

人脑对食物视觉刺激反应的功能磁共振成像的任务模式研究

倪皖东¹, 张德玄², 韩济生³, 罗述谦¹

(1. 首都医科大学生物医学工程学院, 北京 100054; 2. 杭州师范学院医学院, 杭州 310012;

3. 北京大学神经科学研究所, 北京 100871)

摘要: 虽然正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)实验研究证明,杏仁核、眶额皮质与人脑在饥饿状态下对食物视觉刺激反应相关,但它对人体有微创、时间分辨率低、成本高的缺陷限制了人们在这方面的进一步研究。功能磁共振成像克服了这些缺陷,并且它的数据可以单例处理。但它的实验设计比 PET 的复杂,目前也没有较多任务模式设计经验可以借鉴。因此,要进行这方面的预实验。5 名健康志愿受试者随机分 3 组,选择组块、事件相关和快速事件相关任务模式中的一种,禁食 12h 后扫描。成像过程中,受试者接受随机播放的食物图片、非食物图片和空白模糊图片的视觉刺激。再采用 SPM2 软件处理功能像数据。对感兴趣的食品图片与中性物品图片的对比、食品图片与空白对照组图片对比的相关功能区域进行了 t 检验后发现,事件相关任务模式所得到的相关功能区,比其他两类任务模式的相应区域较多地包含了杏仁核、眶额皮质区,与既往 PET 的实验结果相符程度最大。可见事件相关任务模式是一种相对稳定的功能成像模式。

关键词: 功能磁共振成像;杏仁核;眶额皮质;事件相关设计

中图分类号: R318.04

文献标识码: A

引言

人类在饥饿状态下对食物视觉刺激反应的过程是一个高级认知过程^[1]。它包括视觉认知反应过程与渴求相关的复杂情绪反应的过程。PET 实验证明,杏仁核、眶额皮质与人脑在饥饿状态下对视觉任务反应联系非常紧密^[2]。早先,人们发现灵长类动物的杏仁核及眶额皮质对于食物的视觉、味觉和嗅觉引发的刺激有特异反应,并且和食物的奖赏效应相关联,受试者的杏仁核、眶额皮质区在禁食状态下对于食物刺激出现的反应在饱食之后即被抑制,表明杏仁核、眶额皮质对食物刺激的反应不仅仅是简单的特定食品色、香、味感觉性的意义,而且也具有动机性上的意义^[3]。其它的实验也表明了杏仁核的复杂性,以及眶额皮质对于那些能唤起情绪的对象和事件有记忆增强效应^[4]。最近,又有人在用 PET 技术来检测食物的刺激鼓励值(incentive value of stimulation)影响期待目标选择性的神经基础,发现杏仁核以及眶额皮质内的一些区域在选择目标的过程中具有不同作用^[5]。

PET 具有信息整体性强、功能分辨率高、更具生理性以及信息定量化的特点。但它要求受试者接受放射性同位素的静脉注射,是一种对人体有轻微伤害的实验,成本也较高。它的时间分辨率较低,需要对大约 1min 之内的数据进行平均,要得到有意义的 PET 实验结果,需要对至少 5~6 名受试者进行成组分析。这就限制了人们了解人类在饥饿状态下对食物呈现刺激反应的更深层的认识。功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)具有无放射性、可重复测量等优点,另外还可以对个体的数据进行分析。fMRI 的时间分辨率在平面回波成像(echo planar image, EPI)事件相关实验中至少可以达到 1~3s^[6,7]。利用 fMRI 可以进一步了解一些用 PET 手段了解不到的有关人类在饥饿状态下对食物呈现刺激反应更深层的复杂认知规律。但必须精确地控制实验时间,使刺激任务和 EPI 扫描同步发生,尤其是在事件相关实验中发生的很多快速、不可预测的随机变化条件下。因此 fMRI 的实验设计比 PET 的相对复杂。在目前没有较多文献提供实验设计经验的情况下,有必要做一些有关 fMRI 刺激模式的预实验。这不仅可以完善一种新方法,也为今后进一步寻找有效调控人类摄食行为的手段做前期准备。

1 对象和方法

1.1 实验对象

涉及的人体实验设计,均符合首都医科大学人体实验伦理委员会的规定并获得批准。各受试者都签署了知情同意书,并告知有权在实验的任何时候退出。5 名受试者,2 男,3 女,右利手。年龄在 20~23 岁之间。均无精神病、神经病和糖尿病病史。实验近期内均未接受过针灸治疗和 fMRI 的检查。实验当日清晨检测血糖、视力。扫描前禁食 10h,不限制饮水。在下午 6 至 8 点钟之间进行扫描。在受试者观看随机播放刺激图片的同时,用 fMRI 的血氧水平依赖 (blood oxygenation-level dependent, BOLD) 信号技术进行数据采集。

1.2 视觉刺激图片的选择和播放方式设计

图片以实验前一天受试者在所选定的最喜好的中餐菜肴的实物为素材而拍摄 (Food-1 至 Food-30)。另选 30 张取自与食物、饮食活动无关的中性物品图片作为视觉控制组图片 (People-1 至 People-30)。最后从前两组图片中随机抽取 30 张图片,经 Photoshop 软件模糊、平滑处理后,与前两组图片的色彩和色调相匹配,作为空白对照图片 (Others-1 至 Others-30)。

在受试者进入扫描仓 10 分钟之前呈现受试者挑选的菜肴实物,但按照事先知情约定,受试者不得进食。在扫描序列开始时,再次根据食品渴求直观量表,评估受试者在扫描仓中的食物渴求水平。

1.3 实验刺激模式的选择情况

5 名受试者被随机分为 3 组,每组随机选择组块设计、事件相关设计和快速事件相关设计这三种模式中的一种进行 fMRI 扫描。扫描结束后,试验对象还需要对照食品渴求直观量表评价这一时刻的食物渴求等级。三种扫描模式的扫描时间均为 9 分钟。视觉刺激任务采用刺激与刺激间歇交替转换的方式进行。BOLD 扫描的同时,由视窗 2000 平台上的 Presentation0.53 软件控制随机播放三类视觉刺激图片。为了控制作用时间先后的因素,每张图片、每个任务都是随机发生。但三种任务模式的视觉图片刺激及其伴随的任务、视觉刺激的间歇时间都各不相同,区别如下:

混合组块任务模式:受试者一例,视觉刺激包含 6 个平均长度为 90s 的任务。平均每个任务有 3 个 24s 的组块 (Block),含一个食物组 (Food)、一个非食物组 (People)、一个视觉控制组 (Others) 的图片和一个 18s 的休息间隔 (Rest),间隔时间内呈现十字线。每一组块由 5 张图片组成,每张图片播放时间 4.8s,见图 1。

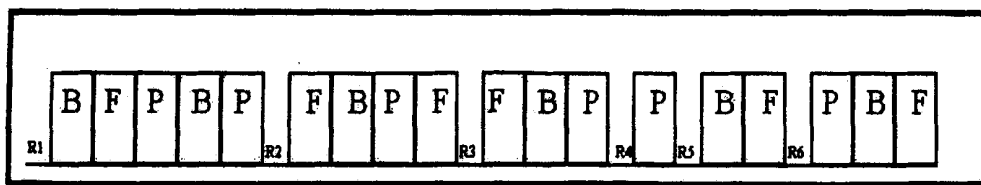


图 1 混合组块任务模式视觉刺激的方法设计

F:食物刺激图片;P:非食物刺激图片;B:视觉控制图片;R₁至 R₆=18s;F,P,B=24s;总刺激时间 540s

事件相关任务模式:受试者 2 例,视觉刺激含有 36 个平均长度为 20s 的任务。每个任务包括 1 个 2s 的图片刺激阶段,和一个平均 18s 的刺激间隔阶段,视觉刺激图片为 2 张同类图片,每张图片播放 1s,图片刺激间隔在 16,18,20s 之间随机出现,间隔时间内呈现十字线,见图 2。

快速事件相关任务模式:受试者 2 例,视觉刺激含有 135 个平均长度为 4s 的任务。每个任务包括 1 个 500ms 的图片刺激,和一个平均长度为 3500ms 的刺激间隔,刺激图片为一张 500ms 长度随机出现的图片,每类刺激间隔在 1500ms、3500ms 和 5500ms 范围内随机出现,间隔时间内的呈现图片为十字线,见图 3。

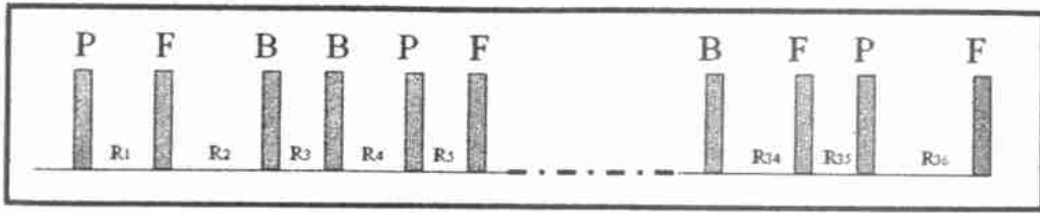


图 2 事件相关任务模式视觉刺激的方法设计

F:食物刺激图片;P:非食物刺激图片;B:视觉控制图片;R₁至R₃₆=16,18,20s;F,P,B=2s;总刺激时间540s

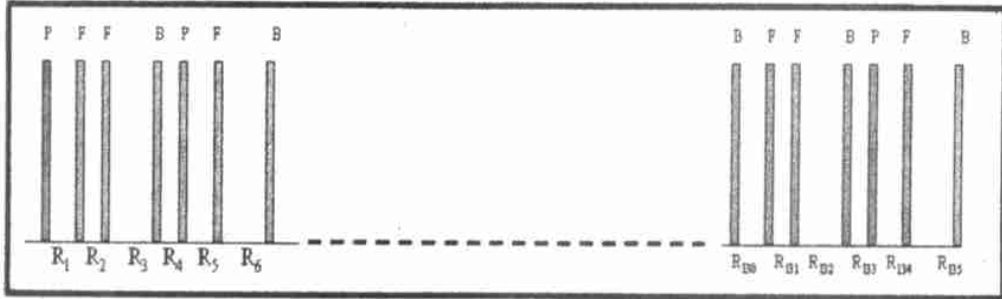


图 3 快速事件相关任务视觉刺激的方法设计

F:食物刺激图片;P:非食物刺激图片;B:视觉控制图片;

R₁至R₁₃₅=1500,3500,5500ms;F,P,B=500ms;总刺激时间540s

1.4 图像数据的获取

采用 1.5 T 的 Siemens 全身 MRI 扫描仪和标准头线圈。功能性图像采用单次激发 (single-shot) 梯度回波 T2* 加权的序列, 获取脑内 BOLD 信号, 层厚/间距 (THK) = 5.0/1.0 mm, 脉冲重复时间/回波时间/反转角 (TR/TE/Flip) = 2000 ms/50 ms/90°, 图像范围 (field of view, FOV) = 220 mm, 数据矩阵 (Matrix) = 64 × 64。每 2 s 可获得覆盖全脑的 16 层图像。梯度回波 T1 加权的 3D 解剖像扫描 (TR/TE/Flip = 1900/3.93/15°, FOV = 250 mm; THK = 1.3/0.65 mm; Matrix = 488 × 512), 用于随后图像的 Talairach 转化, 自旋回波 T1 加权解剖像扫描 (TR/TE = 500/12 ms; FOV = 220 mm; THK = 5/1 mm; Matrix = 128 × 128) 用于图像的对齐与构建。

1.5 数据后处理

用 SPM2 (Statistical Parameter Mapping, SPM) 处理功能像数据, 经过头动矫正、空间标准化、高斯平滑完成图像空间预处理, 再进行个体数据统计分析^[8]。按视觉刺激的条件并结合考虑血流动力学效应设计实验矩阵, 用 SPM 对该矩阵和实际 fMRI 数据进行一般线性回归计算^[9], 再对感兴趣的三种对比关系 (食品图片对中性物品图片的对比“Food - People”、食品图片对空白对照组图片的对比“Food - Others”以及中性物品图片对空白对照组图片的对比“People - Others”) 的 ROI 进行 *t* 检验。得到感兴趣区 ROI_{food - people}, ROI_{food - others}, ROI_{people - others}, 将这些 ROI 导出, 通过简单的计算各个 ROI 的体素个数, 得出其体积 V_{food - people}, V_{food - others}, V_{people - others}, 便于做定量分析。

1.6 实验结果的分析判断原则

既往的 PET 实验证明了杏仁核、眶额皮质与人脑饥饿状态下对食物视觉刺激反应过程关系密切。由于没有其它实验线索支持, 因此在三种刺激任务条件下各自得到的相关感兴趣区 ROI_{food - people}、ROI_{food - others} 是否包含那些含有杏仁核或眶额皮质区域, 在一定程度上讲, 是判断这种刺激任务设计是否恰当的基本条件之

一。具体来说,在比较严格的条件下, ($P < 0.0001$, 且相连体素大于 10 才被保留) 我们可以用以下四个指标来判断视觉刺激任务的设计是否恰当。条件一: $ROI_{\text{food} - \text{people}}$ 、 $ROI_{\text{food} - \text{others}}$ 包含杏仁核或眶额皮质区域; 条件二: $ROI_{\text{people} - \text{others}}$ 没有包含或较少地包含杏仁核或眶额皮质区域; 条件三: $V_{\text{food} - \text{people}} / V_{\text{food} - \text{others}}$ 的值接近 1; 条件四: $V_{\text{people} - \text{others}} / V_{\text{food} - \text{people}}$ 、 $V_{\text{people} - \text{others}} / V_{\text{food} - \text{others}}$ 的值接近零。

2 结果

以下是受试者在三种刺激任务模式下得到的“Food - People”、“Food - Others”和“People - Others”功能区的对比结果 ($P = 0.0001$, 相连体素数大于 10)。

2.1 组块任务模式

组块任务模式见图 4a ~ 图 4c。

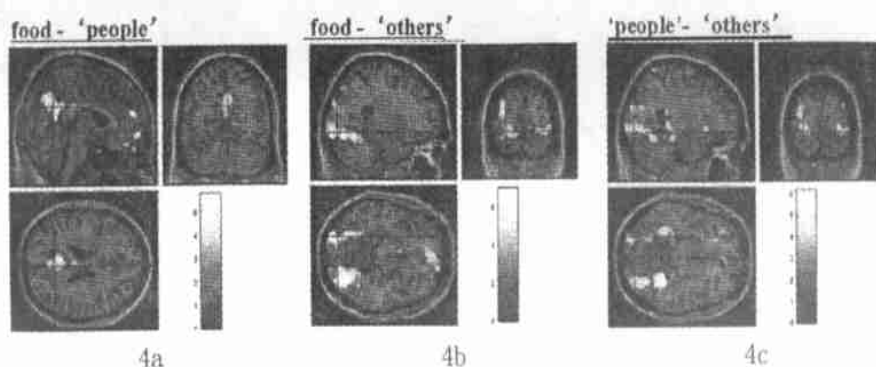


图 4 组块任务模式视觉刺激的功能磁共振成像结果

a: Food - People, 食品图片与中性物品图片的对比的功能区; b: Food - Others, 食品图片与空白对照组图片的对比的功能区
c: People - Others, 中性物品图片与空白对照组图片对比的功能区

从图 4a ~ 图 4c 观察, 并通过计算, 得出结果:
不符合条件一、三、四, 符合条件二。

2.2 事件相关任务模式

事件相关任务模式见图 5a ~ 图 5c。

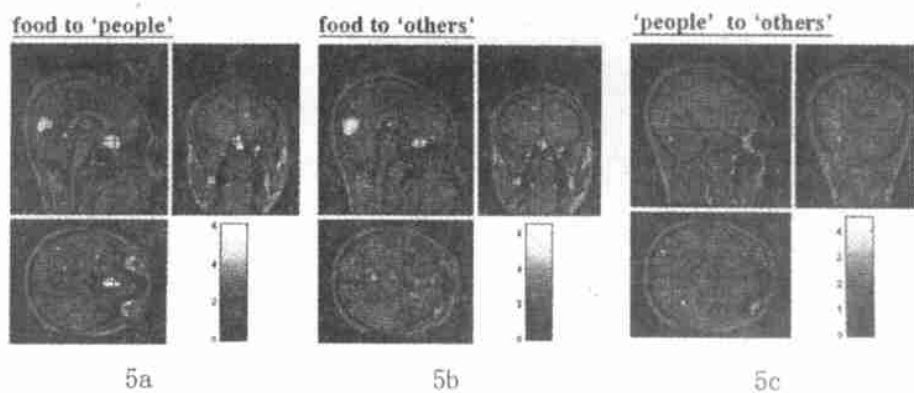


图 5 事件相关任务模式视觉刺激的功能磁共振成像结果

a: Food - People, 食品图片与中性物品图片的对比的功能区; b: Food - Others, 食品图片与空白对照组图片的对比的功能区
c: People - Others, 中性物品图片与空白对照组图片对比的功能区

从图 5a ~ 图 5c 观察,并通过计算,得出结果:
符合条件一、二、三、四。

2.3 快速事件相关任务模式

快速事件相关任务模式见图 6a ~ 图 6c。

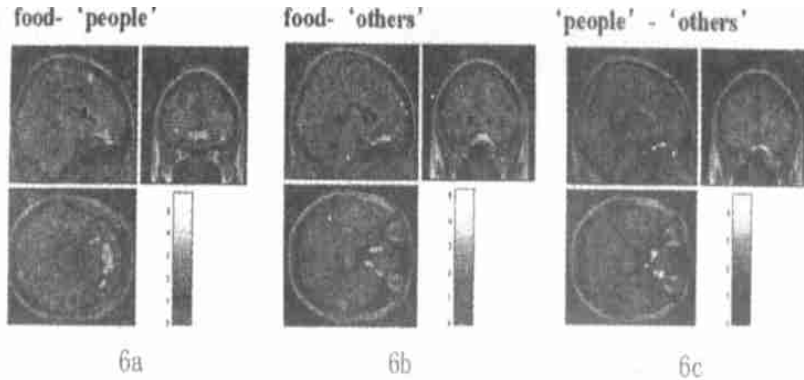


图 6 快速事件相关任务模式视觉刺激的功能磁共振脑成像结果

a: Food - 'People', 食品图片与中性物品图片的对比的功能区; b: Food - Others, 食品图片与空白对照组图片的对比的功能区
c: People - 'Others', 中性物品图片与空白对照组图片对比的功能区

从图 6a ~ 图 6c 观察,并通过计算,得出结果:
符合条件一,但不符合条件二、三、四。

3 结论与讨论

组块设计扫描模式以很短的时间间隔相继出现多个相同类型的刺激任务,从相同类型刺激任务之间进行平均,获得足够的信噪比,从而得到显著的功能激活图^[10]。但受试者在一个组块中连续完成多个相同类型的非随机发生的刺激任务,易受策略性、注意定势、练习效应的影响。对类似渴求的这类复杂认知情绪的任务更是如此,实验结果所得到的几组激活图在杏仁核、眶额皮质区没有特异反应区(图 4)。除了策略性、注意定势、练习效应的影响以外,还会因为时间相邻的两类不同的视觉图片刺激之间的血动力反应重叠,污染了对每种测验的选择性平均。虽然可以采用“first ignore”策略以及“rest block”设计减少污染,但会因为减少了刺激任务的数量而削弱统计力。

事件相关的任务模式一次只给一个刺激,经过一段间隔,进行下一个相同或不同的刺激。刺激呈现以后,BOLD 信号逐渐增强,达到峰值后又缓慢降到基线水平。这些将不同类型的测验随机混合在一起的事件相关的 fMRI 设计,使不同类型的测验以不可预测的随机顺序出现,减少了受试者的策略性、注意定势和练习效应。事件相关扫描模式的实验结果,符合条件一到四(图 5)。实验设计有 36 个刺激任务,由于血动力反应的延迟性不能很好地提高事件相关扫描模式任务的数目,因而也不能大幅度提高信噪比。因为要避免不同类型视觉刺激信号的污染,就必须将刺激间隔拉大,使视觉刺激的血动力反应有足够的恢复时间。按照 Bandettini 和 Cox^[11]的研究结果,对于有恒定刺激间隔的事件相关 fMRI 研究,当刺激呈现时间(stimulus duration, SD)小于 2s 时,最适宜的刺激间隔(inter-trial interval, ITI)为 12 ~ 14s;当 SD 大于 2s 时,最适宜的 ITI 等于 $(8 + 2 \times SD)$ 。这就要求视觉刺激任务之间的间隔很长,限制了在有限时间内可以用于平均的测验数目,直接导致信噪比下降。另外由于时间延长,会降低受试者的注意力,减弱了统计力。

提高统计力、加强信噪比最直接的办法是设法缩短 ITI 的长度。Pollmann 等研究了短时 ITI 的效果,发现当 ITI = 4s 时测得的信号幅度与 ITI = 12s 时类似,ITI = 6s 时不需要校正 BOLD 信号之间的重叠效应也不会丧失统计力^[12]。Dale^[13]、Burock^[14]研究了非定长 ITI 的效果,证明了其有效性和可靠性。Olinger 等

人^[15]进行的进一步的模拟研究表明:如果考虑各刺激类型产生的各个效应之间的非线性交互作用,最适宜的 ITI 范围为:最短为 1~2 个 TR,最长为 3~4 个 TR。但是 Friston 等人^[17]发现,在快速 fMRI 设计中,虽然间隔很近的相同类型测验和不同类型测验以大致线性的方式相加,但仍然可以观察到微小的线性偏离。值得注意的是,上述结论源于对初级视觉皮层的研究。当研究更高级的认知功能及使用更复杂的实验任务时,要考虑以上线性结论是否具有普遍性。饥饿时对于食品的渴求过程涉及视觉认知、情绪变化以及人类古老的寻找食物的本能,对于这类复杂的认知任务,要慎重考虑以上线性结论的正确性。实验中采用的快速事件相关扫描有 135 个刺激任务,但是每个刺激时间却为 500ms,刺激间歇也分别是 1500ms、3500ms、5500ms (图 3)。这些条件对视觉刺激图片的播放精度要求较严格,无论是对于播放程序的设计、运行程序的平台还是播放硬件的要求都是很高的。如果播放时间与扫描时间出现 0.5s 的误差,在组块设计和事件相关设计中,往往可以加以忽略。但如果出现在快速事件相关扫描模式中,后果将是灾难性的(图 6),这不仅仅是一个减弱统计力的小问题了。

因此,判断一种扫描方式是否合理,不仅要看单位时间内的刺激任务的数目,而且要注意研究高级认知功能及使用更复杂实验任务时,线性结论的合理性,以及由于增加刺激任务数目所导致的对提高时间精度措施的可操作性和多种实验数据的可处理性。虽然实验例数不多,不能代表最普遍规律,SPM 软件也有其局限性,有时会出现假阳性,还可能丧失真实信息。但 fMRI 数据是可以单例处理的。所采用的三种扫描模式也是在当今较为成熟的 fMRI 理论的条件设计的,而且在实际研究工作中,较少用宝贵的病例做大样本实验来研究刺激模式。一般来说,选择一个最佳实验任务模式应注意考虑它的可靠性,从实验结果来看,事件相关的任务模式不仅兼顾以上各个因素,而且其结果也与 PET 的较大程度相符合。

4 参考文献

- [1] Bechara A, Damasio H, Damasio AR, et al. Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making[J]. J Neurosci, 1999, 19:5473-5481.
- [2] Rolls ET, Yaxley S, Sienkiewicz ZJ. Gustatory responses of single neurons in the orbitofrontal cortex of the macaque monkey[J]. J Neurophysiol, 1990, 64:1055-1066.
- [3] LeDoux JE. Emotion circuits in the brain[J]. Annu Rev Neurosci, 2000, 23:155-184.
- [4] JS, Morris, RJ Dolan. Involvement of Human Amygdala and Orbitofrontal Cortex in Hunger-Enhanced Memory for Food Stimuli[J]. The Journal of Neuroscience, July 15, 2001, 21(4):5304-5310.
- [5] Arana FS, Parkinson JA, et al. Dissociable contributions of the human amygdala and orbitofrontal cortex to incentive motivation and goal selection[J]. The Journal of Neuroscience, 23(29):9632-9638; OCT 22 2003.
- [6] McCarthy G, Luby M, Gore JC, et al. Functional magnetic resonance imaging in a visual oddball task[J]. Neuroimage, 1996, 3:548.
- [7] Buckner RL, Bandettini PA, O Craven KM, et al. Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic imaging[R]. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 93:14878-14883.
- [8] <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/course/>
- [9] Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, et al. Analysis of fMRI time-series revisited[J]. Neuroimage, 1995(2):45-53.
- [10] Frackowiak RSJ, Friston KJ. Methodology of activation paradigms. In: Boller F, Grafman J (eds): Handbook of Neuropsychology[M]. Amsterdam: Elsevier Science, 1995, 369-382.
- [11] Bandettini PA, Cox RW. Event-Related fMRI Contrast When Using Constant Interstimulus Interval[J]. Theory and Experiment Magnetic Resonance in Medicine, 2000, 43:540-548.
- [12] Pollmann S, Wiggins CJ, Norris DG, et al. Use of short inter trial intervals in single-trial experiments: a 3T fMRI study. Neuroimage[J]. 1998, 8:327-339.
- [13] Dale AM, Buckner RL. Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI[J]. Human Brain Mapping, 1997, 5:329-340.
- [14] Burock MA, Buckner RL, Woldoff MG, et al. Randomized event related experimental designs allows for extremely rapid

presentation rates using functional MRI[J]. Neuroreport, 1998, 9:3735-3739.

- [15] Ollinger JM, Corbetta M, Shulman GL. Separating processes within a trial in event-related functional MRI analysis[J]. Neuroimage, 2001, 13:218-229.
- [16] Friston KJ, Zarahn E, Josephs O, et al. Stochastic designs in event-related fMRI[J]. Neuroimage, 1999, 10:607-619.

A STUDY ON THE VISUAL STIMULATIONS TASK MODALITIES FOR THE FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING TO THE HUMAN BRAIN RESPONSE TO FOOD

NI Wan-dong¹, ZHANG De-xuan², HAN Ji-sheng³, LUO Shu-qian¹

(1. Biomedical Engineering Institute, Capital University of Medical Science, Beijing 100054;

2. Medical college, Hangzhou Teachers college, Hangzhou, 310012;

3. Neuroscience Research Institute, Peking University, Beijing 100871)

Abstract : Many results of positron emission tomography experiments have proved that the responses in amygdala and orbitofrontal cortex are most related to the food stimulation in human brain during fasting; however, its slight injury to human body, low time resolution and high cost bring us a limitation to the further research. Comparing with PET, fMRI has the advantages of high time resolution, low cost and moreover, the data acquired by fMRI can be processed and analysed in single case. Because of the visual stimuli task modality design for fMRI method is usually much more complicated than the one for PET method and there are not yet enough mature experiences can be used for reference, a preliminary study was carried out in this work. 5 healthy volunteers were divided into 3 groups which was respectively accepted the modalities of block design, event-related design and fast event-related design. After fasting for 12 hours, the subjects accepted the visual stimuli by the randomly presented pictures of food, non-food and blurs objects while being fMRI scanned. The functional data was processed with software SPM2. Using a t-test to the contrasted ROIs (regions of interesting, ROI) among the regions activated respectively by food picture blur picture and non-food picture, it was found that the ROIs acquired by the event related modality visual task were much more matched to the ROIs acquired by PET than the ROIs acquired by the other two kinds of modalities. Therefore, it is suggested that the event related modality is the fittest one for fMRI research.

Key words : fMRI; Amygdala; Orbitofrontal cortex; Event related design