

Application of Imaging Techniques in the Clinical Diagnosis of Parkinson's Disease

Xuekai Zhang¹, Jing Shi¹, Liping Zhang^{2*}

¹Department of Neurology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing

²Department of Radiology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing

Email: zhang_xuekai2005@163.com, zhanglp@163.com

Received: June 9th, 2017; accepted: June 24th, 2017; published: June 28th, 2017

Abstract

Parkinson's disease is one of the common neurodegenerative diseases in elder patients, which brings huge emotional and economic burden to the family and society. Thus, how to early diagnose and treat the disease is essential to PD patients. With the fast development of neurological imaging technologies, PD image diagnosis has new methods. Therefore, present review covers the use of transcranial sonography, magnetic resonance imaging, single-photon emission computed tomographic imaging, positron emission computed tomography in visualize cerebral blood circulation, cerebral metabolism, neurotransmitters, transporter, receptors and sonography changes in PD patients, and we hope to provide certain help in clinical setting.

Keywords

Parkinson's Disease, Neurological Imaging Technologies, Diagnosis

影像学技术在帕金森病临床诊断中的应用

张学凯¹, 时晶¹, 张立苹^{2*}

¹北京中医药大学东直门医院脑病三科, 北京

²北京中医药大学东直门医院放射科, 北京

Email: zhang_xuekai2005@163.com, zhanglp@163.com

收稿日期: 2017年6月9日; 录用日期: 2017年6月24日; 发布日期: 2017年6月28日

摘要

帕金森病作为中老年神经系统的一种常见退行性疾病, 给家庭和社会带来沉重的精神和经济负担。如何

*通讯作者。

早期诊断和治疗对帕金森病患者的病情进展和总体预后至关重要。近些年来,影像学技术的进展使得PD影像学诊断有了新突破。因此,本文将分别概述经颅超声成像、核磁共振、单光子发射计算机断层显像、正电子发射计算机断层显像等影像技术通过显示脑血流、代谢、神经递质、转运体、受体、黑质回声改变在诊断PD方面的应用。以期为临床诊断PD提供参考。

关键词

帕金森病, 神经影像学, 诊断

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

帕金森病(Parkinson's disease)是一种常见的中老年神经系统退行性疾病,其临床特征包括震颤、肌强直、动作迟缓、姿势平衡障碍的运动症状和嗅觉减退、便秘、睡眠行为异常和抑郁等非运动症状[1]。患者脑内病理变化主要包括黑质多巴胺能神经元进行性退变和路易小体形成;脑内生化改变包括纹状体区多巴胺递质降低、多巴胺与乙酰胆碱递质失衡[2]。目前,我国65岁以上人群总体患病率为1700/10万,并随年龄增长而升高,给家庭和社会带来沉重的精神和经济负担[1]。早期诊断和治疗对帕金森病患者的病情进展和总体预后至关重要。近些年来,影像学科的技术进展使得PD影像学诊断有了新突破。本文将分别概述影像学技术在诊断PD方面的应用。其中着重介绍经颅超声成像(TCS)、核磁共振(MRI)、单光子发射计算机断层显像(SPECT/CT)、正电子发射计算机断层显像(PET)、等为代表的功能成像技术,在通过显示脑血流、代谢、神经递质、转运体、受体、黑质回声改变,对PD的诊断均有各自的优越性。

2. 经颅超声显像(Transcranialsonography, TCS)

TCS作为一种非侵入性的技术,被广泛用于常规脑血管病的诊断,例如脑血管狭窄、动静脉畸形等。随着人们对超声技术认识的不断深化,自1995年Becker等人首次报道采用TCS技术可以发现中脑黑质区强回声(hyperechogenicity, SN+)以来[3],TCS在帕金森病诊断及鉴别诊断中的价值受到越来越多的重视,成为早期帕金森病重要的辅助诊断或鉴别诊断工具。黑质区超声显像(substantianigra area transcranialsonography, SN-TCS)被认为是一项有效且无创的诊断手法。有研究发现,SN区的高回声信号可出现在超过90%的原发性PD,因此可作为PD早期的诊断依据[4]。TCS更被欧洲神经病学联盟等组织推荐用于PD早期诊断及高危人群监测[5]。陈生弟教授等人的研究首次报道了中国人群SN高回声信号与统一帕金森病评定量表第二部分的相关性,且SN高回声与疾病严重程度及药物疗效不佳有关[6]。另外,TCS还能够检测到血管的狭窄程度,也可以鉴别诊断PD与血管性帕金森综合征。但是,虽TCS具有便捷快速且无创、价格低廉等优势,是一种实用的PD患者筛查工具,适用于PD患者的早期诊断,进而早期治疗及干预,改善预后。但由于国内缺少TCS诊断的大样本、长周期研究,国内的人群切断值还需要进一步研究。

3. 磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)

传统MRI信噪比及空间分辨率低,很难发现PD脑区的异常,因此达不到满意的诊断效果。但随着

技术发展,功能性磁共振(functional MRI)和磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy, MRS)的出现,因其能够监测大脑内物质代谢情况,显示大脑生理及病理生理过程[7],因此越来越多的被用于 PD 早期诊断。

3.1. 结构核磁

普通结构 MRI 已经证实可以依据大脑脚区域和皮质下运动区萎缩部位的不同准确鉴别 PD、MSA、正常人。其中对 PSP 的鉴别敏感性达到 74%~83%、而 PD 特异性达到 79%~94%。高场强的 MRI 有着更高的灵敏度,因此 7T MRI 能显著增加脑部结构分辨率及对比度,使基底节结构形态更清晰,使 PD 诊断准确性得到了进一步提升[8]。

另外,PD 基底节存在异常铁沉积,脑铁成像、磁敏感加权成像(magnetic sensitive weighted imaging, SWI)、核磁转移成像(nuclear transfer imaging, MT)等因对铁沉积的高敏感性,能显示 PD 脑区异常[9] [10]。

磁敏感加权成像(SWI) SWI 利用不同组织间磁敏感性差异而产生图像对比,是近年来开发的一种新的 MRI 技术,SWI 对血流缓慢的铁质沉积、血液代谢产物及静脉结构等十分敏感。有研究表明,PD 患者因脑铁代谢紊乱而导致脑内铁水平增加,尤其在黑质区。有研究表明,PD 患者黑质(主要是肢体症状明显的对侧脑区黑质)SWI 相位值存在明显差异,表明此黑质区铁水平升高,由此证明 PD 的异常脑铁沉积主要位于黑质区,黑质区的相位值与疾病的持续时间不存在相关性,但与病情的严重性相关[11]。因此,认为可将铁的异常沉积作为 PD 的病变诊断指征。

3.2. 磁共振波谱(Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS)

MRS 技术能够利用不同化学环境下原子核的化学位移作用提供活体组织内不同代谢物的信息,从而可以无创性的定性、定量检测活体组织内代谢物的含量。此技术正是通过检测不同病理过程中代谢物的改变获得疾病特异性的波谱信息,从而有利于疾病的诊断及鉴别诊断。氢质子磁共振波谱(^1H -MRS)可检测脑组织 N-乙酰天冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)、肌酸(creatine, Cr)、胆碱(choline, Cho)等物质含量变化,临床主要采用 NAA/Cr 比值或 Cho/Cr 比值作为评价指标,反映神经元、髓鞘完整性及退行病变程度。PD 双侧基底节 NAA/Cr 显著减低,提示基底节 DA 神经元变性缺失[11] [12] [13]。另外,也有研究表明 MRS 可通过质子密度异常高信号鉴别 MSA-P 与 PD, MSA-P。

3.3. 新的数据处理方法

新的数据处理方法,如基于体素的形态学测量(VBM)和基于变形量的形态学测量方法(DBM)也为结构 MRI 诊断 PD 也提供了更好的方法。2000 年 Ashburner 等人[14]正式提出的基于体素的形态学测量(VBM)也通过计算脑内某区域灰、白质体积和密度的改变,进而显示脑组织形态学变化。其基本方法是利用空间标准化原理,将不同个体脑组织定位在同一坐标空间,进行分割后得到白质、灰质和脑脊液(CSF)图像并进行平滑处理,对其图像建立模型,利用统计参数将有显著差异的白质区或灰质区显示出来。Geng 等对早期 PD 患者(16 例)、晚期 PD 患者(8 例)及对照组(8 例)进行 VBM,结果显示与对照组相比早期与晚期 PD 患者的壳核体积萎缩程度分别为 12.5%、26.5%,因此,认为壳核的萎缩程度与 PD 临床分级相关,VBM 可有效估计 PD 大脑形态的改变[15]。而通过像素将被测试大脑与标准对照大脑相对应部位的基于变形量的形态学测量方法(DBM)也可以判断大脑的变形程度,其准确度较高。Borghammer 等对比 24 例早期 PD 患者与 26 例正常对照者的 T1 加权像,发现早期 PD 患者较正常对照者左侧小脑明显萎缩,且早期 PD 患者统一 PD 评定量表(UPDRS)评分与颞叶、额叶脑沟加深扩大具有相关性,因此,认为 DBM 探测脑区形态学改变有效[16]。

3.4. 功能 MRI 在 PD 诊断中的应用

fMRI 主要是指在血氧水平依赖(BOLD)技术基础上的 MRI, 其基本成像原理为: 作为顺磁性物质的脱氧血红蛋白在含量增多时导致信号强度增加, 而减少时导致信号强度减弱。因此, 当大脑活动时, 大脑内的脱氧血红蛋白减少, 局部脑组织 T2 弛豫时间延长, 信号强度增加, 从而获得激活脑区的数据及影像。目前直认为运动迟缓、肌强直的发生与纹状体-丘脑-皮质环路功能紊乱关系密切, 但静止性震颤的原因有待研究。Lewis 等针对上述现象将研究对象分为以肌强直为主要症状的 PD 组、以震颤为主要症状的 PD 组和正常对照组, 3 组受试者进行单手运动, 进而实时获取 BOLD-fMRI 图像, 结果发现, 前两组与正常对照组比较, 小脑-丘脑-皮质环路和纹状体-丘脑-皮质环路的兴奋性均明显增高, 符合 PD 运动功能补偿机制[17]; Lewis 等人对认知功能障碍的 PD 患者行工作记忆任务刺激, BOLD-fMRI 结果发现, 其大脑前额叶皮质兴奋性较对照组下降, 说明 PD 的认知功能与运动症状发生的病理基础存在相关性。由于 BOLD-fMRI 对大脑生理功能的改变较为敏感, 所以 PD 早期诊断与鉴别诊断意义深远。但是, fMRI 在 PD 诊断中的应用, 在很大程度上受限于研究设备和条件。与 SPECT、PET 等成像技术相比, fMRI 的优势是有更高的空间和时间分辨率, 更好的依从性和无同位素放射性。

4. 单光子发射计算机断层显像(SPECT)、正电子发射计算机断层显像(PET)

SPECT 和 PET 利用放射性示踪剂, 选择性对脑内代谢、神经递质、受体及转运体等的改变进行显像。这些技术对早期 PD 的诊断具有深远的意义。目前, 显像手段可分为多巴胺能显像及非多巴胺能显像。多巴胺能显像包括神经递质功能显像、多巴胺(dopamine, DA)受体显像、突触前膜多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)显像。以往多巴胺能显像在临床上应用较多, 认为其能客观反映多巴胺能神经元缺失程度。另一类为非多巴胺能系统成像: 包括小胶质细胞显像、葡萄糖代谢显像(18F-FDG)等。

4.1. 多巴胺转运体

DAT 显像是最具代表性的神经递质功能显像技术, 常用示踪剂为 18F-dopa, 基底节对 18F-dopa 摄取的多少, 能反映黑质、纹状体突触前多巴胺脱羧酶(dopadecarboxylase, DDC)的活性及 DA 神经元数目。因此, DAT 可以用来评价多巴胺能神经突触的功能状态[18]。有研究表明 ^{123}I 标记的 2 β -甲酯基-3 β -(4-碘苯基)-托烷(β -CIT)($^{123}\text{I}\beta$ -CIT DAT)能准确检测突触前 DA 神经元的损伤, 约 95%PD 患者 DAT 显像呈摄取减低。对 35 例疑似 PD 患者行 SPECT 显像, 以 $^{123}\text{I}\beta$ -CIT DAT 作为显像剂, 对体内多巴胺能系统进行评估, 与临床诊断“金标准”对比, 显示其诊断灵敏度、特异度、阳性预测值分别为 92%、100%、100% [19], 因此, 判定 DAT 可以鉴别 PD。而且美国 FDA 已经批准了 DaTscan 用于检测帕金森综合征(PS)疑似成年患者大脑内的多巴胺转运蛋白, 这是首个获得 FDA 批准的帕金森氏病(PD)等神经退行性运动障碍的诊断显像剂[20]。

4.2. 多巴胺受体显像

PD 的病理改变以 D2 受体损害为主, 所以临床上也可以通过检测此受体的显像来辅助诊断 PD。目前, 常用 D2 受体显像剂为 ^{123}I -IBZM, 通过基底核区枕叶、额叶及小脑的显影的比值来反映 D2 受体的功能和数目。早期 PD 患者纹状体(尤其是壳核) D2 受体上调明显, 而 MSA、PSP 则相对减少[9]。因此, D2 受体显像对 PD 与多系统萎缩(MSA)的鉴别诊断也有帮助。

4.3. 囊泡单胺转运体(VMAT-2)

VMAT-2 是一种能将细胞质内单胺类物质转运至囊泡中储存的突触末梢内囊泡的膜蛋白, 能反映多

巴胺能神经末梢丢失情况,因此,临床上也可以通过检测此指标来辅助诊断 PD。临床上常用二羟基四苯并喹啉(DTBZ)为示踪剂,其摄取减少与 DA 神经元数量的减少密切相关。PD 黑质、纹状体中 DTBZ 结合明显减少,以壳核后部最显著。因其不受药物及其它因素影响,被视为检测 PD 患者 DA 神经元数目的最可靠指标[21]。

4.4. 18F-氟脱氧葡萄糖(18F-FDG)

18F-FDG 是最具代表性的非多巴胺能显像,对 PD 患者脑代谢的研究价值较高,是最成熟的 PET 显像剂。葡萄糖代谢活性的变化在 PD 早期即发生且随着疾病呈非线性变化。这些变化包括丘脑底核、苍白球、脑桥、运动皮质区域代谢增加,及前额叶和顶叶区域代谢的减低。有研究发现,18F-FDG SPECT 可在 PD 出现临床症状前 5 年即检测到相应脑区的变化。由于 PD 与其他退行性帕金森综合征脑部葡萄糖代谢变化的发生部位不同,故在帕金森综合征明确诊断方面有较高敏感性和特异性[22]。研究发现 18F-FDG 对 PD 诊断敏感性及特异性分别为 75%、100%,对 MSA 为 100%、87%,对 PSP 为 86%、94%。对以上几种疾病鉴别诊断也有着 86%的敏感性及 91%的特异性[23]。

4.5. 小胶质细胞活化

小胶质细胞是一种广泛分布于中枢神经系统的免疫细胞。在生理状态下,成熟脑组织中的小胶质细胞仅通过简单的吞饮清除代谢产物,维持脑内稳态。当 CNS 受到感染或损伤时,小胶质细胞被激活并大量表达相对分子质量为 18000 的转位蛋白(translocator protein, TSPO)。利用 TSPO 的放射性配体对其进行标记,可以在体显示激活的小胶质细胞,从而了解疾病的病理范围和严重程度等[24]。利用 11C-PK11195 进行标记,发现 PD 患者脑内摄取增多的区域与 Braak 的 PD 病理分级体系基本一致[25] [26] [27]。有研究对比 PD 与年龄匹配的正常人发现 11C-PK11195 在 PD 患者起病肢体对侧中脑、壳核和黑质的摄取显著增加,其他部位未见明显差异;而且,PD 患者中脑 11C-PK11195 摄取的增加与临床 UPDRS 评分呈显著正相关。11C-PK11195 的小胶质细胞显像有助于 PD 疾病的诊断和对以小胶质细胞激活为特点的神经炎症的研究探索。由于小胶质细胞激活的广泛性、非特异性,决定了小胶质细胞显像在 PD 诊断中需要结合其他显像剂共同诊断[3]。另外,可以将此显像应用到监测神经保护剂调节炎症反应的效果,评估疗效。

5. 结论

随着影像技术的进展,PD 影像学的诊断有了一些新的突破。本文概述了经颅超声成像、核磁共振、单光子发射计算机断层显像、正电子发射计算机断层显像等影像学技术通过显示脑血流、代谢、神经递质、转运体、受体、黑质回声改变在诊断 PD 方面的应用。但相应中国人群的正常值还需大规模临床研究进一步明确和验证。

致 谢

国家自然科学基金面上项目(81573824)。本研究受首都卫生发展科研专项基金(首发:2014-1-4191);首都临床特色应用研究(Z141107002515019)资助。

参考文献 (References)

- [1] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J]. 中华神经科杂志, 2014(6): 428-433.
- [2] 朱明伟,王鲁宁,罗毅,王振福,胡亚卓. 帕金森病和帕金森叠加综合征 11 例黑质纹状体病理观察[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(4): 250-254.

- [3] Becker, G., Seufert, J., Bogdahn, U., *et al.* (1995) Degeneration of Substantia Nigra in Chronic Parkinson's Disease Visualized by Trans-Cranial Color-Coded Real-Time Sonography. *Neurology*, **45**, 182-184. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.1.182>
- [4] Gaenslen, A., Unmuth, B., Godau, J., *et al.* (2008) The Specificity and Sensitivity of Transcranial Ultrasound in the Differential Diagnosis of Parkinson's Disease: A Prospective Blinded Study. *The Lancet Neurology*, **7**, 417-424.
- [5] Berardelli, A., Wenning, G.K., Antonini, A., *et al.* (2013) EFNS/MDS-ES Recommendations for the Diagnosis of Parkinson's Disease. *European Journal of Neurology*, **20**, 16-34. <https://doi.org/10.1111/ene.12022>
- [6] Zhou, H.-Y., Sun, Q., Tan, Y.-Y., *et al.* (2016) Substantia Nigra Echogenicity Correlated with Clinical Features of Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **24**, 28-33.
- [7] Baudrexel, S., Klein, J.C., Deichmann, R. and Hilker, R. (2010) Innovative MRI Techniques in Parkinson's Disease. *Nervenarzt*, **81**, 1180-1188. <https://doi.org/10.1007/s00115-010-3023-7>
- [8] Masilamoni, G., Votaw, J., Howell, L., *et al.* (2010) (18) F-FECNT: Validation as PET Dopamine Transporter Ligand in Parkinsonism. *Experimental Neurology*, **226**, 265-273.
- [9] Auer, D.P. (2009) *In Vivo* Imaging Markers of Neurodegeneration of the Substantia Nigra. *Experimental Gerontology*, **44**, 4-9.
- [10] Matsusue, E. and Ogawa, T. (2007) Clinical Applications of 3.0 T magnetic Resonance System in the Neuroradiological Field. *Brain Nerve*, **59**, 479-485.
- [11] Zhang, J., Zhang, Y., Wang, J., *et al.* (2010) Characterizing Iron Deposition in Parkinson's Disease Using Susceptibility-Weighted Imaging: An *in Vivo* MR Study. *Brain Research*, **1330**, 124-130.
- [12] 王瑋, 唐荣华, 马育林, 等. 磁共振扩散张量成像及波谱分析在帕金森病早期诊断中的应用[J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10(1): 46-49.
- [13] Pyatigorskaya, N., Gallea, C., Garcia-Lorenzo, D., Vidailhet, M. and Lehericy, S. (2014) A Review of the Use of Magnetic Resonance Imaging in Parkinson's Disease. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **7**, 206-220. <https://doi.org/10.1177/1756285613511507>
- [14] Ashburner, J. and Friston, K.J. (2001) Why Voxel-Based Morphometry Should Be Used. *Neuroimage*, **14**, 1238-1243. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0961>
- [15] Geng, D.-Y., Li, Y.-X. and Zee, C.-S. (2006) Magnetic Resonance Imaging-Based Volumetric Analysis of Basal Ganglia Nuclei and Substantia Nigra in Patients with Parkinson's Disease. *Neurosurgery*, **58**, 256-262.
- [16] Borghammer, P., Østergaard, K., Cumming, P., *et al.* (2010) A Deformation-Based Morphometry Study of Patients with Early-Stage Parkinson's Disease. *European Journal of Neurology*, **17**, 314-320. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02807.x>
- [17] Lewis, M.M., Du, G., Sen, S., *et al.* (2011) Differential Involvement of Striato- and Cerebello-Thalamo-Cortical Pathways in Tremor- and Akinetic/Rigid-Predominant Parkinson's Disease. *Neuroscience*, **177**, 230-239.
- [18] Stoessl, A.J. (2012) Neuroimaging in Parkinson's Disease: From Pathology to Diagnosis. *Parkinsonism & Related Disorders*, **18**, S55-S59.
- [19] Jennings, D.L., Seibyl, J.P., Oakes, D., Eberly, S., Murphy, J. and Marek, K. (2004) (123I) Beta-CIT and Single-Photon Emission Computed Tomographic Imaging vs. Clinical Evaluation in Parkinsonian Syndrome: Unmasking an Early Diagnosis. *Archives of Neurology*, **61**, 1224-1229. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.8.1224>
- [20] Bajaj, N., Hauser, R.A. and Grachev, I.D. (2013) Clinical Utility of Dopamine Transporter Single Photon Emission CT (DaT-SPECT) with (123I) Ioflupane in Diagnosis of Parkinsonian Syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **84**, 1288-1295. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304436>
- [21] Perlmuter, J.S. and Norris, S.A. (2014) Neuroimaging Biomarkers for Parkinson Disease: Facts and Fantasy. *Annals of Neurology*, **76**, 769-783. <https://doi.org/10.1002/ana.24291>
- [22] Feigin, A., Fukuda, M., Dhawan, V., *et al.* (2001) Metabolic Correlates of Levodopa Response in Parkinson's Disease. *Neurology*, **57**, 2083-2088. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.11.2083>
- [23] Wang, J., Hoekstra, J.G., Zuo, C., Cook, T.J. and Zhang, J. (2013) Biomarkers of Parkinson's Disease: Current Status and Future Perspectives. *Drug Discovery Today*, **18**, 155-162.
- [24] Lee, M. (2013) Neurotransmitters and Microglial-Mediated Neuroinflammation. *Current Protein and Peptide Science*, **14**, 21-32. <https://doi.org/10.2174/1389203711314010005>
- [25] Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R.A.I., Jansen Steur, E.N.H. and Braak, E. (2003) Staging of Brain Pathology Related to Sporadic Parkinson's Disease. *Neurobiology of Aging*, **24**, 197-211.
- [26] Ouchi, Y., Yoshikawa, E., Sekine, Y., *et al.* (2005) Microglial Activation and Dopamine Terminal Loss in Early Parkinson's Disease. *Annals of Neurology*, **57**, 168-175. <https://doi.org/10.1002/ana.20338>

-
- [27] Iannaccone, S., Cerami, C., Alessio, M., *et al.* (2013) In Vivo Microglia Activation in Very Early Dementia with Lewy Bodies, Comparison with Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **19**, 47-52.

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: md@hanspub.org