

Progress of event-related functional magnetic resonance imaging in field of rewarding stimuli in major depression

ZHANG Gong-wei^{1,2}, MA Shu-hua^{1,2*}, WANG Zhao-xin³, HU Zhi-guo⁴

(1. Department of Radiology, First Affiliated Hospital, Medical College of Shantou University, Shantou 515041, China; 2. Guangdong Key Laboratory of Medical Molecular Imaging, Medical College of Shantou University, Shantou 515041, China; 3. Shanghai Key Laboratory of Functional Magnetic Resonance Imaging (East China Normal University), Shanghai 200026, China; 4. Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100053, China)

[Abstract] Reduced responsiveness to reward stimuli is a central feature of major depressive disorder (MDD). Study on the changes of neural substrates and behavior contributes to understand the mechanism of MDD. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) has the unique advantage of investigating reward processing, which is of importance in the brain imaging study. The progresses of event-related fMRI (ER-fMRI) in field of rewarding stimuli in major depressive disorder were reviewed in this article.

[Key words] Magnetic resonance imaging; Reward; Major depressive disorder

事件相关 fMRI 在重度抑郁症奖赏刺激反应中的研究进展

张龚巍^{1,2} 综述, 马树华^{1,2*}, 王兆新³, 胡治国⁴ 审校

(1. 汕头大学医学院第一附属医院放射科, 广东 汕头 515041;
2. 汕头大学医学院广东省医学分子影像重点实验室, 广东 汕头 515041;
3. 上海市功能磁共振重点实验室(华东师范大学), 上海 200026;
4. 中国科学院心理研究所, 北京 100053)

[摘要] 对奖赏刺激反应性减弱是重度抑郁症(MDD)的重要表现。功能性磁共振成像(fMRI)在抑郁症奖赏的脑影像学研究中发挥着重要作用。本文就事件相关 fMRI 在 MDD 奖赏刺激反应中的研究进行综述。

[关键词] 磁共振成像; 奖赏; 重度抑郁症

[中图分类号] R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2009)12-2302-04

大脑奖赏系统是一个广泛的神经通路,调节着人类的愉快情感和动机。在正常生理情况下,动物和人的中枢神经系统通过奖赏机制来加强和激励对机体有益的行为,以利于个体生存和种族繁衍。快感缺失是抑郁症的核心症状^[1],奖赏相关脑区其功能的改变可能是抑郁症患者快感缺失的潜在神经机制。基于血氧水平依赖(blood oxygen level dependent,

BOLD)的功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)是描绘各种认知过程神经联系的脑功能活动图的理想技术,在抑郁症脑影像学研究中发挥着重要作用。

1 奖赏刺激的研究方法

1.1 事件相关 fMRI(event-related fMRI, ER-fMRI) 由于 fMRI 的无创性以及技术本身的迅速发展,这一领域的研究已经从单纯研究单刺激或任务的大脑皮层功能定位,发展到多刺激、多任务在脑内功能区或不同功能区之间的相互影响;从对感觉和运动等低级脑功能的研究,发展到对高级思维和心理活动等高级脑功能的研究。

基于 BOLD 的 fMRI 的任务呈现方式有两种基本设计,即组块设计(block design)和事件相关设计(event-related design),前者在每一个组块内连续呈现同一种刺激,后者是一次只给一个短暂的刺激,经过一段时间间隔再进行下一次相同或不同的刺激。

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(30700235)、广东省自然科学基金(06301077)、广东省卫生厅课题(A2007421)、广东省中医药管理局课题(2060134)、广东省中医药管理局课题(2008160)、汕头市科技局课题[汕府科(2008)85号]。

[作者简介] 张龚巍(1981—),男,安徽蚌埠人,硕士。研究方向:磁共振脑功能成像研究。E-mail: zgw668061@sina.com

[通讯作者] 马树华,汕头大学医学院第一附属医院放射科,515041。

E-mail: shuhua6699@yahoo.com.cn

[收稿日期] 2009-04-20 **[修回日期]** 2009-05-09

ER-fMRI 是将刺激-反应引起的神经系统对相关事件的变化呈现在 fMRI 信号上;其特点是:可以提供单次刺激脑激活信息,为研究不同脑区对刺激的反应方式提供了可能;其次,可实现刺激任务与刺激间隔的随机化,能有效排除组块设计的期待效应。此外,由于事件相关设计是单个刺激的单一任务,可在混合设计的条件下根据任务类型和被试反应进行选择处理,这种选择性处理方法在组块设计中是无法实现的。

1.2 奖赏刺激范式 目前 ER-fMRI 研究中应用的奖赏刺激范式有赌博任务^[2-3] (gambling task)、金钱刺激延迟任务^[4] (monetary incentive delay task, MID)、幸运转盘^[5] (wheel of fortune, WoF) 任务、巴甫洛夫奖赏学习范式^[6] (Pavlovian reward-learning paradigm)、奖赏决策任务^[7] (reward decision-making task) 及纸牌猜测任务^[8] (card-guessing task)。范式基本采用信息提示-执行(CUE-GO)行为模式,即先呈现奖赏刺激提示信息(CUE 信号),指示被试即将采用的反应方式,经一段时间延搁后,呈现执行信息(GO 信号),要求被试按照 CUE 提示方式迅速作出反应;试验采用对照-任务-对照-任务或任务-对照-任务-对照模式,由计算机控制执行。

刺激处理随着时间而推进,包括多个阶段,即线索识别(cue identification)、期待(anticipation)、行为执行(behavioral execution)、结果处理(outcome processing)以及调整(adjustment)。

2 ER-fMRI 对奖赏诱发的正常人脑区激活的研究

2.1 奖赏相关脑区的影像解剖 对奖赏刺激有反应的脑区包括中脑(midbrain)、腹侧纹状体(ventral striatum, VS)、内侧杏仁核(medial amygdaloid nucleus)、眶额皮质(orbital frontal cortex, OFC)、内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, MPFC)^[9-10],其中中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)及其投射区伏隔核(nucleus accumbens, NAcc)是主要的神经基础,多巴胺(dopamine, DA)是最重要的神经递质。

2.2 正常人基底节区和皮质-边缘系统相关脑区的 fMRI 研究 大量有关金钱奖赏的研究发现,奖赏期待主要激活皮层下 NAcc,而奖赏反馈主要激活 MPFC^[4];前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)的激活出现在涉及风险性的行为决策中,相对于输钱的奖赏反馈,赢钱能激活额内侧回(medial frontal gyrus)^[11]。另有研究指出,ACC 在冲突监控和行为选择上有重要作用,其激活出现在行为很有可能出错的条件^[12]。Tricomi 等^[13]在研究运动要求和奖赏结果之间的关联性时发现了背侧尾状核的激活,从运动反应(手指按键)的角度解释了在奖赏处理中腹侧纹状体的激活。然而,也有研究表明腹侧纹状体的激活也可在无相关运动要求的奖赏期待中出现^[14-15]。

综上所述,ER-fMRI 研究普遍认为 MPFC 在处理奖赏结果中具有突出性作用;ACC 的激活发生在行为可能出错、涉及未知和冲突的情况下,可能是情绪产生的认知过程所导致,在风险率估计(考虑潜在的奖赏和处罚)中起核心作用;VS (包括 NAcc)在奖赏期待和预测中起重要作用;在奖赏与行

为关联中,尾状核起关键作用。

3 在重度抑郁症(major depressive disorder, MDD) ER-fMRI 中的奖赏刺激研究

正常人面对奖赏刺激易表现出积极的情感,而抑郁症患者则呈现出较少的积极情感。针对情感任务的抑郁症 fMRI 研究显示,皮质-边缘系统的功能存在异常^[17]。

3.1 成年人抑郁症的奖赏 fMRI 研究 ACC 和海马(hippocampus)是边缘系统的一部分,既往研究已证实,该区域与情绪及学习记忆有关。Steele 等^[2]利用赌博范式对被试进行联想性学习时发现,与正常人不同,MDD 患者的 ACC 前部和海马后部出现增强的神经信号,且信号强度与疾病的严重性相关,提示 ACC 的异常信号与情感经历和动机有关,海马回的增强信号可能与直接作用于情感经历的联想性学习障碍有关。

对反馈信息的行为控制涉及反应时和单胺的变化。VS 激活的减少可能与 MDD 患者对反馈信息特定的认知缺陷有关。Steele 等^[3]的研究发现,MDD 患者在处理奖赏反馈信息时,神经反应和行为反应均表现钝化,即面对正(赢)反馈时,VS 未被激活,但反应时不相应减少,面对负(输)反馈时,ACC 未被激活,反应时也不相应增加;而正常人在面对同样反馈信息时的神经反应与 MDD 患者相反,行为变化则呈现出典型的“错误后减慢”模式。研究表明,MDD 患者的异常神经活动和行为缺陷与包括单胺系统投射部分在内的具有误差校对功能的内侧额叶皮质层功能异常有关。

中脑边缘环路的反应异常可能参与了抑郁症的发生、发展。近年来的 fMRI 研究发现,MDD 患者在正性体验下中脑边缘系统反应降低^[18-19]。Knutson 等^[4]在利用 MID 任务比较 MDD 患者和正常人在金钱刺激处理加工中神经反应的研究时发现,MDD 患者在奖赏期待和奖赏反馈期间,纹状体的激活(包括 NAcc)以及情感行为反应与正常人无差异;然而 ACC 的激活在两组被试间却显著不同,MDD 患者的 ACC 激活发生在期待可能会赢钱的条件下,正常人则发生在期待可能会输钱的条件下;提示抑郁症的特征是奖赏期待期间经历了更多的情感冲突。由于在 MID 任务中奖赏期待与即时行为(快速按键)同时发生,以至未能检测到缺少即时行为情况下的脑功能反应;其次,MID 任务未涉及基于风险或奖赏取舍的决策行为,无法了解冲突监测相关脑区的强激活是否也存在于风险行为决策处理中。基于上述两点原因,Smoski 等^[5]通过 WoF 任务研究 MDD 患者在奖赏选择、奖赏期待以及奖赏反馈三个阶段脑区活动的变化,结果显示在整个任务期间,纹状体奖赏脑区激活减少,而在奖赏选择阶段,与评估风险或奖赏相关的 OFC 高度激活,在奖赏选择和期待阶段额中回、扣带回前部激活减少。由于扣带回及额中回与冲突监测和计算处理有关,OFC 高度激活有助于说明 MDD 患者在奖赏条件下欠佳的决策行为以及在选择行为的时候所表现出的行为障碍。

神经影像、尸体解剖、行为学及药理学研究共同指出,MDD 患者存在多巴胺功能的降低^[19-21]。Kumar 等^[6]使用巴甫洛夫奖赏学习范式,通过时间差分学习模型(TD 模型)让被试进行联想性学习,发现 MDD 患者许多非脑干区出现明

显减低的 TD 奖赏-学习信号,而在脑干区却出现一增强的 TD 信号,且异常信号的强度与抑郁症严重等级相关,提示对奖赏反馈信息的反应钝化意味着多巴胺功能的减弱,这与神经影像学研究中 TD 奖赏-学习信号与多巴胺功能相关是一致的^[22-23]。

3.2 儿童和青少年抑郁症奖赏相关 fMRI 研究 与成人不同,儿童和青少年的大脑决策执行功能发育尚不成熟。理解抑郁症神经奖赏系统在早期的发展变化,对大脑正在发育的青少年患者的早期治疗能够提供相关信息^[24]。

健康青少年在神经反应上与成人类似,但也有研究报道过发育效应^[25]。相关研究表明,纹状体对奖赏处理有重要作用^[26],OFC 与情感调控和社会认知有关^[27]。Forbes 等^[7]使用奖赏决策任务对 9~17 岁 MDD 患者进行有关决策行为的神经关联研究,结果发现,在整个任务期间,相对于健康青少年,MDD 患者有关奖赏的脑区反应较迟钝;在决策阶段,尤其在高额奖赏条件下的决策,MDD 患者的 ACC、双侧尾状核及眶额下皮质反应钝化,符合奖赏出现时较低的情绪反应;在奖赏反馈阶段,尤其面对输或低额的奖赏,MDD 患者的 ACC、尾状核及 OFC 反应钝化,而杏仁核则表现为高激活,表明抑郁症与普遍减低的神经反应有关,尤其在低额奖赏条件下。以上发现提示脑区与奖赏处理中的决策行为有关,而青少年抑郁症可能干扰决策。

尾状核接受多巴胺神经元的投射,被认为与正性情感作用有关。为考证青少年抑郁症在面对奖赏刺激时愉快情绪和神经反应的关系,Forbes 等^[8]对 15 例 8~17 岁 MDD 患者和 28 名健康青少年在奖赏期待和奖赏输出时 BOLD 的反应进行检测,结果显示,在奖赏期待和奖赏输出期间,相对于健康对照组,MDD 患者背侧纹状体区的神经反应较弱,尾状核区的激活减少;MDD 患者奖赏处理过程发生障碍,尾状核的低激活与自然环境下较低的正性情感有关,同时多巴胺通路存在异常。上述结果提示,抑郁症儿童及青少年的大脑奖赏反应与自然环境中情感经历有关,与以往有关青少年抑郁症存在奖赏处理的改变及减少的正性情感的假设相符合^[28]。

4 展望

ER-fMRI 能够在刺激处理的不同阶段观察到 MDD 患者皮层下较小脑区激活的改变,通过检测任务相关的脑区激活,进而分析各神经通路之间的功能联系,在抑郁症的病理定位、抑郁状态的监视、抗抑郁药物治疗的效果以及预后等方面具有很大的潜力。

现阶段有关奖赏信号的 fMRI 研究主要集中在奖赏处理过程,包括情感效价和唤醒度、注意、运动要求以及关联性等方面。鉴于老年抑郁症患者脑结构及功能的特殊性,目前国内外有关此类的研究多采用 MRS、PET 等方法,基于奖赏信号的 fMRI 研究鲜见报道,加强这方面的探索将有助于推进对老年抑郁症发病机制的进一步认识。

[参考文献]

- [1] Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet*, 2006, 367 (9505): 153-167.
- [2] Steele JD, Meyer M, Ebmeier KP. Neural predictive error signal correlates with depressive illness severity in a game paradigm. *NeuroImage*, 2004, 23 (1): 269-280.
- [3] Steele JD, Kumar P, Ebmeier KP. Blunted response to feedback information in depressive illness. *Brain*, 2007, 130 (9): 2367-2374.
- [4] Knutson B, Bhanji JP, Cooney RE, et al. Neural responses to monetary incentives in major depression. *Biol Psychiatry*, 2008, 63 (7): 686-692.
- [5] Smoski MJ, Felder J, Bizzell J, et al. fMRI of alterations in reward selection, anticipation, and feedback in major depressive disorder. *J Affect Disord*, 2009, 118 (1-3): 69-78.
- [6] Kumar P, Waiter G, Ahearn T, et al. Abnormal temporal difference reward-learning signals in major depression. *Brain*, 2008, 131 (8): 2084-2093.
- [7] Forbes EE, Christopher May J, Siegle CJ, et al. Reward-related decision-making in pediatric major depressive disorder: an fMRI study. *J Child Psychol Psychiatry*, 2006, 47 (10): 1031-1040.
- [8] Forbes EE, Hariri AR, Martin SL, et al. Altered striatal activation predicting real-world positive affect in adolescent major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 2009, 166 (1): 64-73.
- [9] McClure SM, York MK, Montague PR. The neural substrates of reward processing in humans: the modern role of fMRI. *Neuroscientist*, 2004, 10 (3): 260-268.
- [10] O'Doherty JP. Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol*, 2004, 14 (6): 769-776.
- [11] Rogers RD, Ramnani N, Mackay C, et al. Distinct portions of anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex are activated by reward processing in separable phases of decision-making cognition. *Biol Psychiatry*, 2004, 55 (6): 594-602.
- [12] Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, et al. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, 2004, 306 (5695): 443-447.
- [13] Tricomi EM, Delgado MR, Fiez JA. Modulation of caudate activity by action contingency. *Neuron*, 2004, 41 (2): 281-292.
- [14] Ramnani N, Elliott R, Athwal BS, et al. Prediction error for free monetary reward in the human prefrontal cortex. *Neuroimage*, 2004, 23 (3): 777-786.
- [15] Ernst M, Nelson EE, McClure EB, et al. Choice selection and reward anticipation: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 2004, 42 (12): 1585-1597.
- [16] Guo Q, Shi SX. The progress of magnetic resonance imaging in major depressive disorder. *Chin J Psychiatry*, 2008, 41 (2): 115-117.
郭琴,施慎逊. 抑郁症功能磁共振成像的研究进展. *中华精神科杂志*, 2008, 41 (2): 115-117.
- [17] Epstein J, Pan H, Kocsis JH, et al. Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects. *Am J Psychiatry*, 2006, 163 (10): 1784-1790.
- [18] Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, et al. The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2005, 58 (11): 843-853.

[1] Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and

- [19] Pizzagalli DA, Jahn AL, O'Shea JP. Toward an objective characterization of an anhedonic phenotype: a signal-detection approach. *Biol Psychiatry*, 2005, 57(4):319-327.
- [20] Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, 64(3):327-337.
- [21] Gershon AA, Vishne T, Grunhaus L. Dopamine D2-like receptors and the antidepressant response. *Biol Psychiatry*, 2007, 61(2):145-153.
- [22] Tobler PN, O'Doherty JP, Dolan RJ, et al. Human neural learning depends on reward prediction errors in the blocking paradigm. *J Neurophysiol*, 2006, 95(1):301-310.
- [23] Seymour B, Singer T, Dolan R. The neurobiology of punishment. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(4):300-311.
- [24] Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci*, 2004, 101(21):8174-8179.
- [25] May JC, Delgado MR, Dahl RE, et al. Event-related functional magnetic resonance imaging of reward related brain circuitry in children and adolescents. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(4):359-366.
- [26] Balleine BW, Delgado MR, Hikosaka O. The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *J Neurosci*, 2007, 27(31):8161-8165.
- [27] Amodio DM, Frith CD. Meeting of the minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(4):268-277.
- [28] Forbes EE, Dahl RE. Neural systems of positive affect: relevance to understanding child and adolescent depression? *Dev Psychopathol*, 2005, 17(3):827-850.

中华医学会放射学会 第九次全国儿科放射学年会第一轮征文通知

由中华医学会放射学分会儿科学组主办,南京医学会、南京医科大学附属南京儿童医院承办的“中华医学会第九次全国儿科放射学年会”拟于2010年4月中旬在江苏省南京市召开。届时将邀请国内外知名专家莅会并做专题讲座,同时设有大会发言、学术展板等多种交流方式。会议热诚期望国内从事儿科医学影像工作者踊跃投稿参与。与会者将授予国家继续医学教育类学分。现将有关征文事项通知如下:

一、征文内容

胚胎发育与先天畸形;儿科各系统疾病的影像诊断:CR/DR、CT、MRI方面的文章;儿科影像技术及PACS;儿科介入及护理;儿科学研究生科研论文:包括基础与临床研究;循证医学影像与分子医学影像;儿科少见、罕见疾病个案报告;经验总结;学科新进展,综述;同时欢迎其他各类与儿科医学影像相关的投稿。

二、征文要求

论著、病例报告等文体不限,尚未在公开杂志上发表的,摘要500~800字(目的、方法、结果、结论),不需要全文。以word格式,小四号字,行距20磅。

三、投稿方式、投稿地址

本次会议同时接收电子版(E-mail: gausli@yahoo.com.cn)、网站在线投稿(<http://www.yytu.com>)和A4纸打印稿(邮寄:南京市广州路72号,南京医科大学附属南京儿童医院放射科 张新荣主任 邮编:210008)。强烈建议首选E-mail和网站投稿。投稿时邮件题目格式:第九届全国儿科放射学年会投稿+论文题目+作者姓名+作者单位+邮编

四、投稿截止时间

2010年2月20日

五、会议联系

1. 南京医科大学附属南京儿童医院 张新荣主任 邮编:210008
电话:13951737932; 传真:025-83117227; E-mail: njzhangxinrong@yahoo.com.cn
2. 南京医学会(南京市紫竹林3号) 朱开龙主任 邮编:210003
电话:13951704357; 传真:025-83472821; E-mail: zhukL60@sohu.com

中华医学会学术会务部
中华医学会放射学分会
2009年8月