

弥散张量成像在轻度认知功能障碍中的应用

裴晗蕾¹, 段雅鑫², 赵岩¹, 成斯琪¹, 吕佩源^{1,2,3}

1. 河北医科大学研究生学院, 河北 石家庄 050017

2. 华北理工大学研究生学院, 河北 唐山 063210

3. 河北省人民医院神经内科, 河北 石家庄 050051

摘要:轻度认知功能障碍(MCI)目前已经成为严重影响老年人健康的疾病,早期具有可逆性。近年来弥散张量成像(DTI)以其定量显示脑白质纤维束的优势,越来越多的应用于临床,成为了研究的热点。目前研究表明,MCI患者海马、穹隆、扣带回和胼胝体的DTI指标变化明显,可用于MCI的早期识别和病情评估及预测,且多个指标联用可能增加其准确性。MCI患者DTI表现与认知功能的下降程度具有相关性,尤其与记忆功能的相关性较为确定。MCI亚型中,遗忘型MCI(aMCI)发展为阿尔茨海默病(AD)的风险更高,其部分各向异性(FA)值越低、平均弥散度(ADC)值越高预示着转化为AD的可能性越大;DTI技术对AD与MCI患者脑白质的差异较为灵敏,AD的脑白质病变范围更广、程度更重。但目前关于DTI在MCI中的应用尚存在诸多问题,尚需进一步研究。

关键词:轻度认知功能障碍;弥散张量成像;阿尔茨海默病

中图分类号:R741

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2020.06.011

Application of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment

PEI Han-Lei¹, DUAN Ya-Xin², ZHAO Yan¹, CHENG Si-Qi¹, LÜ Pei-Yuan^{1,2,3}. 1. Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei, China; 2. Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, Hebei, China; 3. Department of Neurology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China

Corresponding author: LÜ Pei-Yuan, Email: peiyuanlu2@163.com

Abstract: Mild cognitive impairment (MCI) has become a serious threat to the health of the elderly. It is reversible in early stage. In recent years, diffusion tensor imaging (DTI), a technique that can map white matter fibers quantitatively, has been increasingly applied in clinical practice and attracted much attention. Studies have shown that patients with MCI have significant changes in DTI parameters in the hippocampus, fornix, cingulate cortex, and corpus callosum, which can be used for the early identification, disease evaluation, and prognosis prediction of MCI, and the combination of multiple parameters may improve the accuracy. DTI findings are associated with the decline of cognitive function, especially memory, for patients with MCI. Among the subtypes of MCI, amnesic MCI has a high risk of developing into Alzheimer's disease (AD), and the lower the fractional anisotropy and the higher the apparent diffusion coefficient, the greater the possibility of MCI progressing to AD. DTI shows good sensitivity in distinguishing the white matter between AD and MCI-AD has more extensive and severe white matter abnormalities. However, the application of DTI in MCI still faces many problems and needs further exploration.

Key words: mild cognitive impairment; diffusion tensor imaging; Alzheimer's disease

基金项目:2014 年河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目(2014-361003-5);河北省高端人才资助项目(6833452)

收稿日期:2020-08-14;修回日期:2020-11-12

作者简介:裴晗蕾(1994-),女,在读研究生,主要从事血管性认知功能障碍的研究。

通信作者:吕佩源(1962-),男,医学博士,博士生导师,主任医师,教授,主要从事神经内科临床及血管性认知功能障碍研究。Email:peiyuanlu2@163.com。

随着人口老龄化的发展,轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)的发病率逐渐升高,成为严重的公共卫生问题,为个人、家庭、社会带来巨大负担。MCI形成的机制包括:胆碱酯酶系统的异常、 β -淀粉样蛋白的沉积、tau蛋白异常及氧化应激等。对MCI患者进行早期有效的干预,可延缓甚至逆转其认知功能下降,因此,对MCI的早期诊断尤为重要。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是目前唯一可以在活体显示脑白质纤维走行,并定量显示脑白质异常改变的影像学技术手段^[1],对MCI的早期识别、评估病情及预后等具有重要意义。

1 MCI定义及分类

MCI是介于正常老化与痴呆的一种中间状态^[2],以日常生活能力正常、主观认知能力下降、客观记忆丧失为特征,达不到痴呆的标准,但每年约有8.1%进展为痴呆^[3]。2003年,国际工作组制定了MCI的诊断标准,具体如下:①患者或知情者报告,或有经验的临床医师发现认知的损害;②存在一个或多个认知功能域损害的客观证据(来自认知测验);③复杂的工具性日常能力可以有轻微损害,但保持独立的日常生活能力;④尚未达到痴呆的诊断标准^[4]。其将MCI分为遗忘型轻度认知功能障碍(amnesic mild cognitive impairment, aMCI)和非遗忘型轻度认知功能障碍,又分别将每一类型分为单域型和多域型。越来越多的学者认为以上MCI的诊断方法可靠性较低,原因是其依据多为患者的主诉、症状及神经心理学量表评分等,主观性较高;症状隐匿;易受年龄、文化背景、受教育程度等多种因素影响。因此,寻求一种更客观、更准确的早期识别MCI的方法的成为研究热点^[5]。

2 DTI技术的机制及优点

随着磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)技术的发展,其凭借无创性、良好的分辨率、多方位、多参数显示解剖结构等优点,越来越广泛的应用于认知障碍的研究。既往关于MCI的神经影像学的研究多集中于结构影像学,即对认知相关脑区体积结构变化进行观察,但当其影像结构发生变化时认知障碍已不可逆。而DTI技术能够在形态学发生改变之前发现超微结构的改变,定量显示脑白质异常。脑白质作为大脑皮质各个区域之间的联络纤维,其完整性在维持正常认知功能中起着至关重要的作用,是保证个体从事多种高级智能活动的

基础^[6]。国外有学者通过用不同影像对MCI患者进行研究发现,DTI与MRI、MRS等影像学方法相比更加敏感^[7]。

DTI通过检测水分子在组织内的随机运动来间接反映其结构的完整性。DTI主要参数包括:部分各项异性(fractional anisotropy, FA)、平均弥散度(mean diffusivity, MD)、表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)、轴向扩散率(axial diffusivity, AxD)和径向扩散率(radial diffusivity, RD)等。水分子在自由的情况下向各个方向弥散的能力是相同的,称为各向同性;但组织内的水分子受细胞膜等结构的限制,一般多沿特定方向进行弥散^[1],称为各向异性,多用FA表示,指水分子各向异性成分所占的比例,取值0~1,越接近1,说明水分子的弥散运动越规则,组织排列越规则,完整性越好;MD表示水分子向各方向的平均弥散率,通常随着髓鞘损伤而增加。当白质纤维完整性破坏,弥散屏障受损,水分子沿着白质纤维束方向的弥散能力减弱,向四周弥散能力增强,FA值降低和MD上升。ADC描述水分子向不同方向扩散运动的速度和范围;AxD和RD分别代表与轴突方向平行和垂直方向的水分子的弥散,AxD的改变主要来源于轴突的丢失或变性,而RD增加可能主要反映脱髓鞘的损害^[8]。

3 MCI患者DTI特征

3.1 MCI患者各部位DTI特征

MCI患者FA值和MD值的改变广泛存在各个脑区,且与认知下降程度存在相关性。一项包含41项研究的meta分析^[9]显示,MCI患者除额叶、枕叶外,其他白质区域均存在MD增高;除了顶叶、枕叶外,其他白质区域FA值均降低。Bosch等^[10]证实,MCI患者额叶白质FA值与复合记忆相关;左侧额叶FA值与蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment Scale, MoCA)评分的记忆力显著相关;右侧额叶白质FA值与MoCA评分注意力、计算力评分呈显著正相关^[6]。

3.1.1 海马及穹隆 MCI患者普遍存在短期记忆受损的症状,海马与记忆密切相关,因此常作为MCI患者的研究部位。研究发现MCI患者海马的DTI特征较为统一,FA值降低,ADC值和MD值显著升高^[11-13],其中ADC值可能与MCI进展成AD的风险相关^[14],左侧海马MD值与记忆评分相关^[13]。

穹隆由海马的输出纤维组成,是维系其正常功

能的重要结构。目前研究发现, MCI 患者穹隆部位的 FA 值降低、MD、RD 及 AxD 增高^[15], 且这些指标与记忆评分均具有相关性^[16], 即 MCI 患者穹隆存在脑白质完整性的损害, 出现轴突变性及脱髓鞘改变, 且病变程度与记忆功能下降程度相关。国外一项长达 2.5 年的随访研究发现 MCI 患者穹隆 FA、MD 值均可预测 MCI 向 AD 的转化, 且与海马体积具有良好的相关性, 两者联用其似然比大于 83%, 准确率大于 90%, 表现出更准确的预测功能^[17]。其他研究也证实了这一观点^[18-19]。但也有学者指出未发现 MCI 患者海马体积的变化^[7]。

综上, MCI 患者海马及其下游组织穹隆的 DTI 表现异常, 其脑白质完整性被破坏, 神经细胞轴突变性、脱髓鞘损害出现, 可用于早期识别 MCI, 且其 DTI 表现与记忆功能明显相关, 对病情的进展具有预测作用, 且与海马体积联用可能更加准确。

3.1.1.2 扣带回 扣带回纤维联系着丘脑、皮质、皮质联合区以及海马等部位, 其中后扣带回是胆碱能系统的组成部分, 其损失可导致认知障碍。有研究表明, 扣带回 FA 值降低、MD 值升高对 MCI 具有早期诊断价值^[20-21]。但对于扣带回内部的 FA 值变化各项研究结果各异。有研究显示, MCI 患者后扣带回白质的 FA 值降低^[22], 提示后扣带回的脑白质改变在 MCI 阶段即出现。而 Cho 等^[23]发现, MCI 患者 FA 值降低仅存在于海马旁扣带, 进展到 AD 阶段后扣带回才会出现 FA 值的下降。Kenji 等^[24]将 MCI 患者分为转化为 AD 的 MCI-c 组与未转化为 AD 的 MCI-nc 组, 与健康老年人相比, MCI-c 组海马旁扣带束的 FA 显著降低, 而 MCI-nc 中无此种改变, 这说明 MCI 病人海马旁扣带束 FA 值较低的 MCI 患者向 AD 转变的可能性较大, 具有一定预测作用。该研究还发现, MD 和 RD 值在识别 MCI-c 患者中特异性高于 FA, 而 FA 值的敏感性高于 MD 和 RD, 因此, FA 和 MD (或 RD) 值联合应用也许可提高预测 MCI 向 AD 转化的能力。该研究还认为后扣带对 MCI 向 AD 转化的预测作用不大。但国内有报道发现后扣带的 DTI 表现对 MCI 进展有一定影响^[21]。

综上, 扣带回的 DTI 指标异常, 白质完整性受损, 对 MCI 的早期诊断及病情预测具有重要价值。后扣带回 FA 值出现异常的时期尚不确定, 需进一步研究。

3.1.1.3 胼胝体 胼胝体是最大的白质纤维, 连接

额、顶、颞叶等脑区, 当其白质完整性损害时, 会导致大脑传递、整合信息的功能发生障碍, 影响认知功能。目前研究表明, MCI 患者胼胝体的 FA 下降、MD 升高, 膝部 AxD 升高、ADC 值下降^[6, 15, 25]。有学者发现, 胼胝体白质的 FA 值与 MoCA 评分正相关, MD、AxD、RD 值与 MoCA 评分负相关^[26], 膝部白质 FA 值与记忆力相关^[6], 但未发现与简易智力状态检查量表 (Mini-mental State Examination, MMSE) 评分有此种相关性^[6], 这可能是由于 MoCA 评分对认知领域划分更加详细、对 MCI 的敏感度更高所致^[27]。有研究指出 MCI 的早期诊断可通过检测胼胝体压部 FA 值变化实现^[20, 21]。但也有少数研究表明, MCI 患者胼胝体的 DTI 指标与健康对照组之间没有差异, 胼胝体压部的 FA 值的变化出现在 AD 阶段^[28]。有国外学者将 MCI-c 组、MCI-nc 组与健康对照组相比, 对照组和 MCI-nc 组胼胝体的 FA 值表现出高度的相似性, MCI-c 组与 AD 组相似, 说明 MCI-c 组与 AD 组病理相似, 而 MCI-nc 组与对照组相似, 提示胼胝体的 FA 值可预测 MCI 向 AD 的转换^[29]。因此, MCI 患者胼胝体白质完整性受损, FA 值可能对 MCI 患者的早期诊断和预测病情的进展具有一定作用。

目前, 对于 DTI 在 MCI 中应用的研究多集中于 FA 和 MD 等参数, 国外学者最新研究指出, RD 和 AxD 可能是诊断 MCI 的最佳生物标志物^[17], 但需进一步验证。有学者分别将结构磁共振技术 (structure magnetic resonance imaging, sMRI) 技术和静息态功能磁共振成像 (resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)^[31]与 DTI 进行联合应用, 证实了 DTI 与其他影像学技术联合应用在 MCI 识别中的临床价值。

综上, 较为确定的是 MCI 患者额叶、颞叶的脑白质完整性受损, 关于顶叶研究结果不一, 枕叶 FA 及 MD 值均无变化。MCI 患者海马、穹隆、扣带回和胼胝体均存在脑白质完整性的损害, 多个脑区的 DTI 表现与认知功能下降程度相关, 尤其是与记忆功能的相关性较为确定。DTI 对 MCI 的早期诊断、病情预测均具有重要意义。

3.2 aMCI 患者 DTI 特征

有研究认为, MCI 患者中 aMCI 亚型发展为 AD 的风险更高^[2]。aMCI 患者 DTI 指标的变化与记忆功能损害程度相关^[14, 32]。有研究指出, “穹隆征” (穹隆内各部位的 FA 值均 < 0.52) 预测 NC 到 aM-

CI 的转换,特异性为 1.0,敏感性为 0.67,预测 aMCI 到 AD 的转换,特异性为 0.94,敏感性为 0.83^[33],对判断病情进展具有重要意义。李香春等^[25]学者又将 aMCI 患者分为单认知域型遗忘型轻度认知障碍(amnestic mild cognitive impairment-single domain, aMCI-s)和多认知域型遗忘型轻度认知障碍(amnestic mild cognitive impairment-multiple domain, aMCI-m),经过 1 年的随访后发现,aMCI-m 组 AD 转化率(36.4%)明显高于 aMCI-s 组(16.0%),差异有统计学意义。与 aMCI-s 组相比,aMCI-m 组胼胝体、扣带回 FA 值较低,胼胝体、额枕下束、上纵束 ADC 值较高,说明 aMCI-m 患者白质纤维的完整性损伤较重,aMCI-m 可能是 aMCI-s 和 AD 之间的过渡阶段。但也有研究并未发现两组间 DTI 指标的差异^[32],研究者筛选出 2 组中发展为 AD 的患者,与未转化为 AD 的患者相比,其表现为更低的 FA 值和更高的 ADC 值,且在胼胝体膝部、扣带回的损害程度较为严重。因此,aMCI 患者中 FA 值越低、ADC 值越高预示着转化为 AD 的可能性越大。

4 DTI 在 MCI 与 AD 鉴别中的应用

如上所述,多个脑区的 DTI 表现与患者认知损害程度相关。总体来说,MCI 患者与 AD 患者 DTI 表现的模式相似,但 AD 的脑白质病变范围更广、程度更重。有报道发现 AD 患者额、顶、枕、颞叶均存在 MD 增高,而 MCI 额叶、枕叶不存在该改变;AD 患者 FA 降低的脑区贯穿额、枕、颞叶白质,但 MCI 患者在枕、顶叶区域并未观察到此种异常^[9],说明 AD 患者与 MCI 患者白质损害部位存在差异,AD 累及范围更广。一项 meta 分析中观察到 AD 患者胼胝体膝部、压部的 FA 值更低,可能是鉴别 AD 和 MCI 的敏感指标^[3]。还有其他研究发现,AD 患者海马旁回、下额枕束、下纵束和后扣带回、穹隆的 FA 值较 MCI 患者更低,MD 值更高^[10],说明在这些部位 AD 患者的白质损害更加严重。可见,DTI 技术对 AD 与 MCI 患者脑白质的差异较为灵敏,DTI 在未来临床上可能成为 MCI 与 AD 的鉴别指标。

5 小结

随着 DTI 技术的发展,其在临床工作中通过评估脑白质的完整性,对 MCI 的进行早期识别、病情评估及预测进展具有广泛的应用前景。但关于 DTI 的研究尚存在诸多问题,主要是各项研究结果

各异。差异存在的原因可能是:研究纳入的对象存在异质性;正常老年人随着年龄的增长,也可出现白质数量减少和脱髓鞘改变致使 DTI 指标出现变化;同时 DTI 也存在分辨率不足、图像易失真,且具有对运动的特殊敏感性,扫描时可能出现伪影而影响结果的准确性等^[34]。故对于 MCI 患者的 DTI 表现特征尚需进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] 张涛. 磁共振扩散加权与弥散张量成像原理分析及比较[J]. 现代医用影像学, 2017, 26(2): 369-370.
- [2] Lo Buono V, Palmeri R, Corallo F, et al. Diffusion tensor imaging of white matter degeneration in early stage of Alzheimer's disease: a review[J]. Int J Neurosci, 2020, 130(3): 243-250.
- [3] Qin LZ, Guo ZW, McClure MA, et al. White matter changes from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a meta-analysis[J]. Acta Neurol Belg, 2020. DOI: 10.1007/s13760-020-01322-5. Epub ahead of print.
- [4] Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment[J]. J Intern Med, 2004, 256(3): 240-246.
- [5] 胡瑞红, 范存秀, 毕晓莹. 轻度认知功能障碍的神经影像学最新研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(3): 297-300.
- [6] 陈运仰, 鲍娟, 谈跃, 等. 轻度认知功能障碍与脑白质弥散张量成像的相关性研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(2): 139-144.
- [7] Sheelakumari R, Sarma SP, Kesavadas C, et al. Multimodality neuroimaging in mild cognitive impairment: a cross-sectional comparison study[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2018, 21(2): 133-139.
- [8] Bigham B, Zamanpour SA, Zemorshidi F, et al. Identification of superficial white matter abnormalities in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using diffusion tensor imaging[J]. J Alzheimers Dis Rep, 2020, 4(1): 49-59.
- [9] Sexton CE, Kalu UG, Filippini N, et al. A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2011, 32(12): 2322.e5-2322.e18.
- [10] Bosch B, Arenaza-Urquijo EM, Rami L, et al. Multiple DTI index analysis in normal aging, amnestic MCI and AD. Relationship with neuropsychological performance[J]. Neurobiol Aging, 2012, 33(1): 61-74.
- [11] 慕建成, 范红燕. 轻度认知功能障碍患者海马弥散张量成像分析[J]. 实用医学影像杂志, 2018, 19(5):

377-379.

- [12] Zhao YW, Wu G, Shi HM, et al. Relationship between cognitive impairment and apparent diffusion coefficient values from magnetic resonance-diffusion weighted imaging in elderly hypertensive patients [J]. Clin Interv Aging, 2014, 9: 1223-1231.
- [13] Allen JW, Yazdani M, Kang J, et al. Patients with mild cognitive impairment may be stratified by advanced diffusion metrics and neurocognitive testing [J]. J Neuroimaging, 2019, 29(1): 79-84.
- [14] Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, et al. DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment [J]. Neurology, 2005, 64(5): 902-904.
- [15] Nowrangi MA, Lyketsos CG, Leoutsakos JM, et al. Longitudinal, region-specific course of diffusion tensor imaging measures in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2013, 9(5): 519-528.
- [16] Mielke MM, Okonkwo OC, Oishi K, et al. Fornix integrity and hippocampal volume predict memory decline and progression to Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2012, 8(2): 105-113.
- [17] Becerra-Laparra I, Cortez-Conradis D, Garcia-Lazaro HG, et al. Radial diffusivity is the best global biomarker able to discriminate healthy elders, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease: a diagnostic study of DTI-derived data [J]. Neurol India, 2020, 68(2): 427-434.
- [18] Gyebnár G, Szabó Á, Sirály E, et al. What can DTI tell about early cognitive impairment? -Differentiation between MCI subtypes and healthy controls by diffusion tensor imaging [J]. Psychiatry Res Neuroimaging, 2018, 272: 46-57.
- [19] Shim G, Choi KY, Kim D, et al. Predicting neurocognitive function with hippocampal volumes and DTI metrics in patients with Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment [J]. Brain Behav, 2017, 7(9): e00766.
- [20] Lee CU, Kang DW, Lim HK. Diagnostic validity of an automated probabilistic tractography in amnesic mild cognitive impairment [J]. Alzheimers Dement, 2017, 13(7): P1099.
- [21] 郭龙军,李坤成,陈忠伟. 磁共振检查技术 DTI 在阿尔茨海默病与轻度认知障碍中的应用 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2015, 13(11): 1-3.
- [22] 王湘彬,许晓雯,王培军. 轻度认知功能障碍的多模态脑功能成像 [J]. 诊断学理论与实践, 2017, 16(2): 131-136.
- [23] Cho H, Yang DW, Shon YM, et al. Abnormal integrity of corticocortical tracts in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study [J]. J Korean Med Sci, 2008, 23(3): 477-483.
- [24] Ito K, Sasaki M, Takahashi J, et al. Detection of early changes in the parahippocampal and posterior cingulum bundles during mild cognitive impairment by using high-resolution multi-parametric diffusion tensor imaging [J]. Psychiatry Res, 2015, 231(3): 346-352.
- [25] 李香春,刘江红,王海平,等. 弥散张量成像对遗忘型轻度认知障碍诊断和预后评估的价值 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(11): 1282-1287.
- [26] Mascalchi M, Salvadori E, Toschi N, et al. DTI-derived indexes of brain WM correlate with cognitive performance in vascular MCI and small-vessel disease. A TBSS study [J]. Brain Imaging Behav, 2019, 13(3): 594-602.
- [27] Harrison SL, Tang EY, Keage HA, et al. A systematic review of the definitions of vascular cognitive impairment, no dementia in cohort studies [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2016, 42(1/2): 69-79.
- [28] Di Paola M, Di Iulio F, Cherubini A, et al. When, where, and how the corpus callosum changes in MCI and AD: a multimodal MRI study [J]. Neurology, 2010, 74(14): 1136-1142.
- [29] van Bruggen T, Stieltjes B, Thomann PA, et al. Do Alzheimer-specific microstructural changes in mild cognitive impairment predict conversion? [J]. Psychiatry Res, 2012, 203(2/3): 184-193.
- [30] Xie YY, Cui ZX, Zhang ZM, et al. Identification of amnesic mild cognitive impairment using multi-modal brain features: a combined structural MRI and diffusion tensor imaging study [J]. J Alzheimers Dis, 2015, 47(2): 509-522.
- [31] 李杨瞳,王蓝博,孙洪赞. Rs-fMRI 与 DTI 在轻度认知障碍中的联合应用 [J]. 磁共振成像, 2019, 10(12): 933-936.
- [32] Sali D, Verganelakis DA, Gotsis E, et al. Diffusion tensor imaging (DTI) in the detection of white matter lesions in patients with mild cognitive impairment (MCI) [J]. Acta Neurol Belg, 2013, 113(4): 441-451.
- [33] Oishi K, Mielke MM, Albert M, et al. The fornix sign: a potential sign for Alzheimer's disease based on diffusion tensor imaging [J]. J Neuroimaging, 2012, 22(4): 365-374.
- [34] Chandra A, Dervenoulas G, Politis M, et al. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. J Neurol, 2019, 266(6): 1293-1302.