

## Progresses of MR-guided transcranial magnetic stimulation for treating Alzheimer's disease

XUE Hanxiao<sup>1,2,3</sup>, YAN Shaozhen<sup>1,2,3</sup>, QI Zhigang<sup>1,2,3\*</sup>

(1. Department of Radiology and Nuclear Medicine, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. Beijing Key Laboratory of Magnetic Resonance Imaging and Brain Informatics, Beijing 100053, China; 3. Key Laboratory of Neurodegenerative Diseases, Ministry of Education, Beijing 100053, China)

**[Abstract]** Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive brain stimulation technique which could improve cognitive and memory function in patients with Alzheimer's disease (AD) to some extent. The targeting errors of traditional TMS were often significant. Utilizing various MR techniques could accurately visualize localization information of brain structures and functions, hence being helpful for precise TMS. The progresses of MR-guided TMS for treating AD were reviewed in this article.

**[Keywords]** Alzheimer disease; transcranial magnetic stimulation; magnetic resonance imaging

**DOI:**10.13929/j.issn.1003-3289.2024.05.030

## MR 引导下经颅磁刺激治疗阿尔茨海默病进展

薛寒笑<sup>1,2,3</sup>, 闫少珍<sup>1,2,3</sup>, 齐志刚<sup>1,2,3\*</sup>

(1. 首都医科大学宣武医院放射与核医学科, 北京 100053; 2. 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室, 北京 100053; 3. 神经变性病教育部重点实验室, 北京 100053)

**[摘要]** 经颅磁刺激(TMS)为无创脑刺激技术,可在一定程度上改善阿尔茨海默病(AD)患者认知及记忆功能。传统TMS定位误差较大。利用多种MR技术可精准显示脑结构及功能的定位信息,有助于实施精准TMS。本文围绕MR引导下TMS治疗AD进展进行综述。

**[关键词]** 阿尔茨海默病; 经颅磁刺激; 磁共振成像

**[中图分类号]** R742;R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2024)05-0779-04

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)临床多表现为进行性认知障碍(cognitive impairment, CI)及神经行为改变<sup>[1]</sup>。目前我国约有1314万AD患者,占全球AD总数的25.5%,造成巨大社会负担<sup>[2-4]</sup>。早期诊断并及时干预可有效改善AD预后,但药物治疗效果有限<sup>[5]</sup>。近年来,非药物干预、尤其经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)受到越来

越多关注;研究表明,TMS可改善AD患者认知及记忆功能<sup>[6-7]</sup>,但治疗效果易受定位准确性等因素影响。传统TMS定位方法无法精准选择脑区,误差较大;MRI可清晰显示脑结构及功能信息,并利用多种技术引导TMS确定刺激靶点,实现靶点聚焦化及个体化<sup>[8]</sup>。本文围绕MR引导下TMS治疗AD进展进行综述。

**[基金项目]** 国家重点研发计划项目(2022YFC2406900)。

**[第一作者]** 薛寒笑(2000—),女,河南郑州人,在读硕士,医师。研究方向:阿尔茨海默病多模态影像学。E-mail: xhx1042271243@163.com

**[通信作者]** 齐志刚,首都医科大学宣武医院放射与核医学科,100053;磁共振成像脑信息学北京市重点实验室,100053;神经变性病教育部重点实验室,100053。E-mail: qizhigang2007@163.com

**[收稿日期]** 2024-01-07 **[修回日期]** 2024-03-18

## 1 TMS 原理

BARKER 等<sup>[9]</sup>于 1995 年基于电磁感应原理提出 TMS,具有安全、无创、治疗时间短及疗效快等优点,目前已广泛用于治疗 AD、帕金森病、抑郁症及强迫症等神经精神疾病<sup>[10-12]</sup>。行 TMS 时,先将线圈置于特定靶点处头皮上,予以刺激后,线圈中的瞬时电流产生的时变电磁场可穿透颅骨并于脑组织中产生电场,通过改变神经元膜电位、影响脑内物质代谢及神经元活动而起到改善认知功能、减轻神经症状的作用<sup>[13]</sup>;其所产生的效果可随刺激频率而不同,高频刺激( $\geq 5$  Hz)引起兴奋而低频刺激( $\leq 1$  Hz)产生抑制<sup>[4]</sup>;根据刺激脉冲可将 TMS 模式分为单脉冲、双脉冲及重复 TMS(repetitive TMS, rTMS),后者最常用于治疗 AD。TMS 疗效受多种参数影响,如刺激部位<sup>[14-15]</sup>(顶叶、背外侧前额叶、角回及楔前叶等)、频率(10~40 Hz)、强度[80%~120%静息运动阈值(resting motor threshold, RMT)]及疗程(2~12 周)等。

## 2 传统 TMS 定位方法及参数

传统上基于两个原则定位 TMS,即选择易于刺激的大脑皮质表面,且该处脑皮质对于命名、记忆或空间定向具有重要作用<sup>[3]</sup>;临床常用者包括“5 cm 定位法”及“基于标准 10-20 方法”,前者通过将运动皮质(M1 区)向前移动 5 cm 定位背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)<sup>[16]</sup>,后者则通过将刺激线圈回路交叉点尖端与 10-20 系统 F3/F4 电极位点对齐而定位刺激靶点<sup>[17]</sup>,均存在局限性:操作者无法了解大脑内部情况,所选择刺激靶点与实际目标部位间存在较大误差,使治疗处于“盲刺激”状态<sup>[18]</sup>,且未考虑颅骨整体形状及大脑解剖形态个体差异,不利于解决靶点偏移问题<sup>[8]</sup>。

## 3 MRI 引导 TMS 治疗 AD

### 3.1 基于结构 MRI(structural MRI, sMRI)定位

基于 sMRI 提供的高空间分辨率脑结构像定位刺激靶点后,可通过重建 3D 头部模型将目标区域映射至头皮,形成目标靶点。LU 等<sup>[19]</sup>基于 sMRI 重建大脑皮层,通过 Brainsight 神经导航系统于额中回顶部灰质内准确定位左侧 DLPFC 的蒙特利尔神经研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)空间坐标,以之为刺激靶点,对 27 例 CI 伴抑郁症患者实施为期 3 周的 rTMS 治疗(5 次/周、频率 10 Hz、120%RMT),治疗后患者康奈尔痴呆抑郁量表评分及香港版蒙特利尔认知评分均有显著改善。除增强局部脑活动,TMS 还可通过调节与刺激靶点相关的深部脑区/脑网络神

经活动而改善认知功能<sup>[20-21]</sup>。既往研究<sup>[22]</sup>报道,AD 主要表现为默认网络(default mode network, DMN)损伤,而楔前叶为 DMN 关键节点。KOCH 等<sup>[7]</sup>将 sMRI 导入神经导航系统进行匹配,使线圈定位至楔前叶,以之为靶点对 25 例 AD 患者(观察组)进行 2 周强化 TMS 治疗(5 次/周)及 22 周维持治疗(1 次/周),并于同期对另外 25 例 AD 患者(对照组)实施假刺激,结果显示观察组临床痴呆评定量表评分无明显变化而对照组评分下降 1.42。上述研究结果均提示,以 sMRI 导航行 TMS 可有效改善 AD 患者认知功能。

一项荟萃分析<sup>[17]</sup>结果显示,相比单靶点 TMS,多靶点刺激对于改善 AD 患者认知功能效果更佳。SABBAGH 等<sup>[23]</sup>前瞻性对 59 例轻-中度 AD 患者采集 sMRI,定位布罗卡(Broca)区、韦尼克(Wernicke)区、双侧 DLPFC 及双侧顶下小叶共 6 个认知功能相关脑区/脑网络并将其投影至头皮,以明确刺激位置,之后 6 周内每天以 rTMS 刺激其中 3 个靶点(10 Hz、110%RMT),完成治疗后患者认知功能得到明显改善。

受电磁场呈指数衰减所限,TMS 穿透深度不足,仅能刺激大脑浅层皮质<sup>[24]</sup>;如何将刺激传导至深部海马为 TMS 治疗 AD 的重大挑战之一。CHEN 等<sup>[25]</sup>利用弥散张量纤维束成像选择 TMS 浅表刺激靶点,具体流程如下:以 FreeSurfer 软件预处理及分割 3D T1WI,将海马分为 13 个亚区,软件自动勾画左侧阿蒙角(cornu Ammonis, CA)1、CA3 及齿状回作为 ROI,基于纤维束示踪分析于各 ROI 获得白质纤维束示踪图,选择顶叶/枕叶内距头皮 $< 3$  cm 且与 CA1、CA3 及齿状回结构相连通脑区作为刺激靶点;以 SimNIBS 软件评估最佳刺激方位,并将图像数据及目标坐标导入实时 TMS 立体定向导航系统;以 70%RMT 对 9 例轻度 CI 患者施加  $\theta$  波爆发性刺激后,患者海马网络、提高联想记忆功能得到有效调节,提示利用弥散张量纤维束成像可识别与海马相连大脑浅皮层,使 TMS 过程中将刺激自顶叶周围浅皮层传播至海马成为可能。

sMRI 可清晰显示脑区、皮层回路及解剖结构,更为精准地选择 TMS 靶点;但脑解剖位置与功能区并非完全对应,且目前尚无法解释脑区之间功能连接(functional connectivity, FC)及突触功能障碍对 AD 特定网络的影响<sup>[26]</sup>,难以评估动态神经活动或不同刺激条件下脑功能变化,有待未来进一步深入研究。

### 3.2 基于功能 MRI(functional MRI, fMRI)定位

fMRI 可通过测量大脑局部区域血氧水平依赖信号反映脑 FC 变化及大脑活动,有助于确定实施 TMS 最佳时机及选择最佳靶点<sup>[27]</sup>。静息态 fMRI(resting-state fMRI, rs-fMRI)“基于种子点 FC 分析”已广泛用于定位 TMS 靶点。WANG 等<sup>[28]</sup>采用 rs-fMRI 分析健康人与左侧海马具有高度 FC 的脑区,通过对靶区予以高频 TMS 调节皮质-海马网络,发现 TMS 后左侧海马与左侧顶叶外侧 FC 增强、受试者联想记忆能力亦加强。JIA 等<sup>[29]</sup>分别对 35 例(观察组)及 34 例(对照组)轻-中度 AD 患者予以 rTMS(10 Hz、2 周、共 10 次)或假刺激,以基于 rs-fMRI 种子点 FC 分析选取与海马 FC 最强的左侧顶叶皮质作为 rTMS 靶点,治疗后观察组费城语言学习测验、瞬时回忆及短时延迟回忆量表评分均显著高于对照组,提示针对左侧顶叶皮质靶点行 rTMS 可改善轻-中度 AD 患者认知功能。

CHEN 等<sup>[30]</sup>纳入 23 例 AD、30 例遗忘型轻度 CI 及 26 名健康人,以左侧海马为种子点进行 FC 分析,发现 3 组间仅 1 个活性簇存在差异,故将位于左侧角回、MNI 坐标 $[-45, -67, 38]$ 处的半径 6 mm 球体选为刺激靶点;对 9 例 AD 及 15 例遗忘型轻度 CI 患者行 4 周 TMS 治疗(20 Hz、5 次/周)后,患者记忆功能及语言功能均获得改善,且认为基线 DMN 内及 DMN 间动态调节可能是 CI 患者对 TMS 出现治疗反应的潜在预测因素。DLPFC 是皮层中央执行网络的关键节点,为 TMS 治疗 AD 的另一常用刺激靶点<sup>[31-32]</sup>;刺激该区域可直接兴奋神经元,降低突触传导阈值、增强突触连接、促进突触可塑性,从而提升额叶皮层效率,改善 AD 患者认知功能<sup>[15]</sup>。PIEVANI 等<sup>[33]</sup>采用独立成分分析(independent component analysis, ICA)于 rs-fMRI 中提取 DMN 及额顶叶网络(frontoparietal network, FPN)并定位其 MNI 坐标,之后将 DMN 与 FPN 分解成簇,分别于其中提取左侧顶下小叶及左侧 DLPFC 的峰值(即局部最大值),根据以下标准选择 TMS 靶点:位于感兴趣网络特定区域内、脑回而非脑沟上且在于头皮与皮质最短垂直路径中。相比基于种子点 FC 分析,基于局部聚类最大值的 ICA 法可提取 DMN 中所含最相关且最活跃区域、区分脑区是否由多个网络共享,但无法提供海马或其他 DMN 区域相关强度信息。

#### 4 小结与展望

TMS 用于改善 AD 患者认知及记忆功能等已展现出巨大潜能,并被多个国家及地区批准用于治疗 AD。目前 TMS 治疗 AD 仍处于研究阶段,缺乏相关

多中心、长期纵向研究,尚未实现规范化。利用 sMRI 可提供高分辨率脑空间信息;fMRI 可反映不同脑区功能活动及其间 FC,为选择 TMS 靶点提供可靠依据;联合用于二者可实现解剖与功能定位的统一,极大提高了定位 TMS 靶点的精确度,对于个体化选择最佳刺激靶点、指导诊疗策略及促进新型干预措施具有重要价值<sup>[12]</sup>。未来应进一步探索 TMS 治疗 AD 效果持续时间及其变化过程,开展更多定位研究,以提高 TMS 治疗 AD 效果的证据等级。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:薛寒笑查阅文献、撰写文章;闫少珍指导、修改文章;齐志刚审阅文章、经费支持。

#### [参考文献]

- [1] 齐志刚,钱天翼,安彦红,等.联机测量灰质皮层体积在阿尔茨海默病诊断中的应用[J].中国医学影像技术,2016,32(8):1165-1168.
- [2] REN R, QI J, LIN S, et al. The China Alzheimer report 2022[J]. Gen Psychiatr, 2022,35(1):e100751.
- [3] MENARDI A, ROSSI S, KOCH G, et al. Toward noninvasive brain stimulation 2.0 in Alzheimer's disease[J]. Ageing Res Rev, 2022,75:101555.
- [4] YU T W, LANE H Y, LIN C H. Novel therapeutic approaches for Alzheimer's disease: An updated review[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(15):8208.
- [5] KEVADIYA B D, OTTEMANN B M, THOMAS M B, et al. Neurotherapeutics as personalized medicines[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2019,148:252-289.
- [6] BUSS S S, FRIED P J, PASCUAL-LEONE A. Therapeutic noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease and related dementias[J]. Curr Opin Neurol, 2019,32(2):292-304.
- [7] KOCH G, CASULA E P, BONNI S, et al. Precuneus magnetic stimulation for Alzheimer's disease: A randomized, sham-controlled trial[J]. Brain, 2022,145(11):3776-3786.
- [8] 赵志莲,卢洁.脑功能成像在阿尔茨海默病和帕金森病诊断中的应用[J].中国医学影像技术,2018,34(11):1601-1603.
- [9] BARKER A T, JALINOUS R, FREESTON I L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex [J]. Lancet, 1985,1(8437):1106-1107.
- [10] LEFAUCHEUR J P, ALEMAN A, BAEKEN C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018) [J]. Clin Neurophysiol, 2020,131(2):474-528.
- [11] CAPPON D, den BOER T, JORDAN C, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for geriatric depression[J]. Ageing Res Rev, 2022,74:101531.
- [12] YEN C, LIN C L, CHIANG M C. Exploring the frontiers of

- neuroimaging: A review of recent advances in understanding brain functioning and disorders [J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(7):1472.
- [13] TESELINK J, BAWA K K, KOO G K, et al. Efficacy of non-invasive brain stimulation on global cognition and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A meta-analysis and systematic review [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 72:101499.
- [14] LIN Y, JIANG W J, SHAN P Y, et al. The role of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurol Sci*, 2019, 398:184-191.
- [15] LI X, QI G, YU C, et al. Cortical plasticity is correlated with cognitive improvement in Alzheimer's disease patients after rTMS treatment [J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(3):503-510.
- [16] PASCUAL-LEONE A, RUBIO B, PALLARDÓ F, et al. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression [J]. *Lancet*, 1996, 348(9022):233-237.
- [17] CUI D, JIN J, CAO W, et al. Beneficial effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the verbal memory and default mode network in healthy older adults [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:845912.
- [18] 万振宽. 重复经颅磁刺激(含定位导航系统)技术及临床应用 [J]. *中国医疗设备*, 2011, 26(1):99-101.
- [19] LU H, CHAN S S M, MA S, et al. Clinical and radiomic features for predicting the treatment response of repetitive transcranial magnetic stimulation in major neurocognitive disorder: Results from a randomized controlled trial [J]. *Hum Brain Mapp*, 2022, 43(18):5579-5592.
- [20] YUAN L Q, ZENG Q, WANG D, et al. Neuroimaging mechanisms of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of amnesic mild cognitive impairment: A double-blind randomized sham-controlled trial [J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(4):707-713.
- [21] ESPOSITO S, TROJSI F, CIRILLO G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of dorsolateral prefrontal cortex may influence semantic fluency and functional connectivity in fronto-parietal network in mild cognitive impairment (MCI) [J]. *Biomedicine*, 2022, 10(5):994.
- [22] VEITCH D P, WEINER M W, AISEN P S, et al. Understanding disease progression and improving Alzheimer's disease clinical trials: Recent highlights from the Alzheimer's disease neuroimaging initiative [J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(1):106-152.
- [23] SABBAGH M, SADOWSKY C, TOUSI B, et al. Effects of a combined transcranial magnetic stimulation (TMS) and cognitive training intervention in patients with Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(4):641-650.
- [24] CHOU Y H, TON THAT V, SUNDMAN M. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 86:1-10.
- [25] CHEN Y C, TON THAT V, UGONNA C, et al. Diffusion MRI-guided theta burst stimulation enhances memory and functional connectivity along the inferior longitudinal fasciculus in mild cognitive impairment [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(21):e2113778119.
- [26] BAGATTINI C, BRIGNANI D, BONNÌ S, et al. Functional imaging to guide network-based TMS treatments: Toward a tailored medicine approach in Alzheimer's disease [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:687493.
- [27] RAIMONDO L, OLIVEIRA L A F, HEIJ J, et al. Advances in resting state fMRI acquisitions for functional connectomics [J]. *Neuroimage*, 2021, 243:118503.
- [28] WANG J X, ROGERS L M, GROSS E Z, et al. Targeted enhancement of cortical-hippocampal brain networks and associative memory [J]. *Science*, 2014, 345(6200):1054-1057.
- [29] JIA Y, XU L, YANG K, et al. Precision repetitive transcranial magnetic stimulation over the left parietal cortex improves memory in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, sham-controlled study [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:693611.
- [30] CHEN H F, SHENG X N, YANG Z Y, et al. Multi-networks connectivity at baseline predicts the clinical efficacy of left angular gyrus-navigated rTMS in the spectrum of Alzheimer's disease: A sham-controlled study [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(8):2267-2280.
- [31] CHENG C P W, WONG C S M, LEE K K, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on improvement of cognition in elderly patients with cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2018, 33(1):e1-e13.
- [32] LU H, LI J, CHAN S S M, et al. Decoding the radiomic features of dorsolateral prefrontal cortex in individuals with accelerated cortical changes: Implications for personalized transcranial magnetic stimulation [J]. *J Med Imaging (Bellingham)*, 2023, 10(1):015001.
- [33] PIEVANI M, MEGA A, QUATTRINI G, et al. Targeting default mode network dysfunction in persons at risk of Alzheimer's disease with transcranial magnetic stimulation (NEST4AD): Rationale and study design [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 83(4):1877-1889.