

## 无创性脑磁检测技术及其临床应用

刘洪广<sup>1</sup>, 周琳<sup>2</sup>, 顾靖<sup>3</sup>, 罗跃嘉<sup>1</sup>, 魏景汉<sup>1</sup>, 蒋大宗<sup>3</sup>

(1. 中国科学院脑-行为研究中心电生理室, 北京 100101; 2. 陕西师范大学, 现在日本国立奈良女子大学, 日本 T 630-8485; 3. 西安交通大学, 陕西 西安 710049)

[摘要] 介绍了神经工程研究中的透颅磁刺激、脑磁图、电相关磁共振成像三项新技术的原理、作用和优缺点。

[关键词] 神经工程; 磁刺激; 记忆和认知; 神经无创性检测

## Noninvasive transcranial magnetic techniques of the neural engineering and the clinical application

LIU Hong-guang<sup>1</sup>, ZHOU Lin<sup>2</sup>, GU Jing<sup>3</sup>, LUO Yue-jia<sup>1</sup>, WEI Jing-han<sup>1</sup>, JIANG Da-zong<sup>3</sup>

(1. Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, P. O. Box 1603, Beijing 100101, China; 2. Shaanxi Normal University, new Japan, National Nara Woman University T 630-8485; 3. Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

[Abstract] The introduction of the principles, functions, advantages and disadvantages of three new non-invasive techniques: transcranial magnetic stimulation, magnetoencephalography, and electrical magnetic resonance imaging, are presented here.

[Key words] neural engineering; magnetic stimulation; memory and cognition; neural noninvasive examining

随着计算机科学技术的飞速发展, 以神经系统的组织原理及其生物机制应用为研究主旨的神经工程(neural engineering, NE)也如日中天, 近来更因为电子和成像技术、计算机科学、物理学、化学和数学等学科研究者的参与, 使神经科学的研究水平迅速提高。在神经系统的行为动态和在正常状态下的复杂性研究方面, 由于神经科学的分子、细胞、系统与认知和行为等方面的联合研究, 使该研究已初现曙光<sup>[1]</sup>。神经工程解决那些正常和病理情况下与神经功能相联系的基础和临床问题, 它借鉴了工程学的很多方法, 尤其是在以下几个方面研究更是如此: 对感觉和运动信息的提取分析; 神经肌肉系统电

刺激; 为达到更好理解神经生理机制所进行的多范围从单一细胞到系统水平的复杂神经系统的分析和仿真; 耳蜗及其他感觉器官的电刺激; 为实验而进行新的电刺激和成像手段与技术的发展研究; 人机界面的设计与研制; 以及恢复和提高受损伤的感觉与运动器官功能的人工视觉感受器和神经假肢等方面的研究。神经工程已经成为多学科交叉具有综合性的前沿学科。

研究人脑高级神经活动是神经工程的重要研究部分, 分析人脑和组织功能的生物磁方法是近几年的热点, 主要集中在三种新技术上, 包括: ①透颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS); ②

超导量子干扰仪(superconducting quantum interference devices, SQUIDS); ③依据磁共振原理成像(magnetic resonance imaging, MRI)新技术, 所得的头部质子密度和其他性质的分布图。这三种技术都是无创的, 对研究人脑高级活动, 如记忆和认知是十分有用的。本文讨论了三种技术的原理, 以及每种技术的优缺点。

## 1 生物磁刺激技术

**1.1 透颅磁刺激** 透颅磁刺激已成为一项研究人脑组织功能活动的重要工具, 大多数利用 TMS 的研究是有关大脑皮质地形图。皮质地形图研究是利用“8”字形线圈的局部矢量的磁刺激来实现<sup>[2]</sup>, 这一方法能实现对人脑运动皮质在 5 mm 分辨范围内的刺激, 由此可获得相应于手、臂和腿部区域的人脑运动皮质的功能定位图。功能定位图说明, 皮质的每个功能区均存在刺激后感应电流对神经兴奋所产生的最佳的方向。TMS 的这些矢量特征能部分地反映脑神经元与神经纤维的解剖功能。

神经兴奋模型扩大了对磁刺激所引起的神经兴奋机理的认识<sup>[3]</sup>。感应电场空间梯度负峰值所引起的激活作用是膜电位的去极化。神经兴奋与激活作用区域是相对应的, 因此, 线圈位置与目标的空间分布有明显的关系<sup>[4]</sup>。

对于运动皮质的 TMS 的运动诱发电位(motor evoked potential, MEP) 中的直接(D)波形与间接( )波形间的关系在许多研究人员中仍是有争论的<sup>[5]</sup>。运动皮质的 TMS 能产生多种下行的冲动, 这是由锥体束神经元的直接激活(D波)与锥体神经元的神经-突触间接激活(波)所组成, 然而 TMS 诱发的 D 波(直接波)与 波(间接波)的详细机理还没有弄清。不过, TMS 与放置在头皮上的表皮电极的直接电刺激相比有无痛等很多优越性。TMS 不仅对测量与诊断有用, 而且对精神病和中枢神经疾病, 如抑郁症、精神分裂症(schizophrenia)、帕金森病、癫痫病和头晕等疾病的治疗(或明显治愈)也是有作用的<sup>[6,7]</sup>。即使是有潜在的高度危险(如诱发癫痫), 但医学上的需要还是多次推动了磁刺激 rTMS(repetitive TMS) 的发展。

**1.1.1 脑局部磁刺激。**用“8”字形线圈局部性磁刺激的基本原理是当短暂的电流通过头外部的线圈时, 在大脑产生了随时间变化的磁场, 磁场感应涡电流而刺激神经纤维。当用简单环型线圈时, 感应的涡流其最大电流密度处在线圈下方, 而在中心点的电流密度等于零。当利用“8”字形线圈时, 感应电流的

流动形式呈两个涡流, 它们在“8”字形交叉处汇合。计算表明在线圈汇合处的电流密度比周围区域的密度大三倍, 因而产生了局部刺激。用于人脑的 TMS 一般采用强度为 1 Tesla, 而持续时间为 0.1~0.2 ms, 这些短暂的磁场能够使脑神经细胞膜去极化。

为研究运动-神经功能, 需记录来自外周肌肉的运动诱发电位(motor evoked potentials, MEPS), 并与支配相应的皮质目标区相联系。Shoogo Ueno 等做了人体运动-皮质区的磁刺激实验, 记录了左侧外展拇指短肌(abductor pollicis brevis, APB)的体表肌电图(EMG)信号<sup>[2]</sup>。除线圈的位置外, 感应涡流电流的方向对 TMS 来说也是重要的。“8”字形线圈在交叉点的转动, 使刺激点受到 8 个不同方向的刺激, 记录所有方向的峰至峰 EMG 反应。这时, 按前后方向记录的感应电流方向观察到最大的反应。这说明外周肌肉对皮质磁刺激的反应受刺激点和感应的涡流电流方向的影响。

这些矢量的定位能够反映出大脑神经结构的功能和解剖信息。当神经纤维受到与其平行方向的涡流电流刺激时, 很容易兴奋, 如受到与其垂直方向的刺激时, 则得到相反的结果。尽管脑的兴奋机制需要进一步研究, 但已经可以看到它们的矢量特征。

**1.1.2 多重的透颅磁刺激。**多重透颅磁刺激(paired transcranial magnetic stimulation, TMS)是用两个线圈刺激同一部位, 可对皮质中神经动态有关的活动作无创性研究。Shoogo Ueno 等用多重的 TMS 方法对皮质的兴奋与抑制系统作了研究<sup>[2]</sup>。

**1.2 透颅磁刺激的医疗应用和危害程度的评价**与磁刺激相关的应用是多方面的, 如可作脑功能与结构的检测。而磁刺激本身在大脑研究的领域中, 也变得越来越重要。对神经病学中运动功能的评价, 磁刺激有很大的医学应用潜力, 如它可以应用于对脑梗死、多种硬化症、两侧肌萎缩硬化、脑束脱髓症和脊髓损伤等疾病的诊断。如果神经的适应性可用反复的磁刺激得到调节的话, 那么, 在治疗与恢复中枢神经系统中的疾病中会有作用。那将在运动和感觉功能丧失、精神病以及抑郁症和精神分裂的治疗方面打开一个新天地。所以, 了解磁刺激对神经元的电兴奋或抑制的短暂及长期调节的作用是很重要的。TMS 或有可能替代电休克疗法, 电休克治疗(electroconvulsive, ECT), 被认为是对抑郁症及躁狂、精神分裂症、头昏等精神疾病的治疗是最有效的。由于对大脑主要抑制区可以进行有选择性刺激, 这就大大减少了它的副作用, 这样高频的 TMS 在治疗抑

郁症方面将很快成为另一种有效方法。有关透过胼胝体的刺激,通过胼胝体而使大脑两半球间相互传递神经信息的机制还不十分清楚。磁透过胼胝体的刺激可以扩大对脑神经动态机制的认识,透过胼胝体的磁刺激同样可应用于对中枢神经系统疾病的诊断与治疗<sup>[3]</sup>。

高频率脉冲串的TMS的危害与安全问题也需要研究<sup>[6]</sup>。高频率重复磁刺激,对脑病灶区域,如对海马和杏仁核进行在一定的条件下的刺激,会导致癫痫发作出现,这一现象被称为激动效应(kindling effect)。在人体上应用TMS之前还必须清楚哪些条件会引发激动和其他不良的效应。

## 2 脑磁图

与脑电(electroencephalogram, EEG)活动相联系的离子流在头的四周产生微弱的磁场,记录这些磁场就叫脑磁图(magnetoencephalogram, MEG),这种弱的磁场是由Cohen首先测量到的,由于脑活动是局部化的,MEG被证明是一种有效的无创性方法。电流流动时在导体的周围会产生磁场,同样,伴随着脑神经细胞电活动的脑内离子流电流在形成脑电波的同时,在头颅的周围也能诱发极其微弱的磁场,利用高灵敏度的磁场传感器对这种磁场进行检测并记录其随时间变化的曲线就是脑磁图。在过去的10年中,通过MEG的定位技术,已完成了许多有关人脑功能组织的研究,这些研究大多数是对比从头表皮所测得的EEG和资料数据对病源位置进行确定。MEG现在已经发展到可采用多达122个探头,这样多的信号可大大提高测量系统的空间分辨率,达到毫米数量级。与EEG相比,MEG对细胞内的电源很敏感,这种电源的方向与头表皮平行。这些电源代表了皮质缝隙中的锥体细胞的激活,并可作为短暂的脑事件的局部化达到1~2 mm内的精确度。

近几年来,在下面要介绍的无创性的脑功能成像技术,如功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)和正电子放射扫描图(positron emission tomography, PET),得到了明显的改进。从fMRI第一次被成功地应用起,为弄清脑电活动的起源位置进行了MEG与fMRI间的关系的研究<sup>[8~12]</sup>。fMRI应用提供了空间的高精确度(在数毫米之内),但时间上不精确,因为这一技术是对脑血流的局部变化具有敏感性。相反,MEG能够测到神经元的电活动,因而它提供一个好的时间分辨

率。MEG, fMRI和PET可从时间上和空间上进行分辨。这种新成像技术,把来自两种方法的信息联合在一起,能对神经活动的时间、空间作更好的描述。

**2.1 利用MEG和fMRI的对体感诱发反应的原发定位** 利用MEG和fMRI对体感皮质的激活进行的研究<sup>[13]</sup>表明,当电流脉冲对右大拇指和无名指进行刺激,MEG和fMRI都确认了体感皮质的相应解剖区,而且可以区分大拇指区和无名指区。当大拇指受电刺激时,体感诱发场的波形在对侧主要体感皮质区中得到偶极子,其符合程度超过99%。尽管各个分量的4个偶极子的确切位置有所区别,但它们都位于15 mm<sup>2</sup>区域内。fMRI也可得到相似的结果,在对侧主要体感皮质中也观察到激活区,它们分布在左半球的中央沟。每个分量的fMRI分布区与MEG位置的最近点的距离相应为:5.3 mm, 4.1 mm, 5.5 mm和6.6 mm。fMRI可在相当长的活动时间中提供空间信息,而脑磁图提供了精确的时间信息。

刺激大拇指,刺激无名指和同时刺激大拇指和无名指时可以看出fMRI的变化。当只刺激大拇指或只刺激无名指时,在各个感觉皮质的相应区可分别观察到fMRI所激活的区域。而这些区域由MEG识别时却同在一个中央沟中。这些结果说明:fMRI能够解决体感定位,其精确程度在10 mm之内。

**2.2 短时记忆任务相关的MEG活动** 与短时记忆有关的人脑数据处理研究是一项有趣而又重要的脑科学主题。已报道的有关短时记忆的MEG研究大多数是关于听觉引发的MEG。测定与延迟匹配模型相关的视觉诱发的脑磁图,以获得有关短时记忆过程相关的功能信息<sup>[14]</sup>。延迟匹配模型是由4种颜色的刺激所组成,即一对有4种不同颜色区域的圆圈。脑磁图是由122(SPUID)系统所测得。在短时记忆任务过程中,观察到潜伏期在900 ms到1500 ms之间的直流样慢波,它的发源区位于枕区或颞后区。

## 3 电相关的磁共振成像(electrical magnetic resonance imaging)

MRI技术已成为医学和生物学的重要工具。然而,常规的MRI并没有提供有关人体电的信息。现在一种新方法是在MRI技术的基础上,能看得到电阻抗分布<sup>[15]</sup>和神经-电流分布。

**3.1 阻抗MRI(impedance MRI)** 由于电特性是活体的重要特征,因此能看到阻抗分布的体层切面

图像技术将是一重大的进展<sup>[16]</sup>。当导电组织被 MRI 中兴奋 RF 场所作用, 就会感应涡流电流。MRI 的体层切面扫描方法, 其基本思想是利用感应的涡流电流在旋进 (precession) 中的屏蔽效应 (shielding effects)。前人提出了两种方法, 第一种方法是用来获得特定拉莫尔 (Larmor) 频率时的传导性提高的 MRI, 它是利用很大的翻转 (flip) 角度以便看到活体组织的传导性分布。另一种方法是应用附加的平行于主要的静止场  $B_0$  的随时间变化的磁场, 这一附加的磁场是由第三个线圈  $B_1$  线圈所产生的。利用 7.05 T, 18.3 cm 系统可以验证这些概念。

**3.2 直接神经-电流的 MRI** 一种新的可见人脑神经电流分布的 fMRI 已开始研究<sup>[17]</sup>。基本原则是用带有倾斜磁场的不同极性现象衰减的 MRI 信号以抹掉局部的自旋-自旋相互作用。一种显微的 MRI 成像技术的新方法已有应用, 它是用场强 6.34 T 和用 3DSE 序列改装的高分辨 NMR 谱仪测量的, 电流偶极矩的最低值为 90 nAmp。这些结果对发展一种测量脑神经电流的病灶变化的 MRI 技术有帮助。这一技术的应用对利用运动-刺激模型以获得人脑活动的定位图是很重要的。用 1.5 T 回波平面成像 (echo planar imaging, EPI) 序列可测量到。非神经电流所引起的密度变化可用所获得的场梯度的不同极性现象, 编制功能性成像得以排除。中指和大拇指活动过程中, 脑内神经电流的 MRI 定位可清楚观察到。正像预计的那样, 在电流偶极子周围, 信号密度的变化大致是相对称的, 这是对神经电流进行监测的一次有说服力的证实。

#### [参考文献]

[1] Metin A. Neural Engineering [J]. IEEE Engin Med Biol, 1999, 18(3): 26.

[2] Shoolo U. Biomagnetic approaches to studying the brain [J]. IEEE Engin Med Biol, 1999, 18(3): 108 ~ 120.

[3] Illmoniemäki R, Virtanen J, Ruohonen J, et al. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity [J]. Neuro Report, 1997, 8: 3537 ~ 3540.

[4] Hyodo A, Ueno S. Nerve excitation model for localized magnetic stimulation of finite neuronal structures [J]. IEEE Trans Magn, 1996, 32: 5112 ~ 5114.

[5] Kobayashi M, Ueno S, Kurokawa T. Importance of soft tissue inhomogeneity in magnetic peripheral nerve stimulation [J]. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1997, 105: 406 ~ 413.

[6] Fujiki M, Isono M, Hori S. Corticospinal direct response to transcranial magnetic stimulation in human [J]. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1996, 101: 48 ~ 57.

[7] Chandos B, Khan A, Lai H, et al. The application of electromagnetic energy to the treatment of neurological and psychiatric diseases, in biological effects of magnetic and electromagnetic fields [M]. New York: Plenum Press, 1996: 161 ~ 169.

[8] Wasserman EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation [J]. 1996, June 5-7. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1998, 108: 1 ~ 16.

[9] Alho K, Huottilainen M, Naatanen R. Are memory traces for simple and complex sounds located in different regions of auditory cortex? Recent MEG studies [J]. Electroenceph Clin Neurophysiol Suppl, 1995, 44: 197 ~ 203.

[10] Yoshida H, Ueono S, Cheyne D, et al. Measurements of extremely low frequency brain magnetic fields associated with four-tone memory processes [J]. IEEE Trans Magn, 1995, 31: 4268 ~ 4270.

[11] Morioka T, Yamamoto T, Mizushima A, et al. Comparison of magnetoencephalography, functional MRI, and motor evoked potentials in the localization of the sensory-motor cortex [J]. Neurological Res, 1995, 17(5): 361 ~ 367.

[12] George JS, Aine CJ, Mosher JC, et al. Mapping function in the human brain with magnetoencephalography, anatomical resonance imaging [J]. J Clin Neurophysiol, 1995, 12(5): 406 ~ 431.

[13] Sanders JA, Lewine JD, Orrison Jr WW. Comparison of primary motor cortex localization using functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography [J]. Human Brain Map, 1996, 4: 47 ~ 57.

[14] Iramina K, Yumoto M, Yoshikawa K, et al. Measurement of somatosensory evoked response using functional MR images and MEG [J]. IEEE Trans Magn, 1997, 33: 4260 ~ 4262.

[15] Sekihara K, Scholz B. Generalized wiener estimation of three-dimensional current distribution from biomagnetic measurement [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 1996, 43: 281 ~ 291.

[16] Ueno S, Iriguchi N. Impedance magnetic resonance imaging: A method for imaging of impedance distributions based on magnetic resonance imaging [J]. J Appl Phys, 1998, 83(11): 6450 ~ 6452.

[17] Metherall P, Barger DC, Smallwood RH, et al. Three-dimensional electrical impedance tomography [J]. Nature, 1996, 380: 509 ~ 512.