

腦內的老人斑—腦內小血管疾病的影像學

文、圖 / 沈戊忠

中國醫藥大學附設醫院 醫學影像部

前言

平時在判讀腦的CT影像時，在年紀較大的腦，常會看到腦室旁或腦葉皮質下白質稍暗，被稱為腦室周圍低密度(periventricular lucency, PVL)⁽¹⁾(圖1A)，或皮質下白質低密度subcortical white matter lucency(WML)⁽²⁾(圖1A、圖2B)，被認為是慢性缺血腦病變(chronic ischemic encephalopathy)，是腦內穿透小動脈(penetrating artery)硬化所引起的。

Robins病理學教科書在高血壓性出血性中風就提到，高血壓引起腦內小動脈透明性動脈硬化(hyaline arteriosclerosis)以及形成微小動脈瘤(microaneurysm)破裂是出血性中風(圖2A、圖3D)最重要的病理機轉⁽³⁾。Harrison內科學所言微小梗塞(lacunar infarction)(圖1B、圖3A)最主要病因是高血壓引起小血管脂透明膜病(lipohyalinosis)，微動脈粥樣硬化(microatheroma)，使小動脈阻塞所引起⁽⁴⁾。可見小動脈病變又關連到臨床上常見的出血性及梗塞性中風，因此必須了解及重視。

由於小血管病變在CT、MRI影像，尤其MRI可以清楚偵測到，因此本文將以CT、MRI影像，配合病理學機轉，介紹一般醫師比較陌生的腦內小血管疾病(cerebral small vessel diseases)的影像。

PVL, Binswanger disease

有關這種CT所見的PVL、WML白質病變，根據Pantoni的文獻回顧⁽⁵⁾，最早可以回溯到

Binswanger在1894年描述梅毒伴有智能喪失的病人，在屍體解剖可見到側腦室擴大及顯著白質萎縮。他的學生Alzheimer在1902年發表dementia病人的解剖報告，認為這種白質病變是腦內穿透血管(penetrating vessel)的小動脈硬化所引起的。1962年Olszewski提出一個名詞[皮質下動脈硬化腦病變(subcortical arteriosclerotic encephalopathy, SAE)]，描述這是白質血管的動脈硬化，並取名為Binswanger's disease⁽⁶⁾。

在1970年代，CT開始運用之後，可以看到不少年紀較大的病人，白質呈現較灰暗，尤其以腦室旁的白質或皮質下白質最明顯，因此很快就套用Binswanger disease或SAE這個名詞來形容CT所看到的PVL或WML^(1,2)。

1980年代之後，MRI逐漸普及，CT所見的WM lucency，在MRI更可敏感偵測，尤其在T2WI、FLAIR呈現很顯眼的高訊號，被稱之為腦室旁高訊號(periventricular hyperintensity, PVH)(圖1B、圖3B、圖4B、圖4C)及白質高訊號(white matter hyperintensity, WMH)(圖1B、圖2D、圖3B、圖4C)⁽⁷⁾。這種白質病變在老年病人常會發現，而且多數並無智能減退，且臨床上Binswanger disease並不多，因此不能把這種白質病變以Binswanger disease視之。

腦白質疏鬆(Leukoaraiosis)

加拿大學者Hachinski在1986年提出一個名詞leukoaraiosis⁽⁸⁾，字源於希臘文，leuko白色指白質，araiosis指rarefaction(疏鬆)，中文可譯為[白質疏鬆]，以指CT所見之PVL、WML或MRI

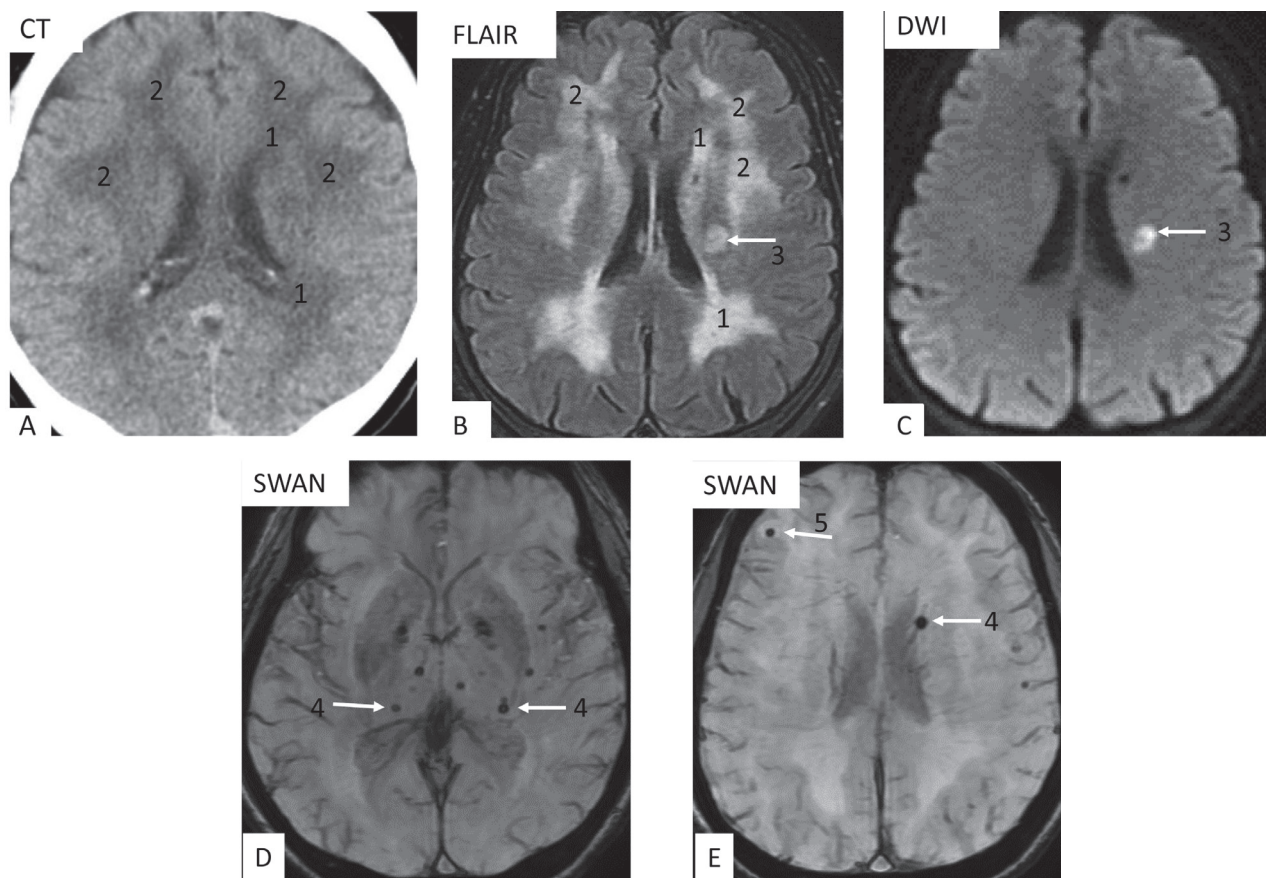


圖1 女/66歲腦小血管疾病(small vessel diseases)與急性微小梗塞(acute lacunar infarction)。慢性高血壓病人，因右側肢體無力，疑是腦中風，急做CT。

(A)CT：看不到腦內出血或梗塞引起的腦水腫，但看到雙側腦室旁及皮質下白質對稱性的較低濃度(hypodensity)，這被稱為是腦室周圍低密度(periventricular lucency, PVL)(1)，以及皮質下白質低密度(subcortical white matter lucency)(2)。

(B、C)MRI、FLAIR：可見CT的低密度在FLAIR呈現高訊號(hyperintensity)，白(1,2)，在DWI則沒有訊號改變，是典型的leukoaraiosis。但左側放射冠有一小病灶，在FLAIR、DWI都亮(3)，表示有diffusion restriction，是急性微小梗塞。此例之皮質下白質leukoaraiosis很嚴重，呈現較大區域的片狀，稱為融合型(confluent pattern)。

(D、E)SWAN：偵測到很多深層小暗點，為小出血(microbleeds)(4)，這跟leukoaraiosis，lacunar infarction一樣，都是small vessel arteriosclerosis、hyalinosis所引起的。另外腦皮質也有microbleed(5)，這是small vessel amyloid angiopathy所引起的。

所見的PVH、WMH。這個名詞很快就獲得贊同及引用。Steingart 在1987年的論文討論失智症(dementia)病人於CT所見white matter lucencies就直接使用leukoaraiosis這個名詞⁽⁹⁾。

Pantoni在1995年一篇review article「The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report」回顧160篇文獻⁽⁵⁾，就說CT、MRI的影像改變了白質病變

的觀念，因為沒有症狀的年長者，以及有智能退化者，CT、MRI都可看到白質病變，因此這絕對不是Binswanger disease的同義詞，也提倡使用leukoaraiosis這個名詞。在Pantoni的review統計，dementia病人在CT 41%~100%可見leukoaraiosis，MRI 64~100%。而在正常人，CT 21%，MRI 38%，可見到leukoaraiosis。沒有症狀者有leukoaraiosis之最主要因素是年紀大

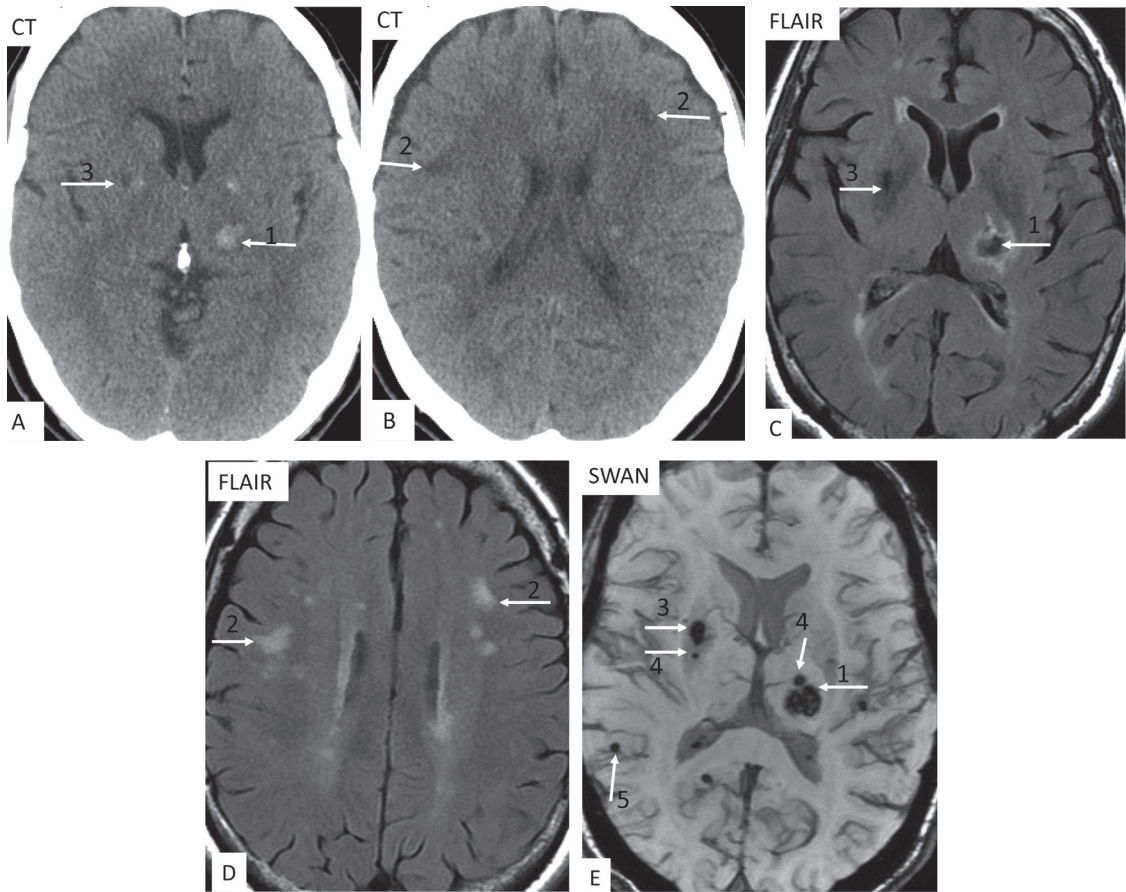


圖2 女/74歲出血性中風與腦小血管疾病。

高血壓病人，因右側肢體無力，疑是腦中風，急做CT。

(A、B)：左側視丘(thalamus)有一小的急性血塊(1)，這是很常見的高血壓出血性中風。CT同時可以見到雙側額葉皮質下有些白質較灰暗(2)，這就是典型的subcortical white matter lucency，右側putamen有一小暗點(3)，疑為一個慢性微小梗塞(chronic lacunar infarction)。

(C、D) MRI、FLAIR：CT所見之左側thalamus ICH呈現低訊號(暗)，周圍有點腦水腫，亮(白) (1)。CT所見雙側額葉皮質下有些白質較灰暗(2)在FLAIR灰白，而且FLAIR顯示更多小白點，這些在DWI沒訊號改變，所以是leukoaraiosis。

(E) SWAN：視丘的急性血塊呈現暗 (hypointensity) (1)。CT所見右側putamen有一小暗點(3)，事實上也是含hemosiderin的microbleed，而不是lacunar infarction。另外在右側被殼(putamen)，右側視丘還有一些深層微小出血(deep microbleeds)(4)。以上大小出血都是small vessel arteriosclerosis、hyalinosis所引起的。腦皮質也有microbleed(5)，這是small vessel amyloid angiopathy所引起的。

(aging)，其次是高血壓，主要的病理機轉在於白質的long penetrating arteries小動脈硬化產生玻璃樣變性(hyalinization)，而腦室傍白質是血流末梢區，因此最容易有缺血性腦病變。

有一段時間，leukoaraiosis與white matter lucency、white matter hyperintensity 幾乎被當成同義詞。然而隨著MRI解析度提升，更多波序(pulse sequences)的引用，發現在白質病變的區

域除了白質疏鬆(leukoaraiosis)之外，還看到小洞(lacune)，微小梗塞(lacunar infarction)(圖1B、圖1C、圖3A)，微小出血(microbleed)(圖1D、圖1E、圖2E、圖3C、圖4D、圖4E)，血管旁空隙變寬(perivascular space widening)(圖5)等變化，而且對照解剖病理都屬於small vessel hyaline change所引起的⁽¹⁰⁾。顯然leukoaraiosis無法包含這些同屬小血管硬化所引起的病變，因此開始有小血管

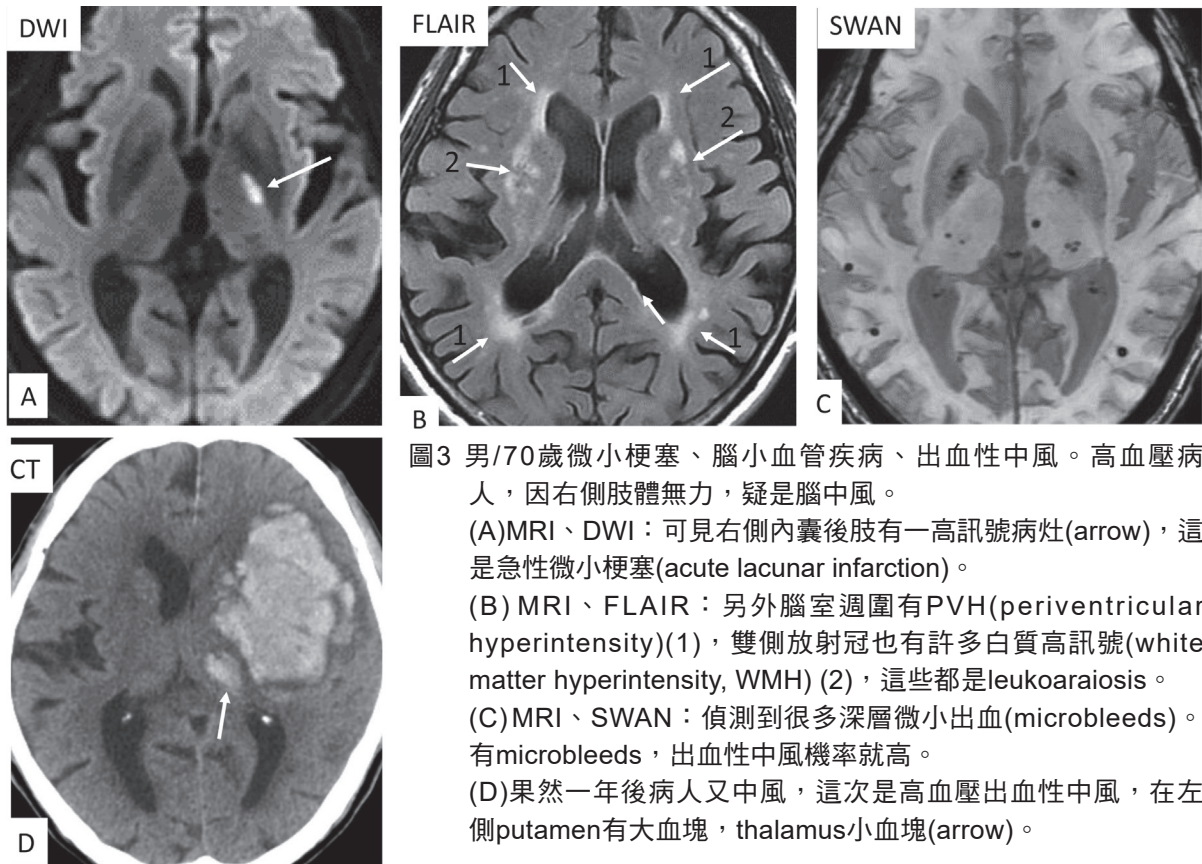


圖3 男/70歲微小梗塞、腦小血管疾病、出血性中風。高血壓病人，因右側肢體無力，疑是腦中風。
(A)MRI、DWI：可見右側內囊後肢有一高訊號病灶(arrow)，這是急性微小梗塞(acute lacunar infarction)。
(B) MRI、FLAIR：另外腦室週圍有PVH(periventricular hyperintensity)(1)，雙側放射冠也有許多白質高訊號(white matter hyperintensity, WMH) (2)，這些都是leukoaraiosis。
(C)MRI、SWAN：偵測到很多深層微小出血(microbleeds)。有microbleeds，出血性中風機率就高。
(D)果然一年後病人又中風，這次是高血壓出血性中風，在左側putamen有大血塊，thalamus小血塊(arrow)。

疾病(small vessel disease, SVD)這個名詞⁽¹¹⁻¹⁴⁾，並認為SVD這個名詞比leukoaraiosis更能表現出病變的本質，而leukoaraiosis只是SVD之一種。

腦小血管病變(Cerebral small vessel disease)

以下就詳細討論這些small vessel diseases (SVD)的病理及CT、MRI影像，以及與腦中風的相關性。

Pantoni在2010年又回顧了151篇文獻，把腦小血管病變(SVD)整理得非常詳細⁽¹¹⁾。

Pantoni的回顧性文獻，small vessels的廣義定義：small vessels包含小動脈(small arteries)、細小動脈(arterioles)，也含微血管(capillaries)、小靜脈(small veins)，但多數學者認為小動脈即腦實質或蜘蛛網膜小動脈(intraparenchymal and leptomeningeal small arteries及arteriole)才算。

SVD的病理機轉分類：

Type 1：動脈硬化(arteriosclerosis)，或稱年紀相關及血管危險因素相關小血管疾病(age-

related and vascular risk-factor-related SVD)，使小血管產生下列病變：

纖維素樣壞死(fibrinoid necrosis)、脂透明膜病、微動脈粥樣硬化、微小動脈瘤，以上病理變化會引起小血管壁變厚、內徑狹窄，主要因年紀大、高血壓所引起，因此又稱為高血壓性小血管疾病。

Type 1 SVD所引起的變化有二類表現：

缺血性(ischemic)：造成W.M lesions，也就是上段所提的leukoaraiosis (圖1-4)，另外是lacunar infarctions(圖1、3)。也會造成小血管週圍空間擴大(enlarged perivascular space)(圖5)。

出血性(hemorrhagic)：含大出血，就是臨床上很常見的高血壓出血性中風(圖2、3)，及小出血，即microbleed(圖1-4)。

Type 2：類澱粉狀血管病變(amyloid angiopathy)

Amyloid angiopathy是指 β -amyloid沉積在腦皮質或leptomeninges之中或小動脈壁，這種動脈

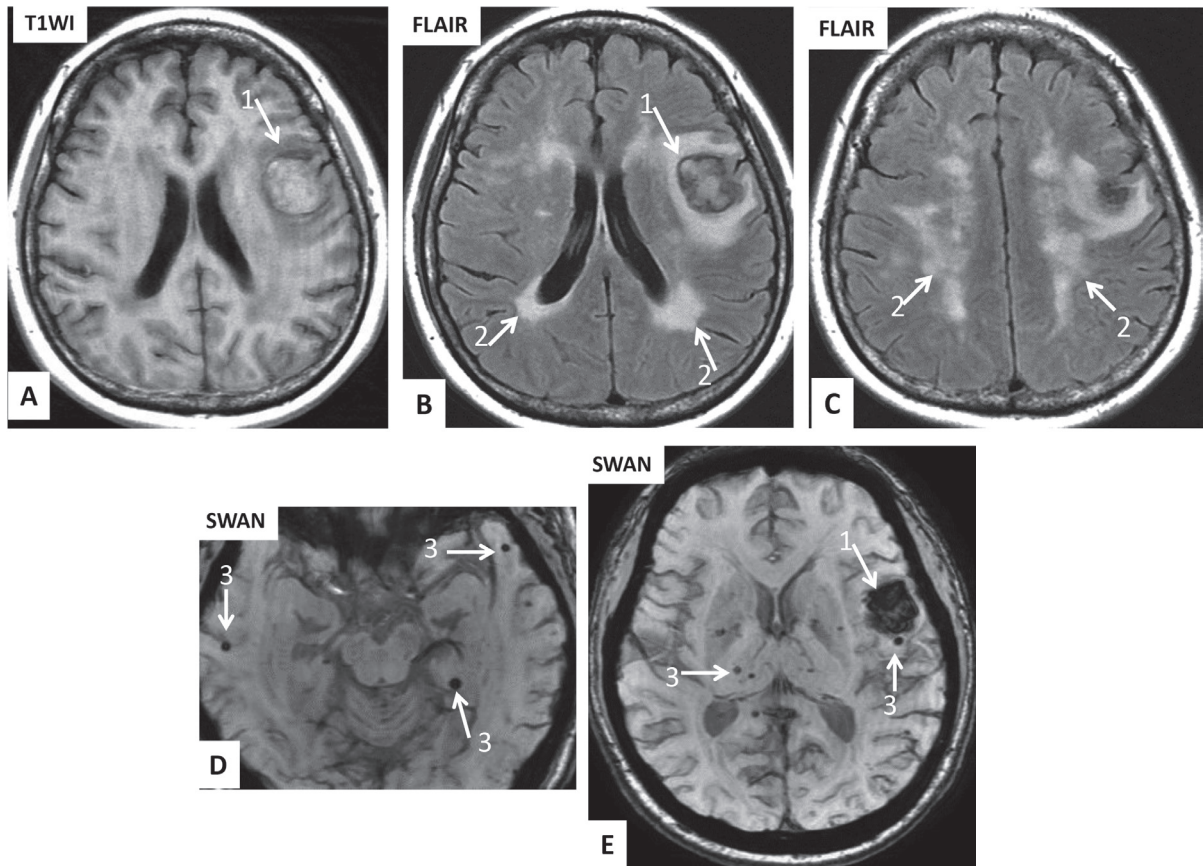


圖4 女/50歲，類澱粉狀血管疾病引起腦皮質出血及microbleeds。
 病人突然發生右側肢體無力，第2天做了MRI。
 (A) T1WI：左側額葉皮質有急性腦血腫(intracerebral hematoma (ICH) (1)。
 (B) FLAIR，ICH(1)旁有些腦組edema，另腦室旁有高訊號，是leukoaraiosis(2)。
 (C) FLAIR，雙側centrum semiovale有高訊號，也是leukoaraiosis(2)。
 (D、E) SWAN：除左側額葉皮質ICH(1)外，另有許多microbleeds (3)位於大腦皮質以及深層。
 經手術去除ICH後，病理切片證實是amyloid angiopathy。這些大腦皮質microbleeds也是amyloid angiopathy引起的。

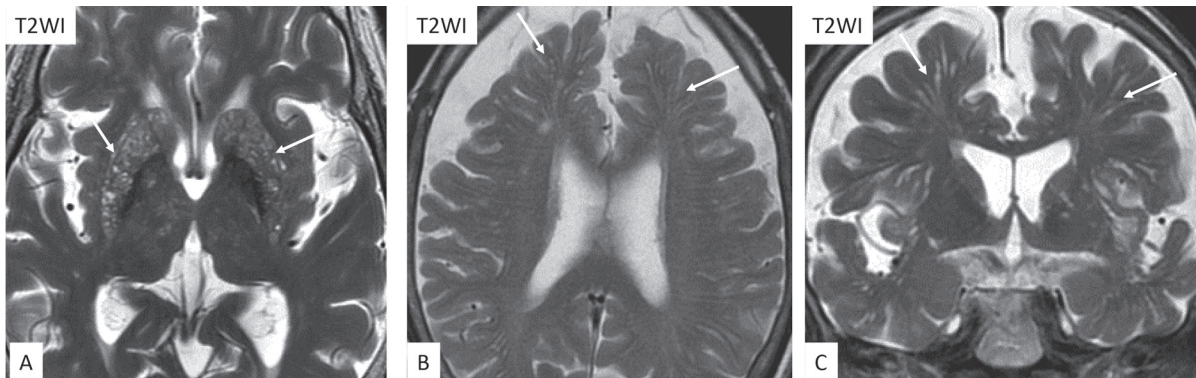


圖5 女/89歲Enlarged Virchow-Robin spaces。
 (A) MRI、T2WI、雙側基底核有篩孔狀小白點(arrow)，這是典型的enlarged perivascular spaces或稱enlarged Virchow-Robin spaces。
 (B、C) MRI、T2WI、axial and coronal sections：雙側額葉皮質下線狀高訊號(arrow)，這是典型的enlarged Virchow-Robin spaces。

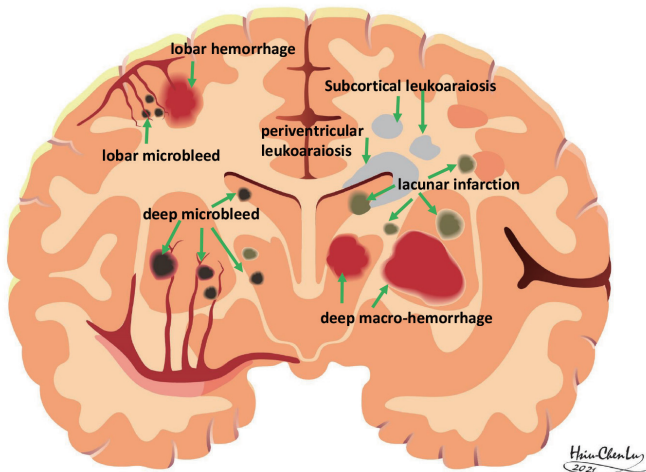


圖6 Small vessel diseases 的病理影像示意圖。

病變常見於Alzheimer's disease病人，也見於一般沒有神經症狀的老人。Amyloid angiopathy是導致出血性腦中風原因之一，出血位置在大腦皮質或皮質下，稱為腦葉出血(lobar hemorrhage) (圖4)，也常在MRI上看到皮質有microbleeds(圖1-4)。

以上病理機轉請見表1及圖6。

這5類與腦小血管硬化相關的疾病之病理機轉及CT、MRI 影像診斷分別簡述如下：

白質疏鬆(Leukoaraiosis)，或稱白質疾病(White matter disease)

如上所述，年紀大者及高血壓病人，腦內大小血管都會動脈硬化，其中penetrating artery這種小血管會發生hyaline degeneration fibrosis，使血管內壁狹窄，血流減慢，血管供應區的腦組織發生缺血，而使腦組織破壞。此外，小血管壁BBB破壞，使plasma漏到腦組織內，傷害neuron及glial cells，而造成解剖及CT、MRI所見的白質病變⁽¹³⁾。

Leukoaraiosis在CT可見PVL及subcortical WML，在MRI主要是T2WI、FLAIR看到PVH、WMH。Leukoaraiosis沒有diffusion restriction，在DWI是沒有訊號改變的。

Leukoaraiosis有二型，腦室旁(periventricular pattern)(圖1B、圖3B、圖4B)及腦皮質下白質(圖

表1 Cerebral small vessel diseases 的病理機轉。

Type 1: 腦內穿透小動脈硬化 (Brain parenchymal penetrating arteries arteriosclerosis)

脂透明膜病(lipohyalinosis)，微動脈粥樣硬化(microatheroma)，纖維素樣壞死(fibrinoid necrosis)導致：小血管壁變厚、內徑狹窄(vessel wall thickening, lumen narrowing)----引發血流減少(reduce blood flow)

微小梗塞(lacunar infarction)

合併BBB破壞，血漿外滲(plasma leakage)
----白質病變(白質疏鬆leukoaraiosis)
腦室旁型及腦皮質下型
(periventricular and subcortical patterns)

脂透明膜病(lipohyalinosis)，微動脈粥樣硬化(microatheroma) ---- 破裂(rupture)

深層大出血(deep macro-hemorrhage)
(高血壓出血性中風hypertensive stroke with ICH)

微小出血(micro-hemorrhage)
----深層微小出血(deep microbleed)

Type 2: 腦膜穿透小動脈硬化(leptomeningeal penetrating arteries arteriosclerosis) ---類澱粉狀血管病變(amyloid angiopathy):

大出血(macro-hemorrhage)
---腦葉出血(lobar hematoma)

微小出血(micro-hemorrhage)
---腦葉微小出血(lobar microbleed)

1B、圖1D、圖2D、圖3B、圖4C)。皮質下白質呈現點狀散佈型(sporadic pattern)(圖2-4)，主要在額葉、頂葉及枕葉之白質，也會在基底核及腦幹。深層leukoaraiosis如嚴重，可以形成片狀的融合型(confluent pattern)(圖1)。

微小梗塞(Lacunar infarction)

Lacunar infarction是缺血性腦中風的一種很常見的中風型態，微小梗塞指位於大腦深層及腦幹，由大血管之穿透血管分枝(penetrating

branches)阻塞所引起的小梗塞，直徑在3-4 mm至15-20 mm。其病理機轉有二⁽¹⁵⁾：

- (1) 單一penetrating artery的lipohyalinosis, microatheroma變化，這是高血壓引起small vessel disease的一種，這類lacunar infarction(圖1、3)在MRI常可看到同時存在leukoaraiosis。
- (2) Penetrating artery被來自心臟或母血管的小血栓阻塞。

小血管旁空間變寬(Enlarged perivascular space or Virchow-Robin space)

有些文獻把perivascular spaces (Virchow-Robin space)變寬也算是小血管病變的一種，好發於基底核(圖5A)及額葉皮質下(圖5B、圖5C)。在CT與old lacunar infarct難區分，在MRI則可區分，因為此space含CSF，而訊號與CSF一起變化⁽¹⁶⁾。

微小出血(Microbleeds)

這是指小血管壁少量滲血，而不是明顯出血。microbleeds可發生於小腦、腦幹、基底核、皮質下白質，這跟小血管動脈硬化之hyaline change相關(圖1D、圖2E、圖3C、圖4E)⁽¹⁷⁾。如在大腦皮質，則是amyloid angiopathy所引起(圖1E、圖2E、圖3C、圖4D、圖4E)。影像學上CT無法看到microbleeds，有時只看到小暗點，易被誤為是lacunar infarction(圖2A)。MRI的T2*WI或SWI(susceptibility weighted image)，SWAN(susceptibility weighted angiography)可以很清楚偵測到microbleeds⁽¹⁸⁾。

一般認為，有了microbleeds，就有較高風險會有出血性中風(圖3D)，反之有出血性中風的病人，如果做MRI，也會有較高比率的腦內microbleeds(圖2A、圖2E)⁽¹⁸⁾。

出血性中風(Intracerebral hemorrhage, ICH)

這包含臨床上很常見的

- (1) 高血壓性出血性中風，Robins病理學教科書在高血壓性出血性中風就提到，高血壓引起

腦內小動脈hyaline arteriosclerosis以及形成microaneurysm破裂是出血性中風最重要的病理機轉⁽³⁾。好發於被殼(putamen)(圖3)、視丘(thalamus)(圖2、3)、腦幹(brainstem)、及小腦，就是所謂的深層出血(deep hemorrhage)^(11,12)。

- (2) 澱粉狀血管病變(amyloid angiopathy)，出血位置在大腦皮質或皮質下，稱為腦葉出血(lobar hemorrhage)(圖4)⁽¹¹⁾。

結語

腦小血管病變(cerebral small vessel disease)包含白質疏鬆(leukoaraiosis)，微小梗塞(lacunar infarction)，小血管周圍空隙擴大(enlarged perivascular space)，微小出血(microbleed)、高血壓深層出血性中風(hypertensive deep hemorrhage)。這是因為腦深層小動脈硬化所引起的。腦皮質的小動脈也會退化引起類澱粉狀血管病變(amyloid angiopathy)，會有腦皮質microbleed，以及腦葉出血性中風(lobar hemorrhage)。

Leukoaraiosis、enlarged perivascular space、microbleed，是沒有症狀的，而lacunar infarction、hypertensive deep hemorrhage則是臨床上很常見的中風型態。

這些SVD隨著年紀大，甚至伴有高血壓、高血脂、高血糖的人，更容易由MRI偵測到，就好像MRI看到腦內的老人斑。

MRI看到沒有症狀的leukoaraiosis、chronic lacunar infarction、microbleed，則發生acute lacunar infarction、hypertensive hemorrhage的機率就更高，因此臨床醫師更需警覺勸導病人預防三高。

參考文獻

1. London E, de Leon MJ, George AE, et al.: Periventricular lucencies in the CT scans of aged and demented patients. Biol Psychiatry 1986; 21:960-962.

2. George AE, de Leon MJ, Gentes CI, et al.: Leukoencephalopathy in normal and pathologic aging: CT of brain lucencies. *AJNR* 1986;561-566.
3. Frosch MP, Anthony DC, Girolami UD: Cerebrovascular disease. In: Robins and Cotran's Pathologic Basis of Diseases, 7th ed. Philadelphia, USA, Elsevier Inc. 2005:1366.
4. Smith W, English JD, Johnston C: Cerebrovascular disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. New York, USA, McGraw-Hill Inc. 2014: 2390-2391.
5. Pantoni L, Garcia JH: The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report, a review. *Stroke* 1995; 26:1293-1301.
6. Olszewski J. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy. *World Neurol* 1962; 3:359-375.
7. DeBette S, Markus HS: The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systemic review and metaanalysis. *BMJ* 2010; 341:c3666.
8. Hachinski VC, Postter P, Merskey H: Leuko-araiosis. An ancient term for a new problem. *Can J Neurol* 1986 ;13:533-534.
9. Steingart A, Hachinski VC, Lau C, et al.: Cognitive and neurological findings in demented patients with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scan (leuko-araiosis). *Arch Neurol* 1987; 44:36-39.
10. Grueter BE, Schulz UG: Aged-related cerebral white matter disease (leukoaraiosis): a review. *Postgrad Med J* 2012; 88:79-87.
11. Pantoni L: Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010:689-701.
12. Moran C, Phan TG, Srikanth VK: Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes. *Int J Stroke* 2012;736-746.
13. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M: Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 2013;12:483-497.
14. Gouw AA, Seewann A, van der Flier WM, et al.: Heterogeneity of small vessel disease: a systemic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:126-135.
15. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982; 32:871-876.
16. Barkhof F: Enlarged Virchow-Robing spaces: do they matter? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1516-1517.
17. Roob G, Lechner A, Schmidt R, et al.: Frequency and location of microbleeds in patients with primary hemorrhage. *Stroke* 2000; 31:2665-2669.
18. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al.: Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009; 8:165-174.

