

• 中枢神经与头颈部影像学 •

Alzheimer 病认知功能损害与海马区 MRI 影像表现的关系

江魁明, 郭建雄

【摘要】 目的: 评价 MRI 对阿尔茨海默病(AD)的诊断价值, 探讨海马区 MRI 表现及其与认知功能损害的相关性。方法: 临床诊断 AD 患者 30 例, 并随机选取 30 例同年龄段健康志愿者作为对照组, 均行 MR 检查, 采用线性和体积测量法对海马高度、颞角宽度、海马和杏仁核体积定量评估, 测量海马 T₂ 值, 用临床量表进行认知功能检查, 并做相关性分析。结果: AD 组颞角宽度、海马高度、海马体积、杏仁核体积与对照组之间差异均有极显著性意义 ($P < 0.01$), 并与简易智能状态量表(MMSE)、韦氏记忆量表(WMS)评分有显著相关性; 线性与体积测量对海马、颞角量化, 在 AD 诊断中差异不存在显著性意义 ($P > 0.05$); 海马 T₂ 值与正常对照组差异也无显著性意义 ($P > 0.05$)。结论: 海马、颞角线性测量法是诊断 AD 一种有用的方法; 海马、杏仁核萎缩、颞角增宽是诊断 AD 敏感指标, AD 患者海马 T₂ 值无明显变化。

【关键词】 阿尔茨海默病; 海马; 杏仁核; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.2; R742 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2004)04-0270-04

A correlative analysis of mental harm and MRI features of hippocampal region in Alzheimer's disease JIANG Ku+ ming, GUO Jian-xiong. Department of Radiology, the Affiliated No. 2 Municipal People's Hospital, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510150, P. R. China

【Abstract】 Objective: To assess diagnostic value of MRI and discuss the correlation of mental harm and MRI features of hippocampal region in Alzheimer disease (AD). **Methods:** 30 cases with AD and 30 age/sex matched healthy volunteers as the control group (CG) were examined on the same Philips Gyroscan Intera 1.0 unit. Hippocampal height, width of the temporal horn and volume of the hippocampus and amygdala were quantitated by linear and/ or volume measurement, hippocampal T₂ relaxation time was also measured, and all of them were clinically examined in mentality. The correlation of mental harm and MRI features of hippocampal region were analyzed. **Results:** The width of the temporal horn, the hippocampal height, and the volumes of the hippocampus and amygdala showed significant differences between AD and CG ($P < 0.01$), they had obvious correlation with MMSE and WMS ($P < 0.01$); there was no significant difference between the linear measurement and the volume measurement to quantitate the hippocampus and the temporal horn in diagnosing AD ($P > 0.05$), and hippocampal T₂ relaxation time did not show significant difference between AD and CG ($P > 0.05$). **Conclusion:** Linear measurements of the hippocampus and temporal horn are useful method and atrophy of the hippocampus and amygdala and widening of the temporal horn are sensitive parameters to diagnose AD. Hippocampal T₂ relaxation time doesn't show significant difference between AD and CG.

【Key words】 Alzheimer's disease; Hippocampus; Amygdala; Magnetic resonance imaging

近年来, 利用 MRI 诊断阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 已见于较多文献报道, 目前比较一致的结论: 海马萎缩是一个敏感性、特异性很强的 AD 诊断指标, 而杏仁核萎缩、侧脑室颞角增宽、海马 T₂ 值延长等在 AD 诊断中的意义仍有争议^[1]。由于临床诊断的 AD 通常均未经病理证实, 其实际病理符合率为 74% ~ 86%^[2]; 又鉴于学者们研究方法的差异, 迄今建立在 AD 临床诊断阶段的海马区 MRI 表现的一些研究结果“可重复性”较差。本文试图通过多因素相关分析以降低 AD 目前存在的临床错诊率 20% ~ 30% 对样本的影响, 探讨临床 AD 脑功能检测指标损害程度与海马区多结构 MRI 表现的关系。

材料与方法

1. 研究对象

AD 组: 共 30 例, 男 17 例, 女 13 例, 年龄 50~90 岁, 平均 75 岁, 病程 5~45 个月, 平均 28 个月; 文化程度: 中学与中学以上 24 例, 小学 4 例, 文盲 2 例。

对照组: 共 30 例, 男 17 例, 女 13 例, 年龄 53~88 岁, 平均 76 岁。其简易智能状态量表 (mini-mental state examination, MMSE) 测量均 > 26 分, 记忆与智商检测正常, 无其它器质性脑病的志愿者。

AD 组与对照组文化、性别、年龄差异度: 经 χ^2 检验差异无显著性意义。

2. 研究方法

作者单位: 510150 广州. 广州医学院附属市第二人民医院放射科; 510370 广州市脑科医院内科 (郭建雄)

作者简介: 江魁明 (1964-), 男, 湖南人, 副主任医师, 硕士, 主要从事神经系统和产科疾病的 MRI 和 CT 研究。

认知功能检测: 两组均采用 MMSE、成人韦氏智力量表(WAIS)、韦氏记忆量表(WMS)。

海马、颞角线性测量: 在 MRI 诊断台上进行两点间线性测量, 精度 0.5mm。在斜冠状位上测定海马最高径、颞角最宽径(图 1、2)。

海马、杏仁核体积与颞角宽度测量及标准化^[3,4]: 在斜冠状面上用鼠标画出海马、杏仁核轮廓图(图 3)。

每层体积= 每层面积×层厚

各层体积相加即得出总体积, 左右分别记录。为消除头颅大小对研究对象的影响, 所有体积、宽度均进行标准化处理, 即:

$$\text{标准化体积} = \frac{\text{总体积}}{\text{颅腔体积}} \times 1000$$

海马、颞角标准化线性测量值 = $\frac{\text{大脑最宽径}}{\text{颅腔最宽径}} \times \text{海马高度或颞角宽度}$

斜冠状位两回波图像上测定海马结构 T₂ 值^[5]。

$$T_2 = \frac{TE_2 - TE_1}{\ln(S_1/S_2)}$$

TE₁、TE₂ 为 2 个回波的回波时间, S₁、S₂ 分别为其对应的所选 3 个兴趣区平均信号值。

3. MRI 设备与检查技术

使用 Philips 公司 Gyroscan Intera 1.0T MR 扫描机, 矩阵 256×512, 层厚 5 mm, 无间距; 行轴位、矢状位、冠状位 SE T₁WI(TR 450 ms, TE 15 ms), 轴位、冠状位 T₂W/FLAIR(TR 5000 ms, TE 150 ms, TI 1900 ms, 信号采集次数 2), 轴位、矢状位 TSE T₂WI(TR 3500 ms, TE 120 ms, TSE 20, 信号采集次数 3); 冠状位 SE2 回波序列(TR 2500 ms, TE 30 ms、100 ms, 信号采集次数 1); 轴位扫描平行听眦线, 矢状位扫描平行大脑镰, 在矢状位选定显示海马长轴最佳层面, 冠状位(即斜冠状位)垂直该层面海马长轴。

由两位神经专科主治医师采用双盲法临床诊断, 所有患者均符合美国精神病协会精神障碍及统计工作手册(第 4 版)和美国神经病、语言功能障碍和卒中研究所关于 AD 的诊断标准。海马区结构测量由两位高年资 MRI 室主治医师双盲法进行, 取其均值。

统计分析采用 SPSS 统计软件, 性别、文化程度等比较使用 χ^2 检验, 均数资料 *t* 检验, 关联分析使用直线相关分析法。

结果

AD 组与对照组 MMSE、语言智商(verbal intelligence quotient, VIQ)、操作智商(performance intelligence quotient, PIQ)、总智商(full-scale intelligence quotient, FIQ)、记忆商数(memory quotient, MQ) 评分结果见表 1。AD 组与对照组海马高度、体积、杏仁核体积、颞角宽度 MRI 测量结果见表 2。AD 组海马高度、海马体

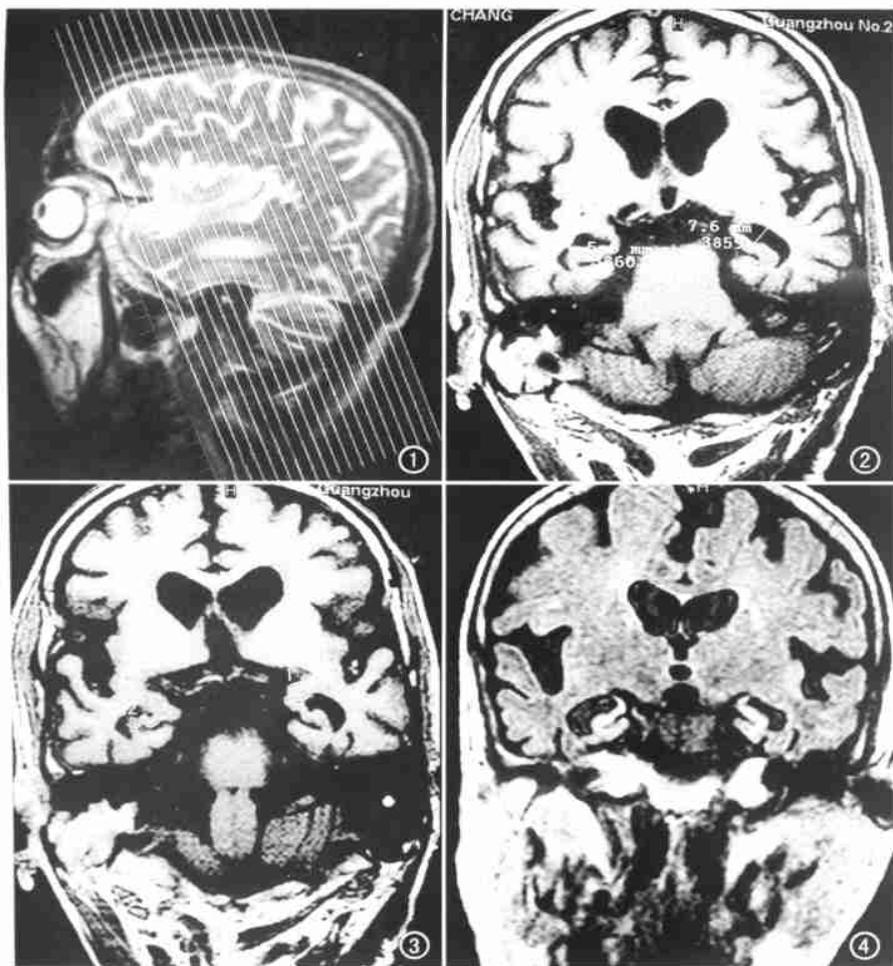


图 1 斜冠状位定位图, 垂直海马长轴。图 2 海马高度、颞角宽径测量示意图: SE T₁WI 斜冠状位, 取每层垂直于海马两侧缘最高径(见右标线)及颞角两侧缘最宽径(见左标线)。图 3 海马、杏仁核体积测量示意图。T₁WI 斜冠状位, 在工作站上逐层测量海马和杏仁核体积, 各层累积相加, “1”杏仁核标线, “2”海马标线。

图 4 AD 患者, T₂ FLAIR 斜冠状位, 两侧海马显著萎缩呈“飘带状”, 两侧杏仁核萎缩, 颞角增宽, 伴脑萎缩。

表 1 AD 组与对照组五种评分的比较($\bar{x} \pm s$)

评分方法	AD 组	对照组	P 值
MMSE	16.14±5.12	30.08±3.15	< 0.01
VIQ	30.97±8.23	50.01±10.91	< 0.01
PIQ	29.80±9.54	50.56±11.21	< 0.01
FIQ	69.23±14.20	95.35±16.45	< 0.01
MQ	50.12±12.24	104.45±17.64	< 0.01

表 2 AD 组与对照组海马高度、体积、T₂ 值、杏仁核体积、颞角宽度比较($\bar{x} \pm s$)

测量指标	AD 组	对照组	P 值
海马高度			
左	9.40±3.50	12.20±3.00	< 0.01
右	9.40±3.60	12.30±3.30	< 0.01
海马体积			
左	2.23±0.05	3.05±0.04	< 0.01
右	2.31±0.07	3.06±0.04	< 0.01
海马 T ₂ 值			
左	102.35±10.55	101.85±11.20	> 0.05
右	104.50±11.02	100.60±12.10	> 0.05
杏仁核体积			
左	1.54±0.06	1.88±0.04	< 0.01
右	1.50±0.06	1.80±0.05	< 0.01
颞角宽度			
左	5.60±2.40	3.00±2.10	< 0.01
右	5.20±2.20	2.80±1.80	< 0.01

表 3 AD 组海马高度、海马体积、杏仁核体积、颞角宽度与脑功能评定指标的相关性

相关对象	r 值	P 值
海马高度与 MMSE	0.678	< 0.01
海马高度与 MQ	0.543	< 0.05
海马高度与 VIQ	0.304	> 0.05
海马高度与 PIQ	0.154	> 0.05
海马高度与 FIQ	-0.032	> 0.05
海马体积与 MMSE	0.723	< 0.01
海马体积与 MQ	0.598	< 0.05
海马体积与 VIQ	-0.112	> 0.05
海马体积与 PIQ	0.053	> 0.05
海马体积与 FIQ	-0.230	> 0.05
杏仁核体积与 MMSE	0.705	< 0.05
杏仁核体积与 MQ	0.614	< 0.05
杏仁核体积与 VIQ	0.076	> 0.05
杏仁核体积与 PIQ	-0.365	> 0.05
杏仁核体积与 FIQ	-0.158	> 0.05
颞角宽度与 MMSE	-0.894	< 0.01
颞角宽度与 MQ	-0.622	< 0.05
颞角宽度与 VIQ	0.204	> 0.05
颞角宽度与 PIQ	-0.113	> 0.05
颞角宽度与 FIQ	0.214	> 0.05

表 4 AD 海马高度、颞角宽度线性测量与海马、杏仁核体积测量的相关性

相关对象	r 值	P 值
海马高度与体积	0.86	< 0.01
海马高度与杏仁核体积	0.84	< 0.01
颞角宽度与海马体积	-0.90	< 0.01
颞角宽度与杏仁核体积	-0.83	< 0.01

积、杏仁核体积、颞角宽度与脑功能评定指标的相关性见表 3。AD 组海马高度、颞角宽度线性测量与海马、杏仁核体积测量相关性见表 4。

AD 组 24 例两侧海马萎缩呈扁平状, 6 例萎缩呈薄带状, 全组 30 例均伴有不同程度脑萎缩(图 4); 对照组 5 例两侧海马轻度萎缩, 呈盘状, 伴严重脑萎缩, 25 例两侧海马未见特殊, 其中 16 例伴不同程度脑萎缩。

表 1 显示, AD 组与对照组 MMSE、VIQ、PIQ、FIQ、MQ 差异均有显著性意义($P < 0.01$); 表 2 显示 AD 组海马高度、颞角宽度、海马与杏仁核体积与对照组差异有显著性意义($P < 0.01$), 而海马 T₂ 值差异无显著性意义($P > 0.05$); 表 3 显示, 利用直线相关分析, 海马高度、体积及颞角宽度与 MMSE、MQ 评分具有明显相关性($P < 0.01$), 其中颞角宽度与 MMSE 相关性最强, 但与 VIQ、PIQ、FIQ 评分未显示出明显相关性($P > 0.05$); 表 4 显示 AD 组海马高度、颞角宽度线性测量与海马、杏仁核体积测量呈显著相关性($P < 0.01$)。

讨论

以往病理研究认为 AD 患者出现临床症状前, 已存在内嗅皮层、海马等结构的神经病理损害^[6-10]; 有人通过尸检回顾性研究, 发现 AD 患者出现症状到明确诊断需 32~57 个月^[6]。尽管目前仍未有逆转 AD 痴呆的治疗方案, 但早期治疗能延缓 AD 临床进展已获公认。目前 AD 临床的早期诊断仍十分困难, 因此利用无创伤、高分辨力、可任意方位成像的 MRI 影像技术量化海马区结构, 评价与 AD 的相关性正日益受到重视。

AD 早期多以记忆损害为主诉, 而海马主司记忆。国内外学者结合 MRI 海马区影像学表现对 AD 进行神经心理学检测, 结果显示 MRI 对 AD 早期诊断有重要价值: 海马萎缩是诊断 AD 敏感性指标。De Toledo Morrell 等^[9]对 23 例海马萎缩的非痴呆患者进行随访观察, 结果 12 例最终转变为 AD。Jack 等^[11]采用神经心理学评定与 MRI 对 AD 中颞叶(主要结构为海马)体积检测的研究指出, 中颞叶体积随疾病的严重程度增加而减小, 海马结构萎缩程度与疾病严重程度有较好的相关性, 可作为诊断 AD 的一个客观指标, 我们的研究支持该观点。AD 组海马高度、体积、颞角宽度不单与对照组差异有显著性意义, 而且海马高度、海马和杏仁核体积与 MMSE、MQ 呈显著负相关, 颞角的宽度、体积与 MMSE、MQ 呈正相关, 而与 VIQ、PIQ、FIQ 无相关性, 说明海马、杏仁核主司记忆的生物学行

为及其 AD 记忆功能的定向损害。

杏仁核、侧脑室颞角改变与 AD 关系至今仍具争议, Killiany 等^[12]测得 AD 组杏仁核体积与对照组差异显著性意义, Squire 等^[13]认为杏仁核主司情感, 不隶属内颞叶结构, 其改变与 AD 应无关联。我们的资料及国内较多文献的报道显示 AD 组与对照组杏仁核体积的显著差异客观存在, 是否提示对杏仁核功能产生了新的认识还有待研究。海马、杏仁核毗邻侧脑室颞角, 其萎缩牵扯颞角扩大, 生理性脑萎缩、老年脑均能致颞角扩大, 应用标准化处理, 则能剔除这些因素对颞角扩大的影响。侧脑室颞角扩大不是 AD 直接结果, 却间接表达海马、杏仁核萎缩程度, 而颞角的影像辨认、境界的确定精确于海马、杏仁核。

本文对海马高度、颞角宽度、海马体积、杏仁核体积 4 项指标与脑功能评定指标行相关强弱的分析, 以探讨线性测量与体积测量对表达 AD 的可信度, 结果发现海马体积、杏仁核体积、海马高度、颞角宽度均与 AD 相关性强, 二者呈显著相关性, 故简单直接的海马高度、颞角宽度线性测量与复杂的海马、杏仁核体积测量具有近似一致的敏感性、特异性, 而线性测量简单易行, 尤适用于 AD 诊断的影像筛选。

本组资料未显示 AD 组海马 T₂ 值与对照组间存在差异, 与 Campeau 等^[14]结果一致, 而与母其文等^[15]结果相反。AD 患者海马萎缩方式异于其它痴呆。老年斑、神经纤维缠结、突触及神经元丢失是 AD 三大病理特征, 其神经元丢失主要系老年斑高浓度 β 淀粉样蛋白诱导的细胞凋亡^[16], 不同于缺血性神经元坏死常伴随显著胶质细胞增生的病理过程, 细胞凋亡过程不出现含水量增加, 故理论上 AD 海马缺乏 T₂ 值显著延长的病理基础。

AD 的影像诊断需与多发性脑梗死痴呆、Binswanger 脑病等鉴别。多发性脑梗死痴呆起病急, 临床常有明确的 TIA、卒中病史及局灶性脑神经损害体征, 而人格改变不明显, MR 常见新旧不一的广泛腔隙梗死灶和大小不一的软化灶, 海马、杏仁核、乳头体和丘脑多个腔隙灶是多发性脑梗死痴呆颇具特异性的 MR 征象, 脑萎缩严重, 但海马、杏仁核萎缩与脑皮质白质萎缩成比例, 而 AD 海马、杏仁核萎缩不成比例, 结合临床, 多发性脑梗死痴呆一般与 AD 鉴别不难。Binswanger 脑病系脑深部穿通动脉硬化闭塞引起小脑、脑干、大脑的多发微小梗死、弥漫性轴索髓鞘脱失及胶质细胞增生。脑室周围白质大片缺血性脱髓鞘改变及小脑、脑干、基底节和脑室周白质、皮质与白质交界处多发腔隙灶, 片状梗死灶是 Binswanger 病较典型的

MRI 表现, AD 则缺乏这种表现。

参考文献:

- [1] 沈天真, 陈星荣. 用前沿 MRI 技术研究 Alzheimer 病[J]. 中华放射学杂志, 1998, 32(12): 797-799.
- [2] Chui HC, Tiemey M, Zarow C, et al. Neuropathologic diagnosis of Alzheimer's diseases: interrater reliability in the assessment of senile plaques and neurofibrillary tangles[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 1993, 7(1): 48-54.
- [3] 董会卿, 顾振瀛, 李坤成. MRI 线性测量局部脑萎缩对早期阿尔茨海默病的诊断意义[J]. 中华神经科杂志, 1998, 31(2): 92-94.
- [4] Lehericy S, Baulac M, Chiras J, et al. Amygdala hippocampal MR volume measurements in the early stages of AD disease[J]. AJNR, 1994, 15(5): 929-937.
- [5] Kirsch SJ, Jacobs RW, Butcher LL, et al. Prolongation of magnetic resonance T₂ time in hippocampus of human patients marks the presence and severity of AD disease[J]. Neurosci Lett, 1992, 134(2): 187-190.
- [6] Jost BC, Crossberg GT. The natural history of Alzheimer's disease: brain bank study[J]. J Am Geriatr Soc, 1995, 43(11): 1248-1255.
- [7] Meguro K, LeMestric C, Landeau B, et al. Relations between hypometabolism in the posterior association neocortex and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease: a PET/MRI correlative study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 71(3): 315-321.
- [8] Wolf H, Grunwald M, Kruggel F, et al. Hippocampal volume discriminates between normal cognition; questionable and mild dementia in the elderly[J]. Neurobiol Aging, 2001, 22(2): 177-186.
- [9] De Toledo Morrell L, Goncharova I, Dickerson B, et al. From healthy aging to early Alzheimer's disease: in vivo detection of entorhinal cortex atrophy[J]. Ann N Y Acad Sci, 2000, 911(1): 240-253.
- [10] Laakso MP, Frisoni GB, Kononen M, et al. Hippocampus and entorhinal cortex in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a morphometric MRI study[J]. Biol Psychiatry, 2000, 47(12): 1056-1063.
- [11] Jack CR, Petersen RC, Xu YC. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment[J]. Neurology, 1999, 52(7): 1397-1403.
- [12] Killiany RJ, Moss MB, Albert MS, et al. Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease[J]. Arch Neurol, 1993, 50(9): 949-954.
- [13] Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system[J]. Science, 1991, 253(5026): 1380-1386.
- [14] Campeau NG, Petersen RC, Reimlee, et al. Hippocampal transverse relaxation times in patients with Alzheimer disease[J]. Radiology, 1997, 205(1): 197-201.
- [15] 母其文, 谢敬霞, 翁雅琴, 等. 早期阶段 Alzheimer 病内颞叶记忆系统多相关结构多变量的定量 MRI 研究[J]. 中华放射学杂志, 1998, 32(12): 807-811.
- [16] 王怀明, 郭洪志. 阿尔茨海默病: β 淀粉样蛋白及其毒性的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2000, 17(5): 317-318.

(收稿日期: 2003-09-15 修回日期: 2003-11-01)