

本文是对 An Introduction to fMRI 的翻译。

来源: Ashby F. (2015) An Introduction to fMRI. In: Forstmann B., Wagenmakers EJ. (eds) An Introduction to Model-Based Cognitive Neuroscience. Springer, New York, NY.

- DOI: [10.1007/978-1-4939-2236-9_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2236-9_5)

功能性核磁共振成像入门

功能性核磁共振成像 (fMRI) 的特点: 非侵入性、间接、几近实时。

(相对的, 结构性成像)

依据: 血氧水平相依性 (blood oxygen-level dependent, BOLD) 。

设计方法: 区组设计 (Block design) ; 事件相关设计 (event-related design)

数据分析过程: 预处理 (pre-processing) + 任务相关分析 (task-related analyses)

相关性分析 (correlation analyses) 通用基础: 一般线性模型 (general linear model)

连通性分析 (connectivity analyses)

分析方法: 多变量方法 (multivariate method) -- 独立分量分析 (independent component analysis) ; 多体素模式分析 (multi-voxel pattern analysis)

应用: 例如社会神经科学 (Social Neuroscience), 发展神经科学 (Developmental Neuroscience), 神经经济学 (Neuroeconomics), 甚至神经营销学 (Neuromarketing)

缺点: 时间分辨率和空间分辨率都比较低或有限, 不适合研究不同认知过程间的小量时间差, 不适合在皮质柱水平上进行神经活动的定位。

1. 绪论

功能性核磁共振成像 (fMRI) 为研究人员提供了一个以非侵入的方式几近实时观测神经活动的机会, 虽然这只是间接的。这一令人激动的技术革新了对心智 (mind) 的科学研究。许多新兴的研究领域主要都得益于 fMRI 技术, 例如社会神经科学 (Social Neuroscience), 发展神经科学 (Developmental Neuroscience), 神经经济学 (Neuroeconomics), 甚至神经营销学 (Neuromarketing)。

本章节是对 fMRI 技术和 fMRI 数据分析的一个概览。这是一个巨大复杂的话题, 包含着许多复杂的子话题, 如 (1) 核磁共振物理学 (MR physics), (2) 对通常能在大脑扫描中心看到的精密设备、仪器的描述分析, (3) 如何有效操作这些设备 (比如: 设置众多参数, 用以控制扫描仪, 识别并预防损害数据的人为因素), (4) 实验设计, (5) fMRI 数据分析。显然, 任何一个章节, 或者甚至任何一本书都无法面面俱到地涉及这些话题。有兴趣了解更多的读者, 强烈建议去参考任何一本列在章末“延伸阅读”的书目。

2. 从 fMRI 可以学到什么

目前，一般的 fMRI 实验记录的是延迟、间接测量下的神经活动：时间分辨率为 1-3 s (秒)，空间分辨率为 25-30 mm³ (立方毫米)。尽管如此，正如成千上万的 fMRI 论著所证实的，这一很不完美的技术极度地影响了大脑和意识的研究。由于它低效率的时间分辨率，fMRI 不适合解决在不同认知阶段和过程中的小量时间差。另外，尽管它的空间分辨率一般足以在主要大脑结构的水平上定位神经活动，但不足以定位出在诸如皮质柱 (cortical column) 的水平上的神经活动。部分因为这些原因，fMRI 的使用也不无争议。虽然 fMRI 在心智科学 (mind sciences) 比较热门，一小部分的科学家对此仍有疑虑。比如，fMRI 被一些人贴上“新颅相学”的标签。

由于这一争议，在更细致地研究 fMRI 之前，回顾一下这一相对较新的科技在心智科学所作的贡献，是值得的。囿于有限的时间上和空间上的分辨率，fMRI 最适合用来回答整体神经构造的问题，而非神经活动过程的问题。但它也能非常有效地解决这方面的问题。例如，考虑一下 fMRI 数据，如图 1 所示。这四个图像显示了实验对象在四个训练日中练习一个困难的类别感知任务后，前额骨皮质激活的显著情况。显而易见，随着对任务的熟悉程度的增加，前额骨的激活程度显著降低。事实上，到了第二十个练习阶段 (换句话说，在大约进行了 11,000 次练习之后)，在前额骨皮质任何与任务相关的神经活动。因此，这些 fMRI 数据清楚地显示，神经构造中处理这中类别认知行为的部分随着反复的练习而产生质上的变化。同样一个问题也可以不用 fMRI 就能解决。而且，通过更为聪明的行为实验，得到类似的结论看上去也是可能的。但是，人们几乎不能在纯行为研究实验中看到图 5.1 所绘制出的这种一目了然的图片。

类似的，fMRI 也能被用于测试没有做任何神经科学预设的纯认知理论。比方说，假设有一认知理论预测，同样的认知处理过程会影响在两个不同任务的表现。于是，该理论便应该预测到在做 fMRI 研究时这两种任务类似的神经激活模式，就算该理论并没有做任何关于激活模式会如何呈现的预测。如果两种性质上不同的激活模式在做两种任务时被发现，那么，这一理论或许就需要一些严肃的反思。这一类的应用是 fMRI 在那些对神经科学没有根本兴趣的认识科学家中流行的主要原因。

作为对 fMRI 益处的最后一点阐述，考虑一下下列的例子。尚未结构化的类别是指那些被随机激活的类别 Unstructured categories are categories in which the stimuli are assigned to each category randomly。因此，这里便没有任何基于相似性和逻辑上的规则用以决定每一类别的归属。有个人意义的数字类别可能是这方面的一个例子 (比如：社会保障号码，电话号码等)。我曾经在书面上假设过，未结构化的类别一定是通过显性记忆来学习的，甚至是在基于反馈的训练被提供的时候。但是，在那个时候，Seger 和她的同事发表的多篇 fMRI 的论文显示，基于反馈的未结构化的类别学习会引起更多在纹状体 (striatum) 上的任务相关激活，而不是在海马体上 (hippocampus)。这些实验结果表明，未结构化的类别学习可能是由程序性记忆控制 (procedural memory)，而不是陈述性记忆 (declarative

memory)。由于这些论文，我和我同事决定寻找未结构化的类别学习是由程序性记忆控制在行为上的证据。事实上，我们发现，交换反应按键的位置影响了未结构化类别学习的表现，但这个任务的另一个版本却不受影响。这个实验使用了类似的刺激物，而且被认为是取决于陈述性记忆的。对反应按键位置的敏感性是程序性记忆的一个标志，因此我们的行为实验与 fMRI 实验的结构一致。这里的关键点是，如果没有 fMRI 实验鉴别出那个之前通常认为是与程序性记忆相关的神经网络，这个行为实验是不会被做的。

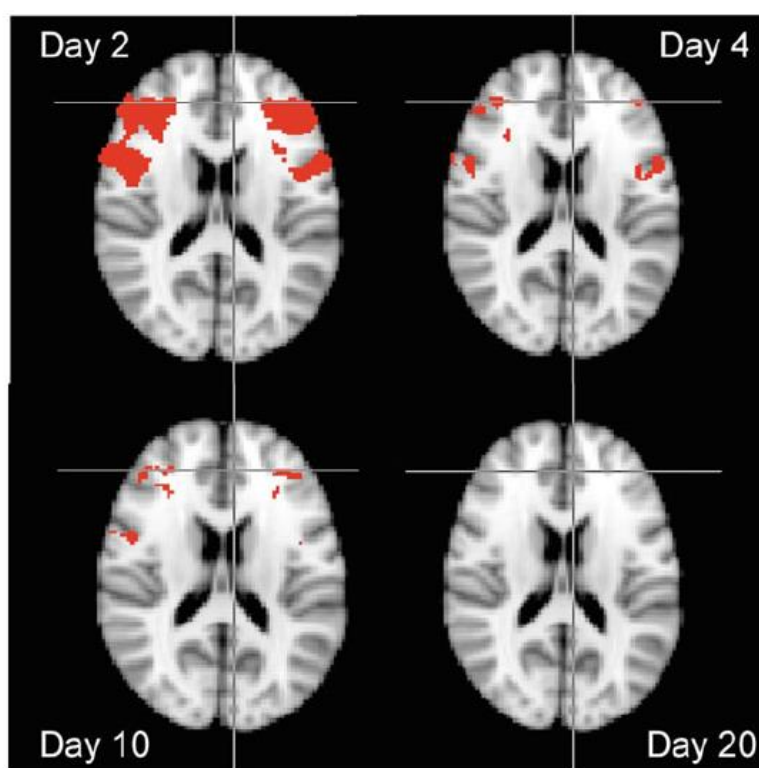


Figure 5.1 四个训练日，前额骨皮质血氧水平依赖性在（针对同一类别的任务）激活的显著情况

总而言之，fMRI 是研究神经和认知构造的强大工具，但它在解决关于过程类的问题上还未那么有效。正式由于这个原因，它并不是一个将取代其他所有心智研究方法的魔法。但是它确实能够为心智科学家提供一个重要的新工具。当在包含更多传统行为学方法的融合操作方法中运用时，它有可能极大提高我们对人类心智的理解。

3. 核磁共振物理学和血氧水平依赖性成像

核磁共振扫描仪使用超导电磁铁来产生高强度静态均匀磁场（a static, uniform magnetic field of high strength）。十年前，用于 fMRI 研究的标准场强有 1.5 T (Tesla, 特斯拉)，然而今天的标准是 3 T。尽管如此，许多研究中心拥有远胜于此的扫描仪（例如，大于 10T）。它们有的用于人类受试者上，但是更多的，只用在非人类的动物研究。

静电场本身并不产生核磁共振信号。核磁共振信号需要射频线圈（radiofrequency coils）产生磁脉冲（magnetic pulses）。开启脉冲会改变质子（尤其是在水分子内）在磁场的磁场化排列。当脉冲被关闭，质子会恢复到原来的平衡排列，并释放出能量，由射频线圈检测到，作为原始核磁共振信号。空间分辨率由称作梯度的额外磁场提供。每个梯度的强度沿一维空间线性变化。因此，三个相互正交（orthogonal）的梯度会被用来确定每个信号在三维空间的位置。用来控制这些磁场的软件通常被称作磁脉序列。

脉冲序列是在控制扫描仪的主计算机上运行的。在大多数的 fMRI 实验中，会有另外一台电脑负责生成实验刺激物，传递给受试者，并记录受试者的行为反应。这台电脑是与主计算机同步共享的，所以在图像采集的过程中，每个刺激物都能在严格控制的时间里出现。最常见的视觉刺激物的呈现方式是将电脑控制的投影仪对准受试者正脸上方的镜子放置，然后通过受试者手中的一些设备（比如，有按钮和控制杆的设备）来收集反应数据。

有两大类脉冲序列是最常见的，这取决于实验目标是结构性成像还是功能性成像。结构性核磁共振的目标常常是测量水分子在诸如骨头，灰质，脑脊髓和肿瘤的密度（它们是不一样的）。绝大多数的功能性核磁共振（fMRI）实验测量血氧水平依赖性（BOLD）信号。这一过程背后的物理原理很复杂，远远不在本章的讨论的范围之内。就我们的目的而言，知道血氧水平依赖性信号测量的是含氧血红蛋白（hemoglobin）和脱氧血红蛋白之间比例就够了。血红蛋白是一个血液中的一类分子，它将氧气从肺部一路运输到体内的其他部分。它最多能与四个氧分子结合。含氧化的红蛋白分子的磁性特征与脱氧化的血红蛋白的分子不同，是将血氧水平依赖性引入 fMRI 实验的是一个关键发现。

活跃的大脑区域比不活跃的区域消耗更多的氧气，该理论目前还没有完全被证实。该理论认为，当某一区域的神经区域增加，新陈代谢的需求就会增加，最后就会导致血管系统中的充氧分子涌入该区域。这一过程的理想例子可见图 5.2。涌入该区域的含氧血红蛋白会导致含氧血红蛋白与脱氧血红蛋白的比例（亦即血氧水平依赖性）快速提高。与此相伴的是，血管系统过度补偿，如果考虑到血氧水平依赖性信号快速提高至高于基线的峰值，是在引起这些反应的神经活动结束后 6 s 之后才出现的。在这个峰值之后，血氧水平依赖性在 20-25 s 之内逐渐降至基线水平。

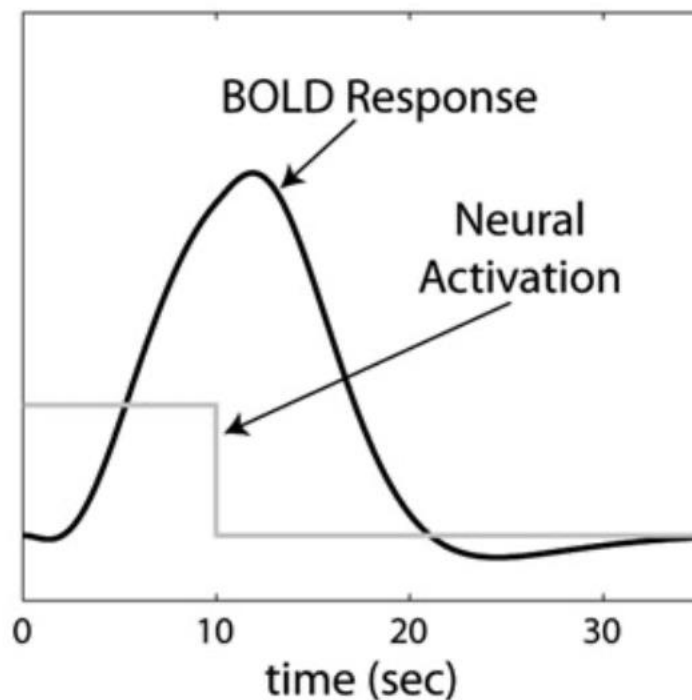


Figure 5.2 理论上的血氧水平依赖性反应（黑色曲线）和一个恒定的 10 s 神经激活情况（灰色曲线）

4. 扫描阶段

收集 fMRI 数据的实验阶段通常还包括各种其他类型的扫描。一般至少有四种扫描类型会被采集。通常，每一阶段完成的第一个扫描用作定位。这是一种低空间分辨率的快速结构扫描（1-2 分钟），仅用于在三维空间定位受试者的大脑。这些信息在之后的高空间分辨率结构扫描和再后的功能性扫描会被用来优化大脑切片的位置。

其他的例行扫描的完成次序并不重要。但第二种类型的扫描往往是高空间分辨率的结构扫描（high-resolution structural scan）。根据这种扫描的分辨率以及在采集期间用来控制扫描仪的脉冲序列的特性，可能需要 8-10 分钟来收集这些数据。结构性扫描在分析功能数据的过程中起着关键作用。因为速度是 fMRI 扫描的重中之重（即使时间分辨率最大化），所以在收集这些数据时会牺牲空间分辨率。这个高分辨率的结构性扫描能够弥补一些空间分辨率上的损失。这主要是在功能数据与结构图像相互校准的预处理的过程中完成的。这一校对完成之后，通过检查在结构图像的校准坐标就可以确定在 fMRI 扫描期间观察到的空间坐标了。

第三步经常是收集功能数据。这一过程比较长，可能需要 20-30 分钟来完成，或者也可以分成 2 到 3 个步骤完成，中间会有短暂休憩。这里有许多参数需要选择，但有两个对稍后的 fMRI 数据分析尤其重要。一种是选择在两次连续全脑扫描之间的时间，这被称作是重

复时间，简称 TR。如果全脑被扫描了，通常重复时间的范围会是 2-3 s。但在许多机器上，重复时间可能低至 1 s，特别是如果大脑的某些部位被排除在扫描的范围之外。

另一种选择是体素的大小，这决定了功能数据的空间分辨率。当一个受试者躺在扫描仪内，他或她的大脑也会占据一定空间。如果我们给扫描仪内舱（笔者注：扫描仪内部为大型磁性物质，原文为 magnet 磁铁）分配一个坐标系，那么我们就可以通过横纵竖坐标（x, y, z）来识别受试者大脑任一点的位置。按照惯例，z 坐标沿着扫描仪内舱的长径（从头到脚），那么 x 和 y 的方向参照的便是垂直于 z 坐标的切面。就神经元存在于大脑内几乎每一组坐标值上这一点来看，大脑毋庸置疑是一个连续的介质。然而，fMRI 数据却是离散的。这个数字化模拟（analog to digital）的转换是通过将大脑分成一组立方体来进行的（或者更确切地说，是长方体 rectangular right prisms）。**这些立方体被称作是体素**，因为他们是三维的，可与像素类比——也就是说，它们可以被看作是体积像素（volume pixels）。

一个在功能图像的典型体素大小可能是 $3\text{ mm} \times 3\text{ mm} \times 3.5\text{ mm}$ 。在这个情况下，一个普通的人类大脑，会有三十三三个独立的切片会被采集，每个切片包含有 64×64 列的体素。一整个大脑，就有 135168 个体素。fMRI 扫描每运行一次，每一重复时间内，每一体素的血氧水平依赖性就会被记录下。因此，举例来说，在一个重复时间为 2 s 的半小时的运行中，**135168 个血氧水平依赖性会被记录下 900 次（即每一分钟三十次乘以三十分钟）**，总计 121651200 个血氧水平依赖性数值。这是个非常巨大的数据量，而且仅仅是它的体量就会为数据分析带来许多问题。

许多研究在功能数据收集完毕后便停止了，但是一些其他类型的扫描也是很常见的。第四种扫描是场图扫描（field map）。理想的扫描仪在其整个内舱内均有一个完全均匀的磁场。就算这个是真的，把一个人类受试者放置于内舱在某种程度上会扭曲这个磁场。**在受试者进入扫描仪之后，在磁场中的所有不均匀性（inhomogeneities）都会通过一个叫做“匀场”（shimming）的过程来修正**。如果匀场进行顺利，磁场在扫描之初就会是均匀的。然而，有时候，特别是在可靠性较差的机器中，磁场的扭曲还会出现在这个扫描的过程之中。场图在被制作的那一刻起就测量磁场的均匀性，大约需要一到两分采集。因此，在之后的数据分析过程中，场图可以被用于校对扫描过程中可能出现的非线性扭曲。

5. 实验设计

几乎所有的 fMRI 实验都使用区组设计（block design），事件相关的设计，或者自由运行设计。在一个区组设计中，功能函数/运行（functional run）由一系列的区组组成，每个区组可能持续 30 秒到几分钟不等。每个区组运行之时，受试者从一开始就会被要求完成相同的认知、感知或者动觉的任务，直到结束。在几乎所有的区组设计的实验中，一些区组的受试者仅仅只是躺着休息。例如，一个对研究控手指韵律敲击的神经网络感兴趣的

研究人员可能会使用一个区组设计。受试者在区组间或休息或不休息，他们都会按照一定的节奏用手指敲击。

就功能运行被分解为一组离散的试验而言，事件相关设计更像是标准的心理学实验。通常来说，每个试验都是几种类型中的一种，而每一类在实验期间都会被重复至少二十次以上。然后，正如在一个标准的实验中，各种类型的呈现顺序在每次运行的过程中经常是随机的。当分析来自事件相关设计的数据，准确地知道每个刺激物相对重复时间开始的呈现时间是很关键的。一个常见的做法是将刺激物的呈现时间与重复时间开始的时间同步。最早的事件相关设计包含在每对连续试验之间的长时间休息。在这些慢速的事件相关设计中，30 秒的休息是很常见的。长时间休息被包括进去，以便大脑区域中参与事件处理的血氧水平依赖性在下一个刺激物呈现之间能够降回至基线水平。这是有统计学意义的，但非常昂贵，因为这缩减了每个受试者在给定的函数运行时间内可以完成的试验数量。另一个问题是，由于受试者有很多时间是不做任何任务的，他们在这些长时间休息的时候可能思考一些其他事情。任何不受控制的认知过程都会产生一个多余的血氧浓度相依水平反应，这个可能会影响有刺激物诱发的血氧浓度相依水平反应数据的纯洁性。

目前多数的事件相关设计都使用更短的延迟（即中间的休息，笔者注）。这些快速事件相关设计由于那些为处理血氧水平依赖性的重叠而发展的统计学方法而成为可能。血氧水平依赖性在下一个刺激物被呈现之际还在未降回至基线水平，就会发生重叠。然而，重要的是要认识到，就算在快速事件相关设计中，试验之间的延迟（或间隙）仍比在标准实验室实验的延迟长得多。例如，一个典型的快速事件相关设计可能会在连续的试验随机延迟 2 到 16 秒。这里有多种原因。首先，由于需要将刺激物呈现时间与重复时间同步，将刺激物呈现的时间延迟至下一个重复时间的开始是很有必要的。其次，为了获取有针对性的标准统计学模型参数的估计，用于分析 fMRI 数据，必须使用持续时间随机的延迟。在各时间之间添加这种随机延迟的过程被称为“抖动”（jittering）。

最后，在自由运行的设计中，受试者持续地被呈现不同的事件，通常是那么离散、无法定义的事件。例如，受试者可能会在扫描仪内看一部电影，或者只是被动地躺在那里。受试者在自由运行设计的所进行的活动比哪些更结构化的设计更自然，但这种更多的自由度是有代价的。因为这种设计所带来的数据比来自区组设计或者事件相关设计的数据更难分析。

6. 数据分析

许多 fMRI 数据的特征将对它的分析复杂化了。首先，如上所述，一般的扫描过程都会产生一个巨大的数据。其次，fMRI 数据的特点是大量的空间和时间的关联性。例如，血氧水平依赖性的延迟性本质意味着，在每个重复时间内，如果血氧水平依赖性在某些体素比平均水平要高，那么它在接下来的重复时间里也很有可能高于平均。类似的，因为在临近体素的大脑组织会由类似的血管系统供血，在一个体素上的大反应会增加临近体素也会有

大反应会被观测到的可能性。fMRI 数据分析的第三个重大挑战是 fMRI 数据的混杂本质。通常情况下，数据分析技术想要试图发现的信号只是总的血氧水平依赖性的百分之二或百分之三。

fMRI 血氧水平依赖性的分析会被分解为两个大的阶段——预处理和事件相关分析。预处理包括了许多步骤，用于为之后的事件相关分析作准备。比如说，这包括校对功能性和结构性扫描，修正在功能性扫描期间可能出现的头部移动，以及各种各样的去粗取精（用以减少杂质）。通常，被完成的预处理步骤都是一样的，不论研究所要解决的具体研究问题是什么。相反，事件相关分析包括了所有实验问题导向的分析。

各式各样的软件包可以用于 fMRI 数据分析。它们中许多都是免费的，而且各有各的优势和不足。最常用的是 SPM（Statistical Parametric Mapping，统计参数图），由伦敦大学学院的惠康基金会神经影像中心（Wellcome Trust Centre for Neuroimaging）编写和维护。SPM 可以在 <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> 上免费获取。SPM 是一系列 Matlab 的函数和例程组成的集合，其中一些外部编辑的 C 语言代码也包括其中，用以提高运行速度。Friston, Kiebel, Nichols 和 Penny 为 SPM 的统计学基础提供了很详尽的介绍。

另一个常用的 fMRI 数据分析软件包是 FSL，它是 FMRIB Software Library 的缩写。FSL 由英国牛津大学的 FMRIB 分析小组制作和维持。FSL 同样也可以免费获取，而且可以 <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL> 上下载。对 FSL 例程统计学基础的描述可见 Smith et al 和 Woolrich et al。

6.1 血氧水平依赖性建模

大多数 fMRI 实验的目的是进一步了解神经活动。但不幸的是，在大多数 fMRI 实验中测量的血氧水平依赖性仅仅只提供对神经活动的一个间接测量。尽管通常认为，血氧水平依赖性信号会随着神经激活而增加，血氧水平依赖性比导致它的神经活动出现得晚得多，这也是很多人知道的。因此，举例来说，血氧水平依赖性信号的峰值比神经激活的峰值要晚出现得相当多。

Logothetis 和同事提出的证据表明，与单个神经元的最大化输出相比，血氧水平依赖性反应与局部场电位的相关度要大得多。局部场电位整合了亚毫米（sub-millimeter）范围的小量细胞群产生的场电位，而且它们随着时间的推荐而不断变化。大多数 fMRI 的应用都没有尝试在这样一个细致的生物物理水平上为神经激活建模。相反，神经激活通常被视为一个相当抽象的潜伏（即不可测）变量（abstract latent variable）。一般假设是，神经激活程度会在大脑区域活跃时增加，而在不活跃期间减少。然而，与任何潜伏变量一样，要从可观测的血氧水平依赖性反应中推断出神经激活，需要建立一个能够说明两个变量如何联系的模型。

目前大多数的 fMRI 应用都假设，从神经激活到血氧水平依赖性反应的转换可以被建模为一个线性的、时间不变量系统。尽管越来越清楚的是，事实上，这个转换是非线性的，但只要各事件在时间上是相互隔离并且没有短暂的曝光时间，它们也不是完全非线性，这也是挺清楚的。这两个条件通常能在研究高层次认知的 fMRI 实验中得到满足。

在线形系统方法中，人们可以把对突然发生的氧债反应（oxygen debt）的血管系统想象作一个黑匣子。神经激活是输入，血氧水平依赖性反应是输出。假设我们在时间 0（time 0）时向受试者呈现一个刺激事件 E_i 。若使 $N_i(t)$ 代表神经活动在时间 t （time t ）由这个时间诱发， $B_i(t)$ 代表相应的血氧水平依赖性反应。那么，从系统理论的角度来看，这个黑箱代表的是将神经活动 $N_i(t)$ 转换为血氧水平依赖性反应 $B_i(t)$ 的数学变换集合。为了方便起见，我们将这个数学关系表达为：

$$B_i(t) = f[N_i(t)]$$

其中，运算符 f 代表黑箱的工作方式（workings）。

这种类型的系统被认为是线形的，而且时间为不变，只要它满足下列的叠加定理（superposition principle）：

如果 $f[N_1(t)] = B_1(t)$ and $f[N_2(t)] = B_2(t)$ 为真，那么对任何一个 a_1 和 a_2 常数，一定可得： $f[a_1N_1(t) + a_2N_2(t)] = a_1B_1(t) + a_2B_2(t)$ 。

换句话说，如果我们知道与神经活动 $N_1(t)$ 和神经活动 $N_2(t)$ 所对应的血氧水平依赖性反应，那么我们就可以通过计算同样的血氧水平依赖性反应组成成分的加权合，来准确确定任何这两个神经活动的加权和，并由此来准确确定血氧水平依赖性反应。

如果叠加定理能从一个简单实验规定一个直接的根据任何一个神经激活来确定血氧水平依赖性的方法，那么我们需要做的，只是当神经激活发出脉冲时，测量一下伴随而生的血氧水平依赖性反应——也就是说，当神经激活从零瞬间增加到一个相对大的值，然后又瞬间回落到零。用 $h(t)$ 来表示在这个理想化实验中血氧水平依赖性反应。在线性系统理论系统中，函数 $h(t)$ 被称为脉冲响应函数（impulse response function），因为它描述了系统对脉冲的反应。然而，在 fMRI 文献中， $h(t)$ 被称作是血流动力学响应函数（hemodynamic response function），通常简写为血流动力学响应函数。请注意，“血流动力学反应函数”不是“血氧水平依赖性反应”的同义词。相反，血流动力学响应函数是假设的 BOLD 反应的神经激活的理想化脉冲。

如果神经激活与血氧水平依赖性反应的关系满足叠加理论，那么只要我一知道血流动力学响应函数，那么无论多么复杂，血氧水平依赖性反应对应任何神经激活 $N_1(t)$ 都可以被

$$B(t) = \int_0^t N(\tau)h(t - \tau)d\tau$$

通过所谓的“卷积积分” (convolution integral) 来计算：

卷积积分极大地简化了 fMRI 数据的分析。因此，它变成了最流行的 fMRI 数据分析方法的基础。

鉴于血流动力学响应函数在分析 fMRI 数据中起着如此关键的作用，接下来自然要问的问题是：我们如何确定血流动力学响应函数的数值？确定血流动力学响应函数的数值的最显而易见的方法，正如“脉冲响应函数”这个名字所暗示的，就是简单地向系统输入一个脉冲并记录输出。如果系统是线性的、时间不变量的，那么输出结果正好等于 $h(t)$ 。当然，在传统的 fMRI 实验中，我们不能直接输入神经激活，所以用这种方法来估计血流动力学响应函数是有很大的问题的。即使如此，这种方法已经被用来估计初级视觉皮层中的血流动力学响应函数（例如，[18, 19]）。

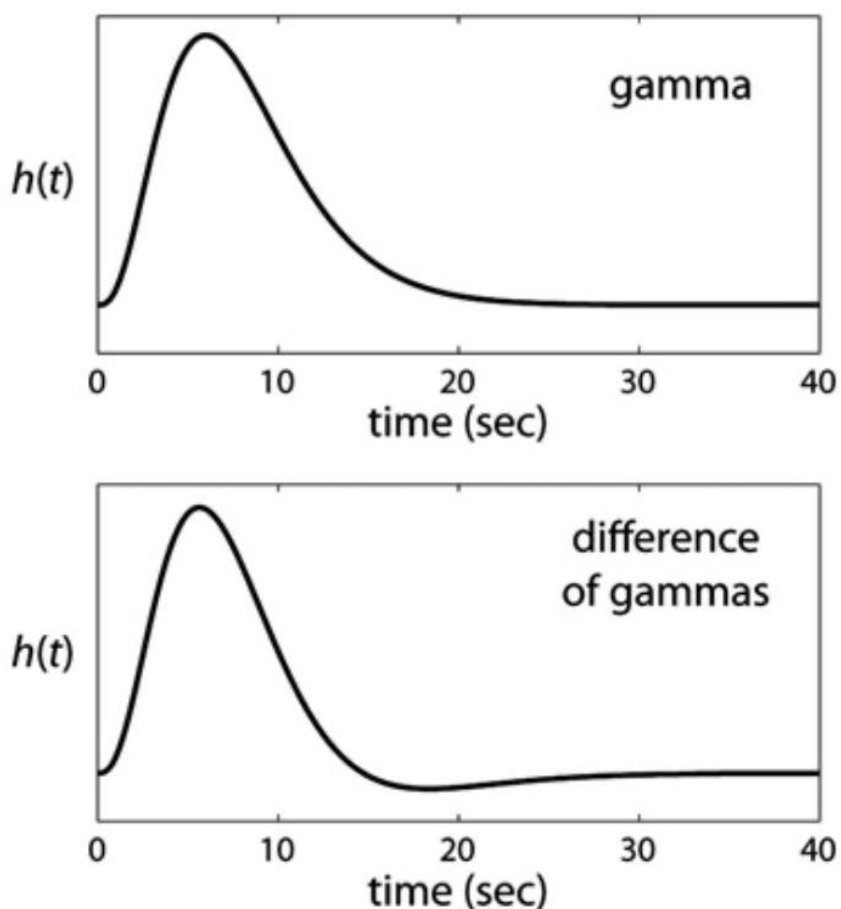


Figure5.3 两种流行的血流动力学响应函数模型

一个更流行的方法是根据我们对这个函数应有形式的知识，选择一个特定的数学函数来计算血流动力学响应函数。例如，我们知道血流动力学响应函数应该在 6s 左右达到峰值，然后缓慢衰减到基线。因此，我们可以选择一个具有这些特性的数学函数，然后假设这是一个很好的血流动力学响应函数模型。事实上，到目前为止，这是 fMRI 数据分析中最常用的确定血流动力学响应函数的方法。最流行的选择是伽马函数（gamma function）或两个伽马函数的差值。这两种模型的例子如图 5.3 所示。

6.1.1 预处理

fMRI 研究最普遍的目标是识别出由实验任务激活的大脑区域。然而，来自扫描仪的第一手资料却很难适应这个目标。fMRI 数据的预处理包括转变所有为之后更有意思的任务相关型分析作的准备。预处理的步骤通常对所有实验都是一样的，因此任何不依赖于实验所要检验的具体假说，都可以被称作是预处理。

原始 fMRI 数据中的变异性非常之大，以至于它可以很容易地淹没了大多数认知任务诱发的血氧水平依赖性反应的细微变化。就我们无法控制甚至测量的因素（例如，热力学和系统噪声）而言，有一些变异性是不可避免的。但是其他的变异性源头是系统性的。例如，当受试者移动头部时，从扫描仪内每个空间位置采集的血氧水平依赖性反应会以可预测的方式突然发生变化。在预处理期间进行的分析可以尽可能多地去除这些系统性的非任务相关的变异源。

通常，预处理的第一步是切片时间校正（slice-time correction）。大多数的 fMRI 数据会在切片中收集。如果重复时间是 2.5 秒，那么获取第一个和最后一个切片之间的时间就大概会有这么长。切片时间校正在切片被获取之际就会修正这些不同。

第二部是校正由头部运动引起的变异性。可以说，这可能是最重要的预处理步骤。即使是微笑的、几乎无法察觉的头部运动也会严重破坏 fMRI 数据。Huettel 等人举了一个例子，头部移动 5 毫米就会使一个脉搏中的激活值增加 5 倍。当一个受试者移动头部时，大脑区域在扫描仪内就会移动至新的空间位置。因此，在那些区域的大脑激活就会被记录在与之间移动不同的体素中。校正这些头部移动的数学方法高度建立于这么一个假设上：当一个受试者移动头部时，大脑的形状和大小没有改变，因此可以被看作是一个刚体（rigid body）。头部移动校正由此就变成了一个刚体配准（rigid body registration）。将一个重复时间的血氧水平依赖性反应作为标准，然后每隔一个重复时间，数据中的刚体运动就会被分别进行，直到这些数据的每一个都尽可能地与标准数据一致。

第三步，叫做相互配准（coregistration），是将结构性数据和功能数据相互校准。这很关键，因为功能数据的空间分辨率很低。例如，功能数据里，一个体素的大小在 $3\text{ mm} \times 3$

mm × 3.5 mm 是很常见。然后，结构性图像里，体素的大小可能是 0.86 mm × 0.86 mm × 0.89 mm，这大约是在分辨率上 50 倍的提升。

第四步，归一化，是将受试者的结构图像扭曲至标准大脑地图集（standard brain atlas）。个体大脑间在大小和形状上存在巨大差异，而且这些差异会延伸至几乎每一个可识别的大脑区域。这些差异将在特定体素簇观测到的任务相关激活分配给一个特定的神经解剖学上的大脑结构变得困难。一个长于神经解剖学的研究人员可能会将函数激活拿来与结构图像配准，然后在结构扫描中寻找可以用以确定该簇神经解剖学位置的地标。另外一种方法是将每个受试者的结构扫描分别与标准大脑（standard brain）配准。在这些标准大脑中，所有主要大脑结构的坐标已经被确定，并且在地图集中可查。然后，我们便可以确定在标准大脑内重要的集群的坐标，在地图中寻找这些坐标，从而确定该簇在大脑区域中的位置。将结构扫描与从标准大脑的结构扫描相互配准的过程叫做归一化（normalization）。

最早、也是目前仍在广泛使用的脑部地图集是 Talairach 地图集，它是完全根据一位 60 岁法国妇女一边大脑的详尽解剖结果制作的。该地图集本质上是一个查询表，包含了主要的脑区及其解剖学（x, y, z）的坐标。多年来，Talairach 地图集在神经影像学中被普遍使用，主要是因为缺乏其他更合理的替代方案。但一直以来，人们对这个地图集普遍不满意，因为它是基于单个、不具代表性的半边大脑制作的。最近，由蒙特利尔神经病学研究所（MNI）制作的地图集开始流行。MNI 的地图集是通过将 152 个不同大脑的高分辨率扫描结果加以平均化而创建的。该坐标系构建得与 Talairach 系统相匹配，因为它使用了相同的轴和原点。无论使用哪种地图集，需要注意的是，归一化中的配准问题比头部移动校准和相互配准更加复杂得多。这是因为，归一化要求的不仅仅只是刚体配准。不仅在标准大脑和典型大脑之间存在刚体性差异，而且也会有形状和大小的差异。大小的差异可以通过线性转换来相互匹配，改变受试者大脑的形状以匹配 Talairach 或 MNI 的标准便几乎总要要求一个非线性转换。

第五步是对数据进行空间平滑，目标是减少非系统性的高分辨率空间噪声。在这一步，每一个体素内的血氧水平依赖性反应便会以临近体素的血氧水平依赖性反应的加权均值替代。加权值在体素被平滑化处理时取值最大，并随着距离而减少。对 fMRI 数据进行空间平滑有许多优势。其中大部分是得益于平滑处理数据的效果。首先，因为平滑化处理本质上是个平均化的运算过程，这使得血氧水平依赖性反应的分布更趋于正态分布（即，中心极限理论）。由于在 fMRI 数据分析中占主导地位的数据模型假设正态分布的噪声，平滑化处理因此使得数据变得更有可能满足统计模型的预设。第二个好处是，平滑化处理也是许多解决多种比较问题的流行方法所要求的。第三个而且也是最重要的好处是，平滑化处理可以缩减噪声并且提高信噪比。

最后，在第六步，进行时态滤波，这主要是为了减少扫描仪局部磁场特性的缓慢波动（slow fluctuation）对扫描仪的影响。

6.1.2 任务相关型数据分析

预处理完成之后，下一步是试着识别出大脑中由实验任务所激活的区域。解决这个问题最流行的方法是基于关联性的技术，这是大多数 fMRI 软件包的基础。基本思路是一开始先尽可能准确地预测血氧水平依赖性反应在任务敏感（task-sensitive）的体素上会有什么表现。其次，将观测到的每个体素的血氧水平依赖性反应与预测的信号相关联起来。关联性高的体素于是就会被鉴别为相关的。

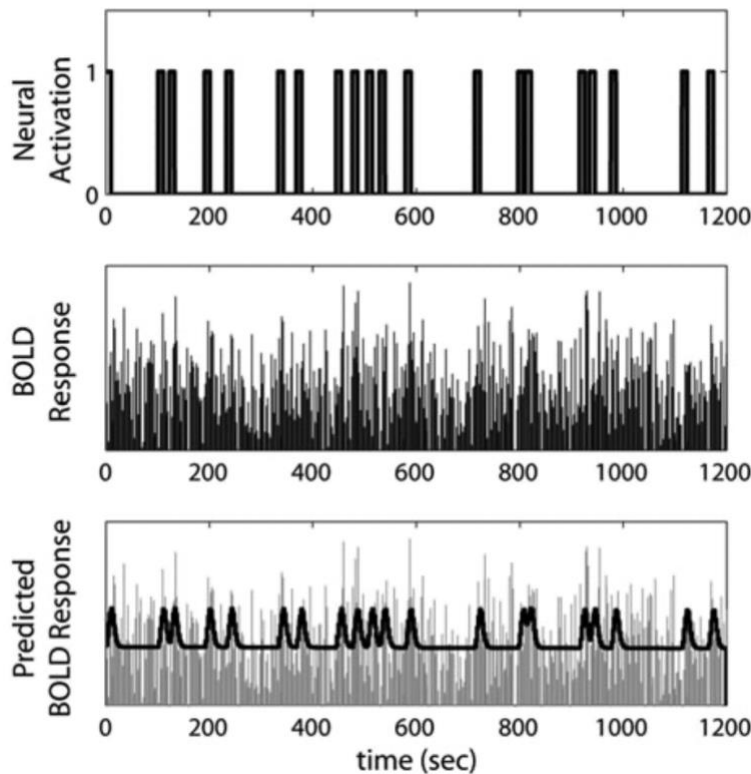


Figure 5.4 基于关联的 fMRI 数据的标准分析，一个理论上的例子。图上方显示了方脉冲函数对推测的由 20 个独立刺激诱发的神经激活的建模。中部描绘了实验中，含有任务相关活动的体素的血氧水平依赖性理论上的反应。底部显示了预测最佳拟合的血氧水平依赖性预测反应。反应是通过将血流动力学响应函数和如上所示的方脉冲函数结合在一起，并添加上一个基准激活水平常数而产生的。

预测每个刺激事件的血氧水平依赖性反应的第一步是要对处理这一任务的大脑区域的神经激活持续时间作出假设。普遍的假设是，由时间引发的神经激活会一直持续只要这个刺激事件仍对受试者可见。另一种可能性是，神经激活会一直持续到受试者作出反应（因此，神经激活的时间长度就等于受试者的反应时间长度）。第二步通过方脉冲函数（boxcar function）对所有推测的神经激活建模。这仅仅是一个在 fMRI 数据采集期间持续存在的函数。当神经激活被认为是存在时，它就等于 1；当神经激活不存在时，它会等于 0。上边的图 5.4 展现了一个理论假设的方脉冲函数的例子，它描述了针对二十个独立刺激所会有的神经反应。刺激演示在时间上是不规则分布的（即，抖动 jitter），以此来提高分析的统计属性。图 5.4 的中部显示了在实验中某个任务相关的体素记录到的血氧水

平依赖性反应。请注意，仅仅是视觉上的观察，说这是一个任务相关体素还是很不明显的。

关联性方法假设了线形分布，因此分析的第三部是选择一个血流动力学响应函数的模型。正如先前所提及的，最普遍的选择是为没有自由参数的血流动力学响应函数选择一个数学函数（例如：图 5.3 所示的任一个函数）。第四步是通过将神经方脉冲函数和血流动力学响应函数结合起来（使用 5.1 公式，Eq.5.1）来计算出预测的血氧水平依赖性反应。由于在方脉冲函数和血流动力学响应函数里都**没有自由参数**，这一结合可以被计算出来。换句话说，对实验中的每一个重复时间，预测的血氧水平依赖性反应的数值可以由公式 5.1 计算出来。图 5.4 的底部显示了预测的血氧水平依赖性反应，这反应是在上部的方脉冲函数与一个血流动力学响应函数伽马函数结合在一起时产生的（另外，在将预测的基线激活值添加上去。）

最后一步是将在每个体素中观测到的血氧水平依赖性反应与预测的血氧水平依赖性值关联起来。关联度高的体素被认为是展现了任务相关的活动。这一关联通常是由大家都熟悉的一般线性模型（General Linear Model, GLM）来完成的。一般线性模型是多元回归和方差分析的基础。每个体素分析的结果是统计量的值——通常是 z 或 t 值——用来检测零假说（null hypothesis）：那个体素上的激活与预测的血氧水平依赖性反应无关，或换句话说，这个体素的那个活动并非事件相关。极端的统计值因而是事件相关活动的证据。在图 5.4，这种相关性的 t 统计值为 7.78。

关联性方法每次只应用于单个体素的数据。因此，如果一个时间收集了整个大脑的数据，该分析可以被重复十万次以上来分析所有在实验中收集到的数据。所有这些分析的结果是在每个体素上已被分析的检验统计量（test statistics）的值。由此产生的统计量集合经常被称作是统计参数图（statistical parametric map），这也是著名的 fMRI 数据分析软件包 SPM 的名字由来。

这个基于关联性方法的最近变体，被称为基于模型的 fMRI，使用一个独立的行为计算模型来提高和改善预测的血氧水平依赖性反应。在典型的应用中，模型首先对函数运行（functional run）期间收集到的每个受试者的行为数据进行拟合。接下来，模型拟合的参数估计会被用来建立一个神经激活的模型，这对每个受试者来说是唯一的。由此，**分析严格按照标准的基于关联性方法执行——也就是，预测的神经激活与血流动力学响应函数结合在一起来产生一个预测血氧水平依赖性反应信号，然后一般线性模型会被用来产生一个统计参数图**。基于模型的 fMRI 可以被用来解释 fMRI 数据的个体差异，但如果这个计算模型够好，它也可以被用来识别对任务组成成分和子进程有选择性反应的大脑区域。特别是，如果模型具有不同的参数，描述不同的感觉或认知过程，这些过程被认为影响了研究的行为，然后就可以建立起不同的回归模型，用来对这些过程中的每个过程进行特定的预测。例如，O'Doherty 等人用这种方法确定了在演员-批评家的强化学习模型中与演员与批评家相关联的大脑区域。

一旦建立好了统计图，接下来的问题是确定哪些体素显示了事件相关的活动。当然，如果我们问题这个问题针对的只是单个体素，那么在每个统计学导论的课程都可以找到答案。我们只需要决定我们愿意接受什么样的第一类错误（type 1 error），找到产生这个错误率的统计量的阈值（例如，z 值或 t 值），然后如果统计值超过了阈值，那么我们便可以决定这个体素显示了事件相关活动。然而，如果每个测试的 1 型错误率等于 0.05，那么对于 100,000 个独立测试，如果这些体素没有一个是任务相关的，我们将期望有 5000 个假阳性（false positive）。这显然是不能接受的。因此，必须对每个测试的显著性标准进行调整，将假阳性的总数量减少到可以接受的值。在统计学中，这就是所谓的多重比较问题。

如果这些检验都是统计上独立的，那么众所周知，这个问题的确切解决方法是应用 Sidak 或 Bonferroni 修正。例如，如果我们想在 100,000 个 z 检验的总体集合中，将 1 型错误的概率限制在 0.05（即，使 100,000 个检验中 95% 的时间内没有假阳性），那么 Bonferroni 修正将每个检验的临界值设置为大约 0.000005，这意味着确定显著性的 z 阈值为 4.89。在图 5.4 的例子中，t 值（即 7.78）是如此之大，以至于即使使用 Bonferroni 校正，也会（正确地）被判断为显著性，但一般来说，Bonferroni 校正是如此保守，以至于它的使用通常会导致我们错过许多体素中真正的任务相关活动。好消息是，对于 fMRI 数据，Bonferroni 校正过于保守。当所有的测试都是统计学上独立的时候，Bonferroni 校正是准确的。然而，对于 fMRI 数据，空间相关性保证了相邻的体素中的测试统计量之间的正相关。因此，如果在一个体素丛中发现显著性，那么在相邻体素丛中获得显著性的概率高于偶然性。因此，Bonferroni 修正所规定的临界值太过极端。坏消息是，目前还没有确切的解决方案来解决这个问题。即便如此，人们还是提出了许多不同的解决方案来解决这个问题。不同的方法之所以流行，是因为它们提出的假设不同，目标不同。大多数参数化的方法都依赖于高斯随机场理论（Gaussian random fields）。这个列表中包括了所有最流行的基于聚类（cluster-based）的方法。这些方法都要求在预处理时进行空间平滑。最流行的非参数化方法包括排列方法（permutation methods）和试图控制假发现率（false discovery rate, FDR）而不是假阳性率的方法。FDR 方法背后的思想是，对于大量的测试，只有一些假阳性是没必要担心。因此，FDR 方法认为，更重要的目标应该是限制显著性结果中假阳性结果的比例，而不是试图控制实验的假阳性概率。换句话说，考虑所有体素中无信号零假说（null hypothesis of no signal）被拒绝的集合（？）。FDR 方法的目标是限制这些零假说被错误地拒绝的虚值假设的比例。

在迄今为止所考虑的标准相关分析中，GLM 被分别应用于整个大脑或感兴趣的区域的每一个体素。在解决了多重比较问题后，一个相当大的挑战仍然是解释所有这些分析的结果。例如，假设分析显示在背外侧前额叶皮层（dorsolateral prefrontal cortex）和背侧纹状体（dorsal striatum）有强烈的任务相关激活。因为这两个意义判断是基于 GLM 的独立应用，我们没有依据得出结论说这些区域在我们研究的任务中存在功能上的联系。这可能是它们都是独立的神经网络的一部分，只是碰巧都在相似的时间被激活。因此，数据分

析过程中的下一步重要的步骤是确定在所研究的任务中介导表现的功能连接的神经网络。这个阶段的数据分析被称为连接性分析（connectivity analysis）。

连通性分析的基本思想是，标准的 GLM 分析可以识别出显示出与任务相关的激活的聚类（或体素），但它并没有说明这些聚类中的任何一对聚类是否属于同一的神经网络的一部分。如果两个簇是同一个网络的一部分，那么它们应该是功能上有联系的，即其中一个簇的激活可能会引起另一个簇的激活，或者至少两个簇中的单独激活应该是相关的。反之，如果这两个簇是在不同的神经网络中，那么我们不期望这两个条件中的任何一个都能成立。那么，连接性分析是在 GLM 分析之后进行的，目的是确定任务相关的激活图谱中哪些大脑区域在功能上是相关的。

测试两个大脑区域在特定认知任务中是否存在功能上的联系，一个明显的方法是在执行任务的实验中，测量两个区域的血氧水平依赖性反应之间在不同重复时间中的相关性。一起工作并介导任务中表现的区域应该有相关的神经激活——也就是说，他们应该在任务执行时同时活跃，而且他们应该都是在休息期间不活跃。因此，一个连接性分析的方法是在不同的大脑区域寻找显示出相关的血氧水平依赖性反应（即，在跨重复时间里都相关）体素或体素群。这个问题的一个简单的解决方案是计算在体素间或区域间的标准 Pearson 相关性。一个更复杂，但类似的方法使用格兰杰因果关系（Granger causality），这是一个起源于经济学文献、概念上简单的方法。其思想是，如果区域 X 的激活会导致区域 Y 的激活，那么对区域 X 的早期激活的知识应该可以提高我们对区域 Y 当前激活的预测。用自回归模型对这种预测进行格兰杰因果关系检验，是通过 GLM 得到应用的。

Pearson 相关性和格兰杰因果关系的一个弱点是，它们都可能因为高频噪声和/或因为两个大脑区域的血流动力学响应函数可能不同而失效。一个流行的替代方法是在频域使用相干性分析（coherence analysis）计算关联性，而不是像皮尔逊相关和格兰杰因果关系那样在时域中计算相关性。相干性分析比在时域计算相关的方法更有优势，因为两个脑区的血氧水平依赖性反应之间的相干性不受各区域间的血流动力学响应函数差异或高频噪声的影响。

基于 GLM 的数据分析方法，计算预测和观察到的血氧水平依赖性反应之间的相关性，需要我们确切地指定神经激活打开和关闭的时间。在自由运行的设计，这往往是不可能的。由于这个原因，数据分析的选择与自由运行设计严重限制了数据分析。也许最流行的方法是计算主体间的相关性（inter-subject correlations, ISC）。这种方法假设每个受试者在功能成像期间经历相同的刺激。例如，如果受试者正在看一部电影，那么每个受试者必须看到相同的电影，并且电影的开始时间必须在每个受试者的相同时间开始。在这些条件下，想法是将每一对受试者的血氧水平依赖性反应在不同重复时间间关联起来。如果一个大脑区域对电影作出反应，那么随着电影以类似的方式展开，在不同受试者中，其活动应向上和向下调节。因此，ISC 方法可以将那些在不同受试者将相关性都很高的体素识别为任务相关的。

使用 GLM 的相关分析是单变量分析 (univariate) 。这意味着，它们一次一个体素地分析数据。单变量方法将完全分离的参数分配给每一个体素，这意味着它们假设相邻体素中的数据相互之间没有关系。然后应用事后的方法来试图克服这个明显不正确的假设。包括在这个列表的是为这种单变量方法产生的多重比较的问题 (multiple comparison problem)，以及试图从许多独立测试中恢复空间相关性信息的各种连接性分析的纠偏方法。另一种方法是进行多变量数据分析 (multivariate data analyses)，试图同时回答显著性和功能连通性问题，同时也完全避免了多重比较问题。诀窍在于，多变量方法识别的是与任务相关的网络，而不是与任务相关的聚类。

有两种多变量分析 fMRI 数据的方法特别流行。一个是独立成分分析 (independent components analysis, ICA) 。ICA，像其近属，主成分分析 (principal components analysis)，将观察到的血氧水平依赖性数据分解成一组独立的成分。它一次将来自整个大脑的数据进行处理，所以它识别的成分是在某些 fMRI 实验中同时活跃的功能独立的神经网络。例如，一个网络可能介导处理与任务相关的刺激信息，一个网络可能介导处理实验过程中提供的任何反馈信息，一个网络可能监控由扫描环境提供的听觉刺激，一个网络可能是所谓的默认模式网络——当受试者静静地躺在扫描仪中没有任务要执行时，可以看到这个网络。每个网络定义了一个在大脑中跨所有体素的空间激活模式。当网络活跃时，大脑中属于这个网络的体素群也会活跃，而不属于该网络的体素群将是不活跃的。在任何重复时间上，ICA 假设可观察到的血氧水平依赖性反应是与这些网络中的每个网络相关的激活模式（也许）加上一些噪声的混合物。随着重复时间的变化，每个网络被激活的量可能发生变化。例如，在重复时间里处理刺激的网络，在刺激呈现期间和之后立即变得更活跃，并在休息期间变得不那么活跃。因此，在每个重复时间里，ICA 为每个神经网络估计一个权重，衡量该网络在该重复时间上的活跃程度。

与基于标准的单变量 GLM 的数据分析方法相比，ICA 有一些显著的优势。首先，由于它同时对所有数据进行操作，ICA 在很大程度上避免了困扰单变量分析的难以解决的多重比较问题。第二，ICA 识别事件相关的体素网络，而不是单一的体素群，所以它同时解决了功能连接性的问题。第三，GLM 方法假设，在实验期间每次有事件发生，它引起完全相同的血氧水平依赖性反应。相比之下，ICA 允许在每个重复时间上的权重不同，所以它允许一个神经网络在跨重复时间里逐渐上升或下降，这在学习或习惯化过程中都有可能看到。第四，ICA 不对血流动力学响应函数或血氧水平依赖性反应的性质做任何假设。特别是，它不假设神经激活和血氧水平依赖性反应之间存在线性度。另一方面，ICA 也有其弱点。首先，它运行起来耗时耗资源。其次，它是一种纯粹的探索性数据分析技术，因为它没有提供直接的方法来测试具体的任何成分的先验假设。最后，它也没有提供一个万无一失的方法来确定与任务相关的成分。在许多情况下，ICA 分析可能会识别出几百个成分，而其中只有少数几个成分可能与所研究的任务相关。要在数百个确定的组件中找到这几个感兴趣的组件可能是一个困难的挑战。

最近，另一种多变量分析 fMRI 数据的方法已经成为流行。这种方法，称为多体素模式分析 (multi-voxel pattern analysis, MVPA)，将机器学习分类方法应用 (machine learning

classification methods) 到血氧水平依赖性反应数据。其思想是, 如果某些大脑区域对两种不同事件类型的反应不同, 那么应该可以找到一种分类方案, 可以查看该区域内所有的体素的反应, 并正确地识别出哪个事件触发了反应。这就是所有公开宣称 fMRI 可以用来读心的技术。MVPA 的第一步是创建一个向量, 表示在感兴趣的区域内的特定事件的血氧水平依赖性反应。在最简单的情况下, 对于该区域中的每一个体素, 向量可能有一个条目, 测量该体素中血氧水平依赖性对单一特定事件的反应。例如, 假设我们感兴趣的是, 在腹侧颞叶皮层 (ventral temporal cortex) 中的一个区域, 包括 2000 个体素, 是否对鞋子和椅子的图片有不同的反应。对于每张呈现给受试者的图片, 我们估计这个区域中的每一个体素中的血氧水平依赖性反应。现在想象一个 2000 维的空间, 2000 个体素每个都有一个坐标轴。每个向量指定了这些维度上的每个数值, 因此, 我们可以绘制每个向量中的条目作为一个单点在这个高二维空间。我们的想法是, 当鞋子被呈现时, 与当椅子被呈现时相比, 来自试验的向量应该聚集在空间的不同部分, 如果这个大脑区域对这两个刺激类的反应不同。另一方面, 如果这个区域不区分鞋子和椅子, 那么这些点应该都落在同一个区域。当然, 通过目测来判断这些点是落在同一个区域还是不同区域是不可能的。因此, 可以使用机器学习分类技术(例如, 支持向量机 (vector machine) 或半朴素贝叶斯分类 (naïve Bayes classifier))。

7. 未来展望

尽管有其局限性, 但 fMRI 的前景是光明的。它可能会在心理学、认知神经科学和一般的心智科学中发挥持久的作用——至少在它被一些类似但更强大的技术所取代之前(例如, 就像 fMRI 现在已经在很大程度上取代了 PET 扫描一样)。这种乐观的态度有几个原因。也许最明显的原因是, fMRI 让科学家们可以研究以前似乎无法接触到的问题。但 fMRI 很可能保持其受欢迎的另一个原因是, 它几乎在各方面都在迅速改进。新的扫描仪和磁头线圈更可靠, 产生的数据更干净, 信噪比更高。新的脉冲序列允许创新类型的扫描(例如, 当扩散光谱成像 (diffusion spectrum imaging) 作为扩散张量成像 (diffusion tensor imaging) 的优越替代品被开发出来时)。新的数据分析方法使研究人员能够从使用老式机器上的普通脉冲序列收集的数据中得出独特的结论。所有这些改进也增加了 fMRI 的灵活性。研究人员在设计和运行 fMRI 实验以及分析所得数据时, 仍然有比以往任何时候都更多的选择。因此, fMRI 的潜在应用在很大程度上受到 fMRI 研究人员的创造力的限制。

习题

延伸阅读

参考文献

