

# 第一章

## 脑功能实验方法

---

本章提要本章简单介绍了研究脑功能的一些实验方法，包括脑功能成像实验、心理学实验，以及心理学实验数据的定量分析，并分别举出具体例子来说明这些实验方法。

对于脑的结构，已经有过大量的研究。通过医学解剖、X射线或 $\gamma$ 射线)计算机断层显像(CT)和核磁共振成像(MRI)，得到了脑结构的详细知识。图 1-1 是人脑结构的示意图。

研究脑功能原理 需要有定量的实验资料 因此本章先介绍研究脑功能的一些实验方法。脑功能的许多知识来自对脑疾病患者的临床研究(例如 Penfield and Jasper 1954)除此之外 研究人脑功能的主要实验方法是脑功能成像实验和心理学实验(Posner and Raichle 1997)。

心理学实验有着长远的历史(Sdorow 1995)。

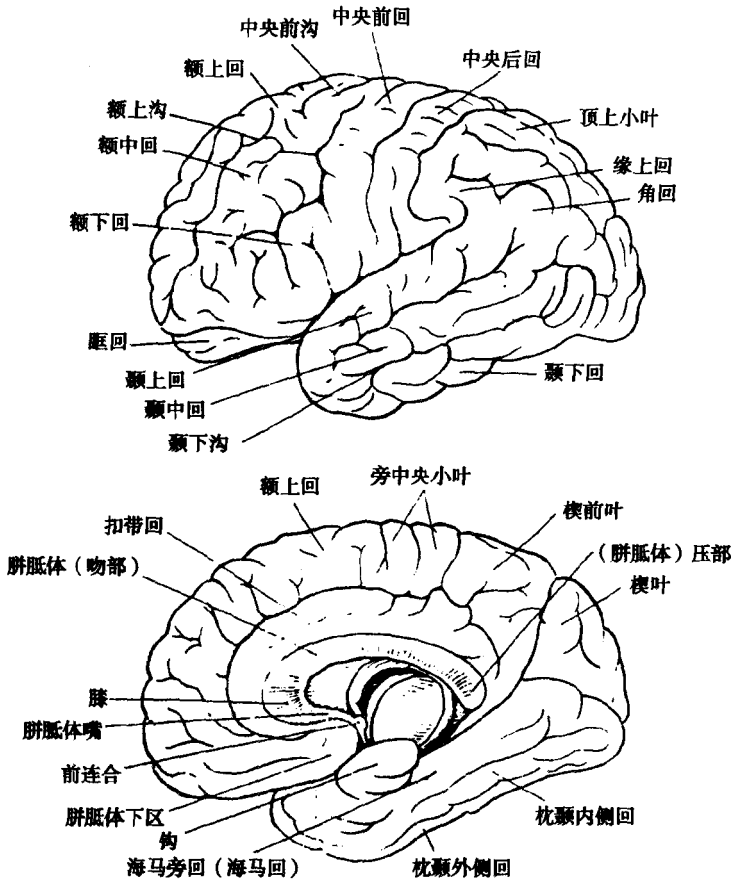


图 1-1 人脑结构的示意图 (刘澄中, 1996)

在行为水平上，对实验受试者的反应时间和报告正确率等都可作定量的测量。虽然这类实验不能直接确定各个脑区的活动情况，但是已经为研究脑功能提供了大量实验资料。近年来迅速发展的各种无损

伤的脑功能成像实验技术，使我们获得了许多有关脑区的功能活动情况的实验资料。目前应用得最多的实验技术是脑电、脑磁、单光子发射断层显像(SPECT)、正电子发射断层显像(PET)、核磁共振功能成像(fMRI)等。这些脑功能成像技术的空间分辨率和时间分辨率还在不断改进 ( Frackowiak, et al. 1997 唐孝威等, 1999)。

运用脑电或脑磁技术进行的脑功能实验，可以通过脑功能活动时的电、磁信号给出脑区功能活动随时间变化的数据。PET  $H_2^{15}O$  方法(即用PET 测量由 $^{15}O$  核素标记的水在脑内的分布)或fMRI 的血氧水平方法( blood oxygen level dependent, 简称 BOLD 方法)可以测量脑区激活时的血流变化。PET /FDG 方法(FDG 是用 $^{18}F$  核素标记的脱氧葡萄糖)可以测量脑区激活时的葡萄糖代谢率及其变化(唐孝威等, 2001)。它们都可以给出活动脑区的空间定位的数据 ( Raichle, 1998)。

Roland(1993)指出 脑激活(activation)是指一个脑区内的突触和神经元增强了它们的生物化学和生物物理活动，从而使透膜的离子运输增加，并且导致局域脑血流( regional cerebral blood flow, rCBF) 和局域脑代谢率( regional cerebral

metabolic rate  $r\text{CMR}$  的增加。本书后面各章中讨论的脑区激活的定义与此相同，即指脑区内神经元的生物化学反应和电的活动过程。

实验已经证实，人脑内神经活动的变化总是伴随着局域脑血流的变化，同时也伴随着局域葡萄糖利用率的变化（Sokoloff, 1984; Raichle, 1998）。实验表明，葡萄糖利用的变化和血流的变化在数量上成正比，其脑区空间范围也相同（Fox et al., 1988; Blomqvist et al., 1994）。

用 PET 或 fMRI 脑功能成像实验所测量到的局域血流变化或局域葡萄糖代谢率变化，是伴随着脑区激活，即脑区内神经元的生物化学反应和电的活动过程而发生的，因而测量  $r\text{CBF}$  或  $r\text{CMR}$  就可反映脑区神经活动。正因为这样，PET 或 fMRI 等脑功能成像实验可以提供许多有用的实验数据，有助于研究脑功能的原理（Posner and Raichle, 1997; Logothetis et al., 2001）。

虽然  $r\text{CBF}$  和  $r\text{CMR}$  与神经活动有密切的关系，但是严格地说，血流变化和葡萄糖代谢率变化与脑区激活所指的神经元的生物化学反应和电的活动过程是不同的生理过程，它们具有不同的空间特性。举例说，用脑功能成像的 BOLD 方法如果观测到脑活动区面积变化，它们所反映的是脑

活动区血流变化范围的情况，并非直接表示脑区神经元生物化学反应和电的活动过程的空间特性。此外，血流变化和葡萄糖代谢率变化与神经元生物化学反应和电的活动过程在时程上也是不同的。举例说，用脑功能成像的 BOLD 方法如果观测到  $rCBF$  时间变化，它们所反映的是由血流动力学决定的过程，并非直接表示脑区神经元生物化学反应和电的活动过程的时间特性。

在本章中我们简单地介绍研究脑功能的两种实验方法，即脑功能成像实验和心理学实验，还包括心理学实验数据的定量分析。关于脑电、脑磁光学成像等实验方法，可参阅其他著作（例如，唐孝威等 1999）。本章中先举对指运动的核磁共振脑功能成像实验，作为脑功能成像实验的例子；还简单提到 PET /FDG 实验。再举视空间定位的短时记忆的实验，作为心理学实验的例子。为了定量地说明视空间短时记忆中项目记忆和时序记忆的一些特性，介绍了短时系列记忆实验数据的定量分析方法。

## 1.1 脑功能成像实验

国内从 1995 年起进行 fMRI 脑功能成像实

验研究，近年来有许多进展。本节仅引用早期所做的对指运动实验作为例子（李恩中等，1996；马林等，1997）。

在目前核磁共振功能成像中，应用较为广泛的方法之一是血氧水平（BOLD）核磁共振成像法。在神经元活动期间，可见血氧水平及与之相关的  $T_2^*$  的变化（Turner, et al. 1991；Ogawa, et al. 1992）。 $T_2^*$  的变化反映了脑血流（cerebral blood flow, CBF）、脑血流容积（cerebral blood volume, CBV）及血氧消耗率之间的相互作用，即神经元活动时，局部脑组织血流、血流容积及血氧消耗均增加，但增加的比例有明显的差异。Fox and Raichle (1986)的结果显示血流增加 29%，血流容积增加 7%，而氧耗量仅增加 5%。这种差异造成了脑功能活动区的静脉血氧浓度较周围组织明显要高，脱氧血红蛋白则减少，而后者具有更强的顺磁性。由于顺磁性物质的减少，局部脑组织体元内组织与血流间磁敏感性差异减小，脑组织体元内失相位减少， $T_2^*$  较长，因而在  $T_2^*$  加权像上信号强度有所增加。

图像及说明由李恩中医师提供。

核磁共振成像有许多特征量，如： $T_1$  和  $T_2$  是弛豫时间（ $T_1$  是纵向弛豫时间， $T_2$  是横向弛豫时间），TR 是自旋回波成像的重复时间，TE 是自旋回波成像的回波时间。此外，K 空间是描述核磁共振成像的一种表象，FOV 是视野。

上面即是 BOLD 法成像的基本原理。

回波平面成像 (EPI) 技术, 尤其是单次激发 EPI (single-shot EPI), 是近些年发展起来的超快速扫描技术 (Kwong, 1995)。在图像采集时, 于一次射频脉冲激励后数据资料填充整个 K 空间, 可在短的时间内 (数十毫秒至数秒), 获取一帧功能图像, 因而具有较高的时间分辨率。而常规梯度回波 (gradient echo, GRE) 序列则需要多次重复激励填充 K 空间, 重复的次数为其图像的相位步码数, 因此, 成像需要较长的时间 (数分钟) (Edelman, et al, 1994)。

实验方法如下:

受试者情况 10 例健康男性志愿者, 年龄为 26~49 岁, 全部为右利手, 均无精神及神经系统疾患。受试者中 2 例的实验结果因存在干扰而舍弃。

实验内容由于手指随意运动的实验条件最为简单, 因此用它作为实验内容来进行核磁共振功能成像方法学的研究。在成像过程中受试者按静止—运动—静止的顺序进行操作。运动又分为简单和复杂两种。简单运动是受试者根据核磁共振音响系统传递的声音信号, 右手一指以 2 Hz 的频率作重复对指运动。复杂运动是受试者按声音

信号用右手一指作一定序列、不同位置、同样频率的对指运动 (Rao, et al. 1993). 在静止—运动—静止三个阶段中, 每一阶段成像 32 帧.

在实验过程中 必须保持头部固定 以免因头位移动而产生伪影及导致数据不准确. 本实验中, 以线圈内海绵垫及外科头颅固定带固定头部, 并在实验前后进行对照, 确保实验数据的准确性.

核磁共振设备与扫描采用 GE 公司 Signa Horizon 1.5T 超导型核磁共振成像系统, 正交头颅线圈, 取仰卧位, 并辅以线圈内海绵垫及外科头颅固定带固定头部. 运动指令及其频率由核磁共振音响系统 (Magna coustics model 14 MRI music system 控制. 矢状位及横轴位定位像选用自旋回波 spin echo SE 序列  $T_1$  加权像, TR 440 ms, TE 11 ms, FOV 24 cm $\times$ 24 cm, 层厚 6 mm, 层间距 2 mm, 2 次激励 (见图 1-2). 功能成像则是根据定位像之运动皮层所在部位, 选择相应层面, 行横轴位扫描. 其参数如下: 回波平面成像梯度回波序列 (gradient EPI), TR 2000 ms, TE 68 ms, FOV 22 cm $\times$ 22 cm, 层厚 8 mm, 无间距, 1 次激励; 常规梯度回波序列, TR 82 ms, TE 68 ms; 快速梯度回波序列, TR 8.2 ms, TE 4.2 ms. 后两者的其余参数均与 EPI 梯度回波序列相同.

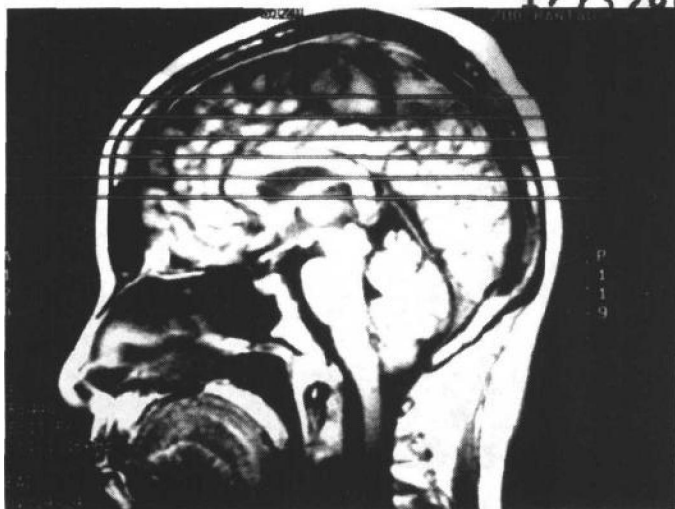


图 1-2 SE 序列  $T_1$  加权像 (用于定位)

图像处理应用 Sun Sparc 工作站对所获图像进行初步处理,并同时应用感兴趣区(region of interest, ROI)对左侧大脑初级运动皮层区的信号进行测量,根据其信号强度作出此区域的时间-信号强度变化曲线或时程曲线。

实验结果如下:

所有受试者 EPI 功能图像上均可见其左侧初级运动皮层区信号变化(见图 1-3)信号变化幅度为 2.2%~6.2%。而常规及快速梯度回波序列结果为阴性。对 EPI 功能图像进行处理作出时间-信号强度变化曲线,其时间分辨率为 2.02

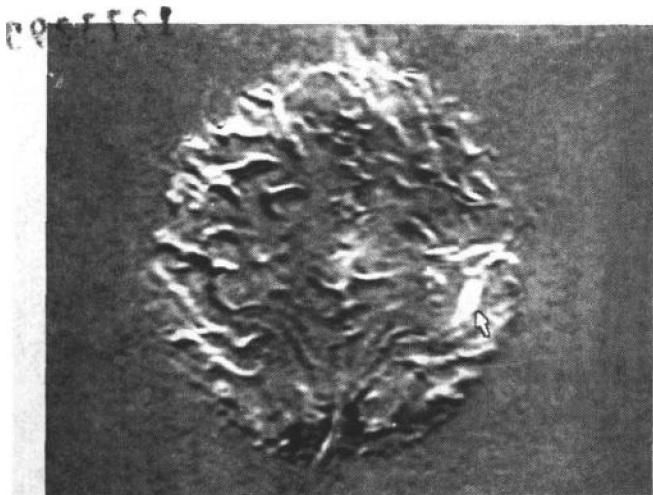


图 1-3 左侧初级运动皮层区信号增加(箭头)示意图

s. 此外, 还计算出从运动开始至皮层信号上升到峰值、运动停止至皮层信号下降到基线水平的时 间 其平均值分别为 8 s 和 10 s( 见图 1-4 图中黑 条表示运动持续时间 )

EPI 梯度回波序列具有相当高的磁敏感性及 时间分辨率 即使局部信号只有微弱的变化 也可 检测出来, 因而在 BOLD 方法中, 多采用此序列 检测核磁共振功能成像中局部信号强度的改变 (Kwong, 1995). 利用梯度回波序列也可进行核 磁共振功能成像研究, 但这种方法与 EPI 技术相 比 不够敏感. 实验中 采用 TR 为 82 ms TE 为 68 ms 及 TR 为 8.2 ms TE 为 4.2 ms 而其他参

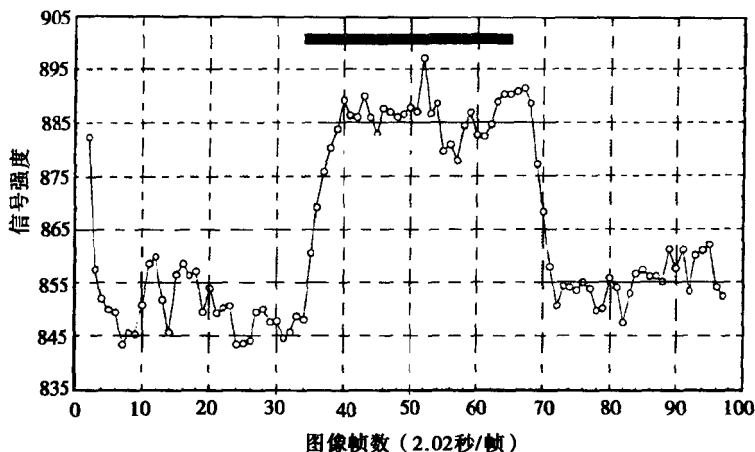


图 1-4 左侧初级运动皮层信号强度变化的时程曲线

数与 EPI 梯度回波序列相同的常规及快速梯度回波序列 且以同样方法进行图像处理 所获结果均为阴性，这说明梯度回波序列的磁敏感性较 EPI 为低。因而，在应用梯度回波序列进行核磁共振功能成像时，必须选用特殊参数及适当延长扫描时间、增加扫描帧数，以获取最多的图像信息。与此相反 在实验中 采用 EPI 梯度回波序列，对同一受试者两次重复进行脑功能实验，相隔时间为两周，所获实验结果相同。这说明 EPI 技术在核磁共振功能成像中具有较好的稳定性。

国内从 1996 年起采用 PET FDG 方法进行 PET 脑功能成像实验。这里引用早期所做的动物

实验作为例子 (姜福友等,1997)。

PET 是核医学中先进的显像技术,它通过测量注射到体内正电子放射性同位素的浓度分布而得到功能图像(唐孝威,2001)。早期的 $^{18}\text{F}$ -FDG ( $^{18}\text{F}$ 标记的脱氧葡萄糖)动物实验大多采用放射自显像的方法。该方法的缺点是不能得到同一动物机体代谢率的动态变化曲线。目前在动物实验研究中采用动态扫描方法。为了对仪器性能进行评价,并比较动物动力学模型与人类动力学模型的差异我们用 PET-FDG 方法对动物大脑代谢进行动态扫描测量。实验使用的仪器为国产 PET-B01 全身型 PET 扫描机,可同时采集三幅断层图像,其轴向视野为 24 mm。实验动物为一条 1.5 岁的雌性杂种狗。扫描前先利用 846 合剂对狗进行深度麻醉,然后从后静脉注射  $2.59 \times 10^8$  Bq 的 $^{18}\text{F}$ -FDG,药物注射后 17 min 开始扫描。数据采集使用头部扫描方式,进行 18 个不同时间序列的动态扫描。实验共得到狗脑 3 个断层 18 个时间序列的 54 张图像。重建图像之前采用均匀扣除本底的方法进行随机事件及散射事件噪声修正,并利用直接测量方法进行衰减校正。图像重建利用滤波反投影方法,图像矩阵为  $128 \times 128$ 。对重建之后的图像进行数据分析,主要分析 3 个断层

图像中像素值随时间变化的关系，分析断层不同剖面上的像素分布。同时将一个放射性浓聚区定义为一个图形感兴趣区，并对该感兴趣区中像素值随时间的变化进行了分析。实验结果表明， $^{18}\text{F}$ -FDG 明显地浓聚在头部的一定区域。与狗脑图谱对照分析表明，此区域是大脑部分，这表明大脑区域为最旺盛的代谢区域。从时间变化上看，狗脑中  $^{18}\text{F}$  浓度在注入  $^{18}\text{F}$ -FDG 后的第 17 分一直到第 120 分，并没有峰值出现，这一特征与人脑动力学模型具有较大的差别。从实验数据可以看到  $^{18}\text{F}$ -FDG 浓度分布的不均匀性，其中峰顶和峰谷之间的差异可能是由大脑中灰、白质的代谢率差异所致。

在 PET /FDG 脑功能成像方面，吴义根等 (2002) 讨论了脑内葡萄糖代谢率定量计算的误差分析。

## 1.2 心理学实验\*

心理学实验方法的种类很多，本节中仅以我们进行的视空间定位的短时记忆的心理实验，作为这方面的例子。

\* 参见陈湘川、张达人、唐孝威 (1998)。

短时记忆 (short term memory, STM) 的容量有限是一个被普遍接受的实验事实, 但其实质和基础是什么, 还存在许多争议 (Shiffrin, 1993; Shiffrin and Nosofsky, 1994). 例如 组块说和复述回路说对此即有不同的观点 (张武田、杨德庄, 1987), 并引发了许多进一步的实验研究 (喻柏林等, 1985; 张武田等, 1986; 张武田、杨德庄, 1987; 喻柏林, 1989; Shiffrin, 1993; Shiffrin and Nosofsky, 1994; Baddeley, 1994). 从记忆加工的角度分析, 组块和复述都是 STM 加工的表现形式. 依据中枢资源有限的理论, STM 的容量有限, 可能是由其加工资源有限所造成的. 因此 组块说和复述回路说可能是从不同的侧面反映了 STM 加工资源的有限性. 这表明, 从资源有限的观点出发对 STM 进行研究, 可能会有助于我们进一步理解 STM 容量有限的实质.

STM 加工可能随记忆负载的增大而发生变化. 核磁共振功能成像和脑电图的研究显示, 记忆负载不同, 大脑皮层的活动也不同 (Cohen, et al., 1997; Gevins, et al., 1997), 该结果支持这个观点. 这表明, 增加记忆负载, 可能是研究 STM 加工资源的方法之一. 通常把短时记忆的容量称为 STM 广度 (span), 我们测量过视空间定位的

STM 广度 约为 7 (张达人等,1997)。下面的实验是在记忆负载从次广度 (小于广度) 增加到超广度 (大于广度) 的情况下 观察 STM 信息及其加工所发生的变化, 并以此分析 STM 加工资源是否表现出有限的特性。

STM 加工可能与长时记忆 ( long term memory ) 有关

认为 所有的 研究模式都可能包含 提取和 提取 ) 则认为, 和 是按保持时程来划分的, 初级记忆 ( ) 参与 次级记忆 ( ) 参与 加工是 加工和 加工的混合 在记忆广度任务中存在 成分 ( 因此 可以认为在 加工中, 加工和 有关, 加工和 有关 这两种记忆加工在 任务中所起的作用, 及其随记忆负载的增大而发生的变化, 也是我们要研究的问题

我们的实验采用视空间定位的 任务, 用  $2 \times 7$  的混合实验设计 (系列回忆和自由回忆两种回忆方式, 刺激长度为 4~10 的 7 个水平的记忆负载), 并对参加两个实验的受试者按照随机分

配的原则进行匹配平衡。

## 实验 1: 系列回忆实验

实验方法如下：

受试者共有 20 名大学生自愿参加实验 1 和实验 2(每个实验各 10 名)受试者色觉正常，视锐度正常或校正后正常。

仪器和软件采用 586 微机和扩展的 Corsi 刺激器(见图 1-5)。刺激器的面板上共有 15 个随机分布的红色发光二极管(LED)，用于呈现刺激。在每个 LED 后方各有一按键，用于受试者的回忆报告。面板面积为  $34.0\text{ cm} \times 26.0\text{ cm}$ 。整个实验过程由自编的记忆实验软件控制。

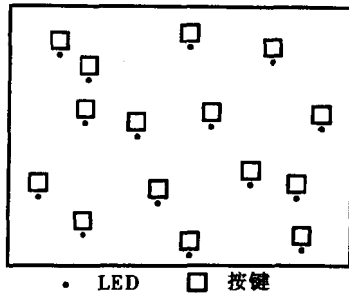


图 1-5 扩展的 Corsi 刺激器

实验程序每次测验开始后，不同位置的 LED 以 2 s 的时间间隔依次发亮，发亮的持续时

间为 200 ms. 要求受试者在每次 LED 亮后 尽快按下此 LED 后方的相应按键. 刺激呈现完毕 受试者立即进行系列回忆.

实验中呈现的 LED 个数(刺激长度)为 2~10 其中刺激长度为 2 和 3 的测验均做 4 次作为练习 刺激长度为 4~10 的测验均做 8 次作为正式的测验. 因为大学生对 Corsi 刺激的 STM 广度平均约为 7(张达人等,1997) 故选择最大刺激长度为 10, 完全满足超广度的负载条件. 全部测验共有 64 次, 以刺激长度递增的方式进行. 整个实验持续约 40 min.

实验结果如下:

在分析 STM 实验结果时, 应该区分三种类型的信息: 项目信息 即用于识别单个物体对象(项目)的信息; 联系信息 即两个项目之间的联系; 系列顺序信息 即一串(3 个或更多)项目的顺序( Murdock, 1995). 对视空间定位的 STM 任务而言, 项目信息即空间位置信息, 联系信息和系列顺序信息则与时间顺序信息有关. 下面分别对这三种记忆信息进行分析.

项目正确数 ( $IC$ )、项目及顺序正确数 ( $IOC$ ) 和项目及联系正确数 ( $IAC$ ) 分别以  $IC$ 、 $IOC$  和  $IAC$  代表受试者对项目信息、项目及顺序信息和