

MRI Detects Brain Iron Deposition in Thalassaemia Patients Using Quantitative Susceptibility Mapping and T2*-Weighted Mapping

Guo Hongyu¹, Wang Yanjun^{2,*}, Huang Ping¹, Guo Hua³

¹Biomedical Engineering, Shenyang University of Technology, Shenyang, China

²Electrical Engineering, Shenyang University of Technology, Shenyang, China

³Center for Biomedical Imaging Research, Tsinghua University, Beijing, China

Email address:

wyjxlwb@sina.com (Wang Yanjun)

*Corresponding author

To cite this article:

Guo Hongyu, Wang Yanjun, Huang Ping, Guo Hua. MRI Detects Brain Iron Deposition in Thalassaemia Patients Using Quantitative Susceptibility Mapping and T2*-Weighted Mapping. *Science Discovery*. Vol. 4, No. 6, 2016, pp. 405-409.

doi: 10.11648/j.sd.20160406.20

Received: September 25, 2016; Accepted: November 5, 2016; Published: December 7, 2016

Abstract: Purpose: MRI(Magnetic Resonance Imaging) estimates of brain iron deposition in thalassaemia patient using quantitative susceptibility mapping (QSM) and T2*-weighted methods. And to compare the two methods, if they have feasibility. Thirty-three thalassaemia patients underwent gradient echo sequence on the MR (Magnetic Resonance) scanner with whole-brain coverage to obtain the image data. Then to process the images and calculate the brain iron content using QSM (Quantitative Susceptibility Mapping) and T2*-weighted methods. Both images using QSM and T2* methods can clearly see the distribution of iron in the brain. But T2*-weighted method is less sensitivity for the detection of brain iron content, and only QSM method can quantify the iron content quickly and accurately. The tissue iron can affect the value of T2*, so T2*-weighted method can only detect the distribution of iron content. While the application of magnetic sensitive quantitative imaging can be very effective in routine non-invasive assessment of tissue components, especially iron, that is very important for the assessment of thalassaemia patients.

Keywords: Quantitative Susceptibility Mapping, T2*-Weighted Mapping, Magnetic Resonance Imaging, Thalassaemia, Iron Concentration

探讨用磁敏感定量成像和T2*加权成像方法对地中海贫血病患者脑铁含量的检测研究

郭红宇¹, 王雁军^{2*}, 黄萍¹, 郭华³

¹生物医学工程, 沈阳工业大学, 沈阳, 中国

²电气工程, 沈阳工业大学, 沈阳, 中国

³生物医学影像研究中心, 清华大学, 北京, 中国

邮箱

wyjxlwb@sina.com (王雁军)

摘要: 目的: 应用磁敏感定量成像 (Quantitative Susceptibility Mapping, QSM) 和 T2*加权成像的方法, 评估地中海贫血病患者大脑铁沉积量, 对比其可行性。用 33 例地中海贫血病患者进行梯度回波序列的大脑磁共振扫描, 获得图像数据, 分别用 QSM 方法和 T2*加权成像方法对图像进行处理和计算大脑的铁沉积量。运用 QSM 和 T2*加权成像方法得到的图像都可以明显看出大脑中铁的分布情况, 但其中, 对于脑铁含量的检测, T2*加权成像方法的敏感性较差; 而 QSM 方法可以快速, 准确地定量出铁的含量。因为铁能影响组织 T2* 的值, 所以 T2*加权成像方法只能检测铁含量的分布; 应用磁敏感定量成像的方法能很有效地定量评估组织成分的常规非侵入性, 尤其是铁, 这对评估地中海贫血病非常重要。

关键词: 磁敏感定量成像, T2*加权成像, 磁共振成像, 地中海贫血病, 脑铁含量

1. 引言

地中海贫血是世界上最大的单基因遗传病之一, 尤其是在我国广东和广西两省[1], 患者常伴有器官的功能异常。然而重型地中海贫血病患者的器官铁沉积量处于什么样的状态, 由于受技术设备的限制, 目前国内尚无这方面的研究报道。所以尽早检查地中海贫血病患者的脑铁含量, 确定其是否同样存在过量铁沉积现象, 在临床的预防和治疗上都非常重要。

脑组织的磁化率变化有几种不同的生物物理起源。目前认为灰质的敏感性主要是以储存在铁蛋白大分子组织中的铁为主[2]。铁蛋白复合物是铁的球状储存蛋白, 并且是顺磁性的, 所以使得组织中铁的磁化率增加[3]。因为脑铁浓度的异常增加会导致多种神经性疾病, 包括地中海贫血病, 阿尔茨海默氏病, 帕金森氏病和多发性硬化等, 所以研究人员对大脑中铁储量越来越感兴趣[4]。磁敏感定量成像可以通过直接对比, 测量不同脑组织区域铁浓度的相关性信息[5]。而 T2*加权成像凭借其采集时间短, 非侵袭性, 可重复性好以及可靠度高等优点, 已被广泛应用于肝脏, 心脏和脾等器官中, 用于检测体内铁含量。本文意在对比磁敏感定量成像和 T2*加权成像两种方法, 对地中海贫血病患者进行大脑铁沉积量的评估。

2. 方法

2.1. T2*加权成像方法

在早期基于磁共振铁沉积量的研究中, 所用的是自旋回波序列的 T2 加权成像技术, 但是由于其采集时间长, 易产生运动伪影等原因, 近几年已采用梯度回波序列 (GRE 序列), 其反映的是 T2*弛豫信息。由于梯度回波序列产生的 T2*值能很好地反映组织内磁敏感性对组织信号的影响, 采集时间短、运动伪影较少[6], 已日益受到重视。

本文把 T2*方法用于检测脑铁含量中, 从理论上讲, T2*弛豫信息包含了由质子小磁场相互作用造成的磁场不均匀 (真正的 T2 弛豫) 以及因主磁场不均匀性成的弛豫, T2*与 T2 之间的关系可以用如下公式表示[7]:

$$\frac{1}{T2^*} = \frac{1}{T2} + \gamma \cdot \Delta B \quad (1)$$

其中, γ 是磁旋比, ΔB 是磁场变化幅度。由于 T2* 受到磁场不均匀性的影响, 衰减速度比 T2 快, 因此同一种组织的 T2* 总是小于 T2。在人体组织中, 随着回波时间越来越长, 横向磁化矢量逐渐衰减, 图像变暗。组织中的铁含量越高, 主磁场的均匀性就会越明显, 组织的 T2* 值也会越短, 图像随着回波的时间变暗的速度也会越来越快。

2.1.1. 采集技术

采集技术有两种, 它们分别是单回波采集和多回波采集。早期的采集技术主要以单回波采集为主, 这是因为其磁共振的场强较低, 但由于高场磁共振设备已经得到了普遍应用, 随着采集速度越来越快, 多回波采集的应用也越来越广泛。多回波采集可以同时采集多个 TE 值的图像信息, 并且可以观察图像信号随着 TE 值的增加而衰减的程度。Westwood 等[8]的研究发现, 两种采集技术的 R2* 值是相近的。因此, 无论是在不同采集技术还是在不同场强条件下, R2* 的值都是有可比性的。

对于采集序列的选择, 由于自旋回波 SE 序列的 180 度聚相位脉冲可以消除由于磁场不均匀造成的 T2* 效应, 因此得到的是 T2 的图像。而梯度回波序列由于使用的是梯度脉冲, 无法像聚相位脉冲一样消除 T2* 效应, 所以梯度回波序列更权重 T2* 图像一些。与自旋回波序列相比, 梯度回波序列用于铁浓度的测定序列的主要优势是用梯度回波采集的图像对组织铁更敏感, 因为它没有一个重新定相的 180 度脉冲, 它的校正用于静态顺磁效应, 另外, 由于快速采集时间可以尽量减少运动伪影。因此, 本文使用的是单回波的梯度回波序列进行图像数据的采集。

2.1.2. 选择合适的场强

在高场可以提高检测含铁量较低的组织成像的分辨率, 例如脑铁沉积, 但伴随高分辨率会产生更多磁敏感伪影。因此, 本文使用的是 1.5T 磁共振设备进行图像数据的采集。

2.1.3. 选取感兴趣区域

目前, 在基于磁共振 T2* 的肝脏铁沉积评估的研究中, 多数研究人员都会使用一些检测方法如穿刺活检、小 ROI 的测量等, 但都存在一定的误差。与肝脏成像相比, 由于大脑结构的重要性和特殊性, 本文对大脑的 T2* 加权成像

并没有进行感兴趣区域的提取，而是对全脑的图像进行分析。

用上述方法得到的地中海贫血病患者的大脑T2*加权成像图如图1所示

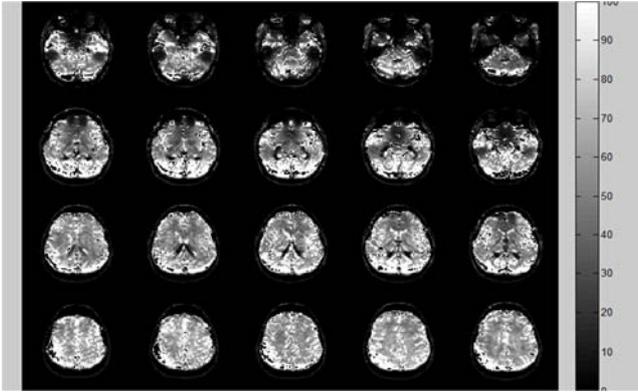


图1 地中海贫血病患者的大脑T2*加权成像图。

Fig. 1. The T2*-weighted mapping of thalassaemia patient.

2.2. QSM方法

磁敏感定量成像[9] (Quantitative Susceptibility Mapping, QSM) 方法是一种新的MRI对比机制，可以提供局部组织磁化率分布图。磁化率是反映组织内部特征的物理量，顺磁性铁可以增加组织的磁化率，这一现象可被MRI检测到。传统的低信号磁敏感加权成像 (SWI) 或T2*加权图像与其相比，只能检测组织敏感性的存在，低信号反应不是影响局部组织的磁敏感性，而是影响整个区域的磁敏感性，用高通滤波器去除背景场，图像会因为参数的不同或变化产生伪影。QSM利用偶极子反卷积的方法克服了这些问题，即QSM可以通过对MR相位数据进行空间卷积算法来解决磁敏感源的问题，能够直接测量组织的磁化率，这是一个独立的物理成像参数，用于识别和定量，特定的生物标志物包括铁，钙，钆，和超顺磁性氧化铁(SPIO)纳米颗粒，可开发成为新的组织生物标记。

QSM的物理原理为，在检测MRI中，核自旋由于受主磁场 B_0 的作用，总的磁化量 M ，可以近似看作是沿同一方向排列的，其引起的部分磁场变化 δB_z 可用卷积定义为[10]:

$$\delta B_z(\vec{r}) = \mu_0 M \otimes d(\vec{r}) \quad (2)$$

其中， μ_0 是真空磁导率，即 $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7} \text{H} \cdot \text{m}^{-1}$ ； d 为偶极子产生的场。在多数情况的MRI应用中，上式可以表达为标量磁化率分布的函数关系，即

$$\chi = \frac{\mu_0 M}{B_0} \quad (3)$$

$$\frac{\delta B_z(\vec{r})}{B_0} = \chi(\vec{r}) \otimes d(\vec{r}) \quad (4)$$

由傅里叶和空间域可把 d 定义为[11]:

$$d(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi} \frac{3 \cos^2 \alpha - 1}{|\vec{r}' - \vec{r}|} = FT\left(\frac{1}{3} - \frac{k_z^2}{k^2}\right) \quad (5)$$

其中，FT是傅里叶变换 k_z 和 k 表示傅里叶空间位置 $k = (k_x^2 + k_y^2 + k_z^2)^{\frac{1}{2}}$; α 是 $\vec{r}' - \vec{r}$ 与主磁场 B_0 之间的夹角，令 $D = \frac{1}{3} - \frac{k_z^2}{k^2}$

该空间的卷积可以表示为一个点在傅里叶域中的卷积:

$$\Delta B(\vec{k}) = g(\vec{k}) \cdot \chi(\vec{k}) \quad (6)$$

通过频移变换可得:

$$\chi(\vec{k}) = \Delta B(\vec{k}) \cdot g(\vec{k})^{-1} \quad (7)$$

当已知敏感性分布时，此傅里叶表达式提供一种新的高效的方法来预测扰动场。但是，当 $D(\vec{k}) = 0$ 时，磁敏感源映射问题涉及一对魔角在两个锥面上极化反应方程 $(\frac{1}{3} - \frac{k_z^2}{k^2})$ 出现零值，在重建的图像上会出现非常严重的条纹伪影。所以，如何避免零值，成为求解磁化率的关键。

2.2.1. 去除背景场方法

在磁共振检测中，匀场不完全或者组织与空气交界的磁化率产生变化，都可能导致背景场的变化。传统去除背景场的方法是采用高通滤波，但图像会因为参数的不同或变化产生伪影。

背景场主要是由不均匀场和兴趣区域 (Region of Interest, ROI) 以外的磁化源引起的，在一个固定有限空间内分离局部场和背景场是非常困难的，往往会导致对局部场的错误估计。而最可靠的去除背景场的方法是扫描参考物法，即扫描一个跟实验数据完全相同，但没有磁化率变化的图像来计算出参考背景场[12, 13]，本文用幅值图的图像信息，画出志愿者的脑膜，作为参考物来计算参考背景场。把背景场和ROI分开，用原图像减去背景场部分，就得到了我们想要的ROI区域。其中，共轭梯度偶极子拟合方法中迭代了200次，以拉普拉斯方法[15]为基础实现高效的3D相位解缠，该方法的推导如下式:

$$\theta = FT^{-1} \left\{ FT \left\{ \begin{matrix} \cos \theta FT^{-1} [k^2 FT(\sin \theta)] \\ - \sin \theta FT^{-1} [k^2 FT(\cos \theta)] \end{matrix} \right\} / k^2 \right\} \quad (8)$$

其中， θ 包括背景相位和局部组织相位。

2.2.2. 重建方法

体素是敏感性图边缘的一部分，但不是幅值图边缘的一部分，所以认为它们是稀疏的。在这种方法中，用L1范数最小化来表达这种稀疏性质。正则化方法包含空间先验信息，来生成量化的QSM。QSM的精度可以通过实验来验证。QSM在重建中的误差来源于采集的噪声和空间先验信息的误差。详细的分析表明，QSM在重建中的误差是以这两个误差源的线性函数为界。采用L1范数对重建图像保真度进行约束，实现了对图像的去卷积去除噪声，利用正则化克服重建问题的病态性，有效地保持了图像的边缘。

综上所述，磁敏感定量成像的总的基本过程如图2所示。

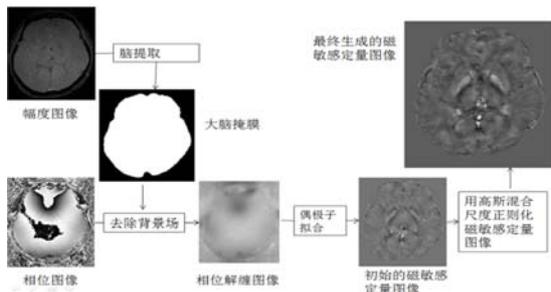


图2 磁敏感定量成像的基本过程。

Fig. 2. The basic process of quantitative susceptibility mapping.

3. 实验数据

本文采集了33位地中海贫血病患者的大脑磁共振数据，分别用单回波和多回波的梯度回波序列进行图像的采集，再用T2*加权成像方法和磁敏感定量成像方法进行图像分析。多次激发梯度回波序列的采集参数如表1所示。其中，患者中男性患者19位，女性患者14位；年龄分布在3到47岁之间。进行磁敏感定量图像处理时，为了保证高图像质量，提高信号强度，本文的实验数据选取多回波图像中的第三个回波，本文认为将TE控制在22ms左右时，图像效果较好。

表1 磁共振采集地中海贫血病患者的各项参数。

Tab. 1. The various parameters of MRI acquisition on thalassemia patients.

FOV	Recon matrix	ACQ voxel size	REC voxel size	TR/TE/ Δ TE	Echo
200 × 224 × 80 RL × AP × FH	200	1.0/1.0/2.0	1.0/1.0/2.0	50/14/4.6	5

4. 结果和讨论

T2*加权成像方法可以检测出铁元素的存在，而且图像非常清晰，如图3中的abc图可以看出大脑的基本结构以及部分铁元素的分布。但是由于大脑结构比较复杂，并且存在很多凹凸不平的结构，所以无法准确定量检测出铁元素，尤其在苍白球区域，两种方法的图像对比较为明显。

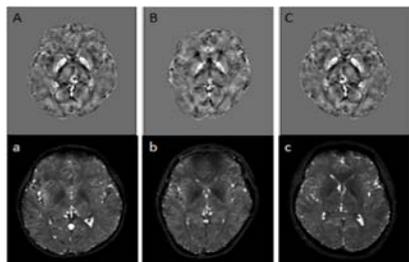


图3 分别用磁敏感定量成像和T2*加权成像方法，得到的三名地中海贫血病患者的大脑含铁量分布的对比图像。其中图ABC为磁敏感定量成像方法，图abc为T2*加权成像方法。

Fig. 3. The contrast images of iron content distribution in the brain of three thalassemia patients using quantitative susceptibility mapping and T2*-weighted methods. Among them figure ABC is using quantitative susceptibility mapping and figure abc is using T2*-weighted method.

由图3中的ABC图可以看出，QSM方法可以很清楚的定量出大脑内每个结构的含铁量，并且图像越亮，含铁量越高。表2为用QSM方法测得的相对磁化率，即QSM方法可以定量分析脑铁含量。

表2 33名地中海贫血病患者的年龄，性别以及用QSM方法测得的相对磁化率（ppm）。

Tab. 2. The age, gender and the relative magnetic susceptibility using QSM of thirty-three thalassemia patients.

患者的相对磁化率	性别	年龄	患者的相对磁化率	性别	年龄		
1	1000.00	男	34	18	-52.83	男	16
2	693.50	女	12	19	-53.07	女	12
3	407.00	女	16	20	-58.33	女	5
4	379.00	女	4	21	-95.11	男	20
5	237.30	男	47	22	-99.28	男	6
6	213.90	男	12	23	-126.80	男	8
7	201.00	男	16	24	-131.10	男	8
8	188.80	女	8	25	-182.50	男	10
9	152.40	男	3	26	-185.00	女	10
10	140.20	男	15	27	-195.00	男	9
11	90.41	女	11	28	-196.80	男	4
12	65.36	女	11	29	-198.20	女	7
13	47.93	男	9	30	-222.90	女	7
14	37.41	女	12	31	-262.40	女	5
15	37.07	男	6	32	-331.70	男	11
16	13.24	女	17	33	-539.10	男	9
17	-10.48	男	10				

5. 结论和展望

T2*加权成像方法和QSM方法都可以很明显的从图像上看出有脑铁沉积现象。但是T2*加权成像方法的成像速度快，对脑铁含量检测的敏感性较差，所以T2*只能检测铁含量的分布；而QSM方法可以很高效，准确的得出铁含量值。T2*可以应用于定性地检测大脑中是否有铁出现，而不是存在过量沉积，只能通过图像的亮暗来分辨，并不准确。它更适用于肝脏，心脏，脾等腹部器官的铁检测，因为其成像速度快，易控制呼吸运动伪影。

对于磁敏感定量成像方法，本文采集地中海贫血病患者的大脑的磁共振图像数据，用QSM方法进行图像的分割，去除背景场，图像的融合以及图像的重建，将脑组织的磁化率分布展现在我们面前。本文对每个地中海贫血病患者的大脑选取三个有效的感兴趣区域和整个大脑区域，并对其一一进行分析记录。说明地中海贫血病患者的大脑与他们的肝脏，心脏等器官一样，存在铁的过量沉积。为避免患者因脑铁过量沉积而导致脑神经性疾病的发生，临床上应尽早为地中海贫血病患者做脑部检查并提前进行治疗。QSM不仅能通过图像亮暗看出是否有铁沉积，其成像原理是依据铁的磁敏感性成像，通过磁化率来表示铁沉积量，即铁含量与图像呈现的磁化率是严格的正比关系。也就是说，可以通过QSM重建图像定量出铁的含量。由于铁的顺磁性特性，组织内含铁丰富的深核区比周围组织更亮；而由于髓磷脂的反磁性特性，白质纤维束较周围灰质更暗。

由本研究我们知道QSM是测量脑铁含量很有效的方法。在未来的研究中，我们将进一步用QSM方法研究在大脑不

同区域的铁含量问题,将大脑分区化,详细研究大脑的每个区域的铁含量关系,包括苍白球(globus pallidus),灰质(gray matter),白质(white matter),核壳(putamen),尾状核(nucleus caudatus),丘脑(thalamus),胼胝体(corpus callosum)等。

基于磁共振的T2*技术是测量人体内铁沉积的一项较新的方法,出现的不足和挑战会帮助我们进行更深入的研究。随着技术的不断改进,T2*技术会凭借其非侵袭性的最大特点,和其可靠度高、可重复性好等优点,拥有评估体内各器官(特别是心脏和肝脏)铁沉积量的广泛应用前景。

总之,磁敏感定量成像是一种新型对比机制的磁共振成像方法。因为铁具有很高的磁敏感性,所以磁敏感定量成像为早期检测铁含量异常,提供了一个非常灵敏的手段。图像提供了独特的量化对比,充分反应组织成分间的空间差异。目前,已有研究表明地中海贫血病会导致患者体内铁过量的沉积,而患者的大脑比较复杂,不同分区的铁沉积量明显不同。正因为大脑结构的复杂性,磁敏感定量成像的方法将成为评估脑铁含量的非常有效的方法,它能很好地评估组织成分的常规非侵入性,尤其是铁,对评估地中海贫血病非常重要。

致谢

基金项目:

1. 辽宁省自然科学基金项目
2. 沈阳工业大学自然科学博士启动基金项目

参考文献

- [1] Li CG, Li CF, Li Q, Li M. Thalassemia incidence and treatment in China with special reference to Shenzhen City and Guangdong province [J]. Hemoglobin, 2009, 33(5): 296-303.
- [2] Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2004:14-34.
- [3] Schenck J. F., Dumoulin C. L., Redington R. W., Kressel H. Y., Elliott R. T., McDougall I. L. Human exposure to 4.0-Tesla magnetic fields in a whole-body scanner. Med. Phys. 1992;19: 1089 - 1098.
- [4] Berg D., Youdim M. B. Role of iron in neurodegenerative disorders. Top. Magn. Reson. Imaging. 2006;17:5 - 17.
- [5] C. Langkammer et al. Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain iron? A post mortem validation study. NeuroImage 62 (2012) 1593-1599.
- [6] Peter-D, Jensen. Evaluation of iron overload. British Journal of Haematology, 2004, 124(6): 697-711.
- [7] Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, et al. Principles, Techniques and Applications of T2*-based MR Imaging and Its Special Applications. RadioGraphics, 2009, 29(5): 1433-1449.
- [8] Westwood M, Anderson L J, Firmin D N, et al. A single breath-hold multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance technique for diagnosis of myocardial iron overload [J]. Magnetic Resonance Imaging, 2003, 18(1): 33-39.
- [9] 娄亚先, 郑罡, 曹力等。磁共振相位成像原理及其影像技术实现[J]. 生物物理学报, 2013, 29(6):407-413.
- [10] Hoffman R E. Measurement of magnetic susceptibility and calculation of shape factor of NMR samples [J]. J Magn Reson 2006, 178: 237-247.
- [11] Rochdefort L D, Brown R, Prince M R, et al. Quantitative MR susceptibility mapping using piece wise constant regularized inversion of the magnetic field [J]. Magnetic Resonance in Medicine, 2008, 60: 1003-1009.
- [12] Liu T, Khalidov I, de Rochefort L, et al. A novel background field removal method for MRI using projection onto dipole fields (PDF) [J]. NMR Biomed, 2011, 24(9): 1129-1136.
- [13] Liu T, Spincemaille P, de Rochefort L, et al. Calculation of susceptibility through multiple orientation sampling (COSMOS): a method for conditioning the inverse problem from measured magnetic field map to susceptibility source image in MRI [J]. Magn Reson Med, 2009, 61(1): 196-204.
- [14] Li W, Wu B, Liu C. Quantitative susceptibility mapping of human brain reflects spatial variation in tissue composition. Neuroimage. 2011;55:1645-1656.
- [15] 王云祥, 吕恒发, 张淑琴。人体解剖学[J], 吉林科学技术出版社, 2007, 1(9):253-286.