

诊断性经颅磁刺激研究进展

黄蓓 吴惠涓 钱禛颖 王继军 赵忠新

【摘要】 经颅磁刺激是一种无创性神经电生理学技术,经颅磁刺激运动诱发电位已广泛应用于运动皮质兴奋性与皮质延髓束、皮质脊髓束传导功能的评价。近年随着对磁刺激原理的深入理解和刺激线圈、刺激模式的不断多样化,经颅磁刺激在神经病学临床诊断中的应用不断拓展,逐渐形成更加科学和标准化的运动诱发电位操作流程。本文拟对诊断性经颅磁刺激常规刺激模式研究进展、特殊模式刺激方案,以及经颅磁刺激与脑电图、fMRI 的联合应用进行综述。

【关键词】 经颅磁刺激; 诱发电位,运动; 综述

Research progress of diagnostic transcranial magnetic stimulation

HUANG Bei¹, WU Hui-juan¹, QIAN Zhen-ying², WANG Ji-jun², ZHAO Zhong-xin¹

¹Department of Neurology, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200003, China

²Department of EEG Source Imaging, Shanghai Mental Health Center, Shanghai 200030, China

Corresponding authors: ZHAO Zhong-xin (Email: zhaozx@medmail.com.cn); WU Hui-juan

(Email: huijuan.w@163.com)

【Abstract】 Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive and painless neuroelectrophysiological examination technology. TMS-motor evoked potential (TMS-MEP) is widely used to assess motor cortex excitability and conduction of descending corticobulbar tract and corticospinal tract. Recently, deeper understanding on principles of magnetic stimulation and diversification of stimulation coil and pattern has greatly expanded the application of TMS in clinical diagnosis. Moreover, MEP operation procedures are becoming more scientific and standardized. This paper reviews the progress of conventional diagnostic TMS pattern, several special stimulation patterns and the combined application of TMS, electroencephalography (EEG) and fMRI.

【Key words】 Transcranial magnetic stimulation; Evoked potentials, motor; Review

This study was supported by "Twelfth Five-Year" Major Foundation by the Ministry of Science and Technology of China (No. 2011ZXJ09202-015).

经颅磁刺激(TMS)系利用瞬变的脉冲磁场穿过颅骨,改变大脑皮质神经细胞膜电位,产生感应电流,从而影响脑组织代谢和神经电活动。若刺激运动皮质,诱发并记录到肌肉收缩反应,称为运动诱发电位(MEP)^[1]。该项技术最早于1985年由Barker等^[2]发表于*Lancet*。经颅磁刺激对运动皮质的非侵

人性磁刺激具有安全、无创和无痛特点,使其成为评价皮质脊髓通路和皮质延髓通路功能整合的常规电生理学检查方法。近年来,经颅磁刺激不仅用于大脑皮质,而且用于几乎所有传统电刺激部位,如脑干、神经根和周围神经。通过改变刺激强度、刺激模式和靶肌肉状态,或者与电刺激、脑电图(EEG)、肌电图(EMG)和fMRI检查相结合,极大地拓展其在基础研究和临床诊断与预后判断等领域的应用。

一、经颅磁刺激线圈的设计

经颅磁刺激器通过电磁转换,使刺激线圈产生时变感应磁场,感应磁场可以无衰减地在大脑浅层皮质神经元产生感应电流^[3],进而影响神经细胞膜电位。刺激线圈形状和大小决定磁场和感应电场

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.04.011

基金项目:国家科技部“十二五”重大专项课题(项目编号:2011ZXJ09202-015)

作者单位:200003 上海,第二军医大学附属长征医院神经内科(黄蓓,吴惠涓,赵忠新);200030 上海市精神卫生中心脑电磁影像眼动研究室(钱禛颖,王继军)

通讯作者:赵忠新(Email: zhaozx@medmail.com.cn); 吴惠涓(Email: huijuan.w@163.com)

分布,即刺激深度和范围(聚焦性)。通常线圈直径越大、刺激深度越深、聚焦性越差。临床较为常用的是圆形、“8”字形和蝶形线圈,圆形线圈刺激面积大、刺激作用强,与颅骨表面接触时线圈与头皮相切点刺激强度最大,可以用于诱发运动诱发电位或刺激周围神经;“8”字形线圈刺激深度较浅,但在“8”字形交叉处磁感应强度较大、聚焦性较好,可以刺激固定的大脑区域,故临床应用广泛。

由于传统刺激线圈的场强随刺激部位深度的增加而迅速衰减,故经颅磁刺激仅局限于大脑皮质下 2~3 cm 层面。刺激脑深部组织如内侧额叶、下扣带回或脊髓圆锥时,需特殊设计的深部刺激线圈,例如,2 个直径 110 mm 的圆形线圈呈 100° 组成的双锥形线圈(double-cone coil),可以刺激支配盆底肌和下肢肌肉的脑深部皮质^[4];Hesed 线圈家族导线在三维空间内呈直角弯折,使磁场向量在刺激部位叠加,可以有效刺激脑深部组织^[5]。

二、常规经颅磁刺激方案研究进展

经颅磁刺激模式可以分为单脉冲经颅磁刺激(spTMS)、成对脉冲经颅磁刺激(ppTMS)和重复经颅磁刺激(rTMS)三种类型^[6-7]。单脉冲经颅磁刺激多用于运动诱发电位检测,包括运动阈值(MT)、波幅和潜伏期、皮质安静期(CSP)、中枢运动传导时间(CMCT)和运动诱发电位募集曲线等,为疾病相关运动皮质兴奋性改变和皮质脊髓束输出改变提供重要证据^[8]。

1. 运动阈值 运动阈值系指靶肌肉记录到最小运动诱发电位波幅时的最小刺激强度,反映运动皮质锥体细胞轴突膜电位兴奋性,通常以最大输出强度(MSO)百分比表示。可于双手和前臂肌肉记录到最低运动阈值,而躯干、下肢和骨盆肌群的运动阈值依次增高^[8]。静息运动阈值(RMT)于靶肌肉完全放松状态下测得,根据 2012 年国际临床神经生理学联合会(IFCN)指南^[9],推荐改良相对频率法:自阈下刺激开始,逐渐升高。测定静息运动阈值时,首次检测为 35% 最大输出强度,再逐次增加 5% 直至经颅磁刺激能够持续引出峰-峰波幅 > 50 μV 的运动诱发电位,然后逐次降低 1% 直至 10 次刺激中出现少于 5 次有效运动诱发电位,这一刺激强度增加 1% 即定义为静息运动阈值。由于皮质和脊髓运动神经元兴奋性存在内在波动性,同一个体的运动诱发电位波幅可能存在差异,因此检测时应尽量保持检测技术和生理状态的一致性,如线圈位置和方向、运

动状态(靶肌肉收缩状态)、个体觉醒和环境噪音等,以减少运动阈值测量误差。运动阈值的准确性还与每种强度的刺激次数有关,刺激次数从 10 次调整至 20 次时,可以显著提高测量结果的准确性^[10]。闭塞性脑血管病患者患侧皮质静息运动阈值高于健侧,而手术重建患侧血运后 3 个月,双侧皮质静息运动阈值趋于一致^[11]。脑卒中康复期健侧运动皮质兴奋性过高可以增强患侧运动皮质抑制性传入冲动,予重复经颅磁刺激降低健侧皮质兴奋性后,促进脑卒中患者康复^[12]。

2. 波幅和潜伏期 波幅是以适宜刺激强度作用于运动皮质,引起对侧靶肌肉收缩,于靶肌肉表面记录到的电信号变化。单个运动诱发电位通常以峰-峰波幅表示,也可以调整后的运动诱发电位曲线下面积表示。(1) 运动诱发电位与复合肌肉动作电位(CMAP):复合肌肉动作电位由电刺激周围神经诱发,与经颅磁刺激诱发的运动反应具有不同的神经电生理学表现。予初级皮质运动区(M1)单脉冲经颅磁刺激可以引起一系列沿皮质脊髓束传导的下行冲动^[13],由于脊髓运动神经元激活阈值不同,潜伏期亦存在轻微差异。因此,相较于复合肌肉动作电位,运动诱发电位同步性降低、时限延长、波幅降低^[2,13]。然而,予皮质超大刺激时,经颅磁刺激引起的运动诱发电位波幅可以高于复合肌肉动作电位,这是由于在强烈的皮质脊髓束传导的下行冲动下发生运动神经元运动电位叠加。(2) 三重刺激技术(TST):三重刺激技术由 Magistris 等^[14]于 1998 年首次提出,依次为运动皮质的经颅磁刺激、对侧腕部的超强电刺激和对侧 Erb 点的超强电刺激,通过控制 3 次刺激间隔(ISI)形成 2 次对冲。最后记录波形为对侧腕部复合肌肉动作电位和 Erb 点下行冲动在对冲后形成的运动诱发电位测试波,再进行外周三重刺激(Erb 点-腕部-Erb 点)以获得运动诱发电位对照波。生理状态下,运动诱发电位测试波/对照波比值接近 1,而运动传导通路受损时,该比值减小。由于三重刺激技术个体反应差异较小,临床应用价值高于运动诱发电位波幅和潜伏期,可用于多发性硬化(MS)的诊断与长期随访研究^[15]、吉兰-巴雷综合征(GBS)近端传导阻滞的诊断和静脉注射免疫球蛋白(IVIg)的疗效评价等^[16]。(3) 刺激-反应曲线:刺激-反应曲线反映同一个体、相同状态下不同强度经颅磁刺激与运动诱发电位波幅的关联性。刺激-反应曲线并非静止,而是随生理状态的改变而迅速改

变,靶肌肉自放松状态至紧张性收缩,可以引起刺激-反应曲线左移(阈值减小)、斜率增大和最大波幅增高,进行一定强度的运动训练后,主动肌刺激-反应曲线斜率增大、拮抗肌斜率减小^[17]。刺激-反应曲线也可以反映出运动传导通路损伤,如疾病相关皮质脊髓束损伤、传导阻滞或脱髓鞘等均可导致刺激-反应曲线斜率减小和最大波幅降低。有文献报道,脑卒中^[18]和肌萎缩侧索硬化症(ALS)^[19]患者均存在异常的刺激-反应曲线,其中,肌萎缩侧索硬化症的刺激-反应曲线提示皮质脊髓束兴奋性增高,尤其是疾病早期阶段。此外,刺激-反应曲线的敏感性较高,一项比较正常人群服用劳拉西泮和拉莫三嗪等中枢抑制性药物后皮质兴奋性变化的研究结果显示,与皮质内抑制、皮质内易化和运动阈值相比,刺激-反应曲线改变更早、更显著^[20]。

3. 中枢运动传导时间 中枢运动传导时间反映初级运动皮质至脊髓前角 α 运动神经元的传导时间,通常以运动诱发电位潜伏期与周围运动传导时间(PMCT)差值表示。中枢运动传导时间和运动诱发电位潜伏期与中枢神经系统尤其是皮质脊髓束成熟度有关。新生儿运动诱发电位潜伏期明显长于成人,至3岁时四肢远端肌肉周围运动传导时间已接近成人水平,直至10岁时中枢运动传导时间方与成人相同^[21]。中枢运动传导时间与性别、年龄、侧别无或仅有微弱相关性,但下肢周围运动传导时间与身高具有明显相关性^[9,17]。

4. 成对关联刺激 成对刺激可以用于皮质内抑制和皮质内易化的评价,包括1个条件刺激(CS)和1个测试刺激(TS)。不同的检测指标,条件刺激和测试刺激强度和刺激间隔也不尽一致。通过比较予或不予条件刺激时测试刺激引起的运动诱发电位波幅或阈值的差异,检测皮质内或皮质间抑制或易化现象。成对关联刺激(PAS)的测试刺激是经颅磁刺激,条件刺激是周围神经电刺激,通常于靶肌肉放松状态下进行。周围神经电刺激的传入信息可改变对侧感觉运动皮质神经元兴奋性^[4],刺激间隔为25 ms时可见较强的运动诱发电位易化作用,称为PAS25。成对关联刺激引起的神经元之间的联系改变代表峰值时间相关可塑性形成,刺激间隔的差异可以导致突触长时程增强(LTP)或长时程抑制(LTD)^[22],与记忆和学习相关长时程突触可塑性改变相似^[23]。神经变性病如小脑萎缩患者初级运动皮质PAS25诱发的长时程增强选择性缺失,且与

小脑萎缩程度相关,提示此类患者感觉运动皮质可塑性受损,小脑对感觉运动皮质的投射参与皮质认知加工过程^[24];帕金森病(PD)患者皮质可塑性增强可以推迟临床症状的出现时间,且随临床症状的加重,皮质可塑性逐渐减弱^[25]。

三、特殊刺激模式

1. 皮质-脑干和脑干-脊髓根传导时间 脑干或枕骨大孔水平也可予电刺激或磁刺激,将“8”字形线圈中心置于枕骨隆突或枕骨隆突和同侧乳突中点,强大的感应电流集中于枕骨大孔水平,可以激活皮质脊髓束的锥体交叉^[26],但与皮质刺激引起的多个下行冲动相反,其引起的是单个下行冲动^[7]。通过记录脑干运动诱发电位潜伏期,测定皮质-脑干和脑干-脊髓根传导时间,不仅可以研究脊髓兴奋性改变,还有助于定位皮质脊髓束损害是在锥体交叉之上还是之下。但此种刺激模式也存在固有缺点,如皮质脊髓束严重损害患者,可能激活慢传导下行纤维,也可能完全无法引出运动诱发电位,此时,可以通过预先予以脑干成对刺激使脊髓运动神经元形成短暂性兴奋性突触后电位(EPSP),从而测定准确的运动诱发电位潜伏期^[27]。

2. 皮质-圆锥和马尾传导时间 普通线圈刺激强度和深度难以有效激活脊髓圆锥,2009年Matsumoto等^[28]设计一种直径20 cm的超大线圈,称为穿腰骶增强磁刺激线圈,可以引起足够的感应电流以诱发腿部肌肉运动诱发电位。皮质刺激与脊髓圆锥刺激引起的运动诱发电位潜伏期差值即为皮质-圆锥传导时间。严重周围神经病变患者由于马尾传导时间延长,可表现为中枢运动传导时间延长而皮质-圆锥传导时间不变^[29]。然而,由于予以圆锥超大线圈刺激较为困难,故限制此种刺激模式对马尾传导阻滞能力的探测及其临床应用。

3. 特殊肌肉皮质运动传导检测 (1)面肌:面神经由颅内和颅外两部分组成,传统周围神经电刺激仅能激活颅外部分,而运动诱发电位联合周围神经电刺激可以分析面神经丛皮质至肌肉的传导情况。刺激方式主要分为三部分,其一为颅外刺激,于乳突前方或下方予以超强电刺激。其二为颅内髓外刺激,将磁刺激线圈置于同侧顶枕部且线圈下半部分覆盖乳突,其有效刺激位点为面神经管内段,这是由于面神经进入颞骨岩部时,周围组织导电率明显改变,故这部分面神经对感应电流最为敏感^[30]。其三为皮质刺激,刺激初级运动皮质面区

(M1-FACE),从而获得面部肌肉运动诱发电位。通过上述三部分刺激,可以分别获得皮质至面神经管、面神经管至茎乳孔远端和面神经颅外部分传导时间。通常情况下,皮质至面神经管传导时间可以作为面神经中枢运动传导时间,约为 10 ms。面部口轮匝肌、提上唇肌、颊肌和鼻部肌肉均适宜作为测定运动诱发电位潜伏期的靶肌肉,并可记录到清晰的起始负波,如以口轮匝肌作为靶肌肉,记录电极置于口角外侧 1 cm 处、参考电极置于记录电极外侧 2 cm 处、接地电极置于前额部或颧弓^[8]。值得注意的是,面神经检测存在较多干扰,如眨眼或刺激三叉神经引起的其他肌肉收缩等,是未来检测技术改革的方向。(2)躯干肌群:咽喉肌、呼吸肌和盆底肌也可以作为经颅磁刺激的靶肌肉,用于脑干或高位颈髓损伤患者呼吸功能和吞咽功能的评价^[8]。但是由于检测时靶肌肉需维持较高张力,故增加检测的不稳定性,同时,表面电极难以记录到明显诱发电位,常需借助有创性针极电极。总之,对躯干肌群进行磁刺激存在较大困难,相关研究较少,目前尚未形成公认的模式化刺激方案。

四、经颅磁刺激与其他检测技术的联合应用

经颅磁刺激还可与脑电图、fMRI、PET 和功能性近红外光谱成像技术(fNIRS)等联合应用,研究不同脑区功能及其相互联系^[31]。

1. 经颅磁刺激联合脑电图 Cracco 等^[32]率先开展经颅磁刺激与脑电图的联合应用,并成功记录到刺激对侧大脑半球的脑电改变。运动诱发电位局限于运动皮质,经颅磁刺激联合脑电图通过予局部皮质磁刺激,可以观察到周围皮质脑电改变,从而探索神经功能随时间的动态改变和内在层次结构,阐明皮质可塑性相关重要问题^[33]。例如,癫痫病理生理学机制、致痫灶定位和预后判断;皮质-丘脑环路和皮质之间联系改变等^[8]。然而,经颅磁刺激联合脑电图在临床广泛应用还需克服诸多技术难题:首先,是脑电图记录伪迹,磁刺激线圈瞬间产生的强大电磁放电使脑电图放大器饱和,影响脑电信号的采集;其次,变化的磁场在电极中产生较大的电流回路,损坏标准的脑电图电极并灼伤皮肤^[34]。近年来通过不断的技术改进,已明显提高其信噪比(SNR)^[35]。

2. 经颅磁刺激联合 fMRI 实时交互式经颅磁刺激功能磁共振成像(TMS-fMRI)将经颅磁刺激与 fMRI 相结合,可以观察磁刺激时脑神经网络协调活

动的变化。Bohning 等^[36]的技术革新可以使经颅磁刺激与 MRI 磁场间的相互干扰明显减弱^[37],该项技术逐渐应用于临床。经颅磁刺激联合 fMRI 可以为意识障碍患者意识水平提供客观的生物学评价,从而有助于临床医师判断病情和选择适宜的治疗方案^[38]。颅骨切开术中予以意识清醒患者直接皮质电刺激(DCS)是定位皮质功能区的“金标准”^[39-40]。Ilie 等^[41]研究显示,术前采用重复经颅磁刺激联合 fMRI 定位语言功能区,可以获得高敏感性和高特异性的语言地图。此外,由于该项技术的无创性,未来也可以作为长期随访神经外科手术术后皮质功能区恢复的有效评价方法。

综上所述,尽管经颅磁刺激是一种较新的神经电生理学技术,但在评价运动皮质通路快速传导中的作用令人瞩目,可以作为运动障碍性疾病早期诊断、鉴别诊断和预后判断的重要辅助方法。近年来随着经颅磁刺激运动诱发电位技术的成熟,及其与脑电图、fMRI 和 PET 等的联合应用,使其在认知科学领域和神经网络交互联系中的作用逐渐突显。诊断性经颅磁刺激必将成为未来神经科学临床研究的重要方向之一。

参 考 文 献

- [1] Dou ZL, Liao JH, Song WQ. Transcranial magnetic stimulation technique fundamental theory and clinical practice. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 1-2. [窦祖林, 廖家华, 宋为群. 经颅磁刺激技术基础与临床应用. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 1-2.]
- [2] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet, 1985, 1:1106-1107.
- [3] Wang ZD, Xu YL. Transcranial magnetic stimulation - motor evoked potential. Beijing Yi Xue, 2009, 31:228-230. [王子德, 徐宇伦. 经颅磁刺激运动诱发电位. 北京医学, 2009, 31:228-230.]
- [4] Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation. Clin Neurophysiol, 2014, 125:1202-1212.
- [5] Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, Zangen A. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. J Clin Neurophysiol, 2007, 24:31-38.
- [6] Ma R, Tao HY, Xue R. Clinical study on repetitive transcranial magnetic stimulation for the improvement of sleep quality in patients with depression. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2013, 13:500-505. [马蕊, 陶华英, 薛蓉. 重复经颅磁刺激对抑郁障碍患者睡眠质量改善的临床研究. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:500-505.]
- [7] Wang MW, Wang QD, Dong QY, Qiang J, Ma QY. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment with MPTP Parkinson's disease mice. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2011, 11:65-70. [王铭维, 王全懂, 董巧云, 强静, 马芹颖. 重复经颅磁刺激治疗 MPTP 帕金森病模型小鼠的

- 观察. 中国现代神经疾病杂志, 2011, 11:65-70.]
- [8] Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald PB, George MS, Hallett M, Lefaucheur JP, Langguth B, Matsumoto H, Miniussi C, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Paulus W, Rossi S, Rothwell JC, Siebner HR, Ugawa Y, Walsh V, Ziemann U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126:1071-1107.
- [9] Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, Kaelin-Lang A, Mima T, Rossi S, Thickbroom GW, Rossini PM, Ziemann U, Valls-Solé J, Siebner HR. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123:858-882.
- [10] Awiszus F. On relative frequency estimation of transcranial magnetic stimulation motor threshold. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123:2319-2320.
- [11] Jussen D, Zdunczyk A, Schmidt S, Rosler J, Buchert R, Julkunen P, Karhu J, Brandt S, Picht T, Vajkoczy P. Motor plasticity after extra-intracranial bypass surgery in occlusive cerebrovascular disease. *Neurology*, 2016, 87:27-35.
- [12] Thickbroom GW, Cortes M, Rykman A, Volpe BT, Fregni F, Krebs HI, Pascual-Leone A, Edwards DJ. Stroke subtype and motor impairment influence contralesional excitability. *Neurology*, 2015, 85:517-520.
- [13] Rossini PM, Caramia MD, Iani C, Desiato MT, Sciarretta G, Bernardi G. Magnetic transcranial stimulation in healthy humans: influence on the behavior of upper limb motor units. *Brain Res*, 1995, 676:314-324.
- [14] Magistris MR, Rösler KM, Truffert A, Myers JP. Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle: a demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials. *Brain*, 1998, 121(Pt 3):437-450.
- [15] Hofstadt-van Oy U, Keune PM, Muessinger J, Hagenburger D, Oschmann P. Normative data and long-term test-retest reliability of the triple stimulation technique (TST) in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126:356-364.
- [16] Attarian S, Franques J, Elisabeth J, Trébuchon A, Duclos Y, Wybrecht D, Verschuere A, Salort-Campana E, Pouget J. Triple-stimulation technique improves the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*, 2015, 51:541-548.
- [17] Suzuki M, Kirimoto H, Onish H, Yamada S, Tamaki H, Maruyama A, Yamamoto J. Reciprocal changes in input-output curves of motor evoked potentials while learning motor skills. *Brain Res*, 2012, 1473:114-123.
- [18] Ward NS, Newton JM, Swayne OB, Lee L, Thompson AJ, Greenwood RJ, Rothwell JC, Frackowiak RS. Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity. *Brain*, 2006, 129(Pt 3):809-819.
- [19] Vucic S, Kiernan MC. Abnormalities in cortical and peripheral excitability in flail arm variant amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78:849-852.
- [20] Borojerdi B, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG. Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112:931-937.
- [21] Muller K, Homberg V, Lenard HG. Magnetic stimulation of motor cortex and nerve roots in children: maturation of corticospinal projections. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1991, 81:63-70.
- [22] Dan Y, Poo MM. Spike timing-dependent plasticity of neural circuits. *Neuron*, 2004, 44:23-30.
- [23] Classen J, Wolters A, Stefan K, Wycislo M, Sandbrink F, Schmidt A, Kunesch E. Paired associative stimulation. *Suppl Clin Neurophysiol*, 2004, 57:563-569.
- [24] Dubbioso R, Pellegrino G, Antenora A, De Michele G, Filla A, Santoro L, Manganelli F. The effect of cerebellar degeneration on human sensori-motor plasticity. *Brain Stimul*, 2015, 8:1144-1150.
- [25] Kojovic M, Bologna M, Kassaveti P, Murase N, Palomar FJ, Berardelli A, Rothwell JC, Edwards MJ, Bhatia KP. Functional reorganization of sensorimotor cortex in early Parkinson disease. *Neurology*, 2012, 78:1441-1448.
- [26] Shirota Y, Hanajima R, Hamada M, Terao Y, Matsumoto H, Tsutsumi R, Ohminami S, Furubayashi T, Ugawa Y. Inter-individual variation in the efficient stimulation site for magnetic brainstem stimulation. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122:2044-2048.
- [27] Matsumoto H, Hanajima R, Terao Y, Hamada M, Yugeta A, Shirota Y, Yuasa K, Sato F, Matsukawa T, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Ugawa Y. Efferent and afferent evoked potentials in patients with adrenomyeloneuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010, 112:131-136.
- [28] Matsumoto H, Octaviana F, Hanajima R, Terao Y, Yugeta A, Hamada M, Inomata-Terada S, Nakatani-Enomoto S, Tsuji S, Ugawa Y. Magnetic lumbosacral motor root stimulation with a flat, large round coil. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120:770-775.
- [29] Matsumoto H, Shirota Y, Ugawa Y. Magnetic augmented transumbosacral stimulation coil stimulation method for accurate evaluation of corticospinal tract function in peripheral neuropathy. *Neurol India*, 2010, 58:796-797.
- [30] Schmid UD, Moller AR, Schmid J. Transcranial magnetic stimulation of the facial nerve: intraoperative study on the effect of stimulus parameters on the excitation site in man. *Muscle Nerve*, 1992, 15:829-836.
- [31] Kimiskidis VK. Transcranial magnetic stimulation (TMS) coupled with electroencephalography (EEG): biomarker of the future. *Rev Neurol (Paris)*, 2016, 172:123-126.
- [32] Cracco RQ, Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco JB. Comparison of human transcallosal responses evoked by magnetic coil and electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1989, 74:417-424.
- [33] Ferreri F, Rossini PM. TMS and TMS-EEG techniques in the study of the excitability, connectivity, and plasticity of the human motor cortex. *Rev Neurosci*, 2013, 24:431-442.
- [34] Bai Y, Li XL. Transcranial magnetic stimulation-electroencephalogram imaging system. *Zhongguo Yi Liao She Bei*, 2015, 30:5-9. [白洋, 李小隼. 经颅磁刺激-脑电成像系统. 中国医疗设备, 2015, 30:5-9.]
- [35] Hill AT, Rogasch NC, Fitzgerald PB, Hoy KE. TMS-EEG: a window into the neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation in non-motor brain regions. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 64:175-184.
- [36] Bohning DE, Shastri A, Nahas Z, Lorberbaum JP, Andersen SW, Dannels WR, Haxthausen EU, Vincent DJ, George MS. Echoplanar BOLD fMRI of brain activation induced by concurrent transcranial magnetic stimulation. *Invest Radiol*, 1998, 33:336-340.
- [37] Mu QW. Development and application of interleaved transcranial magnetic stimulation functional magnetic resonance imaging. *Shi Jie Fu He Yi Xue*, 2015, 1:20-23. [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.]
- [38] Guller Y, Giacino J. Potential applications of concurrent transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging in acquired brain injury and disorders of consciousness. *Brain Inj*, 2014, 28:1190-1196.
- [39] Talacchi A, Santini B, Casartelli M, Monti A, Capasso R, Miceli G. Awake surgery between art and science. Part II: language and cognitive mapping. *Funct Neurol*, 2013, 28:223-239.
- [40] Li S, Zhang K, Lin Y, Jin JN, Jin F. Primary study on hand motor cortex mapping by using navigated transcranial magnetic stimulation. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2016, 16:522-526. [李帅, 张恺, 林雨, 靳静娜, 金芳. 导航经颅磁刺激定位手运动功能区初步研究. *中国现代神经疾病杂志*, 2016, 16:522-526.]
- [41] Ille S, Sollmann N, Hauck T, Maurer S, Tanigawa N, Obermueller T, Negwer C, Droese D, Zimmer C, Meyer B, Ringel F, Krieg SM. Combined noninvasive language mapping by navigated transcranial magnetic stimulation and functional MRI and its comparison with direct cortical stimulation. *J Neurosurg*, 2015, 123:212-225.

(收稿日期:2017-02-20)

· 临床医学图像 ·

RELA 融合基因阳性室管膜瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2017.04.014

Ependymoma, RELA fusion-positive

YAN Xiao-ling

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China (Email: ll934065@126.com)

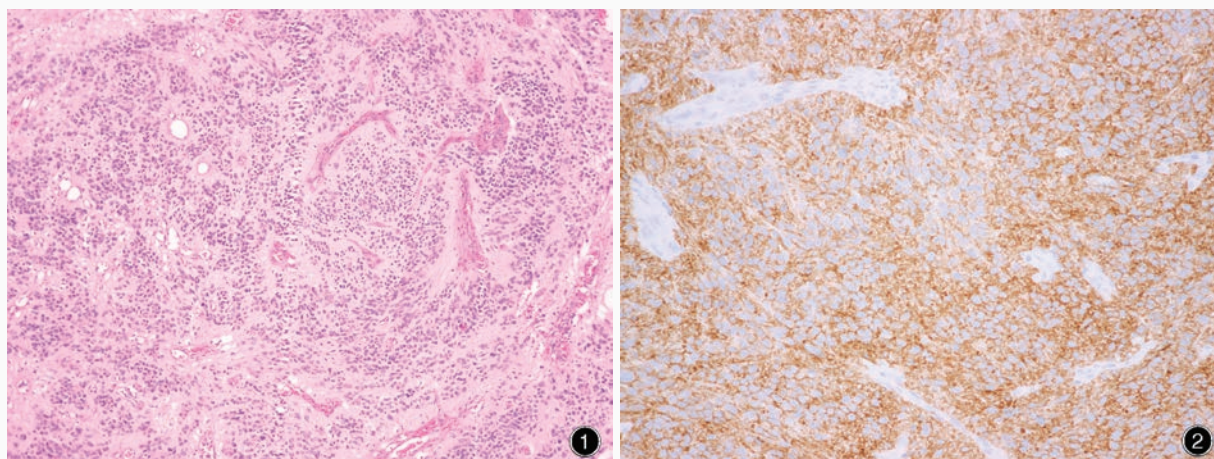


图1 光学显微镜观察显示,肿瘤细胞密度较高,可见假“菊形团”样结构,亦可见分支状血管 HE染色 ×100 图2 光学显微镜观察显示,肿瘤细胞胞质弥漫性表达LICAM,胞膜灶性表达LICAM 免疫组织化学染色(EnVision二步法) ×200

Figure 1 Optical microscopy findings showed primary ependymoma with hypercellularity, perivascular pseudorosettes and fine branching vasculature. HE staining ×100 **Figure 2** Optical microscopy findings showed the tumor cells were diffusely positive for LICAM in cytoplasm and focally positive for LICAM in membrane. Immunohistochemical staining (EnVision) ×200

2016年,世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类将RELA融合基因阳性室管膜瘤定义为一种以RELA融合基因为特征的幕上室管膜瘤,占儿童幕上室管膜瘤的70%,而在成人中比例较低。发生于颅后窝和脊髓的室管膜瘤无RELA融合基因。组织学形态无特异性,肿瘤呈现标准幕上室管膜瘤结构和细胞学特征,形成假“菊形团”样结构;可见特异性分支状毛细血管排列(图1)或细胞透明样变性。免疫组织化学染色,肿瘤细胞胞质表达胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和上皮膜抗原(EMA)、弥漫性表达细胞黏附分子L1(LICAM),胞膜灶性表达LICAM(图2),且与RELA融合基因相关性良好。

(天津市环湖医院病理科阎晓玲供稿)