

## Alzheimer 病和轻度认知障碍的扩散加权成像研究

钱丽霞, 祁吉, 尹建忠, 刘筠, 李鹏

**【摘要】** 目的: 研究 Alzheimer 病(AD)、轻度认知障碍(MCI)扩散加权成像的异常改变, 并与正常认知的老年志愿者(NC)进行比较。方法: 对 AD 组 13 例、MCI 组 20 例及 NC 组 18 例行扩散加权成像, 测定双侧海马、颞顶叶及扣带回前、后部的表现扩散系数(ADC)。结果: AD、MCI 及 NC 三组间海马的 ADC 差异有显著性意义( $P < 0.05$ ), AD-NC、AD-MCI 组间颞顶联合区的 ADC 差异有显著性意义( $P < 0.05$ ), 三组扣带回前部、后部的 ADC 差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。结论: 扩散加权成像能发现 AD、MCI 患者海马 ADC 的异常, 可用于反映 AD 的超微病理改变。

**【关键词】** 磁共振成像; 扩散; Alzheimer 病; 轻度认知障碍

**【中图分类号】** R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2005)07-0565-04

**Diffusion Weighted Imaging of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment** QIAN Li-xia, QI Ji, YIN Jian-zhong, et al. Department of Radiology, the First Central Hospital of Tianjin Medical University, Medical Imaging Institute of Tianjin, Tianjin 300192, P. R. China

**【Abstract】** **Objective:** To study the abnormal changes of the diffusion weighted imaging (DWI) of Alzheimer's disease (AD) patients and mild cognitive impairment (MCI) patients, and to compare with normal cognitive (NC) volunteers. **Methods:** DWI were obtained in 13 patients with AD, 20 patients with MCI, and 18 healthy volunteers. Regions of interest were drawn to compare the apparent diffusion coefficient (ADC) of hippocampus, temporoparietal region, anterior and posterior cingulate gyrus. **Results:** The ADC of hippocampus were different significantly among AD, MCI, and NC. The ADC of temporoparietal region were also different significantly between AD and NC, AD and MCI. The ADC of anterior and posterior cingulate gyrus were not different significantly among three groups. **Conclusion:** DWI can find the changes of ADC of hippocampus among three groups, it can be used to reflect micropathology of AD.

**【Key words】** Magnetic resonance imaging; Diffusion; Alzheimer disease; Mild cognitive impairment

Alzheimer 病(Alzheimer's disease, AD)是发生在老年期及老年前期的以进行性痴呆为主要特征的大脑退行性疾病, 只有在尚未出现神经元不可逆改变的轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)期及 AD 早期使用药物才有可能阻断或延缓 AD 病程的进展, 因此, 对 AD 的早期诊断有重要意义。磁共振扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)能够反映脑组织细胞内、外水分子扩散运动的变化, 本文对 AD、MCI 患者及正常老年人行 DWI 检查, 旨在探讨 DWI 在 AD 中的诊断价值。

### 材料与方 法

#### 1. 病例资料及诊断标准

2003 年 11 月~2004 年 5 月, 笔者对 13 例 AD 患者、20 例 MCI 患者及 18 例正常老年志愿者进行了扩散加权成像研究。

AD 组诊断标准: ①依据美国神经病、语言沟通和卒中研究所、老年性痴呆及相关疾病学会(NICNDS-ADRDA)制订的标准<sup>[1]</sup>确定有 AD; ②依据简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)判定痴呆程度 MMSE  $\leq 23$  分; ③依据 Hachinski 缺血指数表得分  $< 4$  分, 以除外血管性痴呆及混合性痴呆; ④无任何精神或神经病史; ⑤MRI 除了脑萎缩和深部白质少量 T<sub>2</sub>WI 高信号(最大直径  $< 2$ cm)外, 无其它异常改变。

依上述标准选择 AD 患者 13 例, 年龄 55~79 岁, 平均 69.6 岁, 其中男 5 例, 女 8 例, MMSE 评分 10~23 分, 平均 20.1 分。

轻度认知障碍(MCI)组诊断标准<sup>[2,3]</sup>: ①仅有记忆障碍; ②无认知功能障碍; ③日常行为活动正常; ④MMSE 评分 24~30 分; ⑤无任何精神或神经病史; ⑥MRI 除了脑萎缩和深部白质少量 T<sub>2</sub>WI 高信号(最大直径  $< 2$ cm)外, 无其它异常改变。

依此标准选择 MCI 患者 20 例, 年龄 56~76 岁, 平均 67.8 岁, 其中男 8 例, 女 12 例, MMSE 评分 25~

作者单位: 300192 天津, 天津医科大学附属第一中心医院放射科、天津市影像医学研究所(钱丽霞现在 030001 山西医科大学第一附属医院放射科)

作者简介: 钱丽霞(1971-), 女, 河南开封人, 博士研究生, 主要从事神经影像诊断及研究工作。

28, 平均 26.5。

正常老年认知(normal cognition, NC)组诊断标准:①有独立的行为能力且神经检查正常;②无任何精神或神经病史;③MRI除了脑萎缩和深部白质少量T<sub>2</sub>WI高信号(最大直径<2 cm)外,无其它异常改变;④MMSE评分≥28分。

依此标准选择18例健康的认知正常老年志愿者,年龄58~82岁,平均70.1岁,其中男7例,女11例,MMSE评分28~30分,平均29.6分。

## 2. MRI检查

所有受试者的扫描均在Marconi公司Eclipse型1.5 T超导磁共振扫描仪上进行,使用头部正交线圈,并用海绵垫固定受试者的头部。

扫描方法:所有AD、MCI患者及NC者均行常规MRI及DWI检查。

常规MRI扫描:①矢状面T<sub>1</sub>WI, SE序列, TR 400 ms, TE 12 ms, 层厚 5.5 mm, 间隔 0.5 mm, 矩阵 256×256, 矢状面扫描主要是用于后续扫描的定位;②横断面T<sub>2</sub>WI, FSE序列, 对全脑进行扫描, TR 5759 ms, TE 90 ms, 层厚 5.0 mm, 无间隔, 矩阵 256×256, 此扫描主要用于除外多发性基底节区、丘脑或脑干腔隙性脑梗死患者, 或有脑积水、慢性硬膜外血肿以及颅内肿瘤等其它病变者;③垂直于海马的斜冠状面容积T<sub>1</sub>WI扫描, TR 35 ms, TE 5 ms, 层厚 3.0 mm, 无间隔, 矩阵 256×256, 扫描范围从胼胝体的膝部至压部, 此扫描主要用于观察海马结构的形态;④垂直于海马的斜冠状面扫描T<sub>2</sub>WI(图1), TR 5041 ms, TE 90 ms, 层厚 3.0 mm, 无间隔, 矩阵 256×384, 此扫描主要用于除外有海马信号改变者。

DWI扫描及ADC值的测定:DWI-EPI序列横断面扫描时,与横断面T<sub>2</sub>WI的位置、扫描野(field of view, FOV)相一致, TR 6597 ms, TE 113.2 ms, 层厚 5.0 mm, 间隔 0.5 mm, 矩阵 128×128, b值 1000 s/mm<sup>2</sup>。而垂直于海马的斜冠状面扫描时,与斜冠状面的T<sub>2</sub>WI扫描的位置、FOV及层厚相一致,余参数同前。

在X轴、Y轴、Z轴三个方向平均后形成的横断面ADC图上测定双侧颞顶联合区、双侧扣带回前部及扣带回后部的

ADC值;在形成的斜冠状面ADC图上测定双侧海马结构的ADC值。所有兴趣区均放置于被测区域的中央,大小为(35~45) mm<sup>2</sup>, 双侧大小一致。

统计学方法:用SPSS 10.0软件包对所测定的数据进行分析。首先对三组的性别与年龄进行比较,确定三组间年龄、性别无显著性差异后,再用方差分析对AD组、MCI及NC组的双侧海马、双侧颞顶联合区及双侧扣带回的ADC值进行比较;用 $q$ 检验对三组的ADC值进行两两比较;用 $t$ 检验对同一部位左、右两侧的ADC值进行比较分析, $P<0.05$ 。

## 结果

首先对AD、MCI及NC组三组间病例的年龄进行方差齐性检验及方差分析得知,三组间所选病例的年龄差别无统计学意义( $F$ 值 0.849, 各组两两比较 $P>0.05$ )。再对三组间病例的性别行 $\chi^2$ 检验,得出三组间的性别差异无显著性意义( $\chi^2=0.076, P>0.05$ )。

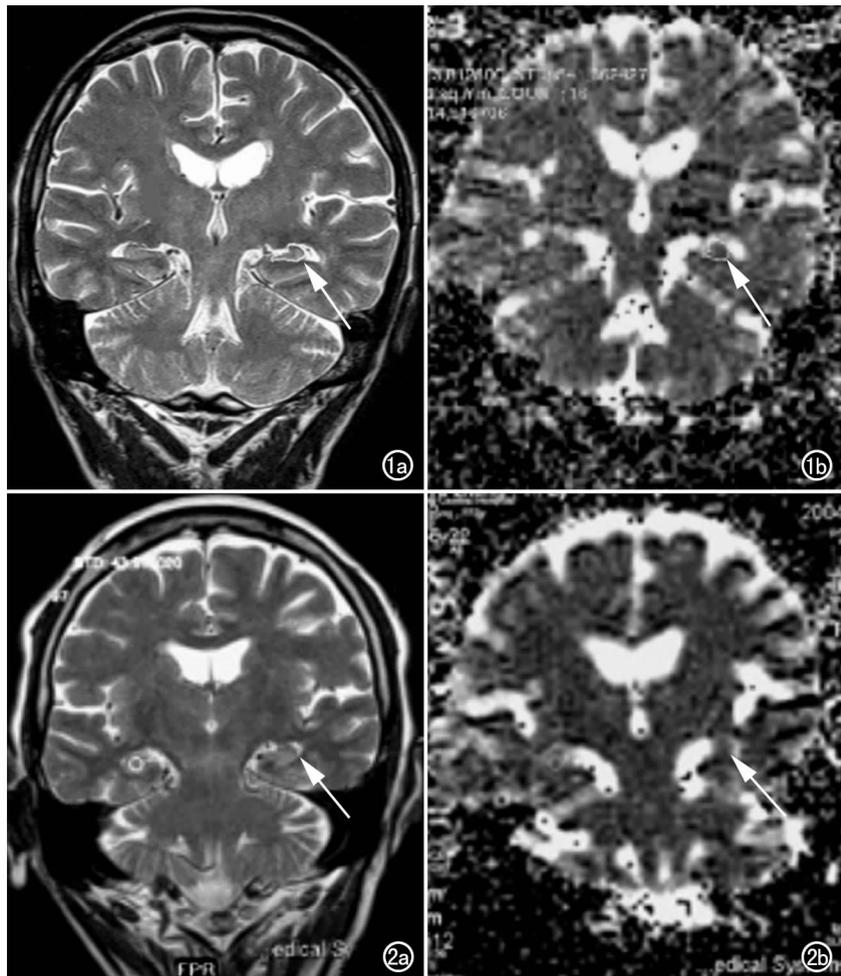


图1 MCI患者。a) 斜冠状面T<sub>2</sub>WI示海马萎缩较轻(箭); b) 同一层面ADC图,海马的ADC稍增高(箭)。图2 AD患者。a) 斜冠状面T<sub>2</sub>WI示海马萎缩较重(箭); b) 同一层面的ADC图,海马的ADC增高(箭)。

AD组、MCI组与NC组双侧海马、颞顶联合区及扣带回前、后部ADC值均数和标准差见表1,由表1中可见,三组的双侧海马以及双侧颞顶联合区的ADC值有顺次增高的趋势(图1、2),而双侧扣带回前、后部的ADC值则无此趋势。

表1 AD、MCI及NC组不同部位ADC值( $\bar{x}\pm s$ ) ( $\times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ )

部位	AD组	MCI组	NC组
左侧海马	1117.7 $\pm$ 49.3	953.6 $\pm$ 22.9	866.0 $\pm$ 22.9
右侧海马	938.9 $\pm$ 50.2	913.1 $\pm$ 22.7	852.3 $\pm$ 26.8
左侧颞顶区	987.0 $\pm$ 53.8	845.7 $\pm$ 27.3	736.2 $\pm$ 40.1
右侧颞顶区	994.5 $\pm$ 56.3	873.9 $\pm$ 28.0	799.2 $\pm$ 37.8
左侧扣带回前部	860.8 $\pm$ 40.7	820.6 $\pm$ 23.6	904.4 $\pm$ 45.7
右侧扣带回前部	880.2 $\pm$ 23.9	854.6 $\pm$ 24.3	916.9 $\pm$ 45.1
左侧扣带回后部	754.0 $\pm$ 60.4	716.9 $\pm$ 21.9	775.5 $\pm$ 34.5
右侧扣带回后部	827.2 $\pm$ 38.0	802.3 $\pm$ 26.6	812.2 $\pm$ 28.4

AD组、MCI组与NC组左侧、右侧海马、颞顶区、扣带回前部与扣带回后部的ADC值相比较差异无显著性意义( $t$ 检验,  $P>0.05$ )。

对AD组、MCI组与NC组双侧海马、颞顶联合区、扣带回前、后部的ADC值行方差齐性检验,结果证实各组所来自总体的方差相等( $P>0.05$ ),说明各组都来自同一个正态分布的总体;在此基础上再对这些结果进行方差分析,结果见表2,由表2可知,AD组-NC组、MCI组-NC组和AD组-MCI组间双侧海马的ADC值差异有显著性意义( $P<0.05$ );AD组-NC组、MCI组-NC组间双侧颞顶联合区的ADC值差异有显著性意义( $P<0.05$ ),而MCI组-NC组间双侧颞顶联合区的ADC值差异无显著性意义( $P>0.05$ );三组双侧扣带回前部ADC及双侧扣带回后部ADC值差异无显著性意义( $P>0.05$ )。

## 讨论

AD临床诊断缺乏特异性,因此有必要提供可能的神经影像学信息以对AD作出正确诊断。MCI是介于正常老年状态与AD的一个过渡阶段,MCI者是AD的高危人群,加强MCI群体的研究对AD的早期

诊断、早期干预有着重要的意义。

AD三大神经病理学特征是老年斑、神经纤维缠结及细胞丧失。其病理表现为受累区域脑结构的萎缩。最早受累及的部位是与短程记忆有关的海马结构,其次为与长程记忆、语言、思维相关的扣带回前部、皮层联合区(最早累及颞顶叶,然后是额叶),再次为大脑白质,而原始运动区、感觉区及视皮层至病变晚期才会受累。正因为AD病程发展的特点,笔者在研究中将兴趣区放置在与不同时期记忆、学习等相关的区域,即海马、颞顶联合区及扣带回前部与后部。以往对AD的研究多集中在对海马、脑灰质等体积的测定上<sup>[4-6]</sup>,但当出现明显的海马体积、脑灰质体积萎缩时,AD往往已并非早期;而且MRI体积测量时兴趣区测量的技术受主观因素的影响较大,重复性不佳,在一定程度上影响研究的精确度,单纯依靠海马或大脑灰质体积测量的结果存在着一定的偏差;另外,MRI体积测量扫描时间较长,不适用于那些不能配合的患者。因此,我们将DWI用于AD与MCI的研究中,旨在探讨DWI能否作为反映AD与MCI病程的客观指标。

DWI由于应用了EPI技术,扫描时间短,对运动伪影相对不敏感,是更适合于AD患者的扫描方法<sup>[7]</sup>。但由于我们对海马的ADC研究时采用的层面是垂直于海马长轴的斜冠状面薄层扫描,层厚仅有3mm的无间隔扫描,因而得出ADC图的信噪比较低,在ADC图上显示的海马并不十分清晰,较难准确地标记海马的范围。为此,我们在行海马斜冠状面的DWI扫描时采用了与T<sub>2</sub>WI扫描所选用的视野、扫描位置及层厚等相一致的参数,在斜冠位T<sub>2</sub>WI上标记出清晰显示的海马后,将兴趣区复制到ADC图上相对应层面上,就能较准确地快速地测定出海马的ADC值(图1、2)。

Helenius等<sup>[8]</sup>研究发现大脑ADC值并不随着年龄的增长有明显的改变,且在男、女间及在两侧大脑半球间ADC值也无明显差别。健康人脑的ADC值局限在一个较窄的范围内,超出此范围的ADC改变预

表2 AD、MCI及NC组两两组间ADC值比较

部位	F值	P值	AD组-MCI组		AD组-NC组		MCI组-NC组	
			q值	P值	q值	P值	q值	P值
左侧海马ADC	14.423	<0.05	5.590	<0.01	7.306	<0.01	2.926	<0.05
右侧海马ADC	22.310	<0.05	5.721	<0.01	9.399	<0.01	5.118	<0.01
左侧颞顶区ADC	10.496	<0.05	4.597	<0.01	6.296	<0.01	2.727	>0.05
右侧颞顶区ADC	7.570	<0.05	4.166	<0.01	5.242	<0.01	1.960	>0.05
左扣带回前部ADC	2.004	>0.05	1.674	>0.05	1.070	>0.05	2.717	>0.05
右扣带回前部ADC	1.029	>0.05	0.903	>0.05	1.076	>0.05	2.016	>0.05
左扣带回后部ADC	1.263	>0.05	2.004	>0.05	0.130	>0.05	1.640	>0.05
右扣带回后部ADC	0.478	>0.05	0.826	>0.05	0.067	>0.05	0.939	>0.05

示着病变的发生。

本研究发现,即使在 AD 前期(即 MCI 期),就已出现双侧海马的 ADC 增高,而双侧颞顶联合区的 ADC 增高是在 MCI 进一步发展成为 AD 后才出现,即 MCI 患者与 AD 患者存在着特定的 ADC 增高的部位。提示仅仅出现海马的 ADC 增高可作为诊断 MCI 较敏感的指标,而同时出现海马及颞顶联合区 ADC 的增高可作为诊断 AD 较为敏感的指标。本研究结果与已证实的 AD 病理改变进程相一致,即 AD 病程早期阶段(MCI 期)受累的部位是颞叶内侧(包括内嗅皮层、海马、海马旁回、杏仁核等),随着病程的进展,逐渐向顶叶、额叶、颞叶的新皮层发展,最终累及整个大脑皮层。因此,DWI 检测可以用来反映 AD 发展的病理进程。

本研究还发现,三组病例海马的 ADC 值差异有显著性意义。AD 组海马的 ADC 值最高,NC 组海马的 ADC 值最小,MCI 组海马的 ADC 值介于二者之间。可见,ADC 可用于反映 AD 病变发展的严重程度,即病情发展越重患者 ADC 值越高。

AD 患者与 MCI 患者出现特定区域 ADC 的增高可能与局部脑组织对水分子扩散能力的改变有关。AD 患者脑组织可能出现一些微观状况的改变<sup>[9-11]</sup>:①脑组织内的血管壁上沉积了不溶性的淀粉样  $\beta$ -蛋白纤维(老年斑)、并出现神经纤维缠结及神经变性;②细胞结构不稳定;③由于髓鞘脱失和轴突 Wallerian 变性引起了细胞膜的破坏;④因少突胶质细胞增生而造成细胞外间隙增大;⑤离子环境出现了变化;⑥继发于细胞结构与功能改变的血流阻滞及轴索流的下降。所有这些微观结构的改变均可以使得组织对水分子扩散的限制能力下降,即水分子的扩散力增高,从而出现病变区域脑组织的 ADC 增高。因此,ADC 能在一定程度上反映 AD 微观结构的病理改变,ADC 测量比体积测量能更早地用于 AD 诊断。

以往有 MRI 体积测量研究发现,AD 患者与 NC 者相比扣带回前部与后部可出现萎缩,而本研究中并未出现三组间扣带回前部与后部 ADC 的差异,可能与我们所选用的 AD 患者病情较轻,此时在扣带回前部与后部尚未出现明显的神经变性与缺失,从而并不出现 ADC 的改变。提示 DWI 检查(ADC 测量)比常规 MRI 体积测量能更早、更敏感地用于 AD 的诊断。

本研究还发现,AD 患者、MCI 患者和 NC 者左侧与右侧海马的 ADC 值差异均无显著性意义,而以往某些 MRI 体积测量研究发现 AD 患者左、右侧海马萎缩存在差异,这可能提示 ADC 测量比海马的 MRI 体积

测量对 AD 的诊断更敏感,能更早地反映 AD 病变的病理变化。

总之,扩散加权成像作为一种快速、简易的 MRI 影像技术,在 MCI 及 AD 诊断中有一定的价值,在 MCI 患者即可出现双侧海马的 ADC 增高;而 AD 患者除海马的 ADC 增高外,还可出现双侧颞顶联合区 ADC 明显增高。因此,ADC 增高不仅可以一定程度上反映 AD 的病理变化,而且可以反映其微观结构的变化,有助于对 AD 早期尤其是对 MCI 的诊断,通过有效的药物干预治疗,可防止病程进一步发展,对提高患者生活质量,减轻社会、家庭负担,有重要意义。

#### 参考文献:

- [1] Mckhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group Under the Auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease[J]. *Neurology*, 1984, 34(7):939-944.
- [2] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome[J]. *Arch Neurology*, 1999, 56(6):303-308.
- [3] Luis CA, Loewenstein DA, Acevedo A, et al. Mild Cognitive Impairment Directions for Future Research[J]. *Neurology*, 2003, 61(4):438-444.
- [4] Morys J, Bobek-Billewicz B, Dziwiatkowski J, et al. Changes in the Volume of Temporal Lobe Structures Related to Alzheimer's Type Dementia[J]. *Folia Neuropathol*, 2002, 40(2):47-56.
- [5] Xu YC, Jack CR, Brien PC, et al. Usefulness of MRI Measurs of Entorhinal Cortex Versus, Hippocampus in Alzheimer Disease [J]. *Neurology*, 2000, 54(9):1760-1766.
- [6] 江魁明,郭建雄. Alzheimer 病认知功能损害与海区 MRI 影像表现的关系[J]. *放射学实践*, 2004, 19(3):270-273.
- [7] Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG, et al. Diffusion-Weighted MR Imaging of the Brain[J]. *Radiology*, 2000, 217(2):331-345.
- [8] Helenius J, Soinnie L, Perkiö J, et al. Diffusion-Weighted MR Imaging in Normal Human Brains in Various Age Groups[J]. *Am J Neuroradiol*, 2002, 23(2):194-199.
- [9] Hampel H, Teipel SJ, Alexander GE, et al. In Vivo Imaging of Region and Cell Type Specific Neocortical Neurodegeneration in Alzheimer's Disease[J]. Perspectives of MRI Derived Corpus Callosum Measurement for Mapping Disease Progression and Effects of Therapy. Evidence from Studies with MRI, EEG and PET[J]. *J Neural Transm*, 2002, 109(5-6):837-855.
- [10] Terry RD. The Pathogenesis of Alzheimer Disease: an Alternative to Amyloid Hypothesis[J]. *J Neropathol Exp Neurol*, 1996, 55(10):1023-1025.
- [11] Pappolla MA, Omar RA, Kim KS, et al. Immunohistochemical Evidence of Oxidative Stress in Alzheimer's Disease[J]. *Am J Pathol*, 1992, 140(3):621-628.

(收稿日期:2004-10-19 修回日期:2005-02-17)