文章编号:1000-5404(2008)16-1575-03

论著

数字工作记忆的脑功能磁共振定位研究

张增强[1],舒斯云[2],刘颂豪[2],郭周义[2],包新民[2],刘振华[1],吴永明[3],郑金龙[1],马翰章[1] (南方医科大学:[1]珠江医院神经内科,广州 510280,[3]南方医院神经内科,广州 510515;[2]华南师范大学信息光电子科技学院细胞生物研究室,广州 510631)

摘 要:目的 通过功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术研究健康人脑处理数字工作记忆的神经基础。**方法** 选取12名右利手健康志愿者进行一项数字工作记忆任务,同时进行fMRI扫描。实验采用组块设计,记忆任务和对照任务交替进行,采用SPM99软件进行数据分析和脑功能区定位。**结果** 当统计阈值概率设为$P<0.01$时,任务所激活的脑区有额叶[布鲁德曼分区(Brodmann area,BA)6/9/46]、顶叶(BA 7/40)、双侧海马、双侧扣带回、丘脑、尾状核以及小脑,其中额叶的激活最为显著($P<0.05$),额叶和顶叶的激活都表现为左侧半球优势($P<0.05$)。**结论** 左侧额叶在人脑数字工作记忆中起重要作用,其他皮层脑区及皮层下结构也共同参与完成数字工作记忆的信息处理过程。

关键词: 功能磁共振;数字记忆;工作记忆
中图法分类号: R318;R338.6;R816.1 **文献标识码:** A

A functional magnetic resonance imaging study on digital working memory task

ZHANG Zeng-qiang[1], SHU Si-yun[2], LIU Song-hao[2], GUO Zhou-yi[2], BAO Xin-min[2], LIU Zhen-hua[1], WU Yong-ming[3], ZHENG Jin-long[1], MA Han-zhang[1] ([1]Department of Neurology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, [3]Department of Neurology, Nanfang Hospital, Guangzhou 510515, [2]Department of Cell Biology, Institute of Information and Photoelectron, South China Normal University, Guangzhou 510631, China)

Abstract: Objective To investigate activated brain regions in healthy volunteers during digital working memory task by functional magnetic resonance imaging (fMRI) technique. **Methods** Twelve right-handed volunteers were subjected to digital working memory test and fMRI. Block-design, memory task and control task were adopted in the experiment alternatively. SPM 99 was used to analyze the data and locate the activated brain regions. **Results** The Brodmann Area (BA) 6/9/46 in the frontal lobe, the BA 7/40 in the parietal lobe, bilateral hippocampus, cingulate gyrus, thalamus, the caudate nucleus and the cerebellum were activated during the task ($P<0.01$). However, the frontal lobe and the parietal lobe were activated with the remarkable left predominance and the frontal lobe with left predominance was the most activated region during the digital working memory task. **Conclusion** In human brain, the left frontal lobe plays an important role in manipulating the information of the digital working memory. Other cortex and some subcortex regions are also indispensable in the process.

Key words: functional magnetic resonance imaging; digital memory; working memory

数字加工和数字计算是人脑的基本认知功能,而数字长时期记忆、比较、计算等行为都是以数字工作记忆为基础的,探索其神经解剖基础是人类生命科学研究的重要课题[1]。20世纪90年代迅速发展以功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术为代表的研究脑功能的无创性技术,具有较高的时间、空间分辨率和高信噪比等优点,近年来逐步用于揭示人脑数字加工的神经基础。本实验拟利用fMRI技术研究在数字工作记忆作业时脑区的激活情况,为数字信息处理的相关神经网络和脑功能区定位研究提供线索与证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取12名志愿者,男性6名,女性6名,年龄19~24(21.3±

基金项目:国家重点基础研究发展规划项目("973"项目)(2006CB504505) Supported by the National Key Basic Research and Development Plan of China ("973" Projects, 2006CB504505)
作者简介:张增强,男,湖北省随州市人,博士研究生,主治医师,主要从事纹状体结构与功能方面的研究。电话:13719456665,E-mail: zhangzq804@tom.com
通信作者:舒斯云,电话:(020)61642691,E-mail: shusybao@gdvnet.com
收稿日期:2007-10-16;修回日期:2007-11-15

1.6)岁,大学以上学历,均为右利手,双眼裸眼视力或矫正视力正常,无神经及精神疾病史,志愿者均知情同意。

1.2 任务设计

1.2.1 设计模式 实验采用组块设计(block design)模式,记忆任务和对照任务组块各4个时相,每个时相30 s,交替进行,总时长4 min。刺激呈现采用DMDX软件(DMDX是由美国Arizona大学开发的一个针对Windows环境设计的心理学实验设计与控制软件系统),经电脑投影仪背投到志愿者足端的屏幕上,志愿者通过安置在头线圈上的反光镜观察刺激,并通过右手的按钮对刺激做出反应。

1.2.2 任务设计 数字工作记忆任务设计参照文献[2]:屏幕上出现"开始"后以2 s/个的速度依次呈现13个两位数,要求志愿者在每个两位数出现时,判断此数字在这个时相的任务中是否第2次出现,如果是则按右手的按钮,如果是第1次出现,则不按;对照任务中,屏幕上出现"开始"后以同样的速度依次呈现13个两位数,要求志愿者在每个数字出现时,判断此数字是否为50,如果是则按右手的按钮,如果不是则不按。

1.3 fMRI扫描

应用Siemens Sonata 1.5 T超导型磁共振仪,梯度场40 mT/m,切换率200 mT·m^{-1}·ms^{-1}。首先对所有志愿者的头颅进行轴位T_1WI扫描,参数为:重复时间(TR)683 ms,回波时间(TE)11 ms,视野(FOV) 230 mm×230 mm,矩阵192×144,层厚4 mm,层间距1 mm,扫描基线平行于前、后联合连线,共30层。志愿者在进行记忆及对照任务时采集其血氧水平依赖性(blood oxygen level dependency, BOLD)信号[3],采用的是梯度回波结合单次激发回波平面成像技术(echo planar imaging, EPI),参数为:TR 3 000 ms,TE 49 ms,FOV 210 mm×210 mm,矩阵64×64,层厚4 mm,层间距1 mm,扫描层面与T_1WI相同。

1.4 数据分析

1.4.1 受试者数据纳入标准 首先对志愿者的测试数据进行检查,将正确率低于75%的数据舍弃。

1.4.2 单个受试者数据分析 采用统计参数图(statistics parameter mapping 99, SPM99)软件对纳入的fMRI数据进行分析。数据处理过程包括运动校正、配准、空间标准化和空间平滑处理。将运动校正中检测到头部三维平衡超过1 mm或三维旋转超过1°的数据舍弃。通过时间信号强度曲线的相关分析比较记忆任务与对照任务之间信号强度的差异,以得到与记忆任务直接相关的激活脑区。将统计阈值概率设定为$P<0.01$,激活范围的阈值设定为5个像素,即连续激活像素达到5个以上的区域为激活区。

1.4.3 组分析 通过SPM99软件将纳入的受试者同一任务的数据一起分析,统计阈值概率设定为$P<0.01$,激活范围的阈值设定为5个像素,获得平均激活图,叠加于Talairach标准三维脑模板上,对脑的激活区进行定位,确定感兴趣区(regions of interest, ROI),得出激活范围(像素值K_E),比较各个ROI最大激活强度(t检验的值)。

1.5 统计学分析

采用SPSS 10.0统计软件,各个ROI激活强度平均值比较采取单向方差分析。

2 结果

2.1 行为学结果

12名受试者数字工作记忆任务的正确率均在75%以上,正确率为(84.26±5.37)%,头动均在1 mm以内,无数据被舍弃。

2.2 单个受试者脑区激活情况

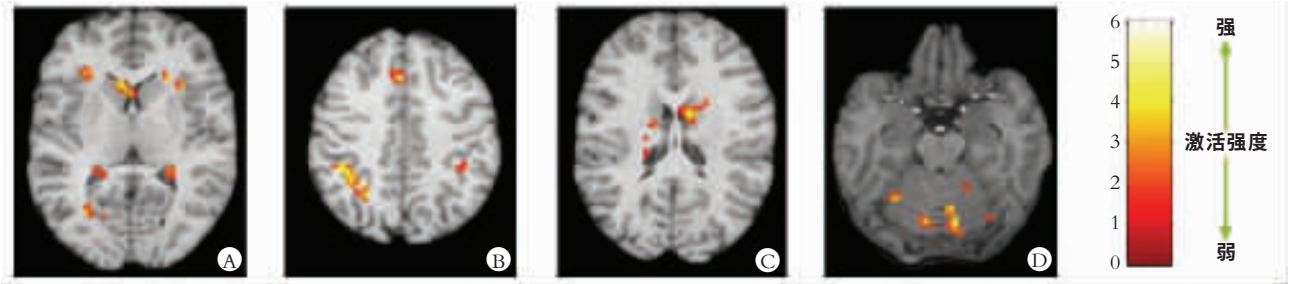
12名受试者中大多数出现额叶、顶叶激活,少数出现尾状核和丘脑的激活。

2.3 组分析结果

受试者额叶的BA 6/9/46,顶叶的BA 7/40,双侧海马、扣带回、丘脑、尾状核以及小脑均有不同程度的激活。左前额叶平均激活强度与其他各个ROI比较激活最为显著($P<0.05$);左顶叶激活强度明显大于尾状核($P<0.05$);额叶和顶叶激活都表现为左侧半球优势($P<0.05$),其余ROI激活强度比较无显著性差异($P>0.05$,表1、图1)。

表1 数字工作记忆任务激活脑区

感兴趣区	BA	中心坐标(x, y, z)	像素值	激活强度
左前额叶	6	-3,15,57	49	3.53
	9	-45,13,21	24	5.59
	46	-3,-81,-30	55	5.19
右前额叶	6	21,6,58	22	4.03
	44	53,9,8	14	3.80
左顶叶	7	-3,-62,42	57	4.02
	7	-15,-55,61	13	4.30
	40	-36,-44,44	60	5.01
右顶叶	7	24,-64,61	17	3.89
	40	39,-47,52	19	3.98
左尾状核	—	-18,10,16	22	4.04
		-15,-31,26	10	3.60
右尾状核	—	9,1,19	26	3.99
		15,-7,25	14	3.19



A:前额叶、尾状核;B:顶叶;C:基底节;D:小脑

图1 数字工作记忆任务的脑激活区

3　讨论

fMRI 是 20 世纪 90 年代发展起来的脑功能成像技术,实现了脑功能和形态学的实时统一,具有较高的时间、空间分辨率和高信噪比,正成为当今在认知神经科学研究中脑功能成像的主流技术。本实验采用的任务是多个连续出现的两位数的记忆,对照任务是同样出现但无需记忆的两位数,以此消除数字工作记忆任务中因单纯视觉刺激、注意和判断时的手动等因素引起的脑区激活,从而纯化了记忆任务所激活的脑区。本实验着重研究数字工作记忆中数字信息的储存及提取的过程。

Baddeley[1] 首先提出工作记忆的概念,指出工作记忆是由中央执行系统等组成。而中央执行系统位于前额叶中回。工作记忆属短时记忆形式,但与短时记忆的不同之处是要将不断出现的信息记忆、储存并与以前记住的信息进行比较、判断。信息在不断地更新过程中,需要不断地对短时记忆系统的信息进行编码、储存和提取,也需要从长时记忆系统中提取一定的信息。工作记忆为复杂的任务比如言语理解、学习、计算和推理等提供临时的储存空间和加工时所必需的信息。

数字信息的处理可分为语言和非语言两种。数字的读、听、写等属于语言数字处理过程,而比较大小、排序和近似判断等属于非语言数字处理过程。实验要求受试者记住给出的数字,代表了语言信息的处理过程。结果发现受试者包括 Broca 区在内的额叶激活最为显著,而且额叶和顶叶的激活都表现为左侧半球优势,这与数字作为语言信息的一种,主要处理在优势半球的理论一致;另外,海马、扣带回、小脑也有激活,说明这些脑区也参与了数字工作记忆的过程。目前研究认为,额顶叶网络,尤其是前额叶在工作记忆的处理过程中起着非常重要的作用[4]。前额叶介导多种类型工作记忆的心理活动,包括数字信息的处理。本实验结果提示左侧额叶 BA 6/9/46 无论是激活范围还是激活强度,在数字工作记忆任务中都是最显著的,其次是左侧顶叶。这说明脑在处理数字工作记忆信息时,即对数字工作记忆中数字信息的储存及提取过程中,左侧额叶起到了关键性作用。工作记忆作为一种较为复杂的高级认知活动,需要脑内多个区域之间的相互协调才能完成,而前额叶皮质可能在其中起到了主导作用。本实验还发现了尾状核和丘脑等皮层下结构的激活,说明数字工作记忆不仅需要皮层脑区之间的协作,同时还需要皮层和皮层下结构的相互协调。我们在以前的研究中也发现皮下结构纹状体边缘区与前额叶一起参与了听觉数字工作记忆的过程[5,6]。一直以来,小脑的主要功能是躯体定位,维持身体平衡和控制运动,与脑的高级认知功能无关。本研究发现小脑也参与了数字工作记忆和数字计算过程,但没有明确的半球优势现象。有人在研究计算时发现左前岛叶和右小脑皮质在数字提取过程中被激活[7]。精确的短时片段(非词语及词语工作记忆)储存需要小脑—前额叶环路参与,此环路还构成了语言排序的时间辨别结构[8],这与我们的结果有相同之处,即数字工作记忆可看作是一种特殊的词语工作记忆。Muller 等[9] 研究发现,词语工作记忆(数字排序、阅读广度)显著下降的患者,尾状核头和壳核的多巴胺转运蛋白密度明显减少,以此证明尾状核是调节前额叶工作记忆的神经元网络的一个组成部分。

综上所述,额叶,特别是左侧额叶在数字工作记忆中起主导作用,和其他皮层脑区及皮层下结构一起共同完成数字工作记忆的信息处理;学习记忆可能不仅仅是皮层的功能,皮层下的其他一些相关结构也可能在其中起着重要的作用。

参考文献:

[1] Baddeley A. Working memory [J]. Science, 1992, 255(5044): 556 -559.

[2] Ruchkin D S, Johnson R, Jr., Canoune H, *et al*. Short-term memory storage and retention: an event-related brain potential study[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1990, 76(5): 419 -439.

[3] Ogawa S, Lee T M, Kay A R, *et al*. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990, 87(24): 9868 -9872.

[4] Schlosser R G, Wagner G, Sauer H. Assessing the working memory network: studies with functional magnetic resonance imaging and structural equation modeling [J]. Neuroscience, 2006, 139(1): 91 -103.

[5] Shu S Y, Wu Y M, Bao X M, *et al*. A new area in the human brain associated with learning and memory: immunohistochemical and functional MRI analysis [J]. Mol Psychiatry, 2002, 7(9): 1018 -1022.

[6] 吴永明, 舒斯云, 包新民, 等. 人脑纹状体边缘区参与听觉数字工作记忆的功能磁共振研究[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(12): 1096 -1098.

[7] Zago L, Pesenti M, Mellet E, *et al*. Neural correlates of simple and complex mental calculation[J]. Neuroimage, 2001, 13(2): 314 -327.

[8] Mathiak K, Hertrich I, Grodd W, *et al*. Discrimination of temporal information at the cerebellum: functional magnetic resonance imaging of nonverbal auditory memory[J]. Neuroimage, 2004, 21(1): 154 -162.

[9] Muller U, Wachter T, Barthel H, *et al*. Striatal [123I] beta-CIT SPECT and prefrontal cognitive functions in Parkinson's disease [J]. J Neural Transm, 2000, 107(3): 303 -319.

(编辑　张　维)