

实时功能磁共振成像及其应用

吕柄江^{①②}, 赵小杰^{③④}, 姚力^{③④}, 高家红^{①②⑤*}

① 北京大学医学物理和工程北京市重点实验室, 北京 100871;

② 北京大学前沿交叉学科研究院磁共振成像研究中心, 北京 100871;

③ 北京师范大学信息科学与技术学院, 北京 100875;

④ 北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室, 北京 100875;

⑤ 北京大学麦戈文脑研究所, 北京 100871

* 联系人, E-mail: jgao@pku.edu.cn

2013-03-28 收稿, 2013-05-03 接受, 2013-12-11 网络版发表

国家自然科学基金(81227003, 60931003, 61071178)和国家科技支撑计划(2011BAI12B01)资助

摘要 实时功能磁共振成像通过技术手段将数据分析所需的时间缩短到可与数据采集时间相比拟的程度, 从而能在实验进程中将大脑皮层活动情况即刻反馈给受试者, 构成一个闭合的神经反馈回路. 近年来随着数据采集技术与图像重建算法的改进以及计算机运算能力的提高, 实时功能磁共振成像技术日趋成熟并在诸多方面得到应用. 凭借实时功能磁共振成像提供的神经反馈, 受试者能够自主调节相关脑区的激活水平, 与被调节脑区相关的认知过程或行为也会随之变化, 这为认知神经科学提供了一种新的研究范式. 实时功能磁共振成像还可以用作具备优良空间分辨率和全脑覆盖性的脑机接口, 通过对大脑皮层激活模式的分析对脑状态进行判断和分类, 从而实现仅依赖大脑活动的交互方式. 另外, 实时功能磁共振成像在临床上的潜在应用也得到了广泛关注, 它为神经系统或精神类疾病的治疗与康复提供了新的途径, 患者有望通过神经反馈调控异常的大脑激活状况从而缓解相应症状. 本文旨在对实时功能磁共振成像的概念、关键技术及相关应用进行详细的介绍, 并对其面临的问题和发展的前景进行讨论.

关键词

功能磁共振
实时成像
神经反馈
脑机接口
自主调节

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)利用强磁场中被共振频率的射频波所激发的原子核释放出的电磁波重建物体内部的结构图像, 这种技术不仅对人体无侵害, 而且对软组织有极好的分辨能力. 1991年哈佛大学的Belliveau等人^[1]首次成功地利用磁共振成像技术测定了在视觉刺激下人类大脑脑血容量(cerebral blood volume, CBV)的变化位置, 即视觉皮层的神经元兴奋区域. 1992年, Kwong等人^[2], Bandettini等人^[3]和 Ogawa等人^[4]所在的3个独立研究小组分别发表了利用血氧依赖水平(blood oxygen level dependent, BOLD)对比度的磁共振成像技术研究大脑皮层活动的文章, 这些开创性的工作奠定了功能磁共振成像(functional magnetic resonance imag-

ing, fMRI)的基础. 在短短的20年间, 凭借其对人体的无侵性和优良的空间分辨率, fMRI技术极大地推动了脑功能的相关研究, 使得人们对大脑这台人体最精密的仪器的认识逐步加深, 而脑科学也成为当下最为活跃的学科之一. 在绝大多数的fMRI研究中, 研究者并不能够在实验结束后立即获得实验结果, 往往还需要几个小时甚至几天的时间对数据进行线下处理. 有别于fMRI的离线处理方式, 实时功能磁共振成像(real time magnetic resonance imaging, rtfMRI)采用在线获取和处理数据的方式, 能够在扫描过程中实时监控数据质量并获得相应脑区的激活信息. rtfMRI是Cox等人^[5]在1995年提出的, 最初的目的是为了实现在线数据质量的实时监控, 他们也前瞻

引用格式: 吕柄江, 赵小杰, 姚力, 等. 实时功能磁共振成像及其应用. 科学通报, 2014, 59: 195-209

Lü B J, Zhao X J, Yao L, et al. Real-time functional magnetic resonance imaging and its applications (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2014, 59: 195-209, doi: 10.1360/972013-354

性地指出这种技术可以用于交互式的实验设计。rtfMRI 并没有一个非常严格的定义或者标准,它更多的是一个概念,从受试者身上采集的数据经过在线分析处理后被实时反馈给受试者,即“实时处理,实时反馈”。目前大多数的fMRI研究中采用的都是回波平面成像(echo planar imaging, EPI)序列,在一次序列重复时间(time of repetition, TR)内采集包含数十个层面的全脑图像。EPI序列的TR大小决定了fMRI的时间分辨率(一般在秒的量级),同时也决定了rtfMRI的时间分辨率,即“实时性”。粗略地说,rtfMRI就是要在下一个TR的图像采集结束之前完成对上一个TR图像的分析处理,从而以TR为周期更新大脑活动情况。借助于rtfMRI技术,我们可以在大脑某种活动或行为的当下找到激活的脑区,动态地观测其在这一过程中激活强度的变化。更重要的是,我们可以将感兴趣脑区的激活情况实时呈现给受试者,即所谓的“神经反馈(neuro-feedback)”,受试者能够借此完成对脑区激活水平的自主调节(self-regulation),另外还能通过神经反馈实现交互式的实验任务设计。rtfMRI系统构建了一个数据的闭合回路,神经反馈是其中的重要组成部分,它也为认知神经科学提供了一种新的研究范式。一些早期的rtfMRI神经反馈^[6-9]和脑机接口(brain computer interface, BCI)^[10]方面的研究强有力地证实了rtfMRI技术的有效性,其在临床方面的探索^[11]也受到广泛关注。图1为1995年以来学术期刊上与rtfMRI相关的文章发表情况,随着MRI在软硬件方面的完善和计算机运算能力的提高,rtfMRI相关的研究也越来越多,在近两年尤为

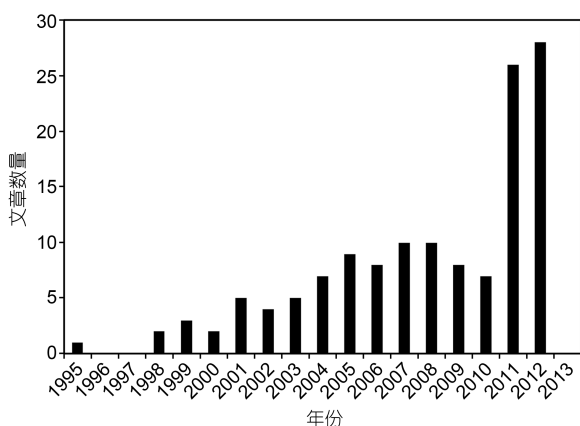


图1 实时功能磁共振成像领域文章发表情况
学术期刊上rtfMRI相关文章的数量(不包括会议文章与摘要)

活跃。下文将分别对rtfMRI的关键技术和相关应用进行详细的回顾性介绍,最后对其面临的问题加以讨论并对其前景进行展望。

1 rtfMRI系统的关键技术

1.1 硬件系统及数据的实时获取

许多创造性思想的实现都得益于硬件的发展,实时功能磁共振成像也不例外。rtfMRI系统对硬件的要求主要有3个方面。(1)对MRI扫描仪的要求:每个TR数据采集完成后能立刻进行图像重建,并将图像即时传出来。(2)对数据传输方式的要求:必须保证数据能稳定且迅速地在系统各台计算机之间传输,杜绝发生数据堆积的情况。(3)根据需要在原有的MRI系统基础上增加1~2台用于实时数据分析与神经反馈呈现的计算机。前2方面保证了数据的实时获取与传输,最后1个方面则是rtfMRI系统中构建数据闭合回路的关键所在。图2是一套典型rtfMRI系统的硬件配置,其中带箭头的粗线构成数据传输的闭合回路,从受试者身上采集到的数据经过图像重建和分析处理,最后被反馈给受试者。图2中的这套系统一共有4台计算机,分别用于系统控制、图像重建、数据实时处理,以及任务相关刺激和神经反馈的呈现,前3台计算机通过100 Mb/s的以太网相互连接,后2者通过串行接口相连。实际上,可以使用1台运算能力足够强的计算机来实现数据实时处理和为受试者呈现神经反馈这2项任务。

rtfMRI系统在硬件上的关键点在于数据的实时获取与传输,不同制造商的MRI系统架构各异,图像重建流程和图像输出格式都不尽相同,重建得到的图像往往也不能直接用于处理分析,更多的时候还需要数据格式的转换接口,例如转换为NIFTI格式。数据的实时获取需要从MRI系统的图像重建环节入手,使得每个TR重建得到的图像能够立即传输出来,为此可以建立一个文件共享系统,也可以修改重建的代码以直接获取原始数据。一种可行的方式是图2这样构建局域网共享,通过TCP/IP协议将重建的图像即刻传输到指定地址的实时处理计算机,也可以采用SAMBA或者NFS构建文件共享系统。这些数据传输方式各有利弊,能够满足实验所要求的数据传输带宽即可。实际上,图像数据往往占据绝大部分内存和硬盘资源,相比之下给受试者的反馈一般只

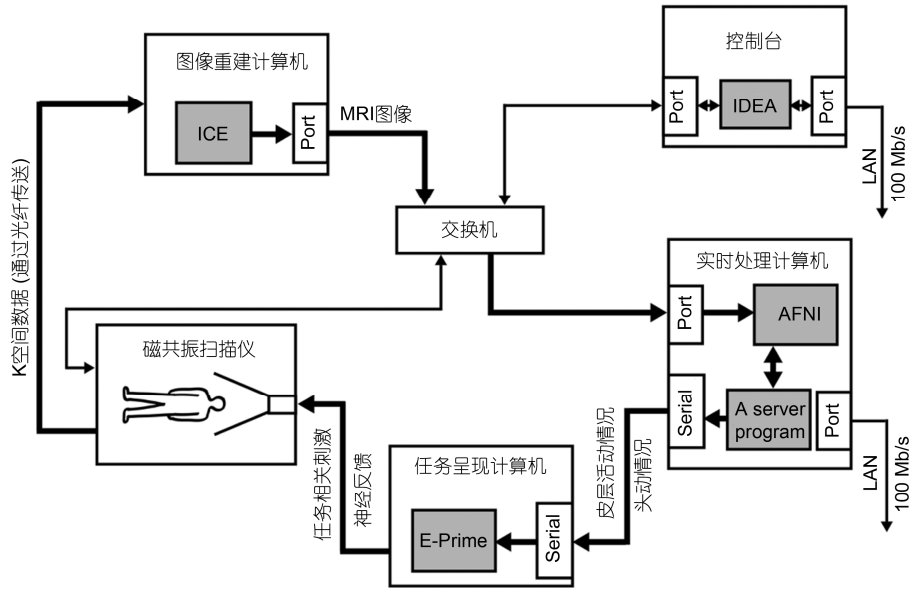


图2 rtfMRI 硬件系统示意图^[12]

图中粗线表示数据传输的闭合回路, 细线表示控制台与系统及受试者的交互, 箭头表示传输方向。灰色方框代表系统各个环节需要的软件程序, 在 Yang 等人^[12]搭建的这套 rtfMRI 系统中 ICE (image calculation environment) 用于数据的重建和传输, IDEA (integrated development environment application) 实现对整套 rtfMRI 系统的控制, AFNI (analysis of functional neuroImages) 用于对 fMRI 图像进行统计分析, E-Prime 是呈现任务相关刺激的软件, 后 2 者 (AFNI 与 E-Prime) 为通用的 fMRI 软件, 并不限于 rtfMRI

有几个字节。对于 rtfMRI, 即便采用最快的采样率 (TR 最短), 数据的传输要求也远远低于已有的计算机通信协议能够实现的水平, 因此 fMRI 信号采样率是对带宽需求的最大限制。值得一提的是, 西门子最新 MAGNETOM Prisma 3T MRI 系统中集成了 rtfMRI 功能, 可以实时地进行一般线性模型分析 (general linear model, GLM)。通用电气和飞利浦的 MRI 系统虽然目前没有集成 fMRI 实时处理功能, 但是它们都支持将数据实时地传到指定地址的计算机, 数据的分析处理则需要由额外的程序完成。迄今为止, 尚没有一套衡量 rtfMRI 系统优劣的通用标准。如前所述, “实时”是相对的, 更强调概念而非具体技术指标, 能够在一个 TR 的时间之内完成图像重建和后续的统计分析, 并把这一时刻大脑的活动情况以适当的形式反馈给受试者或者外部设备即可。

自 rtfMRI 问世以来, 在 MRI 硬件和数据采集方面的发展大大提升了 rtfMRI 的灵敏度、实时性和适用性。例如在 1995 年 Cox 等人^[5]的文章中, 每个 2 s 的 TR 内只采集 1 个层面, 图像重建之后需要 500 ms 的处理时间才能将结果反馈给受试者。而在 2011 年 Hamilton 等人^[13]的文章中, 同样是 2 s 的 TR, 仅需

750 ms 就可以完成对 20 层图像的处理和反馈。虽然这两篇文章在机器、采集序列乃至分析处理方法上都有所不同, 但至少可以看出这十几年来 rtfMRI 技术所取得的巨大进展。具体说来, 在 MRI 数据采集方法上的进步大大地提高了 rtfMRI 系统的实时性与数据质量。Multi-echo EPI 序列减少了采集死时间同时最大化 BOLD 信号的敏感度^[14], 通过在采集时使用交替变化的相位编码极性, 有效改善了磁化率差异造成的图像几何畸变^[15]。Posse 等人^[16]提出的 Multi-slab EVI 序列则进一步提高了 rtfMRI 的时间分辨率和对 BOLD 信号的敏感度。Hollmann 等人^[17]利用 7T 高场环境下更强的 BOLD 信号开展相关的 rtfMRI 工作。

1.2 数据实时处理

一个典型的 fMRI 实验会带来庞大的实验数据, 对 1 名受试者往往也有成千上万幅图像需要处理。fMRI 是在所有数据采集完成之后进行批量处理, 这显然无法满足“实时”的要求, rtfMRI 则是在扫描过程中直接对数据进行处理以“实时”获得结果。fMRI 实验数据的处理一般可以分为 2 大部分: (1) 数据的预

处理, (2) 数据的统计分析. fMRI 预处理一般包括层间时间校正 (slice timing)、头动校正 (realignment)、空间标准化 (normalization) 以及空间平滑 (spatial smoothing). 对于 fMRI, 在扫描过程中每个 TR 需要采集几十层图像以覆盖全脑, 并假设这些层面是在同一个时间点采集的. 实际上图像是以每幅几十毫秒的速度采集的, 时间校正则是通过插值将这些在不同时刻采集的层面校正到同一时间点. 对于 rtfMRI 这并不是很大的问题, 因为 rtfMRI 研究中采用的大多是区块设计 (block design), 每个任务条件往往持续几十秒, 相关的大脑活动可以维持在一个稳定的状态, 层面间采集时间的差异带来的影响并不大. 头动校正为了校正扫描过程中受试者头部的运动对图像带来的影响, 常见的做法是将大脑视为刚体, 计算每幅图像相对参考图像在 3 个平动和 3 个转动自由度上的改变, 进而估算头动情况并补偿校正. 空间标准化是将全脑图像配准到一个标准空间 (MNI 或 Talairach), 以方便进行受试者间的比较和群组分析, 但是这一步往往也是非常耗费时间的. 空间平滑是将一个高斯核函数与图像卷积以提高信噪比. 目前 rtfMRI 系统实时预处理一般只包括头动校正和空间平滑, 不做空间标准化是因为尚无足够优化的算法使运算时间满足实时处理要求, 但这一步却是非常重要的, 尤其是对于下文要介绍的脑机接口模型的训练, 因此针对 rtfMRI 优化的空间标准化算法也是当前的一个研究方向. 相较于预处理, rtfMRI 的统计分析更为关键, 通过这一步才能找到激活的脑区进而实时获取并反馈其活动情况. 常用的相关性分析 (correlation analysis) 和一般线性模型分析都已针对 rtfMRI 优化的算法, 下面以前者为例加以简要介绍.

fMRI 的相关性分析最早是由 Bandettini 等人^[18]在 1993 年提出的, 单个体素 (voxel) 在每一幅图像中的信号强度构成了它的数据向量 x , x 的分量个数等于采集的图像数量, 亦即采集的时间点数. 如图 3 中的待处理体素, 它在整个实验进程中各个时间点的信号强度构成了它的数据向量 x , 即

$$x = [x_1 \ x_2 \ x_3 \ x_4 \ x_5 \ x_6 \ x_7 \ x_8 \ x_9 \ x_{10} \ \dots]^T, \quad (1)$$

$x_i (i=1, 2, 3, \dots)$ 为其在第 i 幅图像中的信号强度.

另外定义一个参考向量 r , 它与数据向量 x 具有相同的维数, 但它是反映任务条件在整个实验进程

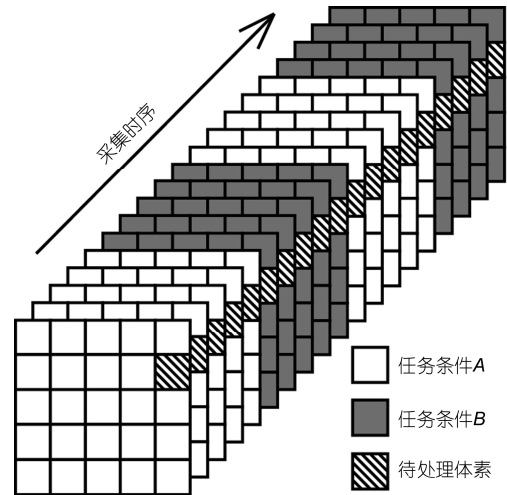


图 3 fMRI 图像数据采集示意图

fMRI 通常以固定的周期 (TR) 采集全脑图像, 图中为其中一层图像在实验进程中的采集情况, 每个体素在各时间点的信号强度构成其数据向量, 各时间点的任务条件则构成了参考向量

中的编排情况. 如图 3 所示, 实验具有 2 个任务条件, 与任务条件 A 和任务条件 B 对应的 r 分量分别为 r_A 和 r_B , r 可表示为如下形式.

$$r = [r_A \ r_A \ r_A \ r_A \ r_A \ r_B \ r_B \ r_B \ r_B \ r_B \ \dots]^T. \quad (2)$$

举例来说, 对于简单的视觉刺激实验, A 为静息状态, B 为视觉刺激状态, 可以令 r_A 为“0”, r_B 为“1”. 在实际中采用的参考向量 r 不是这种理想的“方波”形式, 需要考虑 BOLD 信号的延迟, 通常将其与血液动力学函数进行卷积. 定义如式 (3) 所示的相关系数 ρ , 很显然, 信号强度随着任务条件的改变而有显著变化的体素具有较大的 ρ 值, 二者的变化趋势越一致 ρ 的值就越大.

$$\rho = \frac{r^T x}{|r| \cdot |x|}. \quad (3)$$

通过比较每个体素的数据向量 x 和参考向量 r 的相关系数 ρ 与统计检验阈值 ρ_{thr} 的大小关系, 从而判断该体素是否被激活. 全部数据采集完后再进行处理是不能满足“实时”处理这一要求的, 因此 Cox 等人^[5]在 Bandettini 的基础上提出了一种基于 Cholesky 分解的递归算法来计算相关系数 ρ , 使得每得到一幅新的图像就能够更新一次相关系数 ρ , 同时保证运算量恒定, 不随数据的增加而变大. 图 4 是由 Cox 等人完成的首个 rtfMRI 实验的结果图, 实时得到的激活图像叠加在原始 EPI 图像上. 实验共有 5 个循环, 每

个循环 40 s, 前 20 s 要求受试者双手扣指, 后 20 s 休息, TR 取 2 s, 共采集 100 幅图像, 图中 m 为所采集图像的序号. 与双手扣指运动对应的是大脑中央前回的初级运动皮层(M1), 但在 m 比较小的时候, M1 区域之外的区域也发现了零散的激活情况. 原因主要有 2 个: (1) 在完成 1 个循环之前($m < 20$), 结果的统计效力还很低, 生理噪声对信号的影响较大, 随着图像数量的增加, 统计效力越来越强, 噪声造成的伪激活就越来越少, 不过即使在 m 较小的时候也能明显地看到在中央前回处有激活体素的汇聚现象; (2) 由于采集的图像直接用于统计分析而未进行校正, 在 $m=15$ 和 $m=25$ 的 2 幅图像中大脑左侧边缘处的伪激活有可能是由受试者轻微的头动造成.

从处理数据的方式来看, 上述算法是一种递增的分析方式, 每次处理的数据集由包括新采集的图像在内的所有图像构成, 虽然数据总量增加, 但仍能够保持运算量不变. 这种分析方式的优点是随着图像越来越多, 统计分析结果的特异性越强, 伪激活越少(如图 4 中 m 较大的情况), 与传统离线 fMRI 处理结果也越接近. 另一种思路是将计算限制在一个固定的时间窗之内进行^[19], 例如窗宽为 10 个 TR 则每次处理的对象都是最近的 10 幅图像, 并非之前所有的图像. 这样做的统计效力显然会相对弱一些, 但优点是能更好地反映大脑活动的动态特性. 图 5 为分别

采用递增方式和固定时间窗方式对 2 处感兴趣区域(视觉皮层的 V1 区和 V5 区)进行统计检验得到的激活情况, t 值越大表示激活越显著. 可以明显看出, 采用固定时间窗方式对大脑活动的改变更为敏感, 能更好地捕捉任务中大脑的响应. 这 2 种方式各有利弊, 可以结合起来使用, 比如先采用递增方式准确定位感兴趣区域, 再利用固定窗方式研究这些区域大脑活动的细微变化.

虽然能够实时地处理数据并展示大脑活动情况, 但 rtfMRI 目前还不能替代 fMRI 的线下处理. 后者不受运算时间的约束, 有一系列统计学上的方法用于激活的检验, 还有许多精妙的算法用于图像在空间和时间上的校正以及图像伪影的消除等方面. 尽管理论上任何离线的 fMRI 处理方式只要在算法上加以修改和优化, 使得运算时间满足“实时成像”的要求即可, 但 fMRI 数据本身具有丰富的结构, 而且极易受到各种伪迹的影响, 被数据层层覆盖的真实情况需要训练有素的研究者灵活使用各式各样的数据处理分析方法得到, 并且还要经得起从不同角度出发的检验和推敲. rtfMRI 作为一种实时成像技术固然有它独树一帜的特点, 但也只是众多选项之一, 至于如何取舍则要依据具体的研究目的而定.

虽然在 MRI 数据采集方面的进展是显著的, 但数据预处理的完善和统计分析方法上的进步才是

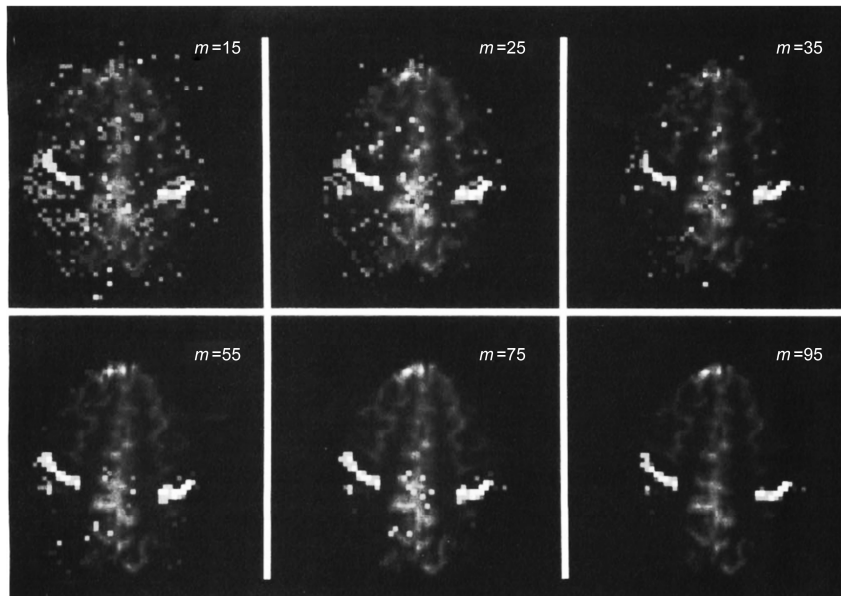


图 4 首个 rtfMRI 实验(双手扣指任务)得到的大脑激活图像^[5]
大脑激活情况叠加在原始 EPI 图像上, m 为所采集图像的序号

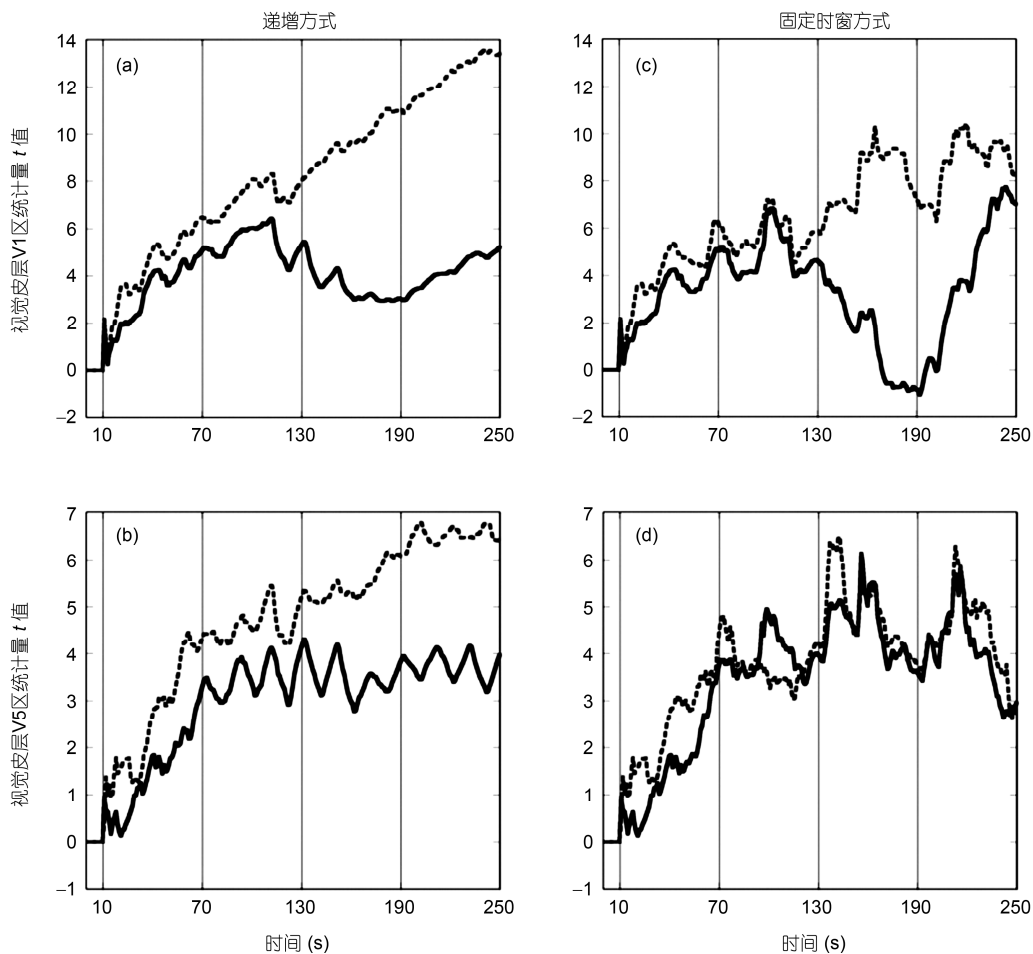


图5 rtfMRI 实验中分别采用递增方式(a), (b)与固定时间窗方式(c), (d)处理数据的结果^[20]
虚线和实线分别表示大脑左、右半球

rtfMRI 得到广泛应用的原因. 1999 年 Cox 和 Jesmanowicz^[21]率先提出了实时头动校正, 随后 Mathiak 和 Posse^[22]在 2001 年给出了能够应对更大幅度头动的实时校正算法. 2003 年 Posse 等人^[23]提出了针对 rtfMRI 的时域滤波和空间平滑技术. 在数据的统计分析方面, 各种单变量和多变量分析方法都被用于 rtfMRI 上, 例如, 基本的 t 检验, 相关性分析, 多元回归分析(multiple regression analysis), 一般线性模型^[24], 以及用于脑状态识别的支持向量机(support vector machine, SVM)^[25]和关联向量机(relevance vector machine, RVM)方法^[26], 以及从数据本身出发的独立成分分析方法(independent component analysis, ICA)^[27]. 单变量分析和多变量分析方法都能够用于 rtfMRI 的数据处理, 前者主要用于 ROI 分析, 得到特定区域的激活情况, 后者则侧重对

全脑图像的解读, 实现对脑状态的判断和分类.

2 rtfMRI 的相关应用

rtfMRI 技术的最初目的主要是实时监测数据质量, 比如在实验进程中实时获取和校正受试者的头动情况, 或者实时观察改变成像序列参数对图像产生的影响, 从而在最短的时间内确定使组织对比度最优的参数. 但是 rtfMRI 得到广泛应用却是因为它使一种交互式的实验设计成为可能, 即实验中呈现给受试者的刺激可以实时地随受试者的大脑活动而变化. 凭借大脑皮层神经元响应的生物反馈(Bio-feedback), 即神经反馈, 受试者可以控制自身相应脑区的激活水平. 另外, rtfMRI 还可以充当脑机接口的角色, 通过它将脑状态转换为特定的信号反馈给受试者或输出给外部设备, 运动障碍患者可以通过这

种方式操纵辅助设备,不能动也不能说话的“自锁闭”患者可以借助 rtfMRI 技术实现与外界的简单交流.近年来,基于 rtfMRI 神经反馈的相关研究还揭示了其在临床治疗上的潜在应用,下文对 rtfMRI 在上述几个方面的应用进行介绍.

2.1 利用神经反馈对大脑活动的自主调节

一般说来,能够改变或影响与认知行为相关的大脑活动的途径只有3种,即心理医生、药物和手术,而基于 rtfMRI 的神经反馈提供了一个新的选项.神经反馈是生物反馈的一种特殊形式,它所反馈的大脑活动信息可以用来训练受试者对自身大脑激活水平的自主调节.对于大多数 rtfMRI 实验,神经反馈指的就是感兴趣脑区的平均 BOLD 信号强度,它在实验进程中会根据不同任务条件或刺激而变化.

在 rtfMRI 神经反馈的相关研究中,一般需要先进行一次快速的功能定位扫描以确定感兴趣区域.通常还需要选择一处与实验任务不相关的脑区,以后者的平均 BOLD 信号强度作为参考,二者相减的结果作为最终输出给受试者的神经反馈信号.这样做可以减少全脑非特异性效应(例如全局性的脑血流增加)对反馈信号强度的影响.有实验表明,受试者屏气对与参考值相减后的 BOLD 信号的影响小于对选

定脑区自身信号的影响^[28].如图 6(a)~(d)所示,rtfMRI 中的神经反馈多采用视觉形式,具体呈现方式并不固定.图 6(e)是 rtfMRI 的数据采集和神经反馈在时间上的关系,其中延迟时间指的是从扫描开始到第一个反馈呈现给受试者所用的时间.经过简单的训练之后,凭借感兴趣区域的神经反馈信号,受试者能够采取相应的认知策略实现对该区域激活水平的自主调节.例如,为了使辅助运动区(supplementary motor area, SMA)的活动增强,受试者可以采取想象挥拳或者投掷动作的策略.一种观点认为这种对大脑的自主调节完全归因于受试者采用的有意识的认知策略,但是大量研究表明在不提供神经反馈的情况下,仅凭有意识的认知策略并不能够实现对目标脑区的有效调节.

利用 rtfMRI 神经反馈研究这种生理上自主调节,其目的是为了探索被调节的大脑活动与相应的认知行为之间的关系.传统的神经影像学研究的是大脑对外部刺激和行为的生理反应,受试者的行为是可调控的自变量,而大脑皮层的神经元响应是因变量.利用神经反馈则可以颠覆这种关系,使大脑活动作为可以调控的自变量,从而研究由此造成的受试者认知行为上的变化.迄今为止,已经证实可通过 rtfMRI 神经反馈实现自主调节的脑区包括躯体感觉皮层

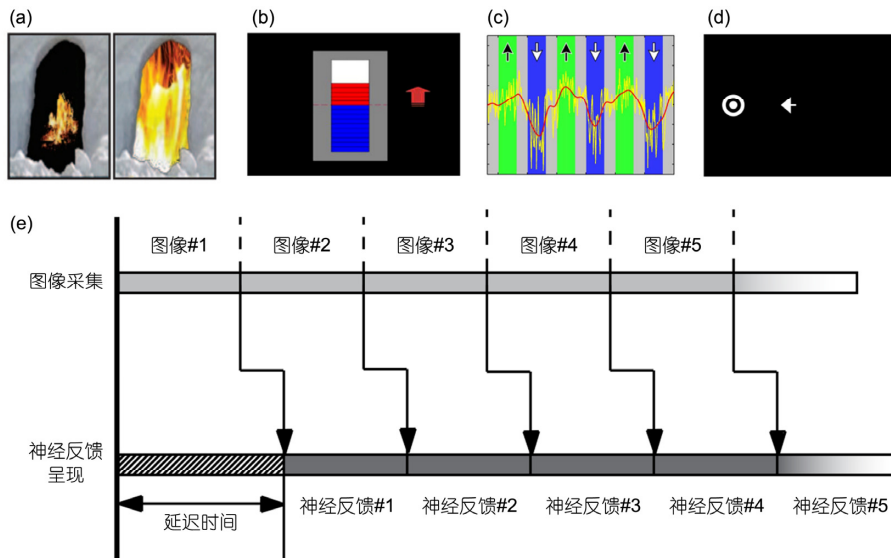


图 6 神经反馈的各种呈现方式及其与 fMRI 图像采集的时间关系

(a) 随着信号增强而燃烧更旺盛的火焰^[11]; (b) 随信号强度改变而上升或下降的条形柱^[29]; (c) 采取卷轴的形式^[30]不仅呈现当前的信号强度,还记录了信号的变化历程,其中向上和向下的箭头分别指示受试者增强和抑制相应脑区的活动; (d) 采用可以水平移动的箭头^[25],它可以随着反馈信号的变化接近或远离目标

(somatosensory cortex)^[9]、前扣带皮层(anterior cingulate cortex)^[11]、杏仁核(amygdala)^[23]、运动区(motor areas)^[31]、额下回(inferior frontal gyrus)^[32]、脑岛(insula)^[33]、喙外侧前额皮层(rostromedial prefrontal cortex)^[34]、海马旁回(parahippocampus)^[35]以及颞叶的听觉区(auditory cortex)^[36]等,覆盖了运动、感觉、情感加工等多项功能. 在充分的训练和学习之后,受试者甚至可以在没有神经反馈信息的情况下维持对相应脑区的自主调节能力,而且有些行为影响(behavioral effects)在训练结束后仍能保持一段时间,这被称为训练传递效应(transfer effects). 现有的研究表明对不同脑区的自主调节可以带来相应的认知和行为上的变化. 通过自主调节提高辅助运动区的激活水平后,受试者在扣指实验中的反应时显著缩短^[30];增强额下回的激活程度则可以提升受试者在语言韵律任务中的表现^[32];对脑岛和杏仁核活动的自主调节可以改变受试者在同样刺激下对情绪量表的打分^[37]. 值得一提的是,曾有研究表明利用生物反馈可以实现对血压的调节^[38],而 rtfMRI 神经反馈本质上仍是基于 BOLD 信号的,因此一种观点认为受试者自主调节的是大脑血流情况而非大脑皮层的神经元活动情况,但是受试者在在大脑活动的自主调节过程中或者之后认知行为上的变化有力地反驳了这种观点.

2.2 基于 rtfMRI 的脑机接口及其应用

rtfMRI 的另一项主要应用是作为脑机接口,像“读脑术(brain reading)”般对脑状态识别分类进而判断其意图. 通过将 rtfMRI 技术与多变量分析方法二者结合,我们可以训练一个根据 fMRI 图像实时“解码”受试者脑状态的模型.“解码”后的脑状态既可以作为呈现给受试者的反馈信息,也可以作为脑机接口的输出信息操纵外部设备. 用于 rtfMRI 的多元分析方法是针对整幅 fMRI 图像而言的,无需事先选定 ROI. 因此,多元分析方法尤其适合对大脑功能网络的研究,或者受试者间激活差异显著的情况. 在 fMRI 实验中,大脑的活动情况被数以万计的体素以 0.5~1 Hz 的采样频率记录下来,而这些活动是与实验任务紧密相关的,因此通过 rtfMRI 技术和多元分析方法,我们能够在实验进行过程中将大脑图像与对应的任务条件联系起来,最终识别不同的脑状态. 这种“多体素模式分析(multi-voxel pattern analysis)”是一种机器学习的方法,常使用神经网络、线性判别分

析和支持向量机等算法. 一般地,机器学习需要建立输入矢量和输出标量之间的关系,对于 rtfMRI 则是把矢量化的 fMRI 图像作为输入,输出的是由此推断出的脑状态. 通过对脑状态进行解码,受试者仅凭大脑活动就能够控制外界设备(例如控制屏幕上的光标、机械臂),而完全不依赖人体的运动系统. 下面以 LaConte 等人^[25]的一项研究为例,简要说明如何利用 rtfMRI 技术和多元分析方法实现对脑状态的实时识别. 这项工作通过支持向量机算法识别左右手食指分别持续按键时大脑的不同状态,受试者能够仅凭大脑活动控制屏幕上光标的移动方向.

为了应用支持向量机算法,需要将全脑图像矢量化,一种直接的方法是将图像每一行数据首尾相接“串联”起来,这就意味着 1 幅 20 层 64×64 的全脑图像会转换为 1 个 80192 维的矢量. 这种方法有 2 个明显的缺点:(1) 如此高的维数会增加运算负担,(2) 脑干、脑室、矢状窦和眼球等无关区域会干扰对模型的训练. 因此通常首先使用掩膜或分割算法去除图像上的无关区域,再对图像进行特征提取实现图像矢量的降维,以优化对模型的训练.

$$D(\mathbf{x}_t) = (\mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_t) + w_0, \quad (4)$$

式(4)是支持向量机模型的决策函数,其中 \mathbf{x}_t 是第 t 幅矢量化的 fMRI 全脑图像, \mathbf{w} 即所谓的“支持向量”,其本质是一个高维空间上的决策边界,是整个模型的核心所在, w_0 为常数. 在模型训练环节中受试者交替使用左、右手食指按键,这 2 种任务条件对应决策函数 $D(\mathbf{x}_t)$ 的值分别为“-1”和“+1”. 因此,如果图像矢量 \mathbf{x}_t 代入式(4)后 $D(\mathbf{x}_t)$ 大于 0 就表示该时刻受试者右手食指按键,反之亦然. 所谓的模型训练就是以左右手食指按键时的图像矢量 \mathbf{x}_t 和相应的决策函数 $D(\mathbf{x}_t)$ 值(“-1”或“+1”,称为 label)作为输入,通过适当的核函数及相关算法找到使目标函数 M 收敛的支持向量 \mathbf{w} . M 的定义如式(5)所示,其中 T 为图像矢量的个数, s_t 是“松弛变量”,它表示对第 t 个图像矢量的判断情况,对正确或错误的判断分别取值“1”或“0”. C 是一个常数,用于调整判断错误的试次对模型的影响程度,训练完成即可得到支持向量 \mathbf{w} .

$$M = \frac{C}{T} \sum_{t=1}^T s_t + \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2. \quad (5)$$

在正式的扫描中,直接将采集到的图像矢量 \mathbf{x}_t 代入决策函数中,根据函数值判断受试者哪只手在按键

($D(x_t) > 0$ 为右手, $D(x_t) < 0$ 为左手). 图 7 是 4 名受试者各自的模型输出曲线, 可以看出它与理想结果的“正负”情况基本相符, 模型对脑状态判断的正确率较高. 支持向量 w 与 x_t 具有相同的维数, 它们的分量是一一对应的, 但 w 中的大多数分量都是 0. 这一点很容易理解, 毕竟与手指活动相关的脑区范围很小, 只有在左右手食指活动时信号强度发生显著改变的体素对应的 w 的分量才有较大的绝对值, 它们主要分布于大脑左右半球中央前回的初级运动皮层.

由于决策函数的计算只涉及 1 次矢量的内积和 1 次加法, 尽管向量的维数很高, 但与对图像的实时统计分析运算相比, 其运算量是非常小的, 当然, 这是建立在前期耗费一定时间训练模型的基础之上. 大脑的可塑性已经被许多研究所证实, 甚至如前所述利用神经反馈可以调节某些脑区的活动情况, 于是就会有这样一个疑问: 既然大脑活动情况是会变化的, 利用多元变量分析的方法识别脑状态是否可靠? LaConte^[39]用同一个模型对同一名受试者在实验结束 4 d 后和 2 年后分别进行测试, 在完全相同的实验设计下正确率分别为 77% 和 72%, 二者的结果没有明显的差别, 也就是说这种对脑状态识别的方法是比

较可靠的, 至少对于像动手指这样的简单行为.

除了可以使用上述的支持向量机方法对全脑进行分析实现人机交互, 利用多个 ROI 的激活情况也能达到类似的目的. Sorger 等人^[40]利用 rtfMRI 技术开发了一套“拼写系统”, 使一种不依赖人体运动系统的交流方式成为可能, 即通过受试者的大脑活动判断他想要表达的文字内容. 如图 8 所示, 这套系统利用任务种类、任务持续时间、任务延迟时间这 3 个维度对 26 个字母和以及字符“-”进行编码. 举例来说, 如果想表达字母“E”就需要在每个试次开始 10 s 之后执行“运动想象”任务, 并且持续 30 s 的时间; 而表达字母“S”则需要每个试次开始时就立即(延迟时间为 0 s)进行持续 20 s 的“默念”任务. 在与每一项任务相关的脑区选取 2 个特征 ROI, 首先分别考察它们信号强度以确定受试者完成的是哪一种任务, 然后再根据 ROI 的信号强度曲线的变化特征与“延迟时间”和“持续时间”的关系最终确定受试者所表达的字母. 实验过程中在屏幕上呈现一些简单的问题, 受试者通过这套“拼写系统”回答. 考虑到一个单词中个别字母拼写错误对单词作为一个整体的识别影响不大, 这套系统对受试者“拼写”的单词识别正确率能

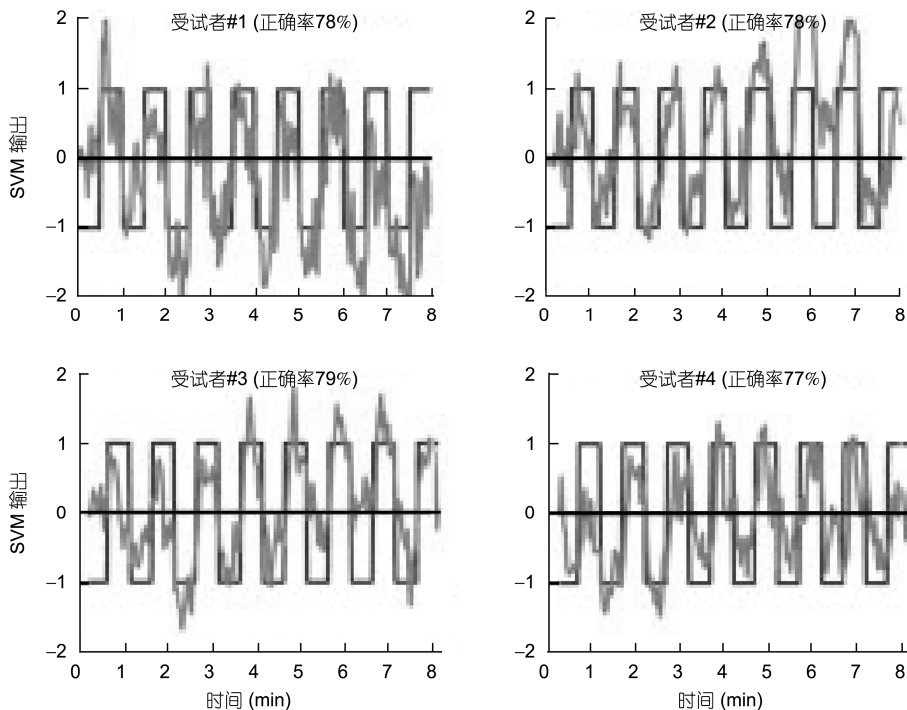


图 7 SVM 分类器对脑状态的实时识别结果^[25]

图中右手 label 值为“+1”, 左手 label 值为“-1”, 4 名受试者的 SVM 输出曲线基本与任务条件一致

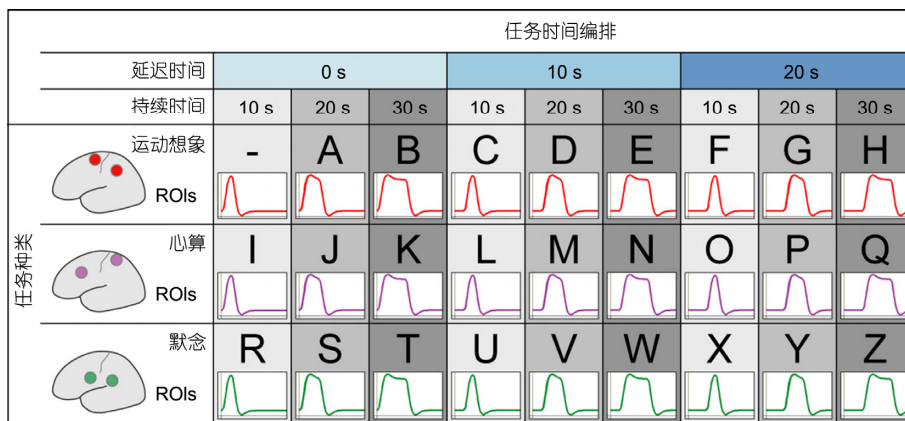


图8 rtfMRI 拼写系统的编码方式^[40]

够达到 100%，这一研究表明可以利用基于 rtfMRI 的 BCI 实现与同时患有语言障碍和运动障碍的病人之间的交流。但是它的推广使用还有很多方面的进一步完善，例如目前表达每 1 个字母平均需要 84 s，信息传输效率较低。

2.3 rtfMRI 的潜在临床应用

借助 rtfMRI 所提供的神经反馈可以实现对部分脑区激活水平的调节，这也对某些神经系统或精神疾病的治疗提供了一条新的途径，尤其是情绪障碍类疾病(mood disorders)。前文提到的对脑岛和杏仁核活动情况的自主调节改变受试者的情绪量表打分^[37]可以视为 rtfMRI 用于临床治疗的尝试。有研究表明杏仁核的过度激活以及涉及情绪加工的大脑回路的激活水平低下与抑郁症患者的一些行为表现紧密相关，比如对于抑郁症患者，杏仁核的过度激活伴随着过度沉思和无征兆地陷入情绪化的回忆。既然病态的大脑激活模式与异常的行为表现紧密相关，那么通过调整患者的大脑激活模式或许就可以改变相应的异常认知行为表现，而这恰好是利用 rtfMRI 的神经反馈可以实现的。

在早期关于 rtfMRI 临床应用的研究中，最引人注目是 deCharms 等人^[11]对慢性疼痛的研究。他们招募了一组慢性疼痛患者和一组健康的受试者，对于健康受试者通过置于掌心的热电极产生疼痛感，且热电极温度维持不变。所有受试者都通过转移注意力或者情绪控制等策略来调整与痛觉相关前扣带回的激活水平。实验的结果非常有趣，利用神经反馈和相关策略提高前扣带回的激活水平后，所有受试

者都报告疼痛感觉随之增强，在完成对前扣带回激活水平的自主调节训练之后，慢性疼痛患者报告其疼痛症状有 40%到 60%的缓解。虽然这个实验在设计上不是双盲研究，不能排除“安慰剂效应”的可能，但这仍是对 rtfMRI 用于临床治疗的有益尝试。在一项针对耳鸣患者的研究中，Haller 等人^[36]发现可以利用 rtfMRI 技术对大脑皮层听力区域的过度激活进行调节，从而有效缓解症状。在 Subramanian 等人^[41]的研究中，5 位帕金森氏症患者通过 rtfMRI 神经反馈训练提高了辅助运动区的激活水平，与此同时他们能够更迅速地完成任务，而没有神经反馈的对照组的 5 位病人的运动能力没有得到任何改善。另外，在接受神经反馈的过程中，在患者的基底神经节处发现了激活，包括与帕金森氏症病理紧密相关的丘脑底核(subthalamic nucleus)与苍白球(globus pallidus)。Linden 等人^[42]的研究表明 rtfMRI 或许能够用于缓解抑郁症患者的症状，8 名抑郁症患者通过 rtfMRI 神经反馈增强了与产生积极情绪相关的腹外侧前额叶和脑岛的激活水平，HDRS(the 17-item Hamilton rating scale for depression)量表表明他们的临床症状得到明显改善，无神经反馈的对照组则无任何改善。Sitaram 等人^[43]尝试利用 rtfMRI 的神经反馈实现慢性皮层下中风患者的运动功能康复，研究发现经过训练后患者能够提高腹侧前运动皮层(ventral premotor cortex, PMv)的激活水平，与此同时皮层内抑制效应显著减弱，这表明了 rtfMRI 在中风患者康复治疗方面的潜在应用。另外，在一项针对尼古丁成瘾的 rtfMRI 研究中，Li 等人^[44]发现吸烟者通过抑制前扣带回的皮层活动能够暂时压制其抽烟的冲动。在最近的一项

对精神分裂症患者的研究中^[45], 患者对脑岛自主调节训练的成功率与他们症状的严重程度呈现负相关, 同时该研究表明对脑岛的调节会改善精神分裂症患者识别高兴和厌恶这 2 种表情的能力。

以上利用基于 rtfMRI 神经反馈在临床治疗方面的研究更多是概念性的, 或者说是可行性研究, 距离广泛应用还有很长一段距离, 但这的确为一些神经系统或精神疾病的治疗提供了新的可能, 即在神经反馈的引导下, 对激活水平失衡的脑区进行调节使之趋于平衡, 使症状得到缓解, 最终使患者康复。当然, 前提是要能精确定位相关脑区的位置, 这需要认知神经科学更深入的基础研究作为依据。另一方面, 既然精神疾病患者与正常受试者在大脑的某些激活模式上有明显差异, 如果能够有一个明确的训练目标(例如健康受试者的激活水平), 就可以让患者进行自我调整来“模仿”健康受试者大脑的相应激活水平, 从根源改善症状。简单地说, 就是把正常的大脑激活模式“复制”给患者, 这涉及不同受试者之间的比较, 所以还必须有一套有效的实时空间标准化算法来确定不同受试者具有相同功能的脑区的位置。还有很多精神方面的疾病可能会受益于这种治疗方式, 例如减轻精神分裂患者的幻听症状, 缓解焦虑症患者面对特定事物的恐惧, 减少孤独症患者对面部表情的畏惧, 甚至对一些药物成瘾、人格分裂的患者也会有所帮助。

3 问题与前景

经过十几年的探索和发展, rtfMRI 技术本身和它在上述各个领域的应用都取得了长足的进步和阶段性的成果, 表 1 按照时间顺序列举了 rtfMRI 领域一些代表性的工作。尽管如此, 目前仍有以下一些问题需要进一步的研究与探索。(1) 提到 rtfMRI, 最受关注的当属所谓的“实时”究竟有多快。rtfMRI 中的“实时”是相对传统的离线处理方式而言的, 如果考虑 BOLD 信号作为二级响应相对大脑皮层神经元活动约 5 s 的延迟, 再加上将近 1 个 TR 的更新周期, 若 TR 取 2 s, 最终得到的“实时结果”距相应神经元电活动已经过去了大约 7 s。这是源自 BOLD 信号的本质和 fMRI 在时间分辨率上的固有瓶颈, 它尚不能达到脑电信号(electroencephalograph, EEG)那样的时间分辨率, 但 fMRI 优良的空间分辨率和全脑覆盖性也是 EEG 难以企及的, 在现有条件下如何进一步优化

rtfMRI 的时间分辨率和成像质量一直是重要的研究方向。(2) 通过神经反馈调节 BOLD 信号, 进而实现对大脑激活水平的自我调节的内在机制尚不明确, 还没有一个理论或者模型能够对基于神经反馈的大脑活动自主调节及其在个体间的差异加以解释。只有充分了解其内在机制才能够进一步优化 rtfMRI 神经反馈的相关参数, 这也将极大地促进上述各项 rtfMRI 应用的研究。(3) 在调节某一脑区的同时, 与该脑区相关的功能网络是否也能得到调节? 目前绝大多数的研究关注的都是单个脑区, 但是一些高级的认知行为往往是由涉及多个脑区的功能网络完成的, 基于 rtfMRI 所提供的神经反馈能否对功能网络的连接强度进行调节还是未知数。(4) 究竟哪些脑状态可以作为利用基于 rtfMRI 的神经反馈进行学习的“目标”还需要更充分的神经科学基础研究作为依据, 这个问题的研究也有助于回答 rtfMRI 在临床上能对哪些与脑健康相关的疾病的治疗提供帮助。另外, 对训练传递效应的研究将直接决定 rtfMRI 在临床治疗方面能发挥多大的作用。(5) 利用多元变量分析识别脑状态需要对每名受试者的每次扫描训练一个模型, 即模型不具有通用性。因此找到针对模型的配准方法会带来极大的便利, 这样识别某种脑状态的模型就具备通用性, 从而降低模型训练成本。(6) 对脑状态的识别结果会即刻反馈给受试者, 但在模型训练过程中是没有反馈的, 因此反馈有可能会影响到大脑的活动状态从而影响模型判断的准确性; 或许可以找到一种动态的模型训练方式, 在有反馈的情况下随着数据的采集而更新模型。(7) 对计算机视觉的研究一直都是一个热点, 研究者希望利用计算机模拟人类复杂的视觉系统。利用多元变量分析的方法对脑状态的识别也可以视为一项计算机视觉的应用, 仅凭人眼是不可能识别出 2 幅看上去几乎完全一样的 fMRI 图像有什么区别的。在这一点上, 计算机视觉利用其在高维空间上的优势胜过了人的视觉, 因此其他一些计算机视觉方面的算法或许也能够用于对脑状态的识别。(8) rtfMRI 作为脑机接口最大的缺点就是不具备便携性, 而功能近红外光谱脑成像(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)技术也可以得到 BOLD 信号, 在某些对便携性要求较高的情况下, fNIRS 或许是一个值得考虑的选项。但它没有 rtfMRI 那么高的空间分辨率和全脑覆盖性, 实际效果还有待于进一步研究。

表1 实时功能磁共振成像的代表性工作

年份	作者	主磁场强度	实时处理时间 ^{a)}	主要成果与发现
1995	Cox 等人 ^[5]	3 T	约 500 ms (单层 64×64)	首次提出 rtfMRI 的概念并给出基于相关性分析的实时算法, 通过实验获得初级运动皮层的实时激活情况(未对图像进行预处理)
1999	Cox 和 Jesmanowicz ^[21]	-	-	提出了一种实时头动校正算法, 能够在 0.5 s 内完成对全脑 30 层 128×128 图像的校正
1999	Voyvodic ^[46]	3 T	<300 ms (单层 64×64)	提出一套整合了实验参数控制和实时统计分析的 rtfMRI 系统, 处理流程包括头动校正、空间平滑和 T 检验, 并能够“准实时”地去除图像中随生理数据(如心率、呼吸)变化的成分
2000	Gembris 等人 ^[19]	1.5 T	<2.2 s (16 层 32×32)	提出了一种“窗式”相关性分析算法, 即只对最近的若干个时间点的数据进行分析, 从而对大脑活动的变化更敏感, 通过实验获得视觉皮层的实时激活情况
2001	Posse 等人 ^[47]	1.5 T	<2 s (16 层 32×32)	首次将 rtfMRI 用于单次事件(single-event)实验范式, 通过实验获得视觉、听觉及运动等任务中皮层的激活情况, 并且考察了体素大小对系统敏感性的影响
2003	Bagarinao 等人 ^[24]	-	-	提出了适用于 rtfMRI 的一般线性模型算法, 该算法比传统的基于最小二乘法的参数估计快 2 倍以上
2003	Esposito 等人 ^[27]	-	-	首次将独立成分分析应用于 rtfMRI, 并成功利用这种数据驱动的方法区分出功能相关成分, 头动成分以及血管伪迹成分
2003	Weiskopf 等人 ^[8]	1.5 T	<2 s (16 层 64×64)	首次借助 rtfMRI 提供的 BOLD 反馈信号实现对特定皮层区域(前扣带回)激活水平的自主调节, 拓展了 rtfMRI 在认知神经科学方面的应用
2005	Weiskopf 等人 ^[15]	-	-	提出一种适用于 rtfMRI 的多回波 EPI 成像序列, 采用极性交替变换的相位编码梯度, 改善了图像的几何畸变, 同时提高了对 BOLD 信号的敏感度
2005	deCharms 等人 ^[11]	3 T	<2 s (覆盖全脑 64×64) ^{b)}	通过神经反馈实现对前扣带回的调节, 进而使慢性疼痛症状得到缓解, 首次对 rtfMRI 的潜在临床应用进行探索
2007	LaConte 等人 ^[25]	3 T	<2 s (28 层 64×64)	采用支持向量机算法对脑状态进行实时判断与分类, 拓展了 rtfMRI 在脑机接口方面的应用
2008	Hollmann 等人 ^[17]	3 T/7 T	0.72 s (31 层 64×64)	提出了一套高度集成化的 rtfMRI 系统, 首次在 7 T 扫描仪上进行 rtfMRI 实验, 获得 2 倍于 3 T 环境下的平均 BOLD 信号强度, 能够以超过 90% 的准确率实时判断不同任务下的脑状态
2011	Hernandez-Garcia 等人 ^[48]	3 T	<4 s (8 层 64×64)	将 rtfMRI 应用于动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)成像方法, 充分利用脉冲序列(pCASL)中较长的标记时间完成对数据的预处理和分析
2012	Posse 等人 ^[16]	-	-	提出了一种针对 rtfMRI 优化的 EVI 成像序列, 与传统的 EPI 序列相比充分改善了图像的几何畸变与模糊, 同时极大地提高了时间分辨率与 BOLD 信号敏感度

a) 实时处理时间指从数据采集到将结果反馈给受试者所需时间, 数据处理的具体流程与设备的运算能力不尽相同, 仅供参考;

b) 该文章中并未具体指明图像层数, 只提及扫描覆盖全脑

4 结语

长久以来, 我们一直都在探究人类如何进行思考, 或者说大脑是如何工作的. rtfMRI 技术的出现为这个问题的研究提供了一个新的视角, 它使我们能够即时窥探自己的大脑活动, 探究特定认知行为的生理基础. 借助于 rtfMRI, 我们可以在某种意识或行为的当下获得相应的大脑活动情况, 更重要的是可以将大脑的活动情况反馈给受试者, 反过来影响

其认知行为活动. 不同于传统的神经影像研究把认知行为作为自变量考察大脑活动的变化, rtfMRI 所提供的神经反馈使得大脑活动可以作为自变量, 通过改变大脑活动来研究随之产生的认知行为上的改变. 另一方面, rtfMRI 可以作为一类脑机接口根据大脑激活情况解读脑状态, 判断受试者的意图, 从而提供了一种仅凭大脑活动就能够与外界交流或者控制外部设备的方式. 此外, 利用 rtfMRI 或许可以找到一些

精神疾病或者神经系统障碍的病因,并对其中一些症状进行治疗,甚至有可能帮助大脑受到创伤的患者通过神经康复训练恢复相关机能.随着数据采集技术和处理算法的改进、神经反馈呈现方式的多样化、磁场强度的提升以及计算机运算能力的提高,实时功能磁共振成像的鲁棒性会得到进一步的增强,

与传统 fMRI 离线分析的差距也会越来越小,相关的应用也能凭借软硬件技术的提高而进一步扩展和完善.正如过去的几十年间神经影像技术令我们对大脑的理解发生了翻天覆地的变化,实时功能磁共振成像也许能够在认知神经科学和精神疾病治疗方面带给我们全新的认识.

参考文献

- 1 Belliveau J W, Kennedy D N, McKinstry R C, et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 1991, 254: 716–719
- 2 Kwong K K, Belliveau J W, Chesler D A, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 5675–5679
- 3 Bandettini P A, Wong E C, Hinks R S, et al. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magnet Reson Med*, 1992, 25: 390–397
- 4 Ogawa S, Tank D W, Menon R, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 5951–5955
- 5 Cox R W, Jesmanowicz A, Hyde J S. Real-time functional magnetic resonance imaging. *Magnet Reson Med*, 1995, 33: 230–236
- 6 Yoo S S, Guttman C, Zhao L, et al. Real-time adaptive functional MRI. *NeuroImage*, 1999, 10: 596–606
- 7 Posse S, Fitzgerald D, Gao K, et al. Real-time fMRI of temporolimbic regions detects amygdala activation during single-trial self-induced sadness. *NeuroImage*, 2003, 18: 760–768
- 8 Weiskopf N, Veit R, Erb M, et al. Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): Methodology and exemplary data. *NeuroImage*, 2003, 19: 577–586
- 9 deCharms R C, Christoff K, Glover G H, et al. Learned regulation of spatially localized brain activation using real-time fMRI. *NeuroImage*, 2004, 21: 436–443
- 10 Yoo S S, Fairney T, Chen N, et al. Brain-computer interface using fMRI: Spatial navigation by thoughts. *Neuroreport*, 2004, 15: 1591–1595
- 11 deCharms R C, Maeda F, Glover G H, et al. Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 18626–18631
- 12 Yang S, Ross T J, Zhang Y, et al. Head motion suppression using real-time feedback of motion information and its effects on task performance in fMRI. *NeuroImage*, 2005, 27: 153–162
- 13 Hamilton J P, Glover G H, Hsu J, et al. Modulation of subgenual anterior cingulate cortex activity with real-time neurofeedback. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32: 22–31
- 14 Posse S, Wiese S, Gembris D, et al. Enhancement of BOLD-contrast sensitivity by single-shot multi-echo functional MR imaging. *Magnet Reson Med*, 1999, 42: 87–97
- 15 Weiskopf N, Klose U, Birbaumer N, et al. Single-shot compensation of image distortions and BOLD contrast optimization using multi-echo EPI for real-time fMRI. *NeuroImage*, 2005, 24: 1068–1079
- 16 Posse S, Ackley E, Mutihac R, et al. Enhancement of temporal resolution and BOLD sensitivity in real-time fMRI using multi-slab echo-volumar imaging. *NeuroImage*, 2012, 61: 115–130
- 17 Hollmann M, Monch T, Mulla-Osman S, et al. A new concept of a unified parameter management, experiment control, and data analysis in fMRI: Application to real-time fMRI at 3 T and 7 T. *J Neurosci Meth*, 2008, 175: 154–162
- 18 Bandettini P A, Jesmanowicz A, Wong E C, et al. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magnet Reson Med*, 1993, 30: 161–173
- 19 Gembris D, Taylor J G, Schor S, et al. Functional magnetic resonance imaging in real time (FIRE): Sliding-window correlation analysis and reference-vector optimization. *Magnet Reson Med*, 2000, 43: 259–268
- 20 Bagarinao E, Nakai T, Tanaka Y. Real-time functional MRI: Development and emerging applications. *Magnet Reson Med Sci*, 2006, 5: 157–165
- 21 Cox R W, Jesmanowicz A. Real-time 3D image registration for functional MRI. *Magnet Reson Med*, 1999, 42: 1014–1018

- 22 Mathiak K, Posse S. Evaluation of motion and realignment for functional magnetic resonance imaging in real time. *Magnet Reson Med*, 2001, 45: 167–171
- 23 Posse S, Fitzgerald D, Gao K, et al. Real-time fMRI of temporolimbic regions detects amygdala activation during single-trial self-induced sadness. *NeuroImage*, 2003, 18: 760–768
- 24 Bagarinao E, Matsuo K, Nakai T, et al. Estimation of general linear model coefficients for real-time application. *NeuroImage*, 2003, 19: 422–429
- 25 LaConte S M, Peltier S J, Hu X. Real-time fMRI using brain-state classification. *Hum Brain Mapp*, 2007, 28: 1033–1044
- 26 Hollmann M, Rieger J W, Baecke S, et al. Predicting decisions in human social interactions using real-time fMRI and pattern classification. *PLoS One*, 2011, 6: e25304
- 27 Esposito F, Seifritz E, Formisano E, et al. Real-time independent component analysis of fMRI time-series. *NeuroImage*, 2003, 20: 2209–2224
- 28 Weiskopf N. Real-time fMRI and its application to neurofeedback. *NeuroImage*, 2012, 62: 682–692
- 29 Caria A, Veit R, Sitaram R, et al. Regulation of anterior insular cortex activity using real-time fMRI. *NeuroImage*, 2007, 35: 1238–1346
- 30 Weiskopf N, Scharnowski F, Veit R, et al. Self-regulation of local brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI). *J Physiol-Paris*, 2004, 98: 357–373
- 31 Yoo S S, Jolesz F A. Functional MRI for neurofeedback: Feasibility study on a hand motor task. *Neuroreport*, 2002, 13: 1377–1381
- 32 Rota G, Sitaram R, Veit R, et al. Self-regulation of regional cortical activity using real-time fMRI: The right inferior frontal gyrus and linguistic processing. *Human Brain Mapp*, 2009, 30: 1605–1614
- 33 Caria A, Sitaram R, Veit R, et al. Volitional control of anterior insula activity modulates the response to aversive stimuli: A real-time functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiat*, 2010, 68: 425–432
- 34 McCaig R G, Dixon M, Keramatian K, et al. Improved modulation of rostralateral prefrontal cortex using real-time fMRI training and meta-cognitive awareness. *NeuroImage*, 2011, 55: 1298–1305
- 35 Weiskopf N, Mathiak K, Bock S W, et al. Principles of a brain-computer interface (BCI) based on real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI). *IEEE T Bio-med Eng*, 2004, 51: 966–970
- 36 Haller S, Birbaumer N, Veit R. Real-time fMRI feedback training may improve chronic tinnitus. *Eur Radiol*, 2010, 20: 696–703
- 37 Johnston S J, Boehm S G, Healy D, et al. Neurofeedback: A promising tool for the self-regulation of emotion networks. *NeuroImage*, 2010, 49: 1066–1072
- 38 Linden W, Moseley J V. The efficacy of behavioral treatments for hypertension. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2006, 31: 51–63
- 39 LaConte S M. Decoding fMRI Brain states in real-time. *NeuroImage*, 2011, 56: 440–454
- 40 Sorger B, Reithler J, Dahmen B. A Real-time fMRI-based spelling device immediately enabling robust motor-independent communication. *Curr Biol*, 2012, 22: 1333–1338
- 41 Subramanian L, Hindle J V, Johnston S, et al. Real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback for treatment of Parkinson's disease. *J Neurosci*, 2011, 31: 16309–16317
- 42 Linden D E J, Habes I, Johnston S J, et al. Real-time self-regulation of emotion networks in patients with depression. *PLoS One*, 2012, 7: e38115
- 43 Sitaram R, Veit R, Stevens B, et al. Acquired control of ventral premotor cortex activity by feedback training: An exploratory real-time fMRI and TMS study. *Neurorehab Neural Repair*, 2012, 26: 256–265
- 44 Li X, Hartwell K J, Borckardt J, et al. Volitional reduction of anterior cingulate cortex activity produces decreased cue craving in smoking cessation: A preliminary real-time fMRI study. *Addict Biol*, 2013, 18: 739–748
- 45 Ruiz S, Lee S, Soekadar S R, et al. Acquired self-control of insula cortex modulates emotion recognition and brain network connectivity in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*, 2013, 334: 200–212
- 46 Voyvodic J. Real-time fMRI paradigm control, physiology, and behavior combined with near real-time statistical analysis. *NeruImage*, 1999, 10: 91–106
- 47 Posse S, Binkofski F, Schneider F, et al. A new approach to measure single-event related brain activity using real-time fMRI: Feasibility of sensory, motor, and higher cognitive tasks. *Hum Brain Mapp*, 2001, 12: 25–41
- 48 Hernandez-Garcia L, Jahanian H, Greenwald M K, et al. Real-time functional MRI using pseudo-continuous arterial spin labeling. *Magnet Reson Med*, 2011, 65: 1570–1577

Real-time functional magnetic resonance imaging and its applications

LÜ BingJiang^{1,2}, ZHAO XiaoJie^{3,4}, YAO Li^{3,4} & GAO JiaHong^{1,2,5}

¹ Beijing City Key Laboratory for Medical Physics and Engineering, Peking University, Beijing 100871, China;

² Center for Magnetic Resonance Imaging (MRI) Research, Academy for Advanced Interdisciplinary Studies, Peking University, Beijing 100871, China;

³ College of Information Science and Technology, Beijing Normal University, Beijing 100875, China;

⁴ State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, Beijing Normal University, Beijing 100875, China;

⁵ IDG/McGovern Institute for Brain Research, Peking University, Beijing 100871, China

Real-time functional magnetic resonance imaging (rtfMRI) has made it possible to gain accesses to brain cortex activities immediately in an on-going experiment by analyzing data as fast as they are acquired. The continuously updated hemodynamic results could be used as neuro-feedback to build a closed information loop. Recently improvements in acquisition techniques and processing algorithms along with advances in computational power have facilitated the development of rtfMRI and its applications in neuroscience and clinical therapy. Preliminary evidence suggested that self-regulation of certain brain areas could be achieved by rtfMRI neuro-feedback, resulting in the changes of related cognitive processes or behaviors, which provides a novel paradigm for cognitive neuroscience. rtfMRI can also be used as a brain-computer interface with high spatial resolution and whole brain coverage. Since brain states can be decoded and classified in real time, interactions with the outside could be dependent only on brain activities. In addition, the potential usage of rtfMRI for clinical applications has drawn public attentions. Patients might be able to modulate their abnormal brain activation using neuro-feedback based on rtfMRI, thus it has been suggested as a new tool for the treatment and rehabilitation of neurological or pathological disorders. This article aims to review the core concepts, key techniques and related applications of rtfMRI. Current problems and future directions are also discussed at the end.

fMRI real-time, neuro-feedback, brain computer interface (BCI), self-regulation

doi: 10.1360/972013-354