

·临床放射医学·

# fMRI 在阿尔茨海默病、额颞叶痴呆及路易体痴呆中的研究进展

张冰 徐俊 徐运 朱斌

**【摘要】** 阿尔茨海默病(AD)、路易体痴呆(DLB)及额颞叶痴呆(FTD)是神经退变疾病导致痴呆的几种常见类型,但DLB及FTD常被误诊为AD。结构磁共振成像(sMRI)、弥散加权成像(DWI)及氢质子磁共振波谱分析可以为AD及相关疾病的诊断及鉴别诊断提供重要的支持证据。脑萎缩模式、表观弥散系数及各向异性分数分布模式、N-乙酰天冬氨酸和肌醇在颞叶、海马、顶叶及额叶的分布模式有助于鉴别AD、DLB及FTD,并与病理改变一致。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; Lewy 体病; 额颞叶痴呆; 磁共振成像

## The study of fMRI in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and Lewy bodies dementia

ZHANG Bing\*, XU Jun, XU Yun, ZHU Bin.

(\*Department of Radiology, The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

**【Abstract】** Alzheimer's disease (AD), dementia with Lewy bodies (DLB) and frontotemporal dementia (FTD) are the main type of neurodegenerative diseases, but the FTD and DLB are always confused with AD. Structural MRI, diffusion-weighted imaging and proton magnetic resonance spectroscopy have the potential to support the diagnosis of AD and the relative disease. Brain atrophy pattern, apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy pattern, the distribution mode of N-acetylaspartate and myo-inositol in temporal lobe, hippocampus, parietal lobe, frontal lobe could help to differentiate AD from FTD, DLB and those patterns are in accordance with the pathological changes.

**【Key words】** Alzheimer disease; Lewy body disease; Frontotemporal dementia; Magnetic resonance imaging

随着全球老龄化社会的到来,与年龄相关的神经退变性疾病的研究成为医学界的热点<sup>[1]</sup>,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)及额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)是神经退变疾病导致痴呆的几种常见类型,由于长期以来对DLB及FTD认识不足,临床诊断上常把二者误诊为AD。然而,每年有10%~15%的遗忘型轻度认知功能障碍(amnesic mild cognitive impairment, aMCI)患者

转化为AD患者,却因为旧诊断标准不能准确反映疾病的病理学演变而造成早期诊断与干预的严重滞后<sup>[2]</sup>。2007年, Dubois等<sup>[3]</sup>综合了功能影像学及分子生物学进展,提出了新的AD的诊断及鉴别诊断标准,其中结构磁共振成像(structural MRI, sMRI)成为重要支持证据。本文就包括sMRI、弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)及氢质子磁共振波谱分析(proton magnetic resonance spectroscopy, <sup>1</sup>H-MRS)在内的广义功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究在AD及相关疾病领域取得的进展进行阐述。

本文述及的广义fMRI概念由单纯的血氧水平依赖脑功能成像扩展到所有可以反映脑组织功能改变及代谢信息的全部先进的MRI技术。这些技术具有AD及相关疾病出现明显病理改变之前即反映

DOI: 10.3760/ema.j.issn.1673-4114.2010.05.015

基金项目:江苏省卫生厅科研项目(H200740);南京大学博士研究生自然类科研创新计划(CX09B\_015Z);南京市卫生局重点项目(ZKX10006)

作者单位:210008,南京大学医学院附属鼓楼医院放射科(张冰,朱斌),神经内科(徐运);南京医科大学附属脑科医院神经内科(徐俊)

通信作者:徐运(E-mail: jumpingzb@yahoo.com.cn)

脑内微结构改变及代谢改变的检测能力, 目前已成为全世界神经科学的研究热点<sup>[4]</sup>。

## 1 sMRI

Jack 等<sup>[5]</sup>采用人工勾画 ROI 的方法比较了 AD 组、MCI 组及对照组患者的海马结构体积, 并用颅内总体积做了校正, 发现 85% 的 AD 患者海马结构体积和(或)颅内总体积值低于对照组, 在随访 2~4 年的研究中, 对照组、MCI 组及 AD 组的海马年萎缩率分别为 1.73%、2.55%、3.50%(对照组及 MCI 组认知评价均未加重), 因此结果提示, 海马容积年度改变的比值可以为 MCI 向 AD 转化提供额外的诊断信息。

近年来, 越来越多的图像分析软件工具被用于 MRI 研究领域, 减少了 ROI 选择和操作者差异导致的偏倚。早在 1998 年, Goldszal 等<sup>[6]</sup>就提出脑白质分割的图像分析方法。近年来, 这种分析理念被大规模引进到脑体积分析领域, 其中著名的分析方法是统计参数映射图, 这是一种基于体素的 MRI 形态测定法, 主要用于分析三维 T<sub>1</sub> 梯度回波序列<sup>[7]</sup>。

采用统计参数映射图分析发现, 早期 AD 患者灰质萎缩主要位于颞叶内侧(包括杏仁核、海马前部和内嗅皮层), 部分病例累及梭状回; 随着萎缩范围和程度的加重, 颞叶萎缩扩展至整个海马、颞中回和颞叶后部, 甚至顶叶(表 1)<sup>[8-10]</sup>。

Broe 等<sup>[11]</sup>发现, 早期 FTD 出现额叶的眶回及额中上回和海马萎缩, 之后进展为前额叶、颞叶皮层及基底节, 晚期累及其他全部脑区; 还发现 FTD 多数出现右侧颞叶皮层萎缩伴右侧脑室下角扩大,

并且右侧眶额皮层也明显萎缩(非对称性萎缩)。Kitagaki 等<sup>[12]</sup>发现, FTD 在额中部和颞前区萎缩较 AD 明显。Laakso 等<sup>[13]</sup>观察到 FTD 中海马萎缩的发生率明显低于 AD, 而且 AD 表现为海马均一性萎缩, 而 FTD 表现为前端萎缩。由于杏仁核、钩回及海马头部明显萎缩, 因此在 FTD 中通常可见刀锋征<sup>[14]</sup>。由此可见, 海马萎缩的右侧优势和相关萎缩脑区的分析有助于区别 AD 和 FTD。

Kenny 等<sup>[15]</sup>发现, 在 DLB 和 AD 中, 内嗅皮层的萎缩率分别为 19.9% 和 21.9%。Kantarci 等<sup>[16]</sup>对 DLB 和 AD 对比研究发现, 额顶皮层交界区及枕叶皮层在 AD 中萎缩程度明显较 DLB 及正常对照组严重; DLB 与正常对照组的杏仁核、海马、海马旁回、后扣带回、楔前叶体积等无统计学差异, 而在 AD 中这些脑区则出现明显萎缩。Klucken 等<sup>[17]</sup>及 Whitwell 等<sup>[18]</sup>认为, 在 DLB 中不会发生明显的灰质神经元丢失, 但会出现中脑背侧、无名质(前穿质)、下丘脑萎缩; AD 组无名质萎缩较 DLB 组明显, 而中脑萎缩在 DLB 组比 AD 组显著。因此, DLB 的脑萎缩模式主要是基底前脑<sup>[9]</sup>、中脑、下丘脑及无名质出现萎缩, 而海马、中颞叶<sup>[9]</sup>、颞顶皮层相对保留(无明显萎缩)。这个结论与路易小体由脑干向脑基底节进展的病理发现一致<sup>[18]</sup>。

## 2 DWI 与弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI)

DWI 反映脑组织细胞内外水分子扩散运动的变化, 通常采用表观弥散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 和平均弥散率 (mean diffusivity, MD)

表 1 各种痴呆类型脑萎缩分布模式

| 痴呆类型 | 海马  | 内嗅皮层 | 颞叶  | 额叶  | 顶叶  | 脑萎缩分布特征   |
|------|-----|------|-----|-----|-----|---|
| NC   | +/- | +/-  | +/- | +/- | +/- | 可无或有全脑轻度萎缩  |
| aMCI | +++ | +++  | ++  | -   | -   | 颞叶内侧(包括杏仁核、海马头部和内嗅皮层), 部分病例累及梭状回                      |
| AD   | +++ | +++  | +++ | -   | ++  | 双侧对称性脑萎缩(海马萎缩进展为均一性)                                  |
| FTD  | ++  | +    | +++ | +++ | -   | 刀锋征(海马头部、杏仁核、钩回萎缩)、非对称性脑萎缩, 以右侧为主, 伴有额叶上中回及眶回萎缩(前脑结构) |
| DLB  | -   | -    | -   | -   | -   | 仅出现中脑背侧、无名质(前穿质)、下丘脑萎缩                                |

注: 表中, NC: 认知正常老年对照组; aMCI: 遗忘型轻度认知功能障碍; AD: 阿尔茨海默病; FTD: 额颞叶痴呆; DLB: 路易体痴呆; “-”表示无改变; “+”表示有轻度改变; “+/-”表示可有或无改变; “++”表示有中度改变; “+++”表示有明显改变。

作为分析指标。此技术最早用来评价超急性和急性脑缺血<sup>[19]</sup>, 现已广泛应用于神经变性疾病<sup>[20]</sup>。

脑组织中的一些结构屏障可以限制水分子布朗运动, 比如神经鞘膜、细胞膜、神经细胞轴突与树突等, ADC 与 MD 被用于衡量水分子在这些组织环境中的弥散运动<sup>[20]</sup>, 任何原因引起脑的神经变性 & 细胞结构不稳定时, 离子环境即出现变化, 使组织对水分子的扩散力增高, 从而导致 ADC 和 MD 改变。ADC 反映弥散敏感梯度方向上的水分子位移强度, 一般用于 DWI 研究中, 表示水分子弥散速度。MD 反映分子整体的弥散水平 (平均椭球的大小) 和弥散阻力的整体情况, 多用于 DTI 研究中的平均弥散率的表述。ADC 越高, 组织内水分子弥散运动越强, 在 DWI 图上表现为低信号; 相反, ADC 越低, 在 DWI 图上则表现为高信号。

DTI 是 DWI 技术的一种更高级应用, 可以跟踪脑白质纤维束的变化<sup>[21]</sup>。目前, 扩散张量可以在 6~55 个非共线方向上施加扩散梯度, 用来定量分析水分子在不同方向上扩散的各向异性, 从而无创性地观察组织微观结构、神经纤维走向及受损情况、膜渗透性以及温度方面的信息。

DTI 的主要分析指标是各向异性分数 (fractional anisotropy, FA), FA 是水分子各向异性成分占整个弥散张量的比例, 变化范围从 0~1, 代表弥散不受限制到限制性最强, 如脑脊液的 FA 约为 0; 而对于非常规则的、具有方向性的组织, 如脑白质纤维的 FA 接近 1。

有研究发现, AD 组中 ADC 的增高主要见于海马、颞叶、扣带回和顶叶的白质, MCI 可见双侧

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, 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<sup>[22, 23]</sup>。ADC 的增高与 AD 病理改变进程相一致<sup>[20, 23]</sup>, 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。

DTI 研究提示, FTD 与 AD 两者白质纤维束破坏模式不同。在 AD 中顶叶、额颞叶 FA 降低, 而在 FTD 中额颞叶 FA 降低, 主要包括胼胝体膝部、双侧前后扣带回及钩回, FTD 与 AD 相比, 额颞叶 FA 降低更显著<sup>[24]</sup>。FTD 胼胝体前部 FA 显著降低, 在 FTD 进展后通常累及钩回, 而双侧锥体束无明确受累<sup>[25]</sup>。可见, FTD 更明显的累及前部脑结构, 如额叶、胼胝体膝部及钩回。

Kantarci 等<sup>[16]</sup>结合 MD、FA 及灰质密度的研究发现, 在 DLB 中下纵束的 MD 升高, FA 降低, 提示在杏仁核与视觉皮层的联系破坏, 这可以解释 DLB 患者出现的视幻觉表现; 在 AD 中, 杏仁核的 MD 升高且伴有细胞萎缩, 而在 DLB 中, 杏仁核的 MD 升高, 但体积正常。而且与 AD 相比, 杏仁核是 DLB 中惟一 MD 升高的皮层。此研究结果提示, 路易小体的病理改变仅累及杏仁体内水分子弥散特性, 而不累及细胞大体病理改变, 在 DLB 中杏仁体的弥散特性与细胞体积的分离改变有助于与 AD 鉴别 (表 2)。

表 2 各种痴呆类型 ADC 及 FA 分布模式

| 痴呆类型 | 海马  | 颞叶  | 扣带回 | 额叶  | 顶叶  | ADC 升高伴 FA 降低分布特征性   |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| NC   | -   | -   | -   | -   | -   | 无弥散特性改变  |
| aMCI | +++ |     |     |     |     | 双侧海马的 ADC 增高, 之后向双侧颞顶联合区进展                                     |
| AD   | +++ | +++ | +++ | -   | +++ | 双侧对称性分布, 主要见于海马、颞叶、扣带回和顶叶的白质, 杏仁核 ADC 升高伴有萎缩                   |
| FTD  | ++  | +++ | +   | +++ | -   | 主要包括胼胝体膝部、双侧前后扣带回及钩回 (累及前脑结构)                                  |
| DLB  | -   | -   | -   | -   | -   | 出现下纵束 ADC 升高 (杏仁核与视觉皮层的联系破坏), 杏仁核 ADC 升高不伴有萎缩 (弥散特性与细胞体积的分离改变) |

注: 表中, ADC: 表观弥散系数; FA: 各向异性分数; NC: 认知正常老年对照组; aMCI: 遗忘型轻度认知功能障碍; AD: 阿尔茨海默病; DLB: 痴呆伴利维小体; FTD: 额颞叶痴呆; “-”表示无改变; “+”表示有轻度改变; “++”表示有中度改变; “+++”表示有明显改变。

### 3 $^1\text{H-MRS}$

$^1\text{H-MRS}$  可以活体无创性地评价脑内若干代谢物质的变化, 包括 N-乙酰天冬氨酸 (N-acetylaspartate, NAA)、肌醇、谷氨酰胺和(或)谷氨酸盐、氨基丁酸、氨基乙酸、自由胆碱、肌酸和磷酸肌酸、脂类、乳酸等<sup>[26]</sup>。NAA 只存在于神经元中, 可以反映神经元活性变化和数量多少, 被广泛地应用于神经元的标志物。肌醇是维持活体神经胶质细胞渗透压的物质, 可作为脑组织中神经胶质的标志物, 其水平的增高被认为是胶质增生的指征。

Kantarci 等<sup>[26]</sup>用单体素短回波  $^1\text{H-MRS}$  研究发现, AD 患者大脑枕颞顶额各叶脑组织的 NAA 水平下降, 肌醇水平升高, 甚至见于早期 AD 患者, 他们认为大脑 NAA 弥漫性下降与局部脑萎缩无关, 可能反映了神经元细胞活力的下降。Norfray 等<sup>[27]</sup>进行的研究显示, AD 与 MCI 患者的肌醇水平显著升高, 而 AD 的肌醇水平高于 MCI, 提示神经胶质增生并间接反映其细胞膜磷脂代谢的异常; 肌醇的升高还与神经纤维缠结的数目成正相关, 预示着认知减退的程度, 肌醇和(或)肌酸的升高在 AD 全部临床症状出现之前就已经形成了, 有可能预测 MCI 向 AD 的转化。有研究发现, AD 患者的谷氨酸盐复合物水平减少了 10%, 并与简易智力状态检查量表评分相关; NAA 结合肌醇值诊断 AD 的灵敏度为 78%, 若再加上谷氨酸盐复合物, 其灵敏度将提高至 89%<sup>[28]</sup>。因此, NAA、肌醇及谷氨酸盐复合物等可能是 AD 的一个生物学指标, 有助于 AD 的早期诊断。

Coulthard 等<sup>[29]</sup>发现, 与 AD 相比, FTD 中额叶 NAA 及自由胆碱水平下降、肌醇水平升高, 而且颞叶中 NAA 水平也显著降低, 但顶叶相对保留(各峰值均在正常范围), 在额叶变异型 FTD 中, 前扣带回肌醇水平明显升高; 与 AD 相比, FTD 患者额叶 NAA 水平下降 28% 及谷氨酸盐复合物下降 16%, 而肌醇水平上升 19%, 提示额叶神经元丢失和胶质增生<sup>[30]</sup>。Ernst 等<sup>[30]</sup>报道, 应用 MRS 数据可以使 FTD 与 AD 的鉴别诊断准确率高达 92%。

Kantarci 等<sup>[31]</sup>通过比较 AD、FTD、DLB 及血管性痴呆的  $^1\text{H-MRS}$  结果发现, 在 AD、FTD 及血管性痴呆中 NAA 水平明显下降; 在 AD 和 FTD 中肌

醇水平明显升高; 在 AD、FTD 及 DLB 中自由胆碱水平明显升高; 与 AD 及 FTD 相比, DLB 的灰质中 NAA 水平没有明显下降, 肌醇水平也无明显升高, 而仅见自由胆碱水平升高; 结果提示, 在 AD、FTD 及血管性痴呆中出现明显的神经元丢失(NAA 下降), 在 AD 及 FTD 则有明显胶质增生(肌醇升高), 在 DLB 和 AD 中胆碱功能缺陷, 从而出现自由胆碱明显升高。

### 4 展望

综上所述, 大量研究证实, sMRI、DWI 及  $^1\text{H-MRS}$  指标对 AD 及相关疾病的早期诊断有重要意义, 在连续随访中可以提供客观的评价指标<sup>[9]</sup>。sMRI 及 DWI 已经成为临床常规检查和重要的研究评估手段。 $^1\text{H-MRS}$  虽因技术本身的缺陷, 重复性较低, 但其作为活体检测脑内神经元活力的技术, 仍具有无限美好的发展前景。其他 fMRI 技术, 如血氧水平依赖脑功能成像<sup>[22]</sup>、灌注成像<sup>[4]</sup>、磁共振弹性成像<sup>[32]</sup>等, 都在神经变性疾病研究领域蓬勃发展, 相信不久的将来 fMRI 将成为 AD 及相关痴呆疾病的综合评估的有力工具。

### 参 考 文 献

- [1] Davatzikos C, Resnick SM, Wu X, et al. Individual patient diagnosis of AD and FTD via high-dimensional pattern classification of MRI. *Neuroimage*, 2008, 41(4): 1220-1227.
- [2] Jack CR Jr, Knopman DS, Jagota WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 2010, 9(1): 119-128.
- [3] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 2007, 6(8): 734-746.
- [4] Krishnan S, Talley BD, Slavin MJ, et al. Current status of functional MR imaging, perfusion-weighted imaging, and diffusion-tensor imaging in Alzheimer's disease diagnosis and research. *Neuro-imaging Clin N Am*, 2005, 15(4): 853-868.xi.
- [5] Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology*, 2000, 55(4): 484-489.
- [6] Goldszal AF, Davatzikos C, Pham DL, et al. An image-processing system for qualitative and quantitative volumetric analysis of brain images. *J Comput Assist Tomogr*, 1998, 22(5): 827-837.
- [7] Fein G, Landman B, Tran H, et al. Statistical parametric mapping of brain morphology: sensitivity is dramatically increased by using brain-extracted images as inputs. *Neuro-image*, 2006, 30 (4):

- 1187-1195.
- [ 8 ] Whitwell JL, Jack CR Jr. Neuroimaging in dementia. *Neurol Clin*, 2007, 25(3): 843-857.
- Kantarci K, Petersen RC, Przybelski SA, et al. Hippocampal volumes, proton magnetic resonance spectroscopy metabolites, and
- [ 9 ] cerebrovascular disease in mild cognitive impairment subtypes. *Arch Neurol*, 2008, 65(12): 1621-1628.
- [ 10 ] Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, et al. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*, 2007, 130(Pt7): 1777-1786.
- [ 11 ] Broe M, Hodges JR, Schofield E, et al. Staging disease severity in pathologically confirmed cases of frontotemporal dementia. *Neurology*, 2003, 60(6): 1005-1011.
- [ 12 ] Kitagaki H, Mori E, Yamaji S, et al. Frontotemporal dementia and Alzheimer disease: evaluation of cortical atrophy with automated hemispheric surface display generated with MR images. *Radiology*, 1998, 208(2): 431-439.
- [ 13 ] Laakso MP, Frisoni GB, Könönen M, et al. Hippocampus and entorhinal cortex in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a morphometric MRI study. *Biol Psychiatry*, 2000, 47(12): 1056-1063.
- [ 14 ] No authors listed. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994, 57(4): 416-418.
- [ 15 ] Kenny ER, Burton EJ, O'Brien JT. A volumetric magnetic resonance imaging study of entorhinal cortex volume in dementia with Lewy bodies. A comparison with Alzheimer's disease and Parkinson's disease with and without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 26(3): 218-225.
- [ 16 ] Kantarci K, Avula R, Senjem ML, et al. Dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease: neurodegenerative patterns characterized by DTI. *Neurology*, 2010, 74(22): 1814-1821.
- [ 17 ] Klucken J, McLean PJ, Gomez-Tortosa E, et al. Neuritic alterations and neural system dysfunction in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurochem Res*, 2003, 28(11): 1683-1691.
- [ 18 ] Whitwell JL, Weigand SD, Shiung MM, et al. Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease. *Brain*, 2007, 130(Pt3): 708-719.
- [ 19 ] Sanak D, Nosál' V, Horák D, et al. Impact of diffusion-weighted MRI-measured initial cerebral infarction volume on clinical outcome in acute stroke patients with middle cerebral artery occlusion treated by thrombolysis. *Neuroradiology*, 2006, 48(9): 632-639.
- [ 20 ] Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, et al. DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*, 2005, 64(5): 902-904.
- [ 21 ] Fellgiebel A, Müller MJ, Wille P, et al. Color-coded diffusion-tensor-imaging of posterior cingulate fiber tracts in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 2005, 26(8): 1193-1198.
- [ 22 ] Zhang B, Li M, Sun ZZ, et al. Evaluation of functional MRI markers in mild cognitive impairment. *J Clin Neurosci*, 2009, 16(5): 635-641.
- [ 23 ] Mayzel-Oreg O, Assaf Y, Gigi A, et al. High b-value diffusion imaging of dementia: application to vascular dementia and Alzheimer disease. *J Neurol Sci*, 2007, 257(1-2): 105-113.
- [ 24 ] Zhang Y, Schuff N, Du AT, et al. White matter damage in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease measured by diffusion MRI. *Brain*, 2009, 132(Pt 9): 2579-2592.
- [ 25 ] Matsuo K, Mizuno T, Yamada K, et al. Cerebral white matter damage in frontotemporal dementia assessed by diffusion tensor tractography. *Neuroradiology*, 2008, 50(7): 605-611.
- [ 26 ] Kantarci K, Reynolds G, Petersen RC, et al. Proton MR spectroscopy in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: comparison of 1.5 and 3 T. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003, 24(5): 843-849.
- [ 27 ] Norfray JF, Provenzale JM. Alzheimer's disease: neuropathologic findings and recent advances in imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 2004, 182(1): 3-13.
- [ 28 ] Kantarci K, Smith GE, Ivnik RJ, et al. <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy, cognitive function, and apolipoprotein E genotype in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 2002, 8(7): 934-942.
- [ 29 ] Coulthard E, Firbank M, English P, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in frontotemporal dementia. *J Neurol*, 2006, 253(7): 861-868.
- [ 30 ] Ernst T, Chang L, Melchor R, et al. Frontotemporal dementia and early Alzheimer disease: differentiation with frontal lobe H-1 MR spectroscopy. *Radiology*, 1997, 203(3): 829-836.
- [ 31 ] Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, et al. <sup>1</sup>H MR spectroscopy in common dementias. *Neurology*, 2004, 63(8) : 1393-1398.
- [ 32 ] Liu GR, Gao PY, Lin Y, et al. Brain magnetic resonance elastography on healthy volunteers: a safety study. *Acta Radiol*, 2009, 50(4): 423-429.

(收稿日期: 2010-03-25)