进一步精确且严格AD(尤其是EOAD)分型诊断的重要性。

Ossenkoppele等人研究发现,在EOAD 3种表型最早临床可检测阶段,虽然萎缩模式不同,但后部默认模式网络(Posterior Default Mode Network, pDMN)是选择性的共同的易损脑区,pDMN似乎对lvPPA、PCA和遗忘型EOAD中的早期神经变性都非常敏感,并且在网络中具有显著的症状特异性萎缩模

式^[23],这些网络负责关键认知功能,这突出表明了pDMN 萎缩这一特征作为影像学标记物可作为支持非遗忘型 EOAD 早期临床诊断的潜力^[24-26]。

2.2 早发型与晚发型阿尔茨海默病的功能成像特点 语言、记忆、视觉及注意力等高级功能并非由某个独立的脑区负责,而是由多个不同并且可能不相邻的复杂脑区协同工作完成的,它们共同构成了人类的大脑网络。其中,DMN 在情景记忆中有重要的作用,DMN 网络内连接的受损程度与 AD 临床严重程度和记忆能力相关^[27,28]。此外,在 AD 致病性基因突变的无症状携带者中,在出现临床症状之前,DMN 功能连接就已经出现受损,这表明 DMN 受损可能作为 AD 临床前期患者脑功能变化的标志^[29]。随着病理进展与情景记忆无关的执行或注意网络逐渐受到影响^[28,30]。以上发现与临床症状逐渐从情景记忆^[31]受损到定向、逻辑、语言和个人行为异常的进展一致。

在 EOAD 中,语言和执行等非记忆功能相关网络的功能连接受到的损伤更大^[32]。甚至在临床前期阶段 EOAD 与 LOAD 就涉及不同的网络。具体而言,在生物学标志物阳性的 MCI 患者中,年龄小于 65 岁的患者额顶网络、视觉网络、执行网络和语言网络连接受损^[32],DMN 的功能连接被较为完整的保留,而年龄大于 65 岁的 MCI 患者 DMN 及边缘网络连接受损^[33],尤其是后扣带回皮质/楔前叶是病程中显示功能破坏的首批区域之一^[34],并且在临床前 AD 中已经显示出功能和代谢的脆弱性^[35,36],但随着病理蛋白的传播,LOAD 的功能连接异常模式将逐渐向 DMN 所在脑区进展^[23]。

最近的研究支持这样一种假设,即相同的分子病理学破坏了不同的网络导致了临床特征的异质性。同时,特定的脑网络可能对不同的疾病易感,这解释了 AD 和不同疾病之间的部分临床症状重叠。

PCA 视觉损伤表型患者视觉网络内的连接性降低^[32,37-39],但在此种表型中非视觉网络也受到影 响,主要是背侧注意网络(Dorsal Attention Network, DAN)内脑同步性降低^[40,41],该网络主要包括双边顶内沟及额叶眼动区。DAN 与 DMN 互相拮抗,DAN 提供自上而下的注意定向,PCA 中视觉网络和 DAN 的早期破坏,枕/顶叶和额叶区域之间的连接异常,导致调节从视觉/顶叶皮质到额叶脑区的双向信息传递的整合过程功能障碍。进而出现视空间障碍等症 状^[39,42]。

lvPPA 患者与年龄匹配的健康对照组相比,在语言网络的整个颞叶和顶叶下区域显示网络内功能连接减少,并延伸至右后颞叶皮质^[37,43],语言网络的早期损伤可能是早期鉴别 lvPPA 和典型 AD 的潜在标志。关于 lvPPA 和 DMN 之间关系的研究结果并不一致:一项研究显示 lvPPA 中 DMN 连接性普遍降低^[44];另一项研究报告称后部 DMN 无差异,前部 DMN 连接性增加^[32]。

bvAD 的行为变异的特征是由 AD 病理引起的早期的行为缺陷,与遗忘型 AD 相比,bvAD 显示出更严重的神经精神症状和其他行为缺陷。在报告的 bvAD 病例中观察到两种不同的神经影像学表型:相对来说额叶保留的 AD 样模式和相对类似的具有前后部受累 的 bvFTD 样模式,其中 AD 样 bvAD 神经影像学表型最为普遍。

2.3 早发型与晚发型阿尔茨海默病的分子成像特点 EOAD 和 LOAD 患者的代谢减退都累及双侧颞区,而 LOAD 患者的代谢减退延伸至前颞区,EOAD 患者的楔前叶和楔叶区域代谢更低^[2]。其中,PCA 在顶-枕和颞-枕后皮质中存在明显的代谢减退^[8],bvAD 主要分为颞顶低代谢模式^[45]、额颞顶混合低代谢模式^[46]或仅额叶低代谢模式^[47-49](见图 1)。

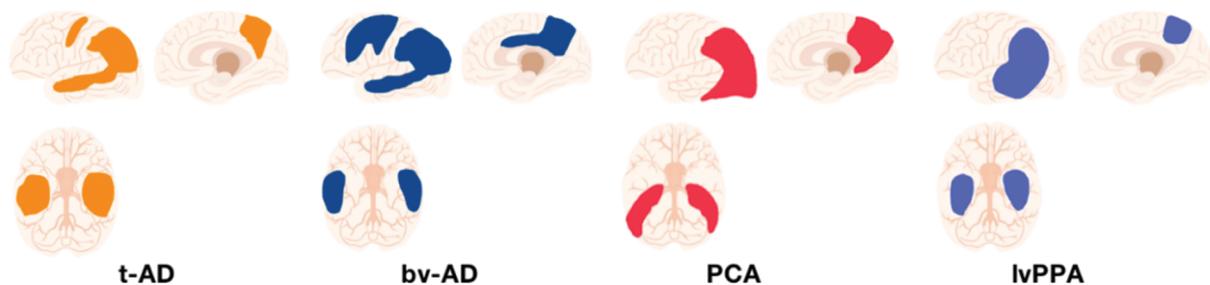


图1 典型遗忘型 AD(t-AD)与不典型 AD:额颞叶变异型 AD(bv-AD)、后部皮质萎缩(PCA)、少词型原发性进行性失语(lvPPA)的代谢脑区差异

尸检中病理学研究表明,EOAD 患者的病理负荷、神经原纤维缠结密度和突触丢失均高于LOAD。在散发性AD(EOAD和LOAD)患者的研究中,A β -PET信号显示与发病年龄或临床严重程度无明确关系^[50,51]。并且在认知正常的个体中,A β -PET偶然阳性的频率随着年龄的增长而增加,这使得A β -PET扫描阳性在老年患者中相对无意义。此外,A β -PET缺乏检测特定基因变异中A β 的灵敏度,这些基因变异导致非典型A β 神经病理学伴低神经炎斑块负荷,这是PET示踪剂主要结合的纤维沉积类型^[52]。例如,PSEN1携带者通常表现出高频率的弥漫性、棉絮状A β 沉积,与典型神经炎斑块相比,其PET信号较低^[53]。特定APP变体(Arctic APP和E693 Δ)与纤维A β 负荷低相关,导致A β -PET扫描呈阴性^[54~56]。PCA、bvAD患者与典型遗忘型AD有着非常相似的A β 分布^[22,57,58]。

LOAD和EOAD在体内表现出不同的tau病理分布,LOAD患者tau分布主要局限于颞叶^[59],而在EOAD则更多地分布于新皮质区^[60]。并且与LOAD相比,EOAD患者存在更高的病理负荷,即tau负荷与发病年龄之间存在负相关^[50,51]。值得注意的是,这种更高的tau负荷不伴有更严重的临床或认知症状,这一观察结果可能与较高的认知弹性有关,即年轻患者可能能够应对更高水平的病理,例如通过更有效的功能补偿机制^[61],或者因为LOAD中共存神经病理的更高水平降低了症状表现所需的tau病理的量^[62,63]。

总体来看PCA患者特异性分子影像学表现为外侧枕叶联合皮质中tau沉积增加^[64,65],该特征可用于区分AD引起的PCA和LBD引起的PCA^[66]。lvPPA患者左侧颞顶叶负荷较高,遗忘型AD患者内侧颞叶tau-PET信号相对较高^[67~69]。bvAD与典型遗忘型AD相比前额叶区域tau沉积增多但在颞侧、后扣带回、楔前叶和顶叶下皮质等典型遗忘型AD相关受损脑区同样均具有高tau负荷^[22]。

通过功能及分子影像学的研究我们发现,与A β 相比tau负荷在不同脑网络的分布与神经心理学认知领域不同损伤的关系更为密切。具体而言,情景记忆受损记忆与DMN主要脑区(内侧颞叶和角回)的tau负荷增加相关;在语言网络中,语言功能受损与tau负荷密切相关;执行功能受损与执行网络重要连接节点中tau的积累有关;视觉空间障碍同样与DAN中的tau负荷高度相关^[70]。

在最近的一项研究发现了一个有趣的现象,报告了非典型AD患者中功能连接性与A β 和tau蛋白

之间的不同关联。连着中的重要功能枢纽更容易产生A β 沉积(或者说,A β 含量高的区域更有可能是功能枢纽),A β 大量沉积但与临床症状无明显相关的原因可能是功能枢纽功能连接密集,具有一定的抗打击能力。tau水平高的区域更有可能具有低的聚类系数,因此具有脆弱性,因此受损后更易产生明显的临床症状。例如非典型AD组中淀粉样蛋白负荷较高的区域(如额叶和顶叶区域)显示功能连接性增加,而枕叶和外侧颞叶具有更多的专门化功能连接但不属于功能中枢,因此更容易由于有限的补偿选择而功能受损^[37]。

3 展望

在本篇综述中,我们强调了不同AD临床表型分别具有其独特的结构、功能及分子成像模式,目前诊断AD的影像学标志物主要为A β -PET成像及MRI提示与年龄不符合的形态学萎缩,但两者均无法反映脑网络损伤的具体机制。因此,进一步探究脑网络损伤的不同模式及相关机制,将为AD特别是不典型EOAD的早期诊断及治疗提供新的思路。同时,在临床诊疗过程中通过敏感的影像学指标准确地疾病早期阶段对不典型AD患者进行分型,有助于理解AD谱和其他蛋白质病之间的重叠临床表型,描绘不同临床表型中的网络异常也可以为脑网络损伤恢复的干预的研究提供可能的靶点。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:付孝淑、郭春杰负责设计论文框架、拟定写作思路;付孝淑负责撰写文章;杨宇、解博负责论文修改并最后定稿。

[参考文献]

- [1]Shea YF, Pan Y, Mak HKF, et al. A systematic review of atypical Alzheimer's disease including behavioural and psychological symptoms [J]. *Psychogeriatrics*, 2021, 21(3):396-406.
- [2]Aziz AL, Giusiano B, Joubert S, et al. Difference in imaging biomarkers of neurodegeneration between early and late-onset amnesic Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 54:22-30.
- [3]Alladi S, Xuereb J, Bak T, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2007, 130(10):2636-2645.
- [4]Mendez MF, Lee AS, Karve SJ, et al. Nonamnesic presentations of early-onset Alzheimer's disease [J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2012, 27(6):413-420.
- [5]Apostolova LG, Aisen P, Eloyan A, et al. The longitudinal early-onset Alzheimer's disease study (LEADS): framework and methodology [J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(12):2043-2055.
- [6]Barnes J, Dickerson BC, Frost C, et al. Alzheimer's disease first symptoms are age dependent: evidence from the NACC dataset [J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(11):1349-1357.
- [7]Sirakis DW, Bonham LW, Johnson TP, et al. Dissecting the clinical

- heterogeneity of early-onset Alzheimer's disease [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(6):2674-2688.
- [8] Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy [J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(8):870-884.
- [9] Kirshner HS. Primary progressive aphasia and Alzheimer's disease: brief history, recent evidence [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 12(6):709-714.
- [10] Mesulam MM, Wieneke C, Thompson C, et al. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages [J]. *Brain*, 2012, 135(5):1537-1553.
- [11] Ossenkoppele R, Singleton EH, Groot C, et al. Research criteria for the behavioral variant of Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(1):48-60.
- [12] Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia [J]. *Int Rev Psychiatry*, 2013, 25(2):130-137.
- [13] Gao F, Lv X, Dai L, et al. A combination model of AD biomarkers revealed by machine learning precisely predicts Alzheimer's dementia: China Aging and Neurodegenerative Initiative (CANDI) study [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(3):749-760.
- [14] Migliaccio R, Agosta F, Possin KL, et al. Mapping the progression of atrophy in early- and late-onset Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 46(2):351-364.
- [15] 张桂美, 郭春杰, 牛 锴, 等. 阿尔茨海默病与内侧颞叶萎缩视觉评分的研究概况 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(1):86-88.
- [16] Eckerström C, Klasson N, Olsson E, et al. Similar pattern of atrophy in early- and late-onset Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*, 2018, 10:253-259.
- [17] Cho H, Jeon S, Kang SJ, et al. Longitudinal changes of cortical thickness in early- versus late-onset Alzheimer disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(7):e9-15.
- [18] Ossenkoppele R, Pijnenburg YAL, Perry DC, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features [J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 9):2732-2749.
- [19] Phillips JS, Da Re F, Irwin DJ, et al. Longitudinal progression of grey matter atrophy in non-amnesic Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2019, 142(6):1701-1722.
- [20] Perry DC, Brown JA, Possin KL, et al. Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia [J]. *Brain*, 2017, 140(12):3329-3345.
- [21] Phillips JS, Da Re F, Dratch L, et al. Neocortical origin and progression of gray matter atrophy in nonamnesic Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 63:75-87.
- [22] Theriault J, Pascoal TA, Savard M, et al. Topographic distribution of amyloid- β , tau, and atrophy in patients with behavioral/dysexecutive Alzheimer disease [J]. *Neurology*, 2021, 96(1):e81-e92.
- [23] Ossenkoppele R, Cohn-Sheehy BI, La Joie R, et al. Atrophy patterns in early clinical stages across distinct phenotypes of Alzheimer's disease [J]. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36(11):4421-4437.
- [24] Filippi M, Basaia S, Canu E, et al. Brain network connectivity differs in early-onset neurodegenerative dementia [J]. *Neurology*, 2017, 89(17):1764-1772.
- [25] Park KH, Noh Y, Choi EJ, et al. Functional connectivity of the hippocampus in early- and vs. late-onset Alzheimer's disease [J]. *J Clin Neurol*, 2017, 13(4):387.
- [26] Adriaanse SM, Binnewijzend MAA, Ossenkoppele R, et al. Widespread disruption of functional brain organization in early-onset Alzheimer's disease [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e102995.
- [27] Lu J, Yang QX, Zhang H, et al. Disruptions of the olfactory and default mode networks in Alzheimer's disease [J]. *Brain Behav*, 2019, 9(7):e01296.
- [28] Brier MR, Thomas JB, Snyder AZ, et al. Loss of intranetwork and internetwork resting state functional connections with Alzheimer's disease progression [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(26):8890-8899.
- [29] Chhatwal JP, Schultz AP, Johnson K, et al. Impaired default network functional connectivity in autosomal dominant Alzheimer disease [J]. *Neurology*, 2013, 81(8):736-744.
- [30] Agosta F, Pievani M, Geroldi C, et al. Resting state fMRI in Alzheimer's disease: beyond the default mode network [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(8):1564-1578.
- [31] 林剑楠, 马 强. 阿尔茨海默病外周血标记物的研究进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38(4):380-382.
- [32] Lehmann M, Madison C, Ghosh PM, et al. Loss of functional connectivity is greater outside the default mode network in nonfamilial early-onset Alzheimer's disease variants [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(10):2678-2686.
- [33] Pini L, Geroldi C, Galluzzi S, et al. Age at onset reveals different functional connectivity abnormalities in prodromal Alzheimer's disease [J]. *Brain Imaging Behav*, 2020, 14(6):2594-2605.
- [34] Sorg C, Riedl V, Mühlau M, et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(47):18760-18765.
- [35] Jacobs HIL, Radua J, Lückmann HC, et al. Meta-analysis of functional network alterations in Alzheimer's disease: toward a network biomarker [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(5):753-765.
- [36] Moretti DV, Pievani M, Pini L, et al. Cerebral PET glucose hypometabolism in subjects with mild cognitive impairment and higher EEG high-alpha/low-alpha frequency power ratio [J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 58:213-224.
- [37] Sintini I, Graff-Radford J, Jones DT, et al. Tau and amyloid relationships with resting-state functional connectivity in atypical Alzheimer's disease [J]. *Cereb Cortex*, 2021, 31(3):1693-1706.
- [38] Agosta F, Mandic-Stojmenovic G, Canu E, et al. Functional and structural brain networks in posterior cortical atrophy: a two-centre multiparametric MRI study [J]. *NeuroImage Clin*, 2018, 19:901-910.
- [39] Glick-Shames H, Keadan T, Backner Y, et al. Global brain involvement in posterior cortical atrophy: multimodal MR imaging investigation [J]. *Brain Topogr*, 2020, 33(5):600-612.
- [40] Veldsman M, Zamboni G, Butler C, et al. Attention network dysfunction underlies memory impairment in posterior cortical atrophy [J].

- NeuroImage Clin,2019,22:101773.
- [41] Fredericks CA, Brown JA, Deng J, et al. Intrinsic connectivity networks in posterior cortical atrophy: a role for the pulvinar [J]. NeuroImage Clin,2019,21:101628.
- [42] Migliaccio R, Gallea C, Kas A, et al. Functional connectivity of ventral and dorsal visual streams in posterior cortical atrophy [J]. J Alzheimers Dis,2016,51(4):1119-1130.
- [43] Whitwell JL, Jones DT, Duffy JR, et al. Working memory and language network dysfunctions in logopenic aphasia: a task-free fMRI comparison with Alzheimer's dementia [J]. Neurobiol Aging,2015,36(3):1245-1252.
- [44] Martersteck A, Sridhar J, Rader B, et al. Differential neurocognitive network perturbation in amnesic and aphasic Alzheimer disease [J]. Neurology,2020,94(7):e699-e704.
- [45] Singleton EH, Pijnenburg YAL, Sudre CH, et al. Investigating the clinico-anatomical dissociation in the behavioral variant of Alzheimer disease [J]. Alzheimers Res Ther,2020,12(1):148.
- [46] Woodward MC, Rowe CC, Jones G, et al. Differentiating the frontal presentation of Alzheimer's disease with FDG-PET [J]. J Alzheimers Dis,2015,44(1):233-242.
- [47] Lehingue E, Gueniat J, Jourdaa S, et al. Improving the diagnosis of the frontal variant of Alzheimer's disease with the DAPHNE scale [J]. J Alzheimers Dis,2021,79(4):1735-1745.
- [48] Sala A, Caprioglio C, Santangelo R, et al. Brain metabolic signatures across the Alzheimer's disease spectrum [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging,2020,47(2):256-269.
- [49] Bergeron D, Sellami L, Poulin S, et al. The behavioral/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: a case series with clinical, neuropsychological, and FDG-PET characterization [J]. Dement Geriatr Cogn Disord,2020,49(5):518-525.
- [50] Whitwell JL, Martin P, Graff-Radford J, et al. The role of age on tau PET uptake and gray matter atrophy in atypical Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement,2019,15(5):675-685.
- [51] La Joie R, Visani AV, Lesman-Segev OH, et al. Association of APOE4 and clinical variability in Alzheimer disease with the pattern of tau- and amyloid-PET [J]. Neurology,2021,96(5):e650-e661.
- [52] Ikonovic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease [J]. Brain,2008,131(Pt 6):1630-1645.
- [53] Abrahamson EE, Kofler JK, Becker CR, et al. 11C-PiB PET can underestimate brain amyloid- β burden when cotton wool plaques are numerous [J]. Brain,2022,145(6):2161-2176.
- [54] Lemoine L, Gillberg PG, Bogdanovic N, et al. Amyloid, tau, and astrocyte pathology in autosomal-dominant Alzheimer's disease variants: A β PParc and PSEN1DE9 [J]. Mol Psychiatry,2021,26(10):5609-5619.
- [55] Shimada H, Ataka S, Tomiyama T, et al. Clinical course of patients with familial early-onset Alzheimer's disease potentially lacking senile plaques bearing the E693 Δ mutation in amyloid precursor protein [J]. Dement Geriatr Cogn Disord,2011,32(1):45-54.
- [56] Schöll M, Wall A, Thordardottir S, et al. Low PiB PET retention in presence of pathologic CSF biomarkers in Arctic APP mutation carriers [J]. Neurology,2012,79(3):229-236.
- [57] Wang Y, Shi Z, Zhang N, et al. Spatial patterns of hypometabolism and amyloid deposition in variants of Alzheimer's disease corresponding to brain networks: a prospective cohort study [J]. Mol Imag Biol,2019,21(1):140-148.
- [58] Holden SK, Bettscher BM, Pelak VS. Update on posterior cortical atrophy [J]. Curr Opin Neurol,2020,33(1):68-73.
- [59] 曹慧, 李月春. 多模态影像学在不同阶段阿尔茨海默病中应用研究 [J]. 中风与神经疾病杂志,2022,39(1):52-58.
- [60] Schöll M, Ossenkoppele R, Strandberg O, et al. Distinct 18F-AV-1451 tau PET retention patterns in early- and late-onset Alzheimer's disease [J]. Brain,2017,140(9):2286-2294.
- [61] Arenaza-Urquijo EM, Vemuri P. Resistance vs resilience to Alzheimer disease [J]. Neurology,2018,90(15):695-703.
- [62] Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia [J]. Acta Neuropathol,2017,134(2):171-186.
- [63] McAleese KE, Colloby SJ, Thomas AJ, et al. Concomitant neurodegenerative pathologies contribute to the transition from mild cognitive impairment to dementia [J]. Alzheimers Dement,2021,17(7):1121-1133.
- [64] Vogel JW, Young AL, Oxtoby NP, et al. Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer's disease [J]. Nat Med,2021,27(5):871-881.
- [65] Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report [J]. Brain,2019,142(6):1503-1527.
- [66] Whitwell JL, Graff-Radford J, Singh TD, et al. 18F-FDG PET in posterior cortical atrophy and dementia with Lewy bodies [J]. J Nucl Med,2017,58(4):632-638.
- [67] Nasrallah IM, Chen YJ, Hsieh MK, et al. 18F-flortaucipir PET/MRI correlations in nonamnesic and amnesic variants of Alzheimer disease [J]. J Nucl Med,2018,59(2):299-306.
- [68] Xia C, Makarets SJ, Caso C, et al. Association of in vivo [¹⁸F] AV-1451 tau PET imaging results with cortical atrophy and symptoms in typical and atypical Alzheimer disease [J]. JAMA Neurol,2017,74(4):427.
- [69] Sintini I, Schwarz CG, Martin PR, et al. Regional multimodal relationships between tau, hypometabolism, atrophy, and fractional anisotropy in atypical Alzheimer's disease [J]. Hum Brain Mapp,2019,40(5):1618-1631.
- [70] Bejanin A, Schonhaut DR, La Joie R, et al. Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease [J]. Brain,2017,140(12):3286-3300.

引证本文:付孝淑,郭春杰,解博,等. 早发型阿尔茨海默病的影像学特点 [J]. 中风与神经疾病杂志,2023,40(7):584-589.