

· 综述 ·

经颅磁刺激技术及其在大脑皮层功能定位中的应用

何晓阔 刘雅丽

神经组织可以被电流刺激,但颅骨是一种绝缘性物质,它吸收和发散电的能量,致使穿透颅骨需要较高的电压,且不易控制电流的指向,现阶段直接电刺激技术主要在外科手术中应用。1985 年, Barker 等利用磁场产生的感生电流对中枢神经系统进行了有效的刺激。与直接电刺激相比,经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)具有无痛、无损伤的特点。

磁刺激技术的基本原理

根据电磁感应原理,一个随时间变化的均匀磁场在它所通过的空间内产生相应的感生电场,当这个空间内有导电介质时就会产生感生电流,当电流值达到神经组织的兴奋阈值时,就会产生类似电直接刺激神经组织的效果。

现阶段,商业应用的磁刺激线圈的主要类型有:直径不同的圆形线圈、8 字形线圈等。利用数学模型分析计算的结果显示,圆形线圈所产生的感应电场在线圈边缘处幅值最大,中心处最小;8 字形线圈是将两个圆形线圈挨边,部分重叠放置,电流在一个圆中为顺时针方向,在另一个圆中为逆时针方向,这种线圈的两个连接圆的中心处感生电场最大,强度是其边缘的 2.5 倍,计算显示,在直径为 4 cm 的 8 字形线圈,自中心处垂直向下 1 cm, 2 cm, 3 cm, 4 cm 处,其感应电场值依次为产生电场强度的 100%, 50%, 27%, 16%。由于头部是圆形的,8 字形线圈中心贴在头皮弯曲的切面时,只有线圈中心离皮层最近,故这种线圈是目前认为定位效果最好的一种,分辨率可以达到 0.5 ~ 1 cm² [1]。

磁刺激仪中产生磁场的脉冲常用的有:单次脉冲、一对特定时间间隔及强度的配对条件-测试序列脉冲、重复脉冲、多通道脉冲等。

近 20 年来磁刺激技术已广泛应用于临床,早期的应用主要集中在测量可兴奋组织的阈值,及利用运动诱发电位测量运动神经缺陷患者的神经传导。从 20 世纪 90 年代起该项技术又被应用于对皮层功能定位的研究上。

磁刺激技术在皮层功能定位研究中的应用

1960 年前,不通过外科手术,了解活体人脑的功能定位几乎是不可能的。现代科学技术的发展使人们可以利用两类方法观察活体脑皮层功能 [2]。

第一种方法,记录完成给定任务时大脑皮层的活动,主要利用的方法有:记录完成给定任务时皮层神经电生理的变化,如脑电图、脑磁图、各种类型的诱发电位等;记录完成给定任务时脑区血流动力学、新陈代谢的变化,如 PET、fMRI、SPECT 等。这类技术能够迅速获得完整的大脑活动的 3D 图像,但对这些具体的皮层功能区域如何协同工作及每个功能活动区域的具体作用

并不能给出很好的解释,且这类方法要求受试者完全合作。

第二种方法,利用 TMS 刺激特定的大脑皮层,研究皮层刺激后的机体功能活动,用于判断皮层功能,这种方法无需受试者的配合,具有良好的可重复性,且可主动控制感兴趣的皮层功能活动,定位完成给定任务的皮层功能区,并可协助了解认知过程。

TMS 在皮层功能定位中的应用主要集中在以下两个方面。

一、脑皮层地形图研究

主要利用单次脉冲的 8 字形线圈所具有的良好分辨率,用来研究运动皮层的功能定位,其依据是刺激皮层所得到的诱发复合动作电位波幅与刺激区域的运动神经元的密度成正相关。正常人运动皮质的定位依据是 Brodmann 所制定的大脑皮层分区图,但从临床的角度来看其空间分辨率是不够的。例如为了寻找手部特定肌肉的皮层准确定位,首先可利用 Brodmann 所制定的皮层分区图找到目标肌肉的大概皮层部位,从稍微偏离这个部位开始,人为地划分出边长 0.5 ~ 1 cm 的 3 × 3 个格子或者更多,用手部小肌肉放松状态下测得阈值的 110% 分别对这些格子进行刺激,在相应的肌肉处用表面或针电极记录,利用诱发的复合动作电位波幅与皮层刺激部位的关系,作出一个映射图,可用这个地形图确定投射到特定肌肉的皮层运动神经元最集中且潜伏期较短的位置 [3]。其依据是:刺激皮层所得到的诱发复合动作电位波幅与刺激区域的运动神经元的密度成正相关 [4,7]。兴奋性的皮层刺激输入量决定了向脊髓传导的兴奋的数量。兴奋的输入是暂时的,且可以进行空间总和 [8,9]。磁刺激兴奋神经元的先后次序依赖 Henneman's 大小原则 [10],优先兴奋皮层中间神经元、锥体束轴索、侧突以及皮层与皮层下广泛区间投射纤维网。故脉冲磁场优先在皮层中间神经元产生感应电流,后者再作用于脊髓前角运动神经元,其潜伏期要比电刺激者长 1 ~ 2 ms。复合运动电位波幅的大小由激活的脊髓运动神经元数量决定。在低强度、没有靶肌肉收缩的条件下,皮层传入脊髓水平的兴奋性输入与目标肌肉复合动作电位的波幅有着密切的线性相关性 [11]。通过在一个小范围内移动线圈观察诱发的复合动作电位波幅的增减,可以把靶肌肉皮层代表区域精确定位在 0.5 cm 的范围内 [12]。如果增加刺激强度,脊髓运动神经元池中那些较高阈值的运动神经元将会被激活,导致更高的复合动作电位波幅和较短的潜伏期。这些较快的传导起源于阈值较高、传导较快的锥体束神经元的近端轴索,包括起始部(I-S 经典触发区)白质第一或深一级神经元以及灰质树枝状轴索网 [13]。从稍微偏离最佳刺激部位用高强度皮层刺激可以得到波幅较好的复合动作电位,为了了解皮层功能较大的区域,因此要求用高于手部小肌肉放松状态下测得阈值的 110% 进行刺激 [14]。

利用 TMS 研究显示,在一定时期内每个个体的皮层功能代表区是一致的 [15],TMS 可以找出每个手指肌肉的初级运动皮层的代表区 [16];可以用来评估健康或运动障碍、截肢、脑部肿瘤患

者上、下肢远端肌肉和面部肌肉皮层代表区域^[17];在正常的个体通过试验性的传入神经阻滞及在周围或中枢神经损伤患者,通过特定的训练,可以证明运动系统出现了皮层功能的重组^[18-20]。Lieper 等^[21]发现,脑卒中慢性期患者经过强制性使用运动疗法治疗 2 周后,经颅磁刺激在大脑皮层诱发出来的手部肌电信号比治疗前增加 1 倍。

二、皮层高级功能定位及分离定位研究

当研究运动系统皮层定位时,利用 TMS 兴奋皮层神经元,产生一个肌肉运动反应。为了评估脑的高级活动(如语言测试),常用经颅磁刺激来阻断特殊的皮层功能,例如中断正常的认知活动程序。阻断皮层兴奋性,利用单次超强阈值脉冲(阈值的 150%)TMS 及一定频率及强度的重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS),可产生一种暂时的脑功能不足,用来研究脑的高级功能活动^[22,23]。例如利用 rTMS 现已成功地用来确定语言优势半球,通过让受试者计数或对图片命名时刺激正前额皮层区域,研究计数或图片命名的完成情况,可以测出优势半球,这种方法与颈部动脉内注射戊巴比妥纳确定语言优势半球这个金标准具有很好的一致性^[24,25]。

仅仅通过脑功能成像能够展现与某个特定行为和动作等相关联的脑活动变化,但无法表明这些脑区是否确实对该功能是关键。利用 TMS、rTMS 的这种阻断效果,可以补充脑功能成像的不足,用以提供脑内相关结构的连接关系,展示在执行不同任务时大脑皮层各部分如何协同或是产生抑制作用。例如国内有学者对比 Conjunction search task 在施加 TMS 干扰后顶叶功能前、后的完成情况,确定了作业对注意力的要求是后顶叶活动的条件。

1999 年哈佛大学心理学专家 Stephen Kosslyn 与他的同事们利用 PET 和 TMS 研究当人看一个实物时或闭上眼睛想像这个物体时,其脑活动过程是否相似。他们利用 PET 发现,两种情况下初级视觉皮层中称为 17 区的部分同样被激活。在对该区域加上短暂的 TMS 刺激时,受试者执行这两种任务的能力均受阻。该研究表明了该皮层区对于观察物体和想像物体都很重要^[26]。另一个由蒙特利尔 McGill 大学神经科学专家 Tomas Paus 领导的研究组则利用 PET 和 TMS 组合来研究脑连接关系^[27]。

利用有创手段,如故意损坏一些被认为存在相互作用的脑区,可以方便地研究动物的脑连接关系,但对参与解决复杂问题的人脑结构网络的大部分仍未被了解。利用 fMRI、PET 和 rTMS 组合,现在可以对这些网络进行跟踪。从这种意义来说,经颅磁刺激和功能成像为脑生理学提供了新的窗口,与动物研究结果的连接搭起了桥梁。例如,科学家可以观察在鼠脑中确定的工作机制是否在人脑中起作用。结合经颅磁刺激和成像的可靠方法还可以用来探索一些无法在动物脑中研究的复杂现象,如幻觉。20 世纪 90 年代末 Paus 对连接关系的研究表明了人脑连接关系与在猴脑研究中观察的结果有许多相似之处。在将来的研究中,将会发现 Paus 研究组一样的成像研究在对某种(如撞击)“损伤”的反应时,脑结构连接关系如何变化以及大脑如何重新组织。

评论及展望

尽管作为一种非侵入性的检查方法,TMS 在皮层定位得到

了不少的应用,但尚有一些问题需要注意。

TMS 所得到的复合运动诱发电位的波幅,是关于每块肌肉的皮层运动神经元片段的精确定位。然而,其所产生的运动皮层地形图是通过脑电图所确定的 10~20 系统作为定位标志的,与个体的头颅解剖相关性不大。皮层下神经的几何形状对 TMS 作用的兴奋点会产生影响,此外,一般认为梯度磁场是产生兴奋的主要作用,但 Ruohonen 等研究证明横向的磁场也可产生兴奋作用。这要求在定位刺激时变换线圈的角度。

尽管利用 TMS 或 rTMS 干扰特定脑区为分离定位皮层功能提供了一个有力的工具,但这项技术的应用学要考虑两个问题,其一是选择恰当的条件任务,其二是必须综合应用各种功能性成像技术。

安全性的问题也是需要考虑的,尽管国内、外已有多数学者研究证实,一般情况下 TMS 不会对机体造成远期损伤,但国外曾有 TMS 导致痫性发作的报道,因此,在实际应用中应当把握磁场强度等客观情况。

参 考 文 献

- Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, et al. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical consideration. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1990, 75: 350-357.
- Krings T, Chiappa KH, Foltys H, et al. Introducing navigated transcranial magnetic stimulation as a refined brain mapping methodology. *Neurosurg Rev*, 2001, 24:180-184.
- Walsh V, Ellison A, Ashbridge E, et al. The role of the parietal cortex in visual attention hemispheric asymmetries and the effects of learning: a magnetic stimulation. *Neuropsychologia*, 1999, 37: 245-251.
- Levy WJ, Amassian VE, Schmid UD, et al. Mapping of motor cortex gyral sites non-invasively by transcranial magnetic stimulation in normal subjects and patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 1991, 43:51-75.
- Verhagen ML, Bellevich JS, Jones SM, et al. Topographic mapping of human motor cortex with transcranial magnetic stimulation: Homunculus revisited. *Brain Topogr*, 1993, 6:13-19.
- Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, et al. Motor cortex stimulation in intact man. 2. Multiple descending volleys. *Brain*, 1987, 110:1191-1209.
- Fuhr P, Cohen LG, Roth BJ, et al. Latency of motor evoked potentials to focal transcranial magnetic stimulation varies as a function of scalp positions stimulated. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1991, 81:81-89.
- Henneman E. Relation between size of neurons and their susceptibility to discharge. *Science*, 1957, 126:1345-1347.
- Kiers L, Clouston P, Chiappa KH, et al. Assessment of cortical motor output: compound muscle action potential versus twitch force recording. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1985, 97:131-139.
- Brasil-Neto JP, McShane LM, Fhr P, et al. Topographic mapping of the human motor cortex with magnetic stimulation: factors affecting accuracy and reproducibility. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1992, 85:9-16.
- Macdonnel RAL, Shapiro BE, Chiappa KH, et al. Hemispheric threshold differences for motor evoked potentials produced by magnetic coil stimulation. *Neurology*, 1991, 41:1441-1444.
- Herdmann J, Lumenta CB, Juse KOW. Magnetic stimulation for monitoring of motor pathways in spinal procedures. *Spine*, 1993, 18:551-559.
- Berardelli A, Inghilleri M, Cruccu G, et al. Electrical and magnetic

- transcranial stimulation in patients with corticospinal damage due to stroke or motor neuron disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 1990, 30:389-396.
- 14 Zentner J, Epner A. Prognostic value of somatosensory and motor evoked potentials in patients with non-traumatic coma. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci*, 1988, 237:184-187.
 - 15 Muller K, Hömberg V, Lenard HG. Magnetic stimulation of motor cortex and nerve roots in children. Maturation of corticomotoneuronal projections. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1991, 81:63-70.
 - 16 Hess CW, Mills KR, Murray NMF, et al. Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 1987, 22:744-752.
 - 17 Jaskolski DJ, Laing RJ, Jarratt JA, et al. Pre- and postoperative motor conduction times, measured using magnetic stimulation in patients with cervical spondylosis. *Br J Neurosurg*, 1990, 4:187-192.
 - 18 Claus D, Waddy HM, Harding AE, et al. Hereditary motor and sensory neuropathies and hereditary spastic paraplegia: a magnetic stimulation study. *Ann Neurol*, 1990, 28:43-49.
 - 19 Cruccu G, Berardelli A, Inghilleri M, et al. Corticobulbar projections to upper and lower facial motoneurons. A study by magnetic transcranial stimulation in man. *Neurosci Lett*, 1990, 117:68-73.
 - 20 Mortifee P, Stewart H, Schulzer M, et al. Reliability of transcranial magnetic stimulation for mapping the human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1994, 93:131-137.
 - 21 Lieper J, Miltner WHR, Bauder H, et al. Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neuroscience Lett*, 1998, 250:5-8.
 - 22 Wilson SA, Thickbroom GW, Mastaglia FL. Transcranial magnetic stimulation mapping of the motor cortex in normal subjects; the representation of two intrinsic hand muscles. *J Neurol Sci*, 1993, 118:13-144.
 - 23 Brasil-Neto JP, Cohen LG, Pascual-Leone A, et al. Rapid reversible modulation of human motor outputs after transient deafferentation of the forearm: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 1992, 42:1302-1306.
 - 24 Flitman SS, Grafman J, Wassermann EM, et al. Linguistic processing during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 1998, 50:175-181.
 - 25 Jennum P, Friberg L, Fuglsang-Frederiksen A, et al. Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 1994, 44:269-273.
 - 26 Kosslyn SM. The role of area 17 in visual imagery: convergent evidence from PET and rTMS. *Science*, 1999, 284:167-170.
 - 27 Paus T. Imaging the brain before, during, and after transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia*, 1999, 37:219-224.

(收稿日期:2003-03-04)

(本文编辑:郭正成)

· 短篇论著 ·

远红外线照射会阴切口的临床观察

滕喜玲

我科自 2001 年 3 月 ~ 12 月对 100 例会阴侧切产妇在常规治疗的基础上,加用远红外线局部照射,获得满意的效果。现报道如下。

一、资料与方法

共选取 200 例初产妇,随机分为实验组和对照组。实验组 100 例,其中胎头吸引器助产 3 例,臀位助产 1 例,余为顺产;年龄 20 ~ 41 岁,平均年龄 26.8 ± 3.1 岁;平均孕周 39.4 ± 1.5 周;新生儿体重 3240 ± 410 g。对照组 100 例,其中胎头吸引器助产 2 例,余为顺产;产妇产龄 21 ~ 40 岁,平均 26.2 ± 3.1 岁;平均孕周 39.47 ± 1.58 周;新生儿体重 3204 ± 370 g。经统计学分析,两组产妇的年龄、孕周、孕产次及新生儿体重均无显著性差异, $P > 0.05$, 两组具有可比性。

实验组常规用 0.5% 甲硝唑棉球擦洗会阴侧切口后,采用 TDP-G 型远红外线治疗仪,波长 $2 \sim 25 \mu\text{m}$,于产后第 2 天直接照射侧切部位,距离 $27 \sim 32$ cm,以产妇感觉局部温热舒适为宜,每日 2 次,每次 30 min,连续照射 3 ~ 5 d 直至拆线。对照组只用 0.5% 甲硝唑棉球擦洗局部,每日 2 次。

治疗后对患者切口肿胀及疼痛程度进行评定,切口按肿胀不明显、轻度肿胀、中度肿胀、重度肿胀进行分级。伤口疼痛程度按产妇的主观感觉及疼痛所致活动程度的限制分为 I ~ III

级。I 级:轻度疼痛,仅在会阴擦洗时感觉疼痛或坐及行走时稍微疼痛;II 级:中度疼痛,坐、卧、行走时均感切口疼痛,但可以忍受;III 级:重度疼痛,活动受限,不能坐及行走,卧床及翻身均感切口疼痛,影响休息及睡眠。

二、结果

实验组会阴切口均为 I 期愈合,愈合率 100%;对照组 I 期愈合 97 例,感染 2 例,裂开 1 例,愈合率 97%。

比较两组治疗后的切口肿胀情况,发现实验组肿胀不明显 91 例,轻度 8 例,中度 1 例,重度 0 例;对照组肿胀不明显 40 例,轻度 46 例,中度 10 例,重度 4 例,经 χ^2 检验,两组间差异有极显著性意义。比较两组治疗 3 d 后的切口疼痛情况发现,实验组 I 级 93 例,II 级 7 例,III 级 0 例;对照组 I 级 65 例,II 级 32 例,III 级 3 例,经 χ^2 检验,两组间差异有极显著性意义。表明加用远红外线照射可有效减轻术后疼痛。

三、讨论

远红外线局部照射的生物效应是温热作用,可降低局部血管张力,改善循环,增加局部血流量,促进炎症消散,镇痛,促进新陈代谢,提高机体免疫力。加用红外线照射可使会阴侧切口的肿胀减轻,疼痛减轻,特别是能减轻切口疼痛给产妇带来的痛苦及诸多不良影响,疗效好且操作方便,值得临床推广。

(收稿日期:2002-10-29)

(本文编辑:郭铁成)