

功能磁共振和脑电神经成像技术与大脑刺激相结合的研究进展*

李凌** 程识君 雷旭 尧德中

(神经信息教育部重点实验室, 电子科技大学生命科学与技术学院, 成都 610054)

摘要 随着对神经机制问题阐述水平的迅速提高, 所应用的神经成像技术、方法及各种工具的复杂程度也在不断提高. 一方面是神经成像技术本身的不断发展, 另一方面则是大脑直接刺激与神经成像技术同步记录方法的发展. 经颅磁刺激-功能磁共振成像同步技术(TMS-fMRI)和经颅磁刺激-脑电技术(TMS-EEG)能为研究大脑网络的功能和有效连通性提供技术手段, 该技术在多种认知领域的发展和应用, 为神经科学、认知心理学、神经信息学等学科的研究者对人脑的研究开启了多条通道, 更加有利于深入地理解人类大脑的工作机制.

关键词 功能磁共振成像, 脑电图, 经颅磁刺激, 血氧水平依赖

学科分类号 Q42

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00149

人脑的结构和功能成像目前都依赖于各种复杂的神经成像技术, 这些技术是神经科学家们了解大脑的基本工具, 具有不同的空间和时间尺度. 其中包括被广泛应用的无创、高时间分辨率的脑电技术(electroencephalography, EEG)和无创、高空间分辨率的功能磁共振成像技术(functional magnetic resonance imaging, fMRI). 为了得到高时间分辨率和高空间分辨率的信号, 采用 EEG-fMRI 手段进行认知功能成像是近年的发展趋势, 它可以更好地跟踪信号的时间和空间过程, 为进一步解决认知神经科学问题提供可靠的技术和方法^[1]. 然而为了获得大脑各个网络之间的相互关系, 把外界直接的大脑刺激和神经成像方法同步进行, 就可能发展新的因果研究方法. 本文将对功能磁共振成像和脑电技术的新发展做铺垫性的介绍, 然后重点评述把大脑刺激(经颅磁刺激, transcranial magnetic stimulation, TMS)与神经成像方法相结合的 TMS-fMRI 和 TMS-EEG 方法的应用和相关研究进展.

1 功能磁共振成像技术

大部分的 fMRI 是基于血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)的对比原理,

采用实验状态与对照状态统计相减的办法, 认为相减后得到的兴奋(BOLD 信号增强)区域就是与特定脑功能相关, 通常 BOLD 信号会随着血氧含量的减少或血容量的增加而降低. fMRI 具有高时间分辨率、高信号保真度、可以无创地多次重复实验, 然而, fMRI 也有它的局限性. fMRI 是对大脑活动的间接测量, 因而它无法完全有效地回答有关认知机制的问题. Miller^[2]和 Logothetis^[3]等提出, fMRI 研究面临的核心问题是如何对 fMRI 数据进行脑功能的解释.

Heeger 等^[4]通过比较人脑颞中回复合体(medial temporal complex, MT+)处 fMRI 响应与猴子 MT 区单神经元放电频率(firing rates)的斜率, 提出 fMRI 信号(BOLD 信号)与放电频率成一定比例的观点. 其他研究也表明神经元放电频率降低的时候, 引起血管收缩, 对应的就是 fMRI 信号的减弱^[5]. 然而

* 国家自然科学基金资助项目(30800242).

** 通讯联系人.

Tel: 028-83206978, E-mail: liling@uestc.edu.cn

收稿日期: 2010-05-18, 接受日期: 2010-07-12

Devor 等^[6]提出了与之相冲突的观点: fMRI 信号减弱(血管收缩)的原因是突触活动被抑制而不是由于神经元放电频率的降低. 进一步, Schummers 等^[7]研究了星形胶质细胞与神经元活动的时空关系, 证实了是由星型胶质细胞来控制局部血管的扩张, 从而为包括 fMRI 在内的脑功能成像提供信号来源. 即使神经元反应正常, 只要星型胶质细胞不反应, 脑功能成像信号几乎完全消失, 从而证明了是星形胶质细胞使得血流信号随着神经元活动变化而变化.

刺激出现后 BOLD 信号有个下降、上升、下降的过程, 目前 fMRI 主要是依赖于其中的上升过程进行成像, 利用下降过程进行成像也具有一定的功能解释意义. 第二次 BOLD 信号下降(post-stimulus undershoot)的原因目前存在三种假说: a. 在血液流动和氧含量回到基线水平后, 增加的血容量还有个持续过程^[8]; b. 在血液流动和血容量回到基线水平后, 氧化新陈代谢还有个持续过程, 从而降低了血氧含量^[9]; c. 在刺激之后, 血液流速变慢, 从而导致传到活性组织氧气的增加引起血氧含量的减少^[9]. 这三种假说究竟哪一种成立的, 还有待进一步的实验进行验证. 随着 fMRI 技术和处理数据方法的发展, 近年利用内源性振动(endogenous oscillations)来探索静息状态网络(resting state network, RST)方向得到迅速发展^[10-13].

2 脑电技术

脑电图(EEG)是对神经活动电信号更为直接的测量, 是大脑内部神经活动集合的外部表现, 具有高时间分辨率, 在表现与认知功能相关的多个频段(θ 波、 α 波、 β 波和 γ 波等)的研究上具有独特的优势. 重复刺激的 EEG 信号叠加能得到具有事件和时间特异性的事件相关电位(event-related potential, ERP), 在神经心理学、认知神经科学中被广泛应用. EEG/ERP 的二维脑成像技术(脑地形图)是头表电位、ERP 成分或各种谱分析结果的脑成像, 具有对大脑激活区直观的显示作用. 利用头表电位推算三维脑功能成像技术也在不停地发展, 但一定程度上受到空间分辨率低的限制.

皮层脑电图(EECoG)在开颅病人的研究和诊断中起了重要作用, 与头表 EEG 相比具有高的空间分辨率和高信噪比, 由于是有创记录, 通常只能借助于病患神经外科手术的机会实现^[14]. 近年有研究者利用 ECoG 研究人类的运动、感觉和认知系统^[15]

以及研究脑机接口(BCI)技术^[16-17]. 然而在处理 ECoG 数据时仍需注意眼动伪迹的去除, 因为: a. 眼电有可能会透过大脑周围不同类型的组织进行传播, 包括颅骨和脑膜, 这种类型的容积导体将构成从颅内向颅外的“逆”容积导体^[18]; b. 在带有硬脑膜下植入电极的癫痫病人中, 容积导体也有可能通过由颅骨切开术(craniotomy)引起的骨缺口而出现^[19].

γ 波是指脑电当中的高频成分(30Hz 以上的成分), 多项动物研究结果提出了一个重要的假设: 对物体的神经表达是通过对该物体不同部分及特征编码的神经元群体同步 γ 波活动进行编码的. 自发 γ 波的研究发现, 在清醒状态下记录到的新皮层和海马区域之间 γ 波功率的可变性明显比慢波睡眠或快速眼动睡眠期强^[20]. 在进入快速眼动睡眠期时, 脑电 γ 频段活动增强^[21]. 对诱发 γ 波的研究发现, 在刺激出现后 100 ms 左右发生早期的相位锁定响应和晚期 200~300 ms 时的宽频 γ 波功率的增强响应, 后一种响应被称诱发 γ 波响应(induced γ -band EEG response, iGBR)^[22]. iGBR 反映的是与目标的表达、注意、记忆和意识相联系的同步神经元振荡. iGBR 对多种刺激的特征敏感, 包括对物体的熟悉程度、出现物体的种类、对一个物体有意识的检测以及成功的记忆编码及回放等. 然而 Yuval-Greenberg 等^[23]的研究对上述观点提出了异议, 他们证明了是快速眼动引起了头皮记录的 iGBR 增强, 他们认为: 作为把 iGBR 和高级知觉和认知功能相联系的近代理论, iGBR 反映的却是快速眼动, 它是随着新图像的显示而出现, 而不是由于神经元振荡同步而出现的. 该观点使得研究者们需要重新审视过去的头表 γ 波研究成果, 一方面需要同步记录 EEG 和眼动信号, 谨慎地分析数据和解释头表 γ 波信号产生的原因, 另一方面可以尝试利用 ECoG 数据对新观点进行争议.

为了得到高时间、空间分辨率的大脑信号, 近年发展了 EEG-fMRI 同步记录方法^[24]. 通过电生理信号和血氧代谢信号的融合, 有可能从时空信息上更加精确地观察认知动态过程, 因此各种数据融合技术应运而生. 主要的融合方法有: a. fMRI 约束 EEG 成像法, 利用 fMRI 激活信息约束 EEG 源定位^[25]; b. EEG 预测 fMRI 成像法, 假设 fMRI 是 EEG 和血液动力学响应函数的卷积; c. EEG-fMRI 模型融合法, 利用生物物理模型对 EEG 和 fMRI 信号进行解释^[26]. 最近, 我们提出了同时包含时空

两个方面的 EEG-fMRI 对称融合 (spatial-temporal EEG/fMRI fusion, STEFF) 方法^[27]. 该方法在空间融合方面, 建立了基于 fMRI 提供的网络连通性信息进行脑电源定位的算法, 在时间融合方面, 建立了利用 EEG 的时间信息去重建 fMRI 的血流动力学响应函数的方法. 整体上, STEFF 方法实现了数据驱动和模型驱动两类融合的协调统一. 新的数据融合技术的发展和和应用一方面为 EEG-fMRI 同步记录提供基础, 同时能进一步加深对大脑工作机制的认识.

3 fMRI 和 EEG 与大脑刺激相结合的技术

神经成像方法能对与认知有关的整个大脑的活动进行定位, 但它研究的是相关性而不是因果性. 要想进一步地研究大脑网络的连接性往往需要借助于各种数据分析方法, 例如近年较多报道的格兰杰因果 (Granger causality, GC) 分析、动态因果模型 (Dynamic causal models, DCM) 和结构方程建模 (Structural equation modeling, SEM), 属于一种间接研究因果性的方式. 而把外界大脑刺激和神经成像方法同步进行, 就能得到大脑各个区域网络之间的相互作用, 以发展新的因果研究方法. 大脑刺激不仅影响作为目标的局部区域的活动, 而且还会影响远距离的相互连通的区域, 这些远程效应取决于认知因素. 新的因果方法在很多认知领域 (视觉皮层自上而下的调制、大脑两半球间影响等) 都具有适用性.

由此, TMS-fMRI 和 TMS-EEG 方法应运而生, 用来研究大脑回路的功能性和大脑的连通性, 证明脑区活动变化的因果性. 经颅磁刺激 (TMS) 的理论基础是短时程的皮层可塑性和长时程的脑内重组, 它通过产生感应性电流来激活皮层, 从而改变大脑内的生理过程, 会影响到头皮脑电图或功能磁共振检测的血液动力学的变化. 通过改变 TMS 的参数可以观测不同的生理和心理效应, 能对认知功能和行为表现产生促进或抑制作用. TMS 目前被应用于大脑疾病的电磁治疗中和对感觉 - 运动效应、各种心理学问题的研究中.

3.1 TMS-fMRI 的应用和进展

TMS 和 fMRI 既有区别又有联系. 两者的区别在于, fMRI 当中, 远程 (remote) 的功能网络在整个大脑中都是可见的, 而对于 TMS 来说, 它只能以一个特定的区域为目标用相干的方法进行研究. 两者的联系就是, 把两种方法相结合, 则可以研究目

标区域中的“相干”如何在远程相互联系的区域中影响神经元的活动, 及其对认知的影响. 在实际研究中, 由于电磁响应的物理特性, 同步进行 TMS 和 fMRI 在技术上是具有一定挑战的. 1999 年, Bohning 等^[28]开始对 TMS-fMRI 技术可行性进行了论证, 尽管 TMS 会引起 fMRI 信号产生伪迹和降低其信噪比, 研究结果仍然证明了不同强度的 TMS 会在局域和远程大脑皮层中诱发出类似认知任务引起的不同强度的大脑活动. 下面以 TMS 刺激不同脑区为分类介绍 TMS-fMRI 研究进展.

3.1.1 FEF-TMS. 对灵长类动物的研究结果提供了直接的证据, 说明额叶眼动区 (frontal eye fields, FEF) 除了与眼动有关, 也是背侧注意网络的一个关键节点^[29]. 实验中采用微电流刺激 (microstimulation) 猴子大脑 FEF 区域 (电流阈值低于能引起快速眼动的强度), 同时记录外纹状皮层 (extrastriate visual cortex) 神经元的活动, 刺激的同时发现 V4 区对应的神经元活动增强, 类似于空间注意引起的神经元活动的增强. 为了提供人脑中 FEF 对视觉皮层影响的直接证据, Ruff 等^[30]以大脑右侧 FEF 为 TMS 目标, 同步利用功能磁共振设备记录 BOLD 信号, 他们发现, 刺激人脑右侧 FEF 会影响视觉区 V1~V4 的 BOLD 信号, 即 FEF-TMS 的增加能导致外周视野的视网膜区域表达 BOLD 信号的增强, 但它会减弱中心视野的 BOLD 信号. 对控制位置 (头顶区域) 采用 TMS 则没有这样的效果. 这一研究迄今为止阐明的基本观点就是, 特定区域 (例如 FEF) 的刺激能对大脑网络中远距离但相互联系的区域 (例如视觉皮层) 产生影响.

3.1.2 PMd-TMS. 执行有意动作时, 背侧运动前皮层 (dorsal premotor cortex, PMd) 可能会对大脑两个半球的运动区都有影响, 但对左、右半球运动区之间的相互作用机制了解并不深入. Bestmann 等^[31]利用 TMS 刺激左侧 PMd, 同步记录 fMRI 信号, 发现当被试执行左手紧握任务时, TMS 刺激越强, 则引起越强的右侧 PMd 和初级运动皮层 (primary motor cortex, M1) 的活动, 而当被试处于休息放松状态时, TMS 刺激越强, 右侧 PMd 和 M1 活动反而降低. 因而他们认为, 随着当前运动任务的不同, 左侧 PMd 对对侧运动皮层区域产生了不同的影响.

3.1.3 PC-TMS.

Blankenburg 等^[32]利用同步 TMS-fMRI 来检验可能的大脑左、右半球间的远程效应. 他们以不同

强度的 TMS 刺激右侧顶叶皮层 (parietal cortex, PC), 同时给被试的右手腕施以正中神经电刺激 (median nerve stimulation), 其对应的大脑区域为左侧初级体感皮层 (primary somatosensory cortex, SI). 发现越强的 TMS 刺激会引起该区域越强的活动. 而当没有体感刺激输入时, 越强的 TMS 刺激反而引起左侧初级体感皮层活动的降低. 他们的同步 TMS-fMRI 数据直接证实了右侧顶叶皮层的 TMS 会影响对侧(左侧)初级体感皮层对外界刺激的处理过程, 无外界体感刺激时两者形成竞争效果, 有体感刺激时则形成促进效果.

Sack 等^[31]利用同步 TMS-fMRI 对同一个视觉刺激下的空间任务(角度判断)和非空间任务(颜色判断)进行了研究, 探讨顶叶皮层(PC)与视觉空间判断能力的关系. 结果发现, 是右侧顶叶皮层(而不是左侧)的 TMS 削弱了视觉空间判断能力, 并引起右半球额-顶区网络的神经活动发生了变化. 在空间任务条件下这种现象比在非空间任务条件下发生得更为明显. 他们认为顶叶损伤引起的不仅是对顶叶区域本身的损害, 还会干扰相应的额-顶网络的神经活动, 从而影响视觉空间的判断能力.

目前认为视觉注意是由两个部分分离的网络组成的, 一个是通过目的导向(goal directed or top-down)对刺激做出选择和反应, 另一个是刺激驱动(stimulus-driven or bottom-up)行为相关的感觉的检测. 其中目的导向的控制激活区域为额叶-顶叶网络的一些亚区, 而刺激驱动控制激活的区域大部分在右侧半球的颞-顶皮层和腹侧额叶皮层. Blankenburg 等^[34]利用同步 TMS-fMRI 对顶叶皮层在视觉空间注意中所处的地位进行了研究. 是一个 top-down 实验, 包含持续注意左(或右)视野出现的视觉刺激和一个中性控制条件, 同时以不同强度的 TMS 刺激右侧后顶叶皮层 (posterior parietal cortex, PPC). 结果一方面显示与前面研究有类似性: 空间注意引起注意网络的激活、刺激对侧枕叶的视觉皮层(外纹状皮层)激活比同侧强; 另一方面发现, 顶叶 TMS 刺激强度的提高会扩大刺激对侧外纹状皮层与同侧的激活差异. 他们的研究结果进一步证实了人类右顶叶皮层能对枕叶视觉皮层施加与空间注意相关的直接影响, 并显示了远程之间的影响是怎么改变注意控制的自上而下方式.

3.2 TMS-EEG 的应用和进展

虽然还存在着一些技术上的问题, TMS 和 EEG 结合应用和发展至今已超过 10 年^[35-36]. TMS

引起的局部大脑区域短暂、虚拟损伤可以给认知神经科学研究提供补充手段, 而 EEG 的高时间分辨率使得 TMS-EEG 技术可以用来研究大脑功能连通性、注意的机制、大脑不同频率的振荡关系等问题. 下面也是以 TMS 刺激不同脑区为分类介绍 TMS-EEG 研究进展.

3.2.1 FEF-TMS. TMS 与同步的 EEG 记录联合起来, 可以在准确的时间特性上来研究可能存在的远程效应. 其中一项研究表明^[37], 右侧的 FEF-TMS 会改变位于后枕-颞区域的事件相关电位(ERPs). 在一个内隐注意定向任务的线索期间给予右侧 FEF 区域 5 个 TMS 脉冲刺激, 发现视觉刺激诱发的神经活动显著地受到 FEF-TMS 的影响: 有 TMS 时视觉皮层的负极性波比无 TMS 时更大, FEF-TMS 同侧视觉皮层负极性波比对侧更大, 同时发生得更早. 该变化类似于刺激对侧视觉皮层的 ERP 成分比同侧成分的幅度大、潜伏期短现象. 当用 TMS 刺激 FEF 附近区域但与记录位置无解剖连接的位置时, 没有产生上述效果. 该研究结果说明, 当分配注意时, 人脑 FEF 会直接影响后部脑区视觉活动的调制处理过程.

3.2.2 PMd-TMS. 睡眠与清醒状态下大脑的远程连接性是否有差异? Massimini 等^[38]对右背侧运动前皮层(PMd)应用了单次 TMS 脉冲进行刺激, 同时记录 EEG 来探讨了该问题. 研究发现, 在安静清醒状态下, 刺激后 15 ms 左右在 PMd 区域有明显的电活动, 紧跟着活动源传导至几个厘米以外的连接的皮层区域上, 而在非快速眼动睡眠期(non-rapid eye movement sleep, NREM), 开始的 PMd 响应很强, 但很快就衰减了, 信号没有传导至刺激位置以外区域. 该研究结果说明清醒状态下大脑具有远程的有效连接效应, 而这种效应在特定的睡眠期间将受到抑制.

3.2.3 PPC-TMS. 为了探讨视觉注意的神经基础, Fuggetta 等^[39]在一个视觉搜索任务中以右侧后顶叶皮层 (posterior parietal cortex, PPC) 为目标进行同步 TMS 和 EEG 记录. 行为结果发现, 单脉冲 TMS 引起联合搜索(conjunction search)反应时间的增加, 与之相关的 ERPs 成分也发生了变化. 视觉刺激对侧与刺激同侧视觉皮层 ERP 信号之差会形成位于大脑后部的 N2pc 成分, 它反映了对目标位置注意的集中程度, 而右侧 PPC-TMS 消除了与位置注意相关的这种差异, 即无 N2pc 成分. 进一步, 当用 TMS 刺激头顶(vertex)位置时, N2pc 仍然存在. 这

一研究证明了 PPC-TMS 通过影响远程的视觉皮层来调节注意的选择性。

3.2.4 VC-TMS. 最近的一项研究^[40]利用 TMS-EEG 研究自发脑电枕部 α 波(8~14 Hz)活动对后续任务执行的影响。以视觉皮层(visual cortex, VC)为 TMS 刺激区域,对蒙眼被试进行相同的、接近阈值的强度下的刺激,被试报告每次刺激是否感觉到有光幻视现象(phosphene)。对于感觉到和没有感觉到的每次试验(trial)的 TMS 刺激前数据进行计算分析,发现感觉到光幻视刺激前的枕部 α 波活动显著低于没有感觉到的情况。研究结果说明大脑后部 α 波的自发振荡构成了一个自动激活的视觉处理模式,甚至不需要视网膜的输入。

综上所述,随着对神经机制问题阐述水平的迅速提高,所应用的神经成像技术、方法及各种工具的复杂程度也在不断提高,而大脑刺激与神经成像技术的结合为神经科学、认知心理学、神经信息学等学科的研究者对人脑的研究开启了一扇窗户,有利于我们更加深入地理解人脑网络的协同运作方式,必将在认知神经科学研究中得到更加广泛的应用。

参 考 文 献

- [1] 饶恒毅,陈霖.多方式认知功能成像研究进展.生物化学与生物物理进展,2001,28(6):806-810
Rao H Y, Chen L. Prog Biochem Biophys, 2001, 28(6): 806-810
- [2] Miller G. Neuroimaging: Growing pains for fMRI. Science, 2008, 320(5882): 1412-1414
- [3] Logothetis N K. What we can do and what we cannot do with fMRI. Nature, 2008, 453(7197): 869-878
- [4] Heeger D J, Huk A C, Geisler W S, et al. Spikes versus BOLD: what does neuroimaging tell us about neuronal activity?. Nature Neuroscience, 2000, 3(7): 631-633
- [5] Shmuel A, Leopold D A. Neuronal correlates of spontaneous fluctuations in fMRI signals in monkey visual cortex: Implications for functional connectivity at rest. Human Brain Mapping, 2008, 29(7): 751-761
- [6] Devor A, Tian P, Nishimura N, et al. Suppressed neuronal activity and concurrent arteriolar vasoconstriction may explain negative blood oxygenation level-dependent signal. J Neuroscience, 2007, 27(16): 4452-4459
- [7] Schummers J, Yu H, Sur M. Tuned responses of astrocytes and their influence on hemodynamic signals in the visual cortex. Science, 2008, 320(5883): 1638-1643
- [8] Silva A C, Koretsky A P, Duyn J H. Functional MRI impulse response for BOLD and CBV contrast in rat somatosensory cortex. Magnetic Resonance in Medicine, 2007, 57(6): 1110-1118
- [9] Lu H Z, Golay X, Pekar J J et al. Sustained poststimulus elevation in cerebral oxygen utilization after vascular recovery. J Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2004, 24(7): 764-770
- [10] Boly M, Baeteu E, Schnakers C, et al. Baseline brain activity fluctuations predict somatosensory perception in humans. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(29): 12187-12192
- [11] Fox M D, Snyder A Z, Vincent J L, et al. Intrinsic fluctuations within cortical systems account for intertrial variability in human behavior. Neuron, 2007, 56(1): 171-184
- [12] Mason M F, Norton M I, VanHorn J D, et al. Wandering minds: The default network and stimulus-independent thought. Science, 2007, 315(5810): 393-395
- [13] Vincent J L, Patel G H, Fox M D, et al. Intrinsic functional architecture in the anaes-thetized monkey brain. Nature, 2007, 447(7140): 83-86
- [14] Ball T, Kern M, Mutschler I, et al. Signal quality of simultaneously recorded invasive and non-invasive EEG. Neuroimage, 2009, 46(3): 708-716
- [15] Canolty R T, Edwards E, Dalal S S, et al. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. Science, 2006, 313(5793): 1626-1628
- [16] Pistohl T, Ball T, Schulze-Bonhage A, et al. Prediction of arm movement trajectories from ECoG-recordings in humans. J Neuroscience Methods, 2008, 167(1): 105-114
- [17] Leuthardt E C, Schalk G, Wolpaw J R, et al. A brain-computer interface using electrocorticographic signals in humans. J Neural Engineering, 2004, 1(2): 63-71
- [18] Fuchs M, Wagner M, Kastner J. Development of volume conductor and source models to localize epileptic foci. J Clinical Neurophysiology, 2007, 24(2): 101-119
- [19] Otsubo H, Ochi A, Imai K, et al. High-frequency oscillations of ictal muscle activity and epileptogenic discharges on intracranial EEG in a temporal lobe epilepsy patient. Clinical Neurophysiology, 2008, 119(4): 862-868
- [20] Cantero J L, Atienza M, Madsen J R, et al. Gamma EEG dynamics in neocortex and hippocampus during human wakefulness and sleep. NeuroImage, 2004, 22(3): 1271-1280
- [21] Abe T, Matsuoka T, Ogawa K, et al. Gamma band EEG activity is enhanced after the occurrence of rapid eye movement during human REM sleep. Sleep and Biological Rhythms, 2008, 6(1): 26-33
- [22] Pantev C. Evoked and induced gamma-band activity of the human cortex. Brain Topography, 1995, 7(4): 321-330
- [23] Yuval-Greenberg S, Tomer O, Keren A S, et al. Transient induced gamma-band response in EEG as a manifestation of miniature saccades. Neuron, 2008, 58(3): 429-441
- [24] Ritter P, Villringer A. Simultaneous EEG-fMRI. Neuroscience Biobehavioral Reviews, 2006, 30(6): 823-838
- [25] Lei X, Yao D. EEG source localization based on multiple fMRI spatial patterns. The 2nd International Conference on Cognitive Neurodynamics. 2009, Hangzhou, China
- [26] Valdes-Sosa P A, Sanchez-Bornot J M, Sotero R C, et al. Model driven EEG/fMRI fusion of brain oscillations. Human Brain

- Mapping, 2009, **30**(9): 2701–2721
- [27] Lei X, Qiu C, Xu P, Yao D. A parallel framework for simultaneous EEG/fMRI analysis: Methodology and simulation. *NeuroImage*, 2010, **52**(3): 1123–1134(DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.01.024)
- [28] Bohning D E, Shastri A, McConnell K A, *et al.* A combined TMS/fMRI study of intensity-dependent TMS over motor cortex. *Biological Psychiatry*, 1999, **45**(4): 385–394
- [29] Moore T, Armstrong K M. Selective gating of visual signals by microstimulation of frontal cortex. *Nature*, 2003, **421**(6921): 370–373
- [30] Ruff C C, Blankenburg F, Bjoertomt O, *et al.* Concurrent TMS-fMRI and psychophysics reveal frontal influences on human retinotopic visual cortex. *Current Biology*, 2006, **16**(15): 1479–1488
- [31] Bestmann S, Swayne O, Blankenburg F, *et al.* Dorsal premotor cortex exerts state-dependent causal influences on activity in contralateral primary motor and dorsal premotor cortex. *Cerebral Cortex*, 2008, **18**(6): 1281–1291
- [32] Blankenburg F, Ruff C C, Bestmann S, *et al.* Interhemispheric effect of parietal TMS on somatosensory response confirmed directly with concurrent TMS-fMRI. *J Neuroscience*, 2008, **28**(49): 13202–13208
- [33] Sack A T, Kohler A, Bestmann S, *et al.* Imaging the brain activity changes underlying impaired visuospatial judgments: simultaneous fMRI, TMS, and behavioral studies. *Cerebral Cortex*, 2007, **17**(12): 2841–2852
- [34] Blankenburg F, Ruff C C, Bestmann S, *et al.* Studing the role of human parietal cortex in visuospatial attention with concurrent TMS-fMRI. *Cerebral Cortex*, 2010, **20**(11): 2702–2711 (DOI: 10.1093/cercor/bhq015)
- [35] Ilmoniemi R J, Virtanen J, Ruohonen J, *et al.* Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport*, 1997, **8**(16): 3537–3540
- [36] Thut G, Lves J R, Kampmann F, *et al.* A new device and protocol for combining TMS and online recordings of EEG and evoked potentials. *J Neuroscience Methods*, 2005, **141**(2): 207–217
- [37] Taylor P C, Nobre A C, Rushworth M F S. FEF TMS affects visual cortical activity. *Cerebral Cortex*, 2007, **17**(2): 391–399
- [38] Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, *et al.* Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science*, 2005, **309**(5744): 2228–2232
- [39] Fuggetta G, Pavone E F, Walsh V, *et al.* Cortico-cortical interactions in spatial attention: a combined ERP/TMS study. *J Neurophysiology*, 2006, **95**(5): 3277–3280
- [40] Romei V, Brodbeck V, Michel C, *et al.* Spontaneous fluctuations in posterior alpha-band EEG activity reflect variability in excitability of human visual areas. *Cerebral Cortex*, 2008, **18**(9): 2010–2018

The Achievement of Synchronized Recording of fMRI and EEG Neuroimaging Technologies with Direct Stimulation on The Brain*

LI Ling**, CHENG Shi-Jun, LEI Xu, YAO De-Zhong

(Key Laboratory for NeuroInformation of Ministry of Education, School of Life Science and Technology, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China)

Abstract As understanding of neural mechanisms gets deeper, application of neuroimaging improves as well, including its technologies, methods, and various tools. The improvement includes continuous progress in the neuroimaging technology itself and synchronized recording of neuroimaging with direct stimulation on the brain. Synchronization of TMS and fMRI, TMS and EEG technologies are being well established and provided technical support for exploring functional and effective connectivity of human brain network. These technologies suggest new ways of the brain study in the fields of neuroscience, cognitive psychology, and neural informatics. Furthermore, they can help to understand the working mechanisms of the human brain.

Key words functional magnetic resonance imaging(fMRI), electroencephalography(EEG), transcranial magnetic stimulation(TMS), blood oxygen level dependent

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00149

*This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (30800242).

**Corresponding author.

Tel: 86-28-83206978, E-mail: liling@uestc.edu.cn

Received: May 18, 2010 Accepted: July 12, 2010