

磁共振扩散成像技术在阿尔茨海默病的研究进展

詹秀萍, 祁维民, 史琴, 成江, 孟玥, 李海宁

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是发生于老年和老年前期、以进行性认知障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性病变。随着世界人口老龄化的加剧,AD 的患病率逐年增高。因此,研究 AD 的发病机制、诊断、治疗等具有重要意义。近年来,新型磁共振扩散成像技术的不断发展为 AD 的研究提供了重要的价值。现就体素内不相干运动扩散加权成像、扩散张量成像、扩散峰度成像、自由水扩散磁共振成像、神经突方向离散度和密度成像技术在 AD 中的研究进展予以综述。

【关键词】 阿尔茨海默病; 磁共振成像; 诊断

【中图分类号】 R745.7; R445.2; R44 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2024)06-0815-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.06.016

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是发生于老年和老年前期、以进行性认知障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性病变^[1]。AD 组织病理学上的典型改变为 β 淀粉样物质在神经细胞外沉积形成的神经炎性斑和过度磷酸化的 tau 蛋白在神经细胞内聚集形成的神经原纤维缠结^[2]。尽管 AD 被认为是一种灰质相关疾病,但已有大量证据表明蛋白质结构破坏和脱髓鞘是该病的病理生理学特征^[3]。临床观察表明脑白质的改变有助于 AD 患者认知功能障碍和记忆缺陷的发展^[4]。目前,AD 的发病机制尚不完全清楚,缺乏早期诊断的可靠指标,其治疗也尚无突破性进展^[5]。随着世界人口老龄化的加剧,AD 的患病率逐年增高^[6]。据报道到 2050 年,全球 AD 患者的数量可能会增加到 1.52 亿人^[7]。AD 不仅给患者及其家庭带来巨大的痛苦,而且在世界范围内也造成了巨大的经济负担。因此,研究该神经系统退行性疾病具有十分重要的意义。

随着影像技术的快速发展,特别是各种磁共振功能序列的逐渐成熟,使得 MRI 技术在 AD 的研究中发挥着越来越重要的作用。扩散磁共振成像(diffusion magnetic resonance imaging, dMRI)可以通过表征脑组织中水分子的分布和运动来非侵入性地检测微结构变化^[8]。体素内不相干运动扩散加权成像(intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging, IVIM-

DWI)、扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)、自由水扩散磁共振成像(free-water diffusion magnetic resonance imaging, FW-MRI)、神经突方向离散度和密度成像(neurite orientation dispersion and density imaging, NODDI)等技术被越来越多的应用于 AD 的研究,为了解 AD 的发病机制、监测疾病进展、辅助疾病诊断等提供了新的视角。现就磁共振扩散成像技术在 AD 中的相关研究进行综述。

磁共振扩散成像技术在 AD 中的研究

1. 体素内不相干运动扩散加权成像(IVIM-DWI)

IVIM-DWI 是一种新型成像技术,能有效区分组织内水分子扩散运动和局部组织微循环灌注信息。Le Bihan 等^[9]于 1986 年首次提出了 IVIM 的概念,是用不少于 3 个不同强度(b 值)扩散梯度场的扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)序列实现组织水分子扩散与血管水分子扩散分离的技术,其包含了水分子的真性扩散及微循环灌注形成的假性扩散两部分的内容,恰好弥补了 DWI 的不足。据 IVIM 模型扩散和灌注都可以通过多 b 值 DWI 采集来量化,其中 b 值越低,对灌注的敏感性越高^[10]。常用的定量参数包括 D、D* 和 f,分别代表纯扩散系数、血液循环产生的假扩散系数、灌注分数。

IVIM-DWI 自提出以来一直为国内外学者所关注,它在 AD 研究中的应用价值也逐渐显示出来。Xia 等^[11]研究表明 IVIM-DWI 是一种很有前景的区分 AD 患者和正常对照者的方法。Bergamino 等^[10]研究了老年人群基于体素的形态测量(voxel-based morphometry, VBM)、表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)和 IVIM-DWI 间的差异,发现 VBM

作者单位: 750003 银川,宁夏医科大学总医院神经内科(詹秀萍、祁维民、成江、孟玥、李海宁); 750003 银川,宁夏医科大学临床医学院(詹秀萍、祁维民、孟玥); 750003 银川,宁夏医科大学总医院眼科(史琴); 750003 银川,宁夏回族自治区神经系统疾病诊疗工程技术研究中心(成江、李海宁)

作者简介: 詹秀萍(1998-),女,宁夏回族自治区中卫人,硕士,主要从事神经系统退行性疾病工作。

通讯作者: 李海宁, E-mail: lhnwww@126.com

基金项目: 宁夏自然科学基金(2022AAC03561); 宁夏回族自治区重点研发项目(2022BEG02046, 2022BEG03130)

和 IVIM 方法组间显著性差异主要集中在颞叶、海马、杏仁核, IVIM-DWI 指标可能比 VBM 更早成为 AD 相关改变的生物标志物, IVIM 与 VBM 的结合有助于 AD、MCI、正常对照者的诊断和鉴别。除此之外, Bergamino 再次进行了 IVIM-DWI 的相关研究, 他与他的同事^[12]利用 ADC 和 IVIM-DWI 参数评价认知障碍组和健康对照组的纵向微结构和灌注变化, 他们的研究数据表明认知障碍组和健康对照组队列之间的纵向差异可以使用基于 IVIM 的指标来测量。

IVIM 成像是基于 DWI 发展起来的以双指数、多 b 值模型反映组织内水分子扩散参数的成像技术。虽然 IVIM 成像经过 30 多年的发展与实践, 但仍然面临着一些挑战。理论上 b 值数目越多, 数据拟合结果越准确, 得到的图像质量也越好, 但多 b 值扫描延长了图像采集时间, 患者会因不耐受而产生运动伪影, 因此选择过多 b 值并不适用于临床应用^[13]。

2. 扩散张量成像(DTI)

DTI 是在 DWI 基础上发展起来的一种新型非侵入性磁共振成像技术, 能够定量分析三维空间中组织内水分子的扩散特性^[14], 能有效观察和追踪脑白质纤维束, 对神经系统疾病和脑功能研究有巨大的潜在优势^[15]。DTI 是研究 AD 中白质完整性的有前途的生物标志物, 且白质结构完整性与认知衰退之间存在显著关联^[16]。目前, DTI 常见的参数有分数各向异性 (fractional anisotropy, FA)、平均扩散率 (mean diffusivity, MD)、轴向扩散率 (axial diffusivity, DA)、径向扩散率 (radial diffusivity, DR)^[17]。其中 FA 表征水分子扩散的各向异性程度; MD 反映扩散运动的快慢; DA 与轴突变性相关; DR 常被用于评价髓鞘化或脱髓鞘^[8]。由于白质通常是各向异性的即扩散方向受到高度限制, 因此通常认为降低的 FA 和增高的 MD 反映了较差的白质微观结构完整性^[18]。Tonio 等^[19]研究中提到了 AD 患者的胼胝体、扣带回、穹窿、钩状束、上纵束和下纵束等白质区域有 MD、DA、DR 增高和 FA 降低。Xiao 等^[20]的研究表明右侧扣带回和右侧钩状束中的 DTI 测量特别是 MD 可成为预测 AD 临床分期和监测治疗的敏感生物标志物。除此之外, 研究 AD 的早期诊断与治疗离不开对轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 的研究, 它是正常衰老与 AD 之间的过渡阶段, 如果能预测 MCI 的发展轨迹, 将有助于 AD 的早期诊断和早期治疗。He 等^[21]应用 DTI 技术分析不同发展轨迹遗忘型轻度认知障碍 (amnesic mild cognitive impairment, aMCI) 患者的白质显微结构变化, 结果表明右侧扣带回 FA 值和右侧海马 MD 值对疾病进展更为敏感, 未来可能作为预测 aMCI 患者发展轨迹的潜在生物标志物。

目前, 基于 DTI 定量分析脑白质的方法主要有 3 种: 基于纤维束示踪的空间统计分析 (tract-based spatial statistics, TBSS)、基于体素的分析 (voxel-based analysis, VBA) 和基于解剖图谱的分析 (atlas-based analysis, ABA)^[22]。TBSS 的分析方法可通过提取纤维骨架来研究 AD 患者白质的变化, 避免了 AD 患者脑萎缩带来的误差^[22]。Li 等^[23]采用 TBSS 方法比较 AD 组和对照组间的 FA、MD 值, 提取与认知功能相关的白质束进行分析, 发现 AD 组认知相关白质区 FA 值明显降低, MD 值明显升高。Luo 等^[24]使用 TBSS 和支持向量机 (support vector machine, SVM) 分类方法, 发现由 FA 和 MD 参数生成的 DTI 指标可以有效地区分 AD 患者和对照组, 准确率分别高达 89% 和 85%, 同时表明 SVM 对 AD 疾病早期的分类效果有待进一步探索。Brueggen 等^[25]利用 VBA 法研究白质中的 FA 和 MD, 得到 AD 和 MCI 组在胼胝体和颞区等广泛区域有较高 MD 和较低 FA 的结果。Kok 等^[26]基于 ABA 的研究表明 AD 患者胼胝体和下纵束等部位可出现 MD 值的升高与 FA 值的降低。TBSS、VBA 和 ABA 这 3 种分析方法均为 AD 的研究提供了重要的价值。

DTI 是神经退行性疾病临床和研究中广泛使用的 dMRI 技术, 在白质完整性分析方面发挥着独特的优势。但是, 它具有如下局限性: 首先, DTI 假设水分子呈高斯分布, 因此无法描述大脑复杂结构中非高斯分布的水分子; 其次, DTI 参数不能用于说明具体的病理变化, 例如 FA 减少和 MD 增加可能与脱髓鞘或轴突丢失有关; 再次, DTI 模型假设每个体素中有一个单一的组织室, 因此, 细胞外液 (如脑脊液) 的部分体积效应可能会对 DTI 指数的解释产生偏差; 最后, DTI 不能探索灰质的水扩散各向同性, 所以不适合用于灰质的评价^[27]。为了克服这些局限性, 提出了一些先进的扩散 MRI 技术, 如 DKI、扩散频谱成像 (diffusion spectrum imaging, DSI)、NODDI 和 FW-MRI 等。

3. 扩散峰度成像(DKI)

DKI 是在 DTI 基础上的进一步延伸, 用以量化水扩散的非高斯分布, 是研究神经退行性疾病的一项有前途的技术^[28]。DKI 除了提供传统的 DTI 所获得的所有扩散参数外, 还提供了峰度各向异性 (kurtosis anisotropy, KA)、平均峰度 (mean kurtosis, MK)、轴向峰度 (axial kurtosis, AK)、径向峰度 (radial kurtosis, RK) 的特异性峰度参数, 这些额外的指标可以进一步帮助我们理解组织的微观结构^[29]。峰度参数中 KA 一定程度上类似于 FA, 提供了关于扩散动力学各向异性的补充信息来描述脑深部结构, 并且 KA 值越大, 组织结构越规则越紧密; MK 是最具代表性的 DKI

参数,它反映了一般组织的复杂性和病变的异质性;AK 主要反映沿着轴突方向的峰度信息;RK 指所有垂直于轴突方向的扩散峰度平均值,主要受细胞膜和髓鞘的影响^[30,31]。

DKI 是检测 AD 等疾病微结构异常的重要 dMRI 技术^[32],利用 DKI 参数来检测 AD 患者的白质与灰质微观结构改变的相关研究也越来越多。Yuan 等^[33]研究发现 AD 患者白质包括胼胝体膝部、双侧扣带回、双侧颞叶和额叶白质均有 MD、DA、DR 增高,灰质包括双侧颞叶灰质、海马旁回、海马、扣带回、丘脑、杏仁核均有 MD、DA、DR 增高,这些区域与 FA、MK、AK、RK 降低的区域部分重叠。Gong 等^[34]利用 DKI 成像技术研究了 AD 患者、MCI 患者和健康老年人之间灰质微结构的差异,并将 DKI 参数分别与皮层灰质厚度和深部灰质体积进行了比较。Song 等^[35]利用 DKI 技术区分了 AD 患者、aMCI 患者和正常对照者,验证了平均峰度和平均扩散值对 AD、aMCI 的诊断是敏感的。Li 等^[36]研究表明 AD 和 aMCI 患者的白质微结构致密性和复杂性降低,DKI 可以提供关于 AD 进展严重程度的信息,而 KA 可能对检测白质微结构改变更为敏感。Raj 等^[37]研究表明 DKI 和 DTI 均能较好地反映 AD 患者的白质和灰质的显微结构变化,与峰度参数相比,扩散参数的变化更为广泛,峰度参数更为特异,与大脑中主要参与记忆的区域相关。

神经影像学检查中 DKI 比 DTI 技术能够更准确地反映脑纤维走行等各向异性组织的结构信息,因此可以更为详细地描绘脑灰、白质结构图像。但是,DKI 也存在一些不足之处,如 DKI 的采集至少需要 3 个 b 值和 15 个扩散方向,所以采集时间较长^[27];DKI 所需要的 b 值较大,但在 b 值较大的情况下,噪声过高,影响图像质量和拟合^[38];DKI 的参量值不稳定,峰度参数的确切含义尚不完全清楚等。

4. 自由水扩散磁共振成像(FW-MRI)

FW-MRI 是一种比 DTI 具有更大的生物学特异性的 dMRI 分析方法,它可以解构弥散信号,从而研究疾病的白质病理^[39]。双张量 FW-MRI 被提出来是为了消除自由水(free-water,FW)对由 FW 校正的 DTI 参数(FAT、MDT、DAT、DRT)和 FW 体积分数测量的脑组织扩散特性的影响^[40]。目前该方法已被应用于神经退行性疾病、精神疾病等的研究,并且它提高了 DTI 识别临床相关显微结构改变的敏感性^[41]。

Ji 等^[42]利用 FW-MRI 的方法来描述 AD 和混合性痴呆患者的白质自由水和组织显微结构的变化,研究表明明显的白质微结构异常和细胞外水增加与 AD 的认知损害有关,且自由水和组织神经成像联合检测有助于混合性痴呆患者的鉴别诊断、治疗计划和疾病

监测。Ofori 等^[43]发现 AD 患者海马 FW 值与 MMSE 和 MoCA 认知量表的评分呈显著负相关,而且表明海马自由水成像可作为 AD 的早期标志物。Dumont 等^[44]研究表明 FW 测量可以用来增加他们对炎症相关水肿在 AD 中作用的理解,它可能有助于区分健康受试者与 MCI 和 AD 患者。Bergamino 等^[45]比较发现与标准 DTI 相比 FW-DTI 更好地反映了 AD 的病理基础,并提高了 AD 白质完整性相关的 DTI 指标的准确性。

FW-MRI 是一种先进的扩散模型,提高了 DTI 模型的特异性,能更好地评估脑组织显微结构,并且它的采集可以使用现有的 DTI 序列,容易获得^[46]。与其他磁共振扩散成像技术类似,FW-MRI 也有一定的局限性,如它的估计在很大程度上依赖于空间平滑的正则化约束,这可能导致对细微病理的敏感性较低等。

5. 神经突方向离散度和密度成像(NODDI)

NODDI 是基于 dMRI 的一种新的成像技术,使用不同强度的扩散梯度提供了比 DTI 更具体的显微结构指标,该模型将水在脑组织中的扩散分为 3 种类型的微观结构环境:神经突内、神经突外和脑脊液室^[47]。NODDI 的常用参数包括神经突密度指数(neurite density index,NDI)、方向离散度指数(orientation dispersion index,ODI)、脑脊液体积分数(volume fraction of isotropic water molecules,Viso)^[48],这些指标参数可以更加全面地评估脑白质和灰质的微结构变化情况。

磁共振扩散成像技术中 NODDI 是少数能明确量化脑脊液污染程度的方法之一,特别适合研究正常衰老和神经退行性疾病^[49]。Gozdas 等^[50]通过 NODDI 成像技术确定了 aMCI 患者和健康老年人中灰质和白质束的微观结构变化。Fu 等^[51]研究发现 MCI 组和 AD 组的 NDI、ODI 值相较于正常对照组明显降低,Viso 值相较于正常对照组明显升高,且这 3 个指标的值与 MMSE 和 MoCA 认知量表评分显著相关。Vogt 等^[52]的研究发现 MCI 的颞叶和顶叶皮质区的 NDI 明显降低,AD 的顶叶、颞叶和额叶区的 NDI 和 ODI 均降低,此研究表明 NODDI 指标是皮层微结构的敏感标志,它可能提供 MCI 和 AD 中灰质神经退行性改变的早期指示。此外,学者^[53]的研究表明 NDI 是在认知障碍发展之前早期皮质改变的一个特别敏感的标志物。还有研究^[51]证明 NDI 对 AD 的白质微结构变化的敏感性高于 DTI 的常见参数 FA。

NODDI 是一种先进的成像技术,可用于识别神经退行性疾病和相关认知障碍中白质与灰质的变化^[54]。但是,扫描时间的增加阻碍了该项技术在临床中的应用。除此之外,场强对 NODDI 参数有显著影

响,即使场强相同,不同扫描仪间的可重复性低于同一扫描仪。

局限性与展望

为了弥补 DWI 技术的不足,提出了 IVIM-DWI 与 DTI 成像技术,DTI 是最常见的 dMRI,也是目前世界上研究中枢神经系统白质微观结构特性最广泛的技术^[55]。DKI、DSI、NODDI、FW-MRI 都是 DTI 技术的延伸与发展,即便这些新成像技术克服了 DTI 的部分局限性,但它们都或多或少存在一些不足之处。dMRI 存在一些待解决的技术难题,如 b 值选择的问题、采集时间较长的问题等。不过这些并不影响 dMRI 技术的发展和运用。目前 dMRI 被广泛用于检测与病理和衰老相关的脑组织微结构变化,它有望作为一种监测 AD 疾病进展的方法。随着磁共振成像技术方法的提高和后处理分析的不断优化,IVIM-DWI、DTI、DKI、DSI、NODDI、FW-MRI 等技术必将在科研和临床中展示更多特殊的应用,它们的发展前景十分广阔。

磁共振扩散成像技术在研究 AD 的发病机制、早期诊断、疾病进展、治疗效果等方面具有巨大的潜力。虽然目前仍有一些问题未解决,但我们相信随着磁共振技术的进步以及研究的不断深入,dMRI 技术将会更加广泛、更加可靠的应用于 AD 的研究之中。

参考文献:

- [1] 徐男,刘一帆,郭效宾,等.MRI 扩散成像技术在阿尔兹海默病研究中的应用进展[J].放射学实践,2021,36(9):1175-1178.DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.09.019.
- [2] Lin CP,Frigerio I,Boon BDC,et al.Structural (dys)connectivity associates with cholinergic cell density in Alzheimer's disease[J].Brain,2022,145(8):2869-2881.
- [3] Nabizadeh F,Pourhamzeh M,Khani S,et al.Plasma phosphorylated-tau181 levels reflect white matter microstructural changes across Alzheimer's disease progression[J].Metab Brain Dis,2022,37(3):761-771.
- [4] Bagi Z,Kroenke CD,Fopiano KA,et al.Association of cerebral microvascular dysfunction and white matter injury in Alzheimer's disease[J].Geroscience,2022,44(4):1-14.
- [5] Yan T,Wang Y,Weng Z,et al.Early-stage identification and pathological development of Alzheimer's disease using multimodal MRI[J].J Alzheimers Dis,2019,68(3):1013-1027.
- [6] Kamagata K,Andica C,Kato A,et al.Diffusion magnetic resonance imaging-based biomarkers for neurodegenerative diseases[J].Int J Mol Sci,2021,22(10):5216.
- [7] Zhou Y,Song Z,Han X,et al.Prediction of Alzheimer's disease progression based on magnetic resonance imaging[J].ACS Chem Neurosci,2021,12(22):4209-4223.
- [8] 孙祥茹,王效春,张辉,等.磁共振扩散成像技术在轻度认知障碍的研究进展[J].磁共振成像,2021,12(1):70-72.
- [9] Le Bihan D,Breton E,Lallemant D,et al.MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders[J].Radiology,1986,161(2):401-407.
- [10] Bergamino M,Nespodzany A,Baxter LC,et al.Preliminary assessment of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI (IVIM-DWI) metrics in Alzheimer's disease[J].J Magn Reson Imaging,2020,52(6):1811-1826.
- [11] Xia N,Li Y,Xue Y,et al.Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging in the characterization of Alzheimer's disease[J].Brain Imaging Behav,2022,16(2):617-626.
- [12] Bergamino M,Burke A,Baxter LC,et al.Longitudinal assessment of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI metrics in cognitive decline[J].J Magn Reson Imaging,2022,56(6):1845-1862.
- [13] 向晓睿,陈梓娴,林晨,等.体素内不相干运动成像在心脏疾病中的应用进展[J].磁共振成像,2020,11(10):940-942.
- [14] Horgusluoglu-Moloch E,Xiao G,Wang M,et al.Systems modeling of white matter microstructural abnormalities in Alzheimer's disease[J].Neuroimage Clin,2020,26(2):102203.
- [15] 胡军武,肖旭轩,李勇刚,等.扩散张量成像技术及各指标的初步应用与评价[J].中华放射学杂志,2004,38(12):24-27.
- [16] Raghavan S,Przybelski SA,Reid RI,et al.Reduced fractional anisotropy of the genu of the corpus callosum as a cerebrovascular disease marker and predictor of longitudinal cognition in MCI[J].Neurobiol Aging,2020,96(12):176-183.
- [17] 翁娜,李国栋,宾莉,等.fMRI 在缺血性脑卒中髓鞘损伤变化中的应用进展[J].放射学实践,2023,38(3):361-364.DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.03.022.
- [18] Power MC,Su D,Wu A,et al.Association of white matter microstructural integrity with cognition and dementia[J].Neurobiol Aging,2019,83(11):63-72.
- [19] Toniolo S,Serra L,Olivito G,et al.Cerebellar white matter disruption in Alzheimer's disease patients: a diffusion tensor imaging study[J].J Alzheimers Dis,2020,74(2):615-624.
- [20] Xiao D,Wang K,Theriault L,et al.White matter integrity and key structures affected in Alzheimer's disease characterized by diffusion tensor imaging[J].Eur J Neurosci,2022,56(8):5319-5331.
- [21] He F,Zhang Y,Wu X,et al.Early microstructure changes of white matter fiber bundles in patients with Amnesic mild cognitive impairment predicts progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease [J].J Alzheimers Dis,2021,84(1):179-192.
- [22] 闫少珍,安彦虹,张默,等.基于纤维束示踪的空间统计方法对阿尔茨海默病患者脑白质损伤的研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(8):823-826.
- [23] Li Y,Feng F,Lin P,et al.Cognition-related white matter integrity dysfunction in Alzheimer's disease with diffusion tensor image [J].Brain Res Bull,2018,143(10):207-216.
- [24] Luo C,Li M,Qin R,et al.Long longitudinal tract lesion contributes to the progression of Alzheimer's disease[J].Front Neurol,2020,11(10):503235.
- [25] 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.
- [26] Kok CY,Lock C,Ang TY,et al.Modeling the properties of white

- matter tracts using diffusion tensor imaging to characterize patterns of injury in aging and neurodegenerative disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14(4): 787516.
- [27] Kamagata K, Andica C, Hatano T, et al. Advanced diffusion magnetic resonance imaging in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(9): 1590-1600.
- [28] Arab A, Wojna-Pelczar A, Khairnar A, et al. Principles of diffusion kurtosis imaging and its role in early diagnosis of neurodegenerative disorders[J]. *Brain Res Bull*, 2018, 139(5): 91-98.
- [29] Falangola MF, Jensen JH, Tabesh A, et al. Non-Gaussian diffusion MRI assessment of brain microstructure in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Magn Reson Imaging*, 2013, 31(6): 840-846.
- [30] Cheng JX, Zhang HY, Peng ZK, et al. Divergent topological networks in Alzheimer's disease: a diffusion kurtosis imaging analysis[J]. *Transl Neurodegener*, 2018, 7(1): 10.
- [31] 齐航, 席芊. 阿尔茨海默病磁共振弥散峰度成像的研究进展[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2019, 40(2): 260-264. DOI: 10.16118/j.1008-0392.2019.02.024.
- [32] Chen Y, Sha M, Zhao X, et al. Automated detection of pathologic white matter alterations in Alzheimer's disease using combined diffusivity and kurtosis method[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2017, 264(6): 35-45.
- [33] Yuan L, Sun M, Chen Y, et al. Non-gaussian diffusion alterations on diffusion kurtosis imaging in patients with early Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 616(3): 11-18.
- [34] Gong NJ, Chan CC, Leung LM, et al. Differential microstructural and morphological abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Evidence from cortical and deep gray matter[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(5): 2495-2508.
- [35] Song GP, Yao TT, Wang D, et al. Differentiating between Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and normal aging via diffusion kurtosis imaging[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(12): 2141-2146.
- [36] Li T, Zhang Y, Fu X, et al. Microstructural white matter alterations in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment and its diagnostic value based on diffusion kurtosis imaging: a tract-based spatial statistics study[J]. *Brain Imaging Behav*, 2022, 16(1): 31-42.
- [37] Raj S, Vyas S, Modi M, et al. Comparative evaluation of diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging in detecting cerebral microstructural changes in Alzheimer disease[J]. *Acad Radiol*, 2022, 29(3): S63-S70.
- [38] Wang D, Guo ZH, Liu XH, et al. Examination of hippocampal differences between Alzheimer disease, amnesic mild cognitive impairment and normal aging: diffusion kurtosis[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2015, 12(1): 80-87.
- [39] Tuozzo C, Lyall AE, Pasternak O, et al. Patients with chronic bipolar disorder exhibit widespread increases in extracellular free water[J]. *Bipolar Disord*, 2018, 20(6): 523-530.
- [40] Saito A, Kamagata K, Ueda R, et al. Ventricular volumetry and free-water corrected diffusion tensor imaging of the anterior thalamic radiation in idiopathic normal pressure hydrocephalus[J]. *J Neuroradiol*, 2020, 47(4): 312-317.
- [41] Duering M, Finsterwalder S, Baykara E, et al. Free water determines diffusion alterations and clinical status in cerebral small vessel disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(6): 764-774.
- [42] Ji F, Pasternak O, Liu S, et al. Distinct white matter microstructural abnormalities and extracellular water increases relate to cognitive impairment in Alzheimer's disease with and without cerebrovascular disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1): 63.
- [43] Ofori E, DeKosky ST, Febo M, et al. Free-water imaging of the hippocampus is a sensitive marker of Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 24(8): 101985.
- [44] Dumont M, Roy M, Jodoin PM, et al. Free water in white matter differentiates MCI and AD from control subjects[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11(10): 270.
- [45] Bergamino M, Walsh RR, Stokes AM. Free-water diffusion tensor imaging improves the accuracy and sensitivity of white matter analysis in Alzheimer's disease[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6990.
- [46] Finsterwalder S, Vlegels N, Gesierich B, et al. Small vessel disease more than Alzheimer's disease determines diffusion MRI alterations in memory clinic patients[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(11): 1504-1514.
- [47] Colgan N, Siow B, O'Callaghan JM, et al. Application of neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) to a tau pathology model of Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage*, 2016, 125(1): 739-744.
- [48] 王敏, 王红. 神经突方向离散度和密度成像在脑胶质瘤术前分级中的应用研究进展[J]. *新疆医学*, 2021, 51(4): 458-460.
- [49] Parker CS, Veale T, Bocchetta M, et al. Not all voxels are created equal; reducing estimation bias in regional NODDI metrics using tissue-weighted means[J]. *Neuroimage*, 2021, 245(12): 118749.
- [50] Gozdas E, Fingerhut H, Dacorro L, et al. Neurite imaging reveals widespread alterations in gray and white matter neurite morphology in healthy aging and amnesic mild cognitive impairment[J]. *Cereb Cortex*, 2021, 31(12): 5570-5578.
- [51] Fu X, Shrestha S, Sun M, et al. Microstructural white matter alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: study based on neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI)[J]. *Clin Neuroradiol*, 2020, 30(3): 569-579.
- [52] Vogt NM, Hunt JF, Adluru N, et al. Cortical microstructural alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia[J]. *Cereb Cortex*, 2020, 30(5): 2948-2960.
- [53] Vogt NM, Hunt JFV, Adluru N, et al. Interaction of amyloid and tau on cortical microstructure in cognitively unimpaired adults[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(1): 65-76.
- [54] Raghavan S, Przybelski SA, Reid RI, et al. White matter damage due to vascular, tau, and TDP-43 pathologies and its relevance to cognition[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2022, 10(1): 16.
- [55] Palacios EM, Owen JP, Yuh EL, et al. The evolution of white matter microstructural changes after mild traumatic brain injury: A longitudinal DTI and NODDI study[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(32): 6892.