

4.2.2 躯干和四肢的初级感觉神经元聚集在背根神经节

如图 4.2.3 所示，将信息从四肢和躯干的皮肤、肌肉和关节传递到脊髓的感觉神经元聚集在脊柱内的背根神经节中，紧邻脊髓。这些神经元的形状是伪单极的；它们有一个带有中央和外围分支的分叉轴突。周围分支作为游离神经末梢支配皮肤、肌肉或其他组织，或与用于感知触觉、本体感觉（拉伸受体）、疼痛和温度的专门受体相关联。

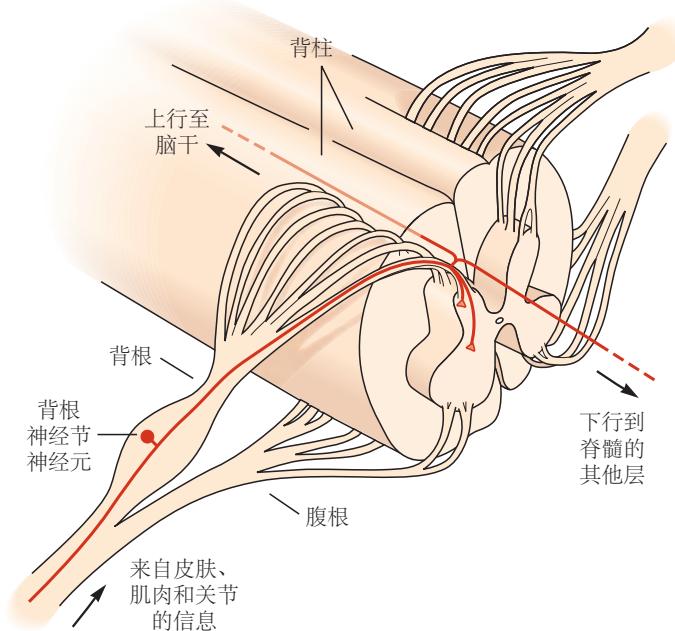


图 4.2.3：背根神经节和脊神经根。从皮肤、肌肉和关节获取感觉信息的神经元细胞体位于背根神经节，即与脊髓相邻的细胞簇。这些神经元的轴突分为外围和中央分支。中央分支进入脊髓的背侧部分。

体感系统及其从受体到知觉的通路在第 17 章到第 20 章中有更全面的描述。在这一点上，基本上有 2 条来自外围的体感通路，它们要么携带触摸和拉伸（精细觉系统），要么携带疼痛和温度（粗感觉系统）。如图 4.2.4 所示，精细觉纤维在脊髓后柱-内侧丘系系统中移动。来自背根神经节神经元的中央定向轴突在背（或后）柱白质中上行并终止于延髓的薄束核或楔束核。疼痛通路和温度通路的中枢轴突形成脊髓丘脑通路。它们终止于脊髓背角的灰质内。如图 4.2.4 所示，二级神经元穿过脊髓的另一侧并在脊髓丘脑前束和侧束中上行。两条通路最终都终止于丘脑，丘脑将投射发送到大脑皮层的初级体感区域。在下一节中，我们将重点关注精细觉系统。

来自触觉和本体感觉神经元的局部分支和上行分支为体感信息从背根神经节细胞进入脊髓提供了两条功能通路。局部分支可以激活调节运动输出的局部反射回路，而上行分支将信息传送到大脑，这些信息在丘脑和大脑皮层中进一步处理。

4.2.3 脊髓中背根神经节神经元的中央轴突末端产生体表映射

背根神经节细胞的中央轴突终止于脊髓的方式形成了体表的神经映射。来自身体表面不同部分输入的这种有序的躯体分布在整个上行的体感通路中保持不变。这种排列说明了神经组织的另一个重要原则。在任何特定水平上构成神经营回路的神经元通常以系统的方式连接并且在个体之间看起来相似。同样，连接神经系统不同层次不同处理区域的纤维束也以高度组织化和模式化的方式排列。

进入骶骨区脊髓的轴突在靠近中线的背柱中上行，而那些依次进入更高水平的轴突在背柱内逐渐向外侧位置上行。因此，在颈髓中，来自身体所有部分的轴突已经进入，来自下半身的感觉纤维位于背柱的内侧，而来自

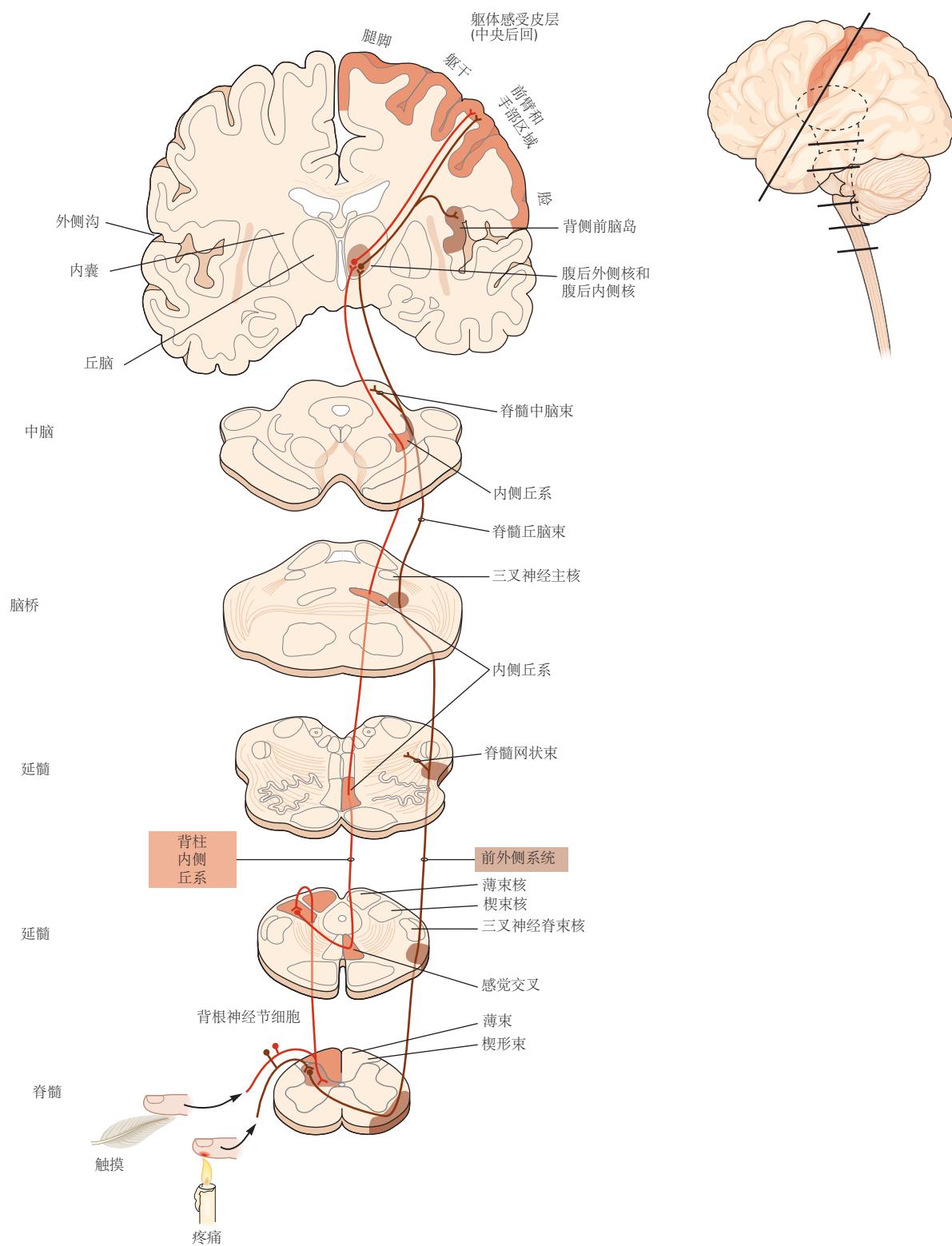


图 4.2.4: 来自四肢和躯干的体感信息通过两条上行通路传递到丘脑和大脑皮层。沿着从脊髓到大脑的神经轴的脑切片说明了将体感信息传递到大脑皮层的两条主要通路的解剖结构。这两条通路在到达脑桥之前是分开的，它们在那里并行。背柱-内侧丘系系统使用橙色表示。触摸和肢体本体感觉信号通过大直径有髓神经纤维传递到脊髓和脑干，并在该系统中传递到丘脑。在脊髓中，用于触觉和本体感觉的纤维分开，一个分支进入同侧脊髓灰质，另一个在同侧背柱中上行到延髓。来自背柱核神经元的二级纤维在延髓中穿过中线并在对侧内侧丘系中上行至丘脑，在那里它们终止于腹后外侧核和腹后内侧核。这些核中的丘脑神经元将触觉和本体感受信息传递给初级体感皮层。前外侧系统使用棕色表示。疼痛、瘙痒、温度和内脏信息通过终止于同侧背角的小直径无髓纤维传递到脊髓。该信息由脊髓内的神经元通过中线传递，并传递到对侧前外侧系统中的脑干和丘脑。终止于脑干的前外侧纤维组成脊髓网状束和脊髓中脑束；剩余的前外侧纤维形成脊髓丘脑束。

躯干、手臂和肩部以及最终来自颈部的感觉纤维则逐渐占据更多的外侧区域。如图 4.1.1 所示，在颈脊髓中，形成背柱的轴突分为两束：位于内侧的纤细束和位于更外侧的楔形束。

4.2.4 每个躯体亚模态都在从外围到大脑的不同子系统中处理

躯体感觉的亚模态（触觉、痛觉、温度觉和位置觉）在大脑中通过终止于不同大脑区域的不同通路进行处理。我们通过接触亚模态的信息路径来说明这些并行通路的特殊性。

携带触觉信息的初级传入纤维进入同侧背柱并上行到延髓。来自下半身的纤维在细束中行进并终止于细核，而来自上半身的纤维在楔形束中行进并终止于楔形核。如图 4.1.1 所示，纤细核和楔形核中的神经元产生轴突，轴突穿过大脑的另一侧并在称为内侧丘系的长纤维束中上行到丘脑。

与脊髓的背柱一样，内侧丘系的纤维按体表排列。因为携带感觉信息的纤维穿过中线到达大脑的另一侧，大脑的右侧接收来自身体左侧的感觉信息，反之亦然。如图 4.1.1 所示，内侧丘系的纤维终止于丘脑的特定部分，称为腹后外侧核。在那里，纤维保持它们的躯体组织，使得那些从下半身传递信息的纤维在横向结束，而那些从上半身传递信息的纤维在中间终止。

4.3 丘脑是感觉受体和大脑皮层之间的重要纽带

丘脑是一个蛋形结构，构成间脑的背侧部分。它包含一类称为丘脑中继细胞的兴奋性神经元，可将感觉输入传递到大脑皮层的初级感觉区域。然而，丘脑不仅仅是一个中继站。它充当信息到大脑皮层的守门人，根据生物体的行为状态阻止或增强特定信息的传递。

大脑皮层的反馈投射部分终止于丘脑的一个特殊部分，称为丘脑网状核。这个细胞核在丘脑周围形成一层薄片，几乎完全由突触到中继细胞上的抑制性神经元组成。它根本不投射到新皮层。除了接受来自新皮层的反馈投射外，网状核还接收来自离开丘脑前往新皮层的轴突的输入，使丘脑能够调节其中继细胞对传入感觉信息的反应。

大脑区域由几个明确定义的核团组成，丘脑是的一个很好的例子。如图 4.3.1 所示，已识别出多达 50 个丘脑核团。一些细胞核接收特定于感觉方式的信息并投射到新皮层的特定区域。例如，如图 4.1.1 和图 4.3.1 所示，腹后外侧核（内侧丘系终止处）中的细胞处理体感信息，它们的轴突投射到初级体感皮层。如图 4.3.1 所示，从视网膜神经节细胞的投射终止于丘脑的另一部分，称为外侧膝状体核。该核中的神经元依次投射到视觉皮层。丘脑的其他部分参与运动功能，将信息从小脑和基底神经节传递到额叶的运动区域。自丘脑细胞并投射到新皮层的轴突在辐射冠中行进，辐射冠是一个大的纤维束，承载了大部分往返于大脑半球的轴突。通过与额叶和海马体的联系，丘脑可能在记忆等认知功能中发挥作用。一些可能在注意力中起作用的核团广泛地投射到大而明显不同的皮层区域。

如图 4.3.1 所示，丘脑的细胞核最常见的分为四组：相对于内髓板的前侧、内侧、腹外侧和后侧，一种片状纤维束，贯穿丘脑的尾部长度。因此，内侧核团位于髓内板的内侧，而腹外侧核和后核核位于其外侧。在丘脑的嘴极，内髓板分裂并包围前部。丘脑的尾极被后组占据，以枕核为主。纤维内部髓板中也分布着神经元群，它们统称为内髓板内核。

前侧核群的主要输入来自下丘脑的乳头体核和海马体结构的前下托。前组的功能尚不明确，但由于其连接，认为它与记忆和情感有关。前组主要与扣带回和额叶皮层区域相互连接。

内侧核群主要由内侧核组成。这个大的丘脑核分为 3 个部分，每个部分都与额叶皮层的特定部分相连。细胞核接收来自基底神经节、杏仁核和中脑部分的输入，并与记忆和情绪处理有关。

腹外侧核群的命名是根据它们在丘脑内的位置命名的。腹侧前核和腹侧核对运动控制很重要，并将信息从基底神经节和小脑传递到运动皮层。腹侧后核将体感信息传递给新皮层。如前所述，腹后外侧核传递来自脊髓束的信息。腹后内侧核传递来自面部的信息，主要通过三叉神经（第 5 对颅神经）进入脑干。

后侧核群包括内侧膝状体核和外侧膝状体核、外侧后核和枕核。内侧膝状体是听觉系统的一个组成部分，根据其输入携带的声音频率信息按音调组织；它将听觉信息传递到颞上回的初级听觉皮层。外侧膝状体接收来自

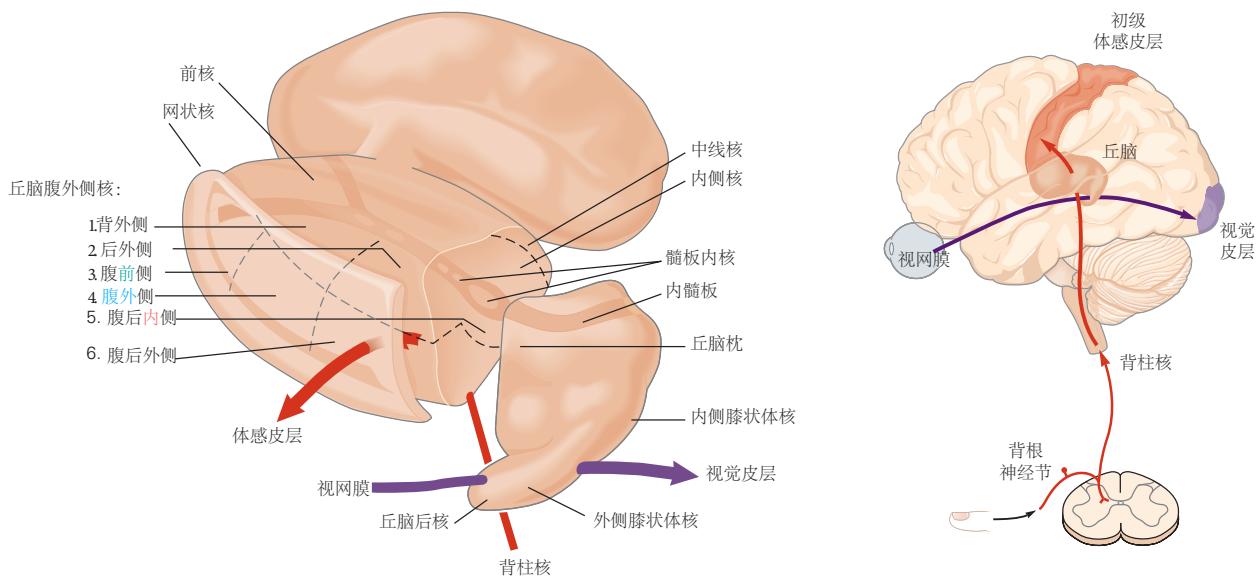


图 4.3.1: 丘脑的主要部分。丘脑是感觉信息从外周受体流向新皮层的关键中继站。体感信息从背根神经节传递到丘脑腹后外侧核，然后从那里传递到初级体感皮层。同样，来自视网膜的视觉信息到达外侧膝状体核，从那里传递到枕叶的初级视觉皮层。除嗅觉外，每个感觉系统在丘脑的不同区域内都有类似的处理步骤。

视网膜的信息并将其传递到枕叶的初级视觉皮层。与啮齿类动物相比，灵长类大脑中的枕骨不成比例地扩大，尤其是在人类大脑中，其发育似乎与顶叶、枕叶和颞叶皮层联合区域的扩大并行。它至少被分为 3 个亚区，并与顶叶、颞叶和枕叶的广泛区域以及与视觉相关的脑干的上丘和其他核团广泛互连。

如前所述，丘脑不仅投射到新皮层（前馈连接），而且还接收来自新皮层的广泛反馈输入（反馈连接）。例如，在外侧膝状核中，由视觉皮层反馈投射的轴突形成的突触数量实际上超过了外侧膝状体核从视网膜接收到的突触数量！这种反馈被认为在感觉信息处理中发挥重要的调节作用，尽管其确切功能尚未完全明了。尽管这种反馈主要来自受两只眼睛激活的皮层神经元，但外侧膝状体核中的神经元仅响应一只眼睛或另一只眼睛。这意味着它们主要由来自视网膜（来自不同层的不同眼睛）的输入驱动，而不是来自皮层的反馈（尽管它在数量上有优势）。丘脑的大多数核团都会从大脑皮层接收到同样显著的返回投射，这些投射的意义是神经科学未解之谜之一。

到目前为止描述的丘脑核团被称为中继（或特定）核团，因为它们与大脑皮层的特定部分有着特定且选择性的关系。其他称为非特异性核团的丘脑核团，则向多个皮层和皮层下区域投射。这些核位于丘脑的中线（中线核）或内髓层内（板内核）。最大的中线核是室旁核、脑旁核和连结核；最大的层内细胞群是中央核。椎板内核投射到内侧颞叶结构（如杏仁核和海马体），但也投射到部分基底神经节。这些核从脊髓、脑干和小脑中的各种来源接收输入，并被认为可以调节皮层觉醒。

丘脑是感觉处理层次结构中的重要一步，它不是一个信息简单传递给大脑皮层的被动中继站。如图 4.1.1 所示，它是一个复杂的大脑区域，在这里进行大量信息处理。仅举一个例子，来自腹后外侧核的体感信息的输出受到 4 种类型的处理：(1) 核内的局部处理；(2) 脑干输入的调节，例如来自去甲肾上腺素能和 5-羟色氨酸系统；(3) 来自网状核的抑制性输入；(4) 来自新皮层的调节反馈。

4.4 感觉信息处理在大脑皮层达到顶峰

如图 4.1.1 所示，来自腹后外侧核的体感信息主要传递到初级体感皮层。这里的神经元对皮肤表面的触觉刺激非常敏感。如图 4.4.1 所示，与触觉感觉处理的早期阶段一样，体感皮层是按体位组织的。

当神经外科医生怀尔德·潘菲尔德在 20 世纪 40 年代末和 50 年代初刺激接受脑部手术的患者的体感皮层表面时，他发现来自下肢的感觉由位于大脑中线附近的神经元介导，而上半身、手和手指、面部、嘴唇和舌头的感

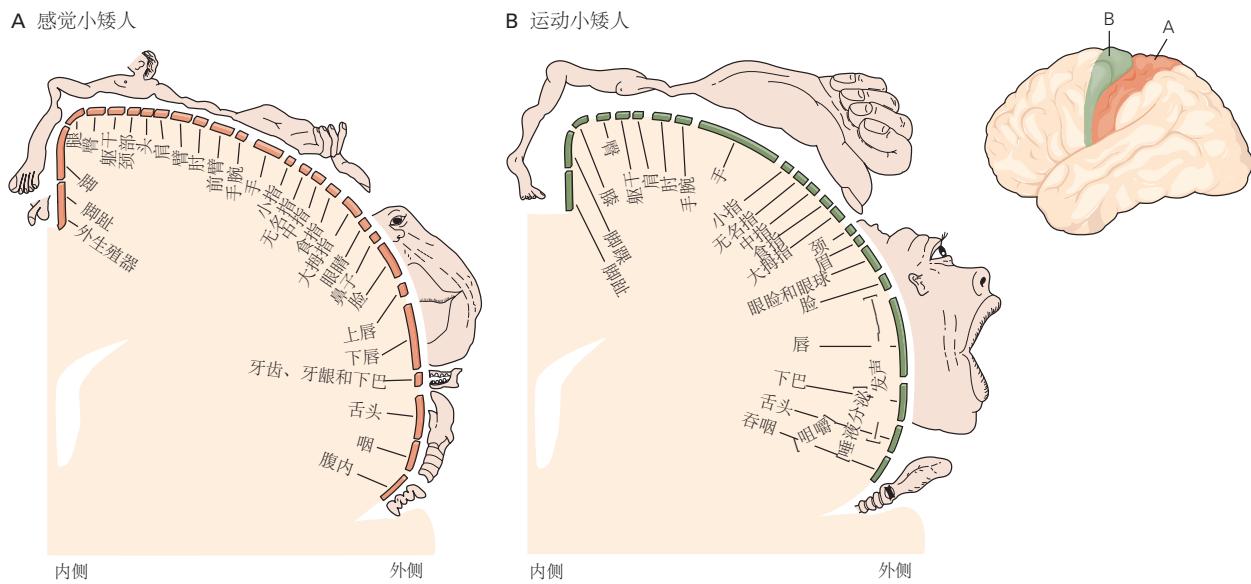


图 4.4.1: 小矮人说明了专门用于身体各个部位的感觉和运动神经支配的皮层区域的相对数量。整个身体表面以皮层中有序的体感输入阵列表示。A. 专门处理身体特定部位感觉信息的皮层区域与身体的质量不成比例身体部位，而是反映该部位感觉受体的密度。因此，来自嘴唇和手的感觉输入比来自肘部的感觉输入占据更多的皮层区域。B. 运动皮层的输出以类似的方式组织。专用于身体某个部位的皮层表面的数量与该部位的运动控制程度有关。因此，在人类中，大部分运动皮层专用于控制手指肌肉和与语言相关的肌肉。

觉则由位于侧面的神经元介导。潘菲尔德发现，虽然身体的所有部分都在皮层体表中表示，但用于每个身体部位的皮层表面积与其质量不成正比。相反，它与身体部位的辨别精细度成正比，而这又与感觉纤维的神经分布密度有关（第 19 章）。因此，专用于手指的皮层区域比手臂的皮层区域大。同样，如图 4.4.1 所示，嘴唇和舌头的表征比面部其余部分占据更多的皮层表面。正如我们将在第 53 章中看到的那样，用于特定身体部位的皮层数量不是固定的，而是可以根据经验进行修改，正如小提琴演奏家们所看到的那样，用于拨弦的手指的躯体感觉皮层区域有所扩张。这说明了大脑回路的一个重要方面：它能够响应使用或停用而发生可塑性变化。这些变化对于各种形式的学习都很重要，包括中风后恢复功能的能力。

大脑皮层最接近表面的区域以层和柱的形式组织，这种排列提高了其计算效率。皮层在进化过程中经历了显著的扩展。最近的新皮层包括哺乳动物的大部分皮层。在灵长类动物和鲸目动物较大的大脑中，新皮层表面是一张布满深皱褶的薄片，从而允许在头部适度增大的情况下容纳 3 倍以上的皮层表面积。事实上，大约 2/3 的新皮层沿着皮层的深层皱纹，称为脑沟。新皮层的其余部分位于薄片的外部褶皱处，称为脑回。新皮层接收来自丘脑、大脑两侧的其他皮层区域和其他皮层下结构的输入。它的输出被定向到皮层、基底神经节、丘脑、桥脑核和脊髓的其他区域。

这些复杂的输入-输出关系在皮层神经元的有序分层中得到有效组织；每层包含不同的输入和输出。如图 4.4.2 所示，新皮层的许多区域，特别是包含 6 层的初级感觉区域，从大脑外表面到白质编号。

第一层（即分子层）由位于更深层的细胞的树突和穿过该层以在皮层的其他区域建立连接的轴突占据。

第二层和第三层主要包含小的金字塔形细胞。第二层（外部颗粒细胞层）是包含小球形神经元的两层之一。第三层称为外锥体细胞层（内锥体细胞层位于更深层）。位于第三层较深的神经元通常比位于较浅层的神经元大。如图 4.4.3 所示，第二层和第三层金字塔神经元的轴突局部投射到同一皮层区域内的其他神经元以及其它皮层区域，从而介导了皮层内的通讯。

第四层包含大量小球形神经元，因此称为内部颗粒细胞层。它是丘脑感觉输入的主要接受者，在初级感觉区最为突出。例如，作为初级视觉皮层的枕叶皮层区域有一个非常突出的第四层。该区域的第四层因富含神经元且结构复杂，通常分为 3 个子层。具有突出的第四层的区域称为颗粒状皮层。相比之下，初级运动皮层所在的中央前回基本上没有第四层，因此是所谓的无颗粒额叶皮层的一部分。如图 4.4.4 所示，这 2 个皮层区域是组织学切片中最容易识别的区域之一。

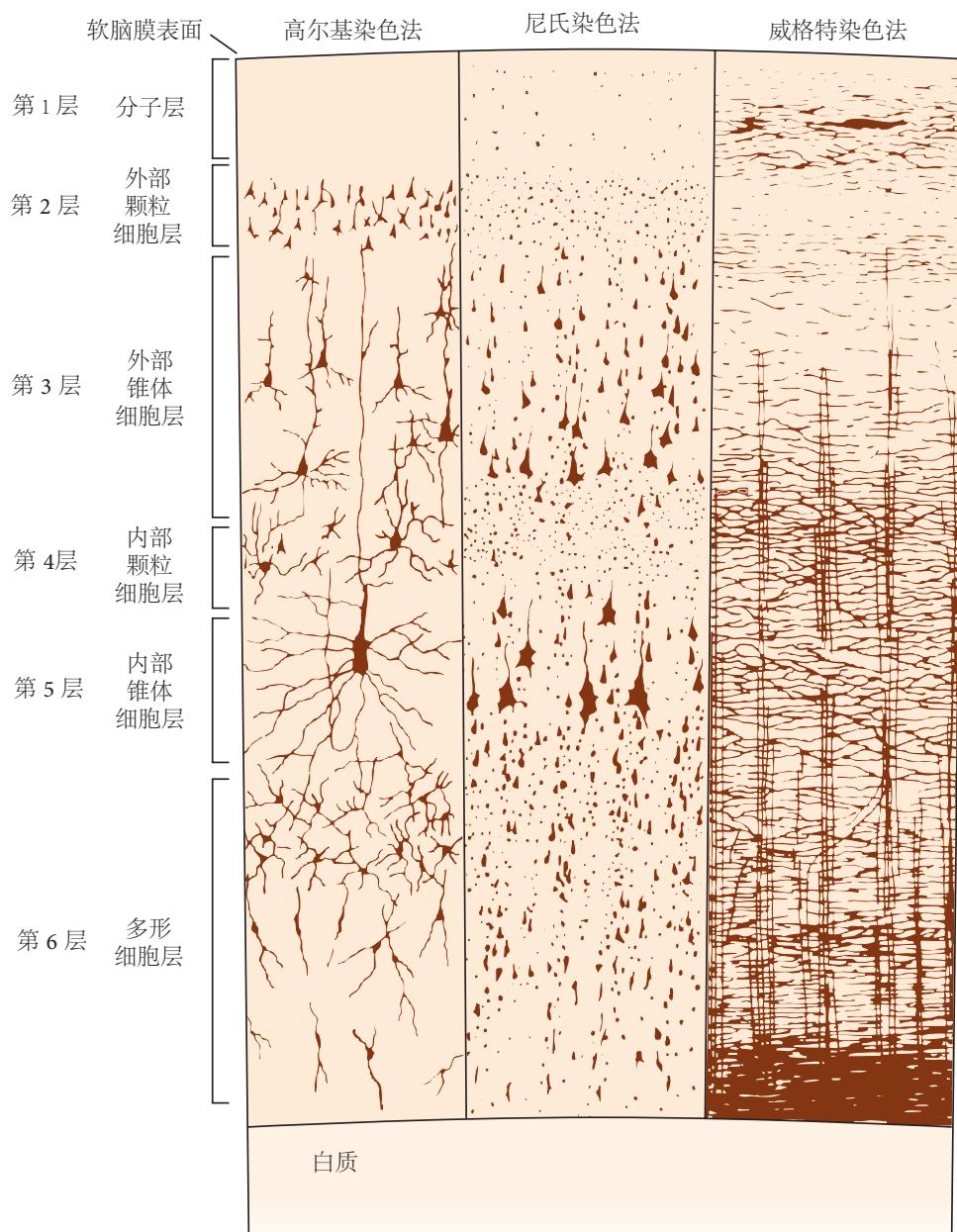


图 4.4.2: 新皮层的神经元排列成不同的层次。新皮层的外观取决于用来染色的物质。高尔基染色法（左）揭示了神经元细胞体、轴突和树突的一个子集。尼氏染色法（中）显示细胞体和近端树突。威格特染色法（右）揭示了髓鞘纤维的模式^[21]。

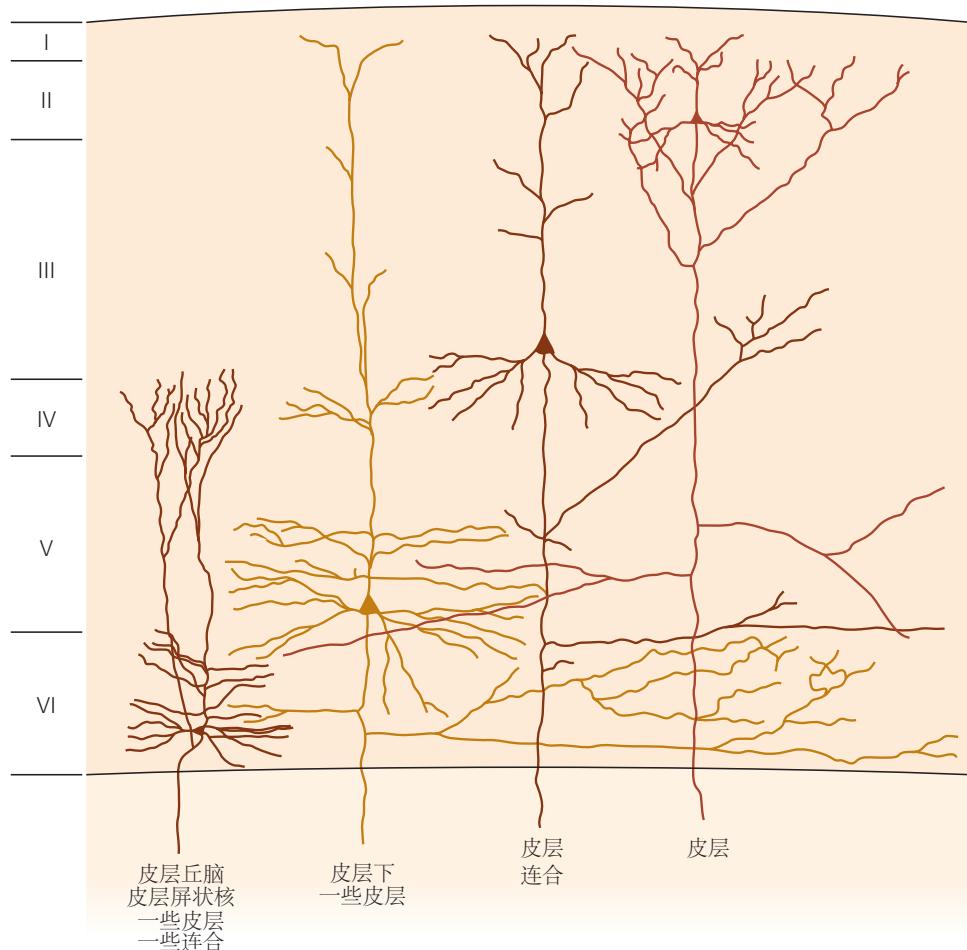


图 4.4.3: 新皮层不同层的神经元投射到大脑的不同部分。对新皮层所有其他部分的投射（即所谓的皮层连接或联合连接）主要来自第二层神经元和第三层的神经元。对皮层下区域的投射主要来自第五层和第六层^[22]。

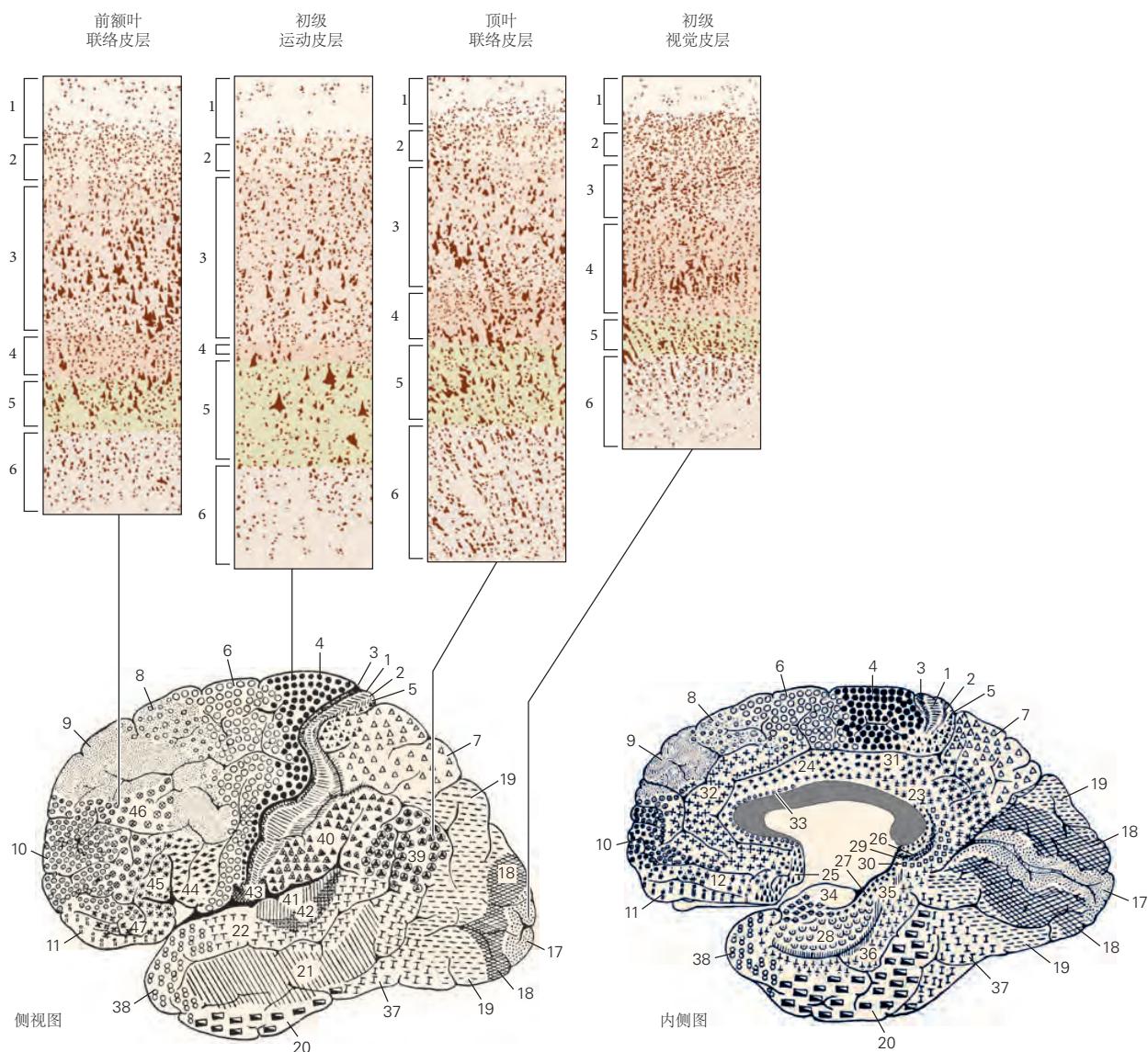


图 4.4.4: 新皮层每个细胞层的范围在整个皮层各不相同。皮层的感觉区域（例如初级视觉皮层）往往有一个非常突出的内部颗粒细胞层（第四层），即感觉输入的位置。皮层的运动区域（例如初级运动皮层）有一个非常微薄的第四层，但有突出的输出层（例如第五层）。这些差异导致布罗德曼和其他人在 20 世纪之交将皮层分为各种细胞结构区域。这里展示的布罗德曼 1909 年的细分是经典分析，但基于单个人脑^[1]。

第五层（即内锥体细胞层）主要包含金字塔形细胞，这些细胞通常比第三层中的细胞大。如图 4.4.2 所示，该层中的金字塔神经元产生皮层的主要输出通路，投射到其他皮层区域和皮层下结构。

第六层中的神经元有各种各样的形状，因此这一层称为多形层或多形细胞层。它与构成皮层深层界限的白质混合，并携带进出皮层区域的轴突。

各个层的厚度及其功能组织的细节在整个皮层中各不相同。大脑皮层的早期研究者科比尼安·布罗德曼使用第四层上下各层的相对突出程度、细胞大小和排列特征来区分新皮层的不同区域。如图 4.4.4 所示，基于这种细胞结构差异，1909 年，布罗德曼将大脑皮层分为 47 个区域。

尽管布罗德曼的分界部分与新皮层局部功能的信息一致，但仅凭细胞结构方法本身并不能捕捉到所有皮层独特区域功能的细微差别或多样性。例如，布罗德曼确定了 5 个区域（区域 17-21）与猴子的视觉功能有关。相比之下，现代连接神经解剖学和电生理学已经在布罗德曼识别的 5 个区域中识别出超过 35 个功能不同的皮层区域。

在新皮层内，信息通过前馈连接和反馈连接从一个突触中继传递到另一个突触中继。例如，在视觉系统中，从初级视觉皮层到二级视觉皮层和三级视觉皮层的前馈投射主要起源于第三层，主要终止于目标皮层区域的第四层。相反，如图 4.4.5 所示，对早期处理阶段的反馈投射源自第五层和第六层的细胞，并终止于第一、二和六层。

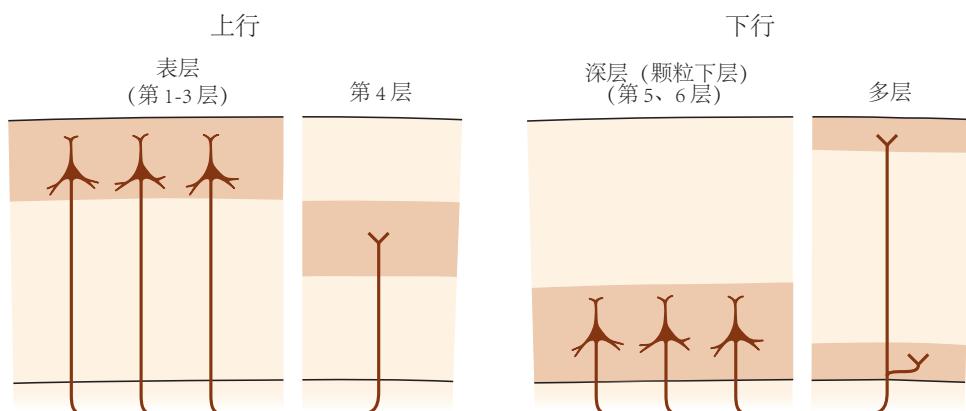


图 4.4.5：上行皮层通路和下行皮层通路的区别在于它们在皮层内的起源和终止的组织。上行通路或前馈通路通常起源于皮层的表层，并总是终止于第四层。下行通路或反馈通路通常起源于深层并终止于第一层和第六层^[23]。

大脑皮层在功能上被组织成从白质延伸到皮层表面的细胞柱（这种柱状组织在标准组织学制备中并不特别明显，最初是在电生理学研究中发现的）。每根柱状物的直径约为 1/3 毫米。每个柱中的细胞形成一个具有高度专业化功能的计算模块。柱内的神经元往往具有非常相似的响应特性，大概是因为它们形成了局部处理网络。用于特定功能的皮层区域越大，该功能所专用的计算柱的数量就越多（第 23 章）。手指具有高度辨别力的触觉是大面积皮层中许多专门处理来自手的体感信息的皮层柱的结果。

除了皮层柱的识别之外，早期电生理学研究的第二个主要见解是体感皮层包含的不是一个而是几个身体表面的体表映射。初级躯体感觉皮层（前顶叶皮层）有 4 张完整的皮肤图，布罗德曼区 3a、3b、1 和 2 各一张。丘脑并行发送大量深层受体信息（例如，来自肌肉）区域 3a 和它的大部分皮肤信息到区域 3b 和 1。区域 2 接收来自这些丘脑皮层区域的输入，并且可能负责我们对三维立体物体的综合感知，称为立体视觉。如图 4.4.6 所示，初级体感皮层中的神经元投射到邻近区域的神经元，而这些神经元又投射到其他邻近的皮层区域。在皮层连接层次结构的更高层次上，体感信息用于运动控制、手眼协调和与触觉相关的记忆。

参与感觉处理早期阶段的皮层区域主要与单一感觉方式有关。这些区域称为初级感觉或单模态（感觉）关联区域。如图 4.4.6 所示，来自单模态关联区域的信息会聚在与组合感觉方式有关的皮层多模态关联区域。这些与海马体重连接的多模态联合区似乎对于 2 个功能尤为重要：（1）产生统一的感知和（2）知觉在记忆中的表征（我们将在本章结束时再次讨论这个问题）。

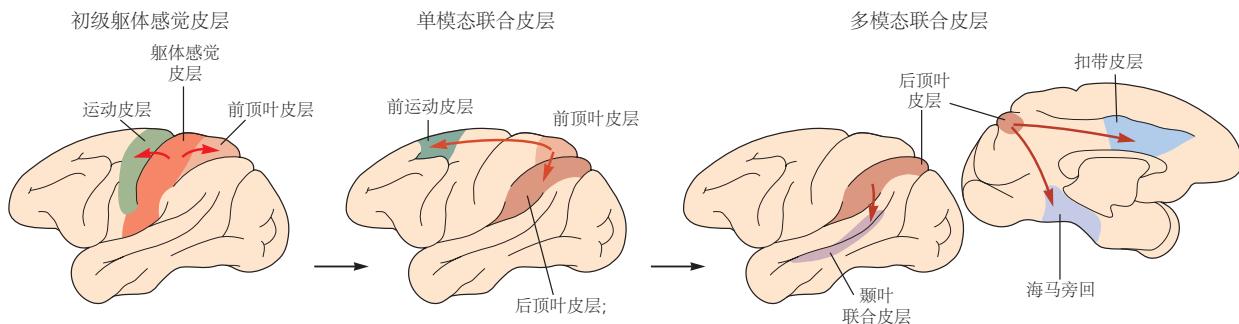


图 4.4.6: 大脑皮层中感觉信息的处理从初级感觉区开始，在单模态联合区继续，并在多模态联合区进一步阐述。感觉系统还与运动皮层的部分进行通信。例如，初级躯体感觉皮层投射到额叶的运动皮层和顶叶皮层的躯体感觉联合皮层。反过来，躯体感觉联合皮层投射到高阶躯体感觉联合皮层和前运动皮层。来自不同感觉系统的信 息汇聚在多模态联合区域，其中包括海马旁回、颞叶联合皮层和扣带皮层。

因此，从对皮肤受体的机械压力到朋友握手触摸手指的感觉，体感信息在从背根神经节到大脑的一系列越来越复杂的回路（网络）中进行处理，从背根神经节到体感皮层，到单模态联合区域，最后到多模态联合区域。体感信息的主要目的之一是指导定向运动。正如人们想象的那样，皮层的体感和运动功能之间存在着密切的联系。

4.5 自主运动由皮层和脊髓之间的直接连接介导

正如我们将在第 25 章和第 30 章中看到的那样，感知系统的一个主要功能是为运动系统调节的动作提供必要的感觉信息。如图 4.4.1B 所示，初级运动皮层的组织结构类似于体感皮层。运动皮层的特定区域影响特定肌肉群的活动（第 34 章）。

初级运动皮层第五层神经元的轴突提供新皮层的主要输出以控制运动。一些第五层神经元通过皮层脊髓束投射到脊髓腹角的运动神经元直接影响运动。其他的通过突触到延髓中的运动输出核或基底神经节中的纹状体神经元上来影响运动控制。人类皮层脊髓束由大约一百万个轴突组成，其中大约 40% 起源于运动皮层。如图 4.5.1 所示，这些轴突向下穿过皮层下白质、内囊和中脑的大脑脚。在延髓中，纤维在腹面形成突出的突起，称为延髓锥体，因此整个突起有时称为锥体束。

与上行体感系统一样，下行皮层脊髓束穿过脊髓的另一侧。大部分皮层脊髓纤维在延髓的锥体交叉处跨越中线。然而，大约 10% 的纤维在到达它们将终止的脊髓水平之前不会交叉。皮层脊髓纤维与运动神经元建立单突触连接，这种连接对于单独手指运动尤为重要。它们还与脊髓中的兴奋性中间神经元和抑制性中间神经元形成突触，这些连接对于在伸手和行走等行为中协调较大的肌肉群很重要。

皮层脊髓束中携带的运动信息受到感觉信息和来自其他运动区域信息的显著调节。需要连续不断的触觉、视觉和本体感受信息流，才能使自主运动既准确又顺序正确。此外，运动皮层的输出受到大脑其他运动区域的重大影响（包括小脑和基底神经节），这些结构对于顺利执行运动至关重要。如图 4.5.2 所示，这 2 个皮层下区域在第 37 章和第 38 章中有详细描述，它们提供对熟练动作的顺利执行必不可少的反馈，因此对于通过练习提高运动技能也很重要。

4.6 大脑中的调节系统影响动机、情绪和记忆

大脑的某些区域既不是纯粹的感觉也不是纯粹的运动，而是调节特定的感觉功能或运动功能。调节系统通常涉及对饥饿、口渴或睡眠等基本需求做出相应的行为。例如，下丘脑中的感觉和调节系统决定血糖水平（第 41 章）。当血糖降至某个临界水平以下时，我们就会感到饥饿。为了满足饥饿感，大脑中的调节系统将视觉、听觉和嗅觉集中在与进食相关的刺激上。

下行外侧皮层脊髓通路

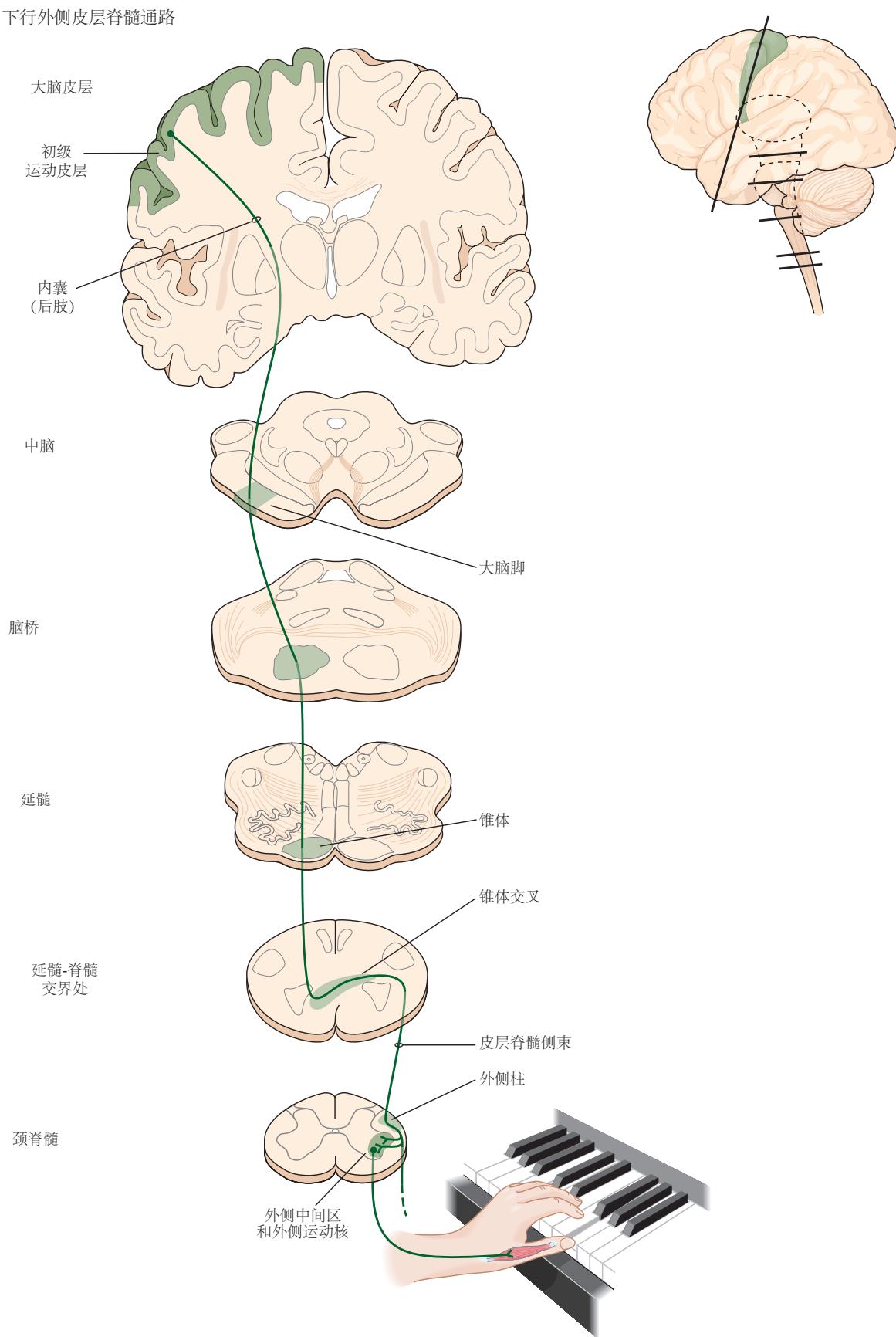


图 4.5.1: 皮层脊髓束中的大量纤维起源于初级运动皮层并终止于脊髓的腹角。相同的轴突在其投射的不同点处是内囊、大脑脚、延髓锥体和外侧皮层脊髓束的一部分。

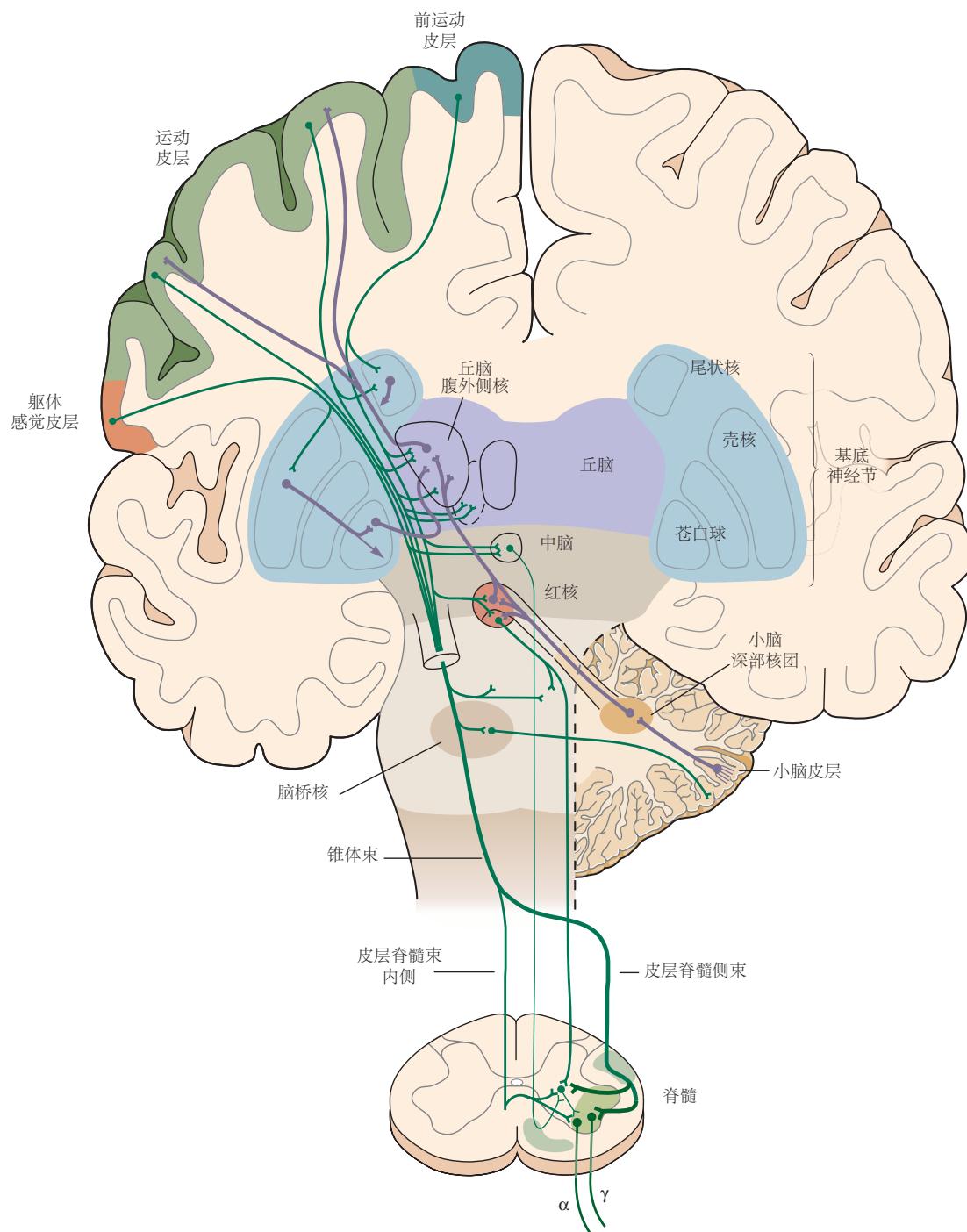


图 4.5.2: 自主运动需要协调运动系统的所有组件。主要成分是运动皮层、基底神经节、丘脑、中脑、小脑和脊髓。主要下行投射以绿色显示；反馈预测和局部连接以紫色显示。所有这些处理都包含在脊髓腹角运动神经元的输入中，即所谓的“最终共同通路”，它支配肌肉并引发运动（这张图是从不同角度拍摄的大脑部分合成视图）。

脑干中独特的调节系统调节注意力和唤醒状态（第 40 章）。脑干中的小核含有合成和释放调节性神经递质去甲肾上腺素（蓝斑）和 5-羟色胺（中缝背核）的神经元。这些神经元通过与前脑结构的广泛联系来设定动物的一般觉醒水平。一组胆碱能调节神经元（即迈纳特基底核）参与觉醒或注意力（第 40 章）。该核位于端脑基底前脑部分的基底神经节下方。其神经元的轴突基本上投射到新皮层的所有部分。

如果捕食者发现潜在的猎物，各种皮层和皮层下系统将决定猎物是否可食用。一旦识别出食物，其他皮层和皮层下系统就会启动一个全面的自主运动程序，使动物与猎物接触、捕获猎物并将其放入口中、咀嚼和吞咽。

最后，动物在进食时体验到的生理满足感强化了导致成功捕食的行为。中脑中的一组多巴胺能神经元对于监测强化和奖励很重要。多巴胺能调节系统的功能已经通过实验证明，在实验中，将电极植入大鼠的奖励区域，让动物自由地按下杠杆以电刺激它们的大脑。他们更喜欢这种自我刺激，而不是获取食物或水、进行性行为或任何其他自然有益的活动。第 38 章描述了多巴胺能调节系统在通过强化探索行为进行学习中的作用。

大脑中涉及奖励、注意力和动机的调节系统如何与感觉和运动系统相互作用，是神经科学中最有趣的问题之一，也是我们理解学习和记忆储存的基础（第 40 章）。

4.7 周围神经系统在解剖学上与中枢神经系统不同

如图 4.7.1 所示，周围神经系统为中枢神经系统提供有关身体外部环境和内部环境的连续信息流。它具有躯体神经分支和自主神经分支。

躯体分支包括从皮肤、肌肉和关节接收信息的感觉神经元。这些感觉神经元的细胞体位于背根神经节和颅神经节中。与这些细胞相关的受体提供有关肌肉和肢体位置以及身体表面触觉和压力的信息。在第四部分（感知）中，我们将看到这些受体在将一种或另一种物理能量（例如深压力或热量）转换为神经系统使用的电信号方面是多么的专业化。在第 5 部分（运动）中，我们将看到肌肉和关节中的感觉受体对于塑造身体的连贯运动至关重要。

周围神经系统的自主神经分支介导内脏感觉以及内脏、血管系统和外分泌腺的运动控制。它由交感神经系统、副交感神经系统和肠道系统组成。交感神经系统参与身体对压力的反应，而副交感神经系统则起到保护身体资源和恢复内稳态的作用。肠神经系统的神经元细胞体位于内脏或邻近内脏，控制平滑肌和肠道分泌物的功能。第 41 章描述了自主神经系统的功能组织，第 42 章描述了它在情绪和动机中的作用。

4.8 记忆是一种复杂的行为，由不同于执行感觉或运动的结构所介导

过去 50 年的研究提供了大脑中记忆系统的复杂视图。我们现在知道不同形式的记忆（例如，恐惧记忆与技能记忆）由不同的大脑区域调节。在这里，我们对比了负责编码和存储我们对其他个人、地点、事实和事件的体验的系统组织，这个过程称为外显记忆。

如图 4.8.1 所示，我们知道称为海马体的结构（或更准确地说是海马体结构，因为它包含多个皮层区域）是内侧颞叶记忆系统的关键组成部分，该系统编码和存储我们生活的记忆。这种理解主要基于对著名患者亨利·莫莱森的分析，他在 1950 年代初进行了双侧颞叶手术以减轻危及生命的癫痫症。与 6 层的新皮层相比，海马体连同嗅觉皮层（梨状皮层）是一种 3 层皮层结构（称为原皮层），是系统发育较早的皮层区域之一。

我们在本章中简要描述海马体结构的原因是要强调并非所有大联回路都是相似的。事实上，无论是谈论嗅觉开始处理的嗅球，还是细化精细运动的小脑，一般原则是回路的结构特定于它所调节的功能。海马体回路与人们想象的调节感官知觉或运动运动的回路截然不同。大脑的海马体回路将在后面的章节中更详细地讨论。第 5 章介绍了海马体对动物在其环境中的空间位置信息进行编码以及外显记忆（包括空间记忆）的编码需要突触功能发生可塑性变化的观点。第 52 章和第 54 章分别探讨了人类记忆功能以及外显记忆和空间表征的细胞和分子基础。

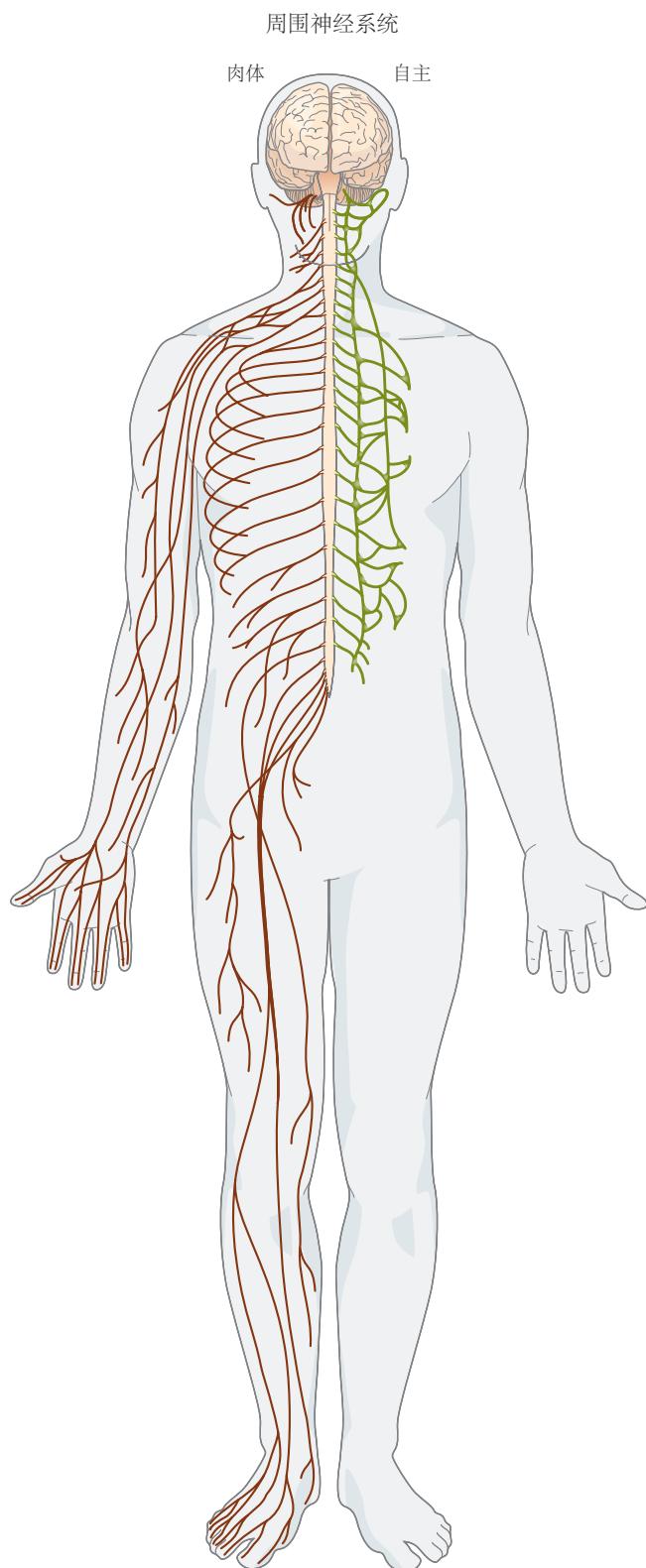


图 4.7.1: 周围神经系统具有躯体神经和自主神经分支。躯体分支将信息从皮肤传递到大脑，再从大脑传递到肌肉。自主神经系统调节非自主功能，包括心脏活动以及肠道和腺体中的平滑肌。

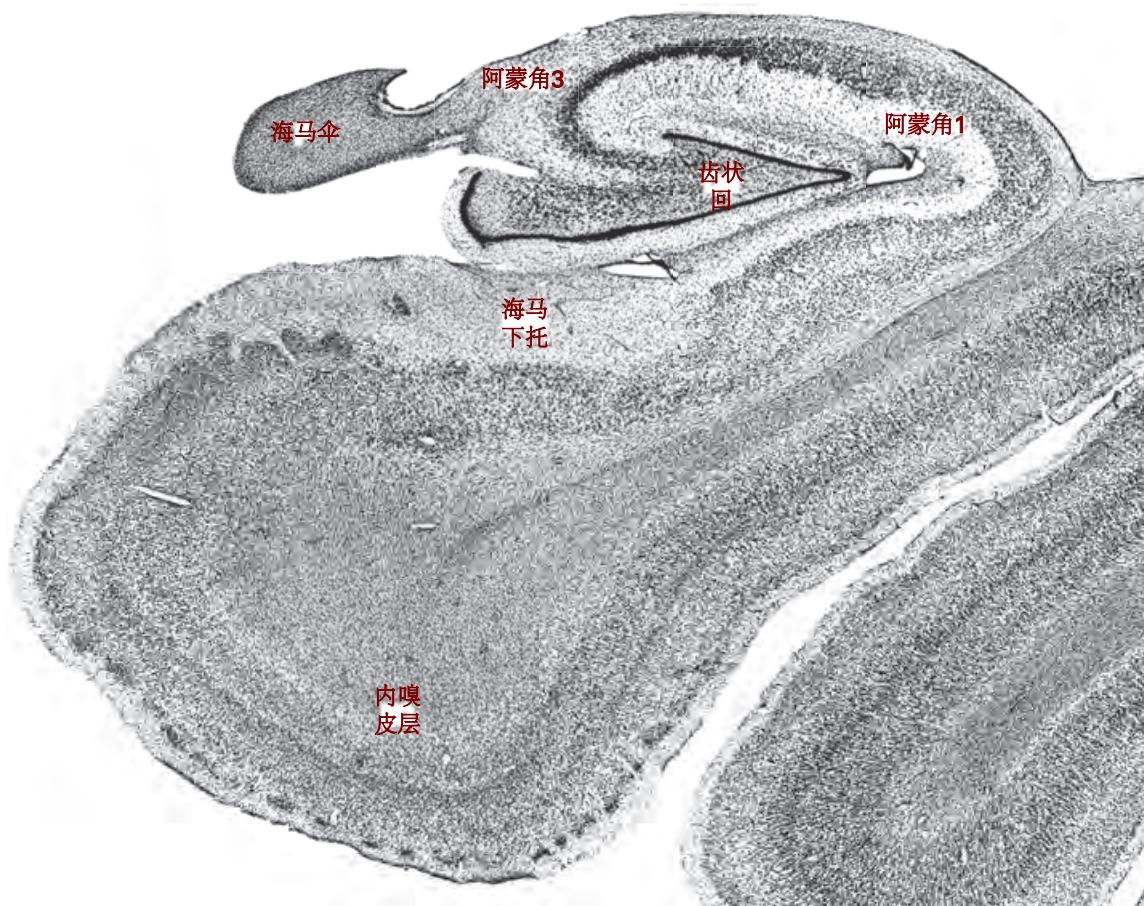


图 4.8.1: 用尼氏法染色人的海马体形成的冠状切片，以展示细胞体。主要的细胞构造场显示在人类海马体结构的这一部分中。

4.8.1 海马系统与最高层次的多感觉皮层区域相互连接

感觉系统是分层的，并且在更高层次上逐渐处理更复杂的刺激，特别是新皮层。此外，从每个模态的最高层次来看，该回路与位于皮层周围不同位置的多感觉皮层区域相连，在这些区域，来自许多感觉模态的信息汇聚到单个神经元上。海马系统接收到的大部分输入（即它用来构建记忆的原材料）来自于少数特定的多感觉区域。这些区域包括位于内侧颞叶的周边皮层和海马旁皮层，以及位于扣带回后部的后岛叶皮层。如图 4.8.2 所示，这些多感觉区域汇聚在海马系统的入口结构上，即内嗅皮层。进入内嗅皮层的多感觉信息可以被认为是对即时经验的总结。

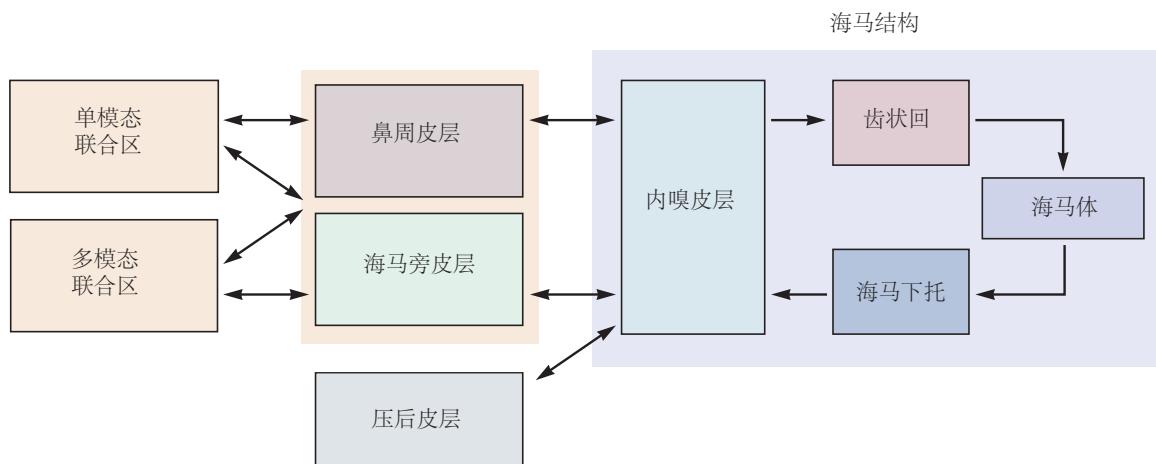


图 4.8.2：与海马体结构连接的层次组织。海马体结构主要通过内嗅皮层从多模态联合区（例如鼻周皮层、海马旁皮层和压后皮层）接收高度处理的感觉信息。

4.8.2 海马体结构由几个不同但高度集成的回路组成

海马体结构由许多不同的皮层区域组成，这些区域的组织比新皮层更简单（至少它们的层数更少）。这些区域包括齿状回、海马体、海马下托和内嗅皮层。每一个区域又包含许多不同类型神经元细胞群。海马体结构中最简单的子区域是齿状回，它有一个称为颗粒细胞的主要神经元。海马体的亚区域称为阿蒙角 1、阿蒙角 2 和阿蒙角 3，由一层锥体细胞组成，其树突延伸至细胞体层的上方和下方，并接收来自多个区域的输入。海马下托（分为下托、前下托和旁下托）是另一个主要由锥体细胞组成的区域。最后，海马体结构中最复杂的部分是内嗅皮层，它有多层，但仍然具有与新皮层明显不同的组织。例如，它缺少第四层，而具有更突出的第二层。

4.8.3 海马体结构主要由单向连接组成

在这里，我们描述了海马体结构的基本回路。该回路在第 54 章中有更详细的描述。图 4.8.3 中显示的海马回路的简化版本强调了它对多模态感觉信息的逐步串行处理，每个海马区域都有助于外显记忆的形成。这种串行处理意味着对该系统的任何一个组件的损坏都会导致记忆受损。事实上，另一名姓名缩写为 R.B. 的著名患者确实因缺血发作后阿蒙角 1 区域的细胞丢失而遭受严重的记忆障碍。

事实证明，虽然海马体结构对于我们生活记忆的初始形成至关重要，但这些记忆最终存储在大脑的其他地方。在像亨利·莫莱森这样的患者中，其内嗅皮层和大部分海马系统其余部分被移除后，手术前的记忆大多完好无损。因此，为了实现我们生活记忆的创造和长期储存，海马体和内嗅皮层必须与大脑皮层中的回路进行交流。发生这种情况的地点和具体方式仍然是个谜。

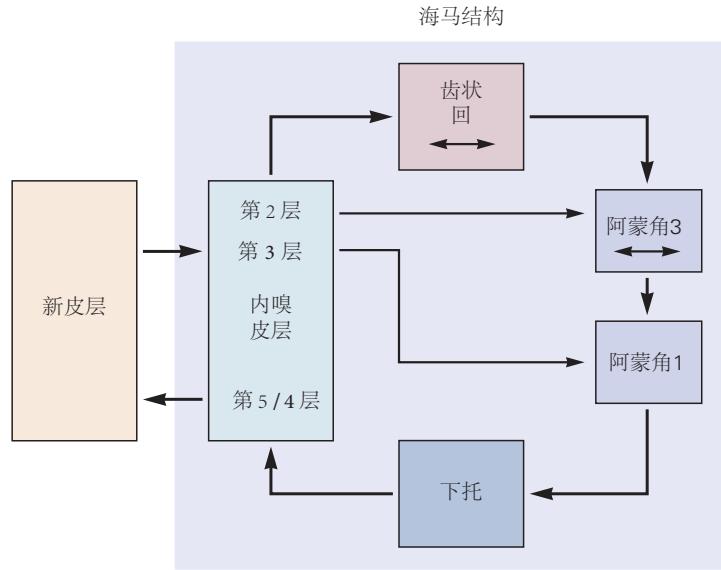


图 4.8.3: 海马体结构内部连接的简化图。该回路从内嗅皮层第二层的细胞开始到齿状回，然后投射到海马体的阿蒙角 3 区。海马体的阿蒙角 3 部分投射到阿蒙角 1，然后阿蒙角 1 投射到下托。当下托突出到内嗅皮层的深层时，海马回路关闭。未显示的是从内嗅皮层到它从中接收感觉信息的相同多模态区域的反馈通路。

4.9 亮点

1. 单个神经元无法独立执行行为。它们必须被整合到由不同类型的神经元组成的回路中，这些神经元通过兴奋性连接、抑制性连接、调节性连接相互连接。
2. 感觉信息和运动信息在大脑中同时活跃的各种不同大脑区域中进行处理。
3. 功能通路由可识别的脑区串联而成，每个脑区的回路比前一个脑区处理更复杂或更具体的信息。
4. 触觉和痛觉由脊髓、脑干、丘脑和新皮层中不同回路之间的通路介导。
5. 所有的感觉系统和运动系统都遵循分层和相互处理信息的模式，而海马体记忆系统主要组织起来进行非常复杂、多感觉信息的串行处理。大脑中的回路组织结构普遍适合它们执行的功能。
6. 与直观分析个人经验相反，感知并不是周围世界的精确副本。感觉是对现实的抽象，而不是复制。在首先分析外部物理事件的各种特征之后，大脑的回路构建了外部物理事件的内部表示。当我们手持物体时，物体的形状、运动和纹理根据大脑自身的规则在不同的大脑区域同时被分析，结果被整合为有意识的体验。
7. 感觉如何整合到有意识的体验中（绑定问题），以及有意识的体验如何从大脑对传入感觉信息的分析中浮现出来，这是认知神经科学中最有趣的问题（第 56 章）。一个更复杂的问题是这些有意识印象如何编码成存储数 10 年的记忆。

第5章 行为调节神经回路的计算基础

上一章重点介绍了大脑神经解剖学以及大脑不同区域之间的联系。要了解这些连接是如何调节行为，需要深入了解不同神经元群体活动所代表的信息是如何传递和处理的。这种理解大部分来自对单个神经元产生的微小电信号的记录。

虽然通过1次记录1个或几个神经元已经了解了很多东西，但小型化和电子技术的进步现在使得同时记录多个大脑区域数百个单个神经元的动作电位成为可能，通常是在感觉、运动或认知任务的背景下（文本框5.1）。这些进步，加上管理和理解大型数据集的计算方法，有望彻底改变我们对神经功能的理解。

文本框5.1 (光学神经成像)

光学成像方法是用于大规模监测神经回路动力学的一个快速发展的技术领域。这些方法中的大多数都使用荧光传感器（合成染料或基因工程和编码的蛋白质），通过激发后发出光的大小或波长的变化来发出神经活动变化的信号。根据荧光激发的来源，已经开发了各种荧光成像方法，包括单光子、多光子和超分辨率荧光显微成像。

最常用的荧光指示剂将细胞内钙水平的变化作为神经元电活动的指标。虽然荧光钙成像的时间分辨率通常低于电生理学的时间分辨率，但具有基因编码钙指示剂的荧光成像能够在几天到几周和几个月内同时监测行为动物中数千个单独识别的神经元。

除了钙成像外，合成和遗传编码的电活性荧光指示剂（如基因编码的电压指示剂）、神经递质浓度报告因子（如谷氨酸盐感应荧光受体）、细胞内信号分子的活性状态和基因表达在多个空间和时间尺度上监测神经活动提供了快速扩展和通用的技术。

与此同时，基于单个神经元信使核糖核酸测序的现代遗传方法正在揭示促成群体活动的多种细胞类型。基于遗传的方法还允许在实验期间激活或沉默定义类型的神经元，支持因果关系的测试（文本框5.1.2）。

文本框5.2 (神经元活动的光遗传学和化学遗传学操作)

神经回路的功能分析依赖于准确操作已识别的回路元件以阐明其在生理和行为中作用的能力。已经开发了基因编码的神经扰动工具，用于使用激活工程受体的光（光遗传学）或小分子（化学遗传学）远程控制神经元功能。

基因编码的外源蛋白可以使用病毒或转基因动物在分子、基因或空间指定的神经元亚群中表达，用于随后对这些细胞群的选择性扰动。光遗传学方法涉及光敏蛋白的表达和随后的光传递到由此产生的光敏神经元。根据光遗传学执行器的类型，光激活将分别通过去极化或超极化细胞膜来增强神经活动（例如，通道视紫红质等光控离子通道）或抑制神经活动（如嗜盐菌视紫红质和古细菌视紫红质的光控离子泵）。

或者，可以使用化学遗传执行器远程激活或沉默选定的神经元群体，化学遗传执行器是使用遗传方法靶向定义的神经元群体的基因工程受体；它们可以通过小分子合成配体被激活，该配体在递送时选择性地与这些受体相互作用（例如设计药物激活的设计受体）。

这些光遗传学和化学遗传学工具对神经元活动提供了精确的时空控制，以探索神经元细胞类型、回路生理学和行为之间的因果关系。

在光学显微镜和电子显微镜的尺度上，高通量解剖方法正在以前所未有的详细程度和完整性提供有关回路布线的信息。神经回路的复杂性和从中收集的大量数据集推动了统计、计算和理论方法的发展和应用，用于提取、分析、建模和解释结果。这些方法用于研究范围广泛的问题：实验设计、从原始数据中提取信号、大型复杂数据集的分析、模拟数据的模型构建和分析，最后也是最重要的是：从结果中建立某种形式的理解。

信号提取通常基于贝叶斯方法进行，推断出嘈杂记录中最有可能出现的信号。数据分析通常包括减少大型数据集的维数，不仅仅是为了使其更紧凑，而是为了确定构建数据集的基本组件。

神经系统模型的范围从单个神经元的形态学和电生理学的详细模拟到大量神经元的更抽象模型。无论详细程度如何，模型的目的都是揭示神经元或神经元网络的测量特征如何影响神经元或神经营路的功能。

此外，在最高级别的功能中（例如识别图像、玩游戏或执行人类级别的任务），机器学习的想法正日益影响神经科学的研究。

在本章中，我们将介绍用于描述和解释神经群体和回路活动的思想、技术和方法，并举例说明了大脑研究的一些领域。本书后面将更详细地讨论其中的许多主题。

5.1 神经放电模式提供信息编码

5.1.1 感觉信息由神经活动编码

动物和人类通过感官不断积累关于世界的信息，根据这些信息做出决定，并在必要时采取行动。为了处理感官信息以用于决策和行为，必须将其转化为电信号，从而在大脑中产生神经活动模式。研究这种神经表征及其与外部感觉线索的关系，统称为神经编码，是神经科学的一个主要领域。刺激的特征由神经活动表示的过程称为编码。

神经表征的结构在神经系统如何进一步处理信息方面起着重要作用。例如，视觉信息最初在视网膜中通过感光器对一小块视野区域的颜色和光强的响应进行编码。然后，这些信息在大脑初级视觉皮层内进行转换，以定义场景的边缘和形状以及这些特征所在的位置为基础，对视觉场景进行编码。进一步的转换发生在高阶视觉区域，从场景中提取复杂的形状和进一步的结构，包括物体甚至个人面孔的识别。在大脑的其他区域，听觉编码反映了声音的频谱，触觉编码在代表身体表面的映射中。神经元对感觉刺激的响应所激发的动作电位序列代表了这种刺激如何随时间变化。神经编码研究旨在了解驱动神经元做出响应的刺激特征和响应的时间结构及其与外部世界变化的关系。

5.1.2 可以从神经活动中解码信息

感觉神经元对感觉特征的相应是通过激发动作电位来编码信息。其他大脑区域（例如那些导致决策或产生运动动作的区域）必须正确解释它们从感觉区域接收到的动作电位序列的含义，以便做出适当的相应。从神经活动中提取信息的过程称为解码。

神经信号的解码可以由神经科学家在实验和临床环境中完成。例如，这种解码可以从视觉或听觉神经元的记录中推断出动物或人类正在看到或听到什么。在实践中，只有刺激的某些特征可能被推断出来，但结果仍然令人印象深刻。大量的解码程序已经开发出来，从简单的神经元放电率加权和到复杂的统计方法。

解码方法是神经假体开发的核心，适用于各种神经系统损伤导致大面积瘫痪的人（第 39 章）。为了实现这一点，神经元通过植入的电极记录在顶叶皮层或运动皮层中，并使用在线解码程序来解释记录的神经活动所代表的运动意图。然后使用推断出的意图来控制计算机光标或驱动机器人肢体。

解码记录的神经活动也让我们对神经营路中正在发生的事情有了一个非凡的了解，这反过来又提供了对记忆存储和检索、规划和决策以及其他认知功能。下一节使用一种特别有趣的神经表征来说明这些见解，即啮齿动物海马体中空间位置的编码。

5.1.3 可以解码海马体的空间认知映射来推断位置

动物面临的最复杂的认知挑战之一是识别和记住它在环境中相对于其他显著物体位置的位置。例如，贮藏种子的鸟类可以记住它们在几个月内储存食物的数百个不同地方的位置。前一章简要介绍了与外显记忆形成有关的神经营路，即对人、地点、事物和事件的记忆。这种形式的记忆需要海马体、内嗅皮层和颞叶中的相关结构。1971 年，约翰·奥基夫发现了海马体中空间环境神经表征的生理学证据。2014 年，他与梅·布里特·莫泽和爱德华·莫泽一起获得诺贝尔生理学或医学奖，以表彰他们在神经元空间表征方面的发现。

如图 5.1.1 所示，奥基夫发现大鼠海马体中的单个细胞（称为位置细胞）仅在动物穿过环境的特定区域（称为细胞位置场）时才会放电。随后的研究发现了其他几种哺乳动物（包括蝙蝠、猴子和人类）海马体中的类位置细胞活动。不同的位置细胞集由给定环境中的不同位置激活。因此，虽然单个位置细胞代表相对较小的空间区域，但海马体中完全不同的位置细胞群平铺了整个环境，并且任何给定位置都由独特的细胞群编码。海马位置编码网络提供了一个认知映射的例子，最初由心理学家爱德华·托尔曼假设，它使动物能够成功地记住并在环境中导航。第 52 章和第 54 章详细探讨了海马体在记忆形成中的作用以及海马体空间映射的编码机制。

1971 年奥基夫的可用的电生理方法仅限于一次记录 1 个位置细胞，但随后的进展允许研究人员同时记录数 10 个，最近达到数百个位置细胞。关键的是，虽然单个位置细胞仅对环境的特定部分进行编码，并且容易在其位置场之外偶尔发出嘈杂的信号，但整个位置细胞群提供了更完整的空间覆盖和冗余位置编码的可靠性。群体编码的这些特征为新的强大的计算分析铺平了道路。特别是，可以解码位置细胞群体的活动并估计动物在环境中的位置。这是通过确定每个细胞的空间选择性并使用该选择性作为模板来解码正在进行的活动来实现的。在实践中，这种解码通常通过加权每个细胞对动物位置最终估计的贡献来执行，该因素与该细胞的空间编码可靠性成正比。如图 5.1.1C 所示，使用这种技术和类似技术，人们可以在房间大小的环境中以几厘米的精度逐秒重建动物的位置。

基于使用空间解码技术的研究，发现海马体功能与空间和陈述性记忆密切相关。如图 5.1.2A 所示，在积极探索环境期间，海马体活动反映位置编码，但在不动或静止行为期间，海马体进入不同的状态，在该状态下，神经活动由离散的半同步群体爆发主导，称为尖波涟漪。这些事件被认为由海马体回路在内部产生。

值得注意的是，尖波涟漪在最近学习后的休息期间很突出，例如在探索环境之后，尖波涟漪很突出。对在这些短尖波涟漪内（50 毫秒到 500 毫秒）活跃的位置细胞活动的空间解码表明，海马体神经元通过最近探索的环境重演或重放离散轨迹。尽管这些轨迹复制了穿越空间的路径，但重放的活动序列在几个方面与主动探索期间观察到的不同。

首先，如图 5.1.2B 所示，尖波涟漪内的重放序列被时间压缩，发生速度比探索期间快 10 到 20 倍。其次，它们可以发生在与行为空间轨迹相同的方向（正向重放）或相反的方向（反向重放）。因此，解码单个探索后的 200 毫秒尖波涟漪重放事件可能会揭示一个虚拟的心理轨迹，该轨迹跨越 2 到 4 秒的行为时间，从它的经历中回放。重放被认为代表了一种心理排练形式，通过这种形式，某些记忆逐渐得到巩固，因此可能是海马体在记忆中作用的一个重要方面。

5.2 神经回路基序为信息处理提供了基本逻辑

神经元往往与附近的神经元和远端大脑区域的神经元高度互连。由于许多揭示精细解剖结构的新方法，神经元连接的知识（称为连接组学）正在迅速扩展。神经元互连的模式有多种。

如图 5.2.1A 所示，从一个区域到另一个区域的连接（例如从丘脑到初级视觉皮层）被称为前馈。前向被定义为从更外围或主要区域（例如视网膜、丘脑或初级视觉皮层）延伸到具有更复杂响应特性的更高区域，例如选择性地响应特定目标的视觉区域。在大多数情况下，具有前馈连接的 2 个区域也具有反馈连接。例如，从初级视觉皮层到丘脑有许多连接。局部连接通常从一个神经元延伸到另一个神经元，最终循环回到原始神经元。这种构成环形的连接称为循环。许多神经元都参与了所有这些类型的连接（前馈、反馈和循环），但分开考虑这些不同连接基序的功能含义是有用的。

神经元之间的连接可以是兴奋性的或抑制性的。通常，兴奋性连接会导致神经放电增加，而抑制性连接会导致神经放电减少。许多神经回路从成百上千个突触中接收到强烈的兴奋驱动。如果不通过抑制来检查，这种突触兴奋将导致不稳定的神经活动。兴奋和抑制的接近平衡是神经回路的一个共同特征，可以增强它们的计算能力。然而，如果兴奋和抑制之间的平衡没有得到适当维持，这种微调可能会使回路容易产生癫痫发作活动，就像在癫痫期间发生的那样。

如图 5.2.1C 所示，在哺乳动物中，视觉信息在一系列通常被近似为具有前馈回路的大脑区域中进行处理。前馈回路可以以复杂的方式处理信息，例如从复杂的视觉场景中提取和识别目标，但它们不能产生持续的、动态的活动模式。为此，需要循环回路。

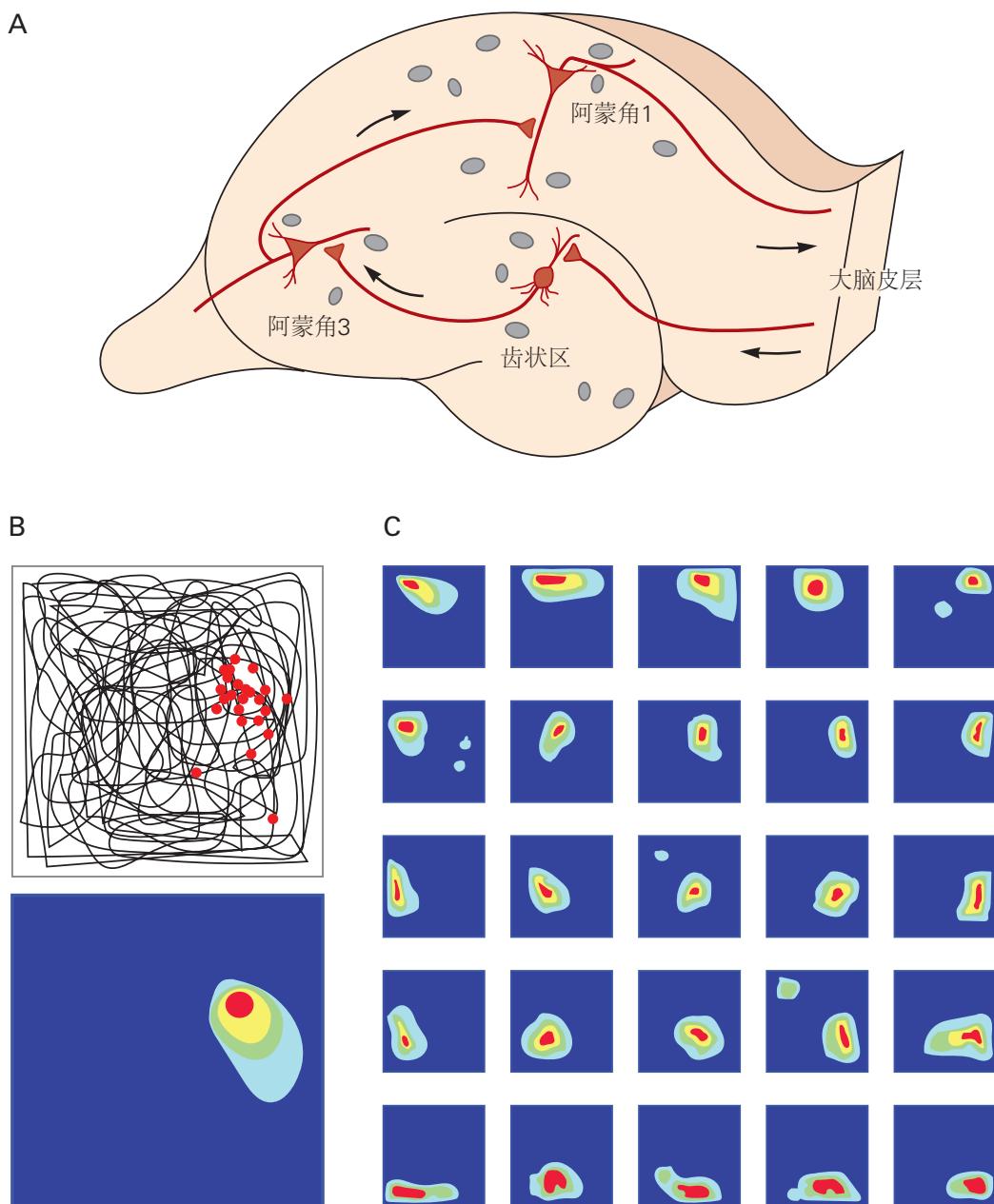


图 5.1.1: 海马体位置细胞和位置细胞图。A. 输入-输出转换发生在哺乳动物海马体的三突触回路中，从齿状回输入区到阿蒙角 3 区，再到阿蒙角 1 输出区，每个区域的主要兴奋性神经元（红色）作为主要处理单元。主要细胞的活动由局部回路 γ -氨基丁酸活动的中间神经元（灰色）调节。B. 将细胞放电置于海马体中。老鼠穿过方形场地时所走的路径以黑色显示。电极被植入海马体内以记录单个细胞。上图：单个位置细胞会增加环境中离散位置的放电（每个动作电位由 1 个红点表示）。下图：位置细胞激活频率的彩色编码热力图。较低波长的颜色（黄色和红色）代表在没有活动的背景（深蓝色）下较高的激活率。C. 彩色编码的热力图显示当大鼠探索一个方形盒子时在海马体阿蒙角 1 区域同时记录的 25 个不同位置细胞的放电。

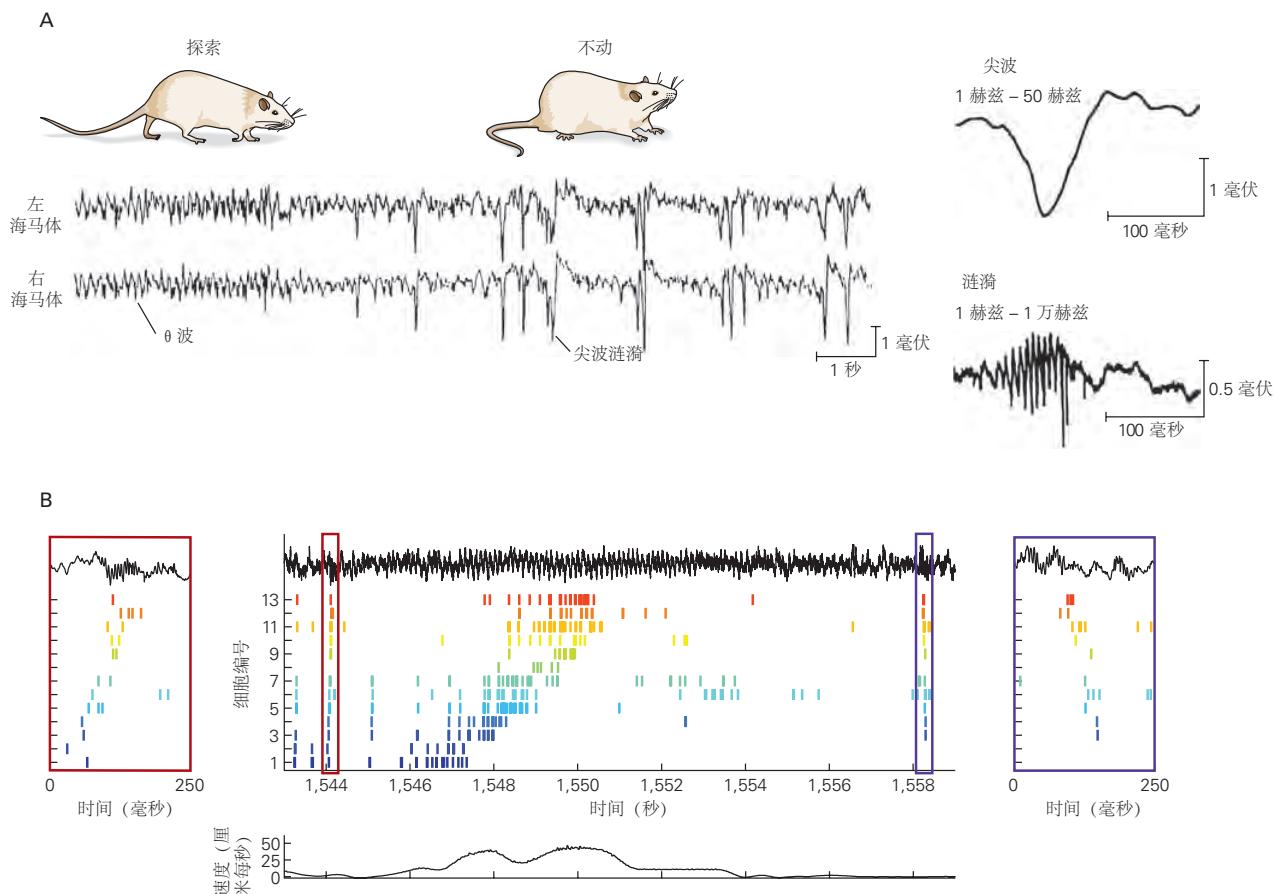


图 5.1.2: 海马体尖波涟漪和序列回放。A. 左图：海马体局部场电位活动的行为依赖性（左海马体和右海马体）。在探索期间存在 θ 波，在不动期间存在大的负尖波。右图：从海马体阿蒙角 1 区域记录的尖波和涟漪^[24-25]。B. 在行为（中图）期间经历的位置细胞序列尖波涟漪过程中在前向（左图）和反向（右图）方向上回放。老鼠沿着熟悉的轨迹从左向右移动。当大鼠在轨迹上时，13 个阿蒙角 3 锥体细胞的位置场的脉冲序列显示在单次遍历之前（正向重放；红色框）、期间（中）和之后（反向重放；蓝色框）。阿蒙角 1 局部场电位显示在顶部（黑色痕迹），动物的速度显示在下方^[26]。

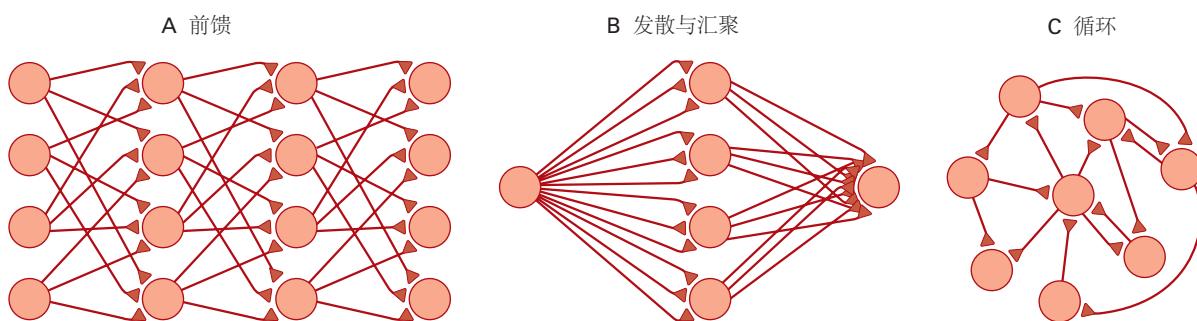


图 5.2.1: 4 种基本的神经回路图案。A. 一种前馈回路，其中突触连接在一个方向上从神经元的一个处理级别延伸到另一个处理级别。B. 发散的前馈连接描述了少量的突触前神经元连接到大量的神经元。汇聚连接描述了连接到较小数量的大量突触前神经元。C. 在循环网络中，神经元之间的多个方向发生突触连接，形成通过回路的循环通路。

如图 5.2.1B 所示，在前馈回路中，可以识别 2 个子主题：发散连接和汇聚连接。在发散连接中，接收给定类型输入的神经元数量超过提供该输入的神经元数量，因此在突触前输入神经元中编码的信息在突触后输出神经元中扩展。在汇聚连接中，许多突触前神经元将输入发送到数量较少的突触后神经元。如后所述，发散连接和汇聚连接的最突出例子由小脑提供。

5.2.1 视觉处理和目标识别取决于前馈表示的层次结构

如图 5.2.2 所示，视觉信息在大量分层排列的大脑区域中进行处理。从视网膜产生的主要感觉输入开始向上移动，神经元对越来越复杂的视觉特征组合做出响应，最终导致对复杂物体（例如面部）的选择性。大量的研究致力于识别视觉层次结构所基于的原则。机器视觉中人工神经网络模型的发展已被证明是解决该问题的一个有指导意义的类比。

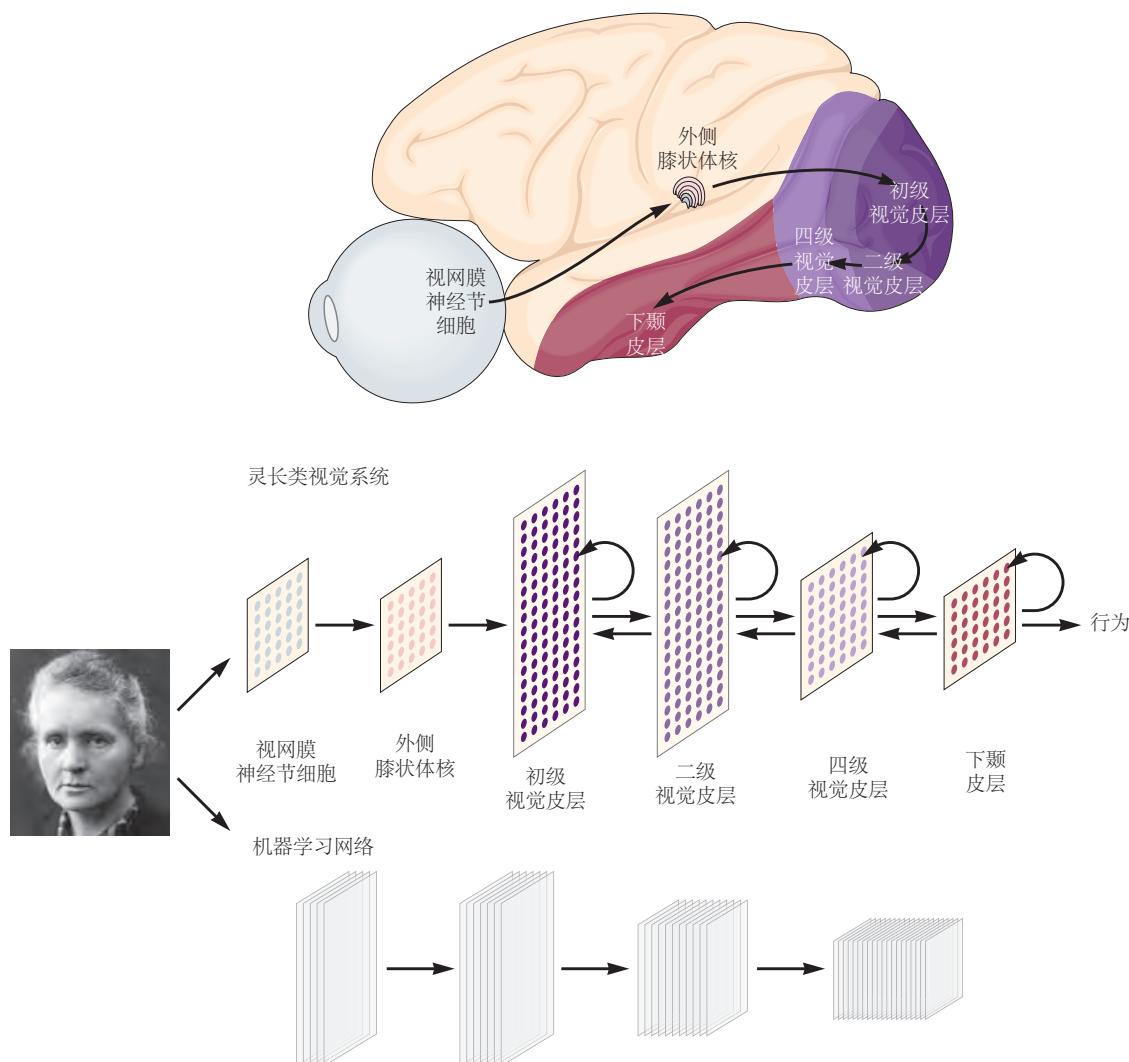


图 5.2.2：生物和机器学习网络的比较。在视觉系统中，多个大脑区域形成一个层次结构，在这个层次结构中，神经元逐渐对更复杂的物体进行选择。灵长类视觉系统通路中的区域代表视网膜神经节细胞、丘脑的外侧膝状体核、腹侧流视觉区域（初级视觉皮层、二级视觉皮层和四级视觉皮层）和下颞皮层。每个区域的神经元数量各不相同（由彩色圆点表示），但它们的选择性稳步增加。机器学习网络通路表示经过训练以识别图像中目标的前馈网络层。越来越多的堆叠子层表明机器学习网络不同区域的选择性增加，反映了对更丰富的视觉特征阵列的选择性。在不同视觉区域记录的响应选择性的层次结构类似于在机器学习网络的相应层中看到的活动^[27]。

从视网膜到丘脑，再到初级视觉皮层，再到与认知相关的最高视觉区域下颞皮层中，视觉神经元选择性地响应视野区域中特定的亮、暗和颜色模式，称为它们的感受野。从视觉处理的最低阶段到最高阶段，神经元的感

受野越来越大，选择性也越来越高。在每个阶段，具有特定类型选择性的神经元往往倾向于具有覆盖视觉场景的感受野，为所选特征提供全面覆盖。此外，每个视觉大脑区域中感受野的排列在拓扑上与视网膜上外部世界图像的布局相匹配，即皮层形成了视野映射。

随着感受野的扩大和选择性的增加，神经响应对所选目标或图案精确位置的依赖程度越来越低，而更多地取决于其整体特征。一般来说，处于视觉处理较高层次的神经元对视野的较大部分更有选择性地做出响应，并且较少依赖于位置、大小和方向等特征。这与我们在场景中独立于位置、大小和方向识别目标的能力相关。例如，在层次结构的最高级，神经元可以选择性地对位于中间的特定面孔做出响应，而与面孔的大小或其角度姿势（即头部方向）无关。

平铺、增加感受野大小、增加选择性和减少对视图相关因素的依赖的想法是人工机器视觉网络构建的核心。这样的网络在某些物体识别任务上可以达到人类水平的性能。此外，机器在困难图像上所犯的错误模式在某种程度上与人类受试者所犯的错误相匹配。如图 5.2.2 所示，非人类灵长类动物也可以在与人类相当的水平上执行这些任务，而且有趣的是，沿着目标识别通路的不同视觉区域的记录对应于在视觉处理的相似阶段在人工网络中看到的活动。

5.2.2 小脑中不同的神经元表征为学习提供了基础

我们大脑中最丰富的一类神经元是位于小脑输入阶段的大约 500 亿个颗粒细胞，占大脑所有神经元的一半以上。如图 5.2.3 所示，小脑是一种对运动协调至关重要的后脑结构，但也涉及自主神经、感觉和认知功能的适应性调节。小脑回路功能障碍可能导致各种神经系统疾病（包括孤独症）。与大多数大脑神经元接收的数千个输入相比，每个颗粒细胞仅接收少量输入（平均 4 个）。

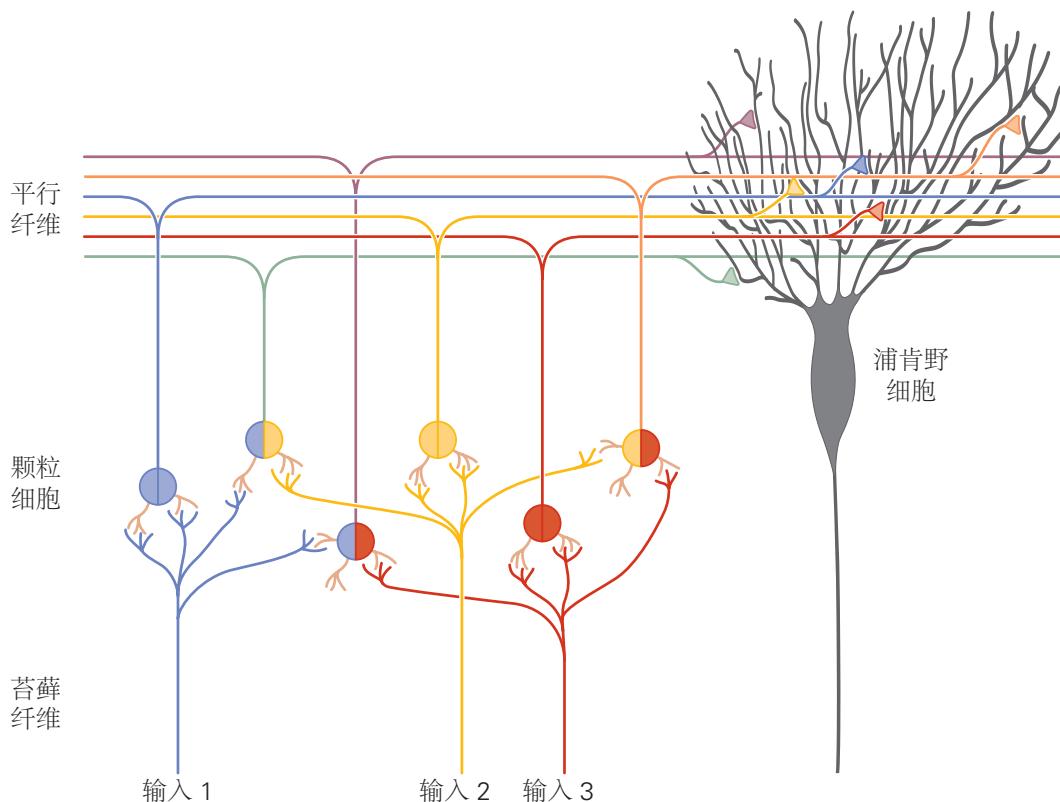


图 5.2.3：小脑接收来自大脑和脊髓许多区域的输入。这些输入统称为苔藓纤维，在大量颗粒细胞中重新编码，这是发散连接的一个例子，允许输入信号的许多可能混合。浦肯野细胞的树突接收来自数十万个颗粒细胞的汇聚输入，这些输入通过其轴突（称为平行纤维）传递。浦肯野细胞突触的平行纤维是可改变的，这被认为是运动和其他形式学习的重要机制。

最近使用神经解剖学追踪和电生理学记录的实验结果表明，汇聚到单个颗粒细胞上的输入通常来自不同的大脑区域。因此，单个颗粒细胞的放电可能代表大量刺激或事件组合中的任何一种。例如，细胞可能仅在特定视觉刺激（例如移动的网球）与特定身体部位的运动（例如手腕的弯曲）结合时才会放电。以这种方式组合不同类型信息的表示称为混合表示。

小脑颗粒细胞提供了发散前馈连接的一个极端例子，大约 2 亿个输入纤维（称为苔藓纤维）携带的信息混合并扩展到 500 亿个颗粒细胞上。需要如此大的表示来处理可以组合多个信息通道的许多不同方式。例如，表示 100 个不同输入通道中 2 个的所有可能组合需要 $100 \times 99/2$ ，即 4,950 种不同的响应类型。需要所有三元组的表示将这个数字推高到 15 万以上，并且对于 4 个或更多的组合，这个数会迅速增加。由于大量可能的组合在遗传学上很难确定，所以通常认为苔藓纤维与其颗粒细胞目标的分配在很大程度上是随机的。

该分析表明，小脑颗粒细胞的作用是以多种可能的方式组合大量输入通道。显然，这样的表示对于进行推理和产生依赖于刺激和动作组合同时发生动作很有用。然而，要发挥作用，必须以某种方式从大量颗粒细胞中读出这些信息。

小脑细胞的读出是由浦肯野细胞完成的，浦肯野细胞是小脑皮层的输出神经元。与颗粒细胞输入端高度分散的连接相反，颗粒细胞和浦肯野细胞之间的连接提供了一个极端的汇聚例子。单个浦肯野细胞接收来自超过 10 万个颗粒细胞的输入。大卫·马尔和詹姆斯·阿尔布斯在 1970 年代提出的小脑功能理论认为：这种融合使浦肯野细胞能够从颗粒细胞提供的极其丰富的表征中提取有用的信息。通过这样做，浦肯野细胞可能是人类形成运动技能（如骑自行车或演奏乐器）所需的许多复杂联想的惊人能力的基础。然而，为了在各种条件下提取对多种目的有用的信息，浦肯野细胞提供的读数必须具有适应性。如后面部分所述，这种适应性是由颗粒细胞和浦肯野细胞突触之间的突触可塑性提供的。

5.2.3 循环回路是持续活动和整合的基础

神经元天生健忘。瞬态突触输入通常会引起短暂的响应，这种响应会在几十毫秒内衰减。这种衰变的时间过程由神经元的一种内在特性决定，称为膜时间常数（第 9 章）。那么神经活动模式如何持续足够长的时间以支持认知操作，例如在几秒钟、几分钟甚至更长时间内完成记忆或决策制定？

例如，试着在一个挤满人大声说话的房间里尝试检测您是否听到一个熟悉的声音。当您聆听时，您可能偶尔会发现一些类似于您正在寻找的声音，但这本身并不能确定。然而，随着时间的推移，您可能会积累足够的证据来得出结论。这个证据积累的过程需要整合，这意味着必须维护一个运行总和，并在检测到额外证据时增加。整合需要计算（加法）和记忆来计算和维护运行总和（第 56 章）。

为了使神经回路进行整合，瞬态输入必须产生即使在输入消失后也能维持在恒定水平的活动。这种持续的活动提供了对瞬态输入的记忆。如前一段所述，整合的神经回路可用于积累信息，但它们也需要用于非认知任务，例如保持固定身体姿势所需的恒定肌肉张力。研究得最好的神经整合器之一是允许人类和动物保持眼睛恒定注视方向的回路，即使在黑暗中也是如此。事实上，可以研究从鱼类到灵长类动物广泛物种的眼球运动，这极大地促进了研究的进步。此外，动眼神经系统的相对简单性促进了实验研究和理论研究之间富有成效的对话（动眼神经系统在第 35 章有更详细的描述）。

如图 5.2.4A 所示，动眼神经系统中整合回路的存在最初是由来自神经元记录的一个令人费解的观察结果提出的。控制眼部肌肉的动眼神经元会瞬时增加动作电位放电以引起眼睛的运动，但也会表现出将眼睛保持在固定位置所需的持续动作电位放电。例如，当注视保持在中心的左侧时，投射到眼球肌肉的运动神经元的放电频率高，而当注视保持在中心的右侧时，放电频率低。令人困惑的是，投射到动眼神经元的上丘和脑干中的运动前神经元仅在眼球运动之前短暂放电。他们没有表现出任何与眼睛位置相关的持续活动。那么这种持续的活动是如何产生的呢？

一个早期的猜想，现在得到了强有力的支持，即稳定的眼睛位置信号由脑干神经元计算，整合了瞬态眼速度信号。这些神经元接收速度信息并向维持眼睛位置的动眼神经元提供稳定的输出。猴子某些脑干核团（包括内侧前庭核和舌下前置核）的损伤或失活导致眼球运动后无法保持稳定的水平眼位，表明神经整合回路位于这些结构内。人类这些脑干结构的损伤会导致同样的问题，临幊上称为凝视诱发性眼震（第 35 章）。

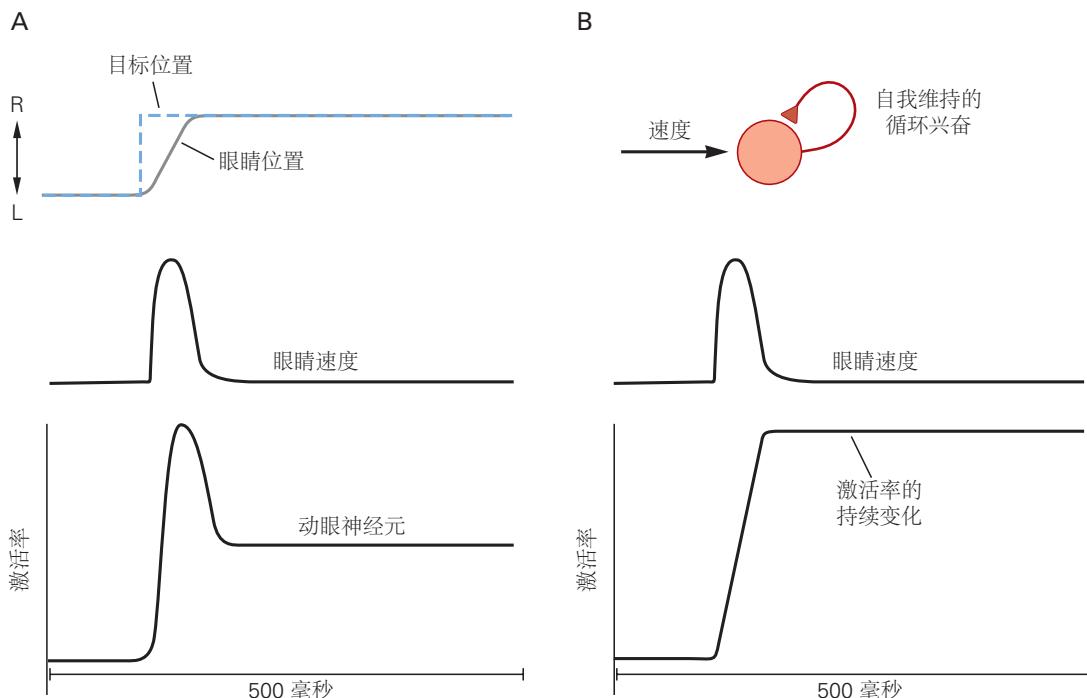


图 5.2.4: 维持眼睛位置需要循环回路和持续的神经活动。A. 上图：一个眼跳的眼球运动包括眼球速度的快速运动变化，以将目标带回凝视中心。随后持续改变眼睛位置以将中央凹保持在目标上。蓝色虚线表示目标位置，灰色线表示眼球运动和随后在新位置对目标的注视。下图：动眼神元表现出与眼睛速度相关的短暂活动以及与眼睛位置相关的持续活动。B. 反复的兴奋可以解释一个短暂的脉冲输入（例如眼速信号），是如何通过类似于数学积分的过程导致放电率的持续变化。

神经回路如何进行整合？一种可能性是整合得到专门内在神经元特性的支持，这些特性有效地延长了神经元膜时间常数，允许短暂的输入产生持续的输出。已经描述了涉及不同电压激活离子通道的多种候选机制。然而，使用允许直接控制记录神经元的膜电压的细胞内记录的研究表明，即使神经元的电压激活通道被阻断，持续的位置相关信号也会持续存在。第二种可能性是整合源于突触耦合神经元网络之间的相互作用。金鱼的细胞内记录支持这一观点，显示突触输入水平随着眼睛位置的变化而变化。

什么类型的神经网络能够执行整合的问题已经在理论研究中得到广泛探索。已考虑的一类模型依赖于循环连接，特别是一群相互激发的神经元。这种类型的弱耦合网络对输入脉冲的响应活动会迅速衰减。增加反复激发的强度会增加一些原本会衰减的活动，从而延长群体响应的持续时间。如果循环激励增加到由瞬态输入建立的循环激励精确抵消衰减的程度，则响应可以无限期地持续，这需要微调网络参数。

在一个完美调谐的网络中，一个瞬态输入脉冲会导致激活率发生变化，这种变化在没有进一步输入的情况下会永远持续下去。等效地，如图 5.2.4B 所示，这样的群体计算它接收到输入的运行整合。如果网络中的瞬态激励没有得到完美调整，则输入会产生放电速率的变化，并且衰减缓慢。在黑暗中，眼睛位置往往会在大约 20 秒内漂移回中心，这表明神经整合器没有被完美地调整，但当它被调整得足够好时，可以将典型神经元的大约 20 毫秒时间常数延长一个约 1000 的系数。

循环网络模型再现了在生物整合器回路中观察到的一些核心特性这一事实已经启动了更详细和更现实的网络模型的开发，并通过实验测试了此类模型的预测。这些努力还突出了在神经回路的结构和功能之间建立详细联系所涉及的挑战。即使在使用各种系统和方法进行了数十年的深入研究之后，关键问题仍然存在。

例如，动眼神元整合器回路通常包含两类相反的神经元，随着眼睛位置在给定方向上的变化，一类神经元的放电率增加，另一类神经元的放电率降低。这种排列不仅限于动眼神元整合器，而且在涉及决策和工作记忆的皮层区域也发现了这种排列。模型表明，这些对立群体之间的相互抑制可以在维持活动和融合方面发挥作用。尽管解剖学研究为这一观点提供了一些支持，但对金鱼的研究表明，即使对立群体之间的联系被移除，整合仍

然完好无损。

另一个关键问题涉及调整积分器网络的机制。实验研究表明，整合器网络可以根据经验进行修改。换句话说，它们是可调的。尽管这种调整可能是通过神经元之间突触连接强度的变化而发生的，但尚未获得直接证据。简而言之，尽管已经了解了很多关于如何实现整合的知识，但在任何特定实例中实际支持整合的网络架构的细节仍有待确定。

详细了解我们如何保持眼睛的位置本身就是一个重要的目的，具有临床意义。然而，如前所述，此处找到的解决方案可能同样适用于认知功能，包括短期记忆和决策制定。大量神经元的光学成像以及对其活动的时间精确操作和详细的解剖学重建，再加上网络功能的理论模型，可能很快就会提供答案。

5.3 学习和记忆取决于突触可塑性

经验可以改变神经回路以支持记忆和学习（第 3 章）。一般认为，负责学习和记忆的经验依赖性变化主要发生在突触上。已经确定了多种形式的突触可塑性，其中每一种都可能支持一组不同的功能。

正如可塑性有多种形式一样，学习也有多种形式。可以根据所提供的信息的数量和类型来定义不同的学习形式。在监督学习中，会给出有关执行任务所需行为的明确指示。另一方面，在强化学习中，仅提供正奖励或负惩罚来指示该任务是否被正确执行。最后，无监督学习根本不涉及任何指导性信息，而是在没有监督的情况下，根据输入数据的内在结构对其进行组织。在以下部分中，我们将讨论涉及赫布可塑性的无监督学习示例和小脑强化学习示例（学习和记忆的各种类型及其细胞和回路机制在第 52 至 54 章中有详细描述）。

5.3.1 突触输入的主导模式可以通过赫布可塑性来识别

皮层神经元接收来自数千个其他神经元的突触输入，并将这些信息组合成动作电位模式。每个突触的突触传输强度决定了来自许多输入的信息如何组合以影响神经元的放电。将所有突触的强度设置为 0，显然会使无信息的神经元失去功能。同样，将它们设置为非 0 值以提取由随机噪声主导的信号也不会产生有价值的信号。相反，神经元可以通过提取其输入携带的信息中最有趣的方面来最好地发挥有用的功能。对一种称为赫布可塑性形式的理论分析表明，这可能以一种无监督的方式发生。

1949 年，唐纳德·赫布提出，当给定的神经元突触前输入与足够数量的协同输入合作，导致该神经元激发动作电位时，突触应该增强。赫布突触可塑性的证据已从许多研究中获得（第 54 章）。就其本身而言，赫布可塑性会使突触越来越强，因此必须存在某种其他形式的可塑性来防止这种情况发生。这种可塑性的补偿形式被称为稳态，实验也揭示了这些形式的可塑性。如图 5.3.1 所示，理论分析表明，赫布可塑性和稳态可塑性的组合可以调整突触，无需任何额外的监督信号，因此它们提取相对于其他组合调制程度最高的神经元输入组合。这是这些输入携带的最有趣信号的合理候选者，因此，赫布可塑性为神经元提供了一种确定和提取此类信号的方法。

5.3.2 小脑的突触可塑性在运动学习中起着关键作用

尽管缺乏对小脑如何促进复杂人类运动技能的详细了解，但人们对其在简单形式的运动学习中的作用了解很多。其中研究最透彻的是一种被称为延迟性眨眼条件反射的范例，其中中性感官刺激（例如光或音调）与厌恶的非条件刺激（例如向眼睛吹气）反复配对。经过几天的此类训练，动物学会闭上眼睛以响应先前光线或音调的中性刺激（称为条件刺激），以期待非条件刺激（吹气）。眼睑闭合的时间对于条件刺激发作和非条件刺激之间的延迟具有高度特异性。

如图 5.3.2 所示，眼睑条件反射一直是理解小脑功能的一个非常有用的范例，因为它以一种特别清晰的方式映射到小脑回路的结构上。有关条件刺激的信息首先由小脑颗粒细胞编码，然后传递给浦肯野细胞。非条件刺激由一个完全独立的输入通路编码，称为橄榄小脑或攀缘纤维系统。与来自颗粒细胞的数千个输入相反，每个浦肯野细胞从称为下橄榄的脑干核接收单个强大的攀缘纤维输入。电生理记录显示：向小脑某一特定区域输入的攀缘纤维表示非条件刺激的发生，即让角膜兴奋的刺激。这一发现之所以成为可能，是因为攀缘纤维在浦肯野细胞中引起了一种独特的超阈值响应，称为复杂脉冲。

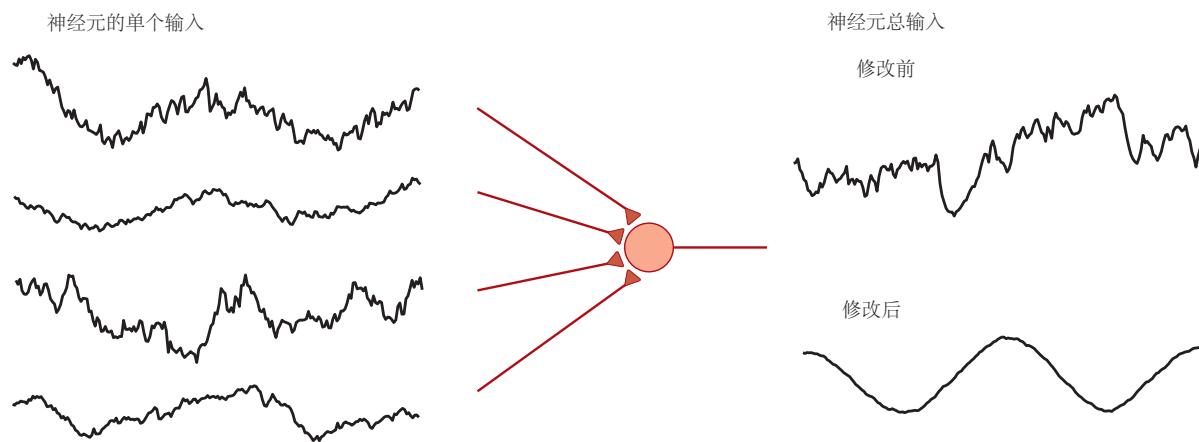


图 5.3.1: 赫布可塑性可以识别神经元的相关输入信号。在这个例子中，一个神经元接收 100 个输入；显示了其中 4 个的激活率（左）。每个输入速率都有噪声，但在噪声中包含正弦信号。输入速率乘以突触强度（棕色三角形），然后求和以产生神经元的总输入（右）。在赫布可塑性发生之前，突触具有随机权重，导致噪声轨迹；修改后，总输入揭示了潜在的正弦信号。

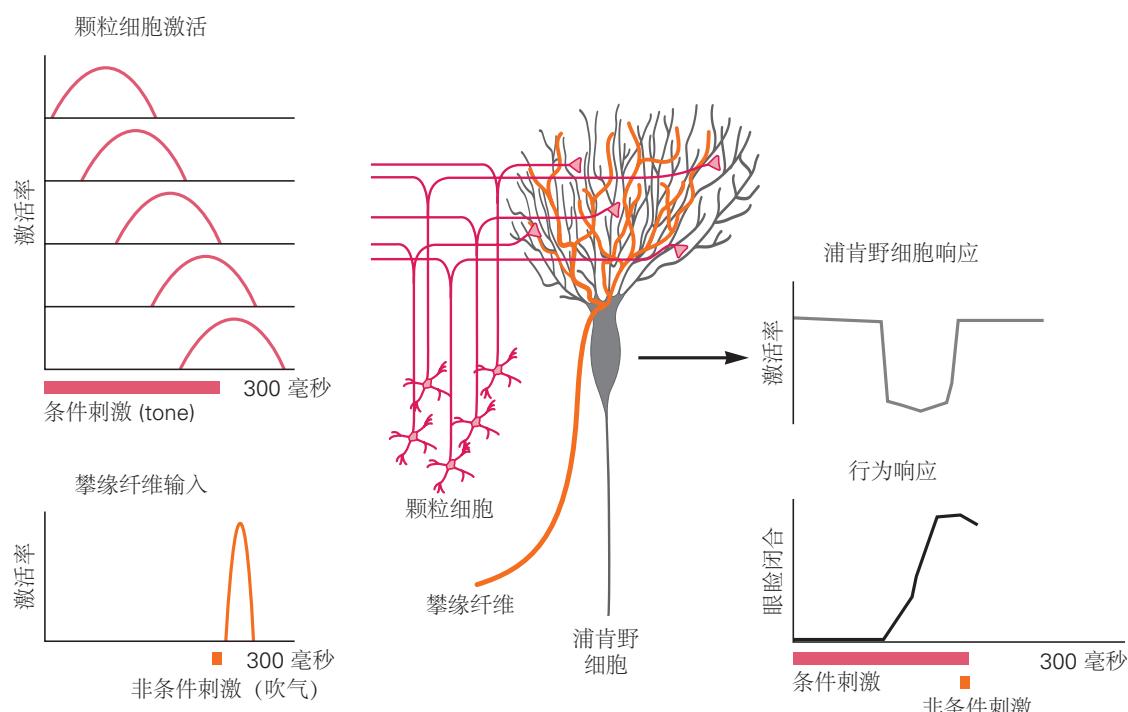


图 5.3.2: 小脑在眨眼条件反射中的假设作用。有关条件刺激和非条件刺激的信息分别通过苔藓纤维和攀缘纤维通路传递。在非条件刺激呈现之前活跃的颗粒细胞突触被攀缘纤维输入引起的长时程抑制逐渐减弱。这有助于浦肯野细胞激活的暂停，恰好在非条件刺激之前发生。由于浦肯野细胞是抑制性的，这种暂停会激发小脑核和红核中的下游神经元，从而驱动眼睑闭合。

了解小脑如何调节学习的关键是发现复杂的脉冲触发颗粒细胞和浦肯野细胞之间突触的可塑性。具体来说，如图 5.3.2 所示，来自突触前颗粒细胞的输入与突触后浦肯野细胞中的复杂脉冲同时出现，导致颗粒细胞输入持续减弱，这是一种称为小脑长时程抑制的可塑性形式。因此，对于非条件刺激的每次出现，在非条件刺激之前立即激活的颗粒-浦肯野细胞突触的强度都会降低。由于在非条件刺激预期到达时间之前颗粒细胞兴奋减少，这种可塑性导致浦肯野细胞放电中逐渐出现学习性暂停。

浦肯野细胞放电的减少如何导致习得性运动响应？浦肯野细胞通常是自发活动的，它们会抑制下游靶点。小脑区域的浦肯野细胞接收与眼睛有害刺激相关的攀缘纤维输入，与神经元形成突触，间接激活产生眼睑闭合的肌肉。因此，习得的浦肯野细胞放电暂停导致眼睑在正确的时刻闭合以保护眼睛。适当的暂停时间被认为由颗粒细胞的时间响应模式多样性介导。计算机仿真表明，如果单个颗粒细胞在条件刺激后的不同延迟处活跃或表现出锁定到条件刺激的各种不同但可重复的时间模式，则可以通过颗粒-浦肯野细胞突触的可塑性来解释适当定时响应的学习。

由于技术挑战，对于参与眨眼调节的哺乳动物小脑区域的颗粒细胞，尚未获得此类时间表征的直接证据。然而，在类似于鱼类小脑的结构中的颗粒细胞中观察到了多种时间模式。更广泛地说，对小脑的研究（包括对眨眼条件反射的研究）提供了一个具体的例子，说明神经营路如何通过反复试验来调节学习，甚至是学习更复杂的运动技能（如演奏乐器）。浦肯野细胞整合了与动物的外部世界和内部状态相关的丰富多样的信号（由颗粒细胞传递），以及关于误差事件或意外事件的高度特异性信息（由攀缘纤维传递）。攀缘纤维起到教师的作用，削弱了之前活跃的突触，因此可能导致错误。突触强度的这些变化改变了浦肯野细胞的放电模式，并凭借特定的布线模式改变了行为，从而逐渐减少了错误。

小脑和大脑皮层（包括海马区）是关于学习和记忆的大量实验和理论研究的焦点。技术进步为研究突触动作、单个细胞和回路对记忆相关现象的贡献开辟了新的途径。

5.4 亮点

1. 神经编码描述了神经元活动如何表示刺激的特征或预期的行为。解码是指解释神经活动来揭示编码信号的逆过程。神经响应的数学解码可用于解释神经营路执行的计算并驱动假肢装置。
2. 神经营路高度相互关联，但使用了一些基本主题来表征它们的功能和操作模式。前馈回路处理信息以从感觉流中提取结构和意义。循环回路可以执行时间处理并生成动态活动以驱动运动响应。
3. 大多数神经元接受兴奋性输入和抑制性输入的微调平衡。这种平衡响应感官刺激的微小变化可以唤起动作电位输出。
4. 神经活动的水平通常必须维持数秒。循环激发网络提供了一种机制来产生神经输出的持久变化。
5. 突触可塑性支持构成学习和记忆基础的神经营路的更持久变化。赫布可塑性可以从一组复杂的输入中提取有趣的信号，而无需监督（“教师”）。小脑皮层的突触可塑性由一种监督形式的误差信号驱动，并用于调整运动响应和学习时间关系。

第6章 成像和行为

为了用生物学术语解释生物体的行为，有必要协调生物学过程的测量（例如，动作电位、血流、神经递质的释放）与认知和运动输出的测量。然而，将生物学和行为学的测量方法联系起来是具有挑战性的。对非人类动物进行精确的神经测量和侵入性技术是可能的，但其中许多物种的行为库相对有限。此外，直接测量或侵入性地操纵健康人类的神经活动要困难得多，健康人类是具有最先进和最多样化行为的物种。因此，现代神经科学的核心努力一直是开发新方法，以从人脑中获取精确的生物学测量值，并在非人类动物中模拟人类行为。

人类测量生物过程并将其与行为联系起来的主要方法是功能性核磁共振成像。脑电图、正电子发射断层扫描和近红外光谱等其他测量人脑功能的成像方法各有长处。然而，由于多种原因，功能性核磁共振成像特别适合研究人类行为的神经基础。首先，它是非侵入性的：它不需要手术、电离辐射或其他破坏性干预。其次，它可以在短时间内（以秒为单位）测量大脑功能，这使其能够捕捉心理过程和行为的动态方面。第三，它同时测量整个大脑的活动，为研究多个大脑区域如何相互作用以调节复杂行为提供了机会。因此，本章的重点是功能性核磁共振成像。

我们首先解释功能性核磁共振成像实验如何工作的技术细节以及通常如何收集数据。然后我们解释如何分析功能性核磁共振成像数据以及它们如何提供对人类行为和思想的洞察力。然后，我们将使用来自感知、记忆和决策领域的示例，对从功能性核磁共振成像中学到的内容进行更概念性的概述。最后，我们考虑功能性核磁共振成像的优势和局限性，并讨论它可以支持的关于大脑和行为的推断类型。

虽然本章的重点是健康大脑的成像和行为，但功能性核磁共振成像也有可能改变我们诊断和治疗精神和神经疾病的方式。几乎所有此类疾病（例如，孤独症、精神分裂症、抑郁症、进食障碍）除了特定大脑区域和细胞类型的破坏之外，还涉及大规模回路动力学的变化。对健康大联回路如何调节心理过程和行为的基础研究，结合在临床人群中测量这些相同回路活动的能力，为理解疾病和功能失调行为带来了巨大希望。

6.1 功能性核磁共振成像实验测量神经血管活动

功能性核磁共振成像实验使研究人员能够根据响应神经活动而发生的局部血氧水平变化来追踪大脑功能，这些变化是对神经活动的反应。与所有形式的核磁共振成像一样，功能性核磁共振成像需要高度专业化的设备和复杂的计算机程序。在本节中，我们首先考虑如何使用核磁共振成像对大脑结构成像的基本原理，然后解释功能性核磁共振成像如何将此功能扩展到对大脑活动成像。

每台核磁共振成像机器的核心都是强大的磁铁。磁场强度以特斯拉为单位进行量化，大多数现代核磁共振成像机器都是3特斯拉。使用像7特斯拉这样更高的场强会提供了一些优势，包括对皮层进行更高分辨率成像的可能性。此类机器还没有普及，层特定成像还处于起步阶段，所以我们关注3特斯拉机器的能力和配置。

核磁共振成像仪的外部看起来像一条隧道，被称为磁铁的“孔”。受试者躺在床上，头戴头盔状的头部线圈，接收来自大脑的信号。视觉刺激通常通过头部线圈上的一面镜子观察，镜子与孔后部的屏幕成一定角度。听觉刺激通过耳机呈现。行为通常根据使用按钮框的手动响应和/或使用眼动仪的眼球运动来衡量。该设备可能限制了一些实验任务。然而，功能性核磁共振成像在其他方面也很灵活，包括它可以在许多不同类型的受试者身上进行和重复，而不会造成伤害，从儿童到老人，无论是健康的还是患有疾病的。

功能性核磁共振成像测量什么？如图6.1.1所示，我们将依次讨论2个基本概念，首先是磁共振，然后是神经血管耦合。

6.1.1 功能性核磁共振成像取决于磁共振物理学

一般来说，核磁共振成像利用氢原子的磁性，特别是每个原子的质子与强磁场相互作用的方式。氢原子是人体内质子的主要来源。质子的一个关键特性是它们本质上围绕一个轴旋转。这种自旋给质子提供了角动量和沿它们自己南北极轴的磁偶极子。在正常情况下，这些偶极子的方向对于不同的质子是随机的。然而，当置于强

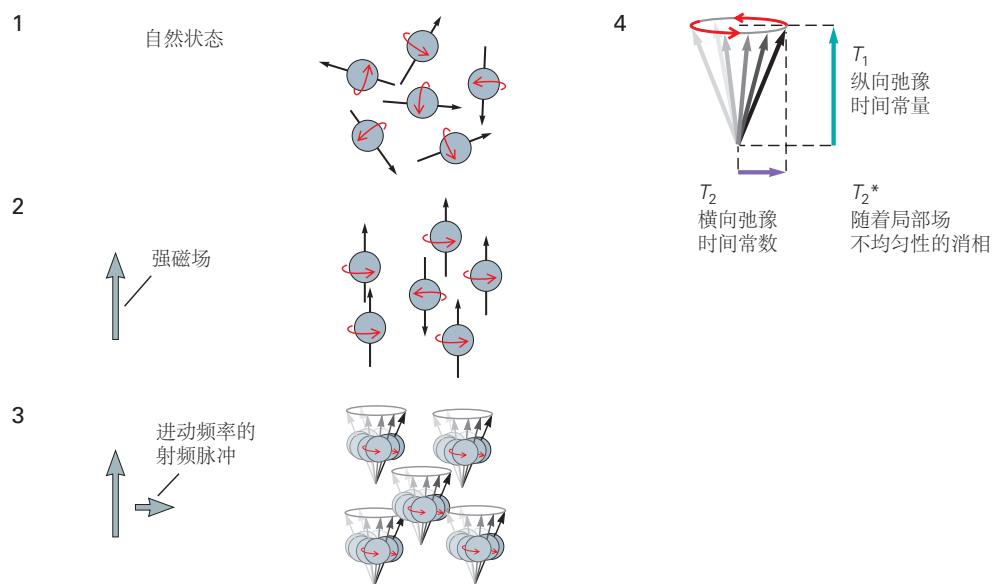
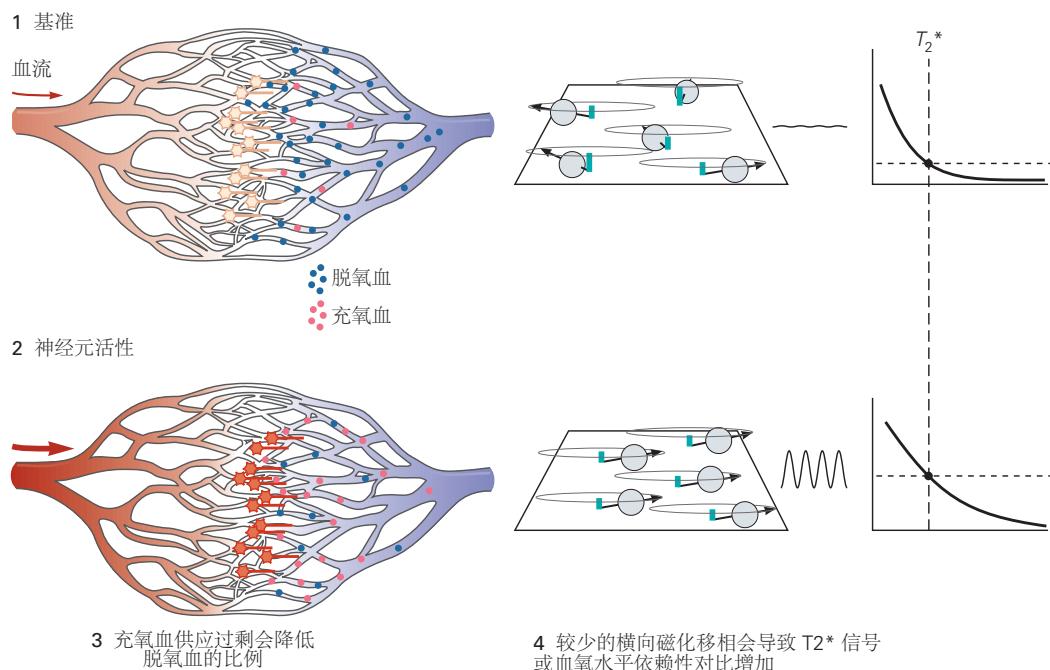
A 磁共振**B 功能性核磁共振成像**

图 6.1.1: 功能性核磁共振成像如何测量神经活动。A. 在核磁共振环境之外，大脑中氢原子中的质子围绕指向随机方向的轴旋转（1）。当大脑进入核磁共振成像孔的强磁场时，这些轴的子集与该磁场对齐，这被称为纵向磁化（2）。这些质子可以通过发射射频脉冲来测量，射频脉冲会感应出垂直于强磁场的较弱磁场。这会使质子与强场错位，强场现在充当扭矩，导致质子自旋轴在横向平面上以弧形进动。选择射频脉冲的频率以与质子的进动速率共振，而质子的进动速率又取决于磁场强度（3）。当射频脉冲停止时，质子最初继续同步进动，在头部周围的接收线圈中感应出相同频率的交流电。这些信号可用于通过应用磁梯度来生成图像，磁梯度可调整整个大脑正交方向的场强。这会在大脑的不同点产生不同的共振频率，从而可以识别接收信号的来源。横向磁化随时间消散，信号丢失。这种弛豫发生在质子释放热力学能量并且它们的轴返回纵向方向（ T_1 ）时，并且由于质子在横向平面中由于与其他原子和分子的局部相互作用而变得不同步（ T_2 ），并且由于质子中的不均匀性磁场（ $T_{2\ast}$ ）（4）。B. 由于血液的磁性，磁共振可用于估计功能性核磁共振成像中的神经元活动。当大脑区域处于基准状态时，脱氧血与充氧血的比例高于该区域活跃时的比例。脱氧血与磁场相互作用，导致局部不均匀性，从而扭曲进动速率并破坏横向平面中质子的同步，导致更快的 $T_{2\ast}$ 衰减和更低的血氧水平依赖信号（1）。神经元活动导致代谢需求（2），进而导致输送过量的氧合血（3）。含氧血液不与磁场相互作用，因此活跃大脑区域的含氧量增加会减少场的不均匀性。反过来，这减少了质子在横向平面进动的相位差，导致更慢的 $T_{2\ast}$ 衰减和更高的血氧水平依赖信号（4）。

外部磁场中时，质子的子集（数量与场强成正比）与磁场方向对齐，当位于核磁共振成像孔中时，质子从脚延伸到头部。

测量质子信号的一个重要步骤是将它们推离这个主磁场。要理解其中的原因，不妨想想一个熟悉的物体，即陀螺仪。如果一个静止的陀螺仪失去垂直平衡，它就会翻倒。但是，如果在倾斜陀螺仪之前先旋转它，惯性力会防止它翻倒。围绕自身轴旋转的陀螺仪将开始围绕垂直轴旋转。发生这种进动是因为重力对倾斜的陀螺仪施加垂直扭矩，将其重心拉下，使其围绕其底部点旋转并在横向平面（从上方看）中划出一个圆圈。相对于强磁场倾斜的质子也会发生类似的情况：磁场施加扭矩，旋转轴的方向围绕磁场方向进动。进动速度或共振频率由拉莫尔方程根据场强和每种原子特有的旋磁比确定。对于 3 特斯拉磁体和氢原子，该速度处于射频范围内。

但是，质子是如何从一开始就偏离直线以实现进动的呢？答案取决于同样的扭矩原理。第二个较弱的磁场在垂直方向（例如，从头部的前部到后部）施加，引入另一种扭矩，将质子拉离与强磁场对齐的方向。这种未对准通过允许强场充当扭矩而导致围绕强场的方向的进动。更复杂的是，这种进动使质子成为弱磁场的移动目标，而弱磁场首先需要引起不对准。这个问题的解决方法是利用核磁共振成像仪中的发射线圈产生第二个磁场，交流电通过线圈产生与质子共振频率相同的射频脉冲。这会产生一个垂直磁场，该磁场会随着进动同步旋转。该射频脉冲的持续时间与产生质子自旋方向远离强场方向（例如 90°）的指定变化所需的时间一样长。这种变化被称为翻转角，通常根据能斯特方程选择它来最大化信号。

一旦达到所需的翻转角，射频脉冲就会停止以便测量组织的成分。此时，质子在强磁场周围进动并严重倾斜到横向平面中。这类似于在桌子上旋转的条形磁铁，北极和南极轮流经过任何给定位置。如果在附近放置一个线圈，旋转的磁铁会在电线中感应出电流，该电流会随着磁极交替而反转。这就是核磁共振成像仪中的接收头线圈所测量的：由同步进动的质子感应的交流电（注意：这与前面描述的发射线圈的工作原理相同，只是相反）。电流量表示进动质子的浓度。

至关重要的是，这些测量信号的频率反映了进动的速度，而进动的速度又取决于组织所经历的磁场强度。这可用于通过在磁场上施加不同的梯度（想象从较高强度到较低强度的阶梯）来生成三维图像，从而导致拉莫尔频率在大脑空间内系统地变化。在功能性核磁共振成像期间，在特定方向上应用一个梯度以选择脑组织切片。可以针对此梯度步骤中的精确场强将射频脉冲调整为共振频率，以便仅激发该切片中的质子。相同的逻辑与正交方向上的附加梯度一起使用，以在所选切片上施加二维矩阵，矩阵或体素中的每个单位体积具有唯一的频率和相位。头部线圈接收混合了这些频率的复合信号，但信号可以被分解以识别切片中每个体素处的质子。

进动质子还有另一个有助于核磁共振成像的重要特性：在射频脉冲之后，头部线圈中感应的交流电开始衰减。衰减有不同的来源。一个来源是进动质子向周围组织释放热力学能量（热量），就像陀螺仪最终会因摩擦而失去能量并翻倒。当这种情况发生时，质子的自旋方向逐渐放松回到强磁场的方向，导致它们在横向平面内的进动减少，从而产生更少的信号。这称为纵向弛豫并以时间常数 T1 发生。第二种类型的衰变发生在质子仍在横向平面内进动时。单个质子被其他原子的可变邻域包围，这些原子带有自己的弱磁场。这会微妙地改变质子所经历的场强，导致其拉莫尔频率发生不可预测的变化。而在射频脉冲质子同步进动之后，这些局部相互作用会导致一些质子进动得更快或更慢。由于它们越来越不同步，感应电流交替的可靠性降低，信号丢失。这被称为横向弛豫并以时间常数 T2 发生。质子的失相也可能是强磁场本身的不均匀性造成的，包括被放置在磁场中的组织扭曲的方式。来自局部相互作用和场失真的信号衰减具有时间常数 T2 *（发音为“T2-星”）。

这些不同的衰变源很重要，因为 T1 和 T2 时间常数因组织类型而异。因此，核磁共振成像可以利用信号衰减来识别灰质、白质、脂肪和/或脑脊液。根据核磁共振成像机器上设置的射频脉冲、梯度和其他参数（统称为脉冲序列）的配置和时间，从不同体素接收的信号可以突出具有不同 T1 值的组织之间的对比度（T1 加权图像）和/或不同的 T2 值（T2 加权图像）。例如，在 T1 加权图像中，白质比灰质更亮，而 T2 加权图像则相反。

测量脑功能的标准脉冲序列是平面向波成像序列。平面向波成像对功能性核磁共振成像有 2 个理想的特性：它非常快，允许在不到 100 毫秒的时间内从一个射频脉冲获取整个切片，并且它对 T2 * 敏感，我们稍后将看到，这就是核磁共振成像测量神经活动的方式。在设计功能性核磁共振成像研究时，需要选择平面向波成像序列的几个参数，包括在脑体积中获取多少切片（通常为 30-90）；每个体积多少时间（重复时间，通常为 1-2 秒）；使用何种体素分辨率（每个维度通常为 2-3 毫米）；以及是否使用并行采集（例如，一次采集切片的多个部分和/或多个切片）。这些选择是相互依存的，需要在速度、精度和信噪比之间进行权衡。

6.1.2 功能性核磁共振成像依赖于神经血管耦合的生物学

我们已经描述了磁共振的一般原理，但是故事的第二部分，神经血管耦合呢？活跃的神经元消耗从血液中的氧气中获得的能量。因此，当大脑某个区域活跃时，血液中的含氧量会在那一刻下降。为了补充这些代谢资源，在接下来的几秒钟内流向局部的血液会增加。供应超过需求，因此，与直觉相反，活跃的大脑区域中含氧（相对于脱氧）血液的比例更高。

要将此与磁共振联系起来，请记住 T2 * 衰变反映了由场不均匀性引起的质子相移。血液具有不同的磁性，具体取决于氧合作用：脱氧血液与磁场相互作用，因为血红蛋白中的铁是未结合的，而铁与氧结合的含氧血液则不会。因此，脱氧血液会导致更快的 T2 * 衰减，并降低相对于含氧血液的信号。这种信号差异称为血氧水平依赖性对比度。综上所述，用平面向波成像序列测量的体素信号增加表明最近的神经元活动，因为伴随这种活动的局部血液氧相对增加。这种血氧水平依赖反应的时间曲线，称为血液动力学响应函数，看起来像一条长尾巴的钟形曲线，在局部神经活动后约 4 到 5 秒达到峰值，并在 12 到 15 秒后返回基准。关于功能性核磁共振成像的物理学和生物学还有更多细节。此外，我们对这一切如何运作的理解仍在不断发展。例如，目前尚不清楚血氧水平依赖是与单个神经元的放电更紧密地联系在一起，还是与神经群的活动更紧密地联系在一起。同样，可能难以区分血液氧合作用增加是由局部兴奋或抑制增加引起的。更一般地说，神经血管耦合的机制（大脑如何知道何时何地输送含氧血液）仍然是个谜，人们越来越关注星形胶质细胞的功能作用。通过测量神经元活动精确部位的初始耗氧量（“初始下降”），也有可能获得更好的时间和空间分辨率，反映在脱氧血液中立即和局部上升，而不是延迟和更多弥漫性供氧过剩的血液。然而，即使理解不完全，功能性核磁共振成像也可以作为一种工具来定位由心理操作引起的人脑神经活动的变化。

6.2 可以通过多种方式分析功能性核磁共振成像数据

在进行功能性核磁共振成像实验时，研究人员将前面描述的神经血管测量与编程到人类受试者执行的计算机脚本中的认知任务联系起来。该脚本通常会生成一系列运行，这些运行对应于连续的数据收集周期（即，连续的几个功能性核磁共振成像体积），通常持续 5 到 10 分钟。在每次运行中，通常通过显示视觉刺激或播放听觉刺激来向受试者展示几个试验。例如，根据任务的不同，受试者可能会被动地观看或倾听刺激物，并就此做出决定，或将其存储在记忆中。按钮按下或眼球运动反应通常被收集为该试验中认知处理的行为指标。这些试验通常来自 2 个或多个任务条件，这些条件决定了刺激类型、任务难度或其他实验参数。在基本的减法设计中，试验分为实验条件和控制条件，它们是相同的，但有一个关键差异，其神经基础正在研究中。试验通常持续 2 到 10 秒，通常由几秒的可变或“抖动”间隔分隔。总之，此类会话通常持续长达 2 小时。

每个功能性核磁共振成像会话都会产生大量原始数据，在大脑中数十万个位置对血氧水平依赖响应进行数千次采样。这些数据如何转化为关于认知和行为的见解？许多功能性核磁共振成像分析方法都是可能的（文本框 6.1），但在大多数情况下，如图 6.2.1 所示，它们分为 3 类。我们首先描述所有 3 种类型共有的预处理步骤，然后解释每个步骤是如何进行的以及它能告诉我们什么。

文本框 6.1 (神经解剖学导航术语)

与许多科学领域相比，大脑成像的基本方法具有显著的标准化。造成这种情况的一个主要原因是，自 20 世纪 90 年代中期功能性核磁共振成像问世以来，广泛采用的软件包就已经问世。这些软件包是由研究小组创建和发布的，在流行之前，大多数都是开源的。

起初，它们包括用于预处理、对齐、分析模型和统计校正的工具。此后，他们引入了研究人员开发的新工具，包括非线性对齐、场图校正、非参数统计和并行化。

因此，几乎所有的功能性核磁共振成像研究人员都使用一个或多个这样的包，至少在他们的分析管道中是这样。用于功能性核磁共振成像分析的流行免费软件包包括：AFNI、FSL、SPM。

除了这些专门的软件包，功能磁共振成像越来越多地被从数据科学的更普遍的角度来看待。这有 2 个原因。首先，功能磁共振成像产生了大量的数据，既包括在每次治疗中，也包括在已经进行的数千项研究

中汇总的数据。因此，理解功能磁共振成像数据可以被认为是一个大数据问题。其次，数据非常复杂和嘈杂，感兴趣的认知信号很弱，很难找到。这带来了一个数据挖掘挑战，激励了许多计算机科学家。

这一趋势最具体的表现是功能性核磁共振成像分析中机器学习的兴起。与数据科学的其他接触点包括与流数据的实时分析相关的挑战、网络分析和图论方法的应用、高性能计算集群和云系统的使用，以及研究人员公开共享数据的日益增长的实践（例如，[openneuro](#)）、代码（在[GitHub](#)等服务上）和教育材料（例如，[BrainIAK](#)）。因此，脑成像领域将继续受益于计算机科学、工程、应用数学和统计学的进步。

6.2.1 功能性核磁共振成像数据首先需要通过以下预处理步骤准备分析

在分析数据之前，必须为处理做好准备。这是通过一系列称为预处理的步骤完成的。预处理旨在消除数据中由受试者或核磁共振成像机器引起的已知噪声源。标准实践包括 5 个基本步骤，称为运动校正、切片时间校正、时间过滤、空间平滑和解剖对齐。

运动校正旨在解决由于受试者头部运动而导致的数据中不可避免的噪声。即使是最好的受试者也会在扫描过程中将头部移动几毫米，这样横跨三维脑体积的体素就会出现一定程度的错位。可以使用空间插值算法纠正此移动，该算法在每次运行中排列所有体积。该算法量化扫描期间每个点的移动量，包括 x 、 y 和 z 维度的平移，以及围绕这些轴（分别为俯仰、横滚和偏航）的旋转量。这 6 个时间过程稍后可以作为回归器包含在数据分析中，以进一步消除运动伪影。

采用切片时间校正来处理跨不同切片的样本采集时间的差异。平面回波成像序列按顺序收集构成每个脑容量的切片，通常以交错顺序进行，以避免相邻切片的污染。因此，同一体积的第一个和最后一个采集切片的时间存在很大差异，它们分别在时间上更接近于前一个体积和后一个体积，而不是相互之间。可以通过时间插值来完成对切片时间差异的校正，以估计如果同时获取所有切片时信号会是多少。

时间滤波和空间平滑旨在提高信噪比。时间滤波去除了每个体素中时间过程的组成部分，这些组成部分很可能是噪声而不是有意义的方差，例如通常由扫描仪漂移引起的非常低的频率（周期大于 100 秒）。空间平滑应用内核（通常为 4-8 毫米宽）来模糊单个体积，平均掉相邻体素之间的噪声，并提高功能在解剖对齐后跨对象重叠的几率。

这种解剖对齐是通过将跨运行和受试者的数据注册到标准模板（例如蒙特利尔神经研究所空间或塔莱拉什空间）来完成的，通常使用简单的转换（例如，位移、旋转、缩放）。通常，功能性核磁共振成像数据首先与来自同一主题的结构扫描对齐，然后将此结构扫描与标准模板对齐。

完成这 5 个步骤后，数据就可以进行分析了。

6.2.2 功能性核磁共振成像可用于将认知功能定位到特定的大脑区域

第一种功能性核磁共振成像分析旨在定位大脑中的功能并确定大脑的哪些区域与行为相关。这是基于让受试者在功能性核磁共振成像期间完成一项任务，然后检查实验不同阶段与大脑不同部位血氧水平依赖活动变化之间的关系。根据研究人员对实验中不同时间发生情况的了解，可以推断出这些区域的功能。

执行一系列统计分析来量化这种关系并确定其重要性。通常，这使用称为广义线性模型的统计回归方法来完成。广义线性模型试图将观察到的数据（这里是每个体素中血氧水平依赖活动的时间过程）解释为反映独立变量（例如，任务条件）和协变量（例如，运动参数）的回归量的线性组合。

模拟任务条件的回归变量可以作为一个假设，假设体素参与该任务操纵的认知功能时应该如何响应。每个条件的回归量通过在实验时间线中标记该条件的每次试验的开始和持续时间来生成，对应于预期的神经元活动，然后考虑延迟的血液动力学响应。所有回归量同时适合每个体素中的功能性核磁共振成像活动，结果是每个条件和体素的参数估计（或 β ），反映了有多少体素的时间方差可以通过该条件的平均试验来唯一解释。

为了定位一个功能，需要对比 2 个或多个条件下的 β 。最基本的对比形式是从另一个（例如，实验条件）中减去一个 β （例如，控制条件）。对比度通常是每个受试者运行的平均值，然后进入 t 检验以评估受试者之间的

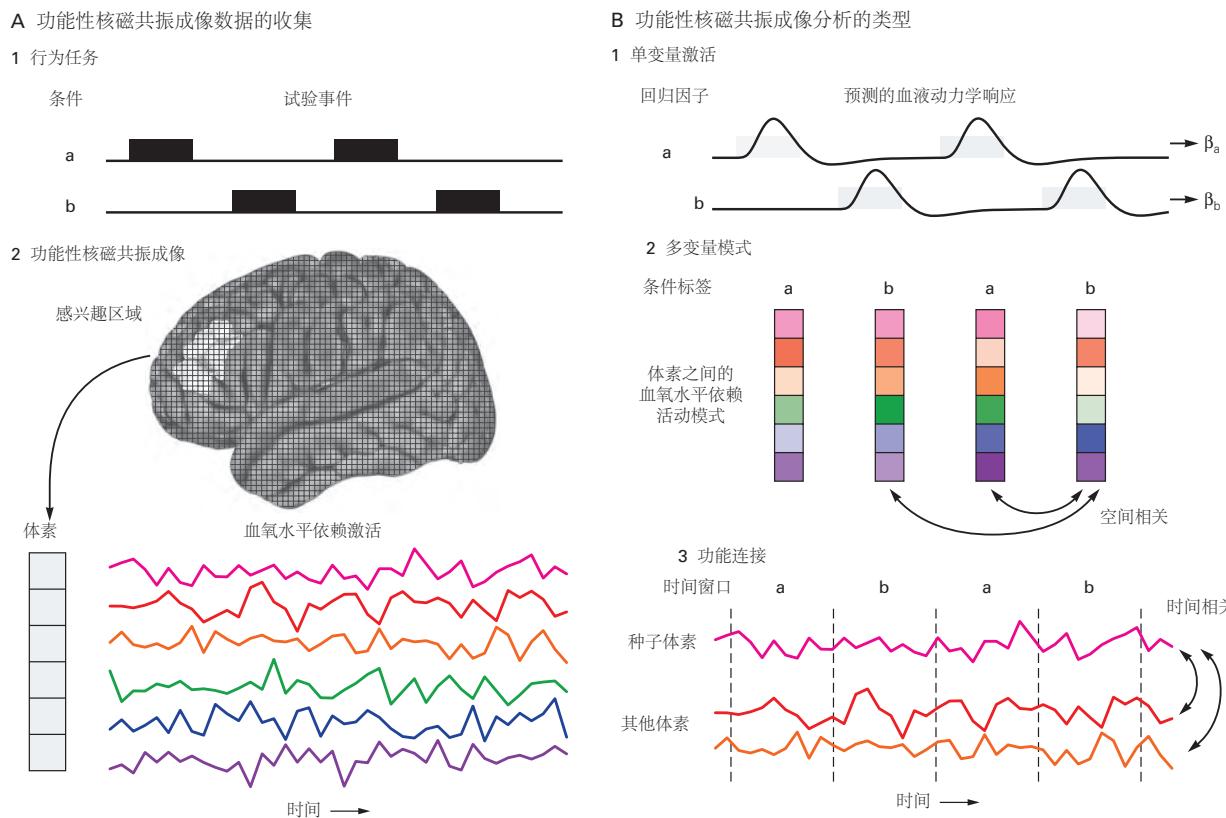


图 6.2.1: 收集和分析功能性核磁共振成像数据。A. 功能性核磁共振实验通常涉及受试者执行行为任务，同时从大脑测量血氧水平依赖活动。1. 示例任务包含 2 个在时间上交替出现的条件 (a, b)，每个条件都描绘了 2 个事件 (黑色矩形)。2. 在任务期间，来自感兴趣区域的 6 个示例体素 (不同颜色) 中血氧水平依赖活动的时间进程。分析通常侧重于大脑中的感兴趣区域或其他体素子集，以减少执行的统计测试的数量。当分析大脑中的所有体素时，应用统计校正来减少误报的数量。此类分析的结果通常作为彩色编码的热力图叠加在结构核磁共振成像上。该图是广泛预处理和分析的结果，并不直接反映神经元活动甚至血液氧合。相反，体素是彩色的，以表明它们已经超过了在统计测试中被认为是重要的阈值。B. 功能性核磁共振成像实验中经常使用 3 种分析方法，例如 A 中描述的方法。1. 单变量激活分析试图根据任务中发生的情况来解释每个体素的血氧水平依赖活动。这是使用统计模型完成的，该模型包含每个任务条件的回归变量，指定从该条件 (灰色矩形) 开始的试验事件的预测血液动力学响应 (钟形曲线)。将模型拟合到血氧水平依赖活动的结果是每个体素中每个回归量的 β 值，量化体素对该条件试验的平均响应。可以减去体素的 β 值以衡量在一种情况下是否比另一种情况下有更大的响应。为了确定统计显著性，比较了受试者之间每个体素中条件之间激活的差异。2. 多变量模式分析考虑了跨体素的血氧水平依赖活动模式。这些空间模式是为每个试验从体素的一个子集 (描绘了 6 个) 中提取的，并且在特定时刻，通常是预测的血液动力学响应的峰值 (颜色饱和度表示该试验中每个体素中血氧水平依赖活动的幅度)。有 2 种常见的分析这些模式的方法。第一个 (如图所示) 涉及计算来自一对试验模式的空间相关性，以探索体素对试验的反应有何相似之处。如果一个大脑区域代表不同条件下的不同信息，那么对于来自相同条件和不同条件的成对试验，这种模式相似性应该更高。第二种类型的多元模式分析 (未显示) 使用一种称为模式分类的机器学习。一些模式及其相应的条件标签用于训练分类器模型，根据它们在区分条件时的有用程度为体素分配权重。然后使用未训练的其他模式对该模型进行测试。如果大脑区域代表不同条件下的不同信息，则模型应该能够正确猜测从哪种条件下提取模式。为了确定统计显著性，一个区域中的空间相关性或分类准确度会在受试者之间进行比较。3. 功能连通性分析检查血氧水平依赖活动随时间推移在体素之间如何关联。通常，选择种子体素或感兴趣区域，其时间进程 (粉红色曲线) 与其他体素的时间进程 (此处显示 2 个) 相关。这可以在受试者休息时执行，从而产生每个体素的相关值，可用于识别基准状态下的大脑网络。功能连通性也可以在任务的不同时间窗口 (虚线) 中计算，从而为每个试验生成一个相关值，可用于了解这些网络的动态。为了确定统计显著性，将每个体素的时间相关性在不同条件下跨受试者进行比较，或与 0 进行比较。

可靠性。因为统计数据是针对每个体素计算的，所以存在高误报的风险，并且需要对多重比较进行校正（例如，如果体素与其他重要体素聚集在一起，则通过给予体素更多的信任）。或者可以执行更受约束的分析，重点关注先验定义的有限数量的兴趣区域。然后可以对兴趣区域中的体素取对比度值的平均值以生成区域估计，而不是检查大脑中的所有体素，从而减少比较次数。

这种一般性的方法通常被描述为测量单变量激活（“单变量”是因为每个体素或区域都是独立处理的），而“激活”是因为结果是衡量一种情况相对于另一种情况引起的相对活动。这种分析通常用于将认知功能定位到大脑中的一组体素或区域。

然而，单变量激活不仅用于定位。例如，广义线性模型可以根据实验参数（例如，工作记忆负荷）、行为测量（例如，响应时间）为回归量中的每个试验分配连续权重而不是分类权重，从而对血氧水平依赖活动进行定量预测，或计算模型（例如，强化学习中的预测误差）。生成的 β 反映了体素与感兴趣变量的相关程度。

单变量激活的另一个用途是测量血氧水平依赖活动的变化作为重复刺激的函数。这些研究利用了适应性（或重复抑制）：刺激选择性神经元对重复刺激和新刺激的响应比新刺激要少。这一事实允许通过进行相关和不相关刺激按顺序呈现的实验来推断大脑区域的调整。在一些试验中，一个刺激之后是几乎重复的相同刺激，但特征发生了变化（例如，它的位置或大小）。单变量分析测试这些试验中来自该区域体素的血氧水平依赖活动是否低于其他试验，其中（1）第一个刺激之后是不相关的第二个刺激，或者（2）改变的刺激之前是不相关的刺激。如果观察到这样的血氧水平依赖减少，则该区域可以解释为没有根据变化的特征进行调整（例如，该区域可以被认为是位置或大小不变的）。

6.2.3 功能性核磁共振成像可用于解码大脑中所代表的信息

第二类功能性核磁共振成像分析旨在描述大脑不同区域代表的信息类型以指导行为。这些分析不是独立分析体素或对兴趣区域内的体素进行平均，而是检查多个体素上血氧水平依赖活动的空间模式所携带的信息。这通常称为多元模式分析。根据活动模式的相似性或分类，有 2 种类型的多元模式分析。

基于相似性的多元模式分析试图了解大脑区域中包含或“表示”了哪些信息。这是通过检查该区域在实验中处理不同条件或刺激的相似程度来实现的。这种相似性是根据感兴趣区域中跨体素的激活模式计算的，定义为来自广义线性模型的 β 值模式或来自预处理数据的原始血氧水平依赖活动模式。一旦为多个条件或刺激定义了这些模式，就会计算每对模式的相关性或距离。这会生成感兴趣区域内条件或刺激之间的成对相似性矩阵。使用此矩阵，可以推断出感兴趣区域对哪些信息最敏感。例如，如果向受试者展示不同物体（例如，香蕉、独木舟、出租车）的照片，则可以为不同的大脑区域计算由这些物体引起的活动模式之间的距离矩阵。香蕉和独木舟之间的距离小于它们与出租车之间的距离的兴趣区域可以解释为表示该区域代表形状（即凹面）；香蕉和出租车之间距离最短的另一个区域可能代表颜色（即黄色）；或者独木舟和出租车之间距离最短的一个可能被解释为代表功能（即交通）。

功能磁共振成像的神经相似性也可以与在相同条件或刺激下以其他方式计算的相似性进行比较，包括人类判断、计算模型或其他物种的神经测量。例如，如果人类受试者根据彼此看起来的相似程度对大量刺激进行评分，则具有匹配相似结构的大脑区域可被视为该行为的候选来源。这种计算神经和行为相似性矩阵之间或来自 2 个来源的神经相似性矩阵之间的二阶相关性方法称为表征相似性分析。

基于分类器的多元模式分析使用机器学习技术（在第 5 章中讨论）来解码大脑区域中存在的信息。第一步是在功能性核磁共振成像数据的子集上训练分类器模型，以区分条件或刺激类别与感兴趣区域中跨体素的血氧水平依赖活动模式。这些模式通常是从个别试验中获得的，每个试验都根据相应试验的条件或刺激进行标记。因此，该训练集包含每个类别的几个大脑模式示例。分类器训练可以使用许多不同的算法，最常见的 2 种是支持向量机和正则化逻辑回归。结果通常是每个体素的权重，反映了该体素中的活动如何与其他体素一起对分类做出贡献。训练后的第二步是测试分类器，方法是检查分类器从功能性核磁共振成像数据的保留和独立子集中解码模式的能力（例如，来自不同的运行或受试者）。在每个测试试验中，血氧水平依赖活动的模式乘以学习到的分类器权重并相加以产生关于模式应该如何标记的猜测。分类准确度被量化为这些猜测与正确标签相匹配的比例。重要的是，这种方法可用于了解不同的大脑区域如何产生行为，例如通过尝试对执行的动作、做出的决定或

检索的记忆进行分类。

6.2.4 功能性核磁共振成像可用于测量大脑网络中的相关活动

第三类功能性核磁共振成像分析试图理解大脑作为网络的组织。了解大脑区域单独做什么并不能完全解释大脑作为一个整体如何产生行为。了解大脑区域如何相互关联也很重要，也就是说，一个区域的输入从哪里来，输出到哪里？这需要了解哪些区域相互通信以及它们何时以及如何传输信息。这很难用功能性核磁共振成像明确确定，但可以通过测量随时间变化的体素或区域之间血氧水平依赖活动的相关性来估计。如果大脑的2个部分有相关的活动，它们可能共享相同的信息或参与相同的过程。这种相关性被解释为功能连接的度量。

使用功能性核磁共振成像研究功能连接的一种方法是测量静息状态下的血氧水平依赖相关性。在受试者静止不动而不执行任务时对其进行扫描，然后提取来自一个“种子”感兴趣区域的血氧水平依赖活动的时间进程，并将其与来自其他感兴趣区域或大脑中所有体素的时间进程相关联。或者，可以在没有种子的情况下使用聚类或成分分析来识别具有相似时间分布的体素集合。以这些方式定义的静息功能连接有助于揭示大脑包含多个大尺度的区域网络。这些网络中研究最广泛的称为默认模式网络，包括后内侧皮层、外侧顶叶皮层和内侧前额叶皮层。根据定义，静止连接不能与并发行为相关联。它也不是静态的，因为告诉受试者不要做任何事情并不会限制他们的想法。然而，通过检查它在疾病或失调中如何出错以及它如何与人之间的认知差异相关，可以间接地将静息连接与行为联系起来。

如果在任务期间而不是在休息时测量，功能连接可以更直接地将其与行为联系起来。解释区域之间这种相关性的一个困难是：2个区域在任务期间可能相关，不是因为它们相互通信，而是因为第三个变量。例如，这些区域可能独立但同时对同一刺激做出反应。因此，基于任务的功能连接通常是在删除或以其他方式考虑由刺激引起的血氧水平依赖反应后计算的。这种方法允许通过实验操作功能连接，并在不同任务条件下进行比较。这些比较提供了对网络中大脑区域的参与和交互如何动态变化以支持不同行为的见解。这已被证明有助于理解注意力、动机和记忆等认知功能，这些功能取决于某些大脑区域对其他区域的调节。

功能连接也可以被视为一种模式（相关性而非活动）并提交给多元模式分析。相关模式比活动模式规模更大：如果活动模式中有 n 个体素，则相关模式中大约有 n^2 个体素对。因此，使用图论总结相关模式的属性可能会有所帮助，其中单个体素或区域被视为图中的节点，这些节点之间的功能连接决定了边缘强度。

6.3 功能性核磁共振成像研究带来了基本的见解

功能性核磁共振成像改变了我们对人类行为的基本神经生物学构建模块的理解。将认知心理学的实验操作和计算模型与精确的神经生物学测量相结合，扩展了现有的大脑和大脑理论，并激发了新的想法。功能性核磁共振成像的发现不仅影响了我们对被认为是人类特有行为的理解，还影响了长期以来在动物身上研究的行为。

在本节中，我们回顾了这一进展的3个例子。面部感知研究揭示了人类核磁共振成像研究如何启发了动物研究。记忆研究说明了功能性核磁共振成像如何挑战认知心理学和系统神经科学的理论。决策研究展示了动物研究和计算模型如何推动功能性核磁共振成像研究。

6.3.1 人类的功能性核磁共振成像研究启发了动物的神经生理学研究

在过去的20年里，我们对大脑如何感知面孔的理解有了长足的发展（第24章）。下面描述的进展提供了一个例子，说明人类功能性核磁共振成像的发现如何激发了对非人类灵长类动物进行神经元记录和因果干预的后续研究。这种跨物种和跨技术的协同作用使人们对面孔识别的基本过程有了更全面的了解。

某些类别的刺激比其他类别的刺激对生存更重要。大脑是否有专门的机制来处理这种刺激？人脸是一个明显的例子。功能性核磁共振成像的发展与仔细和系统的实验设计相结合，导致了对人脑中面部处理方式和位置的重要见解。梭状回中的一个区域，通常被称为梭状回面孔区，被发现在人类观察面部时表现出强烈和选择性的血氧水平依赖活动。

导致这一发现的早期功能性核磁共振成像研究依赖于简单的设计，在这些设计中，受试者被呈现了一系列不同类型的视觉刺激。为了测量大脑区域的面部选择性，将对面部的血氧水平依赖反应与对其他类别（例如，地点、物体）的血氧水平依赖反应进行比较。外侧梭状回的一个区域（最可靠地位于右半球）被面部强烈激活。这些发现与早期对非人类灵长类动物中对面部有反应的单个神经元的发现相吻合，但激发了新一轮的动物研究浪潮，以检查更大规模的大脑区域网络。这些较新的动物研究借鉴了人类研究的实验设计，首先使用功能性核磁共振成像寻找梭状回面孔区的同源物。然后用神经元记录和刺激侵入性地探测由此产生的面部识别块。这揭示了对灵长类动物面部处理的分布式神经回路的洞察。

除了选择性地响应面部刺激之外，梭状回面孔区是否有助于面部识别行为？这个问题已经通过使用已知会影响面部识别的刺激变化（例如，呈现倒置的面部或呈现面部的一部分）来解决。最初的功能性核磁共振成像研究使用刺激类别（倒置与直立的面部）的简单比较产生了微弱和混合的结果。后续研究使用适应设计来确定当面部重复完整或改变时，血氧水平依赖活动如何变化。研究结果表明，梭状回面孔区代表完整的面孔与以破坏行为识别的方式重新配置相同的视觉特征时不同。

检查一个区域的行为意义的另一种方法是研究有行为缺陷的患者。在这种情况下，面部识别障碍被称为面容失认症。令人惊讶的是：一些功能性核磁共振成像研究在这些患者中发现了完整的梭状回，这让人怀疑它对面部感知的必要性。然而，这里也使用适应设计的后续研究证明了信息：当重复相同的面孔时，面容失认症的其他完整的梭状回不适应。这表明梭状回在面容失认症患者中的反应不同，与其对面部识别的重要性一致。

视觉类别或更普遍的心理过程可以映射到像梭状回这样的一个或少数几个区域，这一发现对于思考思维与大脑之间的关系非常重要。特定功能是局部化的还是广泛分布的一直是整个神经科学史上关于大脑组织的核心问题（第1章）。梭状回面孔区和面部识别块系统的发现提供了定位的新证据，并鼓励研究人员追寻其他复杂认知功能可能定位于特定大脑区域或小型节点集的假设，但也质疑定位是否正确思考大脑的组织方式。例如，进一步的研究表明，人脸在视觉皮层上产生广泛分布的反应，梭状回可以被用来识别我们拥有专业知识的其他种类的物体。这些争论反映了这项原创作品的变革性质，既适用于人脑研究，也适用于动物模型中的相关问题。

6.3.2 功能性核磁共振成像研究挑战了认知心理学和系统神经科学的理论

许多认知心理学的理论模型最初对大脑是不可知论的。然而，现在有几个功能性核磁共振成像发现的例子改变了我们对认知的组织和机制的理解。

一个突出的例子是对记忆的研究。从19世纪开始，记忆研究的总体目标是了解记忆是如何创建、检索和使用的，以及这些过程是否因记忆类型而异。一项重要发现来自对患者亨利·莫莱森的研究。认识到海马体受损会导致丧失形成新自传式记忆的能力，但不会影响学习某些技能的能力（第52章）。这些发现导致了这样的想法，即记忆可以分为两大类，有意识的和无意识的（也称为陈述性与程序性，或显性与隐性）。在定位的传统中，这些和其他类型的记忆被映射到不同的大脑区域，基于患者大脑中受损的位置以及他们表现出的行为症状。

后来对健康人脑的功能性核磁共振成像研究有助于揭示这种二分法过于简单化了。首先，一些使用后来被称为后续记忆任务的研究表明，海马体以外的区域与陈述性记忆的成功形成有关。在此类研究中，受试者在扫描时会收到一系列刺激（图片或文字）。之后，通常在核磁共振仪之外，测试他们对这些刺激的记忆。刺激最初被编码时的血氧水平依赖反应然后根据它随后是被记住还是被遗忘来排序。将这些条件进行对比以揭示在成功的记忆形成过程中哪些大脑区域表现出更多（或更少）的活动。除了在海马体和周围的内侧颞叶中发现这种差异外，前额叶和顶叶皮层中的血氧水平依赖活动也可以预测后期记忆。通过测量健康个体的整个大脑，功能性核磁共振成像揭示了陈述性记忆由不止一个大脑系统提供，与前额叶皮层（例如，语义阐述）和顶叶皮层（例如，选择性注意）相关的部分也参与编码。

功能性核磁共振成像研究以另一种方式挑战了传统的记忆组织分类学。功能性核磁共振成像显示，以前假设不涉及海马体（或陈述性记忆）的范围广泛的任务实际上确实始终与该区域有关。这些研究通常使用通常被认为是无意识的学习任务，在这些任务中，受试者有机会学习但从未被要求报告他们的记忆，并且在某些情况下，如果提示则无法这样做。例如，在概率分类任务中，受试者通过反复试验学习将视觉提示分类，即使线索和类别之间的关系有时不可靠。估计此类学习试验期间的血氧水平依赖活动，并将其与不涉及试错学习的基准任

务（例如，研究线索及其提供的类别）进行比较。这种比较通常揭示了纹状体的激活，但也可靠地揭示了海马体的激活（见第 52 章）。

总之，功能性核磁共振成像研究被认为依赖于陈述性记忆的任务通常会募集海马体以外的区域，而被认为依赖于程序性记忆的任务可以募集海马体。在这 2 种情况下，这些发现都是偶然的，并且之所以成为可能，只是因为数据是通过功能性核磁共振成像从整个大脑中获得的。尽管这些开始时是意想不到的结果，但它们导致了系统的后续研究，更新了我们对记忆组织的理解。主要是，他们对最初强调的“意识觉知”作为海马体处理的决定性特征提出了质疑。这反过来又有助于将人类研究的结果与动物研究的结果联系起来，在动物研究中，有意识记忆的概念不太重要，而海马体参与的任务通常涉及空间导航。因此，功能性核磁共振成像在人类身上的发现已经改变了我们对记忆理论模型的理解，包括神经结构和认知行为。

6.3.3 功能性核磁共振成像研究检验了动物研究和计算模型的预测

计算模型与功能性核磁共振成像的集成一直是认知神经科学的重要发展。这方面的一个例子来自对大脑如何学习预测和获得奖励的研究，以及将这一过程形式化的强化学习模型。这些模型与基于奖励的动物决策研究共同进化，这也启发了后来的人类研究。

这些研究和理论的核心是：中脑多巴胺能神经元会增加它们的放电以响应意想不到的奖励，例如果汁（第 43 章）。一旦预测性线索与奖励可靠地配对，神经元就会及时将它们的反应转移到这个预测性线索上。如果预测的奖励没有发生，则激活会减少。这种反应模式表明中脑多巴胺能神经元发出预期奖励与实际奖励之间差异的信号。这种差异通常被称为奖励预测误差，并且已使用基于强化学习理论的方程式进行建模。当该模型应用于涉及奖励的人工任务时，可以在逐个试验的基础上估计假设的奖励预测误差。然后，这些估计可用于预测血氧水平依赖活动并识别可能参与人脑强化学习的体素和区域。

在此类典型研究中，受试者在功能性核磁共振成像期间执行学习任务，做出一系列关于视觉提示的选择以预测可能的奖励。他们在每次选择后立即了解结果。例如，受试者可能会看到 2 种形状（例如，圆形、三角形），通过按下按钮选择一种形状，然后了解该选择是否会带来金钱奖励。此类任务的关键特征是形状和奖励之间的关联是概率性的，并且会在实验过程中发生变化。由于这种嘈杂的关系，受试者必须学会跟踪每种形状的奖励可能性。可以根据受试者选择和奖励的历史计算每次试验的奖励预测误差，然后将其包含在对其功能性核磁共振数据的分析中。许多使用这种方法的研究发现，逐个试验的奖励预测误差与腹侧纹状体中的血氧水平依赖活动相关，腹侧纹状体是一个接收中脑多巴胺能神经元输入的区域。

其他计算模型（如整合了认知心理学、计算机科学和神经科学的深度神经网络）也通过产生关于大脑活动的新假设发挥了重要的理论作用。由于这些模型通常受到大脑结构和功能的启发，因此它们有助于弥合分析水平，从动物的生理记录到人类的功能性核磁共振成像。它们还通过模拟可以在大脑中寻找的心理和神经生物学兴趣变量，在数据分析中发挥有用的作用，这种方法通常被称为基于模型的分析。

6.4 功能性核磁共振成像研究需要仔细解读

前面提供的例子说明了功能性核磁共振成像如何提高我们对大脑和行为之间联系的理解。在与心理学的接口上，功能性核磁共振成像可以补充纯粹的行为测量。许多复杂的人类行为（例如，记忆回想、决策制定）取决于多个处理阶段和组件。与仅基于简单的行为测量（例如准确性或响应时间）的行为相比，使用功能性核磁共振成像测量这些过程可以提供更丰富、更机械的行为解释。在与系统神经科学的接口上，功能性核磁共振成像补充了直接神经元记录。大多数大脑区域（例如，海马体）支持多种行为，并且与其他区域协调一致。使用功能性核磁共振成像对整个大脑进行成像的能力使得在网络层面更全面地了解神经机制成为可能。

那么在任务期间在某个区域发现血氧水平依赖活动意味着什么？如图 6.4.1 所示，大脑和行为之间映射的多样性对功能性核磁共振成像结果的解释提出了严峻挑战。一个基本的考虑因素是推理的类型。大多数功能性核磁共振成像研究使用前向推理，其中一项实验比较了操纵特定心理过程参与的任务条件之间的血氧水平依赖活动（例如，比较面部与非面部刺激的影响以研究面部识别）。可以推断这些条件不同的大脑区域参与了操纵过程。

前向推理依赖于任务操作，因此允许研究人员推断大脑活动的差异与感兴趣的心理过程有关。

通过反向推理，神经活动的差异是推断哪个特定心理过程活跃的基础，即使导致差异的条件并非旨在操纵该过程。例如，在之前的人脸与非人脸对比中，研究人员可能会将纹状体中的不同活动解释为有益的证据。这种反向推理通常是不合理的，因为奖励既没有被测量也没有被操纵，即解释是基于其他操纵奖励并发现纹状体活动的研究。问题的出现是因为每个大脑区域通常支持不止一种功能，这意味着仅通过观察活动就不清楚哪些功能参与了。事实上，纹状体也与运动密切相关，所以也许面部参与运动而不是奖励过程？这个例子中逻辑合理的结论反映了前向推理，即纹状体参与了面部识别的某些（尚未解决的）方面。

因此，一种解决方案是不在功能性核磁共振成像研究中使用反向推理。然而，在某些情况下，反向推理可能是可取的，甚至是必要的。例如，反向推理可以让研究人员进行探索性分析并生成新的假设，甚至可以从为其他目的收集的数据中得出。这对于充分利用难以收集的功能性核磁共振成像数据尤其重要，例如来自儿童、老人和患者的数据（文本框 6.2）。出于这种需要，已经开发了统计工具来支持反向推理。例如，基于网络的工具 Neurosynth 使用已发表研究的大型数据库来分配特定心理过程（例如奖励）的概率，因为在特定区域（例如纹状体）中观察到了血氧水平依赖活动。

文本框 6.2 (现实世界中的大脑成像)

利用非侵入性工具对人脑进行成像和测量内部心理过程的能力引起了人们对将功能磁共振成像应用于各种现实世界问题的兴趣，如临床诊断和治疗、法律和司法、人工智能、营销和经济以及政治。

在临床领域，一个有趣的方向是使用功能磁共振成像来检查植物人状态的患者。研究表明，一些这样的患者表现出反映心理处理的大脑活动。例如，患者可能表现为昏迷（无意识、非交流和对外部刺激不反应），但当被要求思考一个动作时，运动皮层或当被要求想象特定的视觉提示时，在特定类别的视觉区域表现出神经活动。这些发现可能会影响临床医生对患者的预断和治疗。

功能性核磁共振成像在现实世界中的另一个潜在应用是测谎。根据大脑活动准确区分真相和谎言的能力在法庭上可能具有重要价值。一些实验室研究报告称，当一组受试者被要求重复撒谎时，大脑活动会有所不同。然而，为了有用，功能磁共振成像需要以一种不受策略或对策影响的方式，提供高度可靠的证据，证明一个人是否在特定事件上撒谎。这在目前是不可能的，事实上，功能磁共振成像的证据在法庭上通常是不可接受的。

功能磁共振成像的这些和其他应用引起了道德和隐私方面的担忧。例如，当局可以使用功能磁共振成像数据来证明相应的决定（如有罪或无罪），利用公众的偏见来相信生物学解释，即使基础科学尚未确定。更令人不安的是，人类目前对我们是否分享内心想法和感受拥有自主权，但感知这些信息的设备可能会改变这一点。因此，神经科学家在考虑实际应用时面临的一个重要挑战是准确地传达功能磁共振成像功能强大但有局限性，以及我们对人脑的理解正在进行中。

区分大脑活动与行为的相关性与大脑活动与行为之间的因果关系也很重要。如果大脑区域有选择地并持续地参与特定的心理过程，则这种相关性并不能得出它在该过程中发挥必要或充分作用的结论。关于充分性，大脑区域可能（并且很可能确实）与一个或多个其他大脑区域合作以完成该过程。就必要性而言，该地区的活动可能是其他地方加工的次要副产品。

支持功能性核磁共振成像研究解释的一种方法是评估研究结果如何与更具侵入性的方法（例如癫痫患者的电刺激）的研究结果趋同。由于每种工具都有局限性，包括神经元记录等其他相关措施，因此这种汇聚证据的原则对于推进对大脑如何支持行为的理解至关重要。除了通过研究和工具汇集证据外，还有人正在努力使用经颅磁刺激或实时神经反馈与功能性核磁共振成像同时操纵大脑功能。

6.5 未来的进步取决于技术和概念的进步

功能性核磁共振成像是迄今为止我们探测健康人脑的最佳技术。它允许以相当高的分辨率测量整个大脑以及大型受试者样本中心智的许多方面而不会造成伤害。然而，从其他方面来说，如果我们想要更深入、更准确

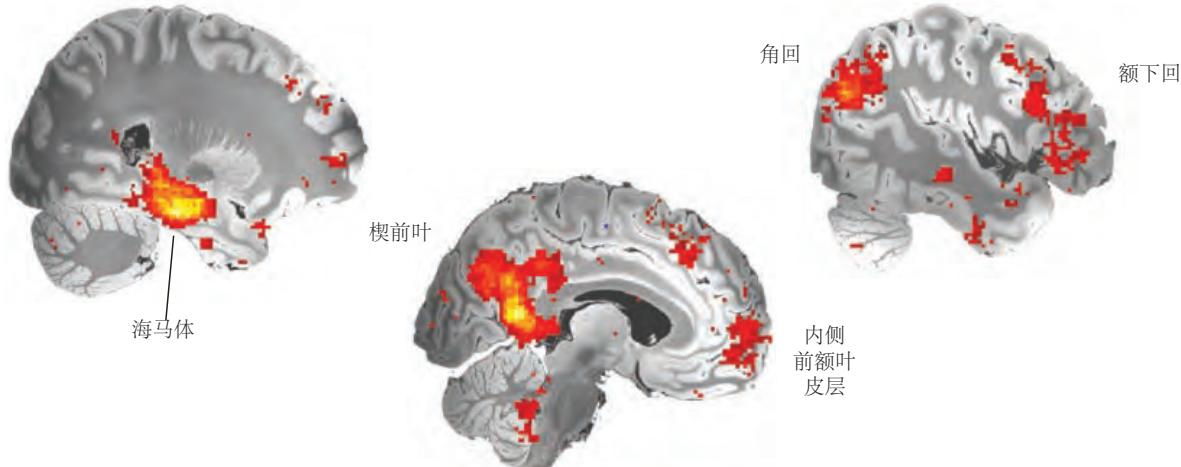
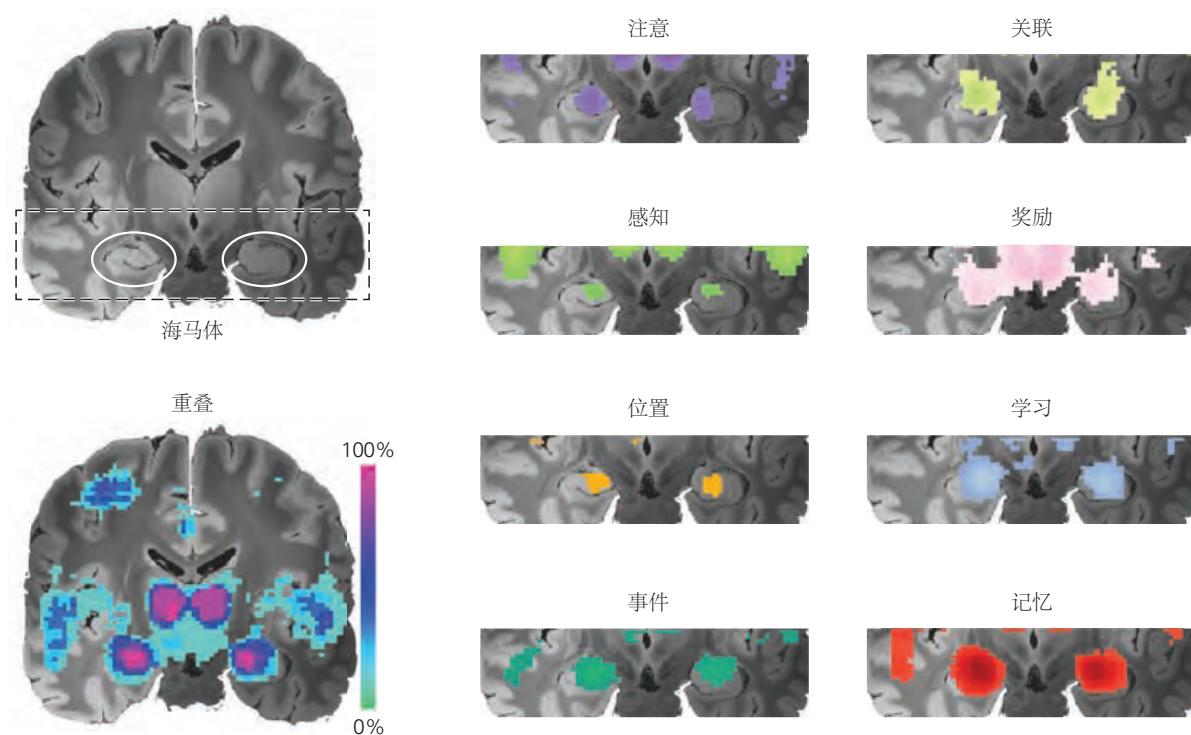
A 情景记忆所涉及的区域**B 海马体的多种功能**

图 6.4.1: 映射思维和大脑的挑战。对功能性核磁共振成像数据的任何解释都必须考虑认知功能与大脑区域之间关系的复杂性。此处通过来自包含 14,000 多项已发表的功能性核磁共振成像研究数据库的元分析来说明这种复杂性。A. 这个映射显示：多个大脑区域参与情景记忆，即对过去特定事件的编码和检索。彩色体素表明在报告这些体素激活的研究中术语“偶发性”的可能性很高（反向推理）。这个例子说明了单个认知功能如何与多个大脑区域相关联（一对多映射）。B. 这些图显示海马体参与了多种认知功能（每个半球的白色圆圈）。每个插图大脑中的彩色体素表明这些体素在检查相应术语（前向推理）的研究中被激活的可能性很高。重叠图显示了激活每个体素的这些术语的百分比。这个例子说明了单个大脑区域如何与多个认知功能和行为相关联（多对一映射）。

地了解大脑的工作原理，它远非我们最终需要的。与动物可用的工具相比，功能性核磁共振成像提供相对嘈杂、缓慢和间接的神经元活动和回路动力学测量。

正在努力从技术和生物学上解决这些限制。在技术方面，多波段成像序列可以通过并行采集大脑的多个切片来提高功能性核磁共振成像数据的时间分辨率和空间分辨率。然而，更快的测量本质上受到血液动力学响应速度慢的限制，较小的体素仍然平均分布在数十万个神经元中。

在生物学方面，我们对血氧水平依赖活动如何从大脑的生理机制中产生有了初步的了解，例如单个神经元活动、群体活动、星形胶质细胞和其他神经胶质细胞的功能、神经调节系统和血管系统。更好地理解血氧水平依赖活动与这些过程之间的关系对于了解不同类型的测量何时以及为何一致和分歧至关重要。虽然一些实验条件会导致神经元活动和血氧水平依赖活动增加，但其他实验条件不会。例如，虽然视觉提示的呈现增加了视觉皮层中的血流量和神经元放电，但如果高度期望的这种视觉提示没有呈现，则血流量仍会增加但神经元活动不会增加。这表明神经活动和血管活动的耦合存在重要的细微差别，这些细微差别可能具有功能意义，并且血管信号本身可能比以前认为的更复杂。

正如功能性核磁共振成像的历史所示，一个领域的科学发现可以导致其他领域的意外突破。1970年代核磁共振成像的发现（20年后导致了功能性核磁共振成像的出现）来自物理和化学，并且影响深远，以至于保罗·劳特布尔和彼得·曼斯菲尔德获得了2003年诺贝尔生理学或医学奖。几十年前核磁共振的发现又使这成为可能，伊西多·拉比获得了1944年的诺贝尔物理学奖，费利克斯·布洛赫和爱德华·珀塞尔获得了1952年的诺贝尔物理学奖。这些发现最初与神经科学并无关联，但却引发了心智、大脑和行为研究领域的一场革命。

6.6 亮点

1. 认知神经科学中的功能性大脑成像方法旨在记录与人类大脑中展开的心理过程相关的大脑活动，将生物学和行为测量联系起来。目前，占主导地位的技术是功能性核磁共振成像。

2. 功能性核磁共振成像基于2个主要概念：磁共振物理学和神经血管耦合生物学。结合起来，功能性核磁共振成像可以测量血氧水平依赖对神经元活动的响应。当人类受试者在功能性核磁共振成像期间执行认知任务时，随着时间的推移，血氧水平依赖活动的测量可以与特定的心理过程和行为联系起来。

3. 血氧水平依赖活动和行为之间的联系是通过一系列预处理步骤和统计分析推断出来的。这些分析可以回答一系列问题，例如哪些大脑区域在特定任务期间处于活动状态，哪些信息被编码在区域内活动的空间模式中，以及区域如何作为网络的一部分随着时间的推移相互影响。

4. 人脑成像导致了对许多领域行为的神经机制的基本见解。一些突出的例子是了解人脑如何处理面孔，如何存储和检索记忆，以及我们如何从反复试验中学习。在这些领域中，来自功能性核磁共振成像的数据与动物神经元记录的发现以及计算模型的理论预测相融合，提供了大脑与思维之间关系的更完整画面。

5. 功能性核磁共振成像记录大脑活动但不直接修改活动。因此，它不支持推断某个大脑区域是否是行为所必需的，而是该区域是否与该行为有关。大多数研究支持对这种参与的前向推论，即大脑中的活动可以与心理过程联系起来，因为实验操纵了该过程。

6. 功能性核磁共振成像提供了一个机会来研究人类大脑的功能，因为它参与了健康和疾病中的各种心理过程。这项技术及其生成的数据分析正在不断发展，以提高生物测量的时间分辨率和空间分辨率，并阐明这些测量、心理过程和行为之间的联系。