

· 进 展 ·

## 事件相关功能磁共振成像研究及其在认知神经科学研究中的运用

薛贵<sup>1</sup>, 董奇<sup>1,2</sup>, 张红川<sup>1</sup>

(1. 北京师范大学心理学院脑与认知科学研究所, 2. 认知科学与学习教育部重点实验室, 北京 100875)

**[摘要]** 事件相关设计的出现和不断发展是近年来功能磁共振成像研究中的一个最新趋势。与传统的区块设计相比, 事件相关设计能够更灵活地安排实验刺激, 更好地排除无关刺激的干扰, 对磁共振信号进行更好的描述。同时也能够进行事后的分类统计并与其他研究手段进行更好地整合, 从而大大地提高了功能磁共振成像研究探讨问题的广度和深度。随着事件相关设计的不断发展, 其在认知神经科学研究中得到日益广泛的运用, 并在感知觉, 注意, 记忆, 思维, 语言和其他高级功能的脑机制研究中取得了很多具有重要意义成果。

**[关键词]** 事件相关设计; 功能磁共振成像; 区块设计; 认知神经科学

## Event-related functional magnetic resonance research and its implications for cognitive neuroscience

XUE Gui<sup>1</sup>, DONG Qi<sup>1,2</sup>, ZHANG Hong-chuan<sup>1</sup>

(1. Institute of Brain and Cognitive Science, School of Psychology, 2. Key Laboratory of Cognitive Science and Learning of the Ministry of Education of China, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

**[Abstract]** In recent years, event-related fMRI (efMRI) has greatly expanded the range as well as the profundity of current researches on cognitive neuroscience with its increasingly widespread application in this field. Compared to traditional block design, efMRI design has many methodological advantages, including the flexibility in arranging and presenting stimulus, the high efficiency in excluding the influence of irrelevant factors and the accuracy in describing the profile of blood oxygen level dependent (BOLD) signal. In addition, in efMRI design, the trials can be categorized *pos hoc*, and the result is more easy to be compared with and integrated into that of EPRs, dichotic listening and half visual-fields presentation. Above all of this, the efMRI itself has experienced a drastic development in recent years. For all these merits, efMRI has been widely adopted by current researches on cognitive neuroscience, and thus has resulted in many important findings in the brain mechanism underlying perception, attention, memory, thinking, language and other high-level cognitive functions.

**[Key words]** event-related design; fMRI; block design; cognitive neural science

近年来认知神经科学研究的一个里程碑事件就是功能磁共振成像技术的出现及其日益广泛、深入的运用。功能磁共振成像能够直观、形象地观测正常人在完成认知任务过程中大脑的活动情况, 并且具有较高

的时间和空间分辨率, 这较传统的神经检查, WADA 测试, 单视野呈现, 双耳分听和脑电等都具有不可比拟的优势。在这一技术的推动下, 认知神经科学领域的研究呈现飞速发展的趋势, 世界各著名高校, 研究机构纷

**[文章编号]** 1008-0872(2003)01-0045-05 **[中图分类号]** B842 **[文献标识码]** A **[收稿日期]** 2002-04-05

**[基金项目]** 国家攀登项目(95-专-09)资助 **[通讯作者]** 薛贵 **[联系电话]** (010)62207743

**[作者简介]** 薛贵(1977-), 男, 重庆市人, 现为北京师范大学心理学院脑与认知科学研究所博士研究生, 从事双语学习和加工的脑机制以及功能磁共振成像的方法学研究。

纷设立脑与认知研究中心,美国,日本等国家政府也纷纷推出大型的脑科学研究计划。相关研究成果数量不断增长,重要研究发现不断涌现,大大加深了人们对脑与认知关系的认识<sup>[1]</sup>。

作为一项新兴的研究手段,功能磁共振成像技术在极大地改变当前认知神经科学研究现状的同时,本身也经历着巨大的变革。其中一个显著的趋势就是事件相关实验设计的不断发展和完善,并成为当前最主要的一种实验设计手段。由于这种新的实验方法的出现,大大提高了这一技术运用的范围和研究问题的深度,并成为促进功能磁共振成像研究发展的新的推动力。本文拟就事件相关设计的方法学特点和优势,发展趋势及其在认知神经科学的运用作一初步探讨,以期能够对相关领域的研究工作有所启发。

## 1 区块设计与事件相关设计

事件相关功能磁共振成像实验设计(event-related functional magnetic resonance imaging: *efMRI* 或 *erfMRI* 或 *ER-fMRI*),又称为单事件实验设计(single-trial design),是针对传统的区块实验设计(block design)的局限,并结合事件相关诱发电位(event-related potentials: *ERPs*)研究设计特点而发展起来的。

**1.1 区块实验设计** 为早期的功能磁共振实验设计主要采用的方式,其特点就是以区块为实验操作的基本单元。所谓区块,就是由若干具有相同性质的实验任务所组成的一个刺激序列。由于具有相同性质的任务聚合在一起,因而可以引起相关脑区域的重复激活,从而诱发出很强的血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, *BOLD*)信号变化。在区块设计中,单个区块的长度、数量、顺序往往由实验者根据研究任务的特点和基本要求等因素综合决定。一个区块的长度一般在20 s~1 min之间。在一个扫描序列中,总共可以包含大约6~12个区块。

典型的区块设计往往包含了两种基本的任务:实验任务和控制任务。两者的区块间隔出现。在后来的设计中,这种实验设计模式也有了一些发展。比如,研究者可以在一个扫描序列中安排两类实验任务及其各自的控制任务,从而方便对两个任务的直接比较。同时,有的区块设计本身并不包括专门的控制任务,而是同时设置两个或者多个实验任务,并相互作为控制任务。通过这种设计,可以在一个区块中直接比较多个认知任务的脑机制。见 Fig 1A。

**1.2 事件相关实验设计** 事件相关设计也称单事件设计,其设计中可以控制的最小单元是单个刺激(或事件),而不是区块。由于功能磁共振成像研究主要采用

*BOLD* 成像技术,而单个事件诱发的 *BOLD* 信号往往较弱,变化幅度多在5%~10%之间,并且还容易受到其他因素的干扰。因此,实际运用中往往采用多个事件诱发的 *BOLD* 信号进行叠加的方法。见 Fig 1B。

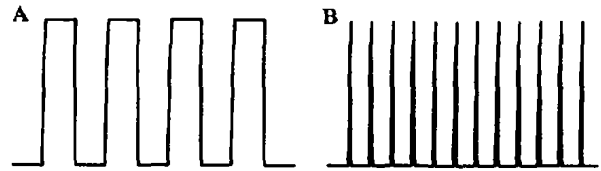


Fig 1 Typical block design (A) and event-related design (B)

最初的事件相关设计多采用长刺激间隔(SOA)的慢速呈现设计方式,典型的SOA通常在12 s或者以上,以避免前后刺激引发的信号相互叠加导致的影响。随着研究者对 *BOLD* 信号特点认识的深入以及新的统计分析方法的发展,现在研究者普遍采用快速的事件相关实验设计。通过这种技术,实验的刺激间隔可以降低为2~3 s,甚至达到500 ms。后来的事件相关设计有了很多发展:在刺激类型上有单类和多类刺激实验设计;在刺激呈现顺序上有固定顺序(fixed),伪随机(pseudorandomised)和完全随机(stochastic);在刺激间隔上有固定(constant)间隔和变化(variable)间隔等。这些特征的组合可产生多种事件相关设计模式。

## 2 事件相关实验设计的方法学优势

由于事件相关设计可以操纵的最小刺激单元是单个事件,而不是一个区块,它可以比区块设计更为灵活地安排刺激的呈现,对刺激的控制性也更强。同时,事件相关设计和相应的统计方法本身能够对 *BOLD* 信号进行更好的描述。因此,同传统的区块设计相比,采用事件相关实验设计具有很多方法学上的优势。

首先,事件相关实验设计可以更好地减少心理学研究中经常遇到的期望、练习和疲劳效应。由于传统的区块设计往往将多个刺激连接在一起组成一个区块,从而不可避免地导致被试的猜测等其他心理反应,并可能形成某种加工策略,这些都会干扰研究的结果。而采用事件相关的实验设计,可对刺激呈现的顺序随机化,更好地控制这些无关因素,提高研究的准确性。

事件相关实验设计的另一个优势是能够减少头动造成的信号干扰。头动伪影一直是功能磁共振成像的一个重要噪声来源。虽然在区块设计中也可以采用严格的实验控制和数据统计分析部分消除这种干扰,但始终无法排除细微头动的影响。而采用事件相关设计则可有效区分头动或神经元活动引起的信号改变,最

大限度消除头动造成的影响。运用该法可研究一些无法避免轻微头动的认知任务,如大声说话、吞咽等,且效果显著<sup>[2]</sup>。

事件相关设计还能够运用于一些无法区块化的实验任务中。典型的例子就是在 ERPs 研究中经常使用的 ODDBALL 范式。在这类实验中,我们无法将多个新异刺激安排在一个区块中顺序呈现,而在事件相关设计中,刺激可随机呈现。同样,在一些重复启动的脑机制的研究中,也需要对刺激进行随机化处理,这也不能通过运用传统的区块设计来实现。

同时,事件相关设计可以根据被试的应对刺激进行事后的分类。在区块设计中,我们必须事先假设被试对同一类型的任务会作出相同的反应,而实际情况可能有时并非如此。被试可能无法,或者错误地完成了某一任务。因而这些材料对于被试来说就是不同质的,把这些任务按照同一个性质进行处理就会导致偏差。而采用事件相关设计就可以在事后根据被试的反应将刺激材料重新筛选或者分类,并取得与之对应的图像数据,然后进行分析。

事件相关实验设计还可以运用于对事先无法控制和预测的行为的研究。例如心理学经常用于研究注意选择性的“花瓶”和“人脸”实验。由于事先无法知道被试什么时候发生知觉的转化。因此,可以采用事件相关的实验设计。根据被试在实验过程中的报告,从而有选择性比较被试在知觉到不同的内容以及发生知觉转化时大脑的活动情况<sup>[3]</sup>。

事件相关实验设计另一个突出优势就是能够对 BOLD 信号进行更加准确的描述,从而更深入地揭示大脑活动与认知的关系。由于区块设计往往将同类刺激以相等而且较短的时间间隔呈现,从而必然导致刺激所引起的 BOLD 信号的饱和而且不容易分离。而采用较大间隔的事件相关设计或者随机化的事件相关设计则可以很好地解决这一问题。

事件相关设计还能够更好地综合和比较 fMRI 与 ERPs,双耳分听,单视野呈现等不同研究手段研究的结果。由于这些研究手段各有所长,因而一方面可以综合运用这些手段,也可以对结果进行相互验证和比较。由于这些研究手段中往往采用类似于事件相关的设计,因此通过在 fMRI 研究中采用事件相关实验设计,可以和其他研究采用相同或者相似的实验材料和实验设计方式,以避免其他因素的干扰。

当前,事件相关实验设计的技术本身还处于不断发展中,其在认知神经科学研究的运用也处于不断开拓和完善中。随着该方法学的探索以及在实践中不断发展、改进,它必将在相关研究中发挥出更大的优势。

### 3 事件相关实验设计的发展

自 1996 年 Buckner 等人首次在功能磁共振成像研究运用事件相关实验设计以来<sup>[4]</sup>,有关事件相关实验设计的可行性和优化的探讨一直没有间断。同当时相比,现在的事件相关设计无论在灵活性、复杂性和精确性等方面都有了很大的提高。而在这些方面的每一个进步都与人们对 BOLD 信号认识的加深以及统计理论和方法的不断发展密不可分。下面我们将结合这些方面的研究进展对事件相关实验设计的发展过程做一简要回顾,以期从历史纵向的角度对事件相关设计的原理、特点和发展有一个更清楚的说明。

早期采用区块设计的主要原因是担心单个刺激产生的 BOLD 信号太微弱而无法监测。而采用多个刺激,则可以将这个信号进行放大。然而从功能磁共振技术产生之日起,人们就开始探讨检测单个刺激引发的信号的可能性。Blamire(1992)等研究发现,即使是一个持续 2 s 的反应,也能够产生明显的 BOLD 信号变化<sup>[5]</sup>。Savoy 等(1995)进一步发现,34 ms 的视觉刺激也能够诱发清晰的、可检测的 BOLD 信号<sup>[6]</sup>。这些研究有力地证明了 fMRI 对单个短暂刺激的敏感性,同时也为事件相关设计的可行性提供了理论和实践的依据。

Buckner 等最初使用的事件相关实验设计采用的是单类刺激慢速呈现事件相关设计。在这个实验中,词干补全任务以每 14 ~ 16 s 一次的频率呈现。当时之所以采用这种慢速的刺激呈现,主要是为了避免两个刺激引起的 BOLD 信号的叠加。通过与区块设计相比较,他们发现两种实验条件下的结果非常类似,从而证明了事件相关设计的可行性。

这个实验在功能磁共振研究发展的历史中可以说具有里程碑的意义。在这以后,事件相关设计如雨后春笋般蓬勃发展起来。但客观地说,这种实验设计模式在现在看来还是非常初级的。首先,由于采用的是单类刺激设计,限制了对不同刺激的直接比较,而这正是认知神经科学研究的一个非常重要的问题。其次,由于刺激的间隔相对较长,一方面减少了刺激的数量,从而导致个别刺激的差异可能对整体的结果造成较大的干扰;同时,由于被试可以在 2 ~ 3 s 内完成实验任务,而在剩下相对较长的时间内则处于休息状态,这样就无法控制被试在这期间的其他心理活动。

在后来的研究中,研究者则更加关注 BOLD 信号的线性叠加和可分离性。Dale 和 Buckner(1997)发现,BOLD 信号在一定条件下是可以线性叠加的,同时可以通过一定的统计手段加以分离。通过收集连续呈现

一个、两个和三个刺激所诱发的 BOLD 信号,他们发现,随着刺激数量的增加,BOLD 信号的强度和持续时间都有所增加。而通过对 BOLD 信号的分离,则发现三个刺激所导致的 BOLD 信号大概一致<sup>[7]</sup>。这表明,同类刺激产生的 BOLD 信号的特征大概一致,并且在一定程度上是以一种线性的方式进行叠加。这项研究从方法学上为快速呈现事件相关设计提供了理论基础。Konishi 等(1997)进一步发现,不同类型的刺激产生的 BOLD 信号可以加以分离<sup>[8]</sup>。

这些重要的研究发现产生的一个直接效应就是推动了多类刺激、快速呈现事件相关实验设计的发展。近年来,还有一些研究者开始考虑结合区块设计和事件相关设计各自的特点,并发展出了嵌套性的实验设计方式。所谓嵌套性的实验设计,就是实验的总体框架是区块设计,而在每个区块内部,则采用事件相关的实验设计模式。通过这种设计,可以保证实验的检验力,同时也可以更好对各类刺激进行分别处理。我们将在后面对这种设计进行举例说明。

总之,随着当前理论探讨的不断深入,事件相关设计的种类得到了不断的丰富,大大提高了实验设计的灵活性、准确性和适用范围。同时,这些实验设计本身也在不断推广、运用中取得了迅速的发展。这一方面表现为产生了很多能够针对特定的实验任务和要求的实验设计变式,另一方面也促使更多的研究者从方法学上对不同的实验设计进行优化,不断改进实验设计的估计效率(estimation efficiency)、检验力(detection power)和预测性(predictability)。

#### 4 事件相关实验设计在认知神经科学中的运用

在科学研究的发展史上,一项新的、重要的研究技术和方法的诞生总会对其所在领域的研究带来革命性的改变。正如我们前面所述,由于事件相关实验设计在方法学上的巨大优势,大大促进了相关研究的进展,并在感知觉、注意、记忆、思维、语言以及其他高级认知功能的研究中取得了很多重要的发现。由于近几年来运用事件相关实验设计进行的研究层出不穷,我们在这里只能选择一些有代表性的研究进行介绍,以期能够对事件相关设计在功能磁共振成像乃至认知神经科学研究中的深刻影响和广泛运用前景作一个管中窥豹的描述。

在感知领域,Aguirre 等(1998)运用事件相关实验设计详细考察了人脑视觉区在加工正立和倒立的头像时 BOLD 信号的变化情况。为了详细描述 BOLD 的变化,避免 BOLD 信号的非线性和饱和性等造成的干扰,

他们在实验中采用了双任务慢速呈现的方法(SOA 为 16 s)。结果发现,两类刺激在梭状回的人脸区(FFA: fusiform face area)产生了形状相近的 BOLD 信号变化。不同的是,倒立的人脸的启动事件(Onset)要比正立的人脸慢 200 ms。说明同加工正立人脸相比,在加工倒立的人脸之前可能插入了其他的认知过程<sup>[9]</sup>。

在注意方面,Strange 等(2000)在事件相关功能磁共振成像研究中引入 ODDBALL 实验模式,考察大脑在知觉多种不同类型的新异刺激时大脑的激活情况。他们在语义相关中性词表中随机插入在知觉上(用不同的字体书写),语义上(语义无关)以及情绪上(厌恶情绪的词)同词表相区别的新异刺激。结果发现,对这三类新异刺激的反应分别导致了梭状回,左侧前额叶和杏仁核区域反应的增强<sup>[10]</sup>。

Henson 等(2000)运用事件相关实验设计考察了个体在知觉熟悉和不熟悉的事物时所表现出来的不同的重复启动模式。他们将著名人物的头像和普通人物的头像混在一起,随机呈现。并在保证一定间隔的条件下重复呈现这些刺激。结果发现,当被试重复知觉到著名人物的头像时,大脑右侧梭状回区域的激活减弱。而在重复知觉到普通任务的头像的时候,这个区域的激活增强<sup>[11]</sup>。

在记忆方面,Jiang 等(2000)运用相似的实验设计考察了人的工作记忆在追踪特定的目标刺激时大脑的反应模式。他们在实验中设置了两类刺激:目标刺激和分心刺激。两者随机呈现,并且都在一个序列中重复 5 次,中间间隔 4 ~ 20 s。结果发现,前额叶在重复知觉目标刺激时激活程度增加,并且在以后的多次重复知觉中一直持续这种增强的模式。同时,无论是重复知觉到目标刺激还是分心刺激,大脑外侧裂的视觉区的激活都减弱<sup>[12]</sup>。

Wagner 等(1998)考察了被试在学习一个词表的时候大脑活动的情况,然后根据被试在再认测验的回答将学习材料分成记忆组和遗忘组。结果发现,被试在加工后来能够记住的材料时导致了左前额叶后部,海马周围和梭状回区域的更强激活。由此,可以通过被试在学习过程的脑活动情况预测其以后是否能够识记相应内容<sup>[13]</sup>。

Donaldson 等(2001)运用了一个混合嵌套设计来考察记忆提取状态和提取成功与否时大脑的激活状态。实验总体上采用区块设计,其中实验任务为单词再认,控制任务为注视点。同时,在每一个实验任务的区块内部,采用了事件相关的设计。通过这个设计可以考察同时记忆提取状态以及记忆提取成功或者失败两种情况的脑活动机制。结果发现,记忆提取成功伴

随着左前额叶、顶叶区域的激活,而记忆提取状态下则表现为双侧海马周围区域的激活下降,记忆提取状态和记忆提取成功同时导致左侧额中回等区域的激活<sup>[14]</sup>。

在其他脑的高级认知功能方面,双语者在加工一种语言时如何防止另一语言的干扰一直是双语脑机制研究的重要问题<sup>[15]</sup>。Rodriguez-Fornells 等(2002)综合运用脑电和事件相关功能磁共振成像技术对这个问题进行了探讨。在两个研究中他们使用了相同的实验材料和程序。综合这两项研究的结果发现,双语者在语义加工的时候采用了语音中介的加工策略,并在语义获取之前就抑制对非目标语言的反应,从而避免了两种语言的干扰<sup>[16]</sup>。

Macdonald 等(2000)运用事件相关功能磁共振成像研究考察了人脑高级功能中的认知控制功能(Cognitive Control)。在这个研究中,他们巧妙地改进了传统的 Stroop 实验范式,将一个完整的认知任务分成彼此联系又前后独立的两个部分:指导语和实施,它们分别代表不同的认知过程。研究者对这两个加工过程收集的图像数据分开进行了处理。结果发现,前额叶在认知控制中负责控制的实施,而扣带回则对认知控制的实施过程进行监控<sup>[17]</sup>。

随着事件相关实验设计的不断深入和广泛运用,研究者不但可以对一些更为复杂、细微的认知过程的脑机制进行探讨,同时在揭示问题的深度上也有了很显著的提高。除了定性的定位数据以外,还可以从 BOLD 信号的变化幅度、起始时间等多个角度来描述研究的结果,从而揭示出很多以前单纯利用定位数据所无法揭示的重要关系。

总之,事件相关实验设计的兴起和发展大大地推动了功能磁共振成像研究乃至整个认知神经科学研究的发展。我们有理由相信,随着事件相关实验设计的进一步发展、完善和日益广泛运用,人们对脑与认知关系的认识也将会不断走向全面、准确和深入,事件相关实验设计也必将因为其突出的贡献,从而在人类探讨大脑奥秘的漫漫征途中留下难以磨灭的一笔。

#### [参考文献]

- [1] 董奇,陶沙. 论脑的多层面研究及其对教育的启示[J]. 教育研究, 1999, 10: 46-53.
- [2] Birn RM, Bandettini PA, Cox RW, *et al.* Event-related fMRI of tasks involving brief motion[J]. *Hum Brain Mapp*, 1999, 7: 106-114.
- [3] Kleinschmidt A, Buchel C, Zeki S, *et al.* Human brain activity during spontaneously reversing perception of ambiguous figures [J]. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1998, 265: 2 427-2 433.
- [4] Buckner RL, Bandettini PA, O'Craven KM, *et al.* Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93:14 878-14 883.
- [5] Blamire AM, Ogawa S, Ugurbil K, *et al.* Dynamic mapping of the human visual cortex by high-speed magnetic resonance imaging [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 11 069-11 073.
- [6] Savoy RL, Bandettini PA, Weisskoff RM, *et al.* Pushing the temporal resolution of fMRI: studies of very brief visual stimuli, onset variability and asynchrony, and stimulus-correlated changes in noise[C]. *Proceedings SMR Third Annual Meeting, Nice*, 1995, 450.
- [7] Dale AM, Buckner RL. Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI [J]. *Hum Brain Mapp*, 1997, 5: 329-340.
- [8] Konishi S, Nakajima K, Uchida I, *et al.* Temporally resolved no-go dominant brain activity in the prefrontal cortex revealed by functional magnetic resonance imaging [J]. *Neuroimage*, 1997, 5: 120.
- [9] Aguirre GK, Singh R, D Esposito M. Timing and intensity of fusiform face area (FFA) response to upright and inverted faces [J]. *Soci Neurosci*, 1998, 24: 898.
- [10] Strange BA, Henson RN, Friston KJ, *et al.* Brain mechanisms for detecting perceptual, semantic, and emotional deviance [J]. *Neuroimage*, 2000, 12: 425-433.
- [11] Henson R, Shallice T, Dolan R. Neuroimaging evidence for dissociable forms of repetition priming [J]. *Science*, 2000, 287: 1 269-1 272.
- [12] Jiang Y, Haxby JV, Martin A, *et al.* Complementary neural mechanisms for tracking items in human working memory [J]. *Science*, 2000, 287: 643-646.
- [13] Wagner AD, Schacter DL, Rotte M, *et al.* Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity [J]. *Science*, 1998, 281: 1 188-1 191.
- [14] Donaldson DI, Petersen SE, Ollinger JM, *et al.* Dissociating state and item components of recognition memory using fMRI [J]. *Neuroimage*, 2001, 13: 129-142.
- [15] 董奇,薛贵. 双语脑机制的几个重要问题及其当前研究进展 [J]. *北京师范大学学报(人文社会科学版)*, 2001, 4: 91-98.
- [16] Rodriguez-Fornells A, Rotte M, Heinze, HJ, *et al.* Brain potential and functional MRI evidence for how to handle two languages with one brain [J]. *Nature*, 2002, 415, 1 026-1 029.
- [17] MacDonald AW, Cohen JD, Stenger VA, *et al.* Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control [J]. *Science*, 2000, 288: 1 835-1 838.