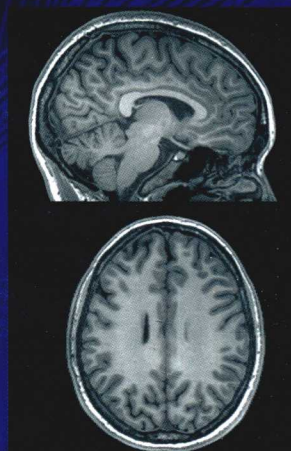


TRANSCRANIAL
MAGNETIC STIMULATION
IN NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS

经颅磁刺激与 神经精神疾病

王学义 陆林 主编



北京大学医学出版社

南京
图书馆
藏书

R740.8
1094

经颅磁刺激与神经精神疾病

Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatric Disorders

主 编 王学义 陆 林

副 主 编 郑 重 安翠霞

编 委 (按姓氏笔画排序)

王学义 安翠霞 许 毅 陆 林

邵 明 郑 重 顾 平 郭田生

蔡胜安 廖家华 谭庆荣



B0010229

B0010229

南京鼓楼医院
图书馆藏书

北京大学医学出版社

JINGLU CICIJI YU SHENJING JINGSHEN JIBING

图书在版编目 (CIP) 数据

经颅磁刺激与神经精神疾病 / 王学义, 陆林主编.

—北京: 北京大学医学出版社, 2014. 8

ISBN 978-7-5659-0918-4

I. ①经… II. ①王… ②陆… III. ①电磁脉冲—物理治疗仪器—临床应用—神经系统疾病—治疗 ②电磁脉冲—物理治疗仪器—临床应用—精神病—治疗 IV. ①R740.8

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 184015 号

经颅磁刺激与神经精神疾病

主 编: 王学义 陆 林

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京佳信达欣艺术印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 药 蓉 谈宁芝 责任校对: 金彤文 责任印制: 罗德刚

开 本: 889mm × 1194mm 1/16 印张: 19.75 彩插: 3 字数: 590 千字

版 次: 2014 年 8 月第 1 版 2014 年 8 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0918-4

定 价: 119.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前 言

神经精神疾病的病因和发病机制复杂，临床症状多样化，脑功能损伤后恢复困难，药物治疗存在局限性，目前尚缺乏整合性的治疗方法。近年来，非药物治疗在神经精神科开辟了治疗的新途径。经颅磁刺激（TMS）被逐步纳入了神经精神疾病的治疗方法范畴。自1985年以来，TMS作为一种无创、无痛、安全可靠的神经刺激技术在神经精神科的临床应用中已经取得显著成效。2008年10月，美国食品药品监督管理局（FDA）批准TMS用于难治性抑郁症的治疗。有关重复经颅磁刺激（rTMS）的文章在国内外每年以20%以上的速度增加，显示了rTMS在探索脑功能和治疗方面的广阔前景。

本书从TMS的原理，TMS对神经生理、生化的影响方面，阐明了TMS治疗神经精神疾病的可能机制，提出高频率rTMS有易化局部神经元活动的作用，从而使大脑皮质的兴奋性增加；而低频率rTMS有抑制局部神经元活动的作用，使大脑皮质的兴奋性下降。神经精神疾病大多存在大脑皮质兴奋性和抑制性的功能失调，rTMS可以使这类疾病的功能异常恢复至正常水平。同时，TMS还能通过调节脑内的神经递质（5-羟色胺、多巴胺等），增强神经突触可塑性及脑内脑源性神经营养因子水平。本书除了对TMS有关基础研究作了大量详细的阐述外，还对TMS治疗神经精神科常见疾病（如癫痫、运动障碍、慢性疼痛、卒中、睡眠障碍、抑郁症、精神分裂症、双相障碍、焦虑障碍、物质依赖、认知障碍）的文献作了系统编辑与总结，可以使读者在较短的时间内了解国内外TMS的最新研究进展。本书还对rTMS的应用现状进行了详细总结。

本书的编者既有从事临床工作的医生，又有从事科学研究的专业人员，他们在TMS应用领域均做了大量临床研究工作，为TMS在临床上的推广使用做出了贡献。本书不但适用于从事医疗、教学、科研工作的临床医生、科研工作者、教师，而且适用于医学生、研究生以及相关研发机构。

TMS技术虽然已推广到临床、科研和教学的各个领域，但是作为一个新兴的发展技术，其中还有许多问题有待解决，包括刺激模式、刺激部位等的规范化；要建立我国TMS治疗指南，还需要大样本的多中心双盲对照研究。

我们期望本书对推动非药物治疗的兴起与发展有所帮助。本书编写过程难免有些不妥之处，希望广大读者和同行们予以斧正。本书得到了国家自然科学基金面上项目“母孕期经历唐山大地震的胎儿成年后应对应激的脑机制研究（81271489）”、河北省科技支撑计划重大项目“河北省老年期痴呆的诊断及防治研究（09276103D）”和河北省自然科学基金面上项目“重大应激对母孕期胎儿成年后精神神经发育影响的脑机制研究（2014206280）”的资助与支持，在此一并致谢。

王学义 陆 林

2014年7月

目 录

第一章	经颅磁刺激的治疗机制和安全性	1
第一节	经颅磁刺激的治疗机制	2
第二节	经颅磁刺激的安全性	14
第二章	经颅磁刺激的使用方法	28
第一节	经颅磁刺激设备	28
第二节	经颅磁刺激线圈的定位方法	43
第三章	经颅磁刺激的分子生物学研究	50
第四章	经颅磁刺激的神经生理学研究	54
第一节	经颅磁、电刺激对运动皮质与脊髓连接性的检测评估技术	54
第二节	经颅磁刺激对左、右运动皮质连接性与兴奋性的检测	62
第三节	重复经颅磁刺激对运动皮质兴奋性与连接性的影响	78
第四节	重复经颅磁刺激治疗抑郁症的事件相关电位研究	86
第五节	重复经颅磁刺激干预慢性强迫游泳抑郁模型大鼠的事件相关电位研究	95
第六节	经颅磁刺激与针灸研究中医气机升降与抑郁症情志疾病理论的构想	99
第五章	经颅磁刺激的神经生化研究	112
第一节	经颅磁刺激与神经递质的关系	112
第二节	经颅磁刺激与神经营养因子的关系	116
第三节	经颅磁刺激与神经可塑性的关系	119
第六章	经颅磁刺激与脑影像学研究	125
第七章	经颅磁刺激在神经系统疾病中的应用	133
第一节	概述	133
第二节	经颅磁刺激在癫痫中的应用	134
第三节	经颅磁刺激在帕金森病中的应用	138
第四节	经颅磁刺激在脑梗死中的应用	142
第五节	经颅磁刺激在慢性疼痛中的应用	144
第八章	经颅磁刺激在抑郁症中的应用	158
第一节	概述	158
第二节	经颅磁刺激治疗抑郁症的作用机制	159

第三节	经颅磁刺激对背外侧前额叶皮质的作用	162
第四节	经颅磁刺激在抑郁症中的应用	163
第五节	经颅磁刺激治疗其他疾病伴发抑郁的作用	171
第九章	经颅磁刺激在双相障碍中的应用	181
第一节	双相障碍的神经生物学机制	181
第二节	经颅磁刺激在双相障碍抑郁发作中的应用	188
第三节	经颅磁刺激在双相障碍躁狂发作中的应用	190
第十章	经颅磁刺激在焦虑障碍中的应用	194
第一节	概述	194
第二节	重复经颅磁刺激效应的神经生理学研究	200
第三节	重复经颅磁刺激对焦虑障碍躯体症状和行为的影响	207
第四节	经颅磁刺激在广泛性焦虑障碍中的应用	213
第五节	经颅磁刺激在惊恐障碍中的应用	214
第六节	经颅磁刺激在创伤后应激障碍中的应用	215
第七节	经颅磁刺激在强迫障碍中的应用	220
第十一章	经颅磁刺激在精神分裂症中的应用	239
第一节	经颅磁刺激治疗精神分裂症的作用机制	239
第二节	经颅磁刺激辅助治疗幻听	242
第三节	经颅磁刺激辅助治疗阴性症状	246
第四节	经颅磁刺激辅助治疗情感及认知症状	248
第五节	经颅磁刺激治疗的安全性和有效性	249
第十二章	经颅磁刺激在睡眠障碍中的应用	253
第十三章	经颅磁刺激在认知障碍中的应用	258
第一节	概述	258
第二节	经颅磁刺激在轻度认知功能障碍中的应用	263
第三节	经颅磁刺激在痴呆中的应用	269
第十四章	经颅磁刺激在物质依赖中的应用	276
第一节	概述	276
第二节	经颅磁刺激在物质依赖中的应用与研究	282
第十五章	经颅磁刺激的应用现状	293
缩略语		303

第一章 经颅磁刺激的治疗机制和安全性

经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 诞生已有 20 多年了, 随着科研和临床应用规模的扩大, 实验方法不断的改进, 数据不断的积累, 对 TMS 的作用及机制的认识越来越深, 早期的 TMS 仅用于临床中枢运动神经系统的诊断、功能区定位的科研, 现在越来越多的应用是在临床治疗方面。TMS 的应用已从神经功能的科研、诊断提升到神经功能的干预、调制和治疗的新高度。

TMS 技术基于电磁感应与电磁转换的原理, 用刺激线圈中强大瞬变的电流产生的磁场穿透颅骨, 动态的磁场在颅内导体中转换为与刺激线圈电流方向相反的感应电流, 由这种内生的感应电流刺激神经元产生一系列的生理、生化反应。TMS 是一种大脑皮质神经的无创性刺激技术, 其本质是一种颅内的感应电刺激, TMS 不用电极, 不用直接接触人体, 使用时比电刺激更简便安全。

TMS 与常规电刺激的不同处在于: 常规电刺激必须要安放直接与人体接触的两个电极构成等效串联回路, 同等大小的电流经过头皮、颅骨、硬脑膜、脑脊液、脑细胞, 再逆程流出皮肤回到另一电极, 电刺激在串联回路中的能量主要消耗在阻抗较大的组织上, 过大的刺激能量使高阻抗的皮肤、骨膜产生疼痛, 与电极接触的皮肤会产生电化学反应、过敏反应、甚至灼伤等副作用, 这些都限制了经颅电刺激的应用。TMS 首先在刺激部位产生感应电场, 头皮、颅骨、硬脑膜、脑脊液、脑细胞在电场中等效于并联状态, 人体所有组织对于磁场没有衰减和屏蔽作用, 感应电场作用在头皮、颅骨、硬脑膜这些高阻抗组织, 只能流过很小的感应电流, 因此几乎没有刺激作用; 大脑皮质、灰质细胞周围的脑脊液阻抗很小, 感应电场所产生的感应电流大, 电流是影响细胞膜电位变化的主要原因, 所以 TMS 对颅内神经元有选择性刺激作用, 而对皮肤、颅骨容易引起疼痛的部位刺激作用不大, 但磁刺激量过大也可以对分布在皮肤和骨膜的感觉神

经产生强刺激, 一般磁刺激能够引起头面部肌肉抽搐和轻微敲击感, 基本无痛或轻微可忍受的痛感。经颅磁刺激通过颅内感应电流对皮质神经的刺激作用, 宏观上可以看到大脑神经活动的改变, 如用肌电图诱发电位仪可以检测到运动诱发电位 (motor evoked potential, MEP) 和肌肉的抽动, 脑电图 (electroencephalogram, EEG) 可以检测脑电活动频率、幅度及部位的变化, 用正电子发射断层扫描 (positron emission computerized tomography, PET)、功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 可以检测到脑血流、代谢和大脑功能的变化, 用各种神经精神科研方法, 可以检测到大脑控制的思维、情感、决策等行为变化。其微观作用可以影响到细胞膜电位、动作电位、神经递质、受体、突触、神经可塑性发生变化。TMS 刺激原理与作用见图 1-0-1。

TMS 刺激线圈的脉冲电流产生的瞬变磁场在颅内的作用既有感应电场的作用, 又有感应电流的作用。例如作用于细胞膜, 细胞膜的脂质部分相当于开路的电容性导体, 会在脂质膜两端产生动态的感应电场, 而在膜蛋白、膜通道部位则是一种有电阻的导体, 会产生感应电流, 电流大小等于感应电动势除以膜电阻。不论是感应电动势还是感应电流都使膜内外原来相对稳定的静息膜电位发生波动, 或者超极化或者去极化, 因为现代 TMS 每一个脉冲电流都是一个双向交变电流, 引起颅内双向变化的电场, 假设诱发的电动势先正后负, 正电位可以引起去极化, 负电位引起超极化, 去极化可以触发一次动作电位, 其后的超极化时引起动作电位的钠通道处于失活期, 不影响动作电位的产生。如果把圆形刺激线圈翻面等于让电流反方向流动, 就能诱发先负后正电场, 使膜电位先超极化然后再去极化, 这种情况需要更大的刺激才能激发动作电位, 这就是在同样强度的输出时线圈正反面有不同的刺激强度的原因。

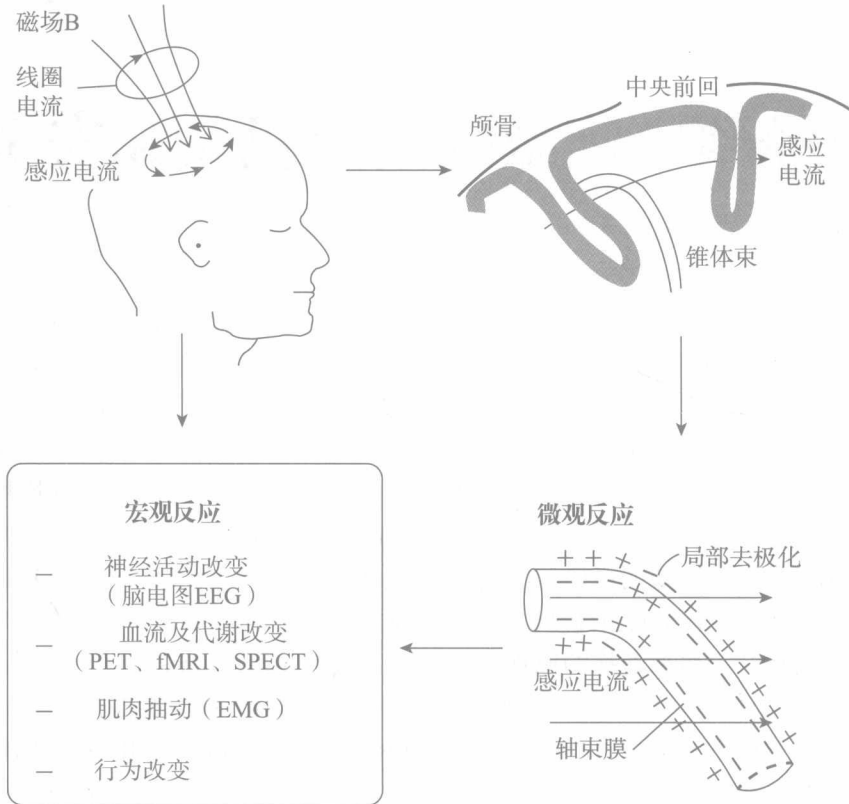


图1-0-1 TMS原理 (改编自Alvaro, et al. Handbook of transcranial magnetic stimulation. London: CRC Press, 2002)

第一节 经颅磁刺激的治疗机制

一、经颅磁刺激的作用机制

(一) 神经调制机制

以前只认为 TMS 是一种无损性刺激大脑的技术, 现在认为 TMS 不仅是一种刺激技术而且是一种大脑神经功能的调制技术。特别是重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 不仅在刺激时对神经功能有在线调制作用, 而且在刺激停止后也有明显的离线调制功能, TMS 刺激后, 由刺激引起的变化, 包括生化反应、组织结构和生理功能的改变可以保持一段时间。采取不同的刺激模式, 刺激不同的大脑区域, 调制刺激区域以及通过与之相连的神经网络调节远隔区域神经功能的兴奋性。我们能够根据病情和需要, 利用 TMS 人为干预, 直接改变突触连接强度, 双向调节神经功能的长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 或长

时程抑制 (long-term depression, LTD); 从分子水平、突触水平, 细胞水平、神经网络水平甚至大脑控制的行为学水平发挥神经可塑性调节。

(二) 多种机制相互作用

以前认为 TMS 只能刺激浅层大脑皮质, 刺激范围只有 2cm^2 , 深度只有 $1.5 \sim 3\text{cm}$, 但皮质的柱状结构中的局部联系复杂, 既有兴奋性神经又有抑制性神经, 有传入、传出神经, 又有各种反馈神经, 组成局部和功能性神经网络, 磁刺激不仅是刺激单个神经元, 而且是刺激神经元群体和与之相连的神经网络。通过与 PET、MRI、EEG 的联合使用, 发现 TMS 不仅有局部皮质的刺激作用, 而且通过刺激区域的神经网络连接有远程作用, 除了刺激运动皮质可以引发远端手足肌肉抽动以外, 大脑皮质与深部核团有广泛双向联系, 刺激额叶、顶叶、颞叶不同的皮质区域还可以兴奋大脑深部的神经核

团,引起神经递质、激素、脑源性神经营养因子、血流量及代谢的变化,脑电波基础活动频率、共振频率的变化,通过多种机制调制大脑功能。

(三) 独特作用机制

在脑功能成像的研究中,时间与空间分辨率很重要,TMS与其他功能成像技术的结合,加深了对TMS作用机制的研究。同时由于大脑功能活动是一种分工与协助的整体的网络活动,很多功能活动伴随辅助的、附加的功能活动,fMRI、PET检测的时间分辨率低,难以确定某一个大脑活动区与功能的因果关系。而TMS应用可逆性虚拟损伤技术,用单个或连续的磁刺激,创造虚拟损伤(或虚拟兴奋)环境,干扰局部神经正在执行的精确有序的功能活动,延续或阻滞局部神经正常发挥的功能活动,虚拟开颅手术刺激或切除局部大脑皮质,证明其功能变化的因果关系。TMS在大脑皮质功能区定位的研究中,有独特的“功能分辨率”和“因果关系分辨率”。

二、经颅磁刺激作用机制的研究

(一) 分子水平的研究

随着脑科学发展,神经生物学、神经生理学、神经解剖学、神经试验科学的不断发展,TMS的作用机制的研究已深入到细胞和分子水平,有些已经在分子水平上找到答案,如rTMS的高频刺激是由于突触前钙离子浓度增加,调节和增加神经递质的释放;突触后钙离子浓度的调节具有频率依赖性,钙离子作为第二信使,启动细胞内一系列瀑布生化改变,最后启动DNA转录,合成新的蛋白质,促成突触功能和结构的长时程增强。神经信息转导、神经递质、神经调制、细胞膜受体、离子通道、细胞膜电位的时空总和、各种反馈环路、各种生理调节、生化反应和解剖学的变化都参与了TMS的各种细微机制调节。

(二) 多学科交叉结合研究

细胞内微电极记录、电压钳技术、荧光探针技术、fMRI、PET、EEG、近红外成像(near infrared spectroscopy, NIRS)与TMS的联合集成或交错应用、免疫学转基因技术,基因敲除技术,以及行为学的实验方法都用在TMS的研究上,加深了人们对TMS作用机制的认识。

(三) 多层次研究

从分子生物学到认知科学,从TMS影响神经信息接收、转导、加工、储存、利用到大脑高级功能的研究,TMS涉及感觉、运动、认知、情绪、意识、学习、记忆、语言、决策、行为等多种功能。

(四) 对突触功能调制研究

神经系统的整体功能是:对内,将体内的信息整合以后调节各个系统,达到内环境的平衡和稳定;对外,随时改变神经功能,适应外环境的变化,实现对客观世界的认识、适应和改造。这种适应性功能改变就是神经系统的可塑性,能将接收到的各种短暂信息和刺激,经过综合处理使神经系统的结构和功能发生长期的动态改变,这种复杂的变化包括皮质功能区的改变、神经网络的重建、细胞结构的改变、突触强度的改变、mRNA的翻译、基因的表达和转录、蛋白质的合成和分解、蛋白酶的激活与失活。在这一系列变化中,可塑性的关键在突触。

1. TMS的作用是能影响大脑皮质产生可塑性现象。TMS是一种无创性刺激神经的外因,必须通过大脑皮质神经元的内因而起作用。刺激强度可影响刺激部位的大小与刺激深度,TMS刺激深度可达1~3cm,如果用120%的运动阈值(motor threshold, MT)刺激,其深度一般为2cm。普遍认为TMS的作用机制是影响神经系统对信息的处理过程,包括神经元的突触兴奋、突触抑制和突触的可塑性。

2. 突触是神经系统内进行信息传递和神经功能可塑性的基础。突触结构与功能复杂,各种神经递质携带信息经过突触整合后产生不同的效应。突触本身又具有活动依赖性、状态依赖性、频率依赖性的可塑性变化特性,包括突触前后结构和功能改变、可塑性自身的变化。突触结构的可塑性表现为突触面积、突触形态、受体数量和密度的改变、突触间隙的改变、以及各种亚细胞结构的改变等;突触功能的可塑性表现为突触传递功能的增强或减弱。突触的可塑性与神经系统的发育、成熟、修复、学习、记忆等重要脑功能密切相关。一般在高频刺激下可诱导突触传递功能的LTP,低频刺激引起LTD是突触功能可塑性的重要表现形式,也是TMS采用不同的频率影响神经功能可塑性、治疗各种不同疾病的主要方式。为什么刺激频率不同会引起两种截然不同的结果呢?这是因为刺激频率的高

低产生突触后电位的时空总和效应，通过兴奋性神经递质，激活突触后膜的离子通道，特别是改变突触后细胞内的钙离子浓度，诱发 LTD 的钙浓度阈值低，产生 LTP 需要的钙离子浓度高，钙离子浓度控制着 LTP/LTD 的转换。

3. “用进废退”是生物界发展的一条普遍规律，在神经系统表现为活动依赖性和频率依赖性的调节突触和树突的可塑性。突触后电位有时空总和性，一次刺激，一次兴奋或者低频刺激 ($< 1\text{Hz}$) 只能使少量神经递质释放，少量 Na^+ 内流，使膜电位轻度上升，不足以达到阈电位，不能产生动作电位，加上细胞自身的稳定机制，钠钾泵，排除细胞内的 Na^+ ，使膜电位马上恢复到静息电位水平。只有高强度（引起更多的细胞兴奋，产生空间效应）高频（产生时间效应）刺激（也称为高频强直刺激），经过快速总和后才会使突触后膜电位达到阈电位，引起动作电位，产生信息的传递，才会使 Ca^{2+} 流入细胞内进行以后的功能调节。钙离子是如何双向调节神经元的功能，具体的细节和机制是神经科学中的热门课题。

TMS 从动物实验到临床应用的 20 多年来，目前达成共识的是：高频刺激可以在皮质引起 LTP 样的神经兴奋性增高，低频刺激可引起皮质 LTD 样的兴奋性降低。现在 TMS 的多个关键参数：刺激强度、频率、刺激时间、间歇，脉冲数量等可编程组合成多种刺激模式，生成无穷的组合，灵活编制的刺激方案或治疗处方可不断优化，给临床的科研与治疗创造了广阔的空间。

三、TMS 对神经的刺激作用

（一）TMS 对神经的局部刺激

TMS 的刺激部位：首先发生在离刺激点最近，感应电场最强的地方。感应电场可以驱动离子流，对膜静息电位的电化学平衡产生干扰。膜内外原来的离子的动态平衡分布发生变化。神经对磁刺激最敏感的部位如下：

1. 在轴束起始部位、轴丘处的动作电位阈值最低，最容易产生动作电位。
2. 轴束走向的弯折处，容易切割磁场，受到感应电场的刺激作用。
3. 变化的电场使较粗的纤维更容易去极化。

4. 轴突终末的突触，布满电压依赖性离子通道和受体，高度敏感，容易受到刺激。

（二）TMS 对皮质柱的刺激

大脑皮质除了在水平方向分为 6 层外，在垂直方向呈柱状排列。各种神经元群从皮质表面向下伸展，具有某些共同特性的神经元集合在一起形成的柱状结构称为皮质柱。皮质柱内有传入与传出部分，形成许多小的功能模块，接收、处理和传送神经信息，相对独立于相邻模块中的不同的信息处理，是大脑皮质神经特殊的局部回路。皮质柱是功能单位，不是形态学单位。当某一皮质柱处于活动状态时，可与周围受到抑制的细胞柱分开。当该细胞柱终止活动时，与周围的细胞群难以分辨。所以皮质柱不是固定不变的结构，而是一个不断改变其构成模式的功能单元。磁刺激皮质柱使皮质柱的传出神经兴奋，对远隔区域发生影响，磁刺激使皮质柱内的传入神经、中间神经、抑制性神经兴奋，产生细胞内的回返性抑制和细胞间的抑制，功能柱之间的抑制。大脑皮质接收到不同的刺激可以形成新的皮质柱以适应快速变化的功能需要。

（三）TMS 对远隔部位的作用

虽然 TMS 的刺激深度还不能直接到达大脑深部，但是 TMS 能刺激到离颅骨较浅的大脑皮质和小脑皮质，而皮质细胞既有皮质柱内的局部神经网络系统，又与整个神经网络系统有千丝万缕的联系。普通的 TMS 刺激距离可到皮质神经元，神经兴奋可通过神经网络、神经轴索、神经纤维和突触传递将刺激部位的信息传到远方的组织细胞，发挥 TMS 的远距离刺激效应。不少方法可以证明磁刺激的远隔作用。例如：

1. TMS 与 EEG 联合检测，可以实时看到刺激点的神经兴奋是怎样传导和扩散的，像看电影一样，看到神经兴奋的传导通路、传导时间、传导距离和传导范围。

2. 与肌电图诱发电位 (EMG/EP) 联合检测是 TMS 的常用检测方法，刺激运动皮质可见明显的相关靶肌抽动，是对皮质刺激产生远距离作用的典型证据。

3. TMS 与 fMRI 或 PET 联合检测，可以观察到 TMS 刺激强度、刺激部位、以及对大脑远距部位的明显影响。Bohning 等人用 1Hz 的低频 TMS 刺激运动皮质区 18 个脉冲，交错穿插对全脑进行

fMRI 扫描, 保持刺激部位不变, 用不同的刺激强度, 120%MT 和 80%MT 对比, 发现强刺激引起大脑深部其他部位的活动比弱刺激明显增强 (图 1-1-1, 彩图 1-1-1)。

目前, TMS 在科研和临床应用越来越多, 为了更科学地应用 TMS 技术, 提高刺激效果和治疗作用, 阐明 TMS 的作用机制有重大的实用价值。单一的机制不能解释 TMS 的多种作用, TMS 对神经兴奋性的调节是多种因素、多种机制相互作用的结果。一般认为 TMS 的作用机制与突触的可塑性有关, 也与离子通道、膜电位等多种因素有关。

TMS 对神经的调制作用有明显频率依赖性很容易联想到突触可塑性的活动依赖性。TMS 对神经兴奋性的调节有 LTP 或 LTD 作用。但目前无法直接在大脑皮质记录到磁刺激的效应, 难以直接证明 TMS 对突触的作用, 只能把 TMS 的作用与突触可塑性的特点做一比较。

四、突触的可塑性

根据赫布 (Donald Olding Hebb) 理论, 突触前后的神经元反复同步活动, 就会加强突触连接, 表现出突触后细胞兴奋性的 LTP, 并具有快速持久性、联合性、关联性和输入特异性。

突触可塑性强的增强或减弱, 可塑性的诱导和维持的分子机制主要与神经递质和受体有关。N-

甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体和钙离子进入细胞内发挥了关键作用, 是最常见的 LTP/LTD 的分子机制。NMDA 受体在突触具有同步探测器作用, 由动作电位和神经递质双重控制, 其中谷氨酸的释放反映了突触前活动和突触后膜的去极化, 突触前后神经元的同步活动满足了 NMDA 受体开放的条件, 使钙离子内流, 作为第二信使在细胞内引起一系列复杂的生化级联反应事件, 导致细胞内多个磷酸化反应, DNA 表达和蛋白质合成。突触可塑性调制的程度和方向还与 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA) 受体的密度和分布相关。

(一) TMS 诱导 LTP 和 LTD

TMS 有各种各样的刺激方案可诱导 LTP/LTD 样作用, 一般用两种刺激方案。

1. 活动依赖性可塑性 相当于赫布理论的第一条, 突触前后的神经元反复同步活动, 刺激频率起主导作用。一般用高频 ($\geq 5\text{Hz}$) 强直刺激突触前神经可诱导 LTP, 而低频 ($\leq 1\text{Hz}$) 诱导 LTD。

2. 活动时序依赖性可塑性 (spike-timing dependent plasticity, STDP) 与突触前后动作电位的精确时序相关。突触前动作电位比突触后去极化超前 5 ~ 15ms, 导致 LTP; 若突触后去极化较突触前的活动早 5 ~ 30ms, 就诱发 LTD。对于 STDP, 刺激时间不是最重要的, 重要的是突触前

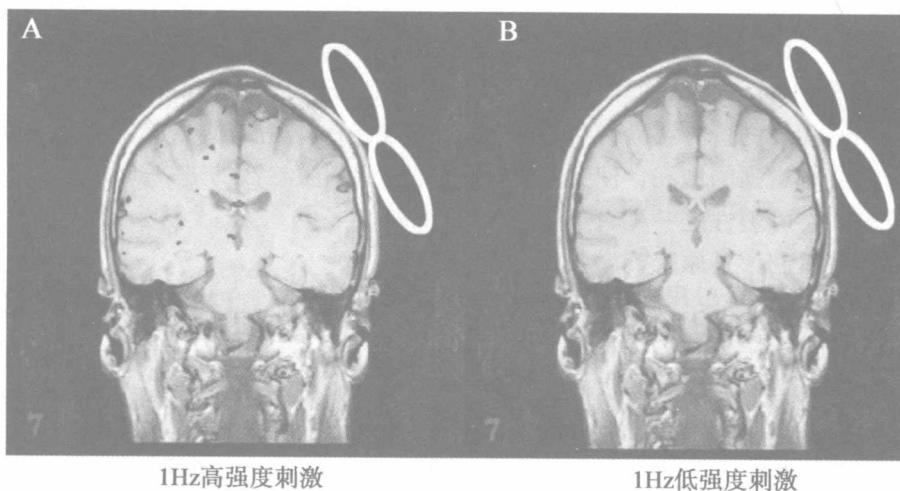


图1-1-1 A为120% MT、1Hz的刺激, B为80% MT、1Hz的刺激, A图可见刺激部位和对侧大脑活动明显增强, 说明有效的低频刺激抑制同侧大脑组织, 兴奋对侧大脑组织。刺激强度不足的B刺激对大脑活动无明显影响 (改编自Bohning DE, et al. A combined TMS/fMRI study of intensity-dependent TMS over motor cortex. Biol Psychiatry, 1999, 45: 385-394)

后神经元活动的时序,兴奋次序不能颠倒。可塑性诱导的特征有一个时序关系的窗口,如果突触前和突触后的峰电位时间相距甚远,可塑性作用减少。

3. 频率依赖性与活动时序依赖性的关系 突触可塑性的两种依赖关系的机制是独立的又是协调相关的。频率较高的 STDP 通过时间总和作用影响膜电位和阈电位,更可靠地诱发突触后动作电位,可产生长时间的 LTP/LTD。

突触 LTP/LTD 的持续时间依赖于刺激参数和突触的类型,通常可持续几小时到几个星期。离体脑片突触 LTP/LTD 的实验诱导方式与 TMS 非常相似,突触 LTP 的诱导为 100Hz,刺激 1s,100 个脉冲,而 LTD 却需要更长时间的低频刺激,15min,1Hz,900 个脉冲。

4. 再可塑性 再可塑性 (metaplasticity) 指的是神经元突触可塑性状态的活动依赖性调节。再可塑性受刺激频率、刺激时序、突触前、后的活动及活动历史的影响,是在一个更高的水平上的可塑性,或称为突触可塑性的可塑性。例如早先高频活动诱导的 LTP 抑制后来同样刺激频率诱导 LTP,易化 LTD。早期历史活动即使没有明显的可塑性变化也可以影响突触的再可塑性。

Bienenstock、Cooper 和 Munro (BCM) 理论模型解释了再可塑性。这种理论有两个特点。首先,突触可塑性的变化是突触后活动的非线性函数,静息水平以上的低频弱刺激导致 LTD,高频强刺激的传入活动导致 LTP。其次,LTD 与 LTP 转换交叉点称为修饰阈值 θ_m , θ_m 根据不同的突触后事先活动的平均时间而变化。突触后高强度活动增加了 LTP 随后诱导可塑性的阈值 θ_m ,而以前低水平的活性降低阈值 θ_m , θ_m 的这种移动性可以快速动态修饰阈值,防止突触增强的饱和,使突触功能保持在有效的态范围。再可塑性是一种自身稳态性可塑性,是一种负反馈机制,是原来突触可塑性理论的补偿机制。

(二) TMS 与突触可塑性

TMS 对神经兴奋性的调制,诱导 LTP/LTD 样现象与突触可塑性极为相似,它们有许多共同特征,如诱导方法、频率依赖性、从 LTD 到 LTP 的阈值可变、对 θ 爆发式刺激 (theta burst stimulation, TBS) 的敏感性以及相同的分子学机制,但两者之间又有一些区别。

常规 TMS 以阈上刺激诱导的神经可塑性变化具有明显的频率依赖性。TMS (5 ~ 20Hz) 比突触电刺激 (100 ~ 400Hz) 诱发 LTP 所需的刺激频率低很多,这可能是 TMS 的后作用时间较短的原因之一。因为过高频率的 TMS 用于人体有增加诱发癫痫的风险,而且目前的 TMS 设备也难以在高频刺激时持续工作。

现在改进的刺激方案用 80% MT 刺激量,以 TBS 的刺激模式,丛内频率达到 50Hz,丛间的刺激频率只有 5Hz,这种低频中含有高频成分的刺激,与海马部位神经的活动规律相似,能快速有效诱导 LTP/LTD。

常规的 TMS 每天重复应用 1 次,相隔 24h (现有报道 TMS 加速治疗法:每小时重复刺激治疗 1 次,每天重复刺激 10 次,治疗抑郁症快速见效),而电刺激离体的海马标本相隔几分钟即可重复刺激。TMS 调制效果的维持需要每天刺激,反复强化。TMS 的新型刺激模式,如 TBS、成对关联刺激在一定程度上提高了刺激效率,增加了后作用的时间,极大地缩短了诱发 LTD 的时间。常规的 TMS 与离体脑片的突触可塑性、诱导 LTP/LTD 的特性有高度的相似性和可比性,其异同与比较见表 1-1-1。

TMS 的作用机制还有许多值得研究的问题,例如,突触参与调节的直接证明; Ca^{2+} 流入细胞内的速度、幅度、分布与可塑性的关系;可塑性的生化标记物如 c-fos、BDNF、胶质细胞活动、mRNA、谷氨酸、多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素在 TMS 作用后的变化程度和测量方法;基因表达和蛋白质合成与神经调节的测量指标;乙酰胆碱、信号分子、细胞因子、皮质类固醇等激素的改变和测量;后作用与累积作用的测量指标;高效刺激模式、刺激部位、刺激参数的进一步优化等一系列有待解决的课题。

五、TMS 作用的其他机制

突触可塑性不是唯一的 rTMS 刺激引起神经兴奋性变化的可能机制。其他机制包括改变细胞膜的兴奋性、离子通道的修饰、静息膜电位的变化、膜电位的去极化、超极化、阈电位、静息状态时的皮质兴奋性、皮质抑制功能的改变、脊髓神经兴奋性等都与 TMS 的作用机制相关。

表 1-1-1 常规 TMS 与突触 LTP/LTD 特征比较

特征	常规 TMS	突触 LTP/LTD
典型诱导频率	增强: 10Hz 抑制: 1Hz	LTP: 100Hz LTD: 1Hz
典型脉冲数	增强: 50 抑制: 400	LTP: 100 LTD: 900
典型后作用	< 1h	几分钟到数周
诱发容易程度	增强 > 抑制	增强 > 抑制
兴奋性测量指标	间接—MEP	直接—突触后电位
明显频率依赖性	是	是
明显活动时序依赖性	PAS, 是	是
分辨率	皮质局部和远处连接神经	个别或少数神经元
诱导速度	快	快
影响 GABA 回路	是	是
影响离子通道	钠、钙离子通道	主要是钙离子通道
影响 NMDA、GABA 受体	是	是
影响单胺神经递质如多巴胺	是	是
影响生长因子如 BDNF	是	是
影响 DNA、蛋白质表达	是	是
影响神经相位同步震荡	是	是
影响再可塑性	是	是
TBS 影响后作用	是	是
累积效应	是	是
每次刺激间隔	一天或数天	几分钟
典型部位	运动皮质	海马
与性别年龄有关	无资料	是
有创性	无	是
诱发癫痫	可能	无

PAS: paired associative stimulation, 成对关联刺激

改自 Pell GS, et al. Progress in Neurobiology, 2011, 93: 59-98

(一) 离子通道

离子通道是神经元兴奋性的基础。它与神经电信号的产生、神经递质的释放、信息传递、信号传导有关, 与维持细胞内环境的稳定有关, 与神经系统可塑性的变化也密切相关。离子通道的特点是对某种离子的特异性和对调节的易感性。不同的离子通过不同的通道实现其跨膜流动, 如钠离子、钾离子通过钠钾离子跨膜流动产生动作电位。离子通道的特性可以被各种不同的刺激调节, 从而使神经信号的传送具有很大的灵活性。

(二) 阈上刺激反应

对阈上刺激的反应是使膜电位发生短暂的去极化, 达到阈电位后打开钠通道, 导致再生性正反馈

让钠离子迅速流入细胞内产生动作电位的上升相, 随后钾离子外流产生动作电位的复极化的缓慢下降, 不是立即恢复到正常水平。

1. 单脉冲阈上刺激 有髓神经元对阈上刺激产生一个动作电位后, 神经元的兴奋性会发生一个周期的震荡变化。在 1 ~ 2 ms 的动作电位之后震荡期的膜电位称为后电位。后电位的时间远远长于动作电位。动作电位结束后, 后电位导致神经兴奋性随后的几十毫秒发生周期性变化。在整个动作电位周期, 神经兴奋性发生一系列变化, 最初的 0.5 ~ 1ms 为绝对不应期, 然后有 1ms 的相对不应期, 跟随一段超常期 (峰值约 7ms, 延续 20ms), 随后是近 100ms 的低常期, 兴奋性的变化是由钠、钾离子

通道分别介导的。

对 rTMS 的潜在影响：绝对不应期 ($< 1\text{ms}$) 会影响成对 TMS 刺激的间歇时间。兴奋性改变后期的低常期接近 10Hz 的 rTMS，可能对整体频率响应产生影响，可以采用经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 的极化调节作用，使超极化不应期缩短，超常期延长。

2. 多脉冲阈上刺激成串脉冲刺激，情况比较复杂。串刺激停止后，Bergmans 认为主要反应是兴奋性降低，约持续 100ms，对于长时程高频串刺激，兴奋性可增加。例如用高频对皮神经刺激 10min，随后兴奋性增加 145%，持续 10min，然后兴奋性又下降 15% ~ 60%，持续 1h。

当 rTMS 串刺激停止后，测试后作用时， $< 5\text{ms}$ 的刺激间歇 (interstimulus interval, ISI) 或 $> 50 \sim 250\text{ms}$ 的 ISI，兴奋性降低，ISI 在 $10 \sim 25\text{ms}$ 时兴奋性增加。值得注意的是，虽然 rTMS 的常用刺激频率只有 $10 \sim 20\text{Hz}$ ，但是单个脉冲的 TMS 可通过中间神经元的兴奋，间接引起皮质脊髓束一短

串 600Hz 的放电。神经对各种刺激反应的特性见表 1-1-2。

(三) 阈下刺激反应

阈下刺激不能诱发动作电位，但能够通过改变膜电位对自发极化和诱发活动产生持续的影响。阈值电紧张和 tDCS 是以两种技术探讨这种形式的刺激作用。

阈值电紧张用来跟踪短时程阈下极化产生的兴奋性动态变化，tDCS 是一种长时间对神经阈下极化来调制兴奋性改变的方法。

1. 阈值电紧张 用较长时程 ($50 \sim 500\text{ms}$) 的阈下电流来改变轴突膜电位，测量阈值变化产生的反应，提供了膜电位变化的重要指标。对去极化或超极化的脉冲电流的反应，观察阈值变化的方向和阈值返回到静止状态的水平。在超极化时， I_H 通道加速膜电位复原，限制了超极化的影响。

2. 经颅直流电刺激 用低强度直流电流通过表面电极刺激大脑皮质神经元。表面电极一般为 $25 \sim 35\text{cm}^2$ ，安装在需要刺激的部位。

表 1-1-2 神经刺激反应相关的时域

测量水平	描述	时域	参考
单个动作电位	兴奋震荡序列改变	$0 \sim 100\text{ms}$	Bostock, et al. (1998)
多个动作电位	膜电位超极化，轴束兴奋性持续降低，长时程高频刺激也可产生过度兴奋	数毫秒至 100min	Bostock, et al. (1998)
单脉冲 TMS 反应	刺激 M1 区，引起皮质脊髓神经高频放电，引出 I 波，($600 \sim 700\text{Hz}$, 1.5ms) 随后激活 GABA 抑制回路	$10 \sim 200\text{ms}$	Di Lazzaro, et al. (2004) Pascual-Leone, et al. (2000)
成对 TMS 的反应	诱发 IPSP，皮质静息期 (CSP) 和长间歇皮质抑制 (LICI)	$5 \sim 200\text{ms}$	Rosenthal, et al. (1967)
	低强度 ISI = $4 \sim 40\text{ms}$ → 抑制		Valls-Solé, et al. (1992)
	ISI = $50 \sim 90\text{ms}$ → 易化		
	高强度 ISI = $20 \sim 50\text{ms}$ → 易化	$50 \sim 300\text{ms}$	Pascual-Leone, et al. (1994)
	ISI = $60 \sim 150\text{ms}$ → 抑制		
高频 rTMS 的反应	$10 \sim 20\text{Hz}$, $150\%MT$, $200 \sim 300\text{ms}$ 重复 → MEP 易化		
	$50 \sim 100\text{ms}$ 重复 → MEP 抑制	$0.5 \sim 2\text{s}$	Moliadze, et al. (2003)
单神经元对单个 TMS 反应	易化视觉诱发活动 $< 500\text{ms}$ ，随后抑制几秒钟		
	刺激强度增加，额外有早期 $100 \sim 200\text{ms}$ 的抑制期	$60 \sim 300\text{s}$	Allen, et al. (2007)
单神经元短丛 rTMS 反应	视觉皮质易化 60s，随后抑制视觉诱发电位 5min		

tDCS可调制刺激部位皮质兴奋性的变化。主要机制是对神经元膜电位的极化产生影响。根据电极的极性可对神经元的静息电位发生超极化或去极化方向改变,从而改变自发或诱发活动的平均水平。因为tDCS刺激强度太低,不能通过刺激引发动作电位。tDCS应该称之为神经调制技术而不是一般常规的刺激。

通常tDCS的阳极引起膜电位水平去极化,使兴奋性增加,而阴极通过膜电位的超极化诱导兴奋性降低。其调节机制既有膜电位变化又有修饰NMDA受体的影响。是非突触和突触机制相互作用,调节电压门控受体的灵敏度,影响跨膜蛋白的迁移和结构。

(四) 超极化的反应

目前电生理的研究发现在膜电位发生超极化时激活环核苷酸门控的阳离子通道(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated channel, HCN),它有4种亚型,HCN2在大脑分布最广。不同寻常的HCN对神经兴奋性有多种生物特性。几乎所有其他电压门控通道都是去极化激活,只有HCN在超极化时产生内向驱动电流使膜电位去极化。这种通道的电导特点与功能介绍如下:

1. 一般兴奋作用 HCN作为超极化状态下的反应,可限制异常过低的兴奋性。具有内在的负反馈特性。

2. 电位依赖 HCN激活率的增加与膜电位的超极化相关,膜电位越负其阳离子内向电导越高。

3. 时间常数 通道动力学比其他通道低,是非常缓慢的离子通道,阈电位的时间常数为1~2s,最大激活的时间常数200~400ms。有趣的是HCN的动力学接近rTMS的刺激间歇。

4. 静息膜电位 HCN通道有静息电位设置作用,有10%~15%的HCN在静息状态下开放,产生-4mV的静息电位,可控制和限定静息电位。

5. 影响突触整合 HCN的活性可以在突触输入信号整合中作为兴奋性促进因子,使膜电位向正方向移动,更接近于阈电位,触发产生动作电位。

6. 影响稳定性 HCN在静息膜电位时的活动,降低了膜电位波动的敏感性,作为负反馈的结果降低了膜电阻,使突触电流引起的膜电位变化减小。

7. 影响神经节律活动和同步化放电 HCN具有高通滤波效应,对低频膜电位变化有负反馈作

用,对高频变化没有足够时间响应,不影响神经元对高频脉冲的反应。在中频时可产生共振。所以也称HCN为起搏通道,在网络同步震荡以及行为节律的调节方面起重要作用。如影响皮质锥体细胞1~2Hz共振频率、丘脑的睡眠纺锤波、脑电图的4~7Hz的 θ 波和30~200Hz的 γ 节律。

8. HCN的活性调节 HCN的活性依赖于细胞内环磷酸腺苷(cAMP)。cAMP使HCN磷酸化后作用更强。cAMP作为细胞内信息转导系统中重要的第二信使,上游信号分子有G蛋白偶联受体、腺苷酸环化酶,下游信号转导分子是蛋白激酶和蛋白磷酸酶,调节细胞内多种代谢的活性,启动DNA,促进BDNF合成。神经递质如去甲肾上腺素、多巴胺等都促进cAMP的生成,乙酰胆碱抑制cAMP的合成。所以HCN的活性调节具有多样性和复杂性。

9. 影响突触再可塑性 HCN最基本的两个特性是促进神经突触整合和对超极化作出反应。其特性可能是突触再可塑性的分子学机制。突触可塑性方向的交叉点 θ_m 受到HCN的调节,高频rTMS使静息膜电位去极化,HCN的内向电流减小,同时减小去极化的趋向,使 θ_m 右移,需要更高的频率才能诱发LTP。在超极化时HCN的内向电流增加, θ_m 左移,使低频刺激也可增加神经兴奋性,起到对突触LTP/LTD的稳定调节作用。

10. HCN对rTMS的影响 HCN通过影响突触的再可塑性,影响rTMS的刺激方案和刺激效果。突触过去活动的历史加上HCN的活动决定现在的膜电位状态、对突触可塑性施加状态依赖性影响。按照兴奋性状态影响rTMS对可塑性的调节方向,即原来神经兴奋性低时,频率较低的rTMS就可有易化作用,原来兴奋性高时,一般高频rTMS产生抑制作用,只有更高的频率刺激才会产生进一步的兴奋作用。

(五) 膜电位的影响

rTMS可以直接调制膜电位变化来诱导兴奋性的改变,这也是rTMS值得考虑的作用机制,不管是在线和离线状态,神经元对TMS脉冲刺激的反应都涉及去极化与超极化。

1. 在线反应 rTMS的脉冲在颅内感应的电场与神经几何位置、神经纤维的分布、走向相互作用,同时产生了去极化和超极化。去极化起主导作

用, 诱导突触可塑性, 产生 LTP/LTD, 超极化也通过影响膜电位起重要作用。

2. 离线反应 动作电位的反复发放导致电压门控离子通道活性的各种变化, 导致模式复杂, 不断变化的兴奋性, 兴奋性降低(超极化)和超兴奋增高(去极化)的不同状态可以长时程维持, 在离线时超极化起主导作用。

3. rTMS 引起的去极化或超极化的后作用的机制与 tDCS 的作用机制相似, 同样有神经调制的累积作用, 促使兴奋性调制的持续。

4. 低频 rTMS 诱导和维持兴奋性抑制(相当于超极化)主要表现为对重复神经刺激的反应性降低, 同时符合神经突触的再可塑性机制。

5. 高频 rTMS 高频 rTMS 能易化和提高神经兴奋性。离子通道, 特别是 HCN 超极化缓慢激活通道, 介导突触频率依赖性的易化和抑制两个状态之间过度的频率。HCN 还使双相波 rTMS 诱导膜电位的超极化还原到正常的静息电位而接近于阈电位。使神经有选择性的根据输入频率决定突触的兴奋性可塑性方向和强度。

rTMS 对神经兴奋性的调节除了通过突触可塑性的机制还有非突触机制, 膜电位、离子通道、阈电位、离子泵的活性都与神经兴奋性相关, 这些相关因子都不是独立机制, 而是通过相互作用、相互影响来调制皮质神经兴奋性。

(六) TMS 的多维因素影响

TMS 状态依赖性作用, 刺激方案是一种个体化的治疗程序, 刺激作用有个体状态依赖性。越来越多的研究表明 rTMS 对皮质的作用主要依赖刺激区域神经元当时的兴奋性和活动状态。这种状态依赖性与 rTMS 的特异性和刺激位置有关。以前的 rTMS 应用过多地考虑外界刺激因素, 而对刺激部位神经元自身当时的活动状态考虑较少。外因是通过内因而起作用的, 刺激前的状态分为基础兴奋水平和突触活动历史。最容易见到的基础活动状态依赖性是在测量运动阈值时, 肌肉收缩状态下的活动运动阈值(active motor threshold, AMT) 远远低于静息运动阈值(rest motor threshold, RMT)。再如暗环境中视觉皮质容易产生 LTP, 不容易产生 LTD。有些药物作用于突触, 改变突触活动历史也能影响 TMS 的刺激效应。体内激素水平、情绪、认知状态、注意和敏感、性别和年龄都可对 TMS 作用产

生影响。

rTMS 对神经兴奋性的双向持续调制是治疗许多神经与精神疾病的基础。然而, 在科研和临床试验中, rTMS 的调制方向和程度受多种因素的影响, 不同的试验设计和受试者在频率依赖性的预期调制作用方面有相当大的变异。

刺激频率一直被认为是决定兴奋性调节方向的主要因素。高频刺激使兴奋性提高, 反之亦然。实际上所有其他刺激参数与刺激频率之间存在的相互作用, 也影响到刺激频率对神经的调制结果。此外, 由刺激线圈的瞬变电流在大脑皮质诱发的空间电场与神经元的相互作用也有许多变异因素。要改善和提高 rTMS 对神经的调制效果就要更好地理解 and 解决各种对 rTMS 的结果有影响的因素。

一般认为 rTMS 是通过突触可塑性的机制来调制皮质神经的兴奋性, 突触可塑性和 rTMS 的调制确实有许多共同特征, 但却没有足够的直接的证据。rTMS 背后的作用机制可能更具有复杂性和多样性, 多因素和多机制的相互影响, 共同参与对神经兴奋性的调制。

突触的基本功能是对神经信号的空间总和与时间总和, 磁刺激的重要作用原理之一也具有空间总和与时间总和特性, 并且要与其他多因素相互作用, 最后决定神经功能的调制结果。

TMS 所有的影响因素本身就是一个系统研究课题, 刺激结果是外因与内因、变化与稳定、基因与调控、历史与现状、刺激与响应相互作用决定的。其刺激参数、调节因素、作用机制和作用结果值得将来进一步研究(图 1-1-2, 彩图 1-1-2)。

六、各种疾病的治疗机制

临床上各种疾病的发病机制各不相同, 主诉与病史不同, 患者的年龄、性别、病程、病情轻重、并发症、治疗过程与方法、服药与生活习惯均不相同, 所以不能用简单的几种刺激模式来治疗不同的疾病, 医生应该深刻掌握 TMS 的刺激原理和作用机制后, 根据不同疾病的病理病因和病程、物理检查、生化检查和医学影像学检查的结果, 采用个体化的刺激治疗方案。要根据大脑皮质的功能解剖的体表投影部位来决定刺激部位(图 1-1-3, 彩图 1-1-3), 再决定刺激模式、刺激强度、频率、间歇、

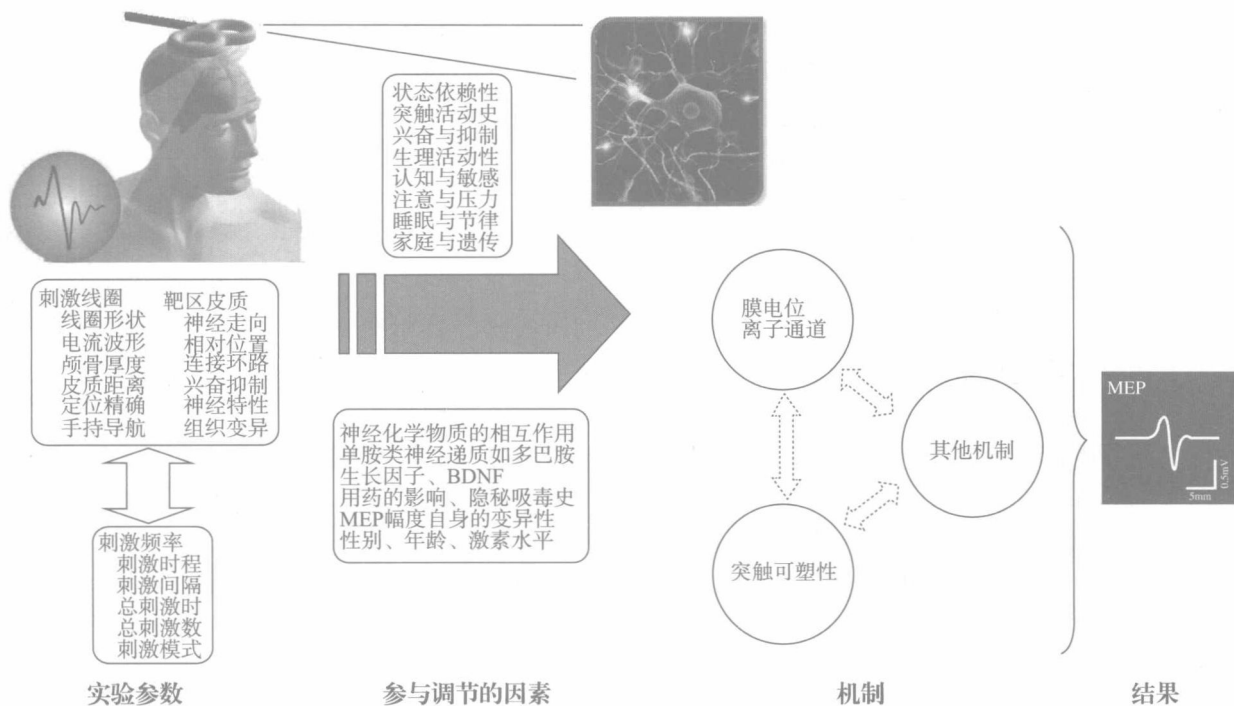


图1-1-2 可能影响TMS作用的因素与TMS作用机制 (改自Pell GS, et al. Progress in Neurobiology, 2011, 93: 59-98)

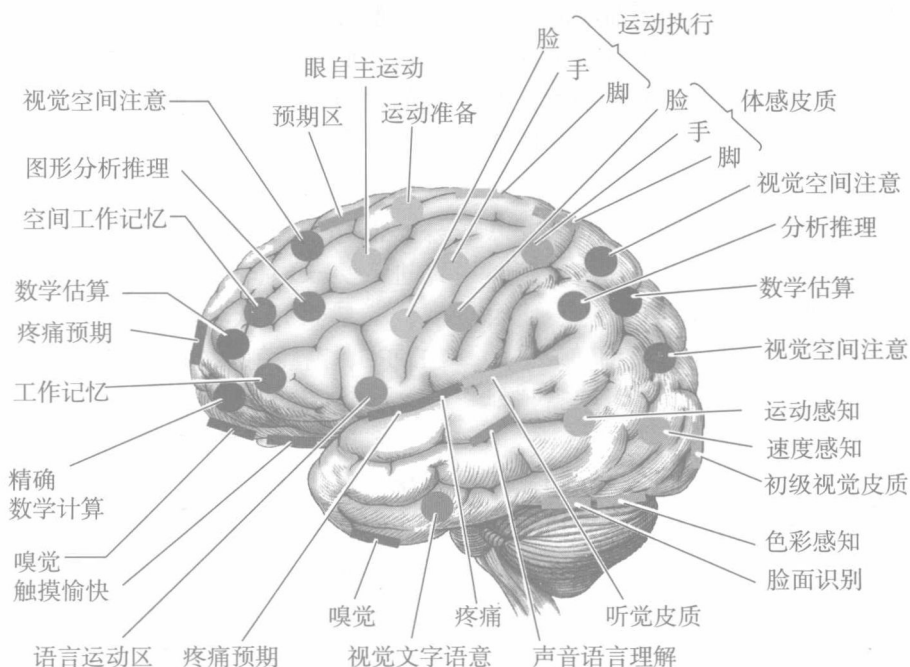


图1-1-3 大脑皮质功能区的参考部位图 (改自Biological Psychology, 4 edition. Sinaure Associates Inc., 2004)