

- current stimulation in patients with chronic disorders of consciousness: A marker of covert cognition?[J]. Clin Neurophysiol, 2016, 127(3):1845—1854.
- [48] Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, et al. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation[J]. Front Hum Neurosci, 2015, (9):303.
- [49] Maeda F, Kleiner-Fisman G, Pascual-Leone A. Motor facilitation while observing hand actions: specificity of the effect and role of observer's orientation[J]. J Neurophysiol, 2002, 87(3):1329—1335.
- [50] Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. Clin Neurophysiol, 2014, 125(11):2150—2206.
- [51] Teng S, Guo Z, Peng H, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left DLPFC for major depression: Session-dependent efficacy: A meta-analysis[J]. Eur Psychiatry, 2017, (41):75—84.
- [52] Manganotti P, Formaggio E, Storti SF, et al. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on brain excitability in severely brain-injured patients in minimally conscious or vegetative state[J]. Brain Stimul, 2013, 6(6):913—921.
- [53] Xia X, Liu Y, Bai Y, et al. Long-lasting repetitive transcranial magnetic stimulation modulates electroencephalography oscillation in patients with disorders of consciousness[J]. Neuroreport, 2017, 28(15):1022—1029.
- [54] Bai Y, Xia X, Kang J, et al. Evaluating the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on disorders of consciousness by using TMS- EEG[J]. Front Neurosci, 2016, (10):473.
- [55] Wade D. Back to the bedside? Making clinical decisions in patients with prolonged unconsciousness[J]. J Med Ethics, 2017, 43(7):457—458.

·综述·

认知干预对轻度认知障碍及痴呆患者海马磁共振成像影响的研究进展

徐 静¹ 徐亚林^{1,2,3}

认知属于大脑皮质的高级活动范畴,包括感知、识别、记忆、概念形成、思维、推理及表象过程,实际上认知是人脑为解决问题而摄取、存储、重整和处理信息的基本功能,当这些基本功能因大脑及中枢神经系统障碍出现异常,则称之为认知障碍。其表现形式分为执行功能障碍、记忆障碍、计算障碍、学习障碍、注意障碍、视空间关系障碍、语言障碍、单侧空间忽略、失用症等。同时其可分为基于大脑病变的神经认知障碍和非神经认知障碍。严格意义上说,神经认知障碍并不是一种疾病,而是一种包含了各种形式、各种程度、各种病因、各个阶段的认知障碍症状谱群,其临床期按照症状的轻重可分为轻度(神经)认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)阶段和痴呆(dementia)阶段。无论是何种类型的MCI或痴呆,早期发现、尽早干预改善认知和定义认知训练(cognitive training, CT)恢复的机制对于提高神经认知障碍患者的生存质量至关重要。海马(hippocampus)是神经科学中研究最密切的大脑结构之一,是学习和记忆获取的最重要的网络之一,在情景记忆、自传记忆、学习、想象力、处理空间信息(空间认知)、感知的过程中扮演重要角色^[1-3],在认知障碍发

生中海马的损伤也已被证实^[4], Nagata^[5]还发现海马萎缩和执行功能障碍之间存在显著关联。而对于神经认知功能障碍患者,尽管存在许多方法学上的差异,但整体研究结果表明,CT可改善认知功能,已被证明有利于认知障碍患者的康复^[6-7]。近十几年来,大量文献证明训练可通过增加海马体新的神经元的发生来介导认知功能的提高^[8-9]。海马在AD进展期间(即包含MCI阶段)显示出结构、神经化学,分子和细胞的改变,支持其作为内侧颞叶内神经塑型重塑枢纽的作用,为治疗干预提供了令人信服的基质^[10]。

神经影像学是认知干预效应信息的重要来源,因为神经影像学可以确定认知和神经水平的干预机制^[11]。该技术已成功应用于评估认知干预对脑损伤患者的影响^[12],此外,一旦患者在不太敏感的标准化神经心理测试中的表现显示出基于认知的干预措施后几乎没有变化,神经影像学数据对于监测细微变化在此时就显得更有价值,生理标记可能是比行为表现更敏感的大脑可塑性指标^[13]。因此磁共振成像可能有助于阐明认知恢复的中心机制,更好地了解这些机制可以帮助我们量身定制认知干预措施并提高康复疗效,同时监测

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.09.027

1 暨南大学第一附属医院康复科,广州市,510000; 2 江门市第二人民医院; 3 通讯作者

作者简介:徐静,女,硕士研究生; 收稿日期:2018-04-10

认知障碍患者的治疗进展。

对认知障碍患者早期进行干预,可以阻止或延缓病情进展,通过头颅MRI了解海马的影像学改变对早期认知训练效果评估的帮助在逐渐为人们所了解,国内外很多学者对其进行了大量研究。

1 海马结构磁共振研究

海马结构包括海马(Ammon角,海马本身)和齿状回(DG)两部分,二者呈互相较锁的U字形板层结构,海马是位于杏仁复合体后,侧脑室下角底内侧壁中的弓状皮质结构,可分为CA1-4(CA是cornu ammonis的缩写)4个区域。有研究认为情景记忆损害是AD患者、MCI患者认知功能障碍的标志^[14],常被作为AD患者的诊断依据^[15]。内侧颞叶(MTL),包括海马及其周围的皮质,被认为在情景记忆的过程中扮演重要角色^[16]。因而在大多数研究中,海马体的体积下降已被作为皮质下缺血性血管病(SIVD)、AD或健忘型轻度认知障碍(amnesicMCI, aMCI)患者的诊断标志,认知障碍的严重程度与海马结构萎缩相关^[17-18]。

1.1 认知干预对海马结构的影响

由于在痴呆进展中的重要作用,海马体积成为很多研究的焦点。2012年,Loevden等^[19]对老年人进行了为期4个月每4天进行1次的认知训练干预,包括认知要求较高的模拟空间导航任务,研究结果显示持续的认知训练干预有助于保护海马体积和完整性,防止年龄相关性下降。Emma等^[20]发现对存在认知能力下降的老年患者进行了2个月每周训练2次的计算机辅助认知训练后,海马体积的增加程度会与较高的认知储备(cognitive reserve, CR)指数,神经心理功能,以及更轻度水平的抑郁相关,而较严重的抑郁症状与右侧海马变化较少有关,较高的职业成就评分与左侧海马体积增加有关。Fotuhi对127例平均年龄为70岁的MCI患者进行为期12周每周120min的个性化认知功能训练,结果显示至少84%的患者经过训练后在认知测试表现中有显著的能力提高,并随机选取了17例患者接受头颅MRI的扫描,结果显示有9例的海马体积较前增大了至少1%,其中1例患者增大了8.9%,另外有3例患者海马体积不变,余下的5例患者显示海马萎缩^[27]。主观认知障碍(subjective memory impairment, SMI)是指个体有认知障碍主诉,但不存在认知障碍或病理方面的客观证据,近年来成为阿尔茨海默病(AD)研究领域关注的热点问题,不仅是因为其症状本身较为常见,而且研究人员发现SMI的患者相比无SMI患AD的概率更大,极有可能是AD及MCI的更早阶段^[21],因而Engvig^[22]对19例SMI患者进行为期2个月每周90min的情景记忆训练,并将42例匹配的健康志愿者随机分配到一组进行相同训练的组或无训练对照组。认知干预后,发现健康训练组的海马体积显著增

加,而SMI组则没有。尽管如此,患者组左侧海马体积变化的差异与训练后的言语回忆改善有关。Kéri S^[23]通过2个月每天30min辅助技术的平台游戏训练,发现与健康人训练后海马体积增加相比,AD和aMCI患者显示出尾状核的体积增加。Yang^[24]对MCI患者进行12周每周60min的认知干预后,发现患者海马体积的变化没有差异,而背侧前扣带回皮质(DACC)在训练后呈现体积增加的趋势。Daria和 Consortium^[25-26]也发现认知训练不会导致海马体积的变化。上述研究报道显示,认知干预对认知障碍患者海马结构的影响仍然存在争议,一些人认为认知训练干预有助于防止海马体积的萎缩甚至增加海马的体积,另一部分人认为认知干预影响的是尾状核、背侧前扣带回皮质等区域的体积而与海马无明显相关性。形成其原因可能有:许多研究都证明了正常衰老也会导致海马的萎缩^[28],而MCI及AD阶段存在海马萎缩加快^[29]。所以认知训练的干预结果可表现为海马体积的增大,或者海马体积没有变化,两种结果都可提示CT延缓了海马体积的萎缩。另一方面,分割过程中的系统误差可能会影响海马体积测量,这包括对MR成像参数的依赖^[30],还有右/左视觉感知偏差^[31]。Maltbie等^[32]报道,如果图像以镜像方式呈现,则海马不对称的体积几乎是倒置的,这种不对称偏倚的起源被认为是基于视觉感知的偏侧性。值得注意的是,即使是使用完全自动化方法,避免了评估者产生的偏倚也并不一定能抵抗不对称偏倚,在基于FreeSurfer的全自动海马的分割中,右侧体积不对称偏差大于左侧。这可能是由于使用不对称图谱,因为使用对称图谱的全自动分割应该没有不对称偏差^[33]。Csernansky^[34]等使用半自动程序来测量海马体积并得出结论认为,用户交互(即放置地标和手动调整表面模板以优化海马分割)是造成不对称偏差的原因。

1.2 海马结构可预测认知干预效果

除了认知训练对海马体积变化有影响,Franzmeier^[36]发现干预前海马体积的大小对aMCI患者认知干预的结局会产生影响,可作为干预结果的预测因子。海马体积越大的患者从认知干预获益的可能性越高。Engvig等^[35]还发现训练前海马亚区体积与SMI患者中的记忆训练效益相关,他们对19例SMI患者(平均年龄=60.9岁)进行了为期8周每周60min的旨在提高语言记忆力的训练,并使用自动化程序分别计算7个海马子区域的自动化容量,结果显示,在训练前海马体积较大的患者,言语记忆改善更明显,且记忆力改善和左侧CA2/3和CA4/DG的训练前体积之间有特定相关性。

至于海马体积与训练效益相关这一点,可通过CR机制理论来解释,CR理论认为,大脑结构和/或信息处理效率的个体差异对脑病理或年龄相关变化提供差异性保护^[37],即成人大脑为了应对脑病理最大限度地减少症状的能力。在病理性衰老过程中,认知储备增强了补偿性脑网络的募集,特

别是额区、海马和中央前回^[38]。

目前的证据证明,在虚拟环境中空间导航能力训练及计算机辅助系统下个性化认知训练更有助于防止海马体积的萎缩甚至增加海马的体积,相比之下,发病前认知储备、语言记忆能力、职业成就较高及抑郁程度较低者,其干预后海马体积改变较为明显,而干预前海马体积越大者,从认知干预获益的可能性越高,但目前尚未发现认知干预效果及海马体积变化与患者年龄、性别、APOE 基因等具有显著相关性。

2 海马功能磁共振研究

功能性磁共振(Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)任务态 fMRI 是指在扫描过程中被试者配合完成一定任务,刺激局部脑组织血氧水平依赖(BOLD)信号发生变化,并通过比较执行和未执行任务时被试者的图像,计算出执行任务时的激活脑区。它反映任务状态下神经元活动引起的脑功能皮质区激活情况,并对其进行定位和研究,以此来发现功能区域的漂移、代偿及修复。

Belleville^[39]发现情节记忆训练可使 MCI 患者大脑网络发生显著变化,其中包括涉及记忆的区域(海马)以及与习得的助记策略相关的新的替代脑网络——即在训练之前的记忆任务期间未招募的区域(例如,用于编码的右顶叶皮质和上颞区)。Hampstead^[40]发现在助记策略训练之前,相对于健康老年对照,MCI 患者在编码和检索期间表现出海马活性降低。训练后,MCI 组在编码和检索期间表现出增加的活性。MCI 组中训练者与未训练者在检索期间存在显著差异,尤其是在右侧海马内。Stringer^[41]还对助记策略训练前后的 MCI 患者分别进行面孔-姓名配对任务态 fMRI,结果显示训练前枕叶皮质和梭形回、左侧海马、海马旁回激活增加;与未受过训练的刺激相比,训练后内侧额叶(前极回,前扣带回前区(ACC)),内侧顶叶(扣带回后部和楔前叶(PCu))以及内侧枕叶皮质(舌回(LG)),左侧额颞侧(FO, Broca 区附近),左颞顶交界处(角回,后颞上沟后)和左侧颞侧皮质发现激活增加,认知干预后激活区域大于治疗前激活区域。Kirchhoff^[42]用语义编码策略训练对 14 例老年患者进行认知干预,发现训练相关的记忆力变化与检索期间海马活动变化呈正相关。Allyson^[43]对 MCI 患者进行为期 2 个月每周 5 次每次 100min 的基于计算机的认知训练计划,训练前后进行听觉-口头任务态 fMRI,与对照组相比,训练组语言记忆能力(RBANS 记忆力得分)明显改善,海马激活显著增加,且两者呈正相关。Kim^[44]使用独立成分分析(ICA)来研究联想记忆任务期间 fMRI 活动的模式,得出临床痴呆评级量表(CDR)得分较低的 MCI 受试者与正常人组对比在双侧海马中表现出信号增加,而 CDR 分值较高的 MCI 组与正常人组对比显示活化显著降低,因此他们得出 MCI 发展过程中 MTL 活化

非线性轨迹的假设,他们还发现海马内激活程度与构成默认网络的顶叶区域内失活程度之间的具有相关性。Petrella^[45]发现与 MCI 受试者的延迟回忆表现(加利福尼亚口头学习测验 II 中的延迟回忆得分)呈正相关的最大活化的脑区域是海马群集。Dickerson^[46]发现与对照组相比,MCI 患者执行识别记忆任务时,存在显著的海马活化,而 AD 患者表现出海马和内嗅活化减弱和萎缩。综上所述,在认知训练干预(主要为记忆训练)之后,尽管采用的是各种不同的刺激任务,fMRI 上都显示出海马区域的激活,但是上述研究均没有将这种激活状态定位在海马的某些特定区域。目前来看,对于海马激活的解释为功能补偿机制,神经细胞轻度受损时,尚可通过其他细胞功能的激活进行补偿。

静息 fMRI(resting fMRI)是指受试者闭眼、放松、静止不动,并避免任何有结构的思维活动的状态,这可排除任务因素的影响,简化 fMRI 检测步骤。静息状态下神经元活动在 BOLD-fMRI 表现为低频振荡,在脑功能网络内的不同脑区之间呈高度的同步性,可被相应的任务程序激活或抑制,即静息状态下两个或多个时域相关的脑区间具有一定的功能连接(functional connectivities, FC)。Suo 等^[47]通过计算机化认知训练(computerized cognitive training, CCT)对 100 例 MCI 患者进行 26 周的训练,发现 CCT 后海马和左上额叶皮质之间的 FC 增加与记忆力的改善有关,他们表示认知训练明确加强了海马功能网络。林志成等^[49]在脑卒中患者中进行了 10 周的 CCT,他们发现额叶(右下,右中,左中,左下和左上额叶回)和左顶叶与海马区的 FC 增加了,且与改善的神经心理学评分(Wechsler 记忆量表和 Trail Making Test 的执行功能)存在显著相关性。Shanli Yang 等人通过对脑卒中患者进行综合认知疗法,结果显示增加的海马功能连接性 FC 主要位于前额回和默认模式网络(DMN),且改变的海马 FC 与认知改善有关^[66]。Consortium^[50]对 113 例 65—89 岁 MCI 受试者进行了多领域认知训练和体育锻炼相结合 7 个月后,他发现训练后增加了海马和海马旁区的脑血流量(CBF),认知任务引发氧合水平依赖性(BOLD)活性增加。对于 Consortium 的研究,许多证据已经证实 β 淀粉样蛋白在 AD 发病机制中的关键作用^[53],而 CBF 降低可能直接导致脑 β -淀粉样变性^[54],因而认知训练可通过增加海马的 CBF 以此来改变这种导致认知障碍的病理性特征。Barban 等^[48]通过对 26 例 aMCI 患者进行 CCT 后得出丘脑与左右半球的海马体之间、丘脑与苍白球之间、小脑与楔叶之间的 FC 较前降低,同时得出此次试验中认知功能和神经影像学测量之间缺乏显著相关性。上述研究大部分认为随着认知能力训练的进行,海马与额叶、顶叶等区域的 FC 增加,且与认知水平的改善相关,他们认为静息态海马功能连接模式的转变可能是认知功能恢复的机制之一,以前未显示活性的大脑区域可以显示提高的

活性,这代表治疗方案是有效的,功能性神经影像或许可以通过显示脑活性改变为评价认知干预治疗提供重要信息。

对于不同的研究结果可能存在几种解释,包括所用任务类型的变化,干预方法的不同,患者与对照组之间难度水平的差异^[51],统计分析选择的差异以及患者组中严重程度差异,同时,若初步研究中的样本很小,也会增加受异常值影响的可能性,同时也降低了检测真实效应的统计功效。例如 Celone^[52]发现较少受损的 MCI 受试者表现出大于正常的活化幅度,而较多受损的 MCI 受试者表现出与对照相比较小的信号变化。一些研究已经报道,大脑激活与 MCI 严重程度存在函数相关,在 MCI 早期患者中发现的脑激活比在疾病的晚期阶段更大。目前普遍认为,在前驱阿尔茨海默病早期存在一个增加的内侧颞叶激活阶段,随着疾病进展随后减少。

磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是唯一可在活体进行脑白质结构成像的磁共振成像技术,其衍生指数如平均扩散率(mean diffusivity, MD)和部分各向异性(FA)被广泛用于量化水分子的随机弥散运动,组织微观结构和纤维组织完整性^[55]。Daria 等^[25]发现认知训练不会导致海马体积变化,而作为海马主要传出途径的穹窿 FA 变化与训练疗效显著相关。他们认为这一观察可能表明海马途径的重要作用,而不是海马本身在老年人中学习可塑性的作用,即老年人海马通路可塑性的大小可能对学习和记忆形成具有决定性作用。Nyberg^[56]观察到卒中患者 FA 与基线认知功能之间的显著相关性,然而却没有证据显示与 CCT 相关的白质微结构改变。Ray^[57]通过两种不同类型的视频游戏分别对患者进行认知训练,DTI 结果显示,右侧穹窿/终纹的白质 FA 与动作游戏学习相关,而左侧扣带回/海马中的白质 FA 与策略游戏学习相关。Lövdén 等^[19]经过 4 个月的空间导航训练发现老年人的海马 MD 显著高于年轻成年人,右侧海马则随着时间的推移出现与训练相关的二次变化(出现减少的趋势,并在训练结束后四个月回到基线),但左侧海马则无此变化。由此可得认知训练干预后,海马 FA 的增加、MD 的减少与训练疗效相关,且有研究发现,海马 MD 值的效应值(effect size)比海马体积高^[63],海马微观结构改变可能是行为干预成功的敏感指标,且 FA、MD 可各自作为独立预测因子。

磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)MRS 是一种无创的研究组织代谢物和功能的方法,目前以 1H-MRS 最为常用,生物标志物可以提供关于干预增强认知机制的宝贵信息,通过揭示认知和神经代偿机制,或通过指示变化的模式,用于量化认知和神经可塑性。

目前已有研究显示用 1H-MRS 测量的胆碱水平在衰老老人和 AD 患者大脑中是增加的^[58]。Yang 等^[24]用 1H-MRS 对进行了 12 周的记忆增强训练(MET)的 11 例 MCI 老年人进行分析,他分析了谷氨酸-谷氨酰胺(Glx),含胆碱化合物(Cho,

包括甘油磷酸胆碱和磷酸胆碱), γ -氨基丁酸(GABA)和 N-乙酰天冬氨酸和 N-乙酰天冬氨酸谷氨酸(NAA-NAAG),发现认知干预后,认知干预组患者双侧海马体胆碱减少。因此他们认为结果可能表明像 MET 这样的行为干预可以减少海马中与年龄有关的胆碱增加。Valenzuela 等^[59]使用局部质子磁共振波谱法测量 5 周记忆训练后患者的右侧海马,中线顶枕区和左侧额叶的生物化学变化,他们观察到改善的表现——海马中肌酸和磷酸肌氨酸信号的增加。这项研究表明,集中记忆训练可以引起海马体内可测量的和持久的生物化学变化,并且记忆训练可能导致在记忆处理中起关键作用的区域中静息氧化磷酸化的增加。Lövdén 等^[64]发现进行 4 个月每隔一天的空间导航训练后,患者右侧海马的 NAA 较前增加,NAA 的增加可能反映了神经元细胞密度的增加,新陈代谢的改变,胶质的形成,或细胞、轴突和树突的生长,以回应训练引起的海马空间处理需求的增加^[65]。

3 小结

认知训练作为痴呆与 MCI 的非药物、成本效益高的干预措施,是近年来开始受到越来越多关注的一种方法^[60]。在痴呆早期阶段,与训练相关的认知功能改善的行为证据显得尤为重要。我们回顾了调查认知训练干预对认知障碍患者的海马结构和功能影响的磁共振成像变化研究,目前的数据表明,认知训练可用于恢复与 AD 有关的神经认知下降,海马结构和功能具有可塑性,认知训练干预有助于防止海马体积的萎缩甚至增加海马的体积,在训练前海马体积较大的患者干预效果更好。我们可通过比较认知干预前后海马活性及功能连接的变化来判断训练的效果。同时,认知干预通过修复海马区域神经元,从而引起海马体内可测量的和持久的生物化学变化,比如胆碱的减少、静息氧化磷酸化以及 NAA 的增加等。因此,通过 MRI 对海马区域结构及功能变化的检测将是评估认知训练效果并监测认知障碍患者的治疗进展的关键。目前,一种新的发展趋势是: MRI 可能向多技术联合的方向发展。已知有关于 PET 和 EEG 研究证实了认知障碍患者训练后大脑增加的代谢活性和功能可塑性^[61-62]。MRI、fMRI、MRS、PET、EEG 等检查手段可做到信息互补,如果将这些不同的成像方法整合起来,必将提高评估的准确性。多模式神经影像学研究可以进一步更深刻理解认知训练背后的神经解剖学和功能机制,必将为认知干预提供重要帮助。

参考文献

- [1] Zeidman P, Maguire EA. Anterior hippocampus: the anatomy of perception, imagination and episodic memory[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2016, 17(3):173—182.
- [2] Sheldon S, Levine B. The role of the hippocampus in memory and mental construction[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2016, 1369(1):76—92.

- [3] Maguire EA, Intraub H, Mullally SL. Scenes, Spaces, and Memory Traces[J]. *Neuroscientist*, 2016, 22(5):432—439.
- [4] Arushanyan EB, Beier EV. The hippocampus and cognitive impairments[J]. *Neuroscience & Behavioral Physiology*, 2008, 38(8):751—758.
- [5] Nagata T, Shinagawa S, Ochiai Y, et al. Association between executive dysfunction and hippocampal volume in Alzheimer's disease[J]. *International Psychogeriatrics*, 2011, 23(5):764—771.
- [6] Gates NJ, Sachdev P. Is cognitive training an effective treatment for preclinical and early Alzheimer's disease?[J]. *Journal of Alzheimers Disease* Jad, 2014, 42(Suppl 4):S551—S559.
- [7] Lampit A, Hallock H, Valenzuela M. Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: a systematic review and meta-analysis of effect modifiers[J]. *Plos Medicine*, 2014, 11(11):e1001756.
- [8] Curlik DM, Shors TJ. Training your brain: Do mental and physical (MAP) training enhance cognition through the process of neurogenesis in the hippocampus?[J]. *Neuropharmacology*, 2013, 64(1):506.
- [9] Spanswick SC, Lehmann H, Sutherland RJ. Does the regeneration of hippocampal neurons offer hope for the treatment of cognitive deficits?[J]. *Regenerative Medicine*, 2011, 6(1):1.
- [10] Mufson EJ, Mahady L, Waters D, et al. Hippocampal Plasticity During the Progression of Alzheimer's disease[J]. *Neuroscience*, 2015, 309:51.
- [11] Lustig C, Shah P, Seidler R, et al. Aging, training, and the brain: a review and future directions[J]. *Neuropsychology Review*, 2009, 19(4):504—522.
- [12] Laatsch LK, Thulborn KR, Krisky CM, et al. Investigating the neurobiological basis of cognitive rehabilitation therapy with fMRI[J]. *Brain Inj*, 2004, 18(10):957—974.
- [13] Baltes PB, Sowarka D, Kliegl R. Cognitive training research on fluid intelligence in old age: what can older adults achieve by themselves?[J]. *Psychology & Aging*, 1989, 4(2):217.
- [14] Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers & Dementia*, 2011, 7(3):270—279.
- [15] Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment[J]. *Lancet*, 2006, 367(9518):1262—1270.
- [16] Milner B, Squire LR, Kandel ER. Cognitive neuroscience and the study of memory[J]. *Neuron*, 1998, 20(3):445.
- [17] Hanseuw BJ, Van LK, Kavec M, et al. Mild cognitive impairment: differential atrophy in the hippocampal subfields[J]. *Ajnr American Journal of Neuroradiology*, 2011, 32(9):1658—1661.
- [18] Peng GP, Feng Z, He FP, et al. Correlation of hippocampal volume and cognitive performances in patients with either mild cognitive impairment or Alzheimer's disease[J]. *Cns Neuroscience & Therapeutics*, 2015, 21(1):15.
- [19] Lövdén M, Schaefer S, Noack H, et al. Spatial navigation training protects the hippocampus against age-related changes during early and late adulthood[J]. *Neurobiology of Aging*, 2012, 33(3):620.e9—620.e22.
- [20] Elcombe EL, Lagopoulos J, Mowszowski L, et al. Clinical and Cognitive Correlates of Structural Hippocampal Change in "At-Risk" Older Adults[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2014, 27(2):67—76.
- [21] Jessen F, Wiese B, Bachmann C, et al. Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment[J]. *Archives of General Psychiatry*, 2010, 67(4):414.
- [22] Engvig A, Fjell AM, Westlye LT, et al. Effects of Cognitive Training on Gray Matter Volumes in Memory Clinic Patients with Subjective Memory Impairment[J]. *Journal of Alzheimers Disease*, 2014, 41(3):779—791.
- [23] Kéri S. How assistive technology changes the brain: the critical role of hippocampal-striatal interactions during cognitive training[J]. *Studies in Health Technology & Informatics*, 2015, 217:601.
- [24] Yang H, Leaver AM, Siddarth P, et al. Neurochemical and Neuroanatomical Plasticity Following Memory Training and Yoga Interventions in Older Adults with Mild Cognitive Impairment[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2016, 8:277.
- [25] Daria A, Nadine K, Cesarz ME, et al. Hippocampal Pathway Plasticity Is Associated with the Ability to Form Novel Memories in Older Adults[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2016, 8:61.
- [26] Consortium TB. Randomized trial on the effects of a combined physical/cognitive training in aged MCI subjects: the Train the Brain study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:39471.
- [27] Fotuhi M, Lubinski B, Trullinger M, et al. A Personalized 12-week "Brain Fitness Program" for Improving Cognitive Function and Increasing the Volume of Hippocampus in Elderly with Mild Cognitive Impairment[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2016, 3(3):133.
- [28] Rajah MN, Kromas M, Han JE, et al. Group differences in anterior hippocampal volume and in the retrieval of spatial and temporal context memory in healthy young versus older adults[J]. *Neuropsychologia*, 2010, 48(14):4020—4030.
- [29] Jack CR, Petersen RC, Xu Y, et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD[J]. *Neurology*, 2000, 55(4):484—489.
- [30] Pedraza O, Bowers D, Gilmore R. Asymmetry of the hippocampus and amygdala in MRI volumetric measurements of normal adults[J]. *Journal of the International Neuropsychological Society* Jins, 2004, 10(5):664—678.
- [31] Guo K, Meints K, Hall C, et al. Left gaze bias in humans, rhesus monkeys and domestic dogs[J]. *Animal Cognition*, 2009, 12(3):409—418.
- [32] Maltbie E, Bhatt K, Paniagua B, et al. Asymmetric Bias in User Guided Segmentations of Brain Structures[J]. *Neuroimage*, 2012, 59(2):1315.
- [33] Fennema-Notestine C, Gamst AC, Quinn BT, et al. Feasibility of Multi-site Clinical Structural Neuroimaging Studies of Aging Using Legacy Data[J]. *Neuroinformatics*, 2007, 5(4):235—245.
- [34] Csernansky JG, Joshi S, Wang L, et al. Hippocampal morphometry in schizophrenia by high dimensional brain mapping[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1998, 95(19):11406.
- [35] Engvig A, Fjell AM, Westlye LT, et al. Hippocampal subfield volumes correlate with memory training benefit in subjective memory impairment[J]. *Neuroimage*, 2012, 61(1):188—194.
- [36] Franzmeier N, Unterauer E, Ewers M, et al. Effects of age, APOE ε4, cognitive reserve and hippocampal volume on

- cognitive intervention outcome in amnesic mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*, 2016, 6, doi: 10.4172/2161-0460.1000246
- [37] Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2006, 20(3 Suppl 2):S69.
- [38] Bartrés-Faz D, Arenaza-Urquijo EM. Structural and Functional Imaging Correlates of Cognitive and Brain Reserve Hypotheses in Healthy and Pathological Aging[J]. *Brain Topography*, 2011, 24(3—4):340—357.
- [39] Belleville S, Clément F, Mellah S, et al. Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease[J]. *Brain A Journal of Neurology*, 2011, 134(Pt 6): 1623—1634.
- [40] Hampstead BM, Stringer AY, Stilla RF, et al. Mnemonic strategy training partially restores hippocampal activity in patients with mild cognitive impairment[J]. *Hippocampus*, 2012, 22(8):1652.
- [41] Hampstead BM, Stringer AY, Stilla RF, et al. Activation and effective connectivity changes following explicit memory training for face-name pairs in patients with mild cognitive impairment: a pilot study[J]. *Neurorehabilitation & Neural Repair*, 2011, 25(3): 210—222.
- [42] Kirchoff BA, Anderson BA, Smith SE, et al. Cognitive training-related changes in hippocampal activity associated with recollection in older adults[J]. *Neuroimage*, 2012, 62(3):1956.
- [43] Rosen AC, Sugiura L, Kramer JH, et al. Cognitive training changes hippocampal function in mild cognitive impairment: a pilot study[J]. *Journal of Alzheimers Disease*, 2011, 26(Suppl 3):349.
- [44] Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, et al. Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis[J]. *Society for Neuroscience*, 2006, 26(40):10222—10231.
- [45] Petrella JR, Krishnan S, Slavin MJ, et al. Mild cognitive impairment: evaluation with 4-T functional MR imaging[J]. *Radiology*, 2006, 240(1):177—186.
- [46] Dickerson BC, Salat DH, Greve DN, et al. Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD[J]. *Neurology*, 2005, 65(3):404—411.
- [47] Suo C, Singh MF, Gates N, et al. Therapeutically relevant structural and functional mechanisms triggered by physical and cognitive exercise[J]. *Molecular Psychiatry*, 2016, 21(11):1633—1642.
- [48] Barban F, Mancini M, Cercignani M, et al. A pilot study on brain plasticity of functional connectivity modulated by cognitive training in mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Brain Sciences*, 2017, 7(5):50.
- [49] Lin ZC, Tao J, Gao YL, et al. Analysis of central mechanism of cognitive training on cognitive impairment after stroke: Resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. *Journal of International Medical Research*, 2014, 42(3):659.
- [50] Consortium TB. Randomized trial on the effects of a combined physical/cognitive training in aged MCI subjects: the Train the Brain study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:39471.
- [51] Erickson KI, Colcombe SJ, Wadhwa R, et al. Training-induced plasticity in older adults: effects of training on hemispheric asymmetry[J]. *Neurobiology of Aging*, 2007, 28(2): 272.
- [52] Clement F, Belleville S. Effect of disease severity on neural compensation of item and associative recognition in mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 29(1): 109—123.
- [53] Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years[J]. *Embo Molecular Medicine*, 2016, 8(6):595—608.
- [54] Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2011, 12(12):723—738.
- [55] Soares JM, Paulo M, Victor A, et al. A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging[J]. *Front Neurosci*, 2013, 7(7): 31.
- [56] Nyberg CK, Nordvik JE, Becker F, et al. A longitudinal study of computerized cognitive training in stroke patients - effects on cognitive function and white matter[J]. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 2018:1.
- [57] Ray NR, O'Connell MA, Nashiro K, et al. Evaluating the relationship between white matter integrity, cognition, and varieties of video game learning[J]. *Restorative Neurology & Neuroscience*, 2017, 35(5):437.
- [58] Haga KK, Khor YP, Farrall A, et al. A systematic review of brain metabolite changes, measured with ¹H magnetic resonance spectroscopy, in healthy aging[J]. *Neurobiology of Aging*, 2009, 30(3):353—363.
- [59] Valenzuela MJ, Jones M, Wen W, et al. Memory training alters hippocampal neurochemistry in healthy elderly[J]. *Neuroreport*, 2003, 14(10):1333.
- [60] Gates NJ, Sachdev P. Is cognitive training an effective treatment for preclinical and early Alzheimer's disease?[J]. *Journal of Alzheimers Disease* Jad, 2014, 42(Suppl 4): S551—S559.
- [61] Förster S, Buschert VC, Buchholz HG, et al. Effects of a 6-month cognitive intervention program on brain metabolism in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimers Disease* Jad, 2010, 25(4):695—706.
- [62] Spironelli C, Bergamaschi S, Mondini S, et al. Functional plasticity in Alzheimer's disease: effect of cognitive training on language-related ERP components[J]. *Neuropsychologia*, 2013, 51(8):1638—1648.
- [63] Clerx L, Visser PJ, Verhey F, 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 & Dementia*, 2011, 7(4):405—429.
- [64] Lövdén M, Schaefer S, Noack H, et al. Performance-related increases in hippocampal N-acetylaspartate (NAA) induced by spatial navigation training are restricted to BDNF val homozygotes[J]. *Cerebral Cortex*, 2011, 21(6):1435—1442.
- [65] Moffett JR, Ross B, Arun P, et al. N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology[J]. *Progress in Neurobiology*, 2007, 81(2):89—131.
- [66] Yang S, Jiang C, Ye H, et al. Effect of integrated cognitive therapy on hippocampal functional connectivity patterns in stroke patients with cognitive dysfunction: a resting-state fMRI study[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014(2014):962304.