

## Evaluation on the changes of brain iron deposition in patients with Alzheimer disease using SWI phase value

LI Si-yao, HE Hui-jin\*, FENG Xiao-yuan, ZHOU Bi-jing

(Department of Radiology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the difference of iron deposition in the brain between Alzheimer disease (AD) patients and healthy subjects with SWI, and to observe the correlation of phase values with MMSE scores in AD patients. **Methods** Totally 23 patients with AD (AD group), 18 age-and sex-matched normal controls (NC group) underwent SWI. Oblique coronal images perpendicular to the long axis of hippocampus were obtained ranging from bilateral temporal poles to dentate nuclei. The phase values of each ROI in two groups were evaluated and compared using nonparametric *Mann-Whitney U* test. Partial *Spearman* rank correlation coefficient controlled by the age-related bias was used to assess the correlation between phase values in each ROI and MMSE scores in AD group. **Results** The phase values of bilateral hippocampus (HP), globus pallidus (GP), caudate nucleus (CAU), substantia nigra (SN), right frontal cortex (FC) and left putmen (PUT) in AD group were significantly lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). The phase values of the left PUT were most significantly correlated with the MMSE scores, with the correlation coefficient of 0.53. The correlation coefficient between the phase values of the left HP and the MMSE scores was 0.44. **Conclusion** Phase value is proved effective to measure regional iron changes in AD patients. The phase value of left PUT has close correlation with the progression of AD.

**[Key words]** Alzheimer disease; Neurodegeneration; Brain iron accumulation; Phase value

## 磁敏感加权成像相位值评估阿尔茨海默病脑内铁沉积

李思瑶, 何慧瑾\*, 冯晓源, 周碧婧

(复旦大学附属华山医院放射科, 上海 200040)

**[摘要]** **目的** 采用 SWI 技术观察阿尔茨海默病(AD)患者与正常对照组脑内铁含量的差异,并探讨相位值与 MMSE 评分的相关性。**方法** 对 23 例 AD 患者(AD 组)及 18 名健康老年人(NC 组)进行垂直于海马长轴的斜冠状位 SWI,扫描范围自双侧颞极至齿状核。在所得相位图上测量各脑区的相位值,并进行组间统计学分析,比较 AD 组各脑区相位值与 MMSE 评分的相关性。**结果** 与 NC 组相比,AD 组双侧海马、苍白球、尾状核、黑质、右侧额叶皮质及左侧壳核相位值降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。AD 组左侧壳核的相位值与 MMSE 评分具有最高的相关性,相关系数为 0.53,左侧海马的相位值与 MMSE 评分相关系数为 0.44。**结论** 相位值可作为评价 AD 患者脑内铁沉积异常的敏感而有效的手段。左侧壳核相位值与 AD 疾病进展关系密切。

**[关键词]** 阿尔茨海默病;神经退行性变;脑铁积聚;相位值

**[中图分类号]** R445.2; R742 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2011)04-0698-04

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种老

年神经系统退行性疾病,临床症状主要以认知功能减退、生活能力下降及精神行为异常为主。随着老龄人口的增加,AD 患病率逐年增加。AD 的病因及发病机制尚未明了,目前普遍认为是多因素致病的复杂病理过程,其中包括遗传基因、炎性反应、神经递质障碍、免疫功能紊乱、细胞凋亡、氧化应激与自由基损伤等。AD 病理上以老年斑、神经纤维缠结、胶质细胞增生、

**[基金项目]** 卫生部卫生行业科研专项项目(200802099)。

**[作者简介]** 李思瑶(1981—),女,吉林磐石人,硕士,医师。研究方向:阿尔茨海默病的早期影像学诊断。E-mail: lisiyao0000@126.com

**[通讯作者]** 何慧瑾,复旦大学附属华山医院放射科,200040。

E-mail: hehuijin@hotmail.com

**[收稿日期]** 2010-10-20 **[修回日期]** 2010-12-21

脑血管淀粉样变性及  $\beta$ -淀粉样肽沉积为特征。现有的治疗大多集中针对早期 AD, 对中晚期 AD 治疗效果较差。但 AD 常起病隐匿, 病程呈渐进性, 偶有间歇期, 发病早期易被忽略, 此外还需进一步排除其他原因造成的痴呆, 如路易体痴呆、抑郁症引起的假性痴呆、锥体外系病变引起的皮质下痴呆等, 使得 AD 的早期诊断较为困难。

越来越多的研究证明铁及其他一些金属离子与 AD 的发病密切相关。具有氧化还原活性的铁离子可引起氧化应激反应, 诱导神经元凋亡。细胞外的淀粉样斑块及细胞内的神经纤维缠结中有铁的沉积<sup>[1]</sup>, 内源性铁在淀粉样斑块内的沉积使得其在 T2、T2\* 及 SWI 图像上呈低信号<sup>[2]</sup>。目前采用 MR 定量测量脑铁沉积的研究逐渐增多<sup>[3]</sup>, 但在对 AD 的研究报道不一, 与简易智能量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评分等临床相关性的结果也不尽相同。本研究旨在加深对 SWI 相位值及其临床价值的认识。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2009 年 8 月—2010 年 1 月在华山医院神经内科痴呆专科门诊就诊的 AD 患者 23 例 (AD 组), 其中男 14 例、女 9 例, 年龄 54~80 岁, 平均 (70.5±8.8) 岁, MMSE 评分为 (18.65±3.74) 分。AD 组入选标准: 根据文献<sup>[4]</sup>中的标准诊断为“可能 AD”, 并依据 Hachinski 缺血指数表确定得分 <4 分、除外血管性痴呆及混合性痴呆; 既往无精神或神经病史; 经 MR 检查除脑萎缩和深部白质少量 T2WI 高信号 (最大直径 <2 cm) 外无其他异常改变。对照组 (normal control, NC) 为 18 名认知正常老年志愿者, 其中男 10 名、女 8 名, 年龄 59~76 岁, 平均 (67.9±6.8) 岁, 受教育程度均为初中毕业及以上, MMSE 评分 ≥28 分, 有独立行为能力且神经科查体正常, 既往无精神或神经病史, 经 MR 检查除轻度脑萎缩和深部白质少量 T2WI 高信号 (最大直径 <2 cm) 外无其他异常改变。所有受试者均无 MR 检查禁忌, 自愿参加并签署知情同意书。本研究获得复旦大学附属华山医院伦理委员会批准。

**1.2 仪器与方法** 对所有受试者均采用 Siemens Magnetom Verio 3.0T MR 仪进行扫描, 以 12 通道线圈采集信号。先行常规 T1WI 及 FLAIR 横断位扫描、T2WI 海马斜冠状位扫描以除外其他器质性病变及观察海马形态。SWI 序列采用 3D 扰相梯度回波序列, 垂直于海马长轴的斜冠状位扫描, 扫描范围自颞极至齿状核, 参数: TR 28 ms, TE 20 ms, 翻转角度 15°, 层数 56, 层厚 2 mm, 层间距 0.4 mm, 激励次数 1, FOV 230 mm, 矩阵 448×448, 带宽 120 Hz。

层数 56, 层厚 2 mm, 层间距 0.4 mm, 激励次数 1, FOV 230 mm, 矩阵 448×448, 带宽 120 Hz。

**1.3 数据处理** SWI 序列所得图像包括定位图、相位图 (phase image)、MIP 及 SWI 图像。采用 SPIN (signal processing in NMR) 软件对相位图上各 ROI 进行相位值测量: 首先在定位图上按照各部位解剖结构选取 ROI (图 1), 采用 SPIN 软件的“copy boundary”功能, 将定位图上各 ROI 的选定范围复制到相对应的相位图上, 软件自动算出相位图上各选定 ROI 内平均相位值及像素值。测量每个解剖结构最大层面及其前后相邻层面的相位值, 取 3 个层面加权平均值。选择 ROI 时尽量避免脑脊液、颅底骨质、大血管等结构, 以免影响测量准确度。分别测量双侧海马、苍白球、壳核、尾状核、齿状核、黑质、红核、丘脑、额叶皮质的相位值。根据各 ROI 的相位值 ( $y$ ) 计算弧度值 ( $\varphi$ ), 公式如下:  $\varphi = \pi - \pi \times y / 2048$ , 单位为弧度。

**1.4 统计学分析** 应用 SPSS 17.0 软件对两组年龄与性别进行  $t$  检验及  $\chi^2$  检验。相位值组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 秩和检验。采用控制年龄因素的偏相关分析法对 AD 组各脑区的相位值与 MMSE 评分进行相关性分析,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

AD 组与 NC 组年龄及性别比例差异无统计学意义, AD 组 MMSE 评分明显低于 NC 组 ( $P < 0.05$ , 表 1)。AD 组双侧海马、苍白球、尾状核、黑质、右侧额叶皮质及左侧壳核相位值较 NC 组明显降低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 图 2)。AD 组双侧苍白球、双侧壳核、左侧海马、左侧额叶皮质、右侧尾状核及右侧齿状核相位值与 MMSE 评分具有相关性 ( $P < 0.05$ ), 其中左侧壳核的相位值与 MMSE 评分具有最高的相关性, 相关系数为 0.53, 左侧海马的相位值与 MMSE 评分的相关系数为 0.44 (图 3)。

表 1 两组受试者临床资料比较

组别	受试者数量	性别(男/女)	年龄(岁)	MMSE 值
AD 组	23	14/9	70.5±8.8	18.65±3.74
NC 组	18	10/8	67.9±6.8	29.11±1.21
统计量	—	$\chi^2 = 1.10$	$t = 1.21$	$t = 10.10$
P 值	—	>0.05	>0.05	<0.05

## 3 讨论

以往采用 MR 分析 AD 患者脑铁沉积的研究<sup>[5]</sup>显示 AD 患者部分皮质及深部灰质核团的铁沉积有增加趋势。由于各研究所采用序列、场强、扫描参数及后处

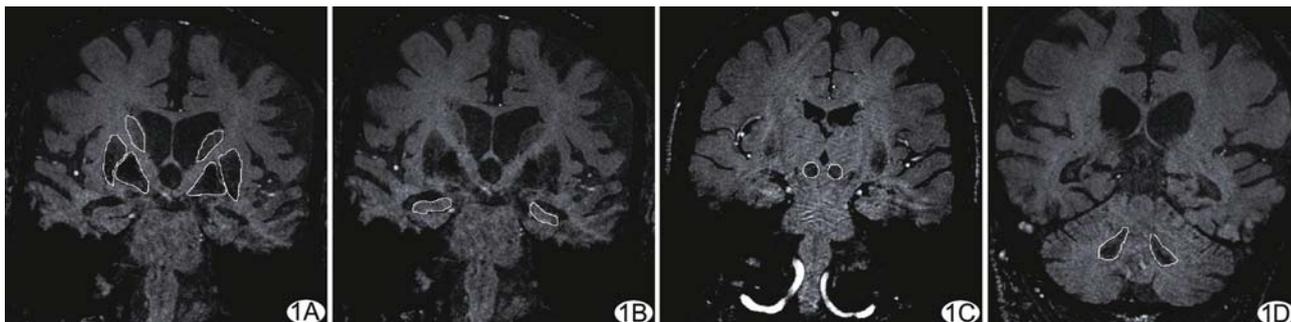


图 1 与相位图相对应的定位图上各 ROI 的选择 A. 双侧尾状核、壳核、苍白球; B. 双侧海马; C. 双侧红核; D. 双侧齿状核

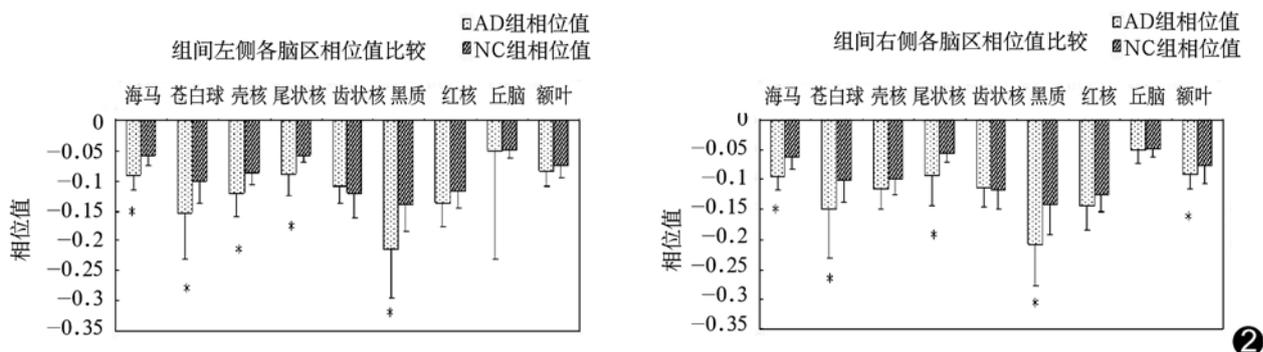


图 2 AD 组与 NC 组双侧各脑区相位值比较图

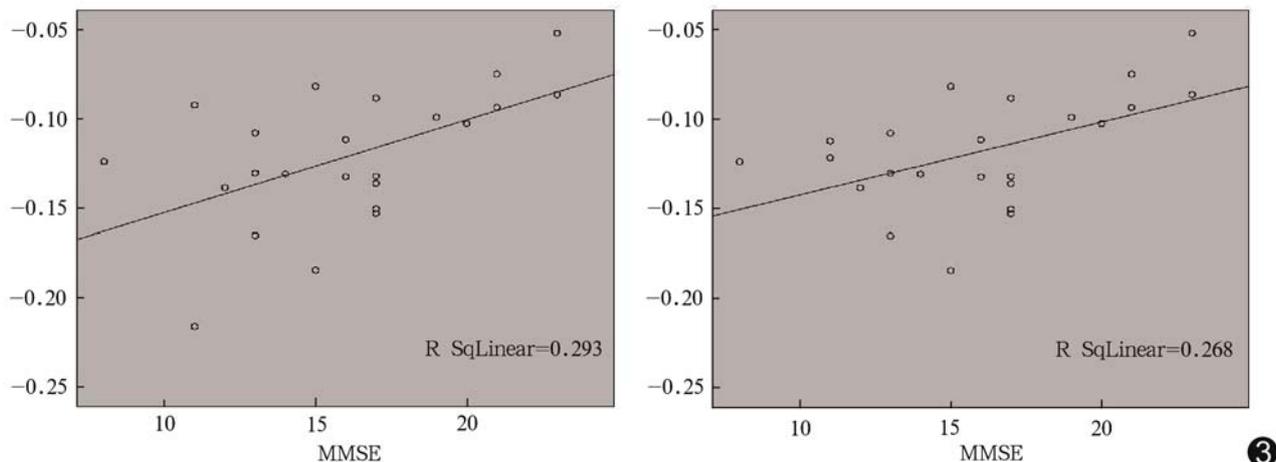


图 3 AD 组左侧壳核及海马相位值与 MMSE 相关性图

理方法存在差异,ROI 选择不同,入选标准、痴呆的评判标准、患者痴呆的阶段等有所不同,各组结论并不完全一致。Ding 等<sup>[6]</sup>发现 AD 组双侧海马体部、内嗅皮质、额叶皮质、尾状核头部及壳核的相位值比 NC 组减低,其中右侧海马相位值的减低最明显,且与 MMSE 评分相关性最高。Zhu 等<sup>[7]</sup>认为 AD 患者双侧海马、尾状核、齿状核、壳核、顶叶皮质的相位值减低具有统计学意义,双侧顶叶皮质、海马、壳核与相对 MMSE 相

关,顶叶皮质的相关性最高。Bartzokis 等<sup>[8]</sup>发现 AD 组与 NC 组尾状核及壳核的铁含量存在明显差异。Press 等<sup>[9]</sup>发现 AD 患者苍白球、壳核、内囊 T2 值缩短,提示这些区域铁沉积增加。本研究显示 AD 组双侧海马、苍白球、尾状核、黑质、右侧额叶皮质及左侧壳核相位值比 NC 组显著降低,这与以往组织病理学研究所提示的 AD 受累脑区相符。Loeffler 等<sup>[10]</sup>研究脑标本,发现 AD 患者海马、额叶皮质、内嗅皮质、壳核内

铜蓝蛋白含量升高,后者是催化  $\text{Fe}^{2+}$  变成具有氧化还原活性的  $\text{Fe}^{3+}$  的主要催化酶。AD 患者海马和杏仁体谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶增加,提示该区域氧化应激反应增加<sup>[11]</sup>。Smith 等<sup>[12]</sup>发现轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者皮质和小脑内均见铁含量升高,随着认知障碍的进展,小脑胶质细胞内的活性铁离子浓度升高,认为脑内铁稳态的失衡是 AD 发生的前兆,并且这种失衡不仅仅局限于 AD 的受累脑区。

本研究显示 AD 患者双侧苍白球、双侧壳核、左侧海马、左侧额叶、右侧尾状核及右侧齿状核相位值与 MMSE 评分具有相关性,提示这些脑区铁沉积的增加与 AD 病情相关。在左侧壳核,相位值与 MMSE 的相关性较其他脑区更显著。采用 SWI 对 MCI 患者进行 50 个月的随访,发现进展为 AD 的 MCI 患者左侧壳核铁沉积增长速度较稳定型 MCI 及 NC 组快,提示左侧壳核铁沉积增加与认知功能减退具有较高的相关性<sup>[13]</sup>。研究<sup>[14]</sup>发现抑郁症患者左侧壳核铁含量明显增高,抑郁与 AD 的发生有明显的相关性。普遍认为抑郁不仅是 AD 的常见表现,还是 AD 的重要危险因素之一,晚发型 AD 常有抑郁的病史及治疗史,AD 发病前近 10 年的抑郁病史是 AD 的前驱表现。但抑郁与认知功能障碍的内在联系目前尚未十分清楚。

对 AD 患者的海马形态学研究<sup>[15]</sup>表明,在区分 AD 患者和正常老年人时,对左海马进行形状分析比右海马更有效。AD 时一系列病理学改变导致大量神经元凋亡,致海马体积缩小。研究证实铁、铜、锌等金属离子与诱导神经元凋亡密切相关,这似乎可以解释左侧海马相位值的降低,即铁含量的增加与反映 AD 病情进展的 MMSE 评分具有较好的相关性。目前对于 AD 患者各脑区相位值与 MMSE 评分相关性的研究报道并不多,还需更大样本量的研究来支持。

本研究中由于部分 AD 患者头动伪影较重,不能用于后处理分析,致使样本量相对较小;同时由于 AD 起病隐匿,早期诊断困难,本组病例未能获得精确的初始发病年龄及准确的病程资料,因而未能进行铁沉积与病程的分析及早发型 AD(发病年龄 < 65 岁)与晚发型 AD(发病年龄 > 65 岁)脑内铁沉积模式的分析。

综上,可以 SWI 相位值作为评价 AD 患者脑内铁沉积异常的敏感而有效的手段;AD 患者左侧壳核相位值与疾病进展关系密切。

## [参考文献]

- [1] Cornett CR, Markesbery WR, Ehmann WD, et al. Imbalances of trace elements related to oxidative damage in Alzheimer's disease brain. *Neurotoxicology*, 1998, 19(3):339-346.
- [2] Chamberlain R, Reyes D, Curran GL, et al. Comparison of amyloid plaque contrast generated by T2-weighted, T2\*-weighted, and susceptibility-weighted imaging methods in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Magn Reson Med*, 2009, 61(5): 1158-1164.
- [3] 苗延巍, 伍建林. 慢性神经系统疾病脑铁过度沉积的 MR 研究进展. *中国医学影像技术*, 2009, 25(11):2129-2131.
- [4] 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. *Neurology*, 1984, 34(7):939-944.
- [5] 王蕊, 陈敏, 杜湘珂, 等. 阿尔茨海默病脑铁沉积的 3.0T 磁共振 T2\* 测量研究. *临床放射学杂志*, 2008, 27(3):303-306.
- [6] Ding B, Chen KM, Ling HW, et al. Correlation of iron in the hippocampus with MMSE in patients with Alzheimer's disease. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 29(4):793-798.
- [7] Zhu WZ, Zhong WD, Wang W, et al. Quantitative MR phase-corrected imaging to investigate increased brain iron deposition of patients with Alzheimer disease. *Radiology*, 2009, 253(2):497-504.
- [8] Bartzokis G, Sultzer D, Cummings J, et al. In vivo evaluation of brain iron in Alzheimer disease using magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57(1):47-53.
- [9] Press DZ, Casement MD, Schenck JE, et al. High-field MRI demonstrates increased brain iron in Alzheimer's disease. *Neuro-Biol Aging*, 2004, 25:S378-S379.
- [10] Loeffler DA, LeWitt PA, Juneau PL, et al. Increased regional brain concentrations of ceruloplasmin in neurodegenerative disorders. *Brain Research*, 1996, 738(2):265-274.
- [11] Pappolla MA, Omar RA, Kim KS, et al. Immunohistochemical evidence of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Am J Pathol*, 1992, 140(3):621-628.
- [12] Smith MA, Zhu XW, Tabaton M, et al. Increased iron and free radical generation in preclinical Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimer's Dis*, 2010, 19(1):363-372.
- [13] Kirscha W, McAuleya G, Holshouser B, et al. Serial susceptibility weighted MRI measures brain iron and microbleeds in dementia. *J Alzheimer's Dis*, 2009, 17(3):599-609.
- [14] Steffens DC, Tupler LA, Ranga K, et al. Magnetic resonance imaging signal hypointensity and iron content of putamen nuclei in elderly depressed patients. *Psychiatry Res*, 1998, 83(2):95-103.
- [15] 李淑宇, 石峰, 蒲放, 等. 基于 MRI 海马形状特征的阿尔茨海默病的自动判别. *中国医学影像技术*, 2006, 22(9):1321-1324.