

事件相关功能磁共振成像设计的基本原理及其优化

薛贵¹, 董奇^{1,2}, 张红川¹

(1. 北京师范大学脑与认知科学研究所, 北京 100875; 2. 北京师范大学认知科学与学习教育部重点实验室, 北京 100875)

[摘要] 事件相关设计是近年来在功能磁共振成像研究领域发展起来的新的实验设计方式。本文在介绍了事件相关设计的基本原理以及 BOLD 信号的基本特征的基础上, 重点讨论了在事件相关设计中如何提高研究设计的统计检验力、估计效率和时间分辨率等问题。文章最后进一步探讨了在实际运用中如何平衡各种因素, 以取得最优效果的实验设计方案。

[关键词] 事件相关设计; 功能磁共振成像; 时间分辨率; 检测力; 估计效率; 预测性; 血氧水平依赖

Event-related fMRI design: principle and optimization

XUE Gui¹, DONG Qi^{1,2}, ZHANG Hong-chuan¹

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

[Abstract] Event-related fMRI (efMRI) design is a newly developed research paradigm for cognitive neuroscience in recent years. This article first gave a brief introduction to the basic principle of efMRI and the characteristics of BOLD signal. Then, a focus is placed on how to improve the detection power, estimation efficiency as well as the temporal resolution in event-related fMRI. Advanced issue on how to get a good balance of these factors and then achieve an optimal research design is also discussed in this paper.

[Key words] event-related design; fMRI; temporal resolution; detection power; estimation efficiency; prediction; BOLD

近年来, 功能磁共振成像研究在方法学上的一个突出进展就是事件相关设计的不断发展及其广泛运用。同传统的区块设计相比, 事件相关设计在灵活安排实验刺激, 准确描述血氧水平依赖 (blood oxygen level dependent, BOLD) 信号特征和同其他手段结合等方面都具有很明显的方法学优势, 从而在功能磁共振成像的研究中得到了日益广泛的运用, 并产生了很多具有重要意义的发现^[1]。在本文中, 我们拟就事件相关

功能磁共振成像的基本原理及其设计优化做一个初步的探讨。

1 事件相关设计的基本范式和原理

迄今为止, 虽然事件相关设计已经发展出来多个子类型, 但总的说来, 从其涉及的内在原理的差异上讲, 事件相关设计可以大致分为慢速呈现事件相关设计和快速呈现事件相关设计两大类型。下面我们将分

[文章编号] 1008-0872(2003)06-0420-06 [中图分类号] B842 [文献标识码] A [收稿日期] 2003-09-02

[基金项目] 国家攀登项目(95-专-09) [通讯作者] 张红川 [联系电话] (010)62206154

[E-mail] xuegui@263.net [作者简介] 薛贵(1977-), 男, 重庆人, 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。

别阐述这两类设计的基本原理。

1.1 慢速呈现事件相关设计 典型的慢速呈现事件相关设计可以用 Fig 1a 表示,这种设计是早期事件相关设计所采用的主要形式,在构思上与 ERPs 有很多类似的地方。慢速呈现设计的基本特征是刺激呈现的事件间隔(SOA)相对较长,通常在 12 s 或者以上。由于当前功能磁共振成像研究主要采用 BOLD 的成像方式,而单个事件所诱发的典型的 BOLD 信号持续的时间大概在 12~16 s。因此,在慢速事件相关设计里,可以粗略地忽略前后刺激所引发的信号的重叠,也不考虑 BOLD 信号的饱和与叠加的线性等问题,而可以直接采用时间锁定(time-lock)的方法,分离出单个刺激所导致的信号变化。这样的设计方式相对比较直观,也比较容易理解。

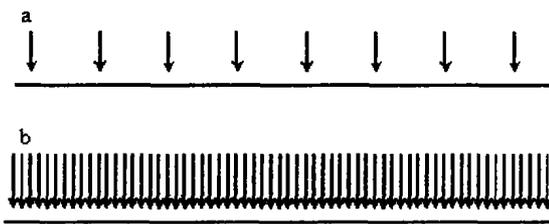


Fig 1 Slowly (a) and rapidly (b) presented event-related fMRI design

1.2 快速呈现事件相关设计 典型的快速呈现事件相关设计的方式可以用 Fig 1b 表示。其特点就是刺激呈现的事件间隔相对较短(不需要间隔 12 s 或者以上),可以在 2~3 s,甚至 1 s 以下^[2]。因此,在快速呈现刺激条件下,必然要考虑前后两个刺激引发的 BOLD 信号的叠加和相互干扰问题,这就构成了快速呈现事件相关设计和慢速呈现事件相关设计在原理上的本质差异。

1.3 事件相关设计的统计分析思路 在统计思路,事件相关实验设计也与区块设计有着本质的区别。区块设计主要是通过检验实验任务区块和控制区块的信号差异,以确定大脑的激活区域。在这里面,统计的元素是一个区块所引起的信号之和。而事件相关设计分析的是单个刺激的特征。对于慢速呈现事件相关设计来说,首先要根据刺激的类型选择性地进行分析,以此代表一类刺激所引起 BOLD 信号。然后通过分离出来的 BOLD 信号进行统计检验,通过其与基线,或者参考方程(如泊松分布方程)的差异来确定显著激活的脑区和激活水平。同时,也可以直接比较两类刺激诱发的 BOLD 信号的差异来确定它们在某个区域的激活是否有显著差异。

在对快速呈现事件相关设计所得的数据进行统计分析时,第一步就是要从混合的 BOLD 信号中分离出单个刺激诱发的信号。当前一个常用的方法是在一般线性模型(GLM)的基础上采用去卷积(deconvolve)算法来实现。显然,这种方法的一个前提是 BOLD 信号具有线性叠加性。分离出单个事件所对应的 BOLD 信号以后,其余的统计分析思路就与慢速呈现事件相关设计非常类似。

以上所介绍的方法主要是为了更准确地描述刺激所诱发的 BOLD 信号的特征,这也是事件相关设计的一个重要目的和优势。另一个方面,如果我们只是关心哪些地方有显著的激活,则可以采用不同的统计方法。目前使用较广的一个方法是假设一个理想的 BOLD 信号,然后在一般线性模型的基础上与刺激序列做卷积运算,形成一个“理想波”。最后计算实际信号和理想波的拟合程度,从而得到某个区域的激活强度。这种方法可以同时运用于区块设计,慢速事件相关设计和快速事件相关设计。其中的差异在于对于区块设计来说,处理的基本单元是一个区块,而事件相关设计的基本单元是单个事件。同时,快速事件相关设计同样也是以线性叠加为前提的。

2 BOLD 信号的基本特征

从事件相关的基本原理可以看到,无论是快速呈现设计还是慢速呈现设计,都是建立在对单个事件所诱发的 BOLD 信号的分析的基础之上的。它们也自然包括了对 BOLD 信号的一些基本特征的了解,包括 BOLD 信号的时间进程、稳定性、一致性和线性叠加性等等。而这些特征都将对实验设计的效果产生非常重要的影响。因此,在讨论事件相关设计的优化之前,有必要对血液动力学反应和 BOLD 信号的基本特征做一个简要的分析。

2.1 BOLD 信号的时间进程特征 当前研究发现,同神经元电冲动信号相比,BOLD 信号是一个相对很慢的反应过程。单个刺激所诱发的 BOLD 信号大约在 1~2 s 后逐渐上升,在 5~6 s 达到顶点。然后在 10 s 左右回到基线水平。同时,还有研究者发现在信号上升之前会有较小幅度的低于基线水平的下冲(pre-undershoot)。在回到基线水平后,也会存在一个下冲(post-undershoot)。为了更好地描述和比较 BOLD 信号的特征,研究者主要采用这样几个参数:起始潜伏期(time to onset),峰值潜伏期(time to peak),幅度(amplitude)等。

准确把握 BOLD 信号的时间进程特点对于事件相关设计具有重要的意义。首先,在慢速事件相关设计,

确定刺激间隔的事件必须以 BOLD 信号的持续事件为基础。其次,有的研究者采用起始潜伏期阶段的 BOLD 信号作为基线来确定激活强度,这个时候必须对潜伏期的信号特征有准确把握,包括其长度、是否有 pre-undershoot、是否产生基线上扬等。第三,采用一个理想的数学分布来模拟 BOLD 信号的形状,需考虑理想形状和实际信号的吻合程度对统计分析的准确性的影响。

2.2 BOLD 信号的稳定性 事件相关的一个基本假设就是要求 BOLD 信号具有较高的稳定性,这种稳定

性包括:(1)在同一次扫描过程中同一类型的刺激产生的 BOLD 信号的稳定性;(2)不同扫描序列和时间内 BOLD 信号是否一致。

Dale 和 Buckner(1997)分别收集了一个刺激、两个刺激和三个刺激所诱发的 BOLD 信号,结果发现,随着刺激数量的增加,BOLD 信号的变化强度有了明显的增加。通过分离单个信号的刺激,得到了三个非常相似的 BOLD 信号。这个研究的结果表明,相同刺激所诱发的 BOLD 信号基本一致(Fig 2)^[3]。

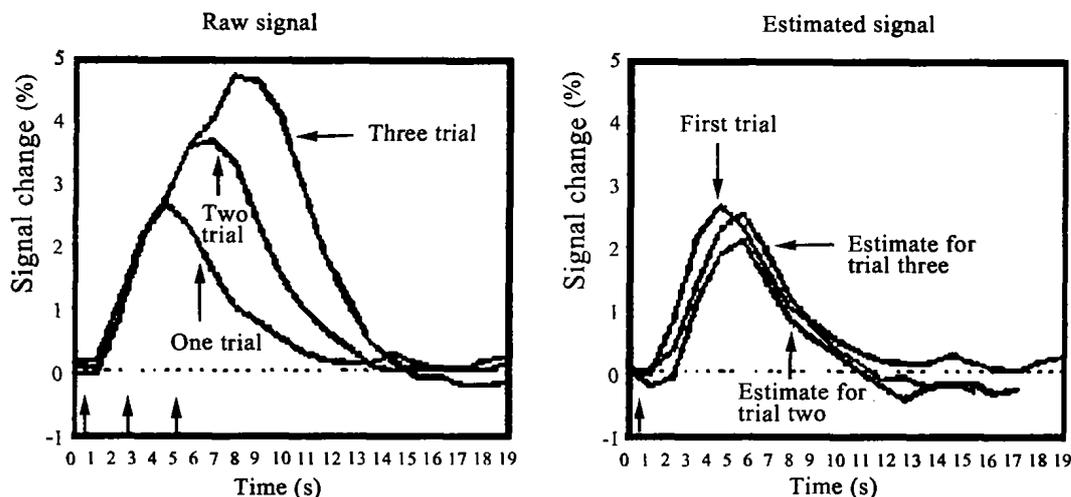


Fig 2 The stability and linearity of BOLD signal(Source: Dale & Buckner, 1997)

Miezin 等人(2000)研究发现,在不同序列扫描中,同一刺激所诱发的 BOLD 信号的幅度具有较高的稳定性($r^2 = 0.98$),同时达到顶点的时间也具有较高的稳定性($r^2 = 0.95$)。但是在 BOLD 信号的起始时间上存在差异($r^2 = 0.60$)^[4]。

Aguirre 等人(1998)从更严格的意义上考察了 BOLD 信号的稳定性。他们在同一天的多个扫描序列中收集信号,并且在第二天重复这个实验。结果发现,在所有 4 个被试当中,只有一个人的信号在同一天不同序列中的扫描中表现出较大的差异。而通过比较两天所收集的信号,有 3 个被试表现出明显的差异。这表明 BOLD 信号在一定程度上比较稳定,但是在某些情况下可能产生较大波动^[5]。

2.3 BOLD 信号的一致性 BOLD 信号的一致性则体现为:(1)同一刺激在不同脑区诱发的 BOLD 信号是否一致;(2)不同个体对同一任务的反应是否一致。由于事件相关设计和区块设计一样,所有的统计分析都是基于像素水平的(voxel-based or pixel-based)。因此,从单个被试单个像素的结果上说,BOLD 信号的一致性对

结果的合理性并没有太大影响。但是,如果要对大脑的不同区域进行直接比较,或者进行多个被试结果的平均,必然要考察 BOLD 信号的一致性问题,而这往往是我们所经常面对的。

综合当前的很多研究我们可以发现,单个刺激在运动区,视觉区和听觉区等产生的 BOLD 信号特征大体一致^[6]。但是,有研究者发现,对于同一刺激,前额叶的信号变化要比视觉区的信号变化慢 4 s^[7]。但这种差异可能由不同脑区的血管分布、神经元活动特性以及神经冲动传导等多种因素引起。同时,还有人发现,在大脑不同区域的 BOLD 信号变化和噪音特点可能存在差异,采样率较低时,在有的脑区就不能观察到显著激活^[8]。

有研究者指出,BOLD 信号的最小的差异来源是个体间的差异。对于不同被试而言,他们对同一刺激反应所产生的 BOLD 信号无论在幅度和持续时间等方面均存在较大差异。这可能反应了不同个体间的生理特点和认知过程的差异^[5]。Miezin 等人(2000)的研究同时证明了 BOLD 信号在脑区间和个体间的差异。他们

的结果表明,一个脑域所产生的 BOLD 信号与同一刺激在其他脑区所产生的信号的相关性较低,即使在同一个人被试身上也是如此。同时,不同被试之间的 BOLD 信号也有较大的差异,同时这种差异并不仅仅表现在峰值潜伏期以及起始潜伏期上^[4]。

2.4 BOLD 信号的线性叠加性 BOLD 信号的线性是事件相关设计特别是快速呈现事件相关设计最重要的一个理论前提,因此也得到了更多研究者的关注。一般来说,对线性的一个大致定义是相邻两个刺激产生的 BOLD 信号是否可以线性叠加。Dale 和 Buckner (1997)的研究实际上反映了 BOLD 信号的大致的线性叠加特点。同时,这一结论也得到其他一些研究的支持^[9,10]。但也有研究者对这个问题提出了异议^[11-13]。通过对这些研究的深入分析我们可以看到,BOLD 信号的线性叠加性是有条件的。而影响这种线性关系的因素包括:(1)BOLD 信号的饱和性;(2)神经元活动的抑制。因此,在刺激间隔太短的情况下,可能导致 BOLD 信号的非线性变化。

BOLD 信号本身具有相当的复杂性和变化性。BOLD 信号的基本特征和事件相关的基本假设并不是完全的吻合,同时这种不吻合的趋势在某些情况下还会加大。

3 事件相关设计的基本优化方式

在探讨事件相关设计的优化之前,首先需要说明的是,衡量事件相关实验设计的优劣并不存在单一的指标,它需要结合实验目的不同而采用多样化的衡量标准。同时,各个指标之间还存在复杂的依互关系,一个设计要素的改变往往会导致多个指标的连锁变化^[14]。这大大增加了事件相关设计优化的复杂性。因此,在实际运用中,必须结合实验的目的,确定各个指标的相对重要性,并采取相应的实验设计方式。同时,也需要在综合考虑多个因素的情况下,努力在各个指标间谋求一个最佳的平衡点。

3.1 事件相关设计的检测力及其优化 事件相关设计的检测力是指我们从收集的图像中得到显著信号的能力,在最后的的结果中体现为我们在某个脑区得到的激活的强度。在脑功能成像研究中,影响统计检测力的主要因素是信噪比,为了提高研究的统计检验力,就必须提高信噪比。

磁共振的信号比较弱,同时容易受到各种噪声的干扰。一般说来,在常用的 1.5 T 的扫描仪中,我们能观察到的单个刺激诱发的 BOLD 信号变化在 2% 左右(受到实验任务、个体差异、大脑区域和仪器状态等影响);而噪声的来源则包括仪器本身的噪声,头动,呼

吸,心跳以及人脑不同的区域的磁化系数差异等。针对这些特点,我们可以采用高场扫描仪,减少头动,在统计模型中加入生理参数等手段来提高信噪比。

第二个则是 BOLD 信号的稳定性和一致性问题。由于 BOLD 信号并不具有严格的稳定性和一致性,从而带来的 BOLD 信号在时间,脑区间和个体间的变异,而这种变异的增加就会相应引起统计检验力的减小。

提高信噪比的一个简单方法就是加大采样的数量。加大采样量不仅能够克服随机的噪声的干扰,同时能够减少 BOLD 信号本身的变异带来的影响,从而成为当前研究运用的最广泛的方法。在实际的设计中体现为延长扫描的时间,并尽量缩短单次扫描的时间(time of repetition, TR)的时间。当前很多研究者建议,在可能的情况下尽可能让被试在扫描仪中呆更长的时间。

缩短 TR 或者增加扫描时间都会受到客观条件的限制。在这些因素恒定的情况下,研究者发现通过改变刺激呈现的方式,特别是刺激呈现的序列也可以提高实验设计的检验力。比如 Friston 等人发现,当刺激出现的概率均为 50% 时(刺激和基线任务各占一半),采用固定间隔的呈现方式统计检测力最低,而采用随机化的方式则可以提高统计检验力,但是不同的随机方式效果不同。有意思的是,研究发现,统计检验力最高的设计为传统的区块设计^[14]。另一方面,Banditini 和 Cox 研究发现,当我们采用固定间隔方式呈现刺激时,通过改变刺激的间隔也可以提高研究的统计检验力。比如在刺激时间为 2 s 的情况下,最佳的刺激间隔应该在 12 s 左右^[15]。

3.2 事件相关设计的估计效率及其优化 事件相关设计的估计效率是指能准确分离并描述单个刺激在特定脑区诱发的 BOLD 信号的程度。提高估计效率的一个方法就是增加刺激的间隔,以减少信号的重叠。

这种设计在某些条件下并不是非常必要的,特别是在多任务的实验设计方式下。如果我们间隔呈现这些刺激,这样就相对地增加了同类刺激出现的时间间隔,从而可以减小 BOLD 信号的饱和。在这种条件下,刺激呈现的间隔可以缩小到 1~2 s。这种设计典型的例子可以在一些采用 ODDBALL 范式研究中找到^[16]。同时,在多任务事件相关设计中,也可以通过随机的方式将多种刺激间隔呈现,这样也能够实现缩短刺激呈现间隔时间,同时达到避免 BOLD 信号饱和的目的。

现有很多数据处理方法都假设 BOLD 信号可以线性叠加,在这种条件下,通过改变刺激的呈现序列也可以提高设计的估计效率。比如 Dale 研究发现,如果我们在实验序列中加入和刺激数量相同的空事件(null e-

vent)或者基线事件,并通过采用随机化的刺激序列,我们可以在最短的刺激间隔条件下得到最高的估计效率^[3]。这里的最短的刺激间隔主要由人的心理反应决定。由于不同的随机方式所得到的估计效率并不一样,一个有效的方法就是同时产生大量的随机序列,然后检验哪个序列可以得到最好的估计效率^[3]。通过这种方式可以不通过预实验就得到很好的估计效率。

3.3 事件相关设计的时间分辨率及其优化 事件相关设计的重要优势就是能够对 BOLD 的时间进程进行比较细致的描述,而时间分辨率的大小对实验结果的准确性具有重要的影响^[17]。由于功能磁共振成像技术本身的局限,它在时间分辨率上远远不及事件相关诱发电位。因此,当前很多研究都在探讨提高事件相关设计的时间分辨率问题。

一般说来,功能磁共振成像获取一幅清楚的图像的事件大约在 100 ms,最快的能够达到 50 ms。但是,在实际运用中,往往需要进行全脑扫描,这样,实际的时间分辨率就下降到 2 s 左右甚至更长。为了提高时间分辨率,通常的做法是提高采样率或者减少扫描的层数。但是这些方法都会在实际的运用中受到一些限制。

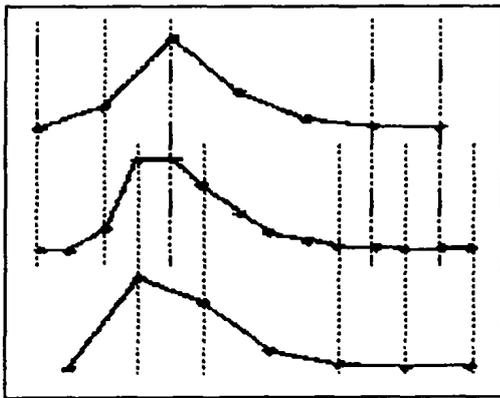


Fig 3 The temporal resolution of fMRI and its optimization. The averaged waveform (middle) is a composite of data from two separate sets of trials that sample sparsely, providing either odd (top) or even (bottom) data points. See text for detail. (Source: Donaldson & Buckner, 2000)

Josephs 等人(1997)发展了一种通过改进刺激呈现方式提高时间分辨率的方法^[18]。这种方法的基本原理就是在整个扫描序列中,扫描起始时间与刺激起始时间并不完全同步。比如在固定间隔的设计中,一个简单的方法是使得刺激起始不同步时间(SOA)不等于扫描重复时间(TR),也不是它的整数倍。假设 TR 为 2 s,如果我们设定 SOA 为奇数 s(如 11 s),这样就

有相同数量的刺激在扫描开始后 0 s 和 1 s 出现,这样我们就可以分别扫描到 0,2,4,6,8 等偶数时间点和 1,3,5,7,9 等奇数时间点的信息,最后,我们所得到的实际时间分辨率就可以降低为 1 s(Fig 3)。

3.4 事件相关设计的预测性及其优化 事件相关设计的预测性是指在一个实验序列中,我们能够根据前一信号,预测到后一信号的概率。在两任务的实验设计中,采用间隔设计的预测性为 100%,而采用完全随机设计的预测性则为 50%。而采用伪随机设计的概率界于两者之间。从心理学的角度上讲,我们希望的是能够降低设计的预测性。因为这样可以减小期望效应,并尽可能避免被试可能产生的反应策略。同时,从前面可以看到,降低预测性也能够提高实验设计的估计效率。

事件相关设计的预测性的优化相对比较直接,采用完全随机的设计就是一种最好的优化方法。但是,在实际运用中,我们所追求的目的往往不是最佳的预测性,而是在可接受的预测性前提下,如何提高实验设计的统计检验力和估计效率,而这三者存在密切的关系。

4 事件相关设计优化的进一步探讨

在实验设计中,最经常遇到的问题是如何谋求统计检验力和估计效率之间的平衡。当前研究发现在随机呈现刺激和最小刺激间隔的条件下可以获得最佳的估计效率,但这个时候的统计检验力却很低。另一方面,采用传统的区块设计,我们可以得到很好的统计检验力,但估计效率却很差。因此,对设计方案的选择在很大程度上取决于研究的目的。如果我们是为了确定某个认知任务是由哪些脑区参与完成,则此时我们就应该选择可以获得最大的统计检验力的设计方式。在另一种情况下,如果我们已经事先知道哪个脑区会参与这个任务,而主要是想更准确地描述该任务这个脑区诱发的 BOLD 信号特征,则我们就应该选择可以获得更好估计效率的设计方式。

同时,通过少量牺牲一个指标,可以达到对另一指标的更好优化,从而实现总体效果的最优。Liu 等人(2001)通过数据模拟的方法详细探讨了伪随机设计所引起的估计效率和统计检验力之间消长关系。结果发现通过部分牺牲实验的预测性,可以有效提高实验的检测力,同时只是很小程度降低设计的估计效率。与完全随机设计相比,在预测性上升到 55% 的情况下,研究的统计检验力提高了 100%,而估计效率只下降了 20%^[19]。

在实际运用中我们还需要考虑很多相关的问题,

比如在有的实验任务是不要把多个同类刺激连续呈现的,因此即使我们想获得最大的统计检验力也不能采用区块设计;有的时候虽然我们采用随机方式产生刺激序列,然后在里面选择具有最大统计检验力的一个,这个时候我们也一定要小心看看这个序列是否带有很明显的区块化的倾向;还有,加入空事件或者将刺激间隔随机化的方式虽然可以提高估计效率,但是这也使得刺激的出现变得不可预期,我们必须保证这种方式不会对个体的行为反应造成影响。在这些情况下,我们必须谋求情理行为反应与统计指标之间的平衡。

总之,在一个实验设计中,刺激的数量、刺激呈现的方式、刺激的间隔、刺激的种类以及扫描参数的设置等等都会影响到实验设计的效果;同时,针对特定的研究目的,优化的标准也可能各有侧重。在实际运用中,可以通过数学的模拟,也可以通过借鉴以前的经验数据和针对特定情况的预实验等多种手段来保证取得较好的设计效果。

[参考文献]

- [1] 薛贵,董奇. 事件相关功能磁共振成像研究及其在认知神经科学中的运用[J]. 中国神经科学杂志, 2003, 1:45-49.
- [2] Burock MA, Buckner RL, Woldorff MC, *et al.* Randomized event-related experimental designs allow for extremely rapid presentation rates using functional MRI[J]. Neuroreport, 1998, 9(16):3735-3739.
- [3] Dale AM, Buckner RL. Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI[J]. Hum Brain Mapp, 1997, 5: 329-340.
- [4] Miezin FM, Maccotta L, Ollinger JM, *et al.* Characterizing the hemodynamic response: effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing[J]. Neuroimage, 2000, 11:735-759.
- [5] Aguirre GK, Zarahn E, Desposito M. The variability of human, BOLD hemodynamic responses[J]. Neuroimage, 1998, 8:360-369.
- [6] Josephs O, Henson RNA. Event-related fMRI: modelling, inference and optimisation[J]. Philos T Roy Soc, 1999, 354:1215-1228.
- [7] Schacter DL, Buckner RL, Koutstaal W, *et al.* Late onset of anterior prefrontal activity during true and false recognition: an event-related fMRI study[J]. Neuroimage, 1997, 6:259-269.
- [8] Huettel SA, McCarthy C. The effects of single-trial averaging upon the spatial extent of fMRI activation[J]. Neuroreport, 2001, 12: 2411-2416.
- [9] Boynton GM, Engel SA, Glover GH, *et al.* Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1[J]. J Neurosci, 1996, 16: 4207-4221.
- [10] Pollmann S, Wiggins CJ, Norris DG, *et al.* Use of short intertrial intervals in single-trial experiments: a 3T fMRI-study[J]. Neuroimage, 1998, 8:327-339.
- [11] Vasquez AL, Noll DC. Nonlinear aspects of the BOLD response in functional MRI[J]. Neuroimage, 1998, 7: 108-118.
- [12] Friston KJ, Josephs O, Rees C, *et al.* Nonlinear event-related responses in fMRI[J]. Magn Reson Med, 1998, 39: 41-52.
- [13] Friston KJ, Mechelli A, Turner R, *et al.* Nonlinear responses in fMRI: the Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics[J]. Neuroimage, 2000, 12: 466-477.
- [14] Friston KJ, Zarahn E, Josephs O, *et al.* Stochastic designs in event-related fMRI[J]. Neuroimage, 1999, 10: 607-619.
- [15] Bandettini PA, Cox RW. Event-related fMRI contrast when using constant interstimulus interval: theory and experiment[J]. Magn Reson Med, 2000, 43:540-548.
- [16] Strange BA, Henson RN, Friston KJ, *et al.* Brain mechanisms for detecting perceptual, semantic, and emotional deviance[J]. Neuroimage, 2000, 12: 425-433.
- [17] Donaldson DI, Buckner RL. Effective paradigm design. In functional magnetic resonance imaging of the brain: methods for neuroscience[M]. Oxford: Oxford University Press, 2000.
- [18] Josephs O, Turner R, Friston K. Event-related fMRI[J]. Hum Brain Map, 1997, 5: 243-348.
- [19] Liu TT, Frank LR, Wong EC, *et al.* Detection power, estimation efficiency, and predictability in event-related fMRI[J]. Neuroimage, 2001, 13: 759-773.