

磁敏感加权成像在帕金森病中的应用研究

许秀安 申宝忠[△] 王 丹 孙夕林 王 凯 刘 芳

(哈尔滨医科大学附属第四医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:探索帕金森病(PD)的磁敏感加权成像(SWI)的表现。**方法:**34例帕金森病患者作为病例组和30例正常人作为对照组,采用GE1.5T磁共振成像系统,行常规的快速自旋回波T1、T2加权像后,加扫三维磁敏感加权成像覆盖基底节区及中脑。使用SWI后处理软件在校正相位图上两次测量双侧尾状核头、苍白球、壳核、黑质、红核的相位值,最终的相位值取两次测量的平均值。**结果:**病例组患者黑质、壳核的相位值较对照组明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),PD患者黑质及壳核铁沉积增加。病例组壳核的相位值与PD病程之间存在负相关。对照组中尾状核头、壳核、黑质相位值左侧低于右侧。**结论:**SWI是显示PD患者脑内铁沉积的有效的检查方法。

关键词:磁敏感加权成像;帕金森病;铁;相位值

中图分类号:R742.5, R445.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)21-4090-05

The Susceptibility Weighted Imaging Investigation in Patients with Parkinson's Disease

XU Xiu-an, SHEN Bao-zhong[△], WANG Dan, SUN Xi-lin, WANG Kai, LIU Fang

(The fourth affiliated hospital of Harbin Medical University, 15001, Harbin China)

ABSTRACT Objective: To investigate the Susceptibility Weighted Imaging (SWI) appearance of patients with Parkinson's disease (PD). **Methods:** 34 patients with PD (case group) and 30 health person (control group) were chosen. All cases were under conventional fast-spine echo T1WI, T2WI and 3-dimentional SWI covering basal ganglia and midbrain with GE 1.5T signa MR system. Phase shift of caput nuclei caudate, globus pallidus, putamen, substantia nigra and red nucleus were detected twice in corrected phase images. The last phase shift is the average of the twice. **Results:** The phase shift of case group was obviously lower than that in control group in substantia nigra and putamen, and the difference have statistical significance ($P < 0.05$). It illustrate that iron deposition increased in the case group. The phase shift of putamen had negative correlation with the course of disease in the case group. The caput nuclei caudati, putamen and substantia nigra's phase shift are lower in left than that in right in the control group. **Conclusion:** SWI is an effective examination in manifesting PD's iron deposition.

Key words: Susceptibility Weighted Imaging; Parkinson's disease; Iron; Phase shift

Chinese Library Classification(CLC): R742.5, R445.2 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)21-4090-05

前言

尽管帕金森病(PD)这类疾患的病因及发病机制目前尚不清楚,但是通过组织病理学证实帕金森病患者脑内苍白球、尾状核、黑质铁的沉积增加^[1],因此铁代谢异常已经是其发病机制中一个比较肯定的学说。研究证实铁是决定脑组织弛豫属性的重要物质^[2],脑铁对弛豫性的主要影响是缩短T2,并在一定程度上缩短T1^[3]。

常规MRI序列难以显示铁的存在^[4],磁敏感加权成像(Susceptibility Weighted Imaging, SWI)是一种反映组织间的磁敏感性差异对比的序列,它对非血红素铁(如铁蛋白)的显示更加清晰。铁作为一种顺磁性物质在脑内沉积会导致亚铁素的磁场不均匀,并引起磁共振信号强度和相位的变化,相位图中的

相位信息能够更好地反映这种磁敏感性变化。并且,组织内的铁含量和引起的磁场不均匀的程度、最终导致的相位改变的差值之间是成比例的关系^[5]。从理论上讲能够根据相位变化来推算出铁含量。Ogg RJ等已经证明了在相位图上测量的相位偏移和大脑灰质的铁浓度之间存在高度相关性^[6]。

本研究将SWI这一磁共振成像技术应用于PD患者脑铁沉积的研究,分析PD病人及其对照组脑铁分布和变化情况,为研究其他神经退行性疾病的脑铁含量变化奠定基础。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集2007年3月至2010年3月于我院神经内科就诊的34例根据PD国际诊断标准诊断为PD的患者作为病例组(PD组),其中男14例,女20例,年龄50~77岁,平均年龄为 64.6 ± 9.9 岁,病程0.5~10年,平均病程为 4.8 ± 2.8 年;并收集年龄及性别匹配的30例正常人作为对照组,其中男13例,女17例,年龄50-75岁,平均年龄为 58.63 ± 8.0 岁。

PD组入选标准:根据PD国际诊断标准:患者具有静止性

作者简介:许秀安(1982-7),女,硕士研究生,研究方向:中枢神经系统的影像诊断

△通讯作者:申宝忠,电话:0451-82576509,

E-mail: Shenbzh@vip.sina.com

(收稿日期:2011-05-23 接受日期:2011-06-18)

震颤,肌强直,运动迟缓,姿势调节障碍中至少具备两项,前两项至少具备其中之一,而且左旋多巴治疗有效,同时排除其它帕金森综合征。经常规 MRI 检查排除了脑内畸形、占位及严重脑血管病变,且无帕金森病病史者归入正常对照组。

所有研究对象还需符合下列要求: (1) 无脑部外伤史; (2) 无精神疾病史; (3) 无固定的假牙,头部无金属异物; (4) 脑部常规 MR 扫描无异常; (5) 均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法

1.2.1 仪器 美国通用医疗 (GE) 公司 Signa HDe 1.5T MR 成像仪器。线圈: 头颈联合 8 通道线圈。

1.2.2 扫描序列及参数 将受试者头部置于线圈内,并用海绵垫固定,以限制头部的不自主运动,这对那些有轻微的运动失调或震颤的 PD 患者是很有效的方法, 首先行常规 T1WI 及 T2WI, T1WI: TR= 440 ms, TE= 13.0 ms, FOV: 24× 24, 层厚: 5.0mm, 层间距: 1.5mm, 矩阵: 288× 192, NEX: 1.0; T2WI: TR=

4580 ms, TE= 113.3 ms, FOV: 24× 24, 层厚: 5.0mm, 层间距: 1.5mm, 矩阵: 384× 384, NEX: 1.5。然后在矢状位图像上确定前后联合线的位置,并以其为层块中心,进行三维 ESWAN 序列扫描覆盖基底节区及中脑, ESWAN 序列的参数如下: 层厚 2.0 mm, TR= 57 ms, TE= 40 ms, 翻转角 = 45°, NEX: 0.75, FOV: 22× 22cm, 矩阵 416× 320, 接收带宽 25 Hz。

1.3 图像处理及数据测量

SWI 图像采集后获得原始强度图和相位图,将原始图像传至 AW 4.3 工作站,使用 GE 的 Functool 后处理软件对原始图像进行后处理获得磁敏感加权图和校正的相位图。校正相位图上信号强度直接反应在各点的相位值上,相位值的范围在 - π 至 + π 之间。由于铁沉积引起的偶极磁场的存在,黑色的有较大负相位的区域特征性地被白色正相位带包绕。因此,在相位图上的脑区轮廓,特别是那些有较高铁含量的脑区轮廓,比 T1WI 和 T2WI 更为清楚(见图 1)。

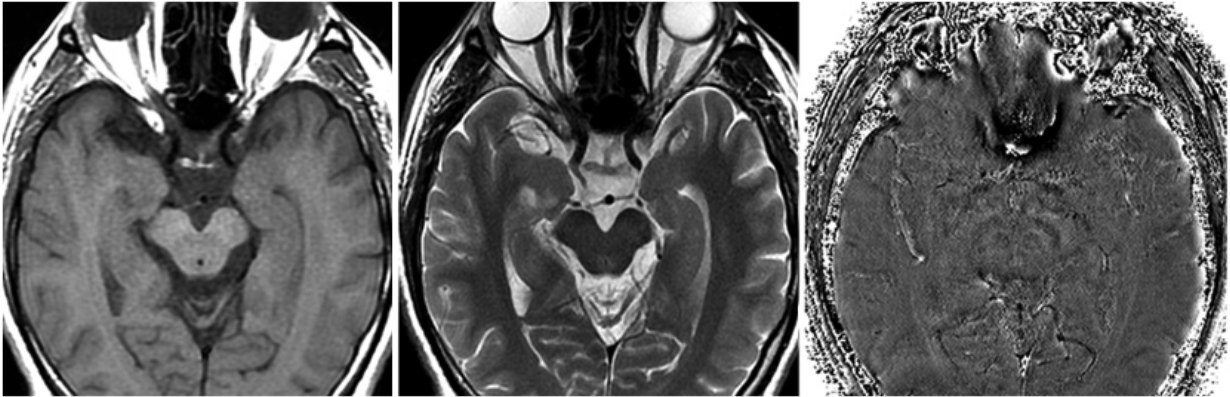


图 1 经过中脑层面的轴位 T1WI、T2WI 及 SWI 相位图

Fig.1 The contrast of T1WI, T2WI and SWI phase image traverse the slice of midbrain

由一位事先不知道受试者实际组别、年龄及性别,经过训练的操作人员在校正相位图上根据各脑区解剖结构轮廓手工绘制感兴趣区 (ROD),两次测量双侧尾状核头、苍白球、壳核、黑质、红核的相位值(图 2)。每一个脑区结构的数据都来自两个连续各核团显示最佳的层面。各脑区校正相位值为所测两个层面测量值的平均值,以前后 2 次测量的平均值作为最终结果进行统计学分析。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 11.3 统计学分析软件包,进行下列操作:对病例组和对照组尾状核头、苍白球、壳核、黑质及红核的相位值分别进行 t 检验,以 P < 0.05 判定为有差异;对 PD 组壳核相位值与病程进行 pearson 相关性分析;对正常对照组各核团双侧相位值分别做 t 检验,以 P < 0.05 判定为有差异。

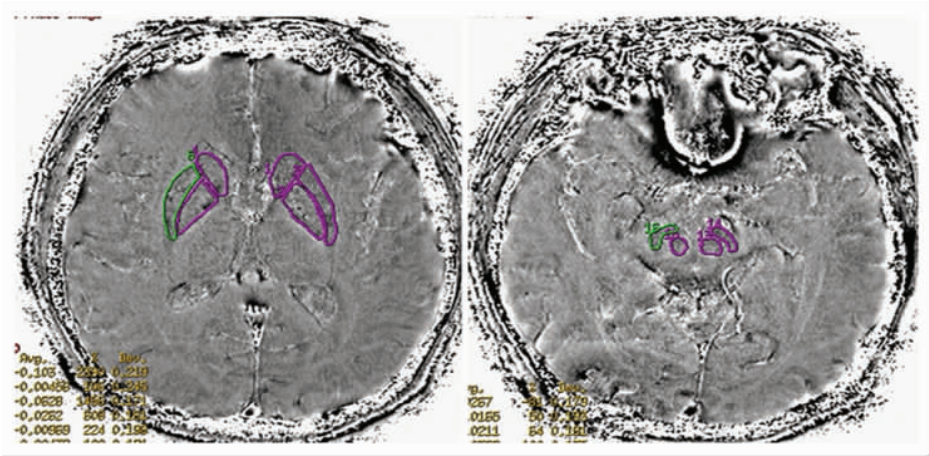


图 2 感兴趣区的划定

Fig.2 mark of the region of interest

2 结果

表 1 为病例组与对照组各灰质核团的相位值的平均数和标准差,以及两组 t 检验的结果。我们发现病例组与对照组黑

质、壳核的相位值差异具有统计学意义(P<0.05),病例组黑质、壳核的相位值较对照组明显减低。病例组尾状核头、苍白球及红核的相位值较对照组无明显差异。

表 1 病例组与对照组相位值对照
Tab.1 Compare between the phase shift of case group and control group

	病例组 (Case group) (n=34)	对照组 (Control group) (n=30)	P 值
尾状核头 (Caput nuclei caudati)	-0.1071± 0.0512	-0.0930 ± 0.0266	0.127
苍白球 (Globus pallidus)	-0.0598± 0.0263	-0.0557± 0.0191	0.242
壳核 (Putamen)	-0.1078± 0.0519	-0.0832± 0.0327	0.015
黑质 (Substantia nigra)	-0.1092± 0.0503	-0.0837± 0.0223	0.000
红核 (Red nucleus)	-0.0810± 0.0435	-0.0775± 0.0413	0.562

注:相位值用均数± 标准差表示,每一数值均保留至小数点后四位
(Note:phase shift is demonstrated by mean± standard deviation,every value remains to the fourth position after decimal point)

这与以往报道的 PD 患者黑质及苍白球的铁含量增加不同,为了验证我们所测量的数据的可靠性,我们对 PD 组壳核的相位值与 PD 病程做 Pearson 相关性分析,结果表明这两组数据之间存在负相关(如图 3 所示),PD 病程越长,壳核相位值越低,铁沉积越多。

我们进一步研究对照组中 30 例研究对象(年龄在 50 至 75 岁之间),对其各核团左右两侧进行配对样本的 t 检验。结果表明对照组中尾状核头、壳核、黑质、红核的左右侧相位值差异具有统计学意义,尾状核头、壳核、黑质相位值左侧低于右侧,而红核的相位值为右侧低于左侧(表 2 所示)。

3 讨论

3.1 PD 患者脑内铁的异常分布

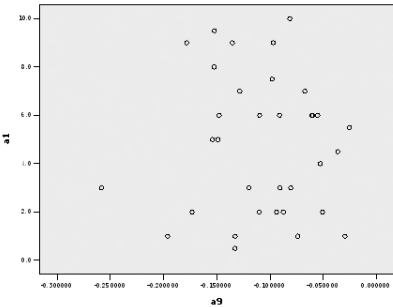


图 3 壳核相位值与病程相关性分析,相关系数为 -0.027:a9 代表壳核相位值;a1 代表病程,单位为年

Fig.3 The correlation analysis between putamen's phase shift and the course of PD) : a9 represents putamen's phase shift; a1 represents the course of PD, the unit is year

表 2 对照组各灰质核团双侧对比
Tab.2 The contrast between left and right of each kankar in control group

		例数	均数	标准差	P 值
		(Example number)	(Mean)	(Standard deviation)	(P-value)
尾状核头 (Caput nuclei caudati)	左侧 (Left)	30	-0.1106	0.0357	0.000
	右侧 (Right)	30	-0.0788	0.0273	
苍白球 (Globus pallidus)	左侧 (Left)	30	-0.0708	0.0293	0.923
	右侧 (Right)	30	-0.0422	0.0389	
壳核 (Putamen)	左侧 (Left)	30	-0.0954	0.0310	0.000
	右侧 (Right)	30	-0.0690	0.0335	
黑质 (Substantia nigra)	左侧 (Left)	30	-0.1072	0.0493	0.000
	右侧 (Right)	30	-0.1029	0.0449	
红核 (Red nucleus)	左侧 (Left)	30	-0.0731	0.0425	0.000
	右侧 (Right)	30	-0.0785	0.0359	

铁是人体内含量最高的金属, sPatz H 采用组织化学分析技术(普鲁士兰染色或 Perl 染色)首先证实了铁在脑内的分布是不均匀的, 各脑区结构的铁含量差异很大^[7]。研究表明, 锥体外系含铁量最多, 而白质几乎不含铁。采用生物化学技术对脑标本不同脑区的铁含量进行定量测定的结果证实了上述发现^[8]。1958 年 Hallgren B、Riederer P 等人相继报道了正常人脑内非血红素铁的区域性分布变异较大^[9-10]。成年人铁浓度最高的脑区是苍白球、红核、黑质和壳核, 其中苍白球的铁含量和肝脏相当。脑铁的分布这种差异性是在大脑的发育过程中逐步建立起来的。然而, 不同脑区铁积聚的速度不同, 导致成年后的脑铁含量出现差异。

PD 患者脑内铁的分布也是不均衡, 黑质是 PD 最易受侵的脑区之一, 生化、组织化学和核磁共振技术等方面都证实了铁在 PD 患者黑质致密带内显著增高^[11-12], 铁含量的增加被认为与氧化应激过程中的细胞破坏有关^[13-14]。以往检测 PD 患者脑内基底节铁沉积的研究都使用 T2WI 序列, 研究结果表明与年龄匹配的对照组相比, PD 患者黑质的 T2 弛豫时间缩短, 表明铁在这一区域沉积增加。Graham JM 等人利用 PRIME (partially refocused interleaved multiple echo) 序列对 25 例 PD 病人和 14 例正常对照者进行了研究, 结果表明 PD 病人组黑质 R2* 及 R2' 均明显高于对照组, 提示该区域的铁含量增加, 铁相关的氧化应激反应可能导致 PD 的发生, 而 PD 又将导致纹状体铁水平的变化^[15]。本研究使用 SWI 序列发现 PD 患者脑内黑质相位值较正常人明显减低, 证实了 PD 患者黑质铁含量增加。

既往另有研究表明 PD 患者壳核和苍白球的 T2 也减低, 本研究也得出了 PD 患者壳核的相位值较对照组也减低, 但相关的活检研究并没有发现铁含量的变化^[16-18]。然而根据 PD 的诊断标准确定为 PD 的患者中, 有高达 18% 的假阳性率, 包括临床上轻微的 PD, 如多系统萎缩、进行性核上麻痹等。这可能有助于解释壳核相位值的减低, 有研究表明多系统萎缩的患者的壳核的铁沉积增加^[19]。

本研究结果还证实苍白球两侧的铁含量没有差异。笔者认为可能是与样本量小、感兴趣区划定方面的误差等因素有关。

3.2 SWI 对于检出异常铁沉积的作用

SWI 是通过显示含铁组织与非含铁组织之间的磁敏感性差异来测定铁的含量的。因相位与局部磁场成比例, 则相位之间的差异也就与磁敏感性差异成比例。Ogg RJ 等的研究表明相位和铁含量与年龄相关, 组织中铁的含量与 SWI 影像中的相位直接相关, 并指出相位值将成为检测铁含量的最准确的方法之一^[6]。

SWI 更加强调了组织间的磁敏感性差异, 可以得到薄层的图像, 有利于观察较小的纹状体核团结构, SWI 可较薄层 FSE 检出更多的异常铁沉积; 且 SWI 为三维采集, 高空间分辨率成像, 图像在细微结构的显示上更加细腻。但是, 同样是由于其对磁敏感性变化敏感, 颅底骨气界面所造成的磁敏感性伪影也较重, 会影响靠近颅底的神经核团的观察, 因此最大程度地减少颅底的磁敏感性伪影是此序列技术的研究发展方向。

3.3 MRI 在诊断中枢神经系统运动障碍性疾病中的限度

正常人随着年龄的增长, 铁在脑内的沉积也会增加^[20], 通常

在老年人脑部 MR 影像上可以观察到小脑齿状核、红核、苍白球等亲铁核团均可出现明显的由铁沉积所致的 T2 低信号, 然而由于运动障碍性疾病患的形态影像学表现缺乏特异性, 单从影像上诊断起来比较困难。传统的 MRI 只能对一些症状性震颤麻痹的病因做除外诊断, 我们试图运用 SWI 诊断运动障碍性疾病, 从而可以更好地反映其病理改变及病程进展。

本研究为尽量降低了数据的误差采取了下列措施: (1) PD 组和对照组的性别和年龄尽可能匹配; (2) PD 组病例入组按照特发性 PD 的国际诊断标准严格进行评价; (3) 由至少一名资深神经内科医生查看每一个患者的病史, 并排除症状不典型的病例; (4) 由至少三名神经放射科医生对 MRI 进行过滤, 以去除大面积脑缺血、基底节病变及运动伪影较大影像诊断的病例。 (5) 由于在 MRI 上很难将黑质的致密带和网状带分开, 所以我们将感兴趣区划定在整个黑质区, 以此来反映黑质致密带的铁含量。

3.4 脑铁含量的左右差异

通过对对照组各核团左、右相位值的比较, 我们发现人脑左右半球的相位值存在不对称性。左侧尾状核头、壳核、黑质相位值的偏移比右侧大, 提示这些脑区左侧的铁含量大于右侧。以往有研究报道了大脑左右半球质子弛豫性的不对称。Sup-prian T 等报道了额叶白质横向弛豫时间(T2)的不对称现象, 他们发现左侧的 T2 比右侧短^[21]。

脑内铁和多巴胺代谢之间密切关系, 铁是伴随着多巴胺能神经元一起分布的, 脑铁的缺乏会影响多巴胺的合成, 产生运动障碍。黑质内铁含量的不对称也许反映了左右半球在多巴胺代谢过程中对铁的不同需求, 左侧黑质可能需要更多的铁来促进多巴胺的合成。我们知道, 多巴胺在自主运动的调节中发挥了关键的作用^[22]。有研究者把人群中右利手占优势归因于脑内多巴胺的分布是左侧占优。因此, 多巴胺能系统中铁含量左侧占优势的现象也许和运动功能的偏侧化有关。

总之, 磁敏感加权成像是显示 PD 患者脑内铁的沉积的有效检查方法, 并可对 PD 病程进行评估, 可用于神经退行性病变的特定区域铁沉积的显示及程度的评价, 并有助于判断疾病病程及评估预后。

参考文献 (References)

- [1] 王俊, 姜宏, 谢俊霞. 中枢神经系统铁代谢与帕金森病的关系[J]. 生理科学进展, 2003, 34 (1): 67-70
Wang Jun, Jiang Hong, Xie jun-xia. The relationship between iron metabolism in central nervous system and Parkinson's disease [J]. Prog Physiol Sci, 2003, 34 (1): 67-70
- [2] Rouault TA. Iron on the brain[J]. Nat Genet, 2001, 28(4): 299-300
- [3] Vymazal J, Righini A, Brooks RA, et al. T1 and T2 in the brain of healthy subjects, Patients with Parkinson disease, and Patients with multiple system atrophy: relation to iron content [J]. Radiology, 1999, 211: 489-495
- [4] Berg D, Gerlach M, Youdim MBH, et al. Brain iron pathways and their relevance to Parkinson's disease [J]. Journal of Neurochemistry, 2001, 79: 225-236
- [5] Abduljalil AM, Schmalbroek P, Novak V, et al. Enhanced gray and white matter contrast of Phase susceptibility-weighted images in ul-

- tra-high-field magnetic resonance imaging[J].J Magn Reson Imaging, 2003, 18:284-290
- [6] Ogg RJ, Langston JW, Haacke EM, et al. The correlation between phase shifts in gradient - echo MR images and regional brain iron concentration[J]. Magn Reson Imaging, 1999,17 (8) : 1141-1148
- [7] Spatz H. Über die Eisennachweise im Gehirn, besonders in Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems. Teil I[J]. Z Ges Neurol Psychiat, 1922, 77: 261-390
- [8] Koe P, Pen AH. The history of iron in the brain [J].J Neurol Sci, 1995,134(Suppl):1-9
- [9] Hallgren B, Sourander P. The effect of age on the non-haemin iron in the human brain[J].J. Neurochem, 1958,3:41-51
- [10] Riederer P, Sofic E, Rausch WD, et al. Transition metals, ferritin, glutathione, and ascorbic acid in Parkinsonian brain[J].J. Neurochem, 1989,52:515-520
- [11] Berg D, Grote C, Rausch WD, et al. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound [J]. Ultrasound Med Biol, 1999, 25(6) : 901-904
- [12] Connot JR, Snyder BS, Arosio P, et al. A quantitative analysis of iso-ferritins selected regions of aged parkinsonian and Alzheimer's diseased brains[J]. J Neurochem, 1995, 65 : 717-724
- [13] Kaur D, Andersen J. Does cellular iron dysregulation play a causative role in Parkinson's disease[J]. Ageing Res Rev, 2004, 3: 327- 343
- [14] 杨卉, 曹学兵, 黄振秀, 等. 铁与帕金森病相关性研究的近况[J]. 国外医学神经病学神经外科学分册, 2000, 4(27) : 180- 183
Yang Hui, Cao Xue-bing, Huang Zhen-xiu, et al. The Association between Iron and Parkinson Disease [J]. Foreign Medical Sciences Section on Neurology & Neurosurgery, 2000,4(27): 180-183
- [15] Graham JM, Paley MN, Grunewald RA, et al. Brain iron deposition in Parkinson's disease imaged using the PRIME magnetic resonance sequence[J]. Brain, 2000, 123(12) : 2423- 2431
- [16] Griffiths PD, Dobson BR, Jones GR, Clarke2. Iron in the basal ganglia in Parkinson's disease An in vitro study using extended X-ray absorption fine structure and cryo-electron microscopy [J]. Brain, 1999, 122:667-673
- [17] 舒红格, 漆剑频, 朱文珍等. 帕金森病脑铁沉积的定量研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2009, 38(4) : 527-530
Shu Hong-ge, Qi Jian-pin, Zhu Wen-zhen, et al. The Quantitative Study of Brain Iron Deposition in Parkinson's Disease [J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2009, 38(4) : 527-530
- [18] Kosta P, Argyropoulou MI, Markoula S, et al. MRI evaluation of the basal ganglia size and iron content in patients with Parkinson's disease [J]. J Neurol, 2006, 253: 26
- [19] 冯逢, 有慧, 胡凌, 等. 磁敏感加权成像鉴别多系统萎缩与特发性帕金森病的初步研究[J]. 中国医学影像技术, 2007, 23(6):781-784
Feng Feng, You Hui, Hu Ling, et al. Preliminary study of susceptibility weighted imaging in differentiation of multiple system atrophy and idiopathic Parkinson disease [J]. Chin J Med Imaging Technol, 2007, 23(6):781-784
- [20] Koeppen AH. A brief history of brain iron research [J]. J Neurol Sci, 2003, 207: 95- 97
- [21] Supprian T, Hofmann E, Warmuth M, et al. MRI T2 relaxation times of brain regions in schizophrenic patients and control subjects[J]. Psychiatry Res, 1997, 75:173-182
- [22] Chinta SJ, Andersen JK. Dopaminergic neurons[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2005, 37:942-946