

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ỨNG DỤNG CỘNG HƯỞNG TỪ SỨC CĂNG KHUẾCH TÁN 3 TESLA ĐÁNH GIÁ ĐẶC ĐIỂM BÓ THỂ CHAI TRÊN BỆNH NHÂN ALZHEIMER NGƯỜI VIỆT NAM

Nguyễn Đăng Hải¹, Nguyễn Duy Bắc², Nguyễn Văn Điều²,
Phạm Thành Nguyên³, Lâm Khánh⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm mô tả đặc điểm bó thể chai của bệnh nhân Alzheimer (AD) trên phim cộng hưởng từ sức căng khuếch tán (DTI) 3 Tesla. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang. Tái tạo hình ảnh đường dẫn truyền bó thể chai của 27 bệnh nhân (BN) Alzheimer người Việt Nam trên cộng hưởng từ sức căng khuếch tán (DTI) 3 Tesla. **Kết quả:** Tuổi trung bình: 68,11±7,89, cao nhất là 84 tuổi, thấp nhất là 56 tuổi; Tỷ lệ nam/nữ là 11/16; Tuổi trung bình ở BN AD: Nam 66,45±7,69, Nữ 69,25±8,06 (p=0.37). Giá trị trung bình số lượng sợi của lõi thể chai/gói thể chai: 930,14± 706,64/ 1017,55±631,86 sợi. Giá trị trung bình chiều dài của lõi thể chai/ gói thể chai: 54,39± 14,84/ 114,33±14,36mm. Giá trị trung bình số lượng voxel của lõi thể chai/ gói thể chai: 488,44±274,87/ 702,66±272,30 voxel. Giá trị FA của lõi thể chai/ gói thể chai: 0,37± 0,04/ 0,41±0,03. Giá trị ADC của lõi thể chai/ gói thể chai: 0,87±0,14/ 0,91±0,18. Không có sự khác biệt về các chỉ số: số lượng sợi, chiều dài sợi, voxel, FA, ADC của gói thể chai và lõi thể chai

giữa nhóm BN AD nam và nữ (p>0,05). **Kết luận:** DTI có thể hữu ích cho việc tái tạo các đặc điểm bó thể chai ở BN Alzheimer, mở rộng nghiên cứu các đường dẫn truyền khác giữa các trung khu của não bộ ở BN AD và giúp đánh giá mối tương quan so với nhóm người khỏe mạnh. Cần có thêm các nghiên cứu kết hợp đánh giá lâm sàng.

Từ khóa: Bó thể chai, cộng hưởng từ sức căng khuếch tán (DTI).

SUMMARY

THE INITIAL RESULTS OF APPLICATION 3 TESLA DIFFUSION TENSOR IMAGING (DTI) ASSESSES THE CHARACTERISTICS OF CORPUS CALLOSUM ON VIETNAMESE ALZHEIMER PATIENTS

Objective: To assess the characteristics of corpus callosum (CC) of patients with Alzheimer's disease (AD) with 3 Tesla Tesla diffusion tensor imaging (DTI). **Subject and method:** Cross-sectional study. We reconstructed the white matter (WH) fibers of CC of 27 Vietnamese Alzheimer's patients on 3 Tesla DTI. **Result:** The Mean (\pm SD) age of AD patient: 68.11±7.89, max age: 84 years old, min age: 56 years old; Male/female: 11/16, the Mean (\pm SD) male/female: 66.45±7.69/69.25±8.06 years old, no statistically significant difference between male and female (p=0.37). The Mean (\pm SD) number of fibers in splen/genu of CC: 930.14±706.64/ 1017.55±631.86 fibers. The

¹Bệnh viện quân y 103,

²Học viện Quân Y,

³Đại học Y dược Hải Phòng,

⁴Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đăng Hải

Email: bsntndhai@gmail.com

Ngày nhận bài: 1.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 5.8.2022

Ngày duyệt bài: 15.8.2022

Mean (\pm SD) length in splen/genu of CC: 54.39 ± 14.84 / 114.33 ± 14.36 mm. The Mean (\pm SD) voxels in splen/genu of CC: 488.44 ± 274.87 / 702.66 ± 272.30 voxels. The Mean (\pm SD) FA in splen/genu of CC: 0.37 ± 0.04 / 0.41 ± 0.03 . The Mean (\pm SD) ADC in splen/genu of CC: 0.87 ± 0.14 / 0.91 ± 0.18 . The number of fibers, length of fibers, voxel, FA, ADC of splen and genu of CC had no difference between male and female AD patients ($p > 0.05$). **Conclusion:** Using DTI for corpus callosum reconstruction would have potential benefits in Vietnamese AD patients, expanding the study of white matter communication in central nervous system and help assess the relationship compared with the group of healthy people. Further supporting the need for further study in both clinical and research settings.

Key words: corpus callosum tract, DTI.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Alzheimer (AD) là một rối loạn thoái hoá thần kinh căn nguyên chưa rõ, bệnh sinh ảnh hưởng đến người cao tuổi và là nguyên nhân phổ biến nhất gây sa sút trí tuệ [1]. Nghiên cứu hình ảnh cộng hưởng từ kết cấu (MRI) về bệnh Alzheimer và suy giảm nhận thức nhẹ (MCI) tập trung vào vùng hải mã, vỏ não nội khứu (entorhinal cortex) và cấu trúc chất xám trong thùy thái dương trong. Rất ít nghiên cứu đã tìm thấy sự toàn vẹn của chất trắng ở BN AD hoặc MCI. Phương pháp chụp MRI (DTI) là một kỹ thuật cho phép khảo sát tính toàn vẹn vi mô của chất trắng. Dựa trên sự gia tăng sự khuếch tán chuyển vị (mean diffusivity: MD) và giảm sự khuếch tán hướng (phân mảnh bất đẳng hướng: FA) cho chất trắng có thể được đánh giá. Công nghệ chụp, tạo ảnh đường dẫn truyền thần kinh bằng DTI dựa

trên nguyên lý về sự khuếch tán bất đẳng hướng các phân tử nước trong các sợi trục [2, 3]. Kỹ thuật này giúp cho việc xác định chính xác vị trí đường đi của bó chất trắng, tính chất của nó, từ đó có thể phát hiện những biểu hiện bất thường trên sợi trục trong các bệnh lý liên quan.

Trong các nghiên cứu đã công bố, các nghiên cứu AD đã tập trung vào các vùng: chất trắng trán, chất trắng thái dương, hồi hải mã, hồi đai (sau, giữa, trước), thể chai (gối, lồi), bó trán – chẩm. Kết quả các nghiên cứu kiểm tra tính toàn vẹn của chất trắng, đã chỉ ra sự khác biệt giữa bệnh nhân AD và nhóm chứng ở một số vùng dưới vỏ. Những thay đổi trong số liệu DTI, được đo ở các đối tượng AD, có thể được quan sát thấy ở cả phía trước và chất trắng não sau. Một số nghiên cứu đã báo cáo những thay đổi chất trắng ở BN AD chủ yếu ở các vùng phía trước (gối thể chai), các nghiên cứu khác cho thấy sự thay đổi chất trắng chủ yếu xảy ra ở các vùng phía sau, chẳng hạn như lồi thể chai [4-6]. Hình ảnh các đường dẫn truyền bó thể chai trong các vùng của não rất có ý nghĩa trong thực hành lâm sàng và hiện chưa được nghiên cứu tại Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài “Mô tả đặc điểm kích thước bó thể chai trên bệnh nhân Alzheimer người Việt Nam bằng cộng hưởng từ sức căng khuếch tán 3 Tesla”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng

Bao gồm 27 BN Alzheimer, không mắc các bệnh lý về não hoặc tổn thương về thần kinh khác.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Tất cả các đối tượng nghiên cứu được được khám lâm sàng, chụp MRI với các chuỗi xung cơ bản và xung DTI cùng với làm các xét nghiệm cần thiết để loại trừ các bệnh lý có thể ảnh hưởng tới vị trí, cấu trúc bó thái dương - chẩm và trán - chẩm như: Parkinson, đột quy, u não, não úng thủy, bệnh Huntington và bệnh Pick, giang mai.

Tiêu chuẩn loại trừ

Tất cả đối tượng khi được phát hiện mắc một trong các bệnh lý gây tổn thương hệ thần kinh ngoài bệnh lý Alzheimer được loại ra khỏi đối tượng nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

Phương tiện nghiên cứu: Máy chụp cộng hưởng từ Achieva 3T (Phillips, Hà Lan) có coil sọ 16 kênh có phần mềm chụp DWI và DTI. Trạm xử lý hình ảnh với phần mềm Extended MR Workspace 2.6.3.2.

Kỹ thuật chụp cộng hưởng từ DTI:

Thực hiện các lớp cắt ngang từ nền - đỉnh sọ với các chuỗi xung cơ bản T1W, T2W, FLAIR. Thực hiện chuỗi xung DWI và chuỗi xung DTI 32 SENSE với các thông số: TR: 10172ms, TE: 93ms, Gradient thăm dò khuếch tán ở 32 hướng, b_0 và b_{1000} s/mm², ma trận 128x128, FOV: 230x230 mm, chiều dày lớp cắt 2mm, cắt liên tiếp, kích cỡ voxel 1,8x1,8x2 mm.

Kỹ thuật tái tạo hình bó thể chai trong não:

Sử dụng các bộ dữ liệu phim chụp DTI để có được bản dựng lại 3D của bó thể chai trong não. Theo dõi sợi được thực hiện với phương pháp kéo liên tục (FACT: fiber assignment by continuous tracking) [7].

Bó thể chai: Chạy vắt ngang, nối hai bán cầu đại não.

- 2 ROI ta đặt hai bên của khe liên bán cầu.

- Trên hình ảnh cắt đứng dọc của bản đồ FA 2D, xác định khe liên bán cầu, đặt 2 ROI chạy dọc từ trước ra sau theo chiều dọc của thể chai, hai ROI chạy song song, cách nhau qua đường giữa.

- Sau khi dựng xong hình ảnh 3D của bó thể chai, tiến hành xác định số chỉ số FA, ADC, lượng sợi, chiều dài, số voxel các bó dẫn truyền:

+ Hệ số khuếch tán từng phần được hiển thị dưới dòng "FA" thể hiện hệ số khuếch tán từng phần của bó thể chai đi qua các ROI.

+ Hệ số khuếch tán biểu kiến được hiển thị dưới dòng "ADC" thể hiện hệ số khuếch tán biểu kiến của một sợi bó thể chai.

+ Số lượng sợi được hiển thị dưới dòng "Lines" thể hiện tổng số lượng sợi của bó thể chai đi qua các ROI.

+ Chiều dài sợi được thể hiện dưới dòng "Length" thể hiện chiều dài trung bình của một sợi bó thể chai.

+ Số voxel được hiển thị dưới dòng "Voxel" thể hiện số voxel của bó thể chai, mỗi voxel là một khối 2x2x2mm.

+ Số voxel được hiển thị dưới dòng "Voxel" thể hiện số voxel của bó thái dương - chẩm, mỗi voxel là một khối 2 x 2 x 2 mm.

Phương pháp xử lý số liệu: Số liệu nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được xác định khi $p < 0.05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm tuổi và giới nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới tính.

Nhóm	Chỉ số	Giới		Chung
		Nam (11)	Nữ (16)	
Nhóm bệnh nhân Alzheimer	Mean \pm SD	66,45 \pm 7,69	69,25 \pm 8,06	68,11 \pm 7,89
	Min	56	57	56
	Max	76	84	84
p		0.37		

Đối tượng nghiên cứu nhóm bệnh Alzheimer có độ tuổi trung bình là 68,11 \pm 7,89, cao nhất là 84 tuổi, thấp nhất là 56 tuổi Tỷ lệ nam/nữ là 11/16, tuổi trung bình ở BN Nam: 66,45 \pm 7,69, Nữ: 69,25 \pm 8,06 không có sự khác biệt giữa hai giới có ý nghĩa thống kê về độ tuổi (p=0.37).

3.2. Đặc điểm về kích thước của bó thể chai bệnh nhân Alzheimer

3.2.1. Đặc điểm về số lượng sợi, chiều dài sợi, voxel, FA, ADC của bó thể chai

Bảng 2. Các chỉ số xác định trên DTI của lõi thể chai và gói thể chai.

Bó dẫn truyền	Lõi thể chai	Gói thể chai
Số lượng sợi (Mean \pm SD)	930,14 \pm 706,64	1017,55 \pm 631,86
Chiều dài (Mean \pm SD)	54,39 \pm 14,84	114,33 \pm 14,36
Voxels (Mean \pm SD)	488,44 \pm 274,87	702,66 \pm 272,30
FA (Mean \pm SD)	0,37 \pm 0,04	0,41 \pm 0,03
ADC (Mean \pm SD)	0,87 \pm 0,14	0,91 \pm 0,18

Trong 27 BN AD, chiều dài và số lượng sợi của gói thể chai cao hơn so với lõi thể chai. Các chỉ số Voxels, FA và ADC của gói thể chai cao hơn so với lõi thể chai.

3.2.3. Đặc điểm số lượng sợi, chiều dài sợi, voxel, FA và ADC của bó thể chai khi so sánh theo giới

	P _{nam-nữ}
Số sợi Gói thể chai	0,15
Voxel Gói thể chai	0,11
FA Gói thể chai	0,42
ADC Gói thể chai	0,44
Chiều dài Gói thể chai	0,66
Số sợi Lõi thể chai	0,74
Voxel Lõi thể chai	0,71
FA Lõi thể chai	0,96
ADC Lõi thể chai	0,68
Chiều dài Lõi thể chai	0,33

Không có sự khác biệt về các chỉ số: số lượng sợi, chiều dài sợi, voxel, FA, ADC của gói thể chai và lõi thể chai giữa nhóm bệnh nhân AD nam và nữ.

IV. BÀN LUẬN

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, bước đầu tiến hành thu thập dữ liệu được từ 27 BN Alzheimer có độ tuổi trung bình là $68,11 \pm 7,89$, cao nhất là 84 tuổi, thấp nhất là 56 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 11/16, tuổi trung bình: Nam $66,45 \pm 7,69$, Nữ $69,25 \pm 8,06$, sự khác biệt giữa hai giới về độ tuổi ($p=0.37$). Các nghiên cứu trước đây cho thấy: AD điển hình (typical AD) - khởi phát AD đặc trưng là ở người lớn tuổi [8]. AD xuất hiện trước 60 tuổi là không hay gặp. Tỷ lệ phát sinh (incidence) và tỷ lệ lưu hành (prevalence) AD tăng theo cấp số nhân theo tuổi, về cơ bản tỷ lệ lưu hành tăng gấp đôi cứ sau 5 năm ở người trên 65 tuổi. Ngoài ra, còn 1 nhóm nhỏ các BN AD khởi phát sớm (Early-onset AD) với đặc điểm: các triệu chứng khởi phát trước 65 tuổi là không phổ biến; những BN như vậy thường đi khám do lo ngại về hiệu quả công việc. Nhiều BN trong số này không có yếu tố liên quan gia đình rõ ràng và được coi là tản phát (sporadic). Một số biểu hiện mang tính chất theo chuỗi gia đình, nhưng thường là các thành viên trong gia đình bị ảnh hưởng ở độ tuổi già hơn khi bắt đầu có triệu chứng. Những BN AD khởi phát sớm thường có các triệu chứng không điển hình, chẳng hạn như thay đổi ngôn ngữ, thị giác hoặc tâm trạng-hành vi (mood-behavioral) hơn là mất trí nhớ. Trong khi đó đối với Các dạng AD di truyền (inherited forms of AD) hoặc AD liên quan đến hội chứng Down, tuổi khởi phát thường sớm hơn: 46 tuổi [9] hoặc sớm hơn từ 10 đến 20 năm so với dân số chung mắc AD [10]. Độ tuổi BN AD trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các khảo sát trước đây ở Việt Nam về dịch tễ học Alzheimer.

Thể chai (Corpus callosum) là một bó sợi thần kinh dày, rộng nằm bên dưới vỏ bán cầu

đại não. Thể chai chỉ được tìm thấy trong các loài động vật có vú có nhau thai [11]. Thể chai kéo dài bắt ngang qua rãnh dọc, kết nối bán cầu đại não trái và phải, cho phép hai bán cầu kết nối với nhau. Thể chai gồm một số bó thần kinh tách biệt, được phân loại thành các khu của thể chai thì có chức năng kết nối những phần khác nhau của các bán cầu. Thể chai đóng vai trò quan trọng trong việc kết nối các trung khu của hai bán cầu não, trong các bệnh lý gây thoái hóa sợi trục tế bào thần kinh gây ảnh hưởng đến bó thể chai, kèm theo rối loạn chức năng liên quan [12]. Trong 27 BN AD, chiều dài và số lượng sợi của gó thể chai cao hơn so với lõi thể chai, các chỉ số Voxels, FA và ADC của gó thể chai cao hơn so với lõi thể chai. Theo các công bố trước đây của Lee và cộng sự. giả thuyết rằng cả quá trình thoái hóa và mạch máu não trong AD đều ảnh hưởng cộng thêm đến callosum phía trước (gó), trong khi tác động chính của quá trình thoái hóa chất trắng về cơ bản là nổi bật ở callosum phía sau (lõi). Những kết quả này cũng tương thích với kết quả của Kavcic et al. Người ta đã đề xuất rằng tính dễ bị tổn thương có chọn lọc của chất trắng não sau giúp phân biệt BN AD với những người khỏe mạnh, trong khi tính toàn vẹn của chất trắng trước và giữa có thể liên quan đến sự suy giảm nhận thức ở cả đối tượng khỏe mạnh và AD, được cho là do tác động mạch máu bổ sung. Trong một phân tích tổng hợp của Sexton và cộng sự từ 41 nghiên cứu trên tổng số 617 BN AD và 915 người khỏe mạnh, đã chỉ ra những thay đổi về FA và MD là đặc trưng cho cả gó và lõi thể chai của BN AD, với những thay đổi trong lõi thể chai là hơn so với gó thể chai ở tất cả các nhóm nghiên cứu. Những phát hiện này ủng hộ lý thuyết cho rằng tính toàn vẹn của lõi thể chai bị suy

giảm có liên quan chặt chẽ với những thay đổi thoái hóa thứ cấp của các sợi trục, tương ứng với mô hình thoái hóa Wallerian [13, 14].

Tuy nhiên, có nhiều điểm mâu thuẫn giữa các nghiên cứu đã công bố; một loạt các nghiên cứu DTI về gó thể chai báo cáo những thay đổi FA/ MD ở những BN có AD đã được xác định bệnh. Trong một nghiên cứu công bố năm 2007, Zang và cộng sự đã chỉ ra: chỉ số FA giảm đáng kể ở lõi thể chai ở BN AD, nhưng không thấy bất thường như vậy ở BN suy giảm nhận thức nhẹ (MCI) [6]. Theo Chen và cộng sự (2009): cả nhóm BN suy giảm nhận thức nhẹ thể mất trí nhớ (aMCI) và AD khởi phát sớm (early AD) đều cho thấy tăng MF ở gó thể chai, đặc biệt ở AD khởi phát sớm có biểu hiện giảm FA và chất trắng thùy trán 2 bên. Những biến đổi này có thể là do thoái hóa của hệ dẫn truyền Cholinergic bên (lateral cholinergic projections) hoặc biến đổi sớm của bó dọc trên (superior longitudinal fasciculus) ở BN AD khởi phát sớm [15]. Một đánh giá hệ thống (systemic review) của tác giả Talwar (2021) tổng hợp từ 46 bài đăng từ hệ thống medline/ Pubmed, trong đó có 23 nghiên cứu về BN Alzheimer, 15 nghiên cứu về BN suy giảm nhận thức nhẹ (MCI) (trong đó có 9 nghiên cứu về MCI tiến triển thành AD) và 8 nghiên cứu về các BN thể hỗn hợp (mixed phenotype). Kết quả cho thấy những biến đổi dạng teo nhỏ trên DTI quan sát thấy ở thể chai ở cả nhóm BN AD và MCI [16], trong đó, các thay đổi lớn quan sát được ở nhóm bệnh nhân MCI, ghi nhận giảm FA ở vòm não (fornix) và UF (uncinate fasciculus), bó kết nối thùy trán và thùy thái dương trước, bó trán-thái dương và tăng MD ở gó và lõi thể chai, UF và PHC có giảm FA có ý nghĩa ở vành tia sau (posterior corona radiata)[17]; Ở

BN AD: tăng MD ở hồi hải mã (hippocampus: HIP) là chỉ điểm nhạy hơn với sự giảm thể tích hồi hải mã trong đánh giá suy giảm chức năng nhớ từ (verbal memory) và trí nhớ hành động (memory performance) [18], giảm FA ở tay sau bao trong bên trái, vành tia trước bên trái, đồi thị bên trái, và nhân xám bên trái cùng với vành tia trái trên (left superior corona radiata) và thùy thái dương trước (inferior temporal gyrus) [19]. Do đó, việc đánh giá những thay đổi trong đặc điểm sợi của thể chai có thể hữu ích trong việc phân biệt BN AD với BN khỏe mạnh. Một giả thiết khác có thể được đưa ra rằng FA giảm và MD tăng cao ở gó và lõi của thể chai có thể tạo thành các dấu hiệu theo dõi AD hữu ích [20]. Không có sự khác biệt về các chỉ số: số lượng sợi, chiều dài sợi, voxel, FA, ADC của gó thể chai và lõi thể chai giữa nhóm BN AD nam và nữ.

Do vậy cần có thêm các nghiên cứu trên cỡ mẫu BN AD nhiều hơn, trên các bó chất trắng khác của não bộ, kết hợp đối chiếu với lâm sàng và so sánh với nhóm chứng tương đồng về nhân trắc, để có thể đưa ra các kết luận chắc chắn hơn.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu bước đầu về đặc điểm thể chai ở bệnh nhân Alzheimer bằng DTI cho thấy có thể dựng, thu thập dữ liệu và cho kết quả khá tương đồng với các nghiên cứu đã công bố trên thế giới: số lượng sợi, chiều dài, voxel, FA, ADC bó thể chai, các chỉ số này không có khác biệt giữa bệnh nhân nam và nữ. Hứa hẹn mở ra phương pháp nghiên cứu các đường dẫn truyền giữa các trung khu của não bộ ở bệnh nhân AD và giúp đánh giá mối tương quan với triệu chứng bệnh Alzheimer và với nhóm người khỏe mạnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ballard, C., et al.**, Alzheimer's disease. *Lancet*, 2011. **377**(9770): p. 1019-31.
2. **Basser, P.J., J. Mattiello, and D. LeBihan**, Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B*, 1994. **103**(3): p. 247-54.
3. **Basser, P.J., J. Mattiello, and D. LeBihan**, MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*, 1994. **66**(1): p. 259-67.
4. **Kiuchi, K., et al.**, Abnormalities of the uncinate fasciculus and posterior cingulate fasciculus in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: a diffusion tensor tractography study. *Brain Res*, 2009. **1287**: p. 184-91.
5. **Naggara, O., et al.**, Diffusion tensor imaging in early Alzheimer's disease. *Psychiatry Res*, 2006. **146**(3): p. 243-9.
6. **Zhang, Y., et al.**, Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology*, 2007. **68**(1): p. 13-9.
7. **Mori, S. and P.C. van Zijl**, Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed*, 2002. **15**(7-8): p. 468-80.
8. **Braak, H. and E. Braak**, Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*, 1997. **18**(4): p. 351-7.
9. **Ryman, D.C., et al.**, Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2014. **83**(3): p. 253-60.
10. **Schupf, N., et al.**, Earlier onset of Alzheimer's disease in men with Down syndrome. *Neurology*, 1998. **50**(4): p. 991-5.
11. **Velut, S., C. Destrieux, and M. Kakou**, [Morphologic anatomy of the corpus callosum]. *Neurochirurgie*, 1998. **44**(1 Suppl): p. 17-30.
12. **Luders, E., P.M. Thompson, and A.W. Toga**, The development of the corpus callosum in the healthy human brain. *J Neurosci*, 2010. **30**(33): p. 10985-90.
13. **Sexton, C.E., et al.**, A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2011. **32**(12): p. 2322.e5-18.
14. **Zhang, Y., et al.**, White matter damage in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease measured by diffusion MRI. *Brain*, 2009. **132**(Pt 9): p. 2579-92.
15. **Chen, T.F., et al.**, Executive dysfunction and periventricular diffusion tensor changes in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, 2009. **30**(11): p. 3826-36.
16. **Talwar, P., et al.**, Systematic Review of Different Neuroimaging Correlates in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Clin Neuroradiol*, 2021. **31**(4): p. 953-967.
17. **Yu, J., C.L.M. Lam, and T.M.C. Lee**, White matter microstructural abnormalities in amnesic mild cognitive impairment: A meta-analysis of whole-brain and ROI-based studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017. **83**: p. 405-416.
18. **Clerx, L., et al.**, New MRI markers for Alzheimer's disease: a meta-analysis of diffusion tensor imaging and a comparison with medial temporal lobe measurements. *J Alzheimers Dis*, 2012. **29**(2): p. 405-29.
19. **Li, J., et al.**, A meta-analysis of voxel-based morphometry studies of white matter volume alterations in Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012. **36**(2): p. 757-63.
20. **Lee, D.Y., et al.**, Vascular and degenerative processes differentially affect regional interhemispheric connections in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer disease. *Stroke*, 2010. **41**(8): p. 1791-7.