

研究热点与进展

经颅磁刺激在大脑皮质研究中的应用和进展

乔清理¹, 王秀宏², 王明时¹

(1. 天津大学 精密仪器与光电子工程学院生物医学工程系; 2. 系统工程研究所, 天津 300072)

摘要:经颅磁刺激(TMS)是一种能够在脑中感应聚焦电流, 瞬间调制大脑皮质的无创方法, 在临床研究、基础神经学和诊治脑疾病等方面有许多应用。通过记录运动皮质诱发电位(MEPs), TMS 已经或将成为探测脑下行运动路径传导、评价皮质兴奋性、皮质映射和研究皮质塑性的常规工具。TMS 能够主动干预脑功能, 这种特性使它成为研究正常人脑-行为关系的独特技术, 可以建立脑活动与任务完成之间的因果联系, 探索脑功能连接。近年来的许多实验又表明, TMS 在运动紊乱和精神疾病方面有潜在的治疗作用, 但达到临床应用还有一定距离。

关键词: 经颅磁刺激; 运动皮质; 皮质兴奋性; 脑活动

中图分类号: Q64 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-6737(2001)02-0217-07

时变磁场能够刺激神经是由 d' Arsonval 在 1896 年观察到磁致闪光现象时首先发现。很长时间磁刺激研究陷于磁致闪光。Bickford 等在 1965 年磁刺激完整的兔、青蛙和人时观察到骨骼肌抽动, 但由于没有明确的应用目的, 进一步的工作没有开展。1985 年, Barker 等^[1]将平面线圈置于正常人运动区的头皮之上, 观察到手肌抽动, 用表面电极在小指外展肌记录到运动皮质诱发电位(MEPs), 并展示给正在伦敦出席第 11 届脑电与临床神经生理大会的世界各地代表, 令人鼓舞的结果引起了极大的轰动, 这种方法后称为经颅磁刺激(Transcranial magnetic stimulation, TMS)。由于克服了电刺激的缺点, 颅骨对磁场是透明的, TMS 能很少或无痛、非接触地刺激人脑和神经, 很快成为一种刺激人脑的方法, 用于研究脑生理、病理的各个方面。

1 经颅磁刺激的基本原理

TMS 是一种无电极刺激形式。磁刺激仪由储能电容、固态开关和线圈组成(图 1)。根据刺激强度要求将电容充至 2~4kV; 磁刺激时, 将线圈置于所刺激皮质之上的头皮, 打开开关, 电容对线圈放电, 产生一个峰值 3~7kA, 宽度 300 μ s 的电流脉冲。线圈电流产生一个时变磁场, 进一步在组织中感应出电流。当线圈切于头皮时, 感应电流流向平行于线圈平面, 即近似平行于皮质层。线圈电流和几何决定磁场的强度和形状, 因此也决定了组织内

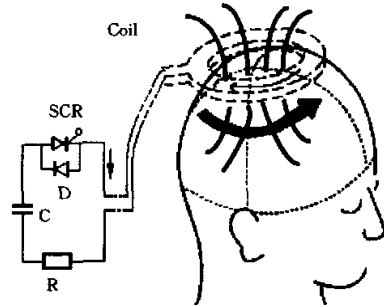


Fig.1 Basic Principle of Transcranial Magnetic stimulation

收稿日期: 2000-09-21

作者简介: 乔清理, 1965 年生, 工程师, 博士, 电话: (022)27406432, E-mail: qingliq@public.tpt.tj.cn.

感应电流的密度和聚焦性^[2]。使用八字形线圈可以聚焦刺激大约 1cm^2 的皮质,获得较高空间分辨率和解剖相关的皮质映射。磁刺激仪除可给出单脉冲或配对脉冲刺激外,还可给出重复脉冲经颅磁刺激(rTMS)。

2 临床应用

2.1 中枢运动路径传导测量

TMS 临床应用研究首先是中枢运动神经传导的测量。单刺激异侧运动皮质后会产生 MEP 和相应肢体运动。记录 MEP 使 TMS 成为探测大脑运动皮质下行路径传导的常规方法。中枢运动传导时间(CMCT)为在头皮和脊柱刺激时 MEP 潜伏期的差别。CMCT 可以评价从皮质运动神经元、脊髓、脊髓神经元到周围神经整个运动路径的完整性,CMCT 延长意味着中央运动路径脱髓质,少延迟的低幅或没有 CMCT 意味着神经元或轴突丧失。许多运动神经疾病显示出被改变的 CMCT,这样 TMS 提供了许多疾病的重要信息。多发性硬化症^[3]和颈锥炎脊髓病的 CMCT 延长、扩散和衰减^[4]。肌萎缩性侧硬化症是低幅但中度延迟。中风、头和脊髓损伤者常伴有运动神经缺陷,TMS 可以获得锥体束损伤程度、预后等客观证据,补充 CT 和 MRI 的解剖证据和急症临床证据。

2.2 运动皮质兴奋性评价

TMS 的运动阈值(MT)可以研究运动皮质兴奋性。MT 为在十次实验中有五次诱发 MEP 幅度是 $50\mu\text{V}$ 时的最小刺激强度。运动皮质兴奋性的另一个测量是 MEP 静止期,即在肌肉自主收缩期间 TMS 异侧运动皮质诱导的肌电活动中断。静止期前部分主要反映脊髓水平的抑制,静止期后部分反映皮质抑制。皮质内抑制过程表现为兴奋性皮质脊髓束输出的减少。一个阈下(80% MT)条件刺激紧跟一个阈上测试刺激(120% MT)的 TMS 称为配对 TMS。配对 TMS 也可以获得皮质内兴奋性的测量。对于正常人,短间隔(1-5ms)刺激时条件刺激对测试刺激产生抑制,长间隔(7-30ms)刺激时产生易化。

TMS 检查皮质兴奋性可给出不同临床条件下神经生理变化的信息。运动紊乱是非椎体束外损伤,尤其是基底核和它相联系网络的异常造成的运动皮质控制异常。Parkinson 症有增强的运动皮质兴奋性^[5]:自主运动易化增强,静止期缩短。通过治疗前后 TMS 研究对比,治疗后静止期延长。舞蹈症型 Huntington 静止期延长,僵硬性静止期缩短,2-5ms 间隔配对 TMS 发现皮质-皮质抑制显著减少,10-25ms 间隔皮质-皮质易化增强。dystonia 和 Tourette 综合症运动阈值和皮质内易化是正常的,而静止期变短,皮质内抑制减少^[6]。癫痫患者运动皮质阈值测量通常显示出增加的运动皮质兴奋性,通过抗痉挛药物治疗可以降低这种增加的皮质兴奋性。所以,有可能根据单脉冲改变的阈值或双脉冲测量的皮质内兴奋性刻画癫痫患者改变的皮质兴奋性^[7]。TMS 结果说明,运动紊乱是由于皮质抑制减少和缺陷、或是基底核病变阻断传入影响运动皮质,或是损伤产生于运动皮质的抑制,或两者都有导致自主运动中所表现出过多数量的肌肉激活如抽搐等临床特征。

TMS 可以用于阐明药物的作用机制(离子通道阻止剂还是神经递质调制剂),定量各个病人的生理效应,在药物研究中显示出潜力。Ziemann 等^[8]用 TMS 研究了不同癫痫治疗药物类型对运动系统兴奋性的影响。在研究中观察到增加抑制性神经递质 GABA 作用的药物,减少皮质内兴奋性,但对运动阈值没有任何影响。相反,钠钙通道阻止剂型药物却提高运动阈值,但皮质兴奋性没有变化。这说明皮质内兴奋性变化是由运动皮质中 GABA 控制的神经元网络

所致,运动阈值的变化依赖于离子通道电导率。

3 脑基础研究的应用

3.1 皮质定位与可塑性

使用线圈密间隔连续刺激头皮不同位置的运动皮质,在相应肌肉上用表面电极记录 MEPs,以 MEPs 幅度-头皮位置的函数关系,可以建立一个映射图(图 2)。这些映射是由分离的峰组成的离散区域,可以反映投射到肌肉的运动神经元最集中且潜伏期较短的位置。据此,TMS 可以定位肌肉尤其是上肢末端肌肉的皮质表达。

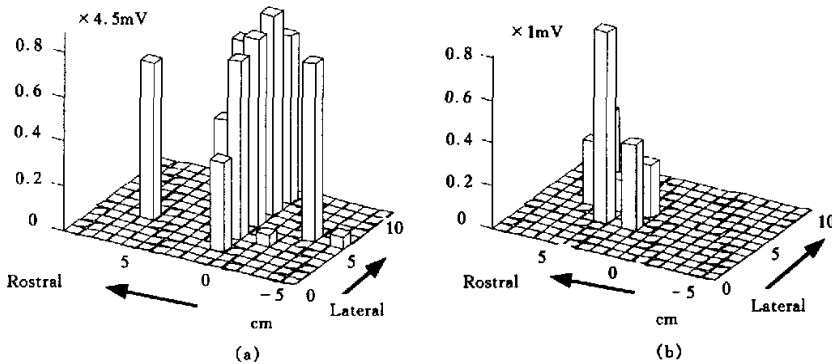


Fig.2 Comparison of plasticity of human motor cortex for biceps between a quadriplegic patient (a) and a normal subject (b) by constructing a map of the magnitude of the recorded MEPs-the stimulated scalp position

TMS 可塑性研究集中于运动皮质,研究实验大致可分成两类:第一,抑制运动中枢输入。短期(数分钟)周围神经传入阻断,中期(数周)肢体不动,长期永久截肢。创伤后肢体保持一段时间不用,TMS 阈值降低,从未损伤附近肌肉得到的 MEP 幅度增加和附近肌肉的皮质表达扩大(图 2),这说明运动皮质区本身神经传出阻断足以触发重塑。Cohen 等^[9]用 TMS 研究了创伤,手术或先天性肘以上水平上臂截肢患者。紧靠残余部分且与其同侧肌肉的运动皮质区比残余部分异侧的运动皮质区大。第二种可塑性研究实验是受试者接受与运动皮质控制有关的、含有一定技能的任务训练。Pascual-Leone 等^[10]观察了初次涉入音乐的正常人在经过连续五天练习,掌握简单的五指钢琴弹奏后皮质表达的变化。随着受试者在钢琴上五指练习提高,手屈肌和展肌阈值减少、这些运动皮质输出图逐渐扩大。而完成随意练习的对照组没有任何变化。Pascual-Leone 等^[11]还用聚焦 TMS 对盲人获得阅读盲文的运动技能进行了一系列对照试验。在对照组,左、右手指盲文扫描的第一背侧骨间肌和不用于扫描的手指肌没有明显不同。然而,在熟练手指盲文扫描读者组,读字手肌表达显著大于不读字手或对照组的任一手。

由 TMS 所确定的可塑性实验结果与用其它方法观察到的结果是一致的。Sadato 等^[12]用 PET 技术与 TMS 技术分别研究了一组早期变盲的盲人和一组视力正常人的可塑性试验。区域脑血流(rCBF)变化和皮质输出研究都发现,在两组完成同样触觉区别任务时,盲人的初级

视皮质和体感皮质区都被激活,而正常人只激活了传统的感觉区。这说明,失去视觉多年的盲人,熟练阅读盲文产生的变化伴随着其它补偿变化,保留给正常视觉的皮质区在盲人身上可以被其它感觉道激活。

3.2 关闭特定皮质区,认识特定皮质功能活动

Amassian等^[13]用在屏幕上随机产生短促出现的字母作为视觉刺激,在受试者观察后的不同时刻给予TMS,然后要求受试者辨识所见字母。结果在刺激后80-100ms给予TMS时,受试者观察模糊或根本看不到(图3)。对于运动皮质也有类似的中断效应,但不象刺激视皮质,响应不是消失而是延迟。

关闭或中断特定皮质区活动是TMS应用研究的重大发现之一。过去,对特定

皮质功能的认识是从大脑损伤者或手术中获得的,但是皮质损伤没有功能上分离的区域,也没有完全相同的患者。成像技术出现使特定任务活动的脑区与功能建立联系,但是不能显示出内在因果联系。TMS能够在给定皮质区产生瞬间可逆损伤,关闭特定皮质区活动,这样精确地给出磁刺激后会发生什么,使特定任务活动脑区与功能建立较强因果联系。利用它可以检查特定时刻所刺激的不同脑结构在完成一个任务中是否必要的。尽管Sadato等^[12]在可塑性试验中发现盲人由触觉阅读时视觉皮质区也被激活,但即使借助于功能成像也不能确定盲人的视觉皮质区是否对他们阅读盲文是必要的。为了解决这个问题,当盲人和视力正常人触觉辨认Braille和Roman字母时Cohen等^[14]用rTMS刺激不同脑头皮区。在阅读任务中,刺激盲人组的枕叶比其它区域或对照组诱导较多的错误,这证明,枕叶区是与盲文阅读有关的且必不可少的。初级视皮质是大脑皮质接受视网膜信息的第一部分。大脑想象一副图像时产生视想象(visual imagery),长期以来初级视皮质对视想象是否必要的这一问题困扰着认知神经科学家。Kosslyn等^[15]最近刺激称为V17的小区域视皮质证明对一些视想象V17是必要的。

4 治 疗

一些神经和精神疾病可归咎于特定大脑皮质区神经细胞兴奋阈值的改变,所以,通过改变皮质兴奋性是成功治疗这些神经和精神疾病的关键。正是基于此,rTMS显示出它在神经和精神疾病治疗上的潜力,将成为TMS研究的热点之一。

Pascual-Leone等^[16]应用TMS于运动皮质,发现快速rTMS有易化神经元兴奋作用,瞬间提高运动皮质兴奋性;而Chen等^[17]发现低速rTMS有抑制兴奋作用。大量实验认同这些发现。Mally等^[18]rTMS 10名Parkinsonian患者连续10天,并跟踪6个月发现rTMS能影响脑单胺水平,对复位Parkinson病的动作震颤有明显作用。也有中枢性疲劳的治疗。rTMS对运动紊乱等神经疾病的治疗是正在研究之中。

近来rTMS在精神病治疗方面也异常活跃,今年2000年5月在芝加哥召开的国际经颅磁刺激协会(ISTS)第三次年会上,主题确定为TMS情绪效应。Kolbinger等^[19]在1995年首次

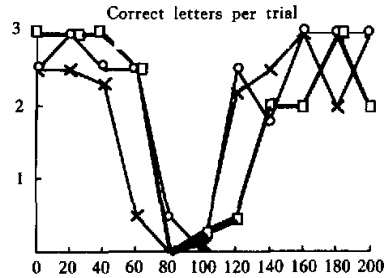


Fig.3 The relation between the visual suppression and the interval between the visual stimulus (three random letters) and magnetic stimulation over occipital cortex in three subjects

将 TMS 用于抑郁症患者的治疗研究。他们对照实验结果说明,两个治疗组的情绪都有改进且阈值下刺激组最为明显。为了确定 rTMS 在治疗情绪疾病方面是否有效, Pascual-Leone 等^[20]和 George 等^[21]分别在 1996 年进行了双盲安慰刺激对照试验。使用不同强度的阈值下刺激。研究结果发现,高速 rTMS 左背侧额前皮质比其它刺激条件有显著效果,但是还没有到达对每个人都有效的程度。最近 Klein 等^[22]用低速 rTMS(1 Hz)真、伪刺激右 PFC(强度在 110% MT)。他们发现,与安慰治疗相比,真正 TMS 治疗组抑郁分值明显变化。他们的研究有重要意义,因为低速 rTMS 的刺激仪比快速 rTMS 刺激仪便宜,并且普遍认为安全。

5 评论与展望

TMS 由于它的无创性得到广泛应用,并显示出很好发展前景。但它也存在一些问题,对于应用,最根本的是定位问题即判断磁刺激所局限的组织空间。根据 Roth 等阐述的磁刺激神经兴奋机制,即神经兴奋点位于激活函数的负峰值,对于任意走向的直线神经,只有适当调整线圈的放置,使直线神经在八字型线圈中心正下面时,激活函数的负值绝对值最大,神经最易兴奋^[23]。

磁刺激另一问题是潜在的安全问题。TMS 安全问题可分成即刻的、短期(TMS 后几小时到几天)的和长期的(TMS 后几周到数月)。高强、高频刺激的即刻安全问题是轻微疼痛和高频人为噪声,最严重的是会导致癫痫发作,但这与刺激参数有关,单脉冲 TMS 或低频 rTMS (≤ 1 Hz)还没有诱导癫痫的报道。因此,低频 rTMS 治疗潜力特别值得注意。短期 TMS 没有显示出重大不利因素。TMS 长期效应还没有人研究。与长期暴露于相等磁场强度 MRI 技术人员相比,TMS 脉冲极短,因此,TMS 长期效应不会有有害影响。

目前 TMS 在头皮外调控大脑的效应主要通过两种方式来看。一是刺激运动皮质记录和分析 MEPs;二是设计任务范例试验,观察 TMS 对任务完成的影响。用成像方法测量 TMS 对神经元活动的影响,以及 TMS 前后,期间 EEG 和神经递质的变化能全面辨识出与 TMS 刺激点相联系的激活脑区,使评价活体解剖联系,可望成为今后一段时期深入研究的着眼点。

尽管 rTMS 在治疗上有初步令人鼓舞的结果,它的功效到目前为止在临床上还没有得到证明。关于如何肯定地评价它功效的还在争论。TMS 使用还存在许多问题,尤其是参数设置和治疗时程等。这些问题的解决将会给 TMS 带来更好的治疗结果。在近几年内,rTMS 是否能够用于治疗将会更清楚。无论潜在的治疗效果如何,rTMS 非侵入、改变脑功能活动的能力将使我们更了解脑-行为活动关系,在神经性精神病病理生理方面也将取得重要进展。

参考文献:

- [1] Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, et al. *Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation*[J]. *Neurosurg*, 1987, 20(1):100-109.
- [2] 乔清理,王明时,田心. 磁刺激人体可兴奋组织的建模及其感应电场的三维分析[J]. *北京生物医学工程*, 2000, 19(3):149-155.
- [3] Hess CW, Mills KR, Murray MF, et al. *Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis*[J]. *Ann Neurol*, 1987, 22:744-752.
- [4] Brunholz C, Claus D. *Central motor conduction time to upper and lower limbs in cervical cord lesions*[J]. *Arch Neurol*, 1994, 51(3):245-249.

- [5] Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, et al. *Akinesia in Parkinson's disease. I. Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation*[J]. *Neurology*, 1994, 44: 884-891.
- [6] Ziemann U, Paulus W, Rothenbenberger A. *Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation*[J]. *Am J Psychiatry*, 1997, 154(9): 1277-1284.
- [7] Brodtmann A, Macdonell RA, Gilligan AK, et al. *Cortical excitability and recovery curve analysis in generalized epilepsy*[J]. *Neurology*, 1999, 53(6): 1347-1349.
- [8] Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, et al. *Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: A transcranial magnetic stimulation study*[J]. *Ann Neurol*, 1996, 40(2): 367-378.
- [9] Cohen LG, Bandinelli S, Findley TW, et al. *Reorganization in the map of motor cortex outputs after upper limb amputation in humans: a study with focal magnetic stimulation*[J]. *Brain*, 1991, 114: 615-627.
- [10] Pascual-Leone A, Dang N, Cohen LG, et al. *Modulation of human cortical motor outputs during the acquisition of new fine motor skills*[J]. *J Neurophysiol*, 1995, 74: 1037-1045.
- [11] Pascual-Leone A, Wassermann EM, Sadato N, et al. *The role of reading activity on the modulation of motor cortical outputs to the reading hand in braille readers*[J]. *Ann Neurol*, 1995, 38: 910-915.
- [12] Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, et al. *Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects*[J]. *Nature*, 1996, 380: 526-528.
- [13] Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, et al. *Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex*[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1989, 74(3): 458-462.
- [14] Cohen LG, Celnik P, Pascual-Leone A, et al. *Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans*[J]. *Nature*, 1997, 389: 180-183.
- [15] Kosslyn SM, Pascual-Leone A, Felician O, et al. *The role of area 17 in visual imagery: convergent evidence from PET and rTMS*[J]. *Science*, 1999, 284: 167-170.
- [16] Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, et al. *Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex*[J]. *Brain*, 1994, 117: 847-858.
- [17] Chen R, Classen J, Gerloff C. *Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation*[J]. *Neurology*, 1997, 48: 1398-1403.
- [18] Mally J, Stone TW. *Improvement in Parkinsonian symptoms after repetitive transcranial magnetic stimulation*[J]. *J Neurol Sci*, 1999, 162(2): 179-184.
- [19] Kolbinger H, Hoflich G, Hufnagel A, et al. *Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression: a pilot study*[J]. *Human Psychopharmacology*, 1995, 10: 305-310.
- [20] Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo, et al. *Beneficial effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression*[J]. *Lancet*, 1996, 348: 233-238.
- [21] George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, et al. *Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial*[J]. *Am J Psychiatry*, 1997, 154: 1752-1756.
- [22] Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, et al. *Therapeutic efficiency of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double blind controlled trial*[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1999, 56: 315-320.
- [23] 乔清理, 王秀宏, 王明时, 田心. *神经和磁线圈的相对位置对磁刺激兴奋点定位的影响*[J]. *生物物理学报*, 2000, 16(3): 547-552.

APPLICATION AND PROGRESS OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION(TMS) IN THE STUDY OF HUMAN CORTEX

QIAO Qing-li¹, WANG Xiu-hong², WANG Ming-shi¹

(1. *Depart. of Biomed. Eng, Tianjin University, Tianjin 300072, China;*

2. *Institute of Systems Eng, Tianjin University, Tianjin 300072, China)*

Abstract: Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive method which can induce a focal current in the brain and temporally modulate the function of the target cortex. Thus, it has numerous prospective applications in clinical study, basic neuroscience and diagnosis and therapy of the brain. TMS will become a routine tool to probe the conduction of the brain's descending motor pathways, provide indices of cortical excitability, map cortices and investigate cortex plastic changes by recording motor-evoked potentials (MEPs). The property that TMS can interfere actively with brain function makes TMS become a unique technique to study brain-behavior relations in normal human beings and can be used to establish the causal link between brain activity and task performance, and explore functional brain connectivity. As displayed by several experiments in recent years, TMS has a potential therapeutic role in the treatment of motor disorders and psychiatric disorders but have not demonstrated in clinical utility.

Key Words: Transcranial magnetic stimulation; Motor cortex;
Cortical excitability; Brain activity