

经颅磁刺激线圈定位方法研究

王 辉

(中国科学院深圳先进技术研究院 深圳 518055)

摘 要 本文首先简要介绍了经颅磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)的技术原理与应用,其次重点比较了几种常见的经颅磁刺激线圈定位方法,总结了 TMS 线圈定位面临的问题,然后提出了一种充分整合被试者大脑头皮外形、脑解剖结构、脑功能区域定位三方面定量信息的改进的经颅磁刺激线圈定位方法,最后展望了经颅磁刺激线圈定位方法的应用前景。

关键词 经颅磁刺激; 神经导航; 线圈定位

A Study of Transcranial Magnetic Stimulation Coil Positioning

WANG Hui

(Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China)

Abstract Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive technique that can be used for brain studying and clinical therapy. Firstly, the technology feature and application of the TMS instrument were introduced. Then several TMS coil positioning methods were evaluated and several key problems about TMS coil positioning were discussed. The aim of this study was to propose a new method for TMS coil positioning. The new method combines three aspects of quantitative information including the brain scalp, brain anatomy and brain function and has great advantages and broad application prospects.

Keywords transcranial magnetic stimulation (TMS); neuronavigation; coil positioning

1 引 言

经颅磁刺激 TMS 是 Barker 等人于 1985 年首先创立的一种针对神经系统的磁刺激方法^[1], 具有无痛、无损伤、操作简便、安全可靠等优点。经颅磁刺激是一种物理刺激形式, 是利用时变电流流入线圈产生高强度时变脉冲磁场刺激皮层神经元、脊髓神经或周围神经产生感应电场和感生电流, 作用于大脑皮层可使神经元产生感应电流, 作用于脊髓前角运动神经元可以产生兴奋性突触后电位支配相应的肌肉产生收缩动作。1992 年发展起来的重复经颅磁刺激 (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS) 技术进一步

提高了 TMS 的实用性。一般认为低频 rTMS 能降低神经细胞的兴奋性, 抑制皮层活动; 高频 rTMS 能提高神经细胞的兴奋性, 增强皮层活动。

TMS 主要用于对大脑皮层进行无创刺激, 调制大脑神经功能, 其时间和空间分辨率较高。近年来, TMS 在临床与研究领域展现出良好的发展态势。在临床应用方面, TMS 可以用于治疗神经病理性疼痛、精神分裂症、抑郁症等神经系统疾病^[2-5], 其中对抑郁症的治疗在美国已经通过 FDA 的认证; TMS 还可以用于运动障碍疾病的诊断与治疗, 比如帕金森病、肌张力障碍、吞咽功能障碍、脑卒中后运动功能恢复等^[6-10]。在基础研究方面, 一方面需要进一步深入探索 TMS 独特的机制和 TMS 引起的生物学效应及

基金项目: 深圳市神经精神调控工程重点实验室资助项目(CXB201005250019A)。

作者简介: 王辉, 工程师, 研究方向为疼痛的神经影像技术以及生物医学信号处理, E-mail: wanghui@siat.ac.cn。

分子细胞层面的变化,为临床应用提供理论依据,另一方面需要应用 TMS 技术探测和调控脑功能,进行脑地形图研究等。这些应用和研究都依赖于对刺激部位的准确定位,都离不开经颅磁刺激导航定位系统。

目前经颅磁刺激导航定位技术主要分两种:一是机械定位,通过触发患者运动诱发电位与机械定位工具配合使用来定位线圈,主要原理是首先通过运动诱发电位 MEP 确定初级运动皮层(Primary Motor Cortex, M1),然后再根据经验与头部解剖标志点确定其他皮层的位置,其缺点是机械定位工具复杂、定位精度差、操作步骤繁琐,一般操作者不会使用或操作困难;另一种是基于图像的定位方法,一般需要利用磁共振图像信息和计算机视觉定位技术,使用被试者的核磁共振 MRI 头部扫描图像重建患者头部的三

维模型,然后使用光学导航实时跟踪 TMS 刺激线圈的位置,从而实现 TMS 定位。其缺点是缺乏被试者的脑功能信息或头皮形状信息且系统昂贵^[11]。

本文首先比较了 6 种经颅磁刺激线圈定位方法的特点,然后提出了一种改进的经颅磁刺激线圈定位方法,最后展望经颅磁刺激神经导航技术的发展方向。

2 TMS 线圈定位方法的比较

以经颅磁刺激目标部位为初级运动皮层为例,目前国际上存在各种不同的线圈定位方法,大致可以分为以下六种^[12],如图 1 所示。

(1) 根据脑电国际标准导联 10-20 系统(10-20 EEG System)进行目标定位方法

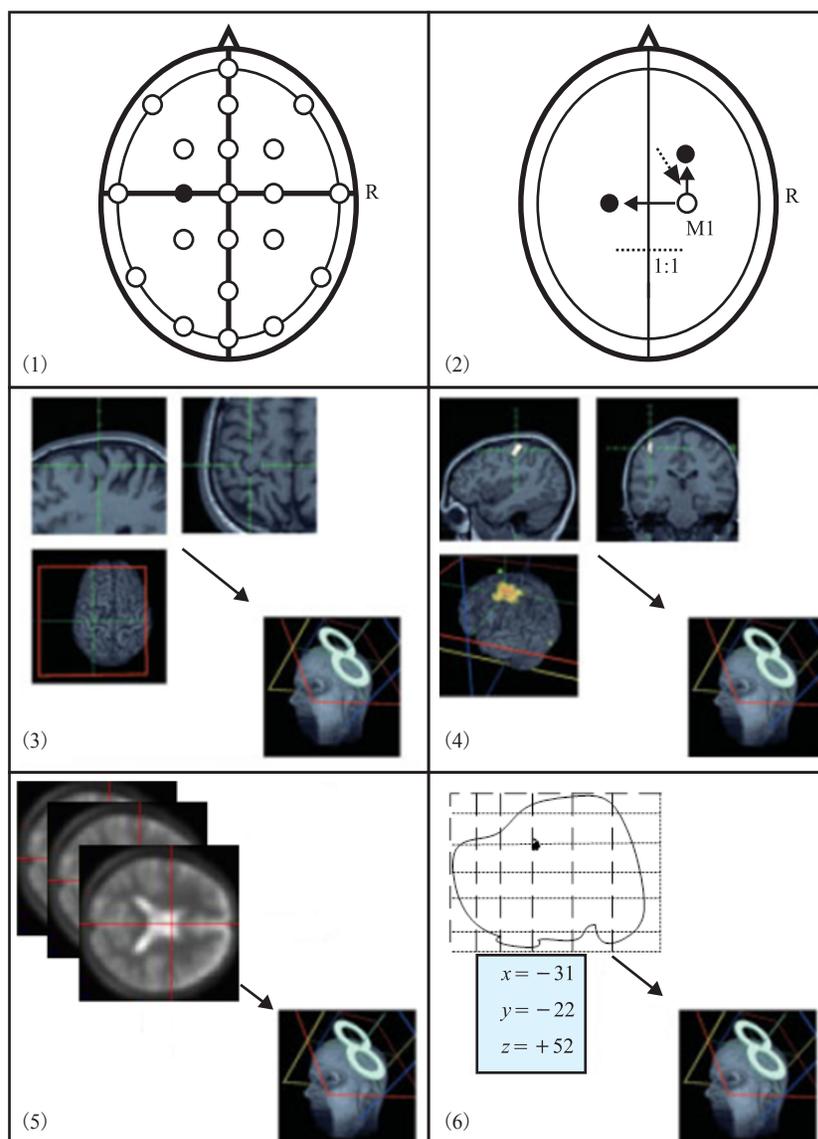


图 1 常见的 6 种经颅磁刺激线圈定位方法原理示意图*

*图 1 改编至参考文献 12(Sparing R, et al. 2008)

如图 1(1)所示, 脑电 10-20 系统为国际脑地图学会制定的标准电极放置法, 特点是电极排列与头颅大小及形状成比例, 电极以标准位置适当的分布于头颅主要部位。这些电极位置标志点反映的是一定人群中比较稳定的颅脑对应关系, 不同的人头颅上相同名称的标志点可以被认为对应的脑解剖区域是大致一致的, 比如 C3 电极的位置认为对应左 M1 区域。在实际使用 10-20 脑电极系统做 TMS 线圈定位时, 往往需要借助确定鼻根点、枕骨隆突和双侧耳前等头部神经解剖学定位标志点。该方法简单方便, 目前在临床上广泛使用, 但是这种大致上确定的刺激点与实际有效部位的误差往往较大。

(2) 根据标准功能区的定位方法

如图 1(2)所示, 依据能够被合理、方便确定位置的功能脑区, 比如 M1, 定位与之有特定位置关系的其他脑区。以定位背外侧前额叶皮层为例, 实践中先通过 TMS 测定运动诱发电位 (Motor-evoked Potential, MEP) 确定 M1 的中心位置, 然后沿中轴线方向向前 5 厘米即认定为背外侧前额叶皮层区域。同样地, 根据类似的经验方法可以确定运动前皮层、感觉皮层等脑区。这种方法为确定 M1 的标准方法, 但是这是假设各个脑区的相对位置是绝对的, 忽略了人体脑部解剖位置存在巨大的个体差异性。

(3) 根据磁共振结构像的定位方法

如图 1(3)所示。这一类神经导航系统, 事先采集被试者的头部结构影像, 一般为磁共振高分辨率 T1 图像, 利用外部近红外导航系统跟踪刺激线圈的位置。通过配准磁共振图像信息和计算机视觉图像实现定位技术。具体地, 使用被试者的头部三维模型核磁共振 MRI 头部扫描图像 (比如采用 Siemens Trio 3.0T 磁共振系统, 使用 12 通道头部线圈扫描被试者头部, 采用 3D-磁化准备快速梯度回波序列, 重复时间 (TR)=1900 ms, 回波时间 (TE)=2.53 ms, 翻转角 (FA)=9°, 视野 (FOV)=240×240 mm², 层厚=1 mm, 共扫描 176 层矢状位 T1 像), 利用被试者的 MRI 结构影像重建患者头部的三维模型, 然后使用光学导航系统 (比如 Polaris System) 采集头部神经解剖学标志点, 实时跟踪 TMS 刺激线圈的位置, 导航系统调取 MRI 成像数据进行三维模型重建, 重建后由医生根据专业知识和经验指定刺激点, 指导线圈固定位置, 使线圈刺激焦点与指定刺激点重合。从而实现 TMS 定位。该方法为目前神经导航技术的最常用方法, 能够很好地实现脑部解剖位置的精确定位, 但

是忽略了人体大脑解剖位置同脑区功能位置的不一致性以及解剖位置在大脑头皮上的投射位置的复杂性。

(4) 根据个体功能磁共振成像的定位方法

如图 1(4)所示。一般基于根据磁共振结构像的定位方法, 不同之处在于不仅要扫描被试者高分辨率 T1 结构图像, 还需要进行功能磁共振扫描 (Function Magnitude Image, fMRI), 扫描被试者的功能磁共振图像, 对功能磁共振图像进行处理, 得到特定脑功能刺激任务的激活脑区, 然后确定刺激部位的空间坐标。具体地, 以对 M1 进行定位为例, 首先按照实验范式设计功能磁共振实验、采集被试者进行手指运动任务时的功能磁共振图像, 然后利用软件包比如 SPM8 (Statistical Parametric Mapping) 进行功能磁共振图像处理, 得到统计参数图, 根据激活脑区确定初级运动皮层的坐标。然后将该坐标投射到构建的被试者三维头部模型上, 确定刺激点, 导航系统指导线圈固定位置, 使线圈刺激焦点与指定刺激点重合来实现 TMS 定位。该方法存在的问题是: 个体水平上的脑功能定位可能不准确。

(5) 根据群体功能磁共振成像的定位方法;

如图 1(5)所示。该方法弥补了个体的功能磁共振实验无法确定大脑功能区域的缺点。以群体为研究对象进行特定的 TMS 刺激任务。首先选择特定的人群进行特定刺激任务下的功能磁共振实验或正电子断层成像 (Positron Emission Tomography, PET) 实验, 然后根据群体的功能图像寻找特定的激活脑区, 确定刺激部位的坐标。该方法理论上综合了个体的磁共振结构信息与群体的功能磁共振信息, 能够较为准确地确定刺激部位的空间坐标, 但是实际工作中该方法存在花费高昂、难以找到同质性合适的群体等问题。

(6) 根据神经影像文献信息的概率定位方法;

如图 1(6)所示。该方法不进行功能磁共振实验, 但是要采集被试者的磁共振 T1 结构图像。通过文献搜索 fMRI/PET 研究结果, 通过 Meta 分析确定特定人群、特定功能脑区的坐标, 然后直接应用到根据被试者磁共振结构图像和计算机视觉图像重建的三维模型上, 通过导航系统指导线圈定位。

3 线圈定位方法存在的问题

TMS 线圈定位精确度和正确度对临床经颅磁刺激治疗效果和脑功能的研究至关重要。但是人体脑解剖结构、组织位置和功能并没有很严格的对应关

系,因此下文将论述 TMS 刺激线圈定位面临的问题。经颅磁刺激线圈方法面临着如下至少四个方面的问题^[13]:

(1) 个体差异性

一般无图像导航的 TMS 线圈定位方法都依赖群体的脑解剖经验和知识,根据头部外部神经解剖标志点确定 TMS 刺激部位。典型比如单纯靠医生所具备的解剖知识、通过医生人工手动来回移动线圈寻找刺激部位直接定位,医生基于 10-20 脑电极系统寻找刺激位置,先确定 M1 位置,然后直接向前 5 cm 定位背外侧前额叶皮层。但是人体的脑部解剖结构存在较大的个体差异,基于群体的脑解剖结构知识与医生经验可能不适用于个体,这种定位方法存在较大的误差。同样地,由于个体差异性,从群体功能磁共振图像得到的脑区激活部位不一定适合特定个体定位,同时单个个体一般难以得到可靠的脑功能图像。怎样将群体的定位信息转换到个体磁共振图像上始终是一个难点^[14]。

(2) 脑解剖结果与脑功能区域的对应性

人体的脑部解剖结构和功能区并不是严格的对应关系,很难直接准确地从解剖图像上区分出脑功能区,而 TMS 本质上针对特定脑功能区进行刺激,直接从解剖图像上选定的脑功能区不一定准确。一般的解决方法是,先从脑功能图像上脑功能层面获取特定脑功能区的坐标,然后投射到脑结构层面。但是获取 FMRI/PET 脑功能图像需要遵循一定的实验范式,需要多次重复,需要一致性较好的多个被试者以及后期进行规范的神经影像处理。即便如此,由于实验影响因素太多,不同研究组对同一刺激任务脑功能的定位一般不一致。

(3) 头皮位置与脑皮层位置的对应关系

人的大脑皮层外部有脑脊液、头盖骨、毛发等。一般假设皮层区域以最短距离的正交方式投射到头皮^[13],将 TMS 线圈紧贴放置在头皮投射点上,这样没有充分考虑到大脑皮层区域的复杂三维空间形状、大脑头皮毛发的复杂情况,需仔细考虑 TMS 线圈贴合头皮的方式以及刺激角度的问题。

(4) 连续重复刺激的线圈重复定位问题

TMS 刺激可能划分为多个组块 BLOCK,可能需要几分钟或几小时,线圈发热很快需要及时移开进行冷却。线圈固定好后也会发生轻微位移,被试者也会发生头动,这就需要重复放置固定 TMS 刺激线圈^[13]。面对这个问题,可以重新进行 TMS 刺激线圈定位,或者记录每次 TMS 刺激线圈的位置情况,在被试者

头部刺激部位留下可靠的人工标志点等。

TMS 定位问题的解决依赖被试者头部三个层面的信息:头皮外形、脑解剖结构、脑功能区域定位^[15]。通常的 TMS 定位导航系统要么假设头皮外形同大脑解剖结构有对应关系,要么假设脑解剖结构与脑功能区域有对应关系,这些假设本身是有一定道理的。但是在 TMS 实际操作过程中,刺激线圈定位要考虑被试者个体差异和假设本身的局限性。因此单纯靠医生所具备的解剖知识直接定位,是粗略的利用被试者的头部外形信息,假定被试者头皮外形和脑功能区有直接对应关系。如果使用标记了功能分区的定位帽或者脑电帽,也是直接假设头皮外形和脑功能区有直接对应关系,忽略脑解剖结构信息。这种根据被试者头部外形大致确定的刺激点与实际有效刺激部位的误差往往较大,重复性差。因此本文提出一种结合被试者头部头皮外形、脑解剖结构、脑功能区域定位三个层面的信息,方便实用的 TMS 刺激线圈定位方法。

4 一种改进的 TMS 线圈定位方法

下文较为详细地叙述了改进的 TMS 线圈定位方法。首先根据人体神经解剖学知识和脑电 10-20 电极系统设计一种定位帽用作辅助定位装置,能够满足医师日常的 TMS 定位要求。MRI 扫描得到被试者的磁共振图像,通过双目视觉系统测量被试者头部和刺激线圈的空间三维坐标,三维配准被试者磁共振图像和头皮形状,构建三维模型,然后医生根据磁共振结构或功能图像分析结果、经验或文献 meta 分析结果确定 TMS 刺激皮层的位置,将刺激线圈的空间位置配置到三维模型的坐标空间中,从而实现实时刺激线圈定位导航。

患者(或称为被试者)接受 TMS 治疗的流程如附图 2 所示,诊疗流程如下:

(1) 患者先佩戴定位帽进行头部 MRI T1 加权像扫描,得到头部结构图像;根据实际情况决定被试者是否进行 fMRI 扫描,如果结合 fMRI 进行定位,则需要根据实际情况对被试者进行特定任务刺激,寻找被试者的特定脑功能区,比如进行视觉刺激、听觉刺激、运动刺激,利用 SPM 8 软件分析 FMRI 图像得到被试者特定的功能区。

(2) 对患者磁共振图像进行三维重建,检测头部标志点,构建 MRI 图像空间中头部三维模型。

(3) 分析 MRI 结构影像或 FMRI 影像,结合医生

的专业知识, Meta 分析结果进行脑功能定位分区, 确定 TMS 刺激靶点, 得到 MRI T1 W 结构图像空间中预定的刺激区域坐标。

(4) 患者进入 TMS 治疗室, 佩戴定位帽, 根据双目摄像机采集的图像识别标志点, 重建摄像机坐标下患者头部外部的三维图像。

(5) 进行三维配准, 对两幅三维头部图像进行配准. 配准患者磁共振图像和空间位置三维图像, 生成融合图像。

(6) 根据配准的图像, 确定被试者头部的实际刺激点, 医师手动移动线圈, 导航系统实时跟踪线圈的

位置和姿态, 从而最终确定线圈的姿态和位置。

(7) 显示保存, 显示融合后的图像, 记录当前的刺激线圈的姿态和位置, 保存当前被试者当前的摄像机图像。

(8) 固定好线圈, 进行 TMS 治疗。

(9) 疗程结束后, 被试者可能需要接受 FMRI 检查, 进行 TMS 疗效评估。根据疗效评估情况, 确定患者的下一步医疗方案。

下文分别描述定位帽的制作, 以及导航软件的工作流程。

(1) 定位帽的制作, TMS 被试者戴着定位帽接受

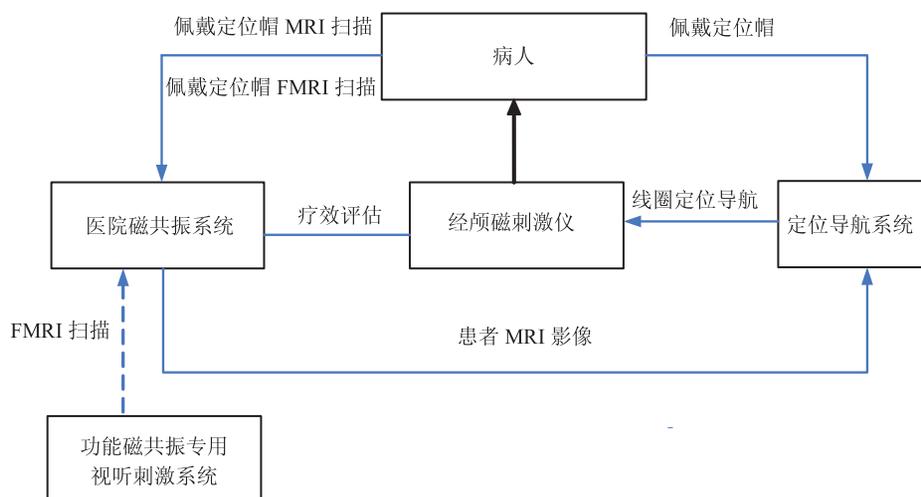


图2 患者总体经颅磁刺激治疗流程图

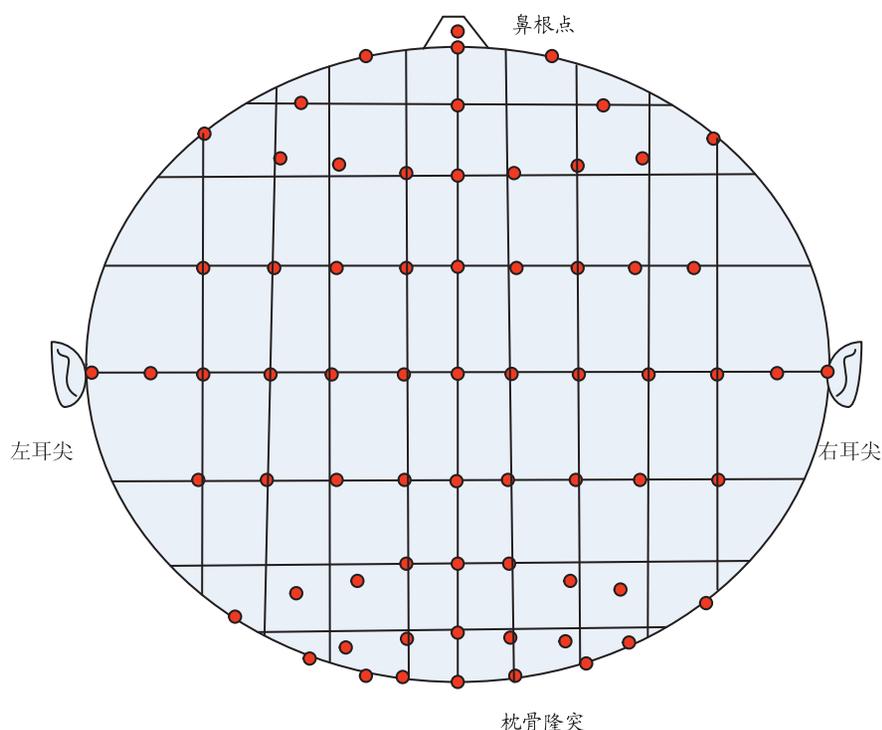


图3 定位帽外观示意图

(表示 9 条经度线, 7 条纬度线, 按照脑电极 10-20 系统排列的标志点的分布示意图)

MRI 扫描与 TMS 治疗。本方案的定位帽与脑电系统使用的电极帽类似, 主要特征是没有电极, 包括 64 个适用于磁共振成像的标志点, 标志点位置类似脑电 10~20 电极系统排列, 帽子上有经度线和纬度线用于辅助定位。这些标志点同时作为磁共振图像与摄像机图像双模图像配准的定位标志点。帽子上的 64 个标志点完全一样, 是特制的直径为 5 mm、厚度为 2 mm 的圆柱点, 材料为甘油(甘油在磁共振 T1 图像中为高亮点), 所述标志点用聚对苯二甲酸乙二醇酯红色薄膜包装固定成型。帽子的背景颜色为白色, 标志点为红色, 方便摄像机检测。帽子上有耳孔、松紧带方便恰当地固定定位帽。定位帽的总体外观示意图如附图 3 所示。

(2) 导航软件。导航软件工作在 window 系统平台下, 采用标准的 VC++、OpenCV 作为摄像机定标和摄像机图像处理的工具, 运用 ITK 和 VTK 编程语言作为二维图像分割和三维模型重建的工具。附图 4 展示了导航软件的总体框架。导航软件从 MRI 工作站获取患者的头部 MRI 影像后三维重建出患者的头部三维影像, 同时进行头部表面绘制, 使得患者的头部模型生动形象起来。导航软件识别出 MRI 图像上的

64 个标志点的坐标, 标注在该头部模型上。医生根据自身的专业知识、Meta 分析结果, 在该头部模型上确定磁刺激线圈的刺激靶点, 导航软件计算该靶点对应的磁刺激线圈治疗焦点的坐标, 以及同周边标志点的距离、方位信息。医生根据导航软件的提示和定位帽上的经度纬度刻度标记能够方便快捷准确找到磁刺激线圈的治疗焦点。为了校正被试者在接受 TMS 治疗时与接受 MRI 扫描时佩戴定位帽位置的差异, 以及更好地确定线圈的焦点位置, 本神经导航系统加入双目视觉模块, 确定被试者接受 TMS 治疗时的实际位置, 实时跟踪磁刺激线圈的位置和姿态, 并进行图像融合, 将 MRI 图像和摄像机图像进行图像融合, 从而精确地、可视化地确定线圈的刺激靶点, 完成 TMS 治疗。TMS 导航系统的工作流程图如附图 4 所示。

5 讨论与展望

本文旨在开发一种综合 MRI 影像、双目视觉系统、脑电电极系统的 TMS 线圈定位方法, 从而定量、无创、简单有效地指导 TMS 刺激线圈定位。本

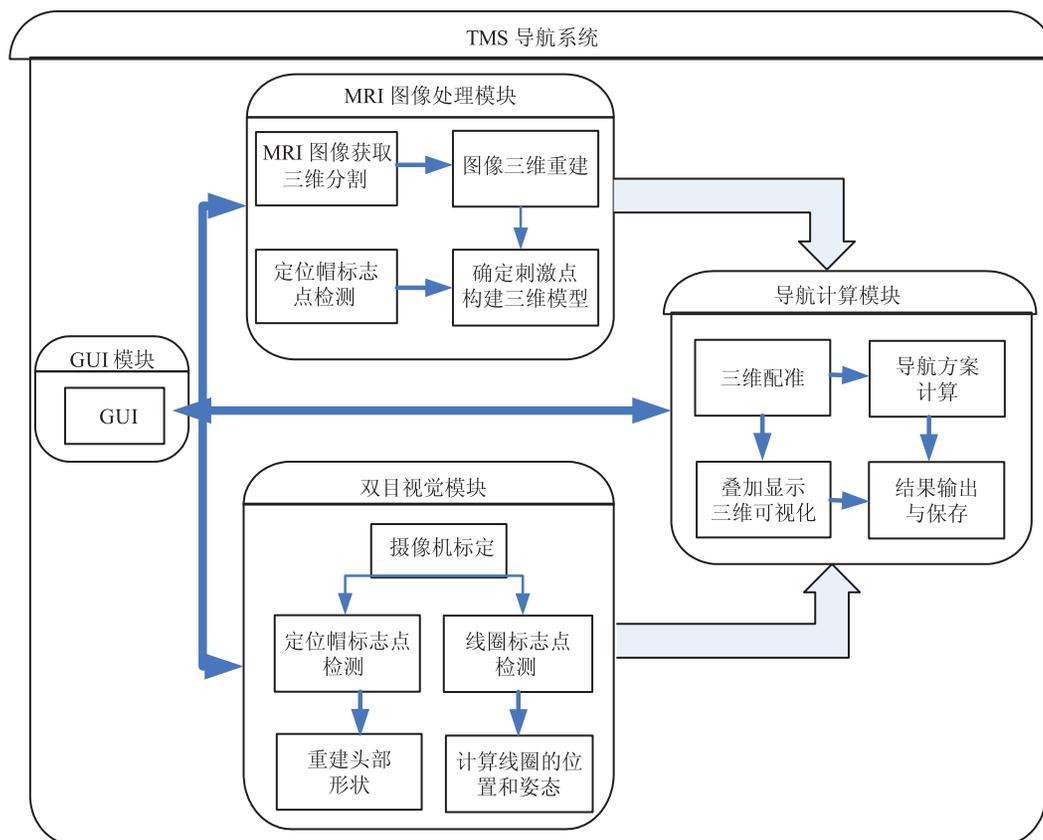


图 4 TMS 定位导航系统软件流程图

技术方案的优点是充分整合被试者大脑头皮外形、脑解剖结构、脑功能区域定位三方面的定量信息,同时结合了医生的主观判断信息,从理论和实践上来看都将优于某种单纯利用某一方面脑部信息的 TMS 导航方法。与当前世界上最先进的 TMS 导航系统 BrainSight(英国 Magstim 公司)相比,本方案大大降低了成本,本方案提供的定位帽,能够提供 MRI 图像和摄像机图像上直观可靠的图像配准标志点;同时仅使用定位帽就可以满足大量临床常规的 TMS 定位需求,提高了效率,降低了患者的医疗负担;本神经导航系统导航软件使用成熟的开源软件开发包,使用成熟的双目视觉系统,使得本导航系统购置成本大大降低,同时便于设备的操作、维护、后续升级。

致谢: 感谢中国科学院深圳先进技术研究院秋云海研究员,刘小武工程师给予本论文的有益讨论和宝贵意见。

参 考 文 献

- [1] Barker, Jalinous A T R, Freeston I L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex [J]. *Lancet*, 1985, 1(8437): 1106-1107.
- [2] Rogasch N C, Daskalakis Z J, Fitzgerald P B. Cortical inhibition, excitation, and connectivity in schizophrenia: a review of insights from transcranial magnetic stimulation [J]. *Schizophr Bull*, 2013.
- [3] George, M S, Taylor J J, Short E B. The expanding evidence base for rTMS treatment of depression [J]. *Current Opinion in Psychiatry*, 2013, 26(1): 13-18.
- [4] Lee J C, Blumberger D M, Fitzgerald P B, et al. The role of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: a review [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2012, 18(36): 5846-5852.
- [5] Lefaucheur J P. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in pain relief [J]. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2008, 8(5): 799-808.
- [6] Di L V, Ziemann U. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex [J]. *Front Neural Circuits*, 2013, 7: 18.
- [7] Radhu N, Ravindran L N, Levinson A J, et al. Inhibition of the cortex using transcranial magnetic stimulation in psychiatric populations: current and future directions [J]. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 2012, 37(6): 369-378.
- [8] Fang J, Zhou M, Yang M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013, 5: CD008554.
- [9] Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation as a method for investigating The plasticity of the brain in Parkinson's disease and dystonia [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, 13(3): 417-420.
- [10] Ljubisavljevic M R, Ismail F Y, Filipovic S. Transcranial magnetic stimulation of degenerating brain: a comparison of normal aging, Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's disease [J]. *Current Alzheimer Research*, 2013.
- [11] Zorn L, Renaud P, Bayle B, et al. Design and evaluation of a robotic system for transcranial magnetic stimulation [J]. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2012, 59(3): 805-815.
- [12] Sparing R, Buelte D, Meister I G, et al. Transcranial magnetic stimulation and the challenge of coil placement: a comparison of conventional and stereotaxic neuronavigational strategies [J]. *Human Brain Mapping*, 2008, 29(1): 82-96.
- [13] Sparing R, Hesse M D, Fink G R. Neuronavigation for transcranial magnetic stimulation (TMS): where we are and where we are going [J]. *Cortex*, 2010, 46(1): 118-120.
- [14] Lefaucheur J P. Why image-guided navigation becomes essential in the practice of transcranial magnetic stimulation [J]. *Neurophysiologie Clinique*, 2010, 40(1):1-5
- [15] Weiduschat N, Habedank B, Lampe B, et al. Localizing Broca's area for transcranial magnetic stimulation: comparison of surface distance measurements and stereotaxic positioning [J]. *Brain Stimulation*, 2009, 2(2): 93-102.
- [16] Wheeler K M, Chiara T, Sapienza C M. Surface electromyographic activity of the submental muscles during swallow and expiratory pressure threshold training tasks [J]. *Dysphagia*, 2007, 22: 108-116.
- [17] Matsuo K, Palmer J B. Anatomy and physiology of feeding and swallowing: normal and abnormal [J]. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 2008, 19: 691-707.