

• 艾滋病影像学专题 •

HIV 相关脑痴呆 BOLD fMRI 运动功能成像

赵晶, 李宏军, 员达, 李宁

【摘要】 目的:应用功能磁共振成像(fMRI)研究正常健康受试者及 HIV 相关脑痴呆患者的右手运动功能区并且探讨其应用价值。**方法:**10 例 HIV 相关脑痴呆患者和 8 例健康受试者,设计右手相关运动功能实验,采取右手抓握运动方法,结合患者情况分析早期认知运动功能损伤的皮质位置区域和激活情况。**结果:**正常健康受试者右手运动功能区多位于左侧(对侧)初级躯体感觉运动皮层(SMC)、初级运动皮层(M1)、对侧辅助运动(SMA)、躯体感觉相关皮层以及同侧小脑。HIV 患者同侧 SMC 有激活,对侧主要激活区域基本相同,但激活程度减弱、区域范围减小、像素数降低。**结论:**fMRI 是一种检测 HIV 相关脑痴呆神经系统损伤的有效工具,为临床早期诊断提供了有效的途径。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒; 脑疾病; 磁共振成像

【中图分类号】 R445. 2; R593; R741 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2011)10-1028-04

Study of blood oxygenation level dependent imaging of HIV-associated dementia ZHAO Jing, LI Hong-jun, YUAN Da, et al. Department of Radiology, Beijing You'an Hospital Affiliated of Capital Medical University, Beijing 100069, P. R. China

【Abstract】 Objective: Using functional magnetic resonance imaging (fMRI), to study the motor function area of right hand in healthy volunteers and patients with HIV-associated dementia (HAD), furthermore, to investigate the value of clinical application. **Methods:** 10 HAD patients and 8 healthy volunteers were included in this study. Right hand gripping motion was designed as the experiment of motor function. The cortical area of early recognition of impaired motor function as well as their activation were analyzed. **Results:** The main activation map of the right hand motor area of healthy group were mainly located in left (contralateral) primary somatosensory motor cortex (SMC), primary motor cortex (M1), contralateral accessory motor area (SMA), somatosensory cortex and homolateral cerebellum. HAD patients showed activation of homolateral SMC and the areas of contralateral activated areas were basically alike, yet the degree of activation weakened, the area diminished and the number of pixel lessened. **Conclusion:** fMRI is a useful technique to examine the HIV neurocognitive deficit, furthermore to provide an early effective diagnostic approach.

【Key words】 Human immunodeficiency virus; Brain diseases; Magnetic resonance imaging

人类免疫缺陷病毒-1(human immunodeficiency virus-1, HIV-1)早期进入中枢神经系统(central nervous system, CNS),通常存在于小神经胶质细胞和巨噬细胞的细胞层面。神经元细胞的感染不会直接导致与 HIV 相关的神经元细胞消亡。但是, HIV 相关脑损伤的机制到目前为止并不十分明确^[1]。与 HIV 感染相关的多种异常都会影响大脑的功能,认知和运动功能减弱通常称为 HIV 相关脑痴呆(HIV-associated dementia, HAD),因此明确异常状态以及它们对大脑产生损伤的影像学特点,对于 HIV 感染患者的早期诊断与制定相应的治疗方案十分重要^[2]。

HIV 患者常见的功能神经损伤通常存在认知、行为和运动困难,严重程度随着病情的发展而变化。HAD 通常表现为注意力、记忆、学习、解决问题等方面,情感冷漠、易疲倦和社会交往障碍。多模态的医学影像学检查例如计算机断层成像(computed tomography, CT)、正电子发射断层成像(positron emission

tomography, PET)等,多是对患者平静状态下进行成像。功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)自 20 世纪 90 年代提出以来,由于其无创性、无辐射、有效地将功能与解剖相结合的优点,广泛地应用于脑科学研究及临床领域。fMRI 通常采用血氧依赖水平(blood oxygenation level dependent, BOLD)的原理^[3]成像,基于去氧血红蛋白和氧合血红蛋白的不同性质,观察在不同条件下磁共振成像信号的变化。

本文应用 fMRI 对 HIV 相关脑痴呆患者进行右手运动实验条件下功能区的检测,为 HIV 感染患者早期脑损伤的诊断以及预防 HIV 脑病提供科学的客观的工具。

材料与方法

1. 研究对象

HAD 组中有 10 例 HIV 感染患者,其中男 6 例,女 4 例,年龄 32~49 岁,平均 41.8 岁。CD4 细胞数: 11~266 个/mm³,其中 3 例有发热、头晕症状,6 例自觉记忆力减退,1 例有轻度的震颤症状,患者有不同程度的抑郁表现,并且进行 HAD 评分。10 例患者中 4

作者单位:100069 北京,首都医科大学附属北京佑安医院医学影像科

作者简介:赵晶(1985—),女,北京人,硕士,技师,主要从事脑功能成像研究工作。

通讯作者:李宏军, E-mail: lihongjun00113@126.com

例有献血史,其余 6 例存在不洁性接触史。实验阶段所有患者均服用抗病毒药物。对照组(control)为 8 例健康受试者,男 4 例,女 4 例,年龄 25~46 岁,无精神及神经系统疾病病史,无服用药物病史。

所有受试者均为右利手,无红绿色盲,裸眼视力或矫正视力正常,实验前均已被告知并签署知情同意书。

2. 磁共振成像方法

采用西门子公司 3.0T 磁共振成像扫描仪(Siemens, Trio Tim)进行图像数据采集,32 通道头部线圈,扫描基线与 AC-PC 连线平行。首先进行矢状面 T₁ 解剖像扫描,采用 Turbo flash 序列成像,TR 1900 ms,TE 2.52 ms,视野 250 mm,层厚 1 mm,层间距 0.5 mm,矩阵 256×245,序列采集时间 4 分 18 秒,翻转角 9°,共 176 层,扫描后进行 3D 重建,获得轴状面及冠状面图像。其次进行轴面 T₂ 图像扫描,采用快速自旋回波(TSE)序列,TR 4570 ms,TE 95 ms,视野 220 mm,层厚 5 mm,层间距 1.5 mm,矩阵 384×345,翻转角 120°,共 23 层。fMRI 功能图像采用平面回波序列(echo planar imaging, EPI),TR 3000 ms,TE 30 ms,视野 240 mm,层厚 3.5 mm,翻转角 90°,分辨力 96×96,采集时间 5 分 9 秒,其中 dummy scan 时间为 9 秒。

3. 实验任务

采用右手抓握试验,即五指进行开合,频率为 1~2 Hz(1~2 次/秒),实验开始前对受试患者进行训练,检查其手部运动与握力。扫描过程中受试者平躺于检查床上,双臂保持静止不动,手心向上,按照屏幕所示图像进行手部运动实验。

实验应用组块设计(block design),静息(rest)状态和任务(task)状态交替出现,共 5 组,每个任务持续时间为 30 s,采集 100 组图像,扫描时间 309 s。

4. 图像处理分析

应用 Dynasuite 脑功能分析工作站(美国 Invivo 公司)和 SPM5 软件进行处理,分为数据预处理(pre-processing)和统计分析两大步骤。首先进行运动校正(motion correction),消除头部运动对图像的影响,其次进行空间标准化(spatial normalization)对准到同一坐标系,平滑处理(smoothing),高斯滤波的最大半宽值(full width at half maximum, FWHM)为 6 mm;最后采用一般线性模型(general linear model, GLM)进行统计分析,假设检验, $P<0.001$ 得出手运动相关激活区域。

结 果

1. 健康受试者手运动功能区表现

健康受试者执行右手运动任务,脑功能主要激活

区位于对侧中央前回、中央后回、后顶叶皮层(posterior parietal cortex, PPC),即对侧初级躯体感觉运动皮层(primary somatosensory cortex, SMC, BA3, 1, 2)、初级运动皮层(primary motor cortex, M1, BA4)、对侧辅助运动区(supplementary motor cortex, SMA)、躯体感觉相关皮层(somatosensory sensory cortex, BA5, 7),同侧小脑可见较大程度激活。对侧运动前区(premotor cortex, PMA, BA6)以及扣带回则可见少量激活。表 1 中所示部分健康受试者最大激活点所在区域的激活像素、坐标以及激活程度。图 1 表示在最大激活层面可见对侧 SMC、SMC、M1 以及小脑激活,白色到黄色激活程度逐渐减弱。

表 1 部分健康受试者执行手运动功能任务相应区域数据对比

编号	像素数	坐标	激活程度
1	135	L38, P44, H10	16.47
2	100	L34, P23, H40	12.25
3	118	L42, P37, H40	15.21
4	138	L42, P37, H40	23.66

2. HAD 患者右手运动功能区表现

HAD 患者执行右手功能主要脑激活区位于对侧运动相关皮层,和健康受试者对照组激活区域相似,但是与对照组相比较,同侧 SMC、小脑均有少量激活,对侧 SMC、PMA 以及 PPC 最大激活程度减弱,激活区域像素数减少,主要运动区域均有不同程度激活。10 例患者中 2 例表现为激活较正常人增高。表 2 为 HAD 患者组执行右手运动任务相应脑激活区域像素数、坐标及激活程度,图 2 则表示右手运动功能区,黄色到红色激活程度减弱,对比图 1 和图 2 激活面积减少,脑激活相同区域不同程度减弱。图 3 所示 HAD 患者相应运动皮层 3D 表达。

表 2 HAD 患者组执行手运动功能任务相应区域数据对比

编号	像素数	坐标	激活程度
1	65	L40, P37, H43	11.04
2	37	L39, P35, H30	17.51
3	84	L33, P45, H57	19.36
4	89	L39, P35, H30	20.59
5	86	L47, P39, H23	28.08
6	91	L42, P33, H35	11.65
7	55	L45, P15, H44	17.7
8	32	L44, P33, H9	4.83
9	69	L43, P37, H50	19.02
10	23	L42, P37, H40	10.25

讨 论

AIDS 造成患者免疫水平降低,从而使感染者易患有机会性感染及肿瘤^[4]。大量数据表明高效抗逆转录病毒治疗(high active antiretroviral therapy, HART)后,死亡率降低,患者生存时间延长^[5]。在发现诊断 AIDS 疾病初期, HIV 感染者一般存在神经认知障

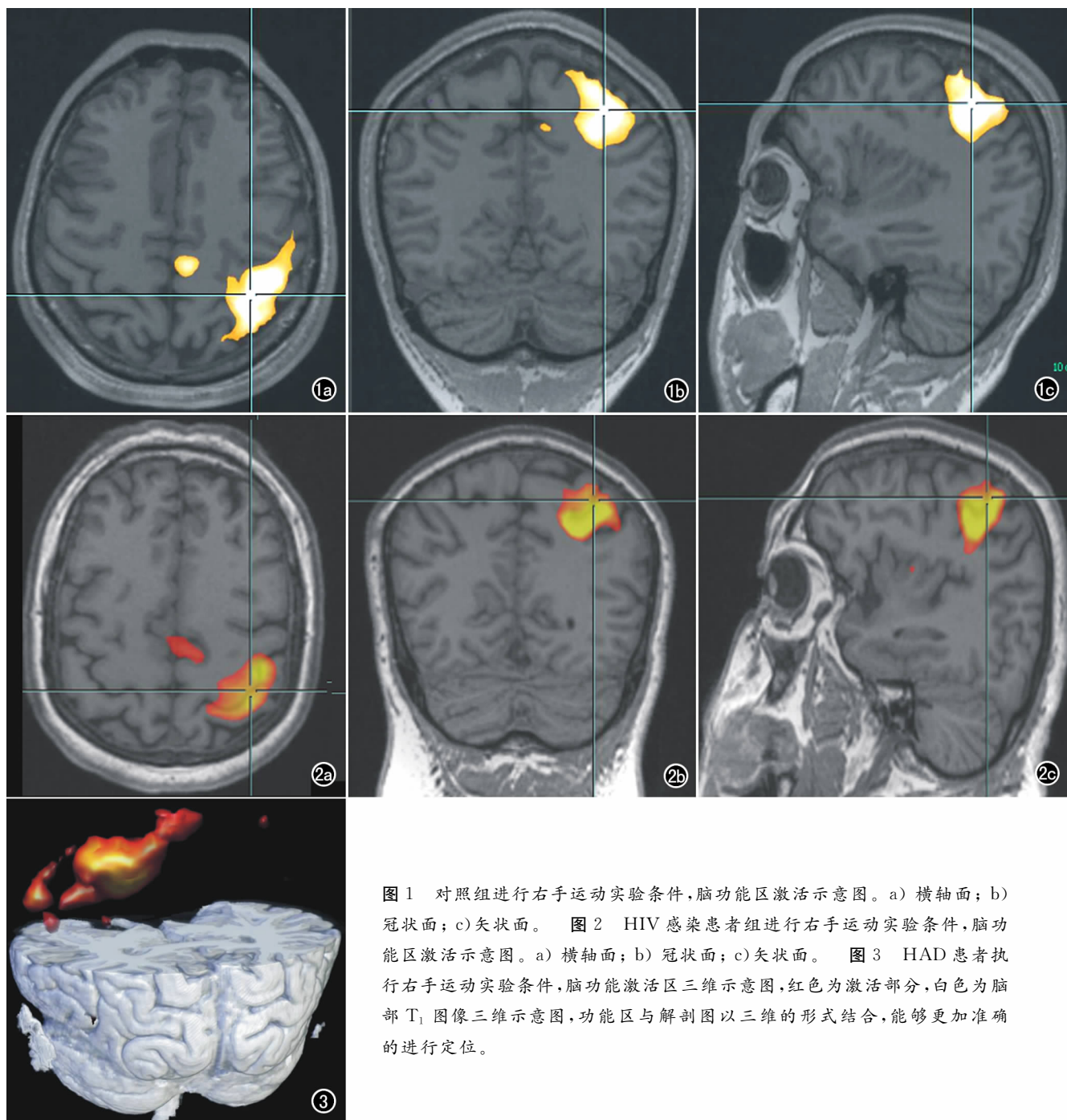


图 1 对照组进行右手运动实验条件,脑功能区激活示意图。a) 横轴面; b) 冠状面; c) 矢状面。 图 2 HIV 感染患者组进行右手运动实验条件,脑功能区激活示意图。a) 横轴面; b) 冠状面; c) 矢状面。 图 3 HAD 患者执行右手运动实验条件,脑功能激活区三维示意图,红色为激活部分,白色为脑部 T₁ 图像三维示意图,功能区与解剖图以三维的形式结合,能够更加准确的进行定位。

碍。研究表明重度免疫缺陷前进行 HARRT 治疗,可极大降低 HIV 相关脑痴呆(HAD)的发生,包括运动功能障碍、感情淡漠、记忆力下降、社会交往障碍、抑郁等^[6]。应用 fMRI 方法研究 AIDS 相关神经认知系统障碍的相关文献较少。Chang 等^[7]选择不同的实验任务对 HIV 患者早期中枢神经系统损伤进行评估,任务包括工作记忆(working-memory),如 zero-back、one-back、two-back 等;注意力和数学计算评估;反应速度等。当执行简单反应任务(reaction task)和工作记忆时,双侧的侧前额叶皮层(lateral prefrontal cortex, LPFC),后顶叶皮层(posterior parietal cortex, PPC)和尾状核均有激活。与对照组相比后,辅助运动区

(supplementary motor cortex, SMA)通常出现在复杂任务如 two-back 试验中。与正常对照组对比后,简单的反应实验任务和 one-back 任务中,发现 HIV 患者在大脑顶叶的左部和中部区域激活程度更大。但是,当执行复杂任务如数学运算、two-back 任务时,在额叶包括 LPFC 和 SMA 激活程度显著增高。Ernst 等^[8,9]提出轻度痴呆的 AIDS 患者执行工作记忆任务时,激活程度增高,推断无症状的、认知功能显示正常的患者,执行相同任务,脑部功能激活区是否激活程度有变化。对比正常对照组,无症状的 AIDS 患者在大脑侧前额叶显示更大激活,其他区域无明显变化。

运动皮层(motor cortex)是人类躯体运动中重要

的组成部分^[10],手运动脑部功能区主要位于对侧初级运动皮层(SMC)、SMA、PMA、双侧的顶下皮层以及豆状核等区域。国外文献^[11,12]多针对 HAD 患者的认知功能进行实验,特别是工作记忆方面^[13]。本研究通过设计手相关运动功能实验,得到 HAD 患者和健康对照组相应脑功能激活区数据。结果表明 HAD 患者主要运动功能皮层,包括对侧 SMC、M1、PMA、躯体感觉皮层和小脑均有激活,与对照组比较,激活程度减弱,范围减少。但是对侧 SMC 均有激活,并且 2 例患者激活幅度高于正常健康受试者。躯体感觉皮层(BA5,7)多于信息接受、运动定位相关,两组受试者均有激活,推断与右手运动实验设计相关。HAD 患者对侧 SMC 激活,可能表明当运动功能受损时,大脑神经系统存在储存能量系统(reserve system),运用其他能量及区域功能,如同侧 SMC 进行补偿达到实现相同运动功能的目的。扣带回与高级运动复杂相关,轻度激活表明其参与到右手运动网络中,具有运动调节作用^[14]。HAD 患者组对侧激活区虽与正常对照组大致相同,但是激活强度减小说明患者的脑功能受到轻度损伤,与认知和注意力方面等研究结果相似^[15]。研究发现 HAD 患者随着任务难度(attentional load)增加,激活减弱。相反,2 例患者表现为升高,可能与患者病情相关,临床表现基本正常,无明显记忆力减退、反应迟缓等特点,因此神经网络中能量多用于执行任务,较正常组幅值增大。HAD 患者脑功能区激活特点,在关于早期 AD、阿兹海默氏病等研究中有报道^[16],进一步为脑损伤以及神经系统补偿机制提供了证据。HIV 病毒并不侵蚀神经元细胞,但中枢神经系统受到损害,损伤机制并不明确,虽然 HARTT 治疗能一定程度缓解 HAD 的发展,但是早期检测、探究 HIV 病毒影响脑功能进程对于 HAD 的预防有重要的意义^[17]。

fMRI 能够根据不同的条件设定,包括视觉、听觉、记忆以及情感等,展示大脑功能激活区。根据临床工作需要,研究中针对患者功能损伤检测功能区异常变化情况。未来研究中我们希望探讨 BOLD 成像方式与分子代谢成像的多模特成像研究设计,如磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)结合,异常功能区域细胞代谢是否异常等等。并且采用事件相关 fMRI 实验设计,能够更加符合大脑瞬时生理表现特点,防止组块设计带来的任务疲倦效应等。

研究中应用 fMRI 方法对 AIDS 患者进行脑功能检测,观察艾滋病患者早期脑痴呆功能影像表现,为中枢神经系统损伤早期评估提供了新的有效检测手段。

参考文献:

- [1] Davis L, Hjelte B, Miller B, et al. Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection[J]. *Neurology*, 1992, 42(9):1736-1739.
- [2] Marcus Kaul, Gwenn A. Garden, Stuart A. Lipton. Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia[J]. *Nature*, 2001, 410(19):988-994.
- [3] Ogawa S, Menon RS. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging[J]. *Biophysical Journal*, 1993, 64(3):803-812.
- [4] Sepkowitz KA. AIDS—the first 20 years[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(23):1764-1772.
- [5] Carpenter CCJ, Fishl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy in adults updated recommendations of the international AIDS society-USA panel[J]. *JAMA*, 2000, 283(3):381-390.
- [6] Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features[J]. *Ann Neurol*, 1986, 19(6):517-524.
- [7] Chang L, Speck O, Miller E, et al. Neural correlates of attention and working memory deficits in HIV patients[J]. *Neurology*, 2001, 57(6):1001-1007.
- [8] Ernst T, Chang L, Jovicich J, et al. Abnormal brain activation on functional MRI in cognitively asymptomatic HIV patients[J]. *Neurology*, 2002, 59(9):1343-1349.
- [9] Ernst T, Chang L, Arnold S. Increased glial metabolites predict increased working memory network activation in HIV brain injury[J]. *Neuroimage*, 2003, 19(4):1686-1693.
- [10] Yousry TA, Schmid UD, Alkhadhi H, et al. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus, a new landmark[J]. *Brain*, 1997, 120(1):141-157.
- [11] Berger JT, Juengst S, Aizenstein HJ, et al. fMRI evidence of synergistic effects of AIDS and age on brain function[J]. *Neurology-AAN 57th Annual Meeting Programme*, 2005, 64: A245.
- [12] Chang L, Tomasi D, Yakupov R, et al. Adaptation of the attention network in human immunodeficiency virus brain injury[J]. *Ann Neuro*, 2004, 56(2):259-272.
- [13] Courtney SM, Ungerleider LG. Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory[J]. *Nature*, 1997, 386(10):608-611.
- [14] Baraldi P, Porro CA, Serafini M. Bilateral representation of sequential finger movements in cortical area[J]. *Neurosci Lett*, 1999, 269(2):95-98.
- [15] Jovicich J, Peters RJ, Koch C, et al. Brain areas specific for attentional load in a motion tracking task[J]. *J Cogn Neurosci*, 2001, 13(8):1048-1058.
- [16] DeSposito M, Deouell LY. Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging[J]. *Nature Reviews*, 2003, 4(11):863-872.
- [17] Major EO, Rausch D, Marra C, et al. HIV-associated dementia[J]. *Science*, 2000, 288(5465):440-442.

(收稿日期:2011-09-02 修回日期:2011-09-26)