

· 专题讲座 ·

人脑功能磁共振成像及其在认知神经科学研究中的应用

刘 昌 翁旭初 (中国科学院心理研究所脑高级功能研究实验室,北京 100012)

目 录

一、磁共振成像原理简介	(一) 实验设计与数据处理
二、脑激活	(二) 头动问题
(一) T2* 变化	五、FMRI 在认知神经科学研究中的应
(二) T1 变化	用
三、功能磁共振信号特点	(一) 感觉和运动皮层的 FMRI 研究
(一) 信号强度	(二) 听觉及语言加工的 FMRI 研究
(二) 时间分辨率	(三) 学习和记忆等认知过程的 FMRI
(三) 空间分辨率	研究
四、FMRI 研究中的一些技术问题	(四) FMRI 的其它研究

人脑处于不同功能状态时脑区的参与(也称“激活”)部位是不同的。对于这一点,传统研究主要集中在神经心理学领域,即研究各种原因所致脑局灶性损伤病人的生理心理及行为变化,虽然积累了大量数据,但由于受到脑损伤特点等因素的限制,难于对所希望研究的特定脑功能进行随意设计和控制,尚满足不了脑研究者的需要。无损伤技术的出现为研究不同功能状态的脑区激活模式带来了希望。这些研究方法包括脑电图(EEG)、脑事件相关电位(ERPs)、正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)、功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, FMRI)等。令人满意的无损伤技术至少应该满足三个条件:足够高的空间分辨率、时间分辨率以及信噪比。EEG、ERP的时间分辨率较好,但空间分辨率差,而PET和FMRI的空间分辨率有明显的提高。FMRI作为90年代才发展起来的脑功能成像技术,为研究人脑活动提供了一个新的技术,可能是无损伤技术的发展趋势之一。FMRI的出现为认知神经科学研究提供了先进的技术手段。本文先对FMRI的原理及其信号参数的脑生理机制及其特点作扼要分析,然后评述其在认知神经科学领域的研究和应用。

中国科学院生物科学与技术研究特别支持费资助项目
现工作单位:华中师范大学心理学系(武汉 430079)

一、磁共振成像原理简介

原子核如 ^1H 、 ^{13}C 、 ^{23}Na 、 ^{31}P 等具有磁矩,是具有一定磁旋比的自旋体系,当处于一外加均匀磁场(又称主或静磁场,用矢量 B_0 表示)中,其在自旋的同时,又沿主磁场 B_0 方向作圆周运动,称之为旋进或进动(precession),进动频率(又称Larmor频率)与主磁场强度 B_0 成正比。由于处于主磁场 B_0 中的原子核群会产生能级分裂,若以Larmor频率施加射频脉冲,其不同磁能级之间会发生共振跃迁,即核磁共振,出现短暂的“相位同步”(phase coherence or in phase)。射频脉冲停止后,原子核群又自发回复到平衡状态,此过程称之为“核磁弛豫”,其过程分别用纵向弛豫时间(T_1)和横向弛豫时间(T_2)描述。这一现象已被广泛用于物理、化学、生物、医学等领域。人体组织中 ^1H 含量丰富,所以在人体磁共振成像中研究最多。人体不同组织具有不同的氢核密度、纵向弛豫时间 T_1 和横向弛豫时间 T_2 ,若在主磁场 B_0 上叠加一梯度磁场,就可利用这些参数获得体内组织的静态结构图像,这就是传统的磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)。功能磁共振成像(fMRI)即在此基础上发展起来。

如上所述,当射频脉冲停止后,原子核群又自发回复到平衡状态。在核磁弛豫过程中, T_1 指脉冲停止后系统回到平衡态的时间, T_2 指磁共振信号的衰减时间。由于存在磁场不均匀性的影响以及质子间的相互作用,使实际观察到的磁共振信号衰减时间更短(用 T_2^* 表示),其范围从几毫秒到数十毫秒。 T_1 和 T_2^* 是描述fMRI信号的两个基本参量。人脑的反应速度是很快的(数十毫秒),因此,要得到脑功能图像必须进行快速磁共振成像。目前主要有两种快速成像方法:(1)需要进行多次射频脉冲激励的方法,如FLASH(fast low-angle shot,快速小角度激发);(2)EPI(echo planar imaging,回波平面成像),只需要一次射频脉冲激励。这方面更详细的内容可参见文献^[1,2]。

二、脑激活(brain activation)

脑激活时神经元活动、能量代谢和血液动力学反应(脑血流、脑血流容积、以及血氧变化)三者之间存在密切联系,fMRI通过检测血液动力学变化获得脑激活图像,以评价脑功能。在fMRI中, T_1 和 T_2^* 是反映血液动力学变化的两个基本参量,测量脑活动时的 T_1 和 T_2^* 变化,即可得到脑激活图像。

(一) T_2^* 变化 T_2^* 变化反映了脑血流、脑血流容积、以及血氧变化之间的相互作用。PET研究表明^[3],脑激活期间,神经活动兴奋性水平增强,局部脑组织血流、血流容积、以及血氧消耗均增加,但增加的比例不同,脑血流量增加超出血流容积2~4倍,而氧耗量仅轻微增加,血流量增加超出了氧耗量的增加。这种差异导致脑激活功能区的静脉血氧浓度升高,脱氧血红蛋白相对减少。脱氧血红蛋白是顺磁性物质,氧合血红蛋白是逆磁性物质。顺磁性物质的存在产生局部磁场不均匀性,在大约血管半径2倍的区域内促进了氢核的去相位(dephasing)。血液中顺磁性物质减少,逆磁性物质增加,使这种去相位减慢, T_2^* 更长,在 T_2^* 加权像(T_2^* -weighted image)上信号增强。1990年Ogawa等首先报道了这种 T_2^* 血氧效应,称之为BOLD(blood oxygenation-level dependent)法^[4]。此后陆续观察到这一现象(Turner等,1991, Ogawa等,1992, Kwong等,1992),支持这一观点,即脑激活时,局部脑血流增强,脑功能区静脉血氧成分增加, T_2^* 信号强度依赖于静脉内血氧水平。因此, T_2^* 变化反映了脑激活状态(Cohen等,1994, Kwong, 1995)。

(二) T_1 变化 T_1 变化可反映脑激活区的血流增加水平(Detre等,1992),这可在 T_1 加权磁共振成像中观察到。显然, T_1 变化也反映了脑激活状态。在fMRI发展初期,由于 T_2^*

加权信号比 T1 加权血流信号 (T1-weighted MR perfusion signal) 更容易获得,大多数 FMRI 脑激活图像来自于测量 T_2^* 变化的 BOLD 法 (Kwong, 1995a)。通过改进 T1 加权血流信号测量技术,这种情况有望能得到改变 (Kwong, 1995b)。

三、功能磁共振信号特点

(一) 信号强度 脑激活时磁共振血流动力学信号变化不大,在 1.5 T 时约 2% ~ 5%,4 T 时可达到 15%,但都已达到足够的信噪比 (signal-to-noise ratio, SNR),在功能图像中清晰可见。在研究视皮层和运动皮层区的脑激活时发现,手指运动时引起的运动皮层区信号强度增加 $4.3\% \pm 0.3\%$ (1.5 T, TE = 50ms) (TE 即回波时间) (Bandettini 等, 1992),光刺激时视皮层信号强度增加 $1.8\% \pm 0.8\%$ (1.5 T, TE = 40ms, EPI 脉冲序列) (Kwong 等, 1992),在更高的场强 4 T 时光刺激引起的信号变化达到 $8.2\% \pm 3.3\%$ (TE = 40ms) (Ogawa 等, 1992),有的研究达到 $15.1\% \pm 6.0\%$ (TE = 25ms) (Turner 等, 1993),高场强中信号强度增强是由于脱氧血红蛋白和氧合血红蛋白的磁化率差异增加 (Turner 等, 1993)。高级认知思维过程中脑激活信号比感觉运动信号可能要弱,且容易受注意等因素的影响,使信噪比下降。

(二) 时间分辨率 刺激呈现后,FMRI 信号一般在几秒钟后达到峰值。Kwong 等 (1992) 呈现视刺激 60 秒,发现从刺激停止到能检测到 T_2^* 加权信号的时间延迟约 4.4 ± 2.2 秒; Blamire 等 (1992) 呈现视刺激 20 秒,发现 T_2^* 加权信号的时间延迟约 5 ± 2 秒,呈现视刺激 2 秒时约 3.5 ± 0.5 秒。T1 加权信号的时间延迟可能更长。反应延迟随刺激类型和激活脑区不同而有所不同,但都比神经冲动以及心理生理反应慢,可能反映了脑血流传输时间。从原理上看,快速 FMRI 成像方法,如 FLASH 和 EPI,特别是 EPI 可在 40 ~ 128ms 的时间内取得数据,其时间分辨率已足够高。因此,FMRI 检测脑激活图像的时间分辨率不是被仪器本身所限制,而是被血液动力学反应潜伏期所限制^[5]。

(三) 空间分辨率 从 FMRI 成像的“体素”(voxels) 大小可看出空间分辨率,单次激发 EPI (single-shot EPD) 研究中典型的体素大小在 $3 \sim 4\text{mm}^3$ 范围,层面厚度 4 ~ 10mm,有的研究可分辨小到 1mm^3 的体素大小 (Shulman 等, 1993)。有数据表明皮层血管反应可定位在功能柱水平^[5],因为 FMRI 反应符合功能区脑血流变化,所以从理论上可获得 FMRI 皮层功能柱图谱,也就是说,其空间分辨可望达到 100 微米,但实践中多种因素限制了这一点,有技术因素,更多的还有来自实际中的多种生物因素。信噪比与体素大小存在较复杂的关系,在 FMRI 中,为了得到较好的信噪比,通常选择一合适的空间分辨率,它比传统的 MRI 要粗糙。在生物因素方面,由于 FMRI 成像与小动脉、毛细血管、小静脉内的血氧的变化有关,所以血管分布密度有可能限制了血液动力学反映神经活动精确模式的程度。另外,大静脉和静脉窦可掩盖激活区域,产生的信号有时甚至可替代功能区的神经活动信号,通过改进成像技术这一点可以得到解决^[6]。

四、FMRI 研究中的一些技术问题

(一) 实验设计与数据处理 FMRI 的实验设计主要采用“基线 (baseline)-任务刺激”的 OFF-ON 减法模式,其响应信号来自于用激活条件的信号减去控制条件的信号,这已预先假设刺激引起的反应是渐变的而不是“全或无”式的,这样难以检测出对刺激作“全或无”反应的脑区。由于信噪比的限制,FMRI (包括 PET) 检测小范围激活区的强信号比大范围激活区的弱信号容易得多,这也正是早期 FMRI 研究视觉和运动功能较多,而研究学习和记忆功能较少的的原因。因此,研究需要颞顶枕联合皮层和前额叶联合皮层参与的高级认知功能时,实验设计

显得尤为重要,而且对结果的解释是以实验设计为基础的。

实验数据的后处理是 FMRI 研究中另一个尚待完善的问题。目前常用的统计方法主要是相关分析、t-test 以及非参数统计等。合理的后处理可有效地消除一部分伪影,如相关分析可消除脑的某些区域如矢状窦产生的大信号涨落的影响^[7],利用 FMRI 从一个个体上就能检测到较强的信号变化。由于存在个体差异性,将多个个体数据结合在一起会导致一些信号丢失。但是从单一个体中取得的数据不能明确地说明结果的可信度(reliability),目前采用的主要办法是研究多名被试,看某一脑区被激活的比例,或进行被试间 t-test、多因素变量分析等统计。

(二)头动问题 FMRI 的较高空间分辨率是其优点,但是容易被即使是很轻微的头动破坏其精确定位,特别是在 OFF-ON 减法设计模式中,用刺激任务产生的图像减去控制状态的图像时,被试的头动即引起定位错误,降低信噪比,产生假激活区,特别是在脑的边界和大的“裂沟”(fissure)之间。因此严格限制头动十分重要。在不需外在于行为反应的感觉功能研究中,头动问题可以较好地解决;在运动功能研究中,轻的手动或脚动不会引出过头动。但在高级认知功能(如语言和记忆)研究中,由于说话会引起明显的头动,这显然限制了这方面的研究。一个折中方案就是要求个体在不说话的情况下完成语言任务,一些被试可得到预期的激活,但另一些被试不能。这要求被试的高度合作,所以有必要知道被试是否按要求完成了实验。实验设计中如果能在不影响头动的情况下,能设计一些可观察的、可测量的行为反应,如 yes or no 按键反应,是很有必要的。

五、FMRI 在认知神经科学研究中的应用

进行功能脑成像研究,从实验设计、任务操作到数据处理,都面临多方面问题,它要求来自不同领域研究者的通力合作,特别是来自物理学、认知心理学、神经生理学、神经解剖学、神经病学、计算机以及统计学等领域。正确合理的实验设计是解释脑功能区激活分布模式的关键。迄今为止,在短短几年内已取得了丰富的研究成果。在功能脑成像研究领域,由于 FMRI 出现较晚,其中一些是以 PET 的研究为基础进行的。故在叙述中将提到有关的 PET 研究成果。

(一)感觉和运动皮层的 FMRI 研究 FMRI 对脑视觉皮层和运动皮层功能区激活模式的研究已有大量报道。功能磁共振成像的第一幅脑激活图像由 Belliveau 等在 1991 年得到, Belliveau 等^[8]向血液中注射顺磁性对照物,发现光刺激时初级视觉皮层的血流容积增加。此后的研究多采用 BOLD 法,研究发现 FMRI 反应幅度似乎与刺激强度有一定函数关系但不是线性的(Blamire 等. 1992, Ogawa 等. 1992, Kwong 等. 1992)。早期有关灵长类动物的视觉神经解剖和生理方面的文献为人视觉的脑功能成像研究提供了具体指导。研究表明,人的视觉皮层与灵长类动物的视觉皮层是同源的。利用 FMRI 的高空间分辨率可得到比 PET 更精细的初级视觉皮层视网膜结构图谱(Schneider 等. 1993)。发现颞中回区(MT 区)对视觉运动有选择性反应(Tootell 等. 1995a),与 PET 研究一致^[5],还发现当个体观看静止刺激产生运动错觉时,MT 区激活(Tootell 等. 1995b)。与猕猴类似,人脑腹侧枕颞通路与物体的视觉辨别有关,背侧枕顶通路与物体及朝向运动的空间感知有关^[9]。使用 FMRI 和相位编码刺激技术,实现了对人脑视皮层 V1、V2、VP、V3 和 V4 各区的精确定位^[10]。需要指出,不仅视觉刺激可激活视觉皮层区,而且视刺激想象也可激活视觉皮层^[9]。

FMRI 对运动皮层激活的研究也发现了新的特点(Rao 等. 1993)。如在右利手个体中,右手手指的简单运动仅能激活左侧初级运动区,但复杂运动可激活非初级运动区,即辅助运动区

和两侧前运动区,推测后两种运动区可能参与复杂运动的产生与编程(generation and programming)。如果考查利手因素,发现大脑两半球运动皮层区的激活模式存在不对称性^[11]。无论是右利手还是左利手,右半球运动皮层通常被对侧的手指运动激活,但左半球运动皮层可被对侧和同侧的手指运动激活,这种现象右利手比左利手表现更明显。研究中也发现,想象简单手指运动可激活初级运动区,想象复杂手指运动可激活非初级运动区。

(二)听觉及语言加工的 FMRI 研究 听觉语言刺激时观察到双侧颞上回及颞上沟的激活,发现颞上回感知语音特征而不是语义特征(Binder 等, 1994),而左下前额皮层(对应于 Brodmann 45、46、47 区)与语义编码和提取有关,与任务难度无关(Demb 等, 1995)。在进行不出声的词产生(covert word generation)任务时,观察到左下额叶的激活(McCarthy 等, 1993, Hinke 等, 1993, Rueckert 等, 1994),该区域在额下沟下,包括 Brodmann 44、45、47 区甚至向前扩展到 Brodmann 10 区,可能是一个语言联合皮层区,该工作重复并扩展了 PET 的研究(Petersen 等, 1988)。另外,更系统的研究发现,与语言加工有关的皮层激活限制在左半球的额叶、颞叶和顶叶的网络区,在 Wernicke 区外存在颞顶语言区,包括颞中回、颞下回、梭状回、角回,在 Broca 区外存在扩展的左前额语言区^[12]。

在一项关于句子理解的研究中(Just 等, 1996),观察到经典左半球语言区(Wernicke 区和 Broca 区)及相应右半球区的激活(右半球的激活范围要小一些),发现随着句子的复杂性增加,脑激活的范围增大。显然,认知加工的脑激活程度依赖于任务的要求。

(三)学习和记忆等认知过程的 FMRI 研究 FMRI 出现初期,大量研究主要集中在脑的感觉和运动功能上,随后才转向高级认知过程的研究,这方面精巧的实验设计使 FMRI 研究者进一步拓展了人的学习和记忆的研究,对高级联合皮层的功能作了进一步的阐明,弥补了其它方法的缺陷。

工作记忆(working memory)是一种重要的认知功能,进行复杂认知任务如语言理解、学习、推理、心算时,需要在工作记忆系统中作临时性的信息储存和操作。Baddeley(1986, 1992)将工作记忆分为三个成分,一个中枢执行系统(the central executive system)及两个伺服系统——“视觉空间缓冲区”(visuospatial sketch pad)和“语音环”(the phonological loop)。这一模型得到心理学实验的支持,脑功能成像技术的出现使其神经活动基础有所阐明。进行威斯康辛卡片分类测验需要工作记忆参与,PET 和 FMRI 的研究均发现完成该任务时背外侧前额皮层区(额中回)激活^[9],另外类似的需要工作记忆参与的研究发现了类似的结果。右利手被试中系列数字心算(从一个较大的数依次减去一较小的数,如 500—13...),主要激活背外侧左前额皮层(对应于 Brodmann 46 区)和两侧顶部皮层,简单心算(如一次性加减法)激活两侧顶部皮层(对应于 Brodmann 7 区)^[13]。进行需要空间工作记忆的任务时,发现右半球前额、枕、顶及前运动皮层的广泛激活^[14],另外的研究只发现两侧额中回的激活,且右半球的激活程度比左半球强(McCarthy 等, 1994)。词语性工作记忆成分(verbal component of working memory)的语音储存与左缘上回(left supramarginal gyrus)有关,其语音复述系统可能与 Broca 区有关^[15]。采用双任务(dual-task)作业研究中枢执行系统的脑机制^[16],发现背外侧前额皮层是中枢执行系统的神经基础,它负责注意资源的分配与协调,使背外侧前额皮层的作用得以进一步认识。有可能,中枢执行系统功能在前额叶完成,两个伺服系统功能在脑后部的颞、顶、枕区完成。这使得研究猴子得到的结论(Funahashi 等, 1989, Goldman-Rakic 等, 1987, Wilson 等, 1993)进一步在人身上得到了证实和扩展。

FMRI 对运动技能学习的研究也得到了有趣的结果^[17]。让被试反复学习一套复杂的手指运动,训练前,重复进行某一序列的手指运动发现初级运动皮层区(M1)激活范围变小,这是一种习惯化效应,但训练后激活范围变大,表明 M1 区加工模式的改变,四星期后被试完成训练的手指运动序列其 M1 区激活范围比没有经过训练的运动序列的激活范围大,这种现象可持续几个月之久,反映了 M1 区在运动技能学习过程中长时间的结构重组过程,说明运动技能学习可能存在两个阶段,即初始的快速阶段(相应的一群神经细胞激活)和后期较慢的演变阶段(另外的神经细胞被纳入)。

陈述性记忆(declarative memory)形成依赖于颞叶内侧结构,包括海马、旁海马、嗅内皮质等区,它对于信息的编码和保存起关键作用^[18],但在人脑中难以观察到海马的激活^[19],这可能是实验设计中减法模式的缺陷造成,海马无论在“基线”(baseline)控制条件还是在刺激条件下可能都在活动。另外的研究显示了前额叶在记忆的储存和提取中的重要性,左前额皮层在信息编码时被激活,右前额皮层在信息提取时激活,不论提取的是词语信息还是视觉信息(Kapur 等. 1994, Tulving 等. 1994, Fletcher 等. 1995)。

此外,FMRI 研究发现小脑齿状核在问题解决任务中被激活,支持小脑参与认知功能的观点(Kim 等. 1994)。

(四) FMRI 的其它研究 FMRI 的独有特点使其能研究人的心像(mental imagery),如心理旋转过程的脑激活^[20]。用经典的不规则三维立体图对作刺激,观察到心理旋转过程中顶部皮层(Brodmann 7 区,有时扩展到 Brodmann 40 区)、额上回(Brodmann 8 区)、纹外区(包括 Brodmann 39, 19 区)等广大皮层区的激活,表明心理旋转时的脑区激活与辨认真实运动物体时的脑区激活模式是类似的。用 FMRI 也研究了视觉想象和音乐想象过程的脑激活。让被试分别想象自己走在家乡的街道上且在“看”优美的风景,想象自己家里人的面孔,想象刚才所看到的 8Hz 闪光刺激,想象夜幕下的一轮明月,均观察到初级视觉皮层 V1 区的激活,但激活范围有所差别(Chen 等. 1996)。视野大较少细节的想象模式激活 V1 区前部,视野小较多细节的想象模式激活 V1 区中后部,这表明 V1 区参与了视觉想象加工,其激活范围和强度依赖于心像特点以及回忆和构造图像的能力。研究中还发现视觉想象训练增强了 V1 区的激活。另一项关于音乐想象的实验也得到了有趣的结果(Chen 等. 1996)。让被试分别想象自己熟悉的古典音乐且在“听”,发现双侧初级听觉皮层激活,右半球激活程度稍强,右颞叶听觉联合皮层(BA 22)强烈激活,表明右颞叶参与了音乐想象;丘脑枕核(pulvinar)、下丘、外侧丘系也激活,表明音乐想象神经通路与听觉通路一致;左半球壳核(putamen)明显激活,可能参与时间序列加工;观察到丘脑(双侧)和下丘脑(右半球更明显)强烈激活,下丘脑可能是解决音乐之所以具有魅力的关键,它几乎参与情绪行为的各方面,通过纤维投射与杏仁核相连。有报道左杏仁核与悲伤情绪有关,右杏仁核可能与快乐情绪有关,而与右杏仁核联系密切的右侧下丘脑激活也许可说明一些问题。此外还观察到顶、额皮层的激活,说明心像引起脑激活的复杂性。

综上所述,功能脑成像研究对于为揭示人的认知过程提供了新途径,其中的很多结果是其它方法所难以获得的。越来越多的研究者开始进入该研究领域,国内已经初步开展了这方面的工作(黄飙等. 1995,李恩中等. 1996,蒲永林等. 1997),我们目前正在积极进行有关认知神经科学领域的研究工作,如关于记忆、汉字识别过程以及思维活动等方面的 FMRI 研究,可望有新的研究成果出现。FMRI 在认知神经科学领域的深入研究,且与神经科学其它方法(脑电记录、神经病学等)相结合,将更清楚地揭示脑认知过程的神经生物学机制。

(本文在写作过程中得到李德明教授的帮助,特此致谢)

参 考 文 献

- 1 Moonen CTW, Van Zijl PCM, Frank JA, et al. Functional magnetic resonance imaging in medicine and physiology. *Science*, 1990, 250 53 ~ 61.
- 2 Edelman RR, Wielopolski P, Schmitt F. Echo-planar MR imaging. *Radiology*, 1994, 192 600 ~ 612.
- 3 Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83 1140 ~ 1144.
- 4 Ogawa S, Lee TM, Kay AR, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87 9868 ~ 9872.
- 5 Cohen MS, Bookheimer SY. Localization of brain function using magnetic resonance imaging. *Trends Neurosci*, 1994, 17 268 ~ 277.
- 6 De Yoe EA, Bandettini P, Neitz J, et al. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) of the human brain. *J Neurosci Methods*, 1994, 54 171 ~ 187.
- 7 Bandettini PA, Jesmanowicz A, Wong EC, et al. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn Reson Med*, 1993, 30 161 ~ 173.
- 8 Belliveau JW, Kennedy DN, McKinstry RC, et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 1991, 254 716 ~ 719.
- 9 Le Bihan D, Jezzard P, Haxby J, et al. Functional magnetic resonance imaging of the brain. *Annals Internal Medicine*, 1995, 122 296 ~ 303.
- 10 Sereno MI, Dale AM, Reppas JB, et al. Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. *Science*, 1995, 268 889 ~ 893.
- 11 Kim SG, Ashe J, Hendrich K, et al. Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: Hemispheric asymmetry and handedness. *Science*, 1993, 261 615 ~ 617.
- 12 Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, et al. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, 1997, 17 353 ~ 362.
- 13 Burbaud P, Degreze P, Lafon P, et al. Lateralization of prefrontal activation during internal mental calculation: A functional magnetic resonance imaging study. *J Neurophysiol*, 1995, 74 2194 ~ 2200.
- 14 Jonides J, Smith EE, Koeppe RA, et al. Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature*, 1993, 363 623 ~ 625.
- 15 Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RSJ. The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 1993, 362 342 ~ 345.
- 16 D'Esposito M, Detre JA, Alsop DC, et al. The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, 1995, 378 279 ~ 281.
- 17 Karni A, Meyer G, Jezzard P, et al. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, 1995, 377 155 ~ 158.
- 18 Squire RL, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science*, 1991, 253 1380 ~ 1386.
- 19 Fletcher PC, Frith CD, Grasby PM, et al. Brain systems for encoding and retrieval of auditory-verbal memory. *Brain*, 1995, 118 401 ~ 416.
- 20 Cohen MS, Kosslyn SM, Breiter HC, et al. Changes in cortical activity during mental rotation: A mapping study using functional MRI. *Brain*, 1996, 119 89 ~ 100.