



前额叶皮层工作记忆作用的 近红外光学成像

龚 辉[†] 李成军[†] 李 婷 郑 毅 骆清铭^{*}

(华中科技大学武汉光电国家实验室(筹)Britton Chance 生物医学光子学研究中心, 武汉 430074)

摘要 研制了一种实用性强的三波长近红外脑功能光学成像系统, 并介绍了其工作原理. 开展了基于言语性 *n*-back 作业范式的工作记忆研究, 监测了前额叶(PFC)的激活状况, 分析了被试行为表现数据(响应时间和正确率), 考察了被试行为表现及 PFC 激活脑区的工作记忆负荷效应, 探讨了较高记忆负荷条件下被试 PFC 激活量与行为参数之间的关系. 研究表明, 通过测量血氧参数的变化, 运用近红外光学成像方法可以实时监测脑皮层的活动.

关键词 前额叶活动 近红外 光学成像 *n*-back 工作记忆

揭示人类在进行感知觉、学习与记忆、情感、意识等认知活动时, 大脑工作原理的奥秘是目前公认的重大自然科学难题之一. 认知脑机制研究不仅具有重大科学意义, 而且也有重要的现实意义.

目前, 认知科学主要从神经元(分子与细胞水平)、神经网络、特定脑皮层功能构筑、系统与行为等不同层次开展研究. 光学成像技术的发展, 为认知活动脑机制研究提供了新的研究手段. 光学成像技术可在不同层次揭示神经系统的结构和功能信息, 从新的角度为解释认知活动提供重要实验依据^[1]. 本文主要讨论光学成像技术在脑功能研究中的部分进展.

组织光学的研究证实, 大脑的功能活动可引起入射于脑皮层的光的特性改变, 这一现象为脑功能活动的实时监测提供了依据与可能, 并有望揭示认知过程的生理学机理. 氧是一切生命活动的基础. 对于人脑组织也是一样, 大脑活动伴随着复杂的氧代谢过程. 对脑组织中血液溶氧浓度的实时监测, 可以实现对脑活动功能的窥测, 从而获得大脑活动的真实信息. 研究表明, 脑激活期间, 神经活动的兴奋性水平增强, 局部脑组织血流、血容积以及血氧消耗量均增加, 但增加的比例不同, 脑血流量增加超出血流容积 2~4 倍, 而耗氧量仅轻微增加, 血流量增加超出了氧耗量的增加. 这种差异导致脑激活功能区的静脉血氧浓度升高, 去氧血红蛋白

收稿日期: 2007-05-20; 接受日期: 2007-09-03

国家杰出青年科学基金(批准号: 60025514)、国家自然科学基金(批准号: 30070261)和国家重点基础研究前期研究专项基金(编号: 2001CCA04100)资助项目

[†] 同等贡献

^{*} 联系人, E-mail: qluo@mail.hust.edu.cn

相对减少. 利用近红外光谱(NIRS)可实现对浅表组织中各主要色团如含氧血红蛋白(HbO_2)、去氧血红蛋白(Hb)、细胞色素氧化酶(CytOx)相对浓度变化及血液浓度等参数的实时无损伤在体测量, 通过一定的图像恢复重建可进一步得到脑活动的近红外光学图像.

近红外光学成像(fNIRI)是 20 世纪 90 年代才出现的新型脑功能成像技术. fNIRI 采用近红外光谱方法记录大脑不同位置处的血氧与血容量参数变化, 从而获得脑功能图像. fNIRI 系统的优点是灵活, 易用, 低成本, 实时和非侵入性. 尽管在空间分辨率不如功能核磁共振成像(fMRI)和正电子发射断层成像(PET)等, 但其特点是能在认知活动的自然情景下进行实时功能成像, 并可与 fMRI, PET, EEG 等其他脑功能研究手段互不干扰地同时进行测量, 另外还易于对大量被试进行反复实验. fNIRI 已成为 20 世纪 90 年代国际神经生物学界最热门的研究课题之一. Luo 和 Chance 等人^[2,3]在国际上率先成功研制了一种基于近红外光谱术的脑功能光学成像器, 并在正常人脑皮层运动区获得了与 fMRI 一致的实验结果. *Science* 和 *Trends in Neuroscience* 对有关成果曾进行过报道和评论^[1,4].

1 近红外光学成像系统构成与工作原理

由于光学成像技术具有实时、无损、多参数和抗干扰能力较强等特点, 有望在神经系统信息处理机制研究中发挥重要作用. 目前, 国际上研究的 fNIRI 系统分为相对测量和绝对测量两类, 其中基于连续光(continuous wave, CW)的系统发展最早且被广泛使用, 这类系统只能实现对 HbO_2 和 Hb 等浓度相对变化的测量. 为实现绝对测量, 很多研究者正尝试各种方法, 其中时间分辨光谱术(time-resolved spectroscopy, TRS)被认为是绝对测量精度最高的方法^[5]. 但是 TRS 系统需使用皮秒级激光器和超高速扫描照相机或时间相关单光子计数系统, 其系统成本非常昂贵, 同时还存在其他问题, 其应用仅适于实验室水平, 较难于应用到临床^[6]. 因此, 本文采用 CW 类型系统.

fNIRI 系统组成与原理如图 1. 它主要由柔性探头、测控模块和计算机 3 个部分组成. 测

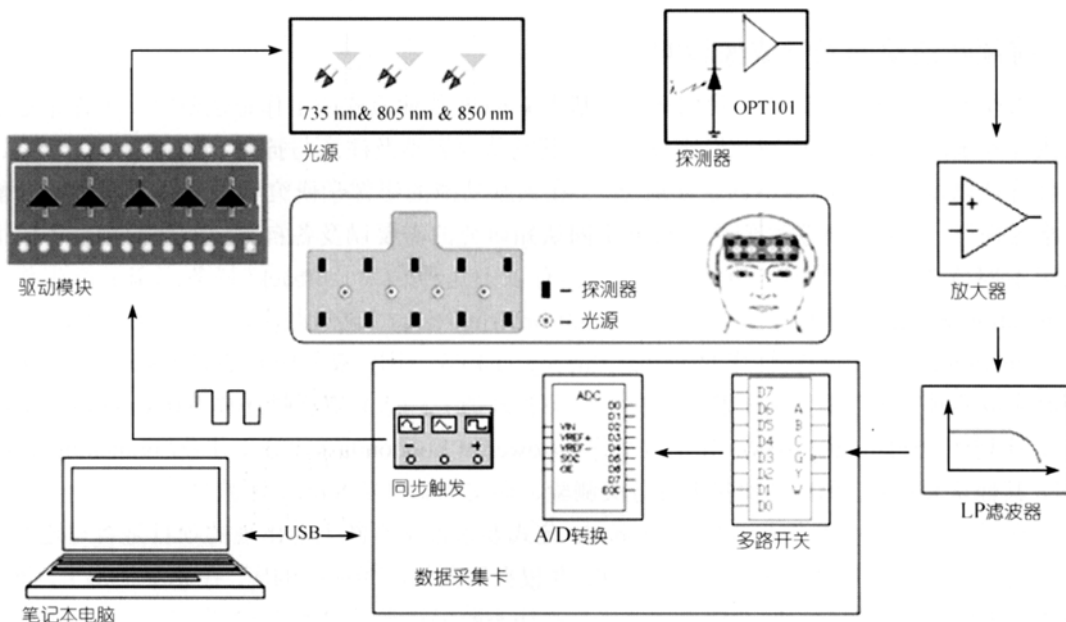


图 1 脑功能近红外光学成像系统组成与柔性探头置于头部示意图

控模块包括光源恒流驱动单元、后级放大滤波单元和数据采集部分. 在计算机设定的时钟频率控制下, 光源驱动单元采取时分复用技术依次点亮探头上的 4 个光源. 光源发射出特定波长的近红外光照射待测组织, 然后由探测器负责接收经过组织衰减后的光信号, 并完成光电转换和信号的前置放大. 前端模拟信号经过进一步的放大和滤波处理并在数据采集卡内完成模/数转换, 最后经 USB 接口输入到计算机当中. 计算机在利用系统软件控制电路工作状态的同时, 对所采集的多通道数据进行实时运算, 并在界面上显示出血氧/血容浓度变化, 以反映各个通道所对应脑区的功能活动强弱.

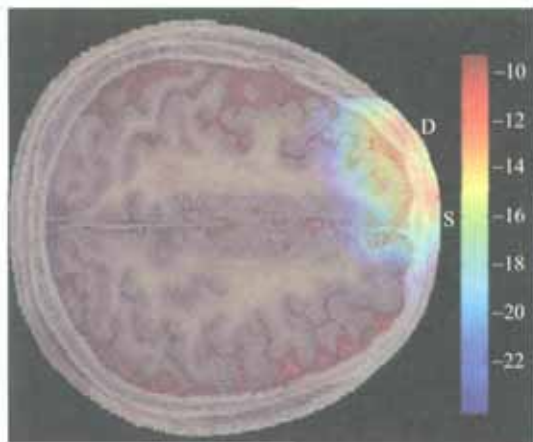


图 2 基于实际人脑结构的大脑组织中光子传输过程的 Monte Carlo 模拟结果

图 2 给出以“数字中国人”^[7]的实际大脑解剖数据为基础, 针对点光源、反射式成像模式, 运用 Monte Carlo 方法模拟了光子在人脑组织中传输的探测能量分布图, 其中每个像素的颜色值表示在假设光源能量为 1 的情况下, 该像素贡献给探测信号的能量数值. 该模拟所用参数为光源-探测器间距为 3 cm, 光源功率为 10 mW, 探测器直径为 1 mm, 探测器的暗噪声功率为 25 pW, 光源、探测器放置在距眉骨上端 1 cm 的前额处, 即如图 2 的头部断面层. 从图 2 中可以看出, 光源、探测器按照上述参数配置, 最大探测深度可达 3 cm, 能达到白质层. 当光源入射功率越大、或者探测器接收面积越

大时, 其探测能量分布越大, 最大探测深度就越大. 而探测器的偏置特性决定的暗噪声越小, 最大探测深度也会越大. 该模拟将对 fNIRI 系统成像的参数优化(如光强、光源-探测器间距、探测器光敏面积、探测器偏置特性、时间分辨率)提供重要依据.

2 前额叶活动的光学成像检测

为检测大脑前额叶活动, 我们开展了基于 n -back 作业范式的工作记忆研究. 工作记忆中央执行系统的信息执行控制过程比较复杂, 其具体内容涉及注意与抑制、任务管理、计划、监督管理以及信息编码等不同认知成分^[8]. 在大脑功能的影像学研究中很难将这些不同功能严格区别开, 认知心理学家们往往根据不同认知研究的需要以及各自关注问题的角度不同而采用不同范式的认知作业. 概括起来, 具体有以下几种: (i) n -back 任务; (ii) 产生作业 (generation task), 常用的有自身排序作业 (self-ordering task)、随机数字产生作业 (random number generation) 及词语流畅性作业 (verbal fluency task) 等; (iii) 双重任务 (dual tasks), 要求被试同时完成两种作业, 主要用于测定被试的任务管理能力; (iv) 重新排序作业 (reordering task); (v) 计划作业 (planning tasks), 如伦敦塔作业 (tower of London task)、分支作业 (branching task); (vi) 其他认知作业, 如威斯康星卡片分类测验、瑞文测验以及 Stroop 测验等^[9].

在以上这些众多的作业范式中, n -back 范式要求被试判断当前出现的项目是否与连续出现的测验项目系列中倒数 n 个项目相匹配, 并根据判断做出相应的响应. 在 $n > 0$ 情形下, 该任务不仅要求被试在短时记忆存储中按照先后次序不断保持最近出现的 n 个项目的记录, 并且当一新的项目出现时还要根据记录中最远一项的内容做出是否匹配的判断, 同时还要舍弃记录

中的最远项并追加新出现的项目作为记录中的最近项, 以保证 n -back 作业顺利执行下去. 由此可见, n -back 任务既涉及到了工作记忆中的短时存储成分, 更涉及到了对信息的操作, 即工作记忆中央执行系统对信息的执行、控制和加工过程. n -back 任务所涉及的认知成分恰好体现了 Baddeley 工作记忆模型中的认知加工模式, 因此该作业范式常被看作工作记忆实验研究的典型范式, 并且在最近几年里得到了广泛应用.

本研究采用言语性 n -back 作业范式, 主要目的是利用 fNIRI 系统对被试在执行言语性 n -back 任务情况下前额叶皮层的激活状况进行监测, 并分析被试脑激活数据及行为表现数据.

2.1 材料与方法

2.1.1 被试

34 名某高校本科大学生(年龄 18~24 岁, 平均 21 岁; 其中女生 16 人; 均为右利手, 视力或矫正视力均在 1.0 以上; 身体健康, 无既往神经精神系统疾患及遗传疾病)作为潜在被试首先参加了筛选测验. 在筛选测验里, 每人接受了两组测试(一组为 2-back 任务测试, 一组为 3-back 任务测试), 那些在两组测试中正确率均至少达到 60% 的人员才被确认为正式被试参加实验. 在 34 名人员中共有 27 人(年龄 18~24 岁, 平均 21.5 岁; 其中女生 13 人)通过了筛选测验, 并全部参加了随后的正式实验, 包括练习实验和用近红外光学成像测试脑功能活动的正式实验.

2.1.2 实验装置

成像系统与具体定位如图 1. 主要测量区域为左右前部前额区(Anterior PFC), 左、右背外侧前额区(DLPFC)及左、右腹外侧前额(VLPFC)的部分区域.

2.1.3 认知任务

采用了 Jonides 等人^[10]在工作记忆的 PET 研究中所使用的言语性材料 n -back 任务. 在计算机屏幕中央呈现给被试的材料是一个由 45 个英文字母构成的字符序列, 其中每一个字母在屏幕上显示的时间是 500 ms, 两个相邻出现的字母之间有 2500 ms 的时间间隔, 间隔期屏幕上呈现区为空屏. 当每一个字母在屏幕上出现时, 要求被试判断该字母是否与其前面倒数第 n 个出现的字母相匹配(不区分大小写, 只要求读音相同), 并做出相应的响应. 从内容角度讲, 本实验中 n -back 任务涉及 5 个认知条件: 4 个记忆条件(0-back, 1-back, 2-back 和 3-back, 见图 3)与 1 个控制(control)条件.

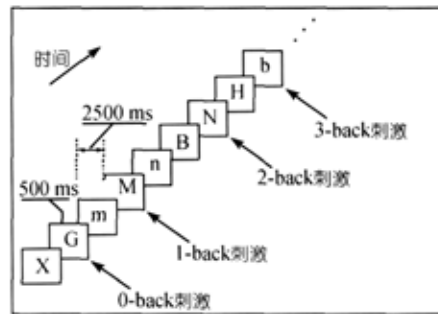


图 3 N-back 任务示意图
记忆负荷自 0-back 到 3-back 依次增大

以上 5 种认知条件的具体要求是: (i) 0-back, 要求被试判断屏幕上每次呈现的字母是否同预先指定字母(比如字符序列的首字母)相匹配, 若匹配则单击响应按钮, 若不匹配则双击响应按钮, 下同; (ii) 1-back, 要求被试判断屏幕上每次呈现的字母是否与其前面紧邻出现的字母相匹配, 并根据判断做出按键响应; (iii) 2-back, 要求被试判断屏幕上每次呈现的字母是否与其前倒数第 2 个字母相匹配; (iv) 3-back, 要求被试判断屏幕上每次呈现的字母是否与其前倒数第 3 个字母相匹配, 并做出按键响应, 该条件具有最大的记忆负荷; (v) Control 条件下要

做两次测试, 两次测试时都是仅要求被试对屏幕上当次出现的字母做出按键响应, 所不同的是在其中的一次测试中要求被试单击响应按钮, 在另一次测试中要求被试双击响应按钮.

2.2 实验设计

实验期间要求被试坐于计算机前, 眼睛与屏幕上字母呈现区保持约 70 cm 的水平距离, 鼠标光标始终置于反应按钮上, 被试右手食指始终轻触鼠标左键随时准备在字母出现时单击或双击反应按钮.

从实验流程角度讲, 整个实验过程包括 3 个阶段: 被试筛选、练习实验(practice session)和近红外光学成像测试实验(fNIRI test session), 其中被试筛选标准见前所述.

2.2.1 练习实验

练习实验的目的是使被试熟悉 5 种实验条件下的具体要求. 练习次数因记忆负荷和被试个体差异而不同. 比如, 对 0-back 和 1-back 任务而言, 被试练习 1 次即可; 对 2-back, 3-back 任务, 被试练习的次数因个体差异而有所不同. 对于 0~3-back 任务, 记录下被试最后一次练习实验中的平均响应时间和正确率.

2.2.2 NIRS 检测实验

正式实验安排在练习实验的后一天进行, 在接受正式测试前各被试对 1-back, 2-back, 3-back 3 种任务再做一次练习, 确认其熟悉实验过程.

近红外光学成像测试实验的方案设计见图 4. 被试要参加不同任务条件下的全部 5 组(block)实验, 每组实验的 fNIRI 测试过程安排如图 4(a), 在任务呈现前先有 5 s 的休息期, 任务呈现完毕后有 40 s 的恢复期以监测脑活动在任务执行完毕后的恢复过程. 为消除顺序效应对实验结果的影响, 实验的次序安排应在各被试间进行平衡处理, 具体安排见图 4(b). 另外, 两组相邻实验中间应安排被试休息 2~3 min, 以保证前次任务引起皮层活动的恢复, 但应保证成像器在全部 5 组实验的整个测试过程中处于同一探测区域.

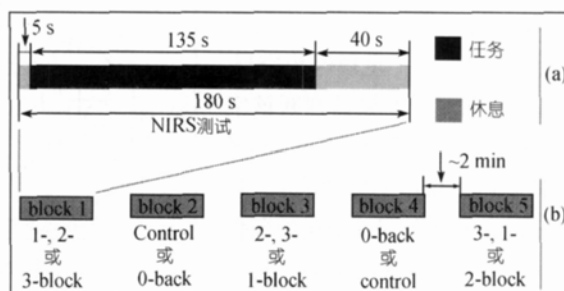


图 4 fNIRI 测试方案

(a) 测试过程; (b) 实验的次序安排

2.3 数据处理

4 名被试因在实验过程受到各种意外因素的干扰未能完成全部 5 组实验, 在随后的数据处理中未包括其数据, 即, 实际分析处理的数据为 23 组. 在 fNIRI 测试实验中测量的数据包括被试的行为表现记录(响应时间、正确率)和 fNIRI 测试记录(含氧血红蛋白、去氧血红蛋白及总血

红蛋白的浓度变化)两方面.

为评估记忆负荷对被试行为表现的总体影响情况, 计算了 23 名被试的平均响应时间和平均正确率及其标准方差, 并作了方差分析(F -检验, $p < 0.05$).

由于 fNIRS 测试数据中既含有与工作记忆因素相关的皮层血氧变化信息, 又含有随机噪声、与非工作记忆因素相关的皮层激活信息, 为尽可能消除随机噪声和非记忆性因素引起的皮层血液动力学变化信息, 将来自各被试 n -back 条件下的数据减去其控制条件下的数据, 获得单纯由工作记忆因素引起的前额叶皮层激活信号. 并在上述处理的基础上, 考察了前额叶皮层激活区含氧血红蛋白、去氧血红蛋白以及总血红蛋白浓度变化的相互关系. 为评价前额叶皮层活动的记忆负荷效应, 计算了在 30~135 s 时间段上各被试在各记忆负荷条件下氧合血红蛋白浓度变化的平均值, 并以此为指标进行了方差分析. 另外, 在整体分析应用了单样本 t -检验法, 那些 z 值在 1.7 以上的通道被直接用来构建脑的激活图(z 值的大小对应脑区激活的显著性水平), 并将 4 种工作记忆条件所获得的 4 幅前额叶皮层激活图投射于一个来自标准 MRI 图像的大脑解剖参考图.

为考察被试前额叶皮层活动与其行为表现数据之间的联系, 以含氧血红蛋白浓度变化为指标, 对前额叶皮层激活数据和行为表现数据, 以及行为表现数据之间(响应时间与正确率)作了相关分析. 计算了 0.01 显著性水平下的相关系数.

3 结果与讨论

3.1 行为表现数据

无论是在练习实验或是在 fNIRS 测试实验中, 平均响应时间和平均正确率都具有明显的记忆负荷效应, 具体表现为, 被试间的平均响应时间随记忆负荷加大而增加, 而平均正确率随记忆负荷加大而减小(如图 5). F -test 结果((i) 响应时间, Practice session: $F(3, 88) = 8.16$, $p < 0.001$; NIRS test session: $F(3, 88) = 7.23$, $p < 0.001$) (ii) 正确率, Practice session: $F(3, 88) = 5.28$, $p < 0.005$; NIRS test session: $F(3, 88) = 6.17$, $p < 0.005$)表明: 工作记忆负荷对被试的行为表现指标具有非常显著的影响. 这与其他一些有关工作记忆的参数研究^[10,11]所得结论基本是一致的.

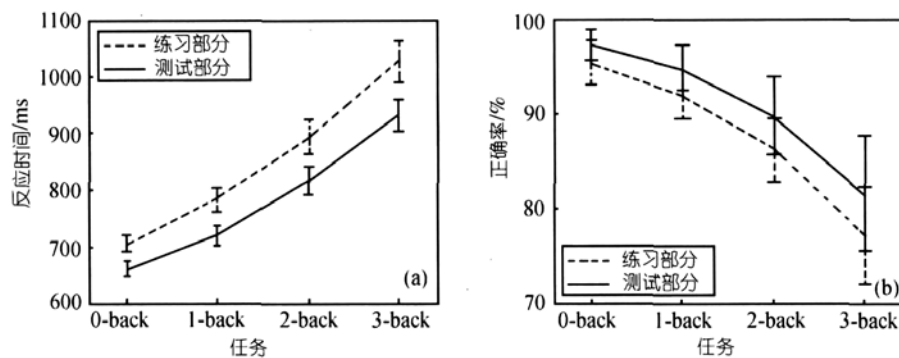


图 5 被试在练习实验(虚线)和 fNIRS 测试实验中的行为表现

(a) 响应时间; (b) 正确率均为工作记忆负荷的函数

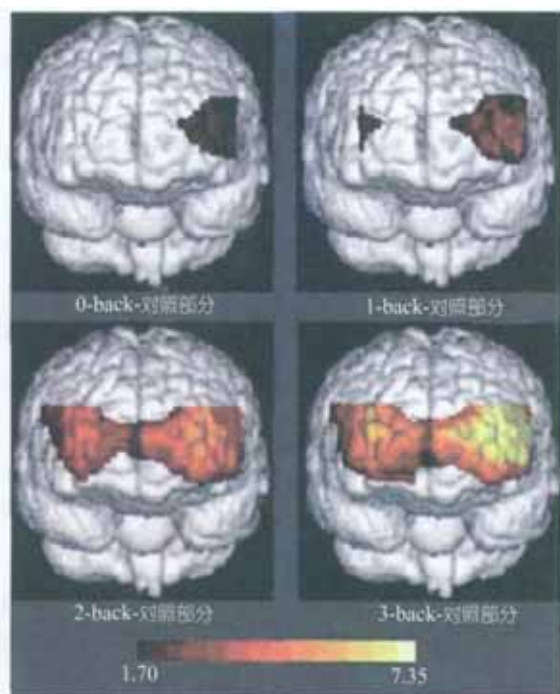


图 6 在 0~3-back 4 种记忆负荷条件下前额叶皮层显著性激活区域的前视图

以色彩标示的显著激活皮层区被投射到大脑解剖参考图上, 色彩标尺(即 z 值变化范围 1.7~7.35)直接反映了皮层激活的显著性水平. 显著激活阈值 $z=1.70$ 对应于显著性水平 0.05

具有较高响应正确率的被试前额叶皮层激活区内含氧血红蛋白浓度的变化量一般要低于响应正确率较低的被试, 并且响应正确率较高的被试其响应时间往往也会短于响应正确率较低的被试. 相关分析表明, 3-back 记忆任务条件下, 在前额叶皮层激活区内含氧血红蛋白浓度变化量与响应正确率之间存在显著的负相关($r^2 = 0.817, p < 0.01$), 与响应时间之间存在显著的正相关($r^2 = 0.796, p < 0.01$); 行为参数, 即响应时间和响应正确率之间则呈现出显著的负相关($r^2 = 0.716, p < 0.01$). 在 2-back 任务条件下, 前额叶皮层激活与行为参数之间也存在着上述类似的关系; 但在较低记忆负荷(0-back 和 1-back)条件下, 这种关系并不明显.

通常认为, 随着任务难度的增加, 前额叶的活动程度呈增加趋势^[11]. Osaka 等人^[12]对具有不同工作记忆容量的被试进行阅读广度实验(reading span test)时得出不同结果, 发现记忆容量大的被试较记忆容量小的被试的前额叶响应程度更大, 相应的行为表现结果也是如此. 同时, 在其研究中发现, 与记忆容量小的被试相比, 任务难度更大时, 记忆容量大的被试能够更有效调动由前扣带回、前额叶组成的工作注意控制网络, 同时会有较多的自我调控技巧.

对于被试个体而言, 由图 6 表明, 任务难度增加时, 前额叶的响应程度和范围更大, 与文献^[11]结果一致. 图 7 显示的结果表明, 在较高记忆负荷条件下, 表现出较低正确率或较长响应时间的被试往往呈现出较大的前额叶皮层激活量, 或者说表现出较高正确率或较短响应时间的被试往往呈现出较小的前额叶皮层激活量; 与文献^[12]研究相比, 本研究中所采用的实验范式难度更高, 在实验过程中可以看到所有的被试在执行 3-back 任务时, 与工作记忆相关的神经网络都参与了活动; 同时与正确率低的被试相比, 正确率高的被试, 其调用与前额叶相关

3.2 激活脑区的空间分布

由于同一通道上不同被试之间呈现出基本一致的激活模式, 因此我们可以对来自不同被试的数据做平均及相应的统计分析处理. 图 6 给出了 23 名被试在 0~3-back 四种记忆负荷条件下显著性激活($p < 0.05$)的统计平均图, 图 6 中的 4 幅激活图像表明随着记忆负荷的增大, 自前额叶皮层区的前端到背外侧前额叶以及部分腹外侧前额叶的激活水平都在增高, 呈现出明显的记忆负荷效应. 比较图 6 中每个子图两侧脑区的激活强度和分布区域大小, 容易看出, n -back 字母记忆表现出明显的功能侧化趋势, 言语性材料主要激活了 PFC 的左腹外侧脑区.

3.3 前额叶皮层激活程度与行为参数之间的关系

图 7 给出了在 3-back 记忆负荷条件下被试前额叶皮层的激活程度与行为参数之间的关系. 从图 7 中内容可以清楚地看到,

的神经网络的效率更高, 响应时间较短、激活的血红蛋白浓度变化量较小, 所体现的大脑活动与行为表现之间的关系与文献[12]不一致。我们推测在实验任务难度不同时, 大脑活动与行为表现之间的关系可能不是单一的模式。

在研究中, 我们注意到被试做出错误判断之后的情绪或心理反应会引起前额叶皮层额外的激活(本文没有给出相应结果)。在实验结束后的访谈中也可以发现, 有的被试意识到了自己作出了错误判断, 潜意识上会试图对该错误加以纠正, 而这种心理影响一定程度上会推迟随后要作出的判断。与文献[12]研究结果类似, 行为表现较好的被试自我监控能力较强, 善于使用一些策略使自己集中注意力, 受判断错误的心理影响较小; 相反, 行为表现较差的被试由于运用策略集中注意力的能力较差, 使得不利的心理影响延迟或干扰了后续任务的完成, 相应地对正确率和响应时间会产生一定负作用。

上述分析结果显示: 被试行为表现指标及 PFC 活动呈现出显著的记忆负荷效应, 随着记忆负荷的加大, 响应时间延长, 正确率减小, 激活脑区的活动程度加强; 另外对应不同的实验任务难度, 大脑活动与行为表现之间可能存在着多种模式。总之, 与 PET 和 fMRI 等脑功能成像检测结果相比, 在前额叶皮层响应区域的检测和被试行为表现数据方面, 结果是基本一致的, 然而, 近红外光学成像具有更高的时间分辨率, 可以为脑功能研究提供更准确的时间动力学信息。由此可见, 通过测量血氧参数的变化, 我们所研制的便携式近红外脑功能成像系统(fNIRS)能更快地观察大范围脑皮层的活动, 从而实现对大脑功能的成像检测。

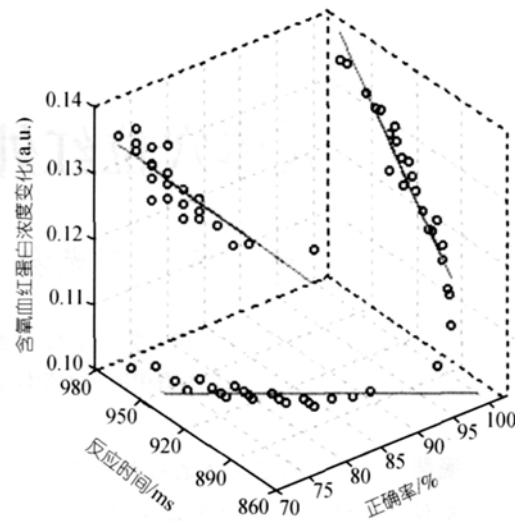


图7 3-back 任务条件下被试前额叶皮层的激活程度与行为参数(响应时间与响应正确率)之间的关系

参 考 文 献

- 1 Villringer A, Chance B. Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. Trends Neurosci, 1997, 20(10): 435—442
- 2 Luo Q M, Nioka S, Chance B. Functional near-infrared imager. Proc SPIE, 1997, 2979: 84—93
- 3 Chance B, Luo Q M, Nioka S, et al. Optical investigations of physiology: a study of intrinsic and extrinsic biomedical contrast. Phil Trans R Soc Lond B, 1997, 352(1354): 707—716
- 4 Taubes G. Play of light opens a new window into the body. Science, 1997, 276(5321): 1991—1993
- 5 Delpy D T, Cope M, Zee P, et al. Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. Phys Med Biol, 1988, 33(12): 1433—442
- 6 Hoshi Y. Functional near-infrared optical imaging: utility and limitations in human brain mapping. Psychophysiology, 2003, 40(4): 511—520
- 7 Li A A, Liu Q, Gong H, et al. High quality 3D skeleton system modeling of virtual Chinese human male No.1. Chin J Clin Anat, 2006, 24(3): 292—294
- 8 Petrides M, Alivisatos A, Meyer E, et al. Functional activation of the human frontal cortex during performance of verbal working memory tasks. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90: 878—882
- 9 Fletcher P C, Henson A R N. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. Brain, 2001, 124(5): 849—881
- 10 Jonides J, Schumacher E H, Smith E E, et al. Verbal working memory load affects regional brain activation as measured by PET. J Cogn Neurosci, 1997, 9: 462—475
- 11 Braver T S, Cohen J D, Nystrom L E, et al. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. Neuroimage, 1997, 5: 49—62
- 12 Osaka N, Osaka M, Kondo H, et al. The neural basis of executive function in working memory: an fMRI study based on individual differences. Neuroimage, 2004, 21: 623—631