

实时交互式经颅磁刺激功能磁共振成像技术的应用与进展*

马懿琦¹, 谢若曦¹, 郑重², 马丹^{3,4,5}, 吴敏^{1△}

1. 四川大学华西医院 放射科 磁共振研究中心(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 神经生物检测中心(成都 610041);
3. 四川大学华西第二医院 康复医学科(成都 610041); 4. 四川大学华西第二医院 儿科(成都 610041);
5. 出生缺陷与相关妇女儿童疾病教育部重点实验室(四川大学)(成都 610041)

【摘要】 经颅磁刺激(TMS)作为一项非侵入性神经调控技术,在研究大脑功能定位、调控认知功能、诊治神经/精神疾病等方面取得了一定成效,但其作用机制和生理效应未明确。血氧水平依赖的功能性磁共振成像(BOLD-fMRI)能反映脑组织的功能活动。实时交互式经颅磁刺激功能磁共振成像(TMS-fMRI)结合了TMS和BOLD-fMRI两种技术的优势,能够监测TMS刺激部位和与其存在功能连接的远端脑区兴奋性的改变。本文对实时交互式TMS-fMRI的应用和技术的进展、局限性和未来发展方向进行了综述。从应用上看,在大脑功能连接网络研究领域,TMS-fMRI能够显示在不同的实验中TMS对远端脑区产生的影响,并以100 ms的分辨率观察大脑网络间的动态连接,这是在探索时间特异性脑区功能连接方面取得的重要进展,但利用TMS-fMRI对脑区功能连接的空间特异性研究尚有不足,可以作为未来的研究方向;在脑区之间的相互作用探究中,TMS-fMRI能评估TMS对大脑皮层产生的影响以及脑区间的相互作用,帮助我们理解注意力控制背后的神经机制,研究大脑对躯体感觉的处理,但TMS-fMRI只能观察到TMS作用下不同脑区兴奋性之间的关联,而导致这一现象的机制以及脑区之间的关联有无特异性还待进一步研究;TMS-fMRI还能用于研究神经、精神疾病的发病机制和治疗效果,研究精神活性化合物对大脑区域影响,但目前TMS-fMRI还难以在临床中普及,下一步研究者们需要将目光放在TMS-fMRI临床适应症的研究当中。TMS-fMRI的一个主要技术难题是TMS线圈难以在MRI扫描仪内准确定位以刺激大脑皮层的特定区域,另一个重要问题是TMS线圈对静磁场产生影响造成图像伪影,导致回波平面图像的空间畸变和局部信号丢失。研究者们通过持续技术更新逐渐解决了线圈定位和图像伪影两大问题,但TMS-fMRI技术在参数设置、用户体验、应用的简便性和普适性等方面仍存在问题,这是未来的技术进步方向。

【关键词】 实时交互式经颅磁刺激功能磁共振成像 功能磁共振成像 经颅磁刺激

Application and Progress of Real-time Interleaved Transcranial Magnetic Stimulation Functional Magnetic Resonance Imaging MA Yi-qi¹, XIE Ruo-xi¹, ZHENG Zhong², MA Dan^{3,4,5}, WU Min^{1△}. 1. Huaxi MR Research Center (HMRR), Department of Radiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Neurobiological Laboratory, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Rehabilitation Medicine, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu 610041, China; 5. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: wuminscu@scu.edu.cn

【Abstract】 Transcranial magnetic stimulation (TMS), as a non-invasive neuromodulation technique, has achieved certain results in the study of brain function localization, treatment of nervous and mental diseases, but its mechanism of action and physiological effects are difficult to be clarified. The signals in blood oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging (BOLD-fMRI) is capable of reflecting the activities of brain tissue neurons. TMS-fMRI combines the advantages of two techniques to monitor changes in excitability of the TMS stimulation site and the distal brain region with which it is functionally linked. In this review, we elaborates the advances, limitations and future expectations of real-time interleaved TMS-fMRI. From the perspective of application progress, in the field of brain functional connectivity network research, TMS-fMRI can observe the dynamic connection between brain networks with a resolution of 100 ms, which is an important progress in the exploration of time-specific functional connectivity of brain regions. However, the TMS-fMRI on spatial specificity of functional connectivity of brain regions is still unclear, and future studies can focus on this aspect. In addition, TMS-fMRI can assess the effect of TMS on the cerebral cortex and the interaction between brain regions, help us understand the neural mechanism behind attention control, and study the brain's processing of somatosensory sensation. Nevertheless, TMS-fMRI can only observe the correlation between excitability of different brain regions under the stimulation of TMS, but the mechanism of this phenomenon and whether the correlation between brain regions is specific needs more research. Furthermore, TMS-fMRI can also be used to study the pathogenesis and therapeutic effect of neurological and psychiatric diseases, and the effects of

* 国家自然科学基金(No. 81501462, No. 81873354)和成都市国际科技合作项目(No.2019-GH02-00074-HZ)资助

△ 通信作者, E-mail: wuminscu@scu.edu.cn

psychoactive compounds on brain regions. Nonetheless, currently TMS-fMRI is still difficult to be widely used in clinical practice, so more efforts are needed in the study of clinical indications of TMS-fMRI. There are two major technical problems of TMS-fMRI. One major problem is that it is difficult for TMS coils to accurately position specific areas of cerebral cortex in MRI scanner. Another major problem is that TMS coils affect the static magnetic field (B0), resulting in image artifacts, spatial distortion and local signal loss of echo-Planar (EP) images. Nowadays, researchers have solved the two major problems through continuous technical updates, but TMS-fMRI still has problems in parameter setting, user experience, simplicity and universality of application and other aspects, which is the direction of future technological progress.

【Key words】 Interleaved transcranial magnetic stimulation functional magnetic resonance imaging
Functional magnetic resonance imaging Transcranial magnetic stimulation

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是近年来发展迅速的一项非侵入性神经调控技术手段。线圈的交变电磁场产生与其相垂直的磁场,信号能无衰减地穿过头皮和颅骨,作用于脑组织,随之诱发感生电场产生电流,使细胞膜电位及阈电位发生相应改变;不同频率的刺激产生不同的生物学效应,使神经元兴奋性增加或降低,从而引发一系列脑神经元功能活动^[1]。TMS最早在1985年由BARKER等^[2]发明应用,经过多年的研究发展,在精神、神经疾病的治疗,神经传导功能检测及大脑皮层功能定位等方面取得了显著进展^[3],具有无创、穿透力强、操作简便等优势。

TMS根据刺激的脉冲不同分为单脉冲磁刺激(single pulse transcranial magnetic stimulation, sTMS)、双脉冲磁刺激(paired-pulse transcranial magnetic stimulation, ppTMS)、重复性磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)以及 θ 波脉冲刺激(theta burst stimulation, TBS)。sTMS指在一定时间内给予单次刺激,刺激间隔较长;ppTMS指在短时间内连续给予两次刺激;rTMS指在一定时间间隔给予连续刺激。TBS在rTMS的基础上进一步研究产生,以 θ 脉冲的形式发放高频重复磁刺激^[4]。sTMS、ppTMS主要用于评估大脑皮质的功能,而rTMS在疾病的治疗方面有广泛的应用。高频rTMS可提高神经元兴奋性,而低频rTMS有抑制兴奋的作用,从而影响脑皮质的血流和代谢,目前在运动障碍性疾病、帕金森病、肌张力障碍、癫痫、脑卒中、抑郁症等疾病的治疗中有广泛应用^[5]。然而,在单独使用TMS的情况下,其参数的设定以及对脑组织产生影响的机制难以确定。

血氧水平依赖的功能性磁共振成像(blood oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)根据脑功能区血液中脱氧血红蛋白的含量不同产生不同的磁共振信号,进而反映脑组织的功能变化^[6]。氧合血红蛋白的磁敏感性高于脱氧血红蛋白,当大脑神经元受到外界刺激后,脑局部血流量和组

织耗氧量均增加,但脑血流量的增加补偿了组织的耗氧,因此脱氧血红蛋白的增加量少于氧合血红蛋白。由于脱氧血红蛋白具有顺磁性,其含量减少导致T2弛豫时间延长,产生信号对比,以此成像。BOLD-fMRI是一种非侵入性的成像方法,在精神分裂症、运动性失语、缺血性脑卒中、帕金森病、癫痫等精神、神经系统疾病中应用广泛。目前研究人员将手指运动作为BOLD-fMRI研究运动皮层功能的最基本测试法^[7]。随着神经影像学的发展,研究者将目光从脑功能定位转向了脑功能网络连接,但由于血液动力学信号本身具有缓慢变化的特征,这限制了fMRI的时间分辨率,而大脑神经元工作速度极快,单独使用fMRI已无法满足研究者的需求。

四川大学华西医院正开展一项科学研究项目——经颅磁刺激功能磁共振成像技术(transcranial magnetic stimulation functional magnetic resonance imaging, TMS-fMRI)将两种技术相结合,取长补短,以解决TMS的参数调节问题,并逐渐明晰TMS的作用原理,同时改善fMRI在神经影像学研究中的时间分辨率受限的弊端,使其能够应用于脑功能网络连接的研究(图1)。1999年,BOHNING等^[8]测试并验证了TMS-fMRI在技术上是可行的,还能对大脑活动产生可测量的剂量依赖性变化。TMS-fMRI领域相关研究实验思路如图2,该实验在研究大脑功能活动、调控认知功能,治疗精神、神经系统疾病等方面广泛应用,在神经影像学研究中扮演着越来越重要的角色,取得了许多重要的研究成果^[9]。本文对实时交互式TMS-fMRI目前的应用进展和技术进展进行了综述,为读者展示其在不同领域的前沿应用、取得的成就,并总结其现实局限,指出其未来发展的可能方向。

1 TMS-fMRI的应用进展

1.1 研究大脑功能连接网络

近年来,大脑功能连接网络逐渐代替大脑功能定位成为脑功能研究的热点,大脑各区域之间的相互连接与

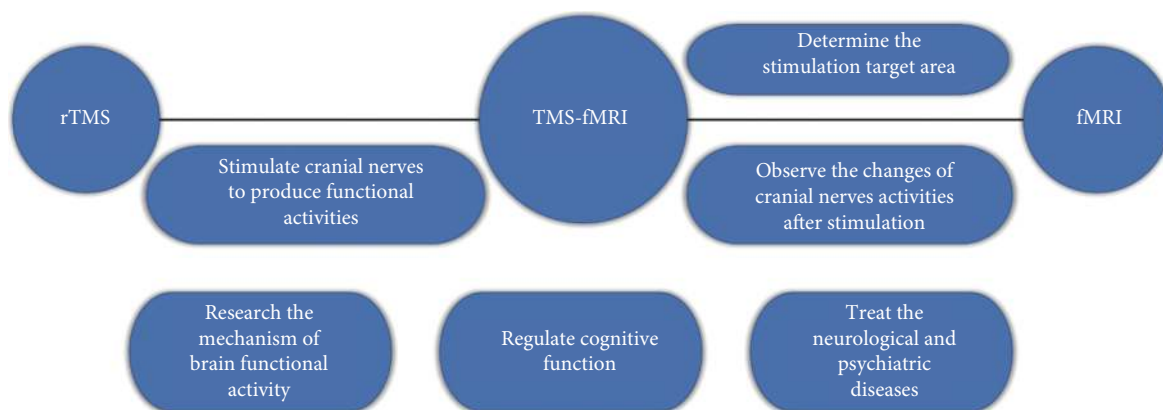


图 1 TMS-fMRI作用方式和应用

Fig 1 Mechanism and application of TMS-fMRI

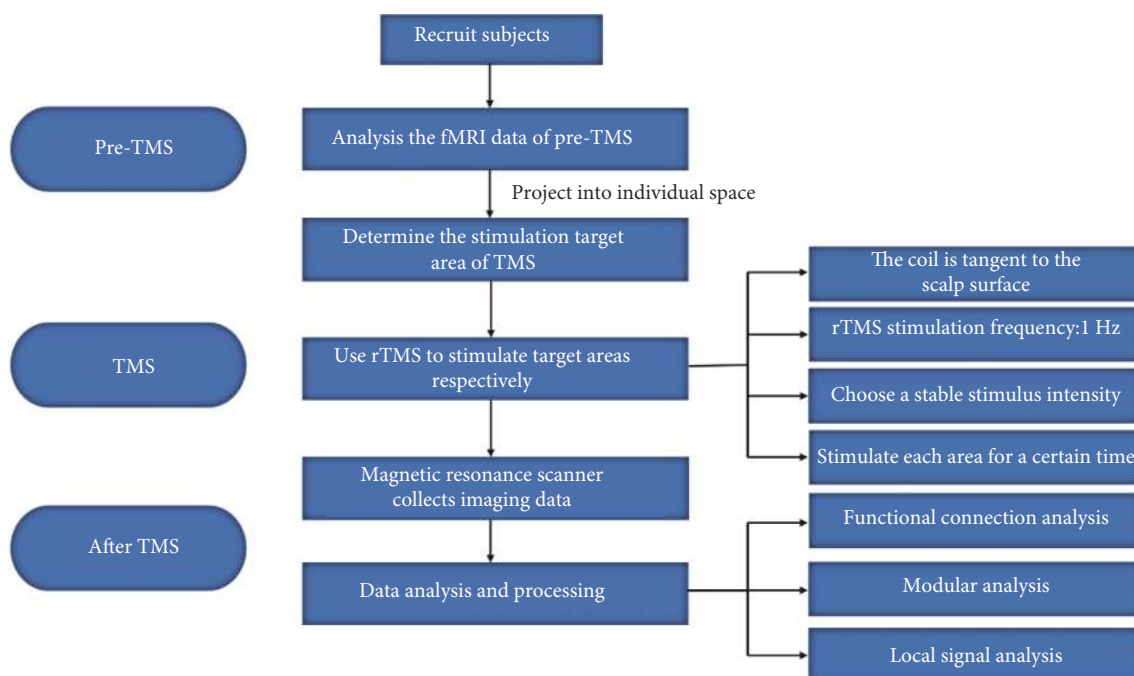


图 2 实验设计思路

Fig 2 Experimental design procedure

相互作用对大脑进行高效的认知处理有着至关重要的作用。2017年, HAWCO等^[10]设计了一个观察大脑网络间动态连接的实验。实验中有一半的物体在语义上彼此相关(例如, 斧头和锯子), 另一半是不相关的(例如, 背包和石灰)。在研究设计过程中, 研究者注意匹配相关和不相关图像的质量和类型。让参与者观察一对物体, 并判断哪个物体在现实生活中看起来更大(一项“深度”关联编码任务)。在200、600、1 000 ms三个不同时间节点对17名正常成人左侧背外侧前额叶(dorsal lateral prefrontal cortex, DLPFC)施加10 Hz的TMS, 并测量刺激远端区域的fMRI信号振幅变化。使用配置有12通道头矩阵线圈的Siemens 3T Tim trio磁共振扫描仪采集回波平面成像

(echo planar imaging, EPI)图像。数据处理后, 研究者绘制了一系列选定的具有代表性的相关组和不相关组对比集群的Beta值。相关组中, 在600 ms > 1 000 ms的对比度中, 在几个脑区中观察到了显著的活动, 其中许多与记忆或语义处理有关。右下额叶皮层(岛盖部), 左侧中颞叶皮层参与了语义分析。前扣带是在与认知控制过程有关的联想记忆中与DLPFC具有连通性的区域, 其活动随需求的增加而增加, 该脑区与衰老和记忆有关, 并以单突触的形式投射到海马体上。实验证明TMS-fMRI能够显示在不同的实验组中TMS对远端脑区产生的影响。DLPFC和远端脑区之间存在一些时间特异性的相互作用。例如, DLPFC可能以特定时间和特定方式调节枕叶

视觉脑区的活动,这与DLPFC在早期和晚期视觉注意中的作用都有关联。TMS-fMRI能以100 ms的分辨率观察大脑网络间的动态连接,这是单独使用fMRI无法做到的。TMS-fMRI代表了在探索时间特异性脑区功能连接方面的一个重要进展,利于全面了解人类大脑功能的时空动态。

至此,TMS已被发现可以调节大脑网络,并且已有研究者假设大脑功能连接可以预测神经细胞在响应TMS脉冲时在局部和远端位置的变化。然而,静息状态连接和颞下颌关节运动诱导的大脑皮层激活变化之间的直接关系尚未得到证实。2018年,HAWCO等^[11]对22名参与者进行静息状态fMRI扫描,然后在DLPFC进行4次持续10 min的同步TMS-fMRI扫描。结果显示,静息状态连接的空间模式与颞下颌关节运动诱导的皮质变化模式相关,个体间存在显著的差异。当DLPFC与显著性神经网络连接相互作用时,静息状态连接与TMS刺激后DLPFC的活动变化相关。这些结果强调了在个体水平上检查大脑功能连接网络的重要性,并可能有助于指导临床人群的个体治疗。

1.2 探究脑区之间的相互作用

TMS不仅影响大脑受刺激区域,还可以影响与刺激部位相连的大脑远端区域,利用TMS-fMRI可以揭示远端与刺激部位有功能连接的人类大脑区域之间的关系^[12]。越来越多的研究证据表明,不同感觉的相互作用已经出现在了初级皮层水平,TMS-fMRI现已成为研究这一相互作用机制的重要手段,TMS能从多个感官角度影响大脑皮层对感觉的处理^[13]。大脑注意力系统中背侧和腹侧额顶叶系统发挥了关键作用,但它们各自的作用仍不清楚。LEITAO等^[14]使用TMS-fMRI研究背侧和腹侧额顶叶注意系统与感觉处理区之间的相互作用。该研究通过直接比较在背侧顶内沟(intraparietal sulcus, IPS)-TMS和假性TMS条件下,听觉环境和视觉输入产生的效果,来确定TMS的主要作用。研究结果显示,TMS消除了枕叶前部皮层视觉刺激诱导的反应抑制以及颞顶叶交界处对视觉目标的反应亢进。IPS会在100 ms TMS刺激后对腹侧注意系统的神经活动产生影响。这一发现对我们理解注意力控制背后的神经机制有重要意义。HEINEN等^[15]利用TMS-fMRI技术,研究了右侧角回(angular gyrus, AG)作为注意力控制源的因果作用。通过对所获得的TMS-fMRI图像的分析发现,右侧AG的TMS以一种随当前注意力状态动态变化而变化的方式调节大脑半球间的神经反应。

人类面孔感知皮层系统由一系列相互连接的区域组

成,包括中梭状回面孔区(fusiform face area, FFA)、枕下回面孔区(occipital face area, OFA)和后颞上沟皮层(posterior superior temporal sulcus, pSTS)。SOLOMONHARRIS等^[16]通过TMS-fMRI研究了OFA影响面部感知网络的作用机制,证明了面部感知网络中OFA起到的连接作用,其活动调节了双侧FFA和同侧的pSTS对面部感知能力的处理。

TMS-fMRI为人类顶叶和额叶区域能调节视觉皮层活动提供了直接证据。RUFF等^[17]利用TMS-fMRI研究表明刺激右脑IPS会引起视觉皮层活动模式的变化,这种变化极其依赖于当前的视觉环境。IPS-TMS和额叶TMS对远端视觉皮层的影响存在显著差异。人类的视觉系统能够识别包含丰富视觉信息的无数场景,一个场景的呈现与数个皮层区域有关,包括用于物体处理的枕骨外侧区(lateral occipital area, LO)和空间布局的海马旁区。MULLIN等^[18]用TMS刺激左侧LO,然后通过fMRI测量整个视觉网络中BOLD信号的变化,结果显示TMS干扰了左侧LO的物体分类,但促进了其场景分类,证实了虽然这些皮层区域可能没有严格的自下而上的层级编码,但它们能以抑制脑区连接的方式影响视觉系统对信息的处理。

TMS-fMRI可用于研究大脑对躯体感觉的处理。BESTMANN等^[19]利用TMS-fMRI对截肢患者的运动感觉进行研究,结果显示手部的有意识运动可以通过相应的运动相关皮层结构活动来传达。MCGREGOR等^[20]借助TMS-fMRI研究了右手运动过程中同侧(右)初级运动皮层的活动,结果表明增加体育活动可能减少衰老相关的大脑半球间的抑制作用,提示运动对延缓衰老的重要性。

1.3 对神经/精神疾病治疗的评估

TMS-fMRI已广泛应用于评估神经/精神疾病的治疗效果,制定临床诊治方案等临床过程中。有证据表明,经验依赖性的皮质可塑性是脑卒中后受损上肢运动恢复的基础。RICHARDS等^[21]对脑卒中研究进行了meta分析,用TMS-fMRI检测受损上肢经治疗后神经功能的变化,以确定康复干预过程中运动的恢复是否与受损半球感觉运动皮层的神经可塑性相关。结果表明,针对患肢的康复干预与受损半球感觉运动皮层的神经变化有关。双侧大脑背侧前运动皮层(contralateral dorsal premotor cortex, cPMd)可能支持脑卒中后的残余运动功能。BESTMANN等^[22]在应用fMRI的同时用TMS对脑卒中患者进行治疗,以检验TMS对两个半球幸存的皮层运动区域功能连接网络的影响,以及这些影响是否在指导的手部运动过程中发生改变。研究发现TMS-fMRI结果与临床损伤和神经生理损伤水平相关,临床和神经生理损伤与cPMd-TMS

增强手部运动过程中同侧感觉运动皮层后部的BOLD信号有关。这一结果为cPMd帮助脑卒中后运动功能恢复提供了证据支持。DU等^[23]的研究表明急性缺血性脑卒中的运动障碍是潜在的同侧初级运动区功能障碍和大脑半球间相互作用的异常所致。改变运动皮层的兴奋性并纠正与运动缺陷相关的异常大脑网络连接可成为中风患者早期神经康复的治疗目标。CUNNINGHAM等^[24]的研究证明TMS-fMRI可以用来评估慢性脑卒中患者感知到的功能障碍和大脑半球之间的跨胼胝体的相互作用。TMS-fMRI在探索精神分裂症患者大脑中的功能连接以及执行rTMS指导的神经导航方面有非常好的效果^[25]。

同时, TMS-fMRI也是研究精神活性化合物对大脑区域影响的有用工具。LI等^[26]利用TMS-fMRI评估抗癫痫药拉莫三嗪(lamotrigine, LTG)对激活的运动皮层或前额/边缘回路的影响。结果表明LTG广泛地抑制了TMS引起的运动皮层的激活。相反, 当TMS应用于前额叶皮层时, LTG增加了TMS诱导的边缘区域的激活。

2 TMS-fMRI的技术进展

TMS-fMRI的一个主要技术难题是TMS线圈难以在MRI扫描仪内准确定位以刺激大脑皮层的特定区域。早期的线圈定位是将手持式线圈贴在头皮上, 假定这是刺激运动皮层所需区域的正确位置, 然后在线圈激发脉冲时, 调整其位置, 观察其产生的效应。这种“功能性”定位方法需要一定的技巧, 耗时长, 依赖于操作者, 且研究者无法知道线圈相对于受试者的大脑解剖结构的确切位置。最重要的是, 这种方法不能用于大脑皮层中刺激无法引起明显反应的区域。2003年, BOHNING等^[27]发明了一种独立的、集成的MR引导的TMS系统用于TMS-fMRI成像研究, 为运动皮层的刺激位点提供了快速、准确的定位。早期TMS线圈是大的鸟笼头线圈, TMS位于受试者头部和MR线圈之间。这种设置在灵敏度、定位和成像方面存在缺陷。2015年, NAVARRO等^[28]设计了一种专门用于3T磁共振的七通道MR头部线圈, 这种新型线圈阵列可在TMS-fMRI研究中极大地提高信噪比(在目标深度为3 cm的情况下, 新装置的信噪比是最先进的鸟笼线圈的5倍以上), 支持并行成像, 并且其超薄(4.5 mm)设计可在确保有效TMS刺激的同时, 灵活地将TMS放置在头部。2017年NAVARRO团队^[29]对TMS-fMRI线圈的研究有了新的进展, 进一步研究证明了这种超薄专用多通道MR线圈, 与传统的鸟笼线圈不同, 新线圈可以成功地用于多频带加速EPI采集。新线圈的灵活性使其能够很容易地与MR扫描仪内的神经导航相结合, 从而在TMS-

fMRI实验中实现精确的定位。

TMS-fMRI的另一个重要问题是TMS线圈对静磁场(B₀)产生影响造成图像伪影, 导致回波平面(echo-planar, EP)图像的空间畸变和局部信号丢失。TMS场与B₀场相互作用、相互影响。YAU等^[30]将TMS线圈置于不同位置(B₀场与边缘场)和在静态场中置于不同方向获得的峰值场强进行比较。结果显示TMS场强的大小取决于线圈的位置和相对于B₀场的方向。不过B₀场中TMS线圈方向的改变并不能使TMS场发生实质性变化。但在孔内或距孔入口0~70 cm区域之外的地方使用TMS, 可将TMS场的变化降至最低。BUNGERT等^[31]证明了使用奥氏体不锈钢薄片可以将TMS线圈对B₀的影响降低约80%, 基本消除图像伪影。OH等^[32]研究者发现点扩散函数校正回波平面成像(point spread function corrected echo planar imaging, PSF-EPI)也可显著改善图像信噪比并减少失真。在具有PSF-EPI序列的影像扫描中, 对与TMS传递相关的动态伪影的时间分布进行表征, 结果显示TMS脉冲比射频(radio frequency, RF)脉冲提前至少50 ms, 就能保持较高的图像质量。COBOS SANCHEZ等^[33]还从克服线圈在静磁场作用下洛伦兹力的方面入手, 在现有TMS线圈的基础上采用逆边界元法(inverse boundary element method, IBEM)和洛伦兹力的新电磁计算模型进行线圈设计。所获得的结果证实, 新设计的TMS线圈可以在MRI扫描仪的静态场内减小洛伦兹力, 克服TMS-fMRI的电流限制, 减少图像影。

3 局限性及未来展望

TMS-fMRI技术存在以下局限: 在技术细节上, 目前TMS-fMRI还是通过主动设置刺激参数的方式来进行调节, 未来有无可可能通过人工智能的方法预测TMS的刺激区域, 对人脑实现更为精确有效的刺激? 此外, 研究者很难在MRI内部放置了TMS线圈的情况下收集高质量的fMRI数据, 这是TMS-fMRI研究中样本量受限制的一大原因, 目前还没有很好的解决办法。还有些研究中出现大量患者对TMS的刺激无反应的情况, 导致这种情况的原因又是什么? 应该如何应对? 当TMS线圈在头部有高压以及刺激时间较长时, 会降低患者的舒适度, 且TMS引起的听觉刺激在扫描仪环境下会被放大, 现在大多通过在压力点处放置小垫子或纸巾, 应用泡沫耳塞和耳机的方法来尽量提高患者舒适度, 避免听力受损, 但更好的方法还待开发。在应用领域, 利用TMS-fMRI对脑区功能连接的空间特异性研究尚有不足, TMS-fMRI只能观察到TMS作用下不同脑区兴奋性之间的关联, 而导致这一现

象的机制以及脑区之间的关联有无特异性还待进一步研究, TMS-fMRI还难以在临床中普及。目前许多研究设计都是对大脑同一部位给予不同的TMS刺激从而观察刺激的结果, 但考虑到大脑兴奋性的基线水平不同会影响刺激结果, 将来或许可以设计在相同大脑兴奋性的条件下进行不同的TMS刺激或在不同的的大脑兴奋状态下进行相同的TMS刺激的研究, 进一步了解大脑基线兴奋状态对刺激结果的影响。而随着对人类大脑功能的理解的增加, 也出现了一些伦理问题, 除了将这项技术应用于大脑功能连接的研究以及疾病的治疗外, 还有可能被用于改变人的自由意志等有伦理争议的方面, 因此, TMS-fMRI需要有规范化的应用标准。我们建议TMS-fMRI研究者应致力于以下科学瓶颈的解决: TMS-fMRI还是一个非常“年轻”的技术, 无论在实验室抑或是临床其应用都不够系统和广泛, 该技术的作用机制和适应症还待进一步理解和确定。我们还建议应用领域的发展需要在这些方向上努力: 完善相关设备的研发使其能达到在临床普及的标准; 将目光从实验室逐渐转向临床研究, 开展随机对照实验研究其临床实际应用效果; 扩大应用范围比如尝试用TMS-fMRI解释中医理论在精神病学中的应用。

参 考 文 献

- [1] 戴毅, 崔丽英. 经颅磁刺激的基础与临床应用. *中华神经科杂志*, 2008, 41(8): 557-559.
- [2] BARKER A T, JALINOUS R, FREESTON I L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1985, 325(8437): 1106-1107.
- [3] 张鹏. 经颅磁刺激技术的研究进展. *医疗装备*, 2019, 32(6): 204-205.
- [4] HUANG Y Z, EDWARDS M J, ROUNIS E, *et al.* Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 2005, 45(2): 201-206.
- [5] 卢旺盛, 田增民. 经颅磁刺激在神经系统疾病中的应用. *海军总医院学报*, 2008, 21(4): 226-229.
- [6] 王钰凯, 李铁, 莽靖. 功能性磁共振在中枢神经系统相关疾病的临床应用. *中国实验诊断学*, 2018, 22(1): 139-141.
- [7] 杨晓萍, 马强华. 神经系统功能磁共振联合应用研究进展. *西北国防医学杂志*, 2007, 28(4): 289-291.
- [8] BOHNING D E, SHASTRI A, NAHAS Z, *et al.* Echoplanar bold fmri of brain activation induced by concurrent transcranial magnetic stimulation. *Invest Radiol*, 1998, 33(6): 336-340.
- [9] 母其文. 交互式经颅磁刺激功能磁共振成像技术进展述评. *世界复合医学*, 2015(1): 20-23.
- [10] HAWCO C, ARMONY J L, DASKALAKIS Z J, *et al.* Differing time of onset of concurrent TMS-fMRI during associative memory encoding: a measure of dynamic connectivity. *Front Hum Neurosci*, 2017, 11: 404[2020-04-01]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2017.00404/full>. doi: 10.3389/fnhum.2017.00404.
- [11] HAWCO C, VOINESKOS A N, STEEVES J K E, *et al.* Spread of activity following TMS is related to intrinsic resting connectivity to the salience network: a concurrent TMS-fMRI study. *Cortex*, 2018, 108: 160-172.
- [12] RUFF C C, DRIVER J, BESTMANN S. Combining TMS and fMRI: from 'virtual lesions' to functional-network accounts of cognition. *Cortex*, 2009, 45(9): 1043-1049.
- [13] LEITAO J, THIELSCHER A, WERNER S, *et al.* Effects of parietal TMS on visual and auditory processing at the primary cortical level—a concurrent TMS-fMRI study. *Cereb Cortex*, 2013, 23(4): 873-884.
- [14] LEITAO J, THIELSCHER A, TUNNERHOFF J, *et al.* Concurrent TMS-fMRI reveals interactions between dorsal and ventral attentional systems. *J Neurosci*, 2015, 35(32): 11445-11457.
- [15] HEINEN K, RUFF C C, BJOERTOMT O, *et al.* Concurrent TMS-fMRI reveals dynamic interhemispheric influences of the right parietal cortex during exogenously cued visuospatial attention. *Eur J Neurosci*, 2011, 33(5): 991-1000.
- [16] SOLOMONHARRIS L M, RAFIQUE S A, STEEVES J K. Consecutive TMS-fMRI reveals remote effects of neural noise to the "occipital face area". *Brain Res*, 2016, 1650: 134-141.
- [17] RUFF C C, BESTMANN S, BLANKENBURG F, *et al.* Distinct causal influences of parietal versus frontal areas on human visual cortex: evidence from concurrent TMS-fMRI. *Cereb Cortex*, 2008, 18(4): 817-827.
- [18] MULLIN C R, STEEVES J K E. Consecutive TMS-fMRI reveals an inverse relationship in BOLD signal between object and scene processing. *J Neurosci*, 2013, 33(49): 19243-19249.
- [19] BESTMANN S, OLIVIERO A, VOSS M, *et al.* Cortical correlates of TMS-induced phantom hand movements revealed with concurrent TMS-fMRI. *Neuropsychologia*, 2006, 44(14): 2959-2971.
- [20] MCGREGOR K M, ZLATAR Z, KLEIM E, *et al.* Physical activity and neural correlates of aging: a combined TMS/fMRI study. *Behav Brain Res*, 2011, 222(1): 158-168.
- [21] RICHARDS L G, STEWART K C, WOODBURY M L, *et al.* Movement-dependent stroke recovery: a systematic review and meta-analysis of TMS and fMRI evidence. *Neuropsychologia*, 2008, 46(1): 3-11.
- [22] BESTMANN S, SWAYNE O, BLANKENBURG F, *et al.* The role of contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI. *J Neurosci*, 2010, 30(36): 11926-11937.
- [23] DU J, HU J P, HU J Z, *et al.* Aberrances of cortex excitability and connectivity underlying motor deficit in acute stroke. *Neural Plast*, 2018, 1318093[2020-04-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6215555/>. doi: 10.1155/2018/1318093.
- [24] CUNNINGHAM D A, MACHADO A, JANINI D, *et al.* Assessment of inter-hemispheric imbalance using imaging and noninvasive brain stimulation in patients with chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil*, 2015, 96(4): S94-S103.
- [25] DU Z D, WANG R, PRAKASH R, *et al.* Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: the contribution of neuroimaging. *Curr Top Med Chem*, 2012, 12(21): 2452-2457.
- [26] LI X, LARGE C H, RICCI R, *et al.* Using interleaved transcranial

- magnetic stimulation/functional magnetic resonance imaging (fMRI) and dynamic causal modeling to understand the discrete circuit specific changes of medications: lamotrigine and valproic acid changes in motor or prefrontal effective connectivity. *Psychiatry Res*, 2011, 194(2): 141–148.
- [27] BOHNING D E, DENSLow S, BOHNING P A, *et al.* A TMS coil positioning/holding system for MR image-guided TMS interleaved with fMRI. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114(11): 2210–2219.
- [28] NAVARRO DE LARA L I, WINDISCHBERGER C, KUEHNE A, *et al.* A novel coil array for combined TMS/fMRI experiments at 3 T. *Magn Reson Med*, 2015, 74(5): 1492–1501.
- [29] NAVARRO DE LARA L I, TIK M, WOLETZ M, *et al.* High-sensitivity TMS/fMRI of the human motor cortex using a dedicated multichannel MR coil. *NeuroImage*, 2017, 150: 262–269.
- [30] YAU J M, JALINOUS R, CANTARERO G L, *et al.* Static field influences on transcranial magnetic stimulation: considerations for TMS in the scanner environment. *Brain Stimul*, 2014, 7(3): 388–393.
- [31] BUNGERT A, CHAMBERS C D, PHILLIPS M, *et al.* Reducing image artefacts in concurrent TMS/fMRI by passive shimming. *Neuroimage*, 2012, 59(3): 2167–2174.
- [32] OH H, KIM J H, YAU J M. EPI distortion correction for concurrent human brain stimulation and imaging at 3T. *J Neurosci Methods*, 2019, 327: 108400[2020-04-01]. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2019.108400>. doi: 10.1016/j.jneumeth.2019.108400.
- [33] COBOS SÁNCHEZ C, CABELLO M R, OLOZÁBAL Á Q, *et al.* Design of TMS coils with reduced Lorentz forces: application to concurrent TMS-fMRI. *J Neural Eng*, 2020, 17(1): 016056[2020-04-01]. <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1741-2552/ab4ba2>. doi: 10.1088/1741-2552/ab4ba2.

(2020-04-03收稿, 2020-06-30修回)

编辑 吕 熙