

Review

# 신경계 질환에서 철 관련 자기공명영상 기법의 활용

양산부산대학교병원 신경과, 의생명연구소

김태형 · 이재혁

## Application of Iron Related Magnetic Resonance Imaging in the Neurological Disorders

Tae-Hyoung Kim, Jae-Hyeok Lee

Department of Neurology, Pusan National University Yangsan Hospital, Research Institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Yangsan, Korea

Iron is an important element for brain oxygen transport, myelination, DNA synthesis and neurotransmission. However, excessive iron can generate reactive oxygen species and contribute neurotoxicity. Although brain iron deposition is the natural process with normal aging, excessive iron accumulation is also observed in various neurological disorders such as neurodegeneration with brain iron accumulation, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, Friedreich ataxia, and others. Magnetic resonance image (MRI) is a useful method for detecting iron deposits in the brain. It can be a powerful tool for diagnosis and monitoring, while furthering our understanding of the role of iron in the pathophysiology of a disease. In this review, we will introduce the mechanism of iron toxicity and the basics of several iron-related MRI techniques. Also, we will summarize the previous results concerning the clinical application of such MR imagings in various neurological disorders. (Korean J Clin Neurophysiol 2014;16:1-7)

**Key Words:** Iron, Neurodegenerative disorders, MRI

Received 5 June 2014; accepted 13 June 2014.

### 서 론

철은 DNA 합성, 유전자 발현, 수초화, 신경물질전달(neurotransmission), 미토콘드리아의 전자 수송 등에 관여한다.<sup>1</sup> 뇌 내에서 철은 헤모글로빈에 있는 헴철(heme iron)과 페

리틴(ferritin), 트랜스페린(transferin), 헤모시데린(hemosiderin) 등의 비헴철(non-heme iron)로 구분된다. 트랜스페린은 혈액 내 철을 뇌 조직으로 수송하고, 페리틴은 철을 저장하여 안정된 상태로 유지한다.<sup>1,2</sup> 페리틴의 분해산물인 헤모시데린은 출혈이나 철이 과도하게 축적되는 경우에 관찰된다.<sup>1</sup> 철(free iron), 페리틴, 트랜스페린은 주로 희소돌기아교세포, 성상세포, 소교세포 등에 분포하며, 이 중 희소돌기아교세포는 뇌 내 철의 가장 주된 저장소다.<sup>2,3</sup> 뇌 내 철의 침착은 주로 창백핵(globus pallidus), 흑색질(substantia nigra), 적색핵(red nucleus), 치아핵(dentate nucleus), 꼬리핵(caudate nucleus), 조가비핵(putamen), 대뇌 피질(cerebral cortex) 등의 특정 뇌 영역에서 잘 관찰되며, 뇌 내 철의 양은 정상발달과 노화과정에서 점차 증가한다.<sup>4</sup>

Address for correspondence;

Jae-Hyeok Lee

Department of Neurology, Pusan National University Yangsan Hospital, Beomo-ri, Mulgum-eup, Yangsan 626-770, Korea

Tel: +82-55-360-2453 Fax: +82-55-360-2152

E-mail: jhlee.neuro@pusan.ac.kr

\*This study was supported by a grant from the Pusan National University Yangsan Hospital (2014).

과도하게 축적된 철은 활성산소(reactive oxygen species, ROS)를 생성하여 산화스트레스(oxidative stress)를 유발하고, 신경퇴행성 질환들의 주요 발병 원인으로 여겨지며<sup>1,2,5</sup>, 이와 연관된 질환들로는 neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) 질환들, 파킨슨병(Parkinson's disease)과 비전형 파킨슨증후군(atypical parkinsonism), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 다발성 경화증(multiple sclerosis) 등이 있다.<sup>1,3,5,6</sup>

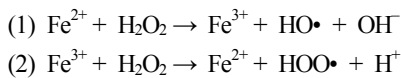
자기공명영상(MRI, Magnetic resonance imaging)은 생체 내 철 침착 정도를 간접적으로 측정할 수 있는 유용한 검사법으로 고자기장 스캐너와 영상기법의 발달은 뇌 내 철의 침착과 관련된 각종 신경퇴행성질환의 진단 및 연구에 많은 도움을 주고 있다.<sup>6</sup> 최근에는 초고자기장도 7T MRI가 도입되어 병변을 병리조직 소견과 비슷한 해상도로 확인할 수 있게 되었다.<sup>7</sup>

본문에서는 과도한 철에 의한 신경독성 기전, 뇌 내 철을 영상화하는 자기공명영상 기법, 그리고 앞서 언급한 다양한 신경퇴행성 질환들의 철과 관련된 병태생리와 영상학적 소견에 대해 언급하고자 한다.

## 철 독성의 기전

정상 상태에서 세포 내의 철은 대부분 페리틴에 결합한 안정된 상태로 저장되지만, 페리틴이 결핍되거나 파괴되는 경우, 유리 철(free iron)의 양이 증가하게 된다.<sup>4</sup>

산화 환원 반응성(redox-active)을 가지는 유리 철은 펜톤 반응(Fenton reaction)을 통해 활성산소종을 생성한다.<sup>1,2,4,6</sup> 펜톤 반응은 다음과 같다.



(1) 2가철( $\text{Fe}^{2+}$ )은 과산화수소( $\text{H}_2\text{O}_2$ )와 반응하여 3가철( $\text{Fe}^{3+}$ )과 수산화 라디칼(hydroxyl radical,  $\text{HO}\cdot$ ), 수산화물 이온(hydroxide ion,  $\text{OH}^-$ )을 생성하고, (2) 3가철은 과산화수소와 반응하여 2가철과 과산화물 라디칼(superoxide radical,  $\text{HOO}\cdot$ ), 양성자(proton,  $\text{H}^+$ )을 생성한다. 활성산소종은 세포막의 인지질에 있는 다불포화지방산의 과산화를 유발하여 활성알데히드의 생성을 촉진한다. 이들은 독성이 매우 강해 단백질의 번역후변형(post-translational modification)과 활성단백질산화물을 형성하여 단백질의 손상을 일으킨다.<sup>1</sup> 손상되고 잘못 접힌(misfolded) 단백질 들은 서로 잘 응집되며, 유비퀴틴 프로테아좀(ubiquitin/proteasome) 단백질 가

수분해 시스템의 처리 능력보다 많이 생성될 경우 세포 내 붕입체의 형태로 축적된다.<sup>1,8</sup>

## 자기공명영상을 통한 뇌 내 철 침착의 영상화

자기공명영상은 비헴철의 함량을 정량적으로 측정할 수 있다. 철 함량이 높은 뇌 영역에서 페리틴이 비헴철의 80% 이상을 차지하기 때문에 자기공명영상에 영향을 미치는 주된 인자는 페리틴이다.<sup>6,9,10</sup> 철 함량을 정량적으로 측정할 수 있는 자기공명영상 기법들은 다음과 같다.

### Relaxation metrics

다양한 자기공명영상 기법들 중에서 종축이완 시간( $T_2$ ,  $T_2'$ ,  $T_2^*$ )과 종축이완 속도( $R_2=1/T_2$ ,  $R_2'=1/T_2'$ ,  $R_2^*=1/T_2^*$ )를 이용한 이완 기법(relaxation metrics)이 가장 널리 사용되었다.<sup>6,11,12</sup> 자기공명영상에서  $T_2$ ,  $T_2'$ ,  $T_2^*$ 는 다음과 같이 설명할 수 있다.<sup>6,9-11</sup> 90° 고주파 펄스(radiofrequency pulse)를 주면 모든 양성자 스핀들은 횡축 자화 벡터로 변하면서 x-y 평면으로 이동하여 동위상 상태가 된다. 펄스를 중단하면 시간이 지나면서 자기장의 불균일성과 양성자들의 스핀-스핀 상호작용에 의해 횡축 자화 벡터가 x-y 평면상에서 서서히 흩어지는 탈위상(dephasing)이 시작된다. 이러한 횡축 자화 벡터의 붕괴는 시간상수  $T_2$ 로 주어지는 특징화된 비율로 진행되며, 이를  $T_2$  이완( $T_2$  transverse relaxation time, spin-spin relaxation time)이라고 한다. 조직의  $T_2$  이완은 양성자마다 느끼는 자기장의 세기가 달라져서 생기는 스핀-스핀 상호작용에 의존하여 발생하는 현상이며, 모든 조직의 고정된 값이다.  $T_2^*$ 는 스핀-스핀 상호작용뿐만 아니라, 외부자기장의 불균일성에 의해 발생하는 탈위상화를 같이 반영한다.  $T_2^*$ 는 외부자기장의 불균일성( $\Delta B$ )에 의존해 그 값이 고정되어 있지 않으며,  $T_2$ 와의 관계는  $\{1/T_2^* = 1/T_2 + \gamma \Delta B, \gamma \Delta B=1/T_2', \gamma=\text{gyromagnetic ratio}\}$ 로 표현된다.  $T_1$ 은 종축인 z축을 따라 재정렬하는 시간으로 종축 이완시간(longitudinal relaxation time, spin-lattice relaxation time)이라고 한다. 자기공명영상에서 영상 대조는 특정 영역 간의 물 농도의 차이 및 양성자의  $T_1$ ,  $T_2$ 의 차이에 의해 결정되며, 상자성(paramagnetic)을 띠는 철은  $T_2$  이완시간을 감소시켜  $T_2$  강조영상에서 저신호 강도로,  $R_2$  영상에서는 고신호 강도로 나타난다.  $T_2^*$  강조영상은 상자성인 철에 의한 외부자기장의 불균일성의 영향을 받아  $T_2$ 보다 더욱 더 강조된 저신호 강도로 나타나게 된다.  $R_2'$ 는  $R_2^*$ 와  $R_2$ 사이의 차이 값으로 ( $R_2'=R_2^*-R_2$ ), 스핀-스핀 상호작용의 영향을 제외한 외부자기장의 불균일

성을 잘 반영한다. 기존의 연구들은 R2, R2', R\*값이 사후 뇌조직에서 측정된 철의 농도와 높은 상관관계를 가지고 있다고 보고하였다.<sup>11-13</sup> 한 연구에서 R2\*가 R2보다 더 우수한 상관성을 나타냈다.<sup>13</sup> 하지만 염증, 신경아교증, 부종, Waller 변성과 같이 조직 내 물 성분이 증가하면 이러한 영상들의 신호강도에 영향을 준다.<sup>6,10,14</sup> R'는 페리틴에 특이도가 높고, R2에 영향을 미치는 여러 인자들의 영향을 덜 받는다는 장점이 있다.<sup>6,14</sup>

#### Field dependent relaxivity increase

FDRI (field dependent relaxivity increase)는 자기장의 세기가 다른 두 개의 자기공명영상(예를 들면 0.5T와 1.5T, 또는 1.5T와 3.0T)로 얻어진 R2 영상간의 차이를 구해서 얻어진다.<sup>15</sup> 이는 자기장의 세기가 커짐에 따라 페리틴의 농도에 비례해서 R2값이 변화하는 성질을 이용한 것이다. Bartzokis 등은 사후 뇌 조직 내 철의 함량과 높은 상관관계를 보임을 증명하였다.<sup>16</sup> 하지만 자기공명영상 촬영을 각각 다른 자기장의 세기로 두 번을 찍어야 하는 단점이 있다.

#### Susceptibility-weighted imaging

자기화를 강조 영상(susceptibility-weighted imaging, SWI)은 고해상도의 3D 유동보상 경사예코연쇄(3D flow-compensated gradient echo sequence)를 이용하는 영상기법이다.<sup>14,17</sup> 자기 신호 강도만을 이용하는 기존의 다른 영상기법들과 달리, SWI는 철과 같은 상자성체로 인해 발생하는 자기신호강도(magnitude)와 자기화율의 변화로 인한 위상 값(phase)을 둘 다 사용하는 것이 특징이다(Fig. 1).<sup>14,17</sup>

SWI는 쉽게 영상을 얻을 수 있고, 공간 해상도(spatial resolution)가 높은 것이 장점이며, 특히 미세출혈을 관찰하는데 유용하다.<sup>17,18</sup> 위상차 값(phase shift value)이 사후 뇌 조직에서 측정된 철의 농도와 높은 상관관계를 보였으

나,<sup>19</sup> R2에 비해 헴철에 의한 영향을 많이 받는다는 단점이 있다. 실제로 SWI에서는 다른 영상에 비해 백질과 회질간의 신호강도 차이가 더욱 뚜렷한데, 이는 회질에서 관찰되는 저신호강도가 비헴철 뿐만 아니라 혈류에 포함된 헴철까지 반영하기 때문이다.<sup>19,20</sup> 또한 SWI는 구조물간의 이질성에 의한 영상의 뒤틀림과 왜곡이 심한데, 주로 공기, 뼈, 조직 등이 서로 접하는 지점에서 잘 나타난다.<sup>20</sup>

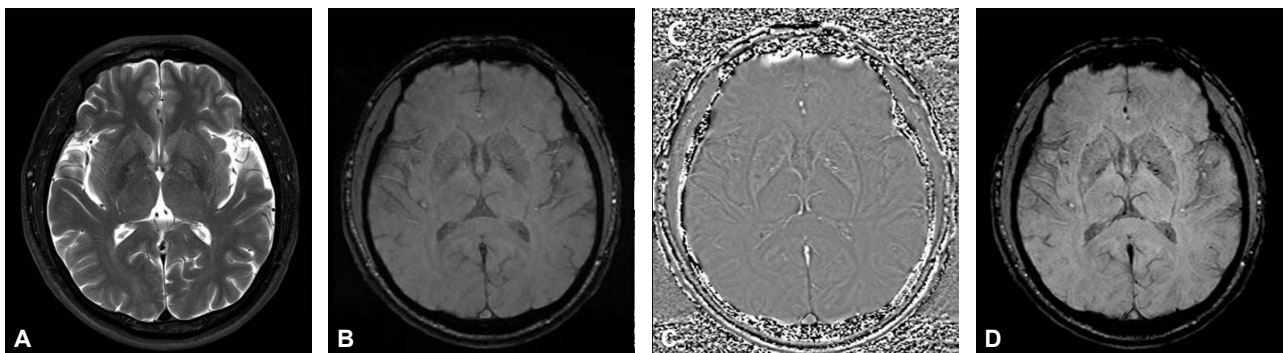
### 각 질환 별 자기공명영상 소견

기존의 연구들은 자기공명영상을 이용하여 각 질환에 특징적인 뇌 내 철 침착의 양상을 보고하였다(Table 1). 여기에서는 철과 관련된 이들 질환의 병태생리적 특징과 자기공명영상 소견을 간략히 기술하고자 한다.

#### Neurodegeneration with brain iron accumulation

뇌의 특정 영역에 과도한 철 침착을 보이는 질환들을 총칭하여 NBIA라고 한다.<sup>2,6,21</sup> 뇌 자기공명영상에서 T2 혹은 T2\* 저신호강도로 관찰되며,<sup>22,23</sup> 이는 중요한 진단적 소견이다. 자기공명영상에서 관찰되는 철 침착의 분포 양상은 원인 질환에 따라 각기 다른 특징을 보여, 확진에 필요한 유전자 검사를 선택하는데 도움을 준다.<sup>23</sup>

Pantothenate kinase-2-associated neurodegeneration (PKAN)은 가장 흔한 NBIA 질환으로, pantothenate kinase를 코딩화하는 *PANK2* 유전자의 돌연변이로 인해 발병하는 상염색체 열성 유전 질환이다.<sup>21,24</sup> T2 강조영상에서 창백핵 가운데 고신호강도 부위가 주변의 저신호강도로 둘러싸여 있는 'eye of the tiger' 소견이 특징적이다.<sup>22,23</sup> 가운데 T2 고신호강도 부위는 신경아교증과 부종을, 주변의 저신호강도 부위는 철의 과다 침착을 반영한다. 이러한 소견이 PKAN만의 특징적 소견으로 여겨졌으나, hereditary ferritinopathy와



**Figure 1.** Axial T2-wighted image (A) corresponding magnitude (B), phase (C), and susceptibility-weighted image after post-processing (D). The phase image here is for left hand system.

**Table 1.** Iron related magnetic resonance imaging in the various neurological disorders

Disease	Field strength	Techniques	Results	References
NBIA		T2*, T2 FSE	T2* and T2 FSE hypointensity showed disease-specific iron deposition and its distribution in NBIA	23
	1.5T	T1, T2, SWI	All patients with PKAN showed hyperintensity of the bilateral GP on T2WI and SWI. SWI demonstrated iron deposition in the GP better than conventional imaging.	54
Parkinsonism	1.5T, 0.5T	FDR1	Earlier-onset PD patients had increased FDR1 in SN, PUT and GP.	30
	3T	R2, R2*, R2'	Mean SN values for R2 was lower, and R2* and R2' were higher in PD patients than in controls. R2* and R2' values were correlated with motor performance.	31
	1.5T	PRIME sequence (R2, R2*, R2')	Mean SN values for R2* and R2' were higher in PD patients than in controls. R2' was lower in the PUT, and was correlated with disease duration.	32
	3T	SWI	Iron concentration of SN was significantly increased in PD patients, and was correlated with UPDRS scores.	33
	3T	SWI	SN iron concentration was increased in PD, and was correlated with Hoehn-Yahr scale, UPDRS scores, and serum ceruloplasmin levels.	34
	3T	SWI	Significantly increased phase shift values (left hand system) of PUT in MSA, and GP and TH in PSP, and subregional differences of hypointensity in the PUT, GP and TH between MSA-p and PSP were observed.	35
	3T	R2*	PSP patients had higher R2* values in GP and CN, whereas MSA-p patients had higher R2* values in PUT than PD and controls. Increased R2* values were correlated with extent of atrophy which were observed in the most affected areas of each disorders.	36
AD	1.5T, 0.5T	FDR1	Increased FDR1 in CN and PUT were observed in AD patients.	42
	1.5T	SWI	The iron concentrations in the bilateral HP, PC, PUT, CN, and DN subregions of patients with AD were significantly higher than the controls. Moreover, especially those in the PC at the early stages of AD, were positively correlated with the severity of patients' cognitive impairment.	43
	1.5T	R2	Increased R2 values in temporal lobe gray matter, especially in hippocampus, and significant correlation between R2 values and reference postmortem iron concentration in healthy controls were observed.	45
MS	1.5T	T2	T2 hypointensity in gray matter areas correlated with progression of brain atrophy.	49
	3T	R2*	R2* was inversely correlated with disease duration and higher total lesion load.	50
FA	1.5T	R2*	Higher R2* values in FA patients than in controls were observed. Treatment with deferiprone reduced R2* values significantly.	52
ALS	1.5	T2*	Hypointensities were found only in the precentral gyruces gray matter, and correlated with ALS. Functional Rating Scale.	53

NBIA; Neurodegeneration with brain iron accumulation, PD; Parkinson's disease, AD; Alzheimer's disease, MS; multiple sclerosis, FA; Friedreich ataxia, ALS; amyotrophic lateral sclerosis, MSA; multiple system atrophy, PKAN; pantothenate kinase-2 associated neurodegeneration, PSP; progressive supranuclear palsy, FSE; fast spin echo, SWI; susceptibility weighted image, FDR1; field dependent relaxivity increase, PRIME; partially refocused interleaved multiple echo, GP; globus pallidus, SN; substantia nigra, PUT; putamen, TH; thalamus, HP; hippocampus, PC; parietal cortex, CN; caudate nucleus, DN; dentate nucleus.

다계통위축증과 같은 질환에서도 관찰되었다.<sup>25</sup> 유전검사로 확진된 PKAN 환자의 SWI에서 철과 연관된 저음영이 흑색질에서 창백핵을 따라 뚜렷하게 분포하였다.<sup>26</sup>

Neuroferritinopathy는 페리틴의 L-chain을 코드화하는 *FTL* 유전자의 돌연변이로 발병하는 매우 드문 상염색체 우성 유전 질환이다.<sup>21,24</sup> 페리틴의 구조적인 결함으로 정상적인 철 저장능이 감소하고, 산화스트레스를 일으키는 유리 철 농도가 증가한다.<sup>27</sup> 자기공명영상에서 과도한 철의 침착이 치아핵, 창백핵, 흑색질, 꼬리핵, 조가비핵, 시상, 그리고 대뇌피질 등에서 관찰되며,<sup>22,23</sup> 질병의 후기에는 창백핵과 조가비핵에서 융합성 고신호강도 병변이 보이기도 한다.<sup>23</sup>

Aceruloplasminemia는 ceruloplasmin을 코드화하는 *CP* 유전자의 돌연변이로 생기는 상염색체 열성 유전 질환이다.<sup>21,24</sup> 망막, 간, 췌장, 심장근육, 뇌에서 철이 침착 되고, 뇌 자기공명영상에서는 선조체, 창백핵, 흑색질, 시상, 치아핵, 대뇌피질 등에서 철이 축적된 소견을 보인다.<sup>21,22,24</sup>

### 파킨슨병 및 비전형 파킨슨증후군

흑색질의 과도한 철 축적은 파킨슨병의 특징적인 병리 소견 중 하나로,<sup>8</sup> 사후 병리조직학적 연구들에서 흑색질의 철 함량이 정상에 비해 약 25%에서 100%가량 증가된 것을 확인하였다.<sup>28</sup> 정상인들은 흑색질 치밀부에 비해 흑색질 그물부(substantia nigra pars reticulata)의 철 함량이 더 많으나 파킨슨병 환자들에서는 흑색질 치밀부(substantia nigra pars compacta)에서 철 침착이 발생한다.<sup>29</sup>

다양한 자기공명영상 기법들(T2, R2\*, FDRI, SWI 등)로 측정된 흑색질의 철 함량이 파킨슨병에서 정상군에 비해 유의하게 높았고, 운동 증상의 심한 정도와 양의 상관관계를 보였다.<sup>30,34</sup> 파킨슨병과 비전형 파킨슨 증후군인 진행핵상마비(Progressive supranuclear palsy) 및 파킨슨형 다계통위축증(Parkinsonian variant multiple system atrophy)과의 감별 진단에 자기공명영상을 이용한 뇌 내 철 분석이 유용하였다.<sup>35,36</sup> 파킨슨병에 비해 비전형 파킨슨 증후군에서 기저핵 내 철 함량이 더 높았고, 보다 광범위하게 분포하였다.<sup>35</sup> 또한 각 질환의 주요 병소에서 병적인 철 침착이 특히 더 심한 경향을 보였다.<sup>36</sup>

병적 철 침착이 파킨슨병의 발병 원인인지, 아니면 신경퇴행성 변화의 부수 현상인지에 대해서는 명확하게 밝혀지지 않았다. 초기 파킨슨병이나 파킨슨병의 전구 단계로 알려진 특발성 렘수면장애에서 정상인에 비해 철 함량이 증가하지 않았다는 연구 결과는 후자의 가능성을 보다 더 시사한다.<sup>37,38</sup>

### 알츠하이머병

알츠하이머병의 사후 병리조직에서 신경세포, 신경원섬유매듭 및 플라크(plaque) 내 철의 침착이 관찰되었고,<sup>39</sup> 과도한 철이 아밀로이드에 의한 신경독성과,<sup>40</sup> 베타 아밀로이드 단백질의 응집을 증가시킨다는 연구 결과가 보고되었다.<sup>41</sup> Bartzokis 등은 FDRI 기법을 이용하여 알츠하이머병 환자에서 정상대조군에 비해 해마와 꼬리핵 및 조가비핵의 철 농도가 증가되었음을 보여주었다.<sup>42,43</sup> 과도한 철의 침착은 젊은 나이에 발병한 알츠하이머병 환자들에서 고령의 환자들에 비해 더 많이 관찰되었다.<sup>42</sup> 최근에는 해마의 페리틴 철 축적이 조직손상과 함께 발생한다고 보고하였다.<sup>44</sup> 기억력 저하를 호소하는 노인들을 대상으로 뇌의 각 영역의 철 농도를 분석한 결과, 정상 대조군에 비해 측두엽의 회백질, 특히 해마(hippocampus)에서 철의 침착이 증가되었다.<sup>45,46</sup>

### 기타 질환들

다발성 경화증 환자의 사후 뇌조직을 분석한 결과, 조가비핵과 시상의 철 함량이 증가되어 있었다.<sup>47</sup> 자기공명영상을 이용한 생체 내 연구들에서 정상군에 비해 기저핵, 시상, 그리고 피질 등의 영역에서 과도한 철의 축적이 관찰되었으며,<sup>48</sup> 회질 내 철 침착은 임상증상은 물론 병의 중증도를 반영하는 뇌 위축과 유의한 상관 관계를 보였다.<sup>49,50</sup>

Friedrich ataxia (FA)는 미토콘드리아 단백질인 frataxin를 코드화하는 *FXN* 유전자의 돌연변이로 발병하는 상염색체 열성 유전질환이다.<sup>2,24</sup> Waldvogel 등은 R2\* 영상을 이용하여 소뇌 치아핵에 철이 과도하게 축적되었음을 관찰하였다.<sup>51</sup> FA 환자 9명에게 철 킬레이터(chelator)인 deferiprone을 6개월간 투여한 결과 임상 증상의 호전과 더불어 치아핵의 R2\* 신호강도도 유의하게 감소하였다.<sup>52</sup>

근위축성 측색 경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)의 환자들은 철과 연관된 저음영이 중심앞이랑(precentral gyrus)의 회질에 국한되어 관찰되었다.<sup>53</sup>

### 결 론

산화스트레스를 유발하는 과도한 철 축적은 신경퇴행성 질환들의 주요 발병 원인이다. 자기공명영상은 생체 내 철 함량을 간접적으로 측정할 수 있어 이들 질환의 진단과 병리 연구에 유용하며, 최근에는 영상대조도나 해상도가 개선된 초고자기강도(7.0 Tesla 이상) MRI가 연구에 활용되고 있다. 앞으로 뇌 내 철을 측정하는데 있어 민감도, 특이도, 그리고 해상도가 향상된 새로운 자기공명영상기법들

이 도입될 것으로 기대된다.

## REFERENCES

- Crichton RR, Dexter DT, Ward RJ. Brain iron metabolism and its perturbation in neurological diseases. *J Neural Transm* 2011; 118:301-314.
- Benarroch EE. Brain iron homeostasis and neurodegenerative disease. *Neurology* 2009;72:1436-1440.
- Zecca L, Stroppolo A, Gatti A, Tampellini D, Toscani M, Gallorini M, et al. The role of iron and copper molecules in the neuronal vulnerability of locus coeruleus and substantia nigra during aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:9843-9848.
- Zecca L, Youdim MB, Riederer P, Connor JR, Crichton RR. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:863-873.
- Gutteridge JM. Iron and oxygen radicals in brain. *Ann Neurol* 1992;32 Suppl:S16-21.
- Stankiewicz J, Panter SS, Neema M, Arora A, Batt CE, Bakshi R. Iron in chronic brain disorders: imaging and neurotherapeutic implications. *Neurotherapeutics* 2007;4:371-386.
- van der Kolk AG, Hendrikse J, Zwanenburg JJ, Visser F, Luijten PR. Clinical applications of 7 T MRI in the brain. *Eur J Radiol* 2013;82:708-718.
- Sian-Hülsmann J, Mandel S, Youdim MB, Riederer P. The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2011;118:939-957.
- Schenck JF. Magnetic resonance imaging of brain iron. *J Neurol Sci* 2003;207:99-102.
- Westbrook C, Roth CK, Talbot J. MRI in practice. 4th ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011;21-34.
- Gelman N, Gorell JM, Barker PB, Savage RM, Spickler EM, Windham JP, et al. MR imaging of human brain at 3.0 T: preliminary report on transverse relaxation rates and relation to estimated iron content. *Radiology* 1999;210:759-767.
- Aquino D, Bizzi A, Grisoli M, Garavaglia B, Bruzzone MG, Nardocci N, et al. Age-related iron deposition in the basal ganglia: quantitative analysis in healthy subjects. *Radiology* 2009; 252:165-72.
- Langkammer C, Krebs N, Goessler W, Scheurer E, Ebner F, Yen K, Fazekas F, Ropele S. Quantitative MR imaging of brain iron: a postmortem validation study. *Radiology* 2010;257: 455-462.
- Haacke EM, Cheng NY, House MJ, et al. Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2005;23:1-25.
- Bartzokis G, Aravagiri M, Oldendorf WH, Mintz J, Marder SR. Field dependent transverse relaxation rate increase may be a specific measure of tissue iron stores. *Magn Reson Med* 1993; 29:459-64.
- Bartzokis G, Beckson M, Hance DB, Marx P, Foster JA, Marder SR. MR evaluation of age-related increase of brain iron in young adult and older normal males. *Magn Reson Imaging* 1997;15:29-35.
- Haacke EM, Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Cheng YC. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:19-30.
- Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Haacke EM. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:232-252.
- Yan SQ, Sun JZ, Yan YQ, Wang H, Lou M. Evaluation of brain iron content based on magnetic resonance imaging (MRI): comparison among phase value, R2\* and magnitude signal intensity. *PLoS One* 2012;7:e31748.
- Walsh AJ, Wilman AH. Susceptibility phase imaging with comparison to R2 mapping of iron-rich deep grey matter. *Neuroimage* 2011;57:452-461.
- Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Med Genet* 2009;46:73-80.
- Schipper HM. Neurodegeneration with brain iron accumulation-clinical syndromes and neuroimaging. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:350-360.
- McNeill A, Birchall D, Hayflick SJ, Gregory A, Schenk JF, Zimmerman EA, et al. T2\* and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology* 2008;70:1614-1619.
- Dusek P, Jankovic J, Le W. Iron dysregulation in movement disorders. *Neurobiol Dis* 2012;46:1-18.
- Kumar N, Boes CJ, Babovic-Vuksanovic D, Boeve BF. The "eye-of-the-tiger" sign is not pathognomonic of the PANK2 mutation. *Arch Neurol* 2006;63:292-293.
- Lee JH, Kim DS, Baik SK, Nam SO. Nigropallidal iron accumulation in pantothenate kinase-associated neurodegeneration demonstrated by susceptibility-weighted imaging. *J Neurol* 2010;257:661-662.
- Baraibar MA, Barbeito AG, Muhoberac BB, Vidal R. Iron-mediated aggregation and a localized structural change characterize ferritin from a mutant light chain polypeptide that causes neurodegeneration. *J Biol Chem* 2008;283:31679-31689.
- Berg D, Hochstrasser H. Iron metabolism in Parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2006;21:1299-1310.
- Morawski M, Meinecke Ch, Reinert T, Dorffel AC, Riederer P, Arendt T, et al. Determination of trace elements in the human substantia nigra. *Nucl Instrum Methods Phys Res B* 2005; 231:224-228.
- Bartzokis G, Cummings JL, Markham CH, Marmarelis PZ, Treciokas LJ, Tishler TA, et al. MRI evaluation of brain iron in earlier- and later-onset Parkinson's disease and normal subjects. *Magn Reson Imaging* 1999;17:213-222.
- Gorell JM, Ordidge RJ, Brown GG, Deniau JC, Buderer NM, Helpert JA. Increased iron-related MRI contrast in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45: 1138-1143.
- Graham JM, Paley MN, Grünewald RA, Hoggard N, Griffiths PD. Brain iron deposition in Parkinson's disease imaged using the PRIME magnetic resonance sequence. *Brain* 2000;123

- (Pt 12):2423-2431.
33. Zhang J, Zhang Y, Wang J, Cai P, Luo C, et al. Characterizing iron deposition in Parkinson's disease using susceptibility-weighted imaging: an in vivo MR study. *Brain Res* 2010; 1330:124-130.
  34. Jin L, Wang J, Zhao L, Jin H, Fei G, Zhang Y, et al. Decreased serum ceruloplasmin levels characteristically aggravate nigral iron deposition in Parkinson's disease. *Brain* 2011;134(Pt 1): 50-58.
  35. Han YH, Lee JH, Kang BM, Mun CW, Baik SK, et al. Topographical differences of brain iron deposition between progressive supranuclear palsy and parkinsonian variant multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 2013;325:29-35.
  36. Lee JH, Han YH, Kang BM, Mun CW, Lee SJ, et al. Quantitative assessment of subcortical atrophy and iron content in progressive supranuclear palsy and parkinsonian variant of multiple system atrophy. *J Neurol* 2013;260:2094-2101.
  37. Du G, Lewis MM, Sen S, Wang J, Shaffer ML, Styner M, et al. Imaging nigral pathology and clinical progression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:1636-1643.
  38. Lee JH, Han YH, Cho JW, Lee JS, Lee SJ, et al. Evaluation of brain iron content in idiopathic REM sleep behavior disorder using quantitative magnetic resonance imaging. *Parkinsonism Relat Disord*.
  39. Honda K, Casadesus G, Petersen RB, Perry G, Smith MA. Oxidative stress and redox-active iron in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1012:179-182.
  40. Rottkamp CA, Raina AK, Zhu X, Gaier E, Bush AI, Atwood CS, et al. Redox-active iron mediates amyloid-beta toxicity. *Free Radic Biol Med* 2001;30:447-450.
  41. Mantyh PW, Ghilardi JR, Rogers S, DeMaster E, Allen CJ, Stimson ER, et al. Aluminum, iron, and zinc ions promote aggregation of physiological concentrations of beta-amyloid peptide. *J Neurochem* 1993;61:1171-1174.
  42. Bartzokis G, Sultzer D, Cummings J, Holt LE, Hance DB, Henderson VW, et al. In vivo evaluation of brain iron in Alzheimer disease using magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:47-53.
  43. Zhu WZ, Zhong WD, Wang W, Zhan CJ, Wang CY, Qi JP, et al. Quantitative MR phase-corrected imaging to investigate increased brain iron deposition of patients with Alzheimer disease. *Radiology* 2009;253:497-504.
  44. Raven EP, Lu PH, Tishler TA, Heydari P, Bartzokis G. Increased iron levels and decreased tissue integrity in hippocampus of Alzheimer's disease detected in vivo with magnetic resonance imaging. *J Alzheimers Dis* 2013;37:127-136.
  45. House MJ, St Pierre TG, Foster JK, Martins RN, Clarnette R. Quantitative MR imaging R2 relaxometry in elderly participants reporting memory loss. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27:430-439.
  46. House MJ, St Pierre TG, Kowdley KV, Montine T, Connor J, Beard J, et al. Correlation of proton transverse relaxation rates (R2) with iron concentrations in postmortem brain tissue from Alzheimer's disease patients. *Magn Reson Med* 2007;57: 172-180.
  47. LeVine SM. Iron deposits in multiple sclerosis and Alzheimer's disease brains. *Brain Res* 1997;760:298-303.
  48. Ropele S, de Graaf W, Khalil M, Wattjes MP, Langkammer C, Rocca MA, et al. MRI assessment of iron deposition in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2011;34:13-21.
  49. Bermel RA, Puli SR, Rudick RA, Weinstock-Guttman B, Fisher E, Munschauer FE 3rd, et al. Prediction of longitudinal brain atrophy in multiple sclerosis by gray matter magnetic resonance imaging T2 hypointensity. *Arch Neurol* 2005;62:1371-1376.
  50. Ropele S, Kilsdonk ID, Wattjes MP, Langkammer C, de Graaf WL, Frederiksen JL, et al. Determinants of iron accumulation in deep grey matter of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2014 Apr 30. [Epub ahead of print].
  51. Waldvogel D, van Gelderen P, Hallett M. Increased iron in the dentate nucleus of patients with Friedrich's ataxia. *Ann Neurol* 1999;46:123-125.
  52. Boddaert N, Le Quan Sang KH, Rötig A, Leroy-Willig A, Gallet S, Brunelle F, et al. Selective iron chelation in Friedrich's ataxia: biologic and clinical implications. *Blood* 2007; 110:401-408.
  53. Ignjatović A, Stević Z, Lavrnić S, Daković M, Bačić G. Brain iron MRI: a biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2013;38:1472-1479.
  54. Vinod Desai S, Bindu PS, Ravishankar S, Jayakumar PN, Pal PK. Relaxation and susceptibility MRI characteristics in Hallervorden-Spatz syndrome. *J Magn Reson Imaging* 2007;25: 715-720.