

负激活脑区相互作用的任务相关性

张晔^{*}, 冯士刚^{*}, 冯洪波, 董峰, 唐一源[†]

大连理工大学神经信息学研究所/身心调节实验室, 大连 116024;

中国科学院心理研究所心理健康重点实验室, 北京 100101

^{*} 同等贡献[†] 联系人, E-mail: yy2100@163.net

2008-01-22 收稿, 2008-03-02 接受

国家自然科学基金(批准号: 60472017, 30670699)、教育部新世纪优秀人才支持计划(批准号: NCET-06-0277)和教育部博士点基金(批准号: 021010)资助项目

摘要 负激活是脑功能成像中非常普遍的现象, 由于其生理机制未知, 直到近来才成为系统研究的焦点。目前对负激活的研究主要着重于确定脑血流出现减低的区域, 对于执行认知任务过程中, 这些脑区之间相互作用及协同工作的模式的研究相对较少。本研究采用基于内部条件的脑区间协方差分析方法(within-condition inter-regional covariance analysis, WICA)分析了符号方向判别和数字大小比较两个不同认知任务的负激活情况。结果表明, 虽然两个不同任务情况下出现负激活的脑区都集中在后扣带回、楔前叶、角回及额叶区域, 但各负激活脑区间的相互作用及活动规律却存在着差异, 初步推测可能与外在任务的不同或者与认知负荷或注意资源需求不同有关, 精确界定是哪种原因所致还需要进一步的深入研究。

关键词

负激活

功能磁共振成像(fMRI)

基于内部条件的脑区间

协方差分析(WICA)

负激活是脑功能成像研究中的一种普遍现象, 指在执行认知任务时出现的相对于“静息状态”的同域脑血流减低。由于其产生的机制较为复杂, 一直没有一种公认的合理解释, 直到近年来对负激活的研究才逐渐成为脑功能研究的焦点。

在负激活研究中发现, 对于不同的认知任务, 一些特定的脑区始终出现脑血流代谢的降低, 这些区域包括背前额叶皮层、额眶皮层和前扣带回、后扣带回、角回等区域^[1-4]。因为这些负激活不具有任务特殊性, 所以被称为任务无关负激活^[3,4]。McKiernan等^[5]提出了一种处理资源重分配的机制来解释这种负激活, 该理论认为脑血流的减低是由于打断了发生在消极的或“静息”状态下的、正在进行的内在处理过程。这一模型假定“静息”状态实际上是一个有组织的、功能性的脑活动状态。当大脑从事外在发生的任务时, 这些有组织的进程受到干扰或被打断, 相关的处理资源会转移到与外在任务相关的脑区, 此时处理资源减少的区域就会表现为负激活。现阶段对

静息状态的研究支持了这一假设。Raichle^[6]等人提出了默认网络的概念, 相关的研究揭示了静息状态下脑默认网络的存在^[4,5]。Greicius等人^[7]及 Fransson^[8]利用功能连通方法对静息状态进行的研究确认了这一观点。这个默认网络是由在认知任务状态下出现负激活的脑区所组成的, 这些脑区在静息状态下不仅是活跃的, 而且彼此协作、共同维持着静息状态下的各种认知活动。Fransson^[9]采用功能连通、ICA分析等方法研究发现, 这个默认网络不仅存在于静息状态之下, 在任务状态下也是存在的, 但由于外在任务的影响其在任务状态下的相关程度要明显低于静息状态。

然而任务无关负激活的定义是基于传统的一般线性模型的统计方法和体素聚类分析技术得到的, 目前对于负激活研究的实验结果大多是单纯确定哪些脑区表现为脑血流减低, 对于从整体和动态角度考察负激活脑区间的反应模式和时空关系, 研究相对较少。Greicius等^[7]及 Fransson^[8]虽然利用功能连通的方法分析了特定负激活脑区在静息状态下的相互

作用关系, Fransson^[9]也比较了默认网络在静息状态下和任务状态下的差异, 但是对不同任务情况下, 特别是任务执行过程中, 脑内出现负激活的脑区之间的相互作用并没有做深入探讨。

为探讨不同认知任务条件下负激活脑区之间的相互作用及活动规律, 本研究运用基于感兴趣区的功能连接分析方法^[10], 分析了符号方向判别和数字比较两个认知任务时的负激活脑区的相互作用。基于感兴趣区的功能连接分析是一种通过信号值的相关分析建立脑回路的功能调节模型。其具体方法是通过对比不同感兴趣区的任务相对于控制的变化, 找出这些感兴趣区之间的关系^[10,11]。这种方法可以把在处理同一个任务时各个脑区之间的相互作用明显地标示出来, 初步直观地反映脑回路之间的功能调节^[12]。本文具体采用了基于感兴趣区的功能连接分析方法的一种——基于内部条件的脑区间协方差分析(within-condition interregional covariance analysis, WICA)对不同认知任务条件下负激活脑区之间的相互作用进行分析。

1 材料和方法

() 被试。15名身心健康的大学生, 男性7人, 年龄21~25岁, 通过标准的调查问卷确认均为右利手^[13]。

() 实验设计。采用组块设计(block design), 两个任务在一次扫描中完成。每个任务包含6个组块, 3个任务组块与3个控制组块交替出现, 每个任务组块持续时间为16s, 控制组块呈现时间为20s。控制任务为被动注视屏幕中央的“+”。

第一个任务为符号方向判别任务, 刺激呈现时屏幕上先出现两个无意义的符号(正立或向右倾斜), 0.5s后出现第3个符号, 1.5s内未做出反应则继续呈现下一个刺激。被试的任务为判断第3个符号的方向是否和前两个符号的方向一致, 若一致要求其用左手拇指按键, 否则用右手拇指按键。被试左右按键平衡。

第二个任务为数字比较任务, 刺激呈现时屏幕上会先出现两个数字, 0.5s后, 出现第3个数, 1.5s内未做出反应则继续呈现下一个刺激。要求被试判断第3个数与前两个数字之间的大小关系(不包含相等的情况)。如果第3个数比前两个数字中的大数大, 若一致要求其用左手拇指按键, 否则用右手拇指按键。被试左右按键平衡。

实验时, 受试者取仰卧位, 头部固定, 双手自然平放于身体两侧, 两手拇指分别置于按键上。用与微机相连的LCD投影仪, 在屏幕上呈现黑背景白字符刺激。受试者在扫描过程中, 对屏幕上呈现的刺激按照屏幕上的提示任务进行判断。刺激呈现和被试的行为记录都采用E-prime软件来完成。

() 数据获取。采用GE公司的Signa Horizon 1.5T的磁共振扫描仪。先使用自旋回波(SE)脉冲序列获取横轴面T1加权解剖图像, 扫描参数为: TR = 500ms, TE = 14ms, 层厚7mm, 间隔1mm, 成像视野(FOV)24cm, 矩阵256×192。然后采用单次激发梯度回波EPI序列, 在T1加权图像同样的层面上进行BOLD功能磁共振扫描, 每层获取70帧功能图像, EPI扫描参数为: TR = 2000ms, TE = 40ms, 翻转角90°, 层厚7mm, 间隔1mm, 矩阵64×64。运用一个3D快速扰相梯度回波序列(FSPGR)获取一帧70层(层厚2.5mm)的覆盖全脑的高分辨率图像。为了避免开始扫描时磁场波动, 实验设计前8s为黑屏, 该8s的图像在数据处理时去掉。

2 数据分析及结果

2.1 行为学结果

除两名被试的行为记录不全外, 其余13名被试均认真而准确地完成了实验, 行为学数据见表1。两种任务情况下的正确率与反应时均无显著差异($P < 0.05$)。

表1 行为学结果

	正确率(%)	反应时/ms
符号方向判别	97.09 ± 0.87	659.81 ± 43.17
数字大小比较	96.34 ± 1.21	695.57 ± 40.39

2.2 基于体素的统计分析结果

使用spm99 (statistical parametric mapping) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), 对数据进行分析。首先将实验序列中的每一帧图像都和这个序列的第一帧图像对齐, 校正头动。然后将不同的大脑图像空间以2mm×2mm×2mm的大小进行重采样处理, 标准化到MNI的EPI模板上, 消除被试间大脑的解剖结构差异。采用FWHM为8mm的高斯核做平滑处理, 提高信噪比。在经过上述预处理之后, 对数据进行建模分析(fMRI models)。其中3人头动过大(头动偏移大于3mm), 两人行为记录不完整, 最后对10个人的数据进行随机效应分析(random effect)。阈值设定为

0.001 (P 值), 未校正, 选定激活体素数大于 10 的簇为功能区.

2.3 两种任务情况下脑内出现负激活情况

符号方向判别任务出现负激活的脑区为: 后扣带回(BA29)、额叶内侧(BA10)及额上回(BA10)、颞中回(BA21)及颞上回(BA22)、楔叶(BA19)、角回(BA39)以及楔前叶(BA7). 数字大小比较任务出现负激活的脑区为: 后扣带回(BA29/30)、临近的楔前叶(BA7)和扣带回区域(BA24)、额叶内侧(BA9/10)及额上回(BA8)、颞中回(BA21/39)及颞上回(BA22/38)、右侧脑岛(BA13).

从图 1 可以看出, 两个不同的实验任务在后扣带回、楔前叶、额叶等脑区都出现了一致性的脑血流减低. 这些区域与之前的负激活相关研究结果相比具有很好的 consistency^[5,7]. 为揭示负激活区域间的相关性是否反映了它们在任务引起的资源重分配过程中处理资源的转移过程的同步性, 采用 WICA 方法进一步分析负激活结果.

3 WICA 分析及结果

3.1 确定感兴趣区

利用 SPM 对数据进行预处理和建模统计. 根据处理资源重分配的理论, SPM 分析结果中的脑区之所以出现负激活与它们在静息状态下参与的认知活动密切相关. 有证据表明, 后扣带回、楔叶区域参与了视觉空间加工^[14]以及对环境的定位^[15]. 楔前叶后部区域与有意识的短时记忆回想有关^[16]. Maddock 等^[17]指出, 后扣带回可能参与了情感加工. 根据 Castelli 等^[18]的观点, 前额叶背外侧(BA8/9/10)和邻近的扣带回前部参与了两种认知过程, 分别是监测或报告一个人的精神状态以及关注和监测他人的精神状态.

一般认为脑岛参与了内脏感觉、运动, 注意和情感处理等认知活动^[19,20]. 此外, 脑岛还在探测声音和听觉注意的分配过程中起重要作用^[21,22]. 因此, 根据这些负激活脑区的重要功能以及它们的分布情况划定 5 个感兴趣区, 分别是额叶前部、脑岛、楔前叶、后扣带回和角回.

3.2 连通性分析

设 $A_{i,j}$ 为第 i 个被试的第 j 个感兴趣区的任务相对于控制的变化值, 则

$$A_{i,j} = \left(\frac{\sum_{k \in \text{任务}} S_{i,j,k}}{T \times L} - \frac{\sum_{k \in \text{控制}} S_{i,j,k}}{C \times L} \right) / \frac{\sum_{k \in \text{控制}} S_{i,j,k}}{C \times L}$$

($i = 1, 2, \dots, P; j = 1, 2, \dots, M; k = 1, 2, \dots, N$), 其中, $S_{i,j,k}$ 表示第 i 个被试脑图的第 k 帧图像处于第 j 个感兴趣区的信号值, T 和 C 分别表示每个周期任务(task)和控制(control)持续时间内的图像数, L 表示试验设计的周期数.

如果存在一共 P 个被试则得到

$$A = \begin{bmatrix} A_{1,1} & A_{1,2} & \dots & A_{1,M} \\ A_{2,1} & A_{2,2} & \dots & A_{2,M} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ A_{P,1} & A_{P,2} & \dots & A_{P,M} \end{bmatrix}$$

以矩阵中的每列为一个样本, M 个样本两两之间进行相关分析, 得到感兴趣区之间的有效性连接程度, 相关系数由下式求得

$$r(A_{\cdot,x}, A_{\cdot,y}) = \frac{\langle V(A_{\cdot,x}, t) V(A_{\cdot,y}, t) \rangle - \langle V(A_{\cdot,x}, t) \rangle \langle V(A_{\cdot,y}, t) \rangle}{\sigma(V(A_{\cdot,x})) \sigma(V(A_{\cdot,y}))}$$

其中, $V(A_{\cdot,x}, t)$ 表示第 x 个感兴趣区的平均激活值, $\sigma^2(V(A_{\cdot,x}, t)) = \langle V(A_{\cdot,x}, t)^2 \rangle - \langle V(A_{\cdot,x}, t) \rangle^2$, $\langle \cdot \rangle$ 表示时间平均. 两个脑区的相关系数越趋近于 1, 则它们相关性越强; 若相关系数趋近于 0, 意味着即使它们之间

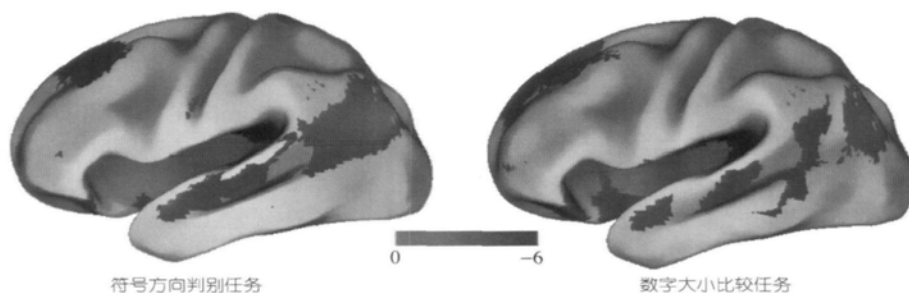


图 1 两个任务的负激活情况

有解剖连接,也没有功能上的联系^[10-12].

3.3 采用 WICA 方法处理的结果

结果显示,符号方向判别任务中,后扣带回,角回及楔前叶区域表现出较强的相关性(表 2);在数字大小比较任务中,前额、脑岛、楔前叶和角回表现出较强的相关性,且脑岛与额叶前部具有最强的相关性(0.698)(表 3).

表 2 符号方向判别任务中各感兴趣区间的相关系数

	额叶前部	脑岛	楔前叶	后扣带回	角回
额叶前部	1				
脑岛	0.107788	1			
楔前叶	0.083483	0.049131	1		
后扣带回	-0.13037	0.179851	0.428231	1	
角回	0.172896	0.070828	0.852324	0.35589	1

表 3 数字大小比较任务中各感兴趣区间的相关系数

	额叶前部	脑岛	楔前叶	后扣带回	角回
额叶前部	1				
脑岛	0.698243	1			
楔前叶	0.62416	0.539097	1		
后扣带回	0.206472	0.155001	0.357328	1	
角回	0.483952	0.458169	0.247996	-0.20335	1

符号方向判别任务中,后扣带回、楔前叶及角回这三个邻近的区域构成了一个相关的环路;而在数字大小比较任务中,额叶前部与楔前叶和脑岛区域有着较强连接,高于后扣带回、楔前叶及角回三者之间的连接,并构成环路(图 2).

4 讨论

本研究采用两个不同的实验任务,在后扣带回/楔前叶、额叶等脑区都发现了一致性的脑血流减低,我们

推测这些区域的负激活为任务无关负激活.之前的研究表明,这些出现负激活的区域所参与的功能主要集中在对外界和自身的注意以及情感处理等方面.这是我们并未意识到的、默认的人脑活动,它们维持着人在静息状态下的一些最基本的认知活动.在实验过程中,这些脑区正在进行的有组织的进程被外在任务干扰或被打断,处理资源转移,因此出现负激活现象^[14,22].

运用 WICA 方法对出现负激活的脑区做了进一步分析.结果显示,虽然在符号方向判别和数字大小比较两种任务情况下前额叶、楔前叶、角回、后扣带回以及脑岛等区域均出现了显著的负激活,但这些出现负激活的脑区间相互作用模式存在差异:符号方向判别任务中,后扣带回、角回及楔前叶区域表现出较强的相关性;在数字大小比较任务中,额叶前部、脑岛、楔前叶和角回表现出较强相关性,而脑岛与额叶前部相关性最强,因此可见不同任务情况下,出现负激活的区域间的相互作用具有任务相关的特性.激活情况下,不同脑区间的相关性反映了在执行认知任务的过程中彼此间协同工作的能力;而在负激活的情况下,区域间的显著相关则反映了它们在任务引起的资源重分配过程中处理资源的转移过程是同步的.符号方向判别任务仅仅涉及方向的定位和判断,需要的处理资源较少.先前的研究表明后扣带回及邻近的楔前叶区域是静息状态中的核心区域^[23],外在任务发生时比较容易容易出现处理资源的转移.因此在这样一个比较简单的认知任务中,只是后扣带回、楔前叶及角回区域同步出现了负激活.数字加工是人类最重要的思维形式之一,相对于符号判别任务涉及到更多的高级认知功能. Dehaene 等^[24]提

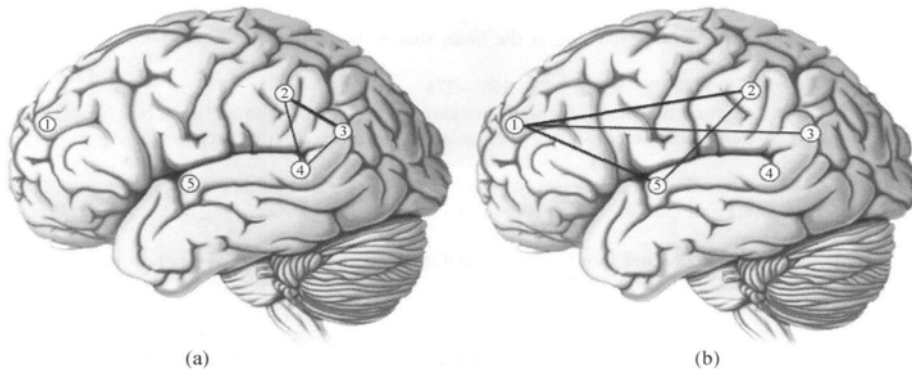


图 2 WICA 分析结果示意图

(a) 符号方向判别任务; (b) 数字大小比较任务. 1, 前额叶; 2, 楔前叶; 3, 角回; 4, 后扣带回; 5, 脑岛. 只对相关性最强的区域做了连线示意

出了数字加工的三码模型,即基于3种编码——听觉口语编码、视觉数字形式及近似数量表达,这些功能的实现需要额叶与顶枕颞联合的参与。脑成像的研究表明脑内存在一个参与数学运算加工的神经网络,包括前额叶皮质、顶叶皮质、枕叶皮层和小脑。因此在这些脑区协同工作完成数字大小比较任务时,相比于简单的符号判别任务在脑内诱发了大范围的资源重分配。特别值得注意的是额叶和顶叶皮层在执行任务过程中对处理资源的大量需求导致了楔前叶、脑岛、后扣带回和额叶区域同步出现负激活,也使其在连通分析中表现出非常高的相关性。因此,虽然由不同的认知任务引发的负激活区域具有一致性,但根据实验任务的不同,出现负激活的各个脑区之间的相互作用关系也存在着差异。而这些负激活脑区

之间相互作用的具体机制,还需要更进一步的研究。

5 结论

本研究运用 WICA 方法进行研究发现,虽然在不同的两个认知任务中,负激活区域显现出任务无关的特性,但在任务执行过程中,这些区域之间协同工作的模式在不同的任务情况下有较大的差别。负激活区域间的相关性反映了它们在任务引起的资源重分配过程中处理资源的转移过程是同步的。虽然可以初步认为这种现象可能与外在任务的不同或者与认知负荷或注意资源需求不同有关,但精确界定是哪种原因所致还需要进一步的深入研究。本研究为负激活研究领域提供了一个新的视角,对于今后进一步地探究负激活现象的本质具有重要的意义。

参考文献

- Shulman G L, Corbetta M, Buckner R L, et al. Common blood flow changes across visual tasks: . Increases in subcortical structures and cerebellum, but not in non-visual cortex. *J Cogn Neurosci*, 1997, 9(5): 624—647
- Shulman G L, Fiez J A, Corbetta M, et al. Common blood flow changes across visual tasks: . Decreases in cerebral cortex. *J Cogn Neurosci*, 1997, 9(5): 648—663
- Binder J R, Frost J A, Hammeke T A, et al. Conceptual processing during the conscious resting state: A functional MRI study. *J Cogn Neurosci*, 1999, 11(1): 80—93
- Mazoyer B, Zago L, Mellet E, et al. Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull*, 2001, 54(3): 287—298
- McKiernan K A, Kaufman J N, Kucera-Thompson J, et al. A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *J Cogn Neurosci*, 2003, 15(3): 394—408
- Raichle M E, MacLeod A M, Snyder A Z, et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(2): 676—682
- Greicius M D, Krasnow B, Reiss A L, et al. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(1): 253—258
- Fransson P. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: An fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp*, 2005, 26(1): 15—29
- Fransson P. How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia*, 2006, 44(14): 2836—2845
- Liu Y J, Gao J H, Liott M et al. Temporal dissociation of parallel processing in the human subcortical outputs. *Natue*, 1999, 400: 364—367
- He A G, Tan L H, Tang Y Y, et al. Modulation of neural connectivity during tongue movement and reading. *Hum Brain Mapp*, 2003, 18(3): 222—232
- Tang Y, Zhang W, Chen K, et al. Arithmetic processing in the brain shaped by cultures. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(28): 10775—10780
- 李心天. 中国人的左右利手分布. *心理学报*, 1983, 15 (3): 268—275
- Gusnard D A, Raichle M E. Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nat Neurosci*, 2001, 2(10): 685—694
- Vogt B A, Finch D M, Olson C R. Functional heterogeneity in cingulate cortex: The anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex*, 1992, 2(6): 435—43
- Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition : An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*, 2000, 12(1): 1—47
- Maddock R J. The retrosplenial cortex and emotion: New insights from functional neuroimaging of the human brain. *Trends Neurosci*, 1999, 22(7): 310—316
- Castelli F, Happe F, Frit U, et al. Movement and mind: A functional imaging study of perception and interpretation of complex intentional movement patterns. *Neuroimage*, 2000, 12(3): 314—325
- Augustine J R. The insular lobe in primates including humans. *Neurol Res*, 1985, 7(1): 2—10
- Augustine J R. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Rev*, 1996, 22(3): 229—244
- Bamiou D E, Musiek F E, Luxon L M. The insula (Island of Reil) and its role in auditory processing Literature review. *Brain Res Rev*, 2003, 42(2): 143—154
- 冯洪波, 张晔, 唐一源, 等. 数字加和任务时的脑内负激活研究. *科学通报*, 2007, 52(11): 1280—1284
- 靳静, 董峰, 唐一源, 等. 探测静息状态大脑活动的关键区域. *自然科学进展*, 2007, 17(4): 130—134
- Dehaene S, Cohen L. Towards an anatomical and functional model of number processing. *Math Cogn*, 1995, 1: 83—120