

主观认知下降的影像学研究进展

郝尚慈 综述, 席 芊 审校

(同济大学附属东方医院医学影像科, 上海 200120)

【摘要】阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经退行性疾病。主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)被认为是AD的临床前阶段,早期识别SCD可以将AD的防治关口前移。在SCD的众多诊断方法中,神经影像技术被认为是比较有前景的。本文就SCD结构磁共振、功能磁共振、扩散张量成像、PET/SPECT等影像学研究进展予以综述。

【关键词】主观认知下降; 阿尔茨海默病; 轻度认知障碍

【中图分类号】R445.2 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1008-0392(2020)06-0811-06

Research progresses on imaging of subjective cognitive decline in Alzheimer's disease

HAO Shang-ci, XI Qian

(Dept. of Radiology, East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200120, China)

【Abstract】Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disease. Subjective cognitive decline (SCD) is considered as the pre-clinical stage of AD, and early recognition of SCD can make the prevention and treatment of AD in advance. Among the diagnostic methods of SCD, neuroimaging technique is more promising. This article reviews the research progress of structural magnetic resonance imaging (MRI), functional MRI, diffusion tensor MRI and PET/SPECT for diagnosis of SCD in Alzheimer's disease.

【Key words】subjective cognitive decline; Alzheimer's disease; mild cognitive impairment

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经退行性疾病,中国已经发展成为世界上AD患病人数最多的国家,并呈现不断增长的趋势,目前仍未得出应对AD的有效方法。主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)被认为是AD的临床前阶段,许多证据表明SCD与AD具有相似的病理生理学改变,SCD个体为AD的高风险人群。早期识别SCD有助于及时采取干预措施,有效降低进展至痴呆的风险。SCD的临床诊断具有多样性,包括神经心理学测验、脑脊液生物标志物、基因检

测、神经影像成像技术等。由于神经影像成像技术敏感性高可以识别SCD脑组织微观结构的变化,是目前应用最广泛的研究方法。本文就SCD影像学研究进展进行综述,以期SCD早期诊断提供新的思路。

1 SCD

AD是一种神经退行性疾病,主要临床表现为记忆功能丧失、语言功能及逻辑思维能力障碍,最终导致患者完全丧失独立工作和生活的能力^[1],其特征性病理改变为 β 淀粉样蛋白(amyloid-beta peptide,

收稿日期: 2020-03-09

基金项目: 国家自然科学基金(81301200);上海市科学技术委员会科研项目(19411951400);上海市卫生和计划生育委员会科研项目(201740207);上海市浦东新区卫生系统学科带头人培养计划(PWRd2016-07)

作者简介: 郝尚慈(1993—),女,硕士.E-mail: 2291707301@qq.com

通信作者: 席 芊.E-mail: 96125007@sina.com

A β) 过量沉积和 Tau 蛋白磷酸化形成的神经纤维缠结 AD 对我国老年人群的身心健康和日常生活构成重大威胁。然而,目前仍未得出治疗 AD 的有效药物和方法,由于 AD 脑组织损伤的不可逆性,早期识别和早期干预尤为重要。

2011 年,美国国家衰老研究所和阿尔茨海默病协会将 AD 分为 3 个阶段,即痴呆阶段、痴呆前有症状阶段和无症状临床前阶段。轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常衰老和 AD 之间的状态,其存在认知功能障碍,但未达到痴呆的程度。SCD 被认为是 MCI 之前的一个阶段,即 AD 临床前阶段。SCD 是指个体主观上认为自己较之前正常状态有记忆或认知功能下降,但客观神经心理测试和日常功能的认知表现在正常范围内。有学者提出 SCD 增加了进展至 AD 的风险,另有证据表明 SCD 与 AD 具有相似的病理生理学改变,进一步证明 SCD 为 AD 的高风险人群^[2]。SCD 提出的重要意义在于使 AD 的早期诊断和防治成为可能。

2 SCD 临床概述

SCD 的临床诊断具有多样性。蒙特利尔认知评估量表(MoCA)和简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)是目前筛查和评估认知功能障碍最常用的方法^[3]。由于 SCD 是主观感觉记忆下降,而客观神经心理测试在正常范围,Gifford 等^[4]制订了 SCD 自测表(SCD-Q),将 SCD 与正常认知区分开来,可以作为 SCD 的早期筛查工具。Sanabria 等^[5]提出面孔-名字联想记忆测试(face-name associative memory exam, FNAME),研究发现 FNAME 评分与 A β 负荷呈负相关,这对检测 SCD 患者的记忆缺陷有重要价值。由于传统的神经心理评估工具敏感性低而无法识别 SCD 个体的轻微认知改变,并且受到其他相关疾病等诸多因素的影响,生理、生化和神经影像学生物标志物可能是 SCD 的重要诊断方法。

研究表明,载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) ϵ 4 基因与非痴呆老年人大脑 A β 沉积有关。ApoE ϵ 4 基因携带者进展至 AD 的风险显著增加,其纯合子携带者发病时间更提前,患病风险更高^[6]。因此 ApoE 基因检测有助于发现 AD 临床前期患者。Keegan 等^[7]研究发现,MoCA 评分与年龄呈负相关,其相关性受 ApoE ϵ 4 基因的影响。Mazzeo 等^[8]在基因水平对 70 例 SCD 患者以及 31 例 MCI

患者进行了平均 7 年的随访,结果发现 KIBRA T 等位基因加速了 SCD 和 MCI 的进展。Rolstad 等^[9]提出 β 淀粉样蛋白 42 (A β ₄₂) 是预测 AD 临床进展的最佳脑脊液生物标志物。总 tau 蛋白(T-tau)和磷酸化 tau 蛋白(P-tau)是 MCI 进展至 AD 的有效预测因子^[10]。AD 患者的脑脊液 A β ₄₂ 浓度降低,T-tau 和 P-tau 水平升高。SCD 较 AD 患者 A β ₄₂ 水平明显增高^[11],且 A β ₄₂ 水平与记忆测试表现和早期认知变化均具有相关性^[12]。

3 SCD 影像学研究进展

3.1 结构磁共振(structural MRI, sMRI)

sMRI 主要通过测量大脑皮层的体积和厚度来反映大脑的变化。全脑萎缩率与认知功能下降密切相关,全脑萎缩率越高进展为痴呆的风险越高。研究^[13]发现,与正常人相比,SCD 和 MCI 均存在内侧颞叶、额叶的萎缩,SCD 最先萎缩的是内侧颞叶,且萎缩程度与患者认知功能下降的程度有关。SCD 患者海马、内嗅皮层、后扣带回、梭状回、海马旁回及楔前叶体积或厚度较正常对照组减小,因此 SCD 患者除了额颞叶萎缩外,其他脑区也可能存在不同程度的萎缩^[14-16]。Lim 等^[17]研究发现,SCD 受试者皮质变薄模式取决于个体预后,与正常对照组相比,病情较稳定的 SCD 患者表现为双侧额顶颞叶弥漫性皮质萎缩;而病情逐渐进展 SCD 患者,表现与 AD 相似的皮质萎缩模式,即颞下区和颞中区萎缩,提示 SCD 可能为 AD 的临床前阶段。

海马萎缩是 AD 的重要特征之一。Zhao 等^[18]对 AD、MCI、SCD 和正常对照组海马亚区的体积进行测量,研究结果表明随着 AD 的病程进展,海马 CA1、下托、分子层、海马伞的体积呈现逐渐萎缩的趋势。海马 CA1 最先出现萎缩且很有可能与患者的记忆相关^[19]。另有学者^[20]发现 SCD 患者胆碱能基底前脑核(chBFN)的总体积明显减少,其中 Ch1/2 和 Ch4p 亚区最为明显。然而,关于 SCD 海马和杏仁核左右不对称性的研究较少,Yue 等^[21]研究发现,SCD 和 MCI 右侧海马及杏仁核体积均明显小于健康对照组(health control, HC),左侧杏仁核大于右侧(左右差异程度 MCI>SCD>HC),左侧海马小于右侧(左右差异程度 HC>SCD>MCI);此外,SCD 右侧海马和右侧杏仁核体积与 MMSE、MoCA 具有相关性,该研究进一步证实了 SCD 与 HC 在大脑微观结构上存在差异。

内侧颞叶萎缩视觉评分量表(MTA-scale)是评估AD内侧颞叶、海马萎缩程度最普遍的工具,与测量海马体积相比可行性更强。研究表明,MTA分级可以将AD与其他类型痴呆或正常人区分开来,并且预测从MCI进展至AD的风险^[22]。对于AD和MCI的识别,海马3体积的测量优于MTA分级。Van Rooden等^[23]发现评估SCD海马的萎缩,MTA分级较海马体积的测量更加敏感。MTA评分随着年龄的增长而增加,MTA分级最初的临界分数(≥ 2)假阴性率相对较高,许多研究表明基于年龄的MTA分级临界分数有更高的准确性,可能更适用于临床实践中AD的鉴别诊断^[24]。

3.2 功能磁共振(functional MRI, fMRI)

功能性磁共振成像是研究脑功能内在特性的重要非侵入性手段,可以显示大脑各个区域内静脉毛细血管中血液氧合状态所起的磁共振信号的微小变化。血氧水平依赖功能MRI(blood oxygenation level dependent functional MRI, BOLD-fMRI)成像是目前应用较广泛的方法,主要基于静息态和任务态两方面进行研究。

3.2.1 静息态功能MRI 低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)分析法主要通过通过对全脑每一体素的信号强度及时间序列参数进行运算后得出BOLD信号,它反映静息状态下自发性神经元活动。Sun等^[25]利用ALFF分析法和sMRI进行研究,结果显示SCD受试者双侧顶下小叶、右枕中、下回、右颞上回和右小脑后叶低频振幅高于对照组,而灰质体积差异并不显著,说明SCD患者自发性功能活动变化早于结构的改变。默认网络(default mode network, DMN)是指人脑在无任务的静息状态下,仍持续进行着某些功能活动的脑区所构成的网络,在全脑信息整合和传递方面发挥了关键作用。研究发现SCD已经普遍存在功能连接改变,多个参数介于HC与MCI组之间^[26]。SCD患者右侧海马区DMN连通性减低,且下降程度低于MCI,DMN连通性可能对AD早期神经退行性改变更加敏感^[27]。Viviano等^[28]研究发现,SCD患者后记忆系统的各个区域表现出较低的功能连通性(functional connectivity, FC),压后皮质与楔前叶之间最为显著,这与AD具有相似之处,提示潜在早期痴呆的可能。SCD的FC减低主要位于左内上额叶、左侧楔前叶、左侧顶叶、右侧楔叶、双侧距状皮层,而后扣带皮层及楔前叶的FC增强,提示患者可能存在功能代偿机制^[29]。

3.2.2 任务态功能MRI 研究发现SCD患者与正常人相比,工作记忆表现并无差异,但在回忆情景记忆的过程中,右侧海马激活减少,右侧背外侧前额叶皮质的活动增强,提示SCD患者的海马存在功能障碍,并可能通过代偿机制维持记忆功能^[30]。Rodda等^[31]对SCD患者与正常对照组在进行语言情景记忆编码任务时的大脑活动进行比较,发现两组均激活左侧前额叶皮质和小脑,SCD额外激活左内侧颞叶、枕顶叶和内侧额叶皮质,其中SCD左侧前额叶皮质的激活强度与记忆表现相关,这种激活差异进一步提示SCD脑内可能存在代偿机制。

3.3 扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)

DTI是弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)的发展和深化,是一种用于描述水分子扩散特征的技术,能有效观察和追踪脑白质纤维束,直接从微观结构水平反映神经元功能的改变。DTI参数主要包括平均扩散系数(mean diffusivity, MD)、部分各向异性(fractional anisotropy, FA)、径向扩散系数(radial diffusivity, RD)、轴向扩散系数(axial diffusivity, AD)和各向异性模型(mode of anisotropy, MO)。FA和MD可以反映脑白质微观结构的完整性,AD及RD有助于评估轴索和髓鞘的损伤程度。与正常人相比,SCD患者FA值减低,RD、MD及AD值增高,这些脑白质纤维束的广泛改变可能直接导致早期记忆功能的变化^[32]。Ohlhauser等^[33]研究发现SCD患者脑白质完整性明显降低,且DTI参数与SCD患者的执行功能之间存在相关性;SCD患者脑白质的微小变化介于MCI组与正常对照组之间,进一步证明了脑白质完整性减低可能是预测SCD风险的早期标志。Hong等^[34]将SCD受试者分为高风险与低风险两组,高风险较低风险组存在更多的脑白质微观结构破坏,表现为海马、海马旁回、缘上回和部分额颞叶的FA值减低,而灰质的宏观结构变化并无差异。另有研究^[35]发现SCD患者内嗅皮层萎缩,而海马体积未发生改变,SCD患者内嗅区和海马的FA值较低、MD值较高,提示SCD患者内嗅区的宏观和微观结构均发生改变,而海马仅表现为微观结构的变化。MO较早应用于AD与MCI的研究,但较少应用于SCD。MO反映扩散张量的形状,其优点是即使在有多方向纤维的区域,也能够捕捉到脑白质的细微变化。Brueggen等^[36]研究发现,与正常对照组相比,SCD在前放射冠、上下纵束、扣带回、胼胝体压部的FA

及 MO 值减低,在前放射冠、上下纵束、扣带回的 MD 值较高,AD 与 MCI 组在胼胝体和颞叶脑区的 FA 及 MO 值减低、MD 值增高,由此可见,DTI 参数有助于识别 AD 的高风险人群。

3.4 PET/SPECT

氟代脱氧葡萄糖 (fludeoxyglucose, FDG) PET 通过测定大脑脱氧葡萄糖代谢率反映大脑神经元功能的变化,目前最常用的显像剂是 18F-脱氧葡萄糖 (18F-FDG),常应用于神经变性疾病。研究表明^[37] SCD 患者即使脑血流灌注在正常范围,也可能存在代谢异常,说明脑代谢对于早期识别 SCD 更加敏感。SCD 患者右侧楔前叶和左侧顶叶代谢减低,脑室周围代谢减低^[38],MCI 患者还存在顶叶、中央前额叶的代谢减低,可能反映认知功能减退的进一步发展。另有研究^[39]发现 SCD 患者左侧颞上回、右侧后扣带回、左侧海马旁回、右侧舌回、右侧角回代谢减低,且执行功能与右侧后扣带回代谢率呈正相关,提示 SCD 患者应注意监测执行功能与大脑代谢随时间变化的情况。国外研究者根据 AD 的神经病理基础和脑脊液生物标志物发展多种放射性示踪剂用于匹配不同的淀粉样蛋白(例如 A β 或 Tau)。Snitz 等^[40]研究发现 SCD 患者在额叶、外侧颞叶及顶叶的 A β 沉积量高于正常老年人。正常老年人无论是否存在 A β 沉积,其颞叶均易出现 Tau 蛋白聚集^[41]。SCD 患者的病程进展主要与内嗅皮层 Tau 负荷增加有关^[42]。

PET/MRI 是将分子成像、结构和功能成像融合的新技术,具有高特异性、高敏感性,高分辨率、无电离辐射等优势。Scheef 等^[43]对 31 例 SCD 患者和 56 例健康对照组进行了 FDG-PET 和 sMRI 检查,发现 SCD 患者右内侧颞叶代谢增高。Teipel 等^[44]利用同样的扫描方法发现 A β 沉积与认知功能下降和灰质萎缩均具有相关性。T-tau 和 DTI 参数被认为是轴突损伤的标志物,Stenset 等^[45]研究发现 SCD 和 MCI 患者的 DTI 参数与 T-tau 水平具有相关性。Rossini 等^[46]通过 HMPAO-SPECT 发现 SCD 与 MCI 患者颞叶内侧脑血流均有减低,MCI 更加显著,AD 具有相似的低灌注模式,该研究进一步证实 SCD 和 MCI 患者为 AD 的高风险人群。

4 展 望

SCD 概念的提出扩大了 AD 的临床范围,使 AD 的防治关口再次前移。我国对 SCD 的研究尚处

于起步阶段,临床对 AD 的认识相对滞后。近年来,关于 SCD 的诊断有了许多新进展,但尚未得出标准化的研究方法。未来需要大样本、多中心、长时间的纵向研究来验证和扩大现有的发现,并得出有效的诊疗方案。在目前投入研究的众多方法中,神经影像技术是比较有前景的,多模态 MRI 凭借其无创、精准、简易、低成本等优势成为目前应用较广泛的研究方法。PET 逐渐被应用于 AD 的研究,特别是 PET/MRI 引起了临床界的广泛关注,其扫描时间和成本效益限制了临床的应用及发展,PET/MRI 对 SCD 的识别将是未来需要重点关注的发展方向。

【参考文献】

- [1] SABAYAN B, SOROND F. Reducing risk of dementia in older age[J]. JAMA, 2017,317(19): 20-28.
- [2] SUN Y, YANG F C, LIN C P, et al. Biochemical and neuroimaging studies in subjective cognitive decline: progress and perspectives [J]. CNS Neurosci Ther, 2008,21(10): 768-775.
- [3] 王培军, 亓慧慧, 王湘彬. 阿尔茨海默病早期精准诊断现状及展望[J]. 同济大学学报(医学版), 2019, 40(1): 5-9.
- [4] GIFFORD K A, LIU D D, ROMANO R 3rd, et al. Development of a subjective cognitive decline questionnaire using item response theory: a pilot study [J]. Alzheimers Dement(Amst), 2015,1(4): 429-439.
- [5] SANTANA I, DURO D, LEMOS R, et al. Mini-mental state examination: screening and diagnosis of cognitive decline, using new normative data[J]. Acta Med Port, 2016,29(4): 240-248.
- [6] FARRER L A. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium [J]. JAMA: J Am Med Assoc, 1997,278(16): 1349-1356.
- [7] KEEGAN A P, PARIS D, LUIS C A, et al. Plasma cytokine IL-6 levels and subjective cognitive decline: preliminary findings [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2018,33(2): 358-363.
- [8] MAZZEO S, BESSI V, PADIGLIONI S, et al. KIBRA T allele influences memory performance and progression of cognitive decline: a 7-year follow-up study in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment[J]. Neurol Sci, 2019,40(8): 1559-1566.

- [9] ROLSTAD S, BERG A I, BJERKE M, et al. Amyloid- β_{42} is associated with cognitive impairment in healthy elderly and subjective cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011,26(1): 135 - 142.
- [10] LIN Y, SHAN P Y, JIANG W J, et al. Subjective cognitive decline: preclinical manifestation of Alzheimer's disease[J]. *Neurol Sci*, 2019,40(1): 41 - 49.
- [11] SCHOONENBOOM N S, REESINK F E, VERWEY N A, et al. Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort[J]. *Neurology*, 2012,78(1): 47 - 54.
- [12] FORTEA J, SALA-LLONCH R, BARTRÉS-FAZ D, et al. Cognitively preserved subjects with transitional cerebrospinal fluid β -amyloid 1-42 values have thicker cortex in Alzheimer's disease vulnerable areas[J]. *Biol Psychiatry*, 2011,70(2): 183 - 190.
- [13] MEIBERTH D, SCHEEF L, WOLFSGRUBER S, et al. Cortical thinning in individuals with subjective memory impairment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015,45(1): 139 - 146.
- [14] DORÉ V, VILLEMAGNE V L, BOURGEAT P, et al. Cross-sectional and longitudinal analysis of the relationship between A β deposition, cortical thickness, and memory in cognitively unimpaired individuals and in Alzheimer disease [J]. *JAMA Neurol*, 2013,70(7): 903 - 911.
- [15] SCHEEF L, SPOTTKE A, DAERR M, et al. Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment [J]. *Neurology*, 2012,79(13): 1332 - 1339.
- [16] CHAO L L, MUELLER S G, BUCKLEY S T, et al. Evidence of neurodegeneration in brains of older adults who do not yet fulfill MCI criteria[J]. *Neurobiol Aging*, 2010,31(3): 368 - 377.
- [17] LIM E Y, SHIM Y S, HONG Y J, et al. Different cortical thinning patterns depending on their prognosis in individuals with subjective cognitive decline[J]. *Dement Neurocogn Disord*, 2019,18(4): 113 - 121.
- [18] ZHAO W, WANG X, YIN C, et al. Trajectories of the hippocampal subfields atrophy in the Alzheimer's disease: a structural imaging study[J]. *Front Neuroinform*, 2019,13: 13.
- [19] PERROTIN A, DE FLORES R, LAMBERTON F, et al. Hippocampal subfield volumetry and 3D surface mapping in subjective cognitive decline[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015,48(Suppl 1): S141 - S150.
- [20] SCHEEF L, GROTHE M J, KOPPARA A, et al. Subregional volume reduction of the cholinergic forebrain in subjective cognitive decline (SCD)[J]. *Neuroimage Clin*, 2019,21: 101612.
- [21] YUE L, WANG T, WANG J Y, et al. Asymmetry of *Hippocampus* and amygdala defect in subjective cognitive decline among the community dwelling Chinese [J]. *Front Psychiatry*, 2018,9: 226.
- [22] CLAUS J J, STAEKENBORG S S, HOLL D C, et al. Practical use of visual medial temporal lobe atrophy cut-off scores in Alzheimer's disease: Validation in a large memory clinic population[J]. *Eur Radiol*, 2017,27(8): 3147 - 3155.
- [23] VAN ROODEN S, VAN DEN BERG-HUYSMANS A A, CROLL P H, et al. Subjective cognitive decline is associated with greater white matter hyperintensity volume[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018,66(3): 1283 - 1294.
- [24] FERREIRA D, CAVALLIN L, LARSSON E M, et al. Practical cut-offs for visual rating scales of medial temporal, frontal and posterior atrophy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *J Intern Med*, 2015,278(3): 277 - 290.
- [25] SUN Y, DAI Z J, LI Y X, et al. Subjective cognitive decline: mapping functional and structural brain changes-A combined resting-state functional and structural MR imaging study [J]. *Radiology*, 2016,281(1): 185 - 192.
- [26] LÓPEZ-SANZ D, GARCÉS P, ÁLVAREZ B, et al. Network disruption in the preclinical stages of Alzheimer's disease: from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment [J]. *Int J Neural Syst*, 2017,27(8): 1750041.
- [27] WANG Y, RISACHER S L, WEST J D, et al. Altered default mode network connectivity in older adults with cognitive complaints and amnesic mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013,35(4): 751 - 760.
- [28] VIVIANO R P, HAYES J M, PRUITT P J, et al. Aberrant memory system connectivity and working memory performance in subjective cognitive decline [J]. *Neuroimage*, 2019,185: 556 - 564.
- [29] DONG C, LIU T, WEN W, et al. Altered functional connectivity strength in informant-reported subjective cognitive decline: a resting-state functional magnetic resonance imaging study [J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2018,10: 688 - 697.
- [30] ERK S, SPOTTKE A, MEISEN A, et al. Evidence of neuronal compensation during episodic memory in sub-

- jective memory impairment[J]. Arch Gen Psychiatry, 2011,68(8): 845-852.
- [31] RODDA J E, DANNHAUSER T M, CUTINHA D J, et al. Subjective cognitive impairment; increased pre-frontal cortex activation compared to controls during an encoding task[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2009, 24(8): 865-874.
- [32] LI X Y, TANG Z C, SUN Y, et al. White matter degeneration in subjective cognitive decline; a diffusion tensor imaging study[J]. Oncotarget, 2016, 7(34): 54405-54414.
- [33] OHLHAUSER L, PARKER A F, SMART C M, et al. White matter and its relationship with cognition in subjective cognitive decline[J]. Alzheimer's Dement: Diagn Assess Dis Monit, 2019, 11: 28-35.
- [34] HONG Y J, KIM C M, JANG E H, et al. White matter changes may precede gray matter loss in elderly with subjective memory impairment[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2016, 42(3-4): 227-235.
- [35] RYU S Y, LIM E Y, NA S, et al. Hippocampal and entorhinal structures in subjective memory impairment; a combined MRI volumetric and DTI study[J]. Int Psychogeriatrics, 2017, 29(5): 785-792.
- [36] BRUEGGEN K, DYRBA M, CARDENAS-BLANCO A, et al. Structural integrity in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on multicenter diffusion tensor imaging[J]. J Neurol, 2019, 266(10): 2465-2474.
- [37] BANZO I, QUIRCE R, MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ I, et al. Molecular neuroimaging in the study of cognitive impairment; contribution of the cerebral blood flow SPECT with ^{99m}Tc-HMPAO and ¹⁸F-FDG PET/CT scan[J]. Rev Esp Med Nucl, 2011, 30(5): 301-306.
- [38] SONG I U, CHOI E K, OH J K, et al. Alteration patterns of brain glucose metabolism; comparisons of healthy controls, subjective memory impairment and mild cognitive impairment[J]. Acta Radiol Stock Swed, 2016, 57(1): 90-97.
- [39] JEONG H S, PARK J S, SONG I U, et al. Changes in cognitive function and brain glucose metabolism in elderly women with subjective memory impairment; a 24-month prospective pilot study[J]. Acta Neurol Scand, 2017, 135(1): 108-114.
- [40] SNITZ B E, LOPEZ O L, MCDADE E, et al. Amyloid-β imaging in older adults presenting to a memory clinic with subjective cognitive decline; a pilot study[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 48(Suppl 1): S151-S159.
- [41] LOCKHART S N, SCHÖLL M, BAKER S L, et al. Amyloid and tau PET demonstrate region-specific associations in normal older people[J]. Neuroimage, 2017, 150: 191-199.
- [42] BUCKLEY R F, HANSEEUW B, SCHULTZ A P, et al. Region-specific association of subjective cognitive decline with tauopathy independent of global β-amyloid burden[J]. JAMA Neurol, 2017, 74(12): 1455-1463.
- [43] SCHEEF L, SPOTTKE A, DAERR M, et al. Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment[J]. Neurology, 2012, 79(13): 1332-1339.
- [44] TEIPEL S J, CAVEDO E, WESCHKE S, et al. Cortical amyloid accumulation is associated with alterations of structural integrity in older people with subjective memory complaints[J]. Neurobiol Aging, 2017, 57: 143-152.
- [45] STENSET V, BJØRNERUD A, FJELL A M, et al. Cingulum fiber diffusivity and CSF T-tau in patients with subjective and mild cognitive impairment[J]. Neurobiol Aging, 2011, 32(4): 581-589.
- [46] ROSSINI F, ZAUNER H, BERGMANN J, et al. HMPAO-SPECT can discriminate between patients with subjective cognitive complaints with and without cognitive deficits and those with mild cognitive impairment[J]. Curr Alzheimer Res, 2019, 16(9): 843-851.