

小脑在手指序列运动学习中作用的功能磁共振成像

祝一虹 狄海波 袁艺 任金舸 于薇 张兆琪
高家红 翁旭初* 陈宜张

(浙江大学医学院, 杭州 310006; 杭州师范学院医学院, 杭州 310000; 中国科学院心理研究所脑高级功能研究实验室, 北京 100101; 首都医科大学安贞医院放射科, 北京 100029; Research Imaging Center, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas, USA. * 联系人, E-mail: wengxc@psych.ac.cn)

摘要 小脑究竟参与随意运动的学习过程(motor learning)还是操作过程(motor performance)最近引起了新的争议. 采用功能磁共振成像技术, 观察了8名被试长时程学习前后小脑激活体积的变化. 结果发现, 在相同运动频率条件下, 学习后小脑激活体积明显减少. 更为重要的是, 尽管学习序列在41 d训练后成绩明显好于对照序列, 但两种序列的激活位置和激活体积几乎相同. 这些结果提示, 小脑参与运动学习过程而不是运动操作本身, 训练导致的小脑激活变化可能与学习有关而与运动操作性质的改变无关.

关键词 小脑 学习 操作 序列运动 功能磁共振成像

对小脑认知功能的认识是神经科学的一个重要突破^[1-4], 而其中对小脑学习功能的研究备受关注. 虽然近年来对小脑的学习功能进行了大量研究, 但一些基本问题尚未完全阐明. 比如, 多项研究显示小脑活动在运动学习前后有明显变化, 但尚不清楚这种变化是否仅仅是因为小脑直接参与了学习过程, 还是由于学习导致运动性质改变而引起小脑活动的变化^[5,6]. 一系列神经生物学研究均表明, 小脑受损后动物不能建立瞬膜条件反射而眨眼的的能力保存下来^[7,8]. 一项脑成像研究也发现, 小脑某些区域的活动在迷宫学习后发生显著变化, 而且非训练侧肢体执行同一任务也可引起相似的变化, 提示这些区域在抽象水平(abstract level)上编码信息, 而与依赖于肢体的运动操作(motor performance)无关^[9]. 其中抽象水平可理解为一类不依赖于某种具体任务的能力水平. 然而新近的一项研究发现, 在序列反应时任务中, 固定序列(学习序列)在干扰条件下其反应时与随机序列相同, 小脑也未见明显激活; 而干扰撤销之后, 固定序列的反应时下降并出现小脑激活, 作者据此认为小脑可能只与学习后的序列运动表达有关, 而与学习这种序列无关^[10]. 由于上述研究结果的分歧, 加上小脑本身参与随意运动, 分离运动和学习成分存在很大难度, 该结构学习前后的变化究竟是因为运动操作本身变化抑或学习过程成为新的争论焦点^[5,6,11].

此外, 学习究竟导致小脑激活增加还是减少也未获得一致的结果. 一些研究发现小脑体积激活随着运动成绩的提高而减少^[12-14], 而另一些研究则观察到学习后激活体积增加^[15,16]. 由于运动频率对小

脑激活体积有显著影响^[17,18]. 产生上述分歧的原因至少部分与多数研究未能控制学习前后运动频率有关(学习后运动频率通常是增加的).

本研究采用功能磁共振成像技术(fMRI)结合手指随意序列运动模式, 探讨运动学习前后小脑激活体积的变化及这种变化与运动操作和学习的关系. 为了排除学习前后不同运动操作特点对小脑激活的影响, 本研究严格地控制了学习前后的运动频率, 以达到分离运动操作和学习的效果. 此外, 由于短时程学习过程容易受注意等非学习因素的影响^[19], 采用长达41 d的长时程学习模式, 以期获得更加稳定的结果.

1 材料和方法

() 被试. 8名健康志愿者, 男女各4名, 年龄19~22岁, 大学文化程度, 均为中文版标准问卷确定的右利手^[20], 无精神神经病史.

() 任务. 采用组块设计, 实验设计见图1, A和B为不同的运动序列. 为保持被试间的平衡, 其中一半受试者以A为学习序列, B为对照序列, 另一半被试以B为学习序列, A为对照序列. 扫描过程中, 受试者根据屏幕上的视觉提示, 以1 Hz的频率按A或B的序列连续执行除大拇指以外的右手手指按键运动. 每个任务组块持续20 s, 随后静止休息20 s. 每轮任务包含6个组块.

在41 d的学习期间, 受试者以1 Hz的速度每天练习学习序列10 min, 而对照序列避免任何练习. 前6 d要求受试者每天前来测量1次按键速度, 以后每5

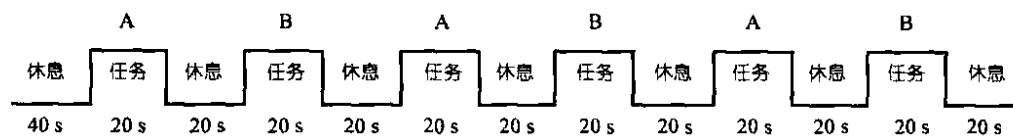


图 1 任务设计

A, B 表示不同的运动序列, 一半被试以 A 为学习序列, B 为对照序列, 另一半被试相反

天测试 1 次按键速度, 要求受试者尽可能快地按键, 测试 25 s, 记录总按键次数(减去错误次数), 计算出频率(Hz).

练习 41 d 后, 进行第 2 次扫描, 所有参数与第 1 次相同.

() MRI 设备和扫描方式. 采用 Siemens 公司生产的 Sonata 1.5T 全身超导型核磁共振成像系统, 装备标准头线圈.

二维结构像扫描: 采用快速自旋回波(fast spin echo, FSE)序列, T1 加权像, 水平位, 成像参数为: 重复时间(TR)/回波时间(TE)为 447 ms/15 ms, 层厚 5 mm, 间隔 2 mm, 层数 20, 扫描视野(FOV) 220 mm×220 mm, 矩阵 256×256.

功能像扫描: 采用梯度回波快速回波平面 (gradient-echo, echo planner imaging, GRE-EPI)序列, T2*加权像, 水平位. 具体参数为: TR/TE 为 2000/60 ms, 翻转角 90°, 层厚 5 mm, 间隔 2 mm, FOV 为 220 mm×220 mm, 矩阵 64×64, 层数 20, 帧数为 140 帧/层, 每轮扫描时间 280 s.

三维结构像扫描: 三维快速低角度扫描(fast low angle shot, FLASH)序列, T1 加权, 矢状位, TR/TE=30/1.17ms, 翻转角 35°, 层厚 1.3 mm, 间隔 0.26 mm, 层数 128, 平面 FOV 为 325 mm×325 mm, 矩阵 192×256.

() 数据分析. 使用 AFNI 软件分析和显示图像^[21]. 先对功能像进行预处理, 包括头动矫正, 参照 Talairach 和 Tournoux^[22]定义的标准坐标进行空间标准化, 将图像以 3 mm 的厚度重切, 并进行 Gaussian 平滑(半高全宽为 4 mm).

用多元线性回归计算 2 个全模型(任务 A 和任务 B)与观察值之间的拟合程度, 得到每个像素的 *F* 值, 并将 *F* 值转换为标准 *Z* 值. 其中 *Z* 大于 3.5 ($P < 4.7 \times 10^{-4}$)的像素点被定义为激活点, *Z* 值用伪彩色表示.

分别计算学习前后, 对照序列和学习序列左、右小脑半球和全小脑的激活体积. 比较学习前后及对照序列和学习序列之间的差异(配对 *t* 检验).

2 结果

2.1 行为测量

行为学数据均在磁共振室外获得. 学习前, 对照序列平均运动频率为(1.91±0.34) Hz, 学习序列为(1.90 ± 0.34) Hz; 41 d 学习后, 对照序列为(2.58±0.26) Hz, 学习序列为(5.35±0.70) Hz(图 2). 配对 *t* 检验结果显示, 学习前和学习后学习序列频率差异有显著性($P < 0.01$), 学习后学习序列频率显著快于对照序列($P < 0.01$).

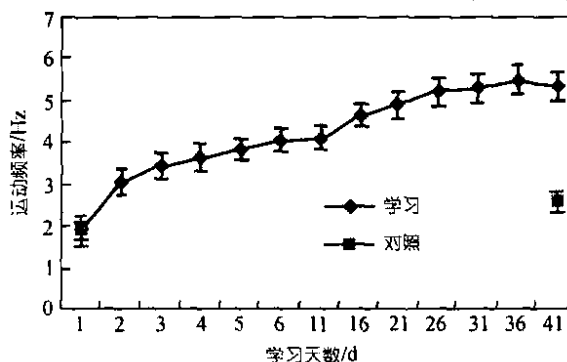


图 2 学习进程中被试的平均运动频率随着练习天数的增加, 学习序列的运动频率逐渐增加

2.2 小脑激活区

学习前, 双侧小脑表现与任务相关的激活, 其中同侧小脑激活较多. 学习后, 无论是学习序列或对照序列双侧小脑的激活区都明显减少. 图 3 示其中一名受试者双侧小脑的激活图. 可见学习前后都以右侧小脑激活为主, 学习后较学习前激活减少. 无论是学习前还是学习后, 对照序列和学习序列激活差异均不显著.

2.3 激活体积比较

为了进一步验证这种差异在群体中是否显著, 分别计算每种任务下左右小脑半球和全小脑的激活体积(以体素数表示, 每个体素体积为 3 mm×3 mm×3 mm). 学习序列, 学习后较学习前激活体积减少, 左侧小脑($P=0.02$)变化较右侧小脑($P=0.04$)略大; 对照序列, 学习后激活体积也减少, 左侧小脑($P=0.01$)变化较右侧小脑($P=0.03$)略大(图 4).

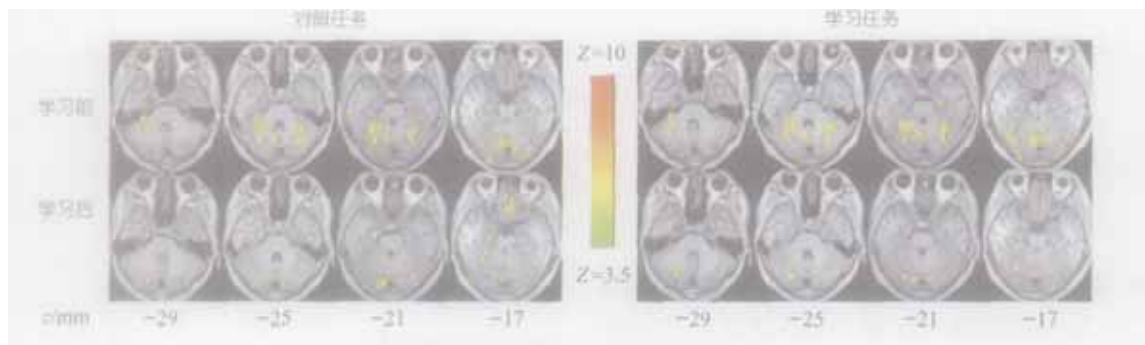


图3 学习前后小脑激活图

Z值大于 $3.5(P < 4.7 \times 10^{-4})$ 的像素被定义为激活点。z表示该层面在Tarairach标准坐标系中与零平面的距离(mm)

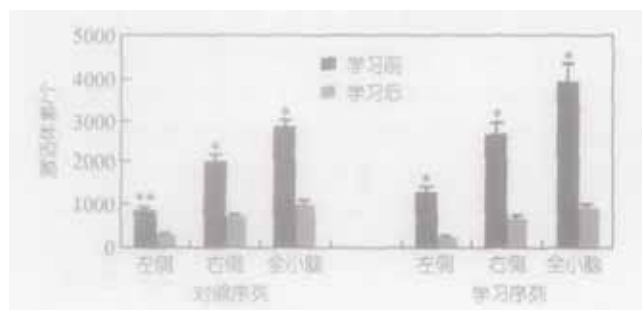


图4 学习前后小脑激活体积比较

无论对照或学习序列,左侧小脑、右侧小脑或全小脑,学习前激活体积都大于学习后激活体积.**示 $P < 0.01$,*示 $P < 0.05$

3 讨论

本研究结果显示,双侧小脑都参与随意运动,而以右侧(运动肢体同侧)激活更多,这与其他实验室及我们先前的结果一致^[23~25]。本研究进一步显示,学习后双侧小脑激活都减少,这与以往的部分研究结果一致,却与另一些结果不吻合。经分析我们注意到,学习对小脑激活体积的影响可能与学习时程有关,研究发现短时程学习可导致小脑部分区域激活增多^[26],而熟练或过度学习的序列所激活的体积较新学序列少^[14,27,28]。此外,内隐学习常导致激活增加,而外显学习则导致激活减少^[14,27~29],本研究采用外显学习,其结果也恰与后者吻合。

需要指出的是,以往许多研究没有控制学习前后的运动频率^[12,13]。有研究表明,尽管在慢速运动时,加快运动频率对小脑激活的影响不明显,但当运动频率达到3 Hz后,小脑激活显著增多^[17,18]。而本研行为结果显示,学习后手指运动频率的确可以达到3 Hz以上(图2),因此控制运动频率是十分必要的。

本研究结果清楚地显示,即便对运动频率进行严格控制,小脑的激活体积在长时程学习后仍显著减小,这一结果有力地说明小脑激活的改变与学习

本身有关,而不是由于学习导致运动速度变化进而改变小脑的活动。这一结论不但与前面提到的关于动物瞬膜条件反射学习^[7]和部分脑成像实验结果一致^[9,12,14],而且也与以小脑损伤病人为研究对象的神心理学研究结果相吻合。Pascual-Leone等人^[30]用序列反应时任务发现,虽然没有意识到存在一个固定的运动序列,但随着练习次数的增加,正常人对该序列的反应时会逐渐缩短,而小脑损伤患者的作业成绩却未见明显提高,从而认为小脑在学习过程中起重要作用。

支持小脑参与学习的证据还来自本实验观察到的行为和小脑激活结果的分离。行为结果显示,学习后学习序列的成绩远远好于控制序列;而从激活图上看,2个序列引起的小脑激活位置和激活体积几乎相同。小脑的激活不依赖于学习和非学习序列的这种分离现象提示,小脑激活的改变可能与学习后执行任务的抽象能力(abstract level)提高有关,而与运动本身的熟练与否无关^[9,11]。类似地,van Mier等人^[9]在一项迷宫学习的研究中发现,10 min学习就可导致被试某些脑区激活的改变,而且无论用右手(训练手)还是左手(非训练手)操作,这种与练习有关的激活改变都是相同的,提示这些脑区在抽象水平上编码信息,而与采用训练手和非训练手无关。与van Mier采用训练手和非训练手分离运动和学习相似,本研究通过同一手执行不同序列并控制频率也达到了分离效果而得出了小脑参与学习过程的结论。

Heun等人^[31]也发现小脑在序列运动编码和提取时都被激活,即这种激活不是任务特异的,尽管该研究没有报告练习导致的小脑激活体积的变化。这些研究者还进一步比较了执行任务成绩好的学习者和成绩差的学习者在学习后信息提取阶段的小脑激活情况,发现两组被试并无显著差异,因此也认为学习

后小脑激活与运动本身的熟练程度无关。该研究与我们的结果支持同样的结论,即小脑的激活表现出学习相关的变化,而与运动本身的变化无关。

值得关注的是,并非所有的研究结果都与本研究一致。最近 Seidler 等人^[10]发现,在受到干扰条件下,序列反应时运动中固定序列的反应时并没有随学习而缩短,小脑也未激活;而当干扰撤销后,固定序列的反应时降低并出现小脑激活,由此认为小脑激活的变化只与运动操作的变化有关而与学习无关。但也有学者提出不同的解释,首先干扰任务本身可能对小脑激活有影响,其次这种学习是很低水平的重复,并没有牵涉到特定的肌肉活动或与某种运动形式相结合^[11]。此外,该研究采用的是内隐学习方式。与此相反,本研究采用了长达 41 d 的长时程序列运动学习模式,不但避免引入干扰因素,而且还让被试每天进行主动练习,从而很好地克服了上述缺陷。

总之,本研究在严格控制运动频率的条件下,观察到小脑在长时程学习后激活体积较学习前减少,且对照序列和学习序列的激活无显著差异。这些结果说明,在排除运动操作性质变化对小脑激活影响的条件下,小脑的激活在学习前后仍有显著变化,而且激活似乎与任务熟悉程度无关,从而证明小脑的确参与了序列运动的学习过程。

致谢 本工作为国家自然科学基金(批准号:30425008,30128005)和浙江省卫生厅(批准号:2002B019)资助项目。

参 考 文 献

- Gao J H, Parsons L M, Bower J M, et al. Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Science*, 1996, 272(5261): 545~547
- Xiang H, Lin C, Ma X, et al. Involvement of the cerebellum in semantic discrimination: An fMRI study. *Hum Brain Mapp*, 2003, 18(3): 208~214
- Hernandez-Muela S, Mulas F, Mattos L. The contribution of the cerebellum to cognitive processes. *Rev Neurol*, 2005, 40(Suppl 1): S57~64
- Schmahmann J D, Sherman J C. Cerebellar cognitive affective syndrome. *Int Rev Neurobiol*, 1997, 41: 433~440
- Freeman J H Jr, Nicholson D A. Developmental changes in the neural mechanisms of eyeblink conditioning. *Behav Cogn Neurosci Rev*, 2004, 3(1): 3~13
- Bracha V. Role of the cerebellum in eyeblink conditioning. *Prog Brain Res*, 2004, 143: 331~339
- Freeman J H Jr, Nicholson D A. Developmental changes in eye-blink conditioning and neuronal activity in the cerebellar interpositus nucleus. *J Neurosci*, 2000, 20: 813~819
- Thompson R. Neural mechanisms of classical conditioning in mammals. *Phil Trans R Soc, Sect B*, 1990, 329: 161~170
- van Mier H I, Tempel L W, Perlmutter J S, et al. Changes in brain activity during motor learning measured with PET: Effects of hand of performance and practice. *J Neurophysiol*, 1998, 80(4): 2177~2199
- Seidler R D, Purushotham A, Kim S G, et al. Cerebellum activation associated with performance change but not motor learning. *Science*, 2002, 296(5575): 2043~2046
- Hazeltine E, Ivry R B. Can we teach the cerebellum new tricks? *Science*, 2002, 296(5575): 1979~1980
- Seitz R J, Roland P E. Learning of sequential finger movements in man: A combined kinematic and positron emission tomography (PET) study. *Eur J Neurosci*, 1992, 4(2): 154~165
- Toni I, Krams M, Turner R, et al. The time course of changes during motor sequence learning: A whole-brain fMRI study. *Neuroimage*, 1998, 8(1): 50~61
- Friston K J, Frith C D, Passingham R E, et al. Motor practice and neurophysiological adaptation in the cerebellum: A positron tomography study. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1992, 248(1323): 223~228
- Seitz R J, Roland E, Bohm C, et al. Motor learning in man: A positron emission tomographic study. *Neuroreport*, 1990, 1(1): 57~60
- Grafton S T, Woods R P, Tysza M. Functional imaging of procedural motor learning: Relating cerebral blood flow with individual subject performance. *Hum Brain Mapp*, 1994, 1: 221~234
- Riecker A, Wildgruber D, Mathiak K, et al. Parametric analysis of rate-dependent hemodynamic response functions of cortical and subcortical brain structures during auditorily cued finger tapping: A fMRI study. *Neuroimage*, 2003, 18(3): 731~739
- Jancke L, Specht K, Mirzazade S, et al. The effect of finger-movement speed of the dominant and the subdominant hand on cerebellar activation: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*, 1999, 9(5): 497~507
- Schulze K, Luders E, Jancke L. Intermanual transfer in a simple motor task. *Cortex*, 2002, 38(5): 805~815
- 李心天. 中国人的左右利手分布. *心理学报*, 1983, 3: 268~275
- Cox R W. AFNI: Software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comp Biomed Res*, 1996, 29: 162~173
- Talairach J, Tournoux P. A coplanar stereotactic atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme Verlag, 1988
- Luft A R, Skalej M, Stefanou A, et al. Comparing motion- and imagery-related activation in the human cerebellum: A functional MRI study. *Hum Brain Mapp*, 1998, 6(2): 105~113
- Nitschke M F, Hahn C, Melchert U H, et al. Activation of the cerebellum by sensory finger stimulation and by finger opposition movements. A functional magnetic resonance imaging study. *J Neuroimaging*, 1998, 8(3): 127~131
- Cui S Z, Li E Z, Zang Y F, et al. Both sides of human cerebellum involved in preparation and execution of sequential movements. *Neuroreport*, 2000, 11(17): 3849~3853
- van Mier H I, Petersen S E. Role of the cerebellum in motor cognition. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 978: 334~353
- Jenkins I H, Brooks D J, Nixon P D, et al. Motor sequence learning: A study with positron emission tomography. *J Neurosci*, 1994, 14(6): 3775~3790
- Jueptner M, Frith C D, Brooks D J, et al. Anatomy of motor learning. . Subcortical structures and learning by trial and error. *J Neurophysiol*, 1997, 77(3): 1325~1337
- Doyon J, Owen A M, Petrides M, et al. Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. *Eur J Neurosci*, 1996, 8(4): 637~648
- Pascual-Leone A, Grafman J, Clark K, et al. Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration. *Ann Neurol*, 1993, 34(4): 594~602
- Heun R, Freyermann N, Oliver D, et al. Differences of cerebral activation between superior and inferior learners during motor sequence encoding and retrieval. *Psychiatry Res: Neuroimaging*, 2004, 132: 19~32

(2005-04-07 收稿, 2005-07-06 收修改稿)