

## 经颅磁刺激的多尺度建模仿真研究

杨惠兰<sup>1,2</sup>, 徐桂芝<sup>1,2</sup>, 王宏斌<sup>1,2</sup>

1. 省部共建电工装备可靠性与智能化国家重点实验室, 天津 300130; 2. 河北省生物电磁与神经工程重点实验室/河北工业大学电气工程学院, 天津 300130

**【摘要】**经颅磁刺激是一种无创无痛的电磁刺激手段,被广泛应用于神经调控,在临床上对多种精神疾病和神经类疾病有明显的治疗效果。本文从电磁场建模仿真,细胞跨膜电位建模仿真,以及神经元响应建模仿真3个方面对经颅磁刺激多尺度建模仿真研究进行了详细的综述,并提出现阶段存在的问题以及对未来的展望。经颅磁刺激的多尺度建模仿真对磁刺激仪的设计开发具有指导意义,对磁刺激的导航系统提供重要的理论基础,有助于我们更好的理解电磁刺激的神经调控机制。

**【关键词】**经颅磁刺激;电磁场建模仿真;细胞跨膜电位建模仿真;神经元响应建模仿真;综述

**【中图分类号】**R318

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2022)10-1293-05

### Review of multi-scale modeling and simulation of transcranial magnetic stimulation

YANG Huilan<sup>1,2</sup>, XU Guizhi<sup>1,2</sup>, WANG Hongbin<sup>1,2</sup>

1. State Key Laboratory of Reliability and Intelligence of Electrical Equipment, Tianjin 300130, China; 2. Hebei Key Laboratory of Bioelectromagnetic and Neural Engineering/School of Electrical Engineering, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China

**Abstract:** Transcranial magnetic stimulation which is a non-invasive and painless electromagnetic stimulation method is widely used in nerve regulation and has obvious therapeutic effect on a variety of mental diseases and neurological diseases. Herein the researches on electromagnetic field modeling and simulation, cell transmembrane potential modeling and simulation, and neuron response modeling and simulation are reviewed, and the existing problems and future prospects are put forward. The multi-scale modeling and simulation of transcranial magnetic stimulation has guiding significance for the design and update of magnetic stimulator, provides an important theoretical basis for the navigation system of magnetic stimulation, and is helpful to better understand the neural regulation mechanism of electromagnetic stimulation.

**Keywords:** transcranial magnetic stimulation; electromagnetic field modeling and simulation; cell transmembrane potential modeling and simulation; neuron response modeling and simulation; review

### 前言

经颅磁刺激是一项应用较为广泛的非侵入性神经刺激技术,用于调节人类大脑的神经活动,具有无创、不接触、无痛等优点。通过放置在头皮上的线圈产生有效通过颅骨的磁场,激活或抑制人体神经系统,影响神经元放电活动。1985年,Baker等<sup>[1]</sup>成功将

通电线圈用于刺激人体大脑。自此,经颅磁刺激技术开始迅速发展。近年来,经颅磁刺激已成为一种很有前途的物理治疗工具,常用于各种神经疾病和精神疾病的诊断和治疗,如中风<sup>[2-4]</sup>、帕金森病<sup>[5-7]</sup>、耳鸣、癫痫和抑郁症等。

为了模拟大脑中神经元对磁刺激的真实反应,采用建模仿真的方法,结合生物学上真实神经元的电学和化学信息,在具有解剖结构的头部模型上计算出电流或电场用于模拟神经反应的皮层神经元输入。这些神经元和头部模型之间的耦合被称为多尺度计算模型,可以预测绝对刺激阈值和线圈定向效应。因为耦合具有一定的难度,所以多尺度计算模型仍然是当前研究的一个热门领域。经颅磁刺激多尺度建模一般分为两个步骤,第一步宏观上求解磁刺激产生的电磁场分布;第二步将电场结果耦合神经元模型。

**【收稿日期】**2022-05-26

**【基金项目】**国家自然科学基金(51737003, 51977060, 51607056);河北省高等学校自然科学青年拔尖人才项目(BJ2016013)

**【作者简介】**杨惠兰,博士研究生,研究方向:生物电磁与神经工程, E-mail: huilanyang2021@163.com

**【通信作者】**徐桂芝,教授,研究方向:生物电磁, E-mail: gzxu@hebut.edu.cn

## 1 磁刺激感应电磁场建模仿真

磁刺激的数学理论基础为电磁场麦克斯韦方程,利用标量磁位与矢量磁位,在边界条件限制的情况下,由麦克斯韦方程组求出磁场的数值解,得到磁刺激下磁场和感应电场的分布。求解方法最常用的是有限元法,其他方法还有边界元法、有限差分法等。

### 1.1 头模型的建立

最初的头部仿真模型较为简单,基于简化的对称二维平面模型或者对称三维模型。在理论模型中,Rush等<sup>[8]</sup>提出用三层球模型代替头皮、颅骨和脑组织,每层赋予相应的组织电导率,该模型在电刺激和磁刺激的电场理论计算中都得到广泛应用<sup>[9-10]</sup>。然而,简化的球头模型不仅在形态上与真实大脑相差太大,而且在磁刺激电场分布上存在很大误差。球形头模型预测了经颅磁刺激引起的径向电流的缺失,这错误地证明了只有与皮质表面相切的间神经元在经颅磁刺激时受到刺激,而现实的头部模型却显示了相反的结果<sup>[11]</sup>。

随着成像技术与图像处理软件的发展,简化的球头模型逐渐被基于医学图像建立的头模型所取代<sup>[12-16]</sup>,这种真实的头部模型准确地描述了大脑皮层形状,甚至在头模型中增加真实尺寸的细胞级别的皮层柱模型<sup>[14]</sup>。对皮层表面结构的精确描述,是建模的一个难点。皮质改变的影响主要发生在脑脊液-灰质边界附近。脑脊液越薄的地方电场强度值越大。皮层脑沟在1.5 mm以下的沟槽宽度的改变不会显著改变全脑的电场分布,但会导致电场在脑回顶部变得更加集中,并增加了这些位置的绝对电场强度<sup>[17]</sup>。在经颅磁刺激的频率范围内,不同的组织层几乎是解耦的,改变一层的电学性质并不影响相邻层的电场分布<sup>[18]</sup>。因此,根据兴趣区域,合理选择头部建模的复杂程度,有效利用计算资源,也是磁刺激仿真中的一个重点。SimNIBS是一个用于模拟经颅磁刺激和经颅电刺激的免费开源软件包,可以用来建立基于医学图像的真实大脑皮质模型<sup>[19]</sup>。

### 1.2 脑组织各向异性对感应电场的影响

大脑中不同的组织类型和不同的纤维取向导致了电导率分布的不均匀性和各向异性,对诱导电场的空间分布有很大的影响,从而决定了诱导电场的作用机制<sup>[20]</sup>。在模型中引入各向异性,尤其是电导率的各向异性,是提高模型组织特性准确性的一个重要手段。大脑中存在的组织异质性和各向异性水平可以显著改变脑组织中诱导电场的分布<sup>[21]</sup>。De Lucia等<sup>[22]</sup>采用扩散张量成像技术得到各向异性电导率信息,对头部三维模型进行了有限元模拟。结果表明,各向异性对刺激位置及其强度影响不大。它对感应电场的空间分布

有较大的影响,产生的差异约为最大感应电场的10%。此外,在计算中加入纤维各向异性时,受磁刺激影响的面积比各向同性模型略大。De Geeter等<sup>[23]</sup>基于 $T_1$ 加权 and 弥散加权的磁共振图像,建立了一个包含真实几何结构和真实弥散各向异性组织特性的头部模型,结果表明,磁刺激下各向异性对最大感应电流和电场的影响分别为32%和19%。这种精细化的模型不仅可以更准确地模拟经颅磁刺激和其他脑电磁场相互作用时的场分布,而且有助于更好地理解电生理水平上电磁相互作用的结果。

### 1.3 线圈的设计

经颅磁刺激线圈类型、线圈阵列、线圈位置和线圈方向都会对感应电场产生影响,线圈的聚焦性与穿透性是线圈设计中必须考虑的两个因素。最早的经颅磁刺激系统使用的是圆形线圈,圆形线圈刺激强度大,但聚焦性差。目前最常用的是8字形线圈<sup>[24]</sup>,两个线圈中的电流方向相反,线圈中间联合处磁感应强度最大。8字形线圈刺激面积小,聚焦性好,但刺激深度较浅。除了圆形和8字形这两种常用的线圈,还有双锥形线圈、深部刺激线圈(H线圈)、帽形线圈等线圈。Deng等<sup>[10]</sup>分析了50种类型的线圈,认为8字形线圈是电场聚焦度和穿透深度权衡最好的一种线圈类型。通过增加导磁块和导电块、屏蔽板和铁芯,均可以提高经颅磁刺激线圈的聚焦性<sup>[25-27]</sup>。实验动物科学是通过对动物本身生命现象的研究进而推用到人类的科学,近年来,动物用经颅磁刺激线圈的设计与开发较为缺乏,殷涛团队通过建立大鼠头部模型,设计了大鼠经颅磁刺激实验专用线圈<sup>[28]</sup>,有望促进小动物经颅磁刺激研究。

## 2 磁刺激细胞跨膜电位建模仿真

1957年,Schwan<sup>[29]</sup>推导了静电场下细胞跨膜电位的计算模型。1983年,Schwan<sup>[30]</sup>建立了外加时变场作用下的圆形单细胞膜电压计算模型。2001年,Gimsa等<sup>[31]</sup>建立了外加时变场作用下的椭圆形细胞膜电位计算模型,并推导出细胞膜电导率不为零的圆形细胞膜电压计算模型。尽管许多研究已经研究了不同影响因素的跨膜电位分布<sup>[32]</sup>,比如电场频率,不均匀电场,细胞方向,细胞形状(球形、椭圆形、圆柱形以及不规则形状)对跨膜电位的影响<sup>[32-35]</sup>,但对于神经元组织中磁诱导的膜电位,还没有直接的分析方法。此外,其对组织非均匀性的依赖性尚未完全阐明。Ye等<sup>[36]</sup>推导出一个由低频磁场诱导的球形神经元结构跨膜电位解析表达式,研究了组织非均匀性对细胞极化的影响。1996年,Nagarajan等<sup>[37]</sup>推导出磁刺激广义电缆方程,并明确确定了不同应用



磁场分量对激励的贡献。Ye等<sup>[38]</sup>利用无髓鞘轴突模型,提供了一个跨膜电位在空间均匀、时间可变的磁刺激下的解析表达式,表明组织特性可能在决定磁刺激下轴突激活的有效性方面发挥重要作用。传统的电缆方程只能用于描述纵向电场中外周神经的兴奋,无法描述外周神经在横向电场作用下的兴奋。于辉等<sup>[39]</sup>通过增加一项膜电流来表示径向电流对有髓鞘轴突的作用,但这种方法夸大径向电流的作用,不能准确表示径向电流对神经元的作用。Wang等<sup>[40]</sup>通过将横向电场分量与径向电场分量纳入而改进了电缆方程,为磁刺激模拟中的应用提供了严格的理论基础和改进的理论依据,利用这一理论框架,量化了横向极化和神经波动对激活阈值的影响。

### 3 磁刺激神经元响应建模

单神经元是神经系统的基本组成单位,单个神经元对大脑功能的贡献似乎微不足道。但是,实验表明,单个神经元可以防止冗余,使信息清晰<sup>[41]</sup>。受刺激的单个神经元不仅影响周围神经元的激活与抑制,甚至影响动物的行为<sup>[42]</sup>。单个锥体神经元的放电序列将周围神经元在时间和空间上级联起来。经颅磁刺激在单细胞水平上对神经活动的兴奋性或抑制性影响还不能明确。经颅磁刺激可以对神经元产生多种影响,在体和离体实验中发现最常见的现象是经颅磁刺激引起神经元和神经元亚群的动作电位爆发<sup>[43]</sup>。磁场对细胞的增殖分化、DNA、神经递质、细胞内的钙离子浓度和离子通道活性具有不可忽视的影响。经颅磁刺激脉冲引起神经元电压门控钠离子通道的瞬时激活,并在接近阈值电压时显著增加神经元的稳态电流,重复经颅磁刺激还导致细胞内钙的延迟增加<sup>[44]</sup>。通过反转线圈进行磁刺激后发现,由前到后的(AP方向)电流同样能够引起神经元电活动的爆发,但是响应幅值明显低于标准的由后到前的(PA方向)电流<sup>[43]</sup>。

对经颅磁刺激的仿真最初只是利用皮层模型模拟磁刺激感应电场在皮层结构上的分布<sup>[45]</sup>,但是,磁刺激感应电场建模研究只能宏观上分析磁场的分布情况,不能反映磁场对大脑实际的作用效果。人们开始在单细胞模型上研究磁刺激对神经元的影响<sup>[46]</sup>,通过模拟单个神经元不同形态,发现直轴突比弯曲轴突阈值更低<sup>[47]</sup>,轴突直径的增大会降低刺激阈值,树突直径对阈值影响不大<sup>[48]</sup>。2005年,Esser等<sup>[49]</sup>第一次通过考虑皮层回路的复杂性来模拟经颅磁刺激效应的模型。早期,利用挤塑板模型描述大脑皮层的沟壑,代替简化的皮层模型;由于神经元形态的三维重建比较困难,人们多使用简化的直轴突进行建模<sup>[48]</sup>。

使用这两种简化的模型进行多尺度耦合建模降低了耦合难度与计算难度<sup>[20,50]</sup>,同时又可以了解皮层结构对刺激的反应。Salvador等<sup>[51]</sup>通过建立12种不同类型神经元模型与简化大脑皮层模型的耦合,模拟了神经元在不同部位受到刺激,结果表明:不同类型神经元的刺激阈值取决于脉冲波形和相对电流方向<sup>[51]</sup>。随着核磁共振等成像技术的发展,人体头部的结构可以生成逼真的三维模型,人们开始在真实的大脑皮层结构上进行磁刺激仿真多尺度建模。Goodwin等<sup>[534]</sup>使用锥体细胞及其轴突模型来模拟一个包含2000个神经元的皮质斑块,并对经颅磁刺激中24种不同方向线圈产生的电场响应进行计算,结果表明单个神经元的兴奋性随线圈方向的改变而变化<sup>[52]</sup>。2016年,Seo等<sup>[54]</sup>研究了磁刺激下电场是如何激活不同神经元类型的形态细节模型的,预测不同线圈方向的神经激活模式与实验结果一致。单个神经元的激活阈值和神经元复杂形态上单个动作电位的精确起始点不同。皮层第3层锥体神经元通常比第5层锥体神经元更容易被刺激,激活区域的差异取决于线圈的方向。动作电位主要产生于皮层锥体细胞的轴突起始段。上述建模研究多是基于简化的轴突模型,而皮层内轴突的三维几何结构对于精确耦合电场尤为重要。2020年,杜克大学Aberra等<sup>[55]</sup>建立了形态逼真的神经模型,并将其与人头有限元模型中计算的经颅磁刺激诱导电场相结合,用脉冲波形和电流方向的几种组合来量化皮层对经颅磁刺激的响应。结果表明:神经激活在很大程度上是由场强度驱动的,而不是垂直于皮层表面的场分量。改变诱导电流的方向会导致激活区出现与波形相关的移位<sup>[56]</sup>。这些研究通常是在NEURON仿真环境中进行(NEURON是由耶鲁大学开发的专门进行神经元仿真的软件)。

另一方面,基于数学模型的神经响应模型,可以从非线性动力学角度分析神经元的响应特性,有助于人们理解神经元对外加刺激的编码机制。神经元模型分为两大类,第一类是现象类神经元模型,其中最简单的是Leaky IF神经元模型,其利用一个电容和电阻表示神经元模型;第二类是生物物理神经元模型,如经典的Hodgkin-Huxley(HH)模型。1952年,HH模型的创立是神经科学一个里程碑式的成果<sup>[57]</sup>。但是,由于HH神经元模型比较复杂,计算时间较长,研究人员又陆续提出其他神经元模型,如FHN模型、ML模型和HR模型等。当神经元处在一个磁场环境中或者受到磁场刺激时,对细胞膜电位产生一个扰动<sup>[29]</sup>,将这个膜电位扰动添加到神经元模型上作为磁场的影响因素,在此基础上研究磁场对神经元和神经网络的影响<sup>[58]</sup>。在Schwan模型的基础上,将考虑神经元极化后的跨膜电位纳入到

神经元膜动力学模型中,研究极低频磁场扰动下单个神经元和神经网络的响应<sup>[59-61]</sup>。细胞膜可以表示为一个并行电路,通过电路的总电流可以被描述为所有离子电流和那些由于非特异性离子泄漏而产生的电流的总和。Isakovic等<sup>[62]</sup>通过考虑动作电位的时空递进,即轴向电流传播产生的下一个轴突段的电流密度;并考虑离子变化和轴向电流以及纵向电流,在此基础上,得到了一个描述神经元作为可兴奋细胞特性的耦合常微分方程组,并模拟了神经纤维周围的非均匀电磁场及其与神经系统中细胞的相互作用<sup>[62]</sup>。马军团队<sup>[63]</sup>基于忆阻器概念,将磁通作为方程变量纳入神经元模型,建立了电离辐射下新的神经元模型,根据改进的神经元模型,外部刺激可以使神经元产生多种模式电活动,这表明神经元可以自适应地选择合适的模式进行电活动。Wu等<sup>[64]</sup>提出将神经元视为一个复杂的带电体,考虑电磁场的作用,分别用磁通和电荷来描述磁场和电磁感应的变化,建立了一个新的神经元模型。

#### 4 存在的问题和未来展望

经颅磁刺激感应电场分布的建模仿真多是基于正常人体大脑组织,研究发现,许多神经类疾病患者的大脑组织结构发生了明显变化,如阿尔茨海默病和中风是由大脑皮层的真实几何变化引起的。在这些病变的大脑中,由经颅磁刺激引起的诱导场将产生变化,目前的研究表明,即使是很小的改变也能引起相关的影响。对病变大脑进行建模可以帮助了解磁刺激作用下患病大脑的场分布,有助于我们进行精准的疾病治疗和刺激模式的选择。因此,非健康人体头脑建模是迫切需要并且尤为重要的。另一个目前还没有解决的问题:由于神经元之间的连接,磁刺激会激活更深的皮层网络,所以经颅磁刺激的实际激活区域与仿真结果之间存在差异。另外,动物实验用经颅磁刺激线圈的设计和开发也是目前亟待解决的问题。

传统的单神经元模型和神经网络大都基于正常神经元,然而对正常型神经元模型和神经网络进行分析不能够准确地指导患病人体大脑的神经刺激模式,因此,建立缺陷型单神经元模型及神经网络同样是未来研究的一个方向,它可以帮助我们理解异常神经系统的刺激响应。将病变大脑模型和缺陷型神经元模型进行耦合,建立疾病型大脑磁刺激多尺度建模是未来多尺度建模的一个方向。磁场的作用机制指导着磁刺激的建模与仿真,确定作用机制才能合理的将磁场扰动纳入神经元方程和改进电缆模型。磁场的生物效应既是一种生物现象也是一种物理现象,所以磁场作用机制的解释离不开现代医学的发展,也离不开生物学与物理学的发展。

#### 【参考文献】

- [1] Barker AT, Jalinous RI, Freeston IL. Non-Invasive magnetic stimulation of human motor cortex [J]. *Lancet*, 1985, 325(8437): 1106-1107.
- [2] Pellicciari MC, Bonni S, Ponzo V, et al. Dynamic reorganization of TMS-evoked activity in subcortical stroke patients [J]. *Neuroimage*, 2018, 175: 365-378.
- [3] Keller-Ross ML, Chantigian DP, Rich TL, et al. Stability of the cardiovascular response during single-pulse TMS in perinatal stroke [J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(2): 371-373.
- [4] Cunningham DA, Machado A, Rajagopalan V, et al. DTI *versus* fMRI: accuracy and reliability in predicting response to TMS in stroke [J]. *Ann Neurol*, 2013, 74: S1.
- [5] Fricke C, Duesmann C, Woost TB, et al. Dual-site transcranial magnetic stimulation for the treatment of parkinson's disease [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 9.
- [6] Guerra A, Suppa A, D'onofrio V, et al. Anti-glutamatergic effect of safinamide in parkinson's disease: a TMS study [J]. *Mov Disord*, 2018, 33: S709.
- [7] Irena R, Biundo R. Non-invasive brain stimulation to treat cognitive symptoms of parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 66: 1-2.
- [8] Rush S, Driscoll DA. Current distribution in the brain from surface electrodes [J]. *Anesth Analg*, 1968, 47(6): 717-723.
- [9] Roth BJ, Saypol JM, Hallett M, et al. A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation [J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1991, 81(1): 47-56.
- [10] Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs [J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(1): 1-13.
- [11] Goetz SM, Deng ZD. The development and modelling of devices and paradigms for transcranial magnetic stimulation [J]. *Int Rev Psychiatry*, 2017, 29(2): 115-145.
- [12] Yang S, Xu G, Wang L, et al. 3D realistic head model simulation based on transcranial magnetic stimulation [C]. *Conference Proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE*, 2006, Suppl: 6469-6472.
- [13] Wagner TA, Zahn M, Grodzinsky AJ, et al. Three-dimensional head model simulation of transcranial magnetic stimulation [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2004, 51(9): 1586-1594.
- [14] Chen M, Mogul DJ. A structurally detailed finite element human head model for simulation of transcranial magnetic stimulation [J]. *J Neurosci Methods*, 2009, 179(1): 111-120.
- [15] Yin T, Zhao C, Zhang S, et al. Simulation and experimental study on improving focalization of figure-of-eight coil used during transcranial magnetic stimulation [J]. *Nanotechnology and Precision Engineering*, 2015, 13(5): 319-323.
- [16] Miranda PC. Computational models of non-invasive brain and spinal cord stimulation [C]. *2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE*, 2016: 6457-6460.
- [17] Janssen AM, Rampersad SM, Lucka F, et al. The Influence of sulcus width on simulated electric fields induced by transcranial magnetic stimulation [J]. *Phys Med Biol*, 2013, 58(14): 4881-4896.
- [18] Golestanirad L, Mattes M, Mosig JR, et al. Effect of model accuracy on the result of computed current densities in the simulation of transcranial magnetic stimulation [J]. *IEEE Trans Magn*, 2010, 46(12): 4046-4051.
- [19] Thielscher A, Antunes A, Saturnino GB. Field modeling for transcranial magnetic stimulation: a useful tool to understand the physiological effects of TMS? [C]. *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 25-29 August 2015, Milan, Italy, 2015.
- [20] Silva S, Basser PJ, Miranda PC. Elucidating the mechanisms and loci of neuronal excitation by transcranial magnetic stimulation using a finite element model of a cortical sulcus [J]. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119(10): 2405-2413.
- [21] Miranda PC, Hallett M, Basser PJ. The electric field induced in the brain by magnetic stimulation: a 3D finite-element analysis of the effect of tissue heterogeneity and anisotropy [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2003, 50(9): 1074-1085.
- [22] De Lucia M, Parker GJ, Embleton K, et al. Diffusion tensor MRI-



- Based estimation of the influence of brain tissue anisotropy on the effects of transcranial magnetic stimulation[J]. *Neuroimage*, 2007, 36(4): 1159-1170.
- [23] De Geeter N, Crevecoeur G, Dupre L, et al. A DTI-based model for TMS using the independent impedance method with frequency-dependent tissue parameters[J]. *Phys Med Biol*, 2012, 57(8): 2169-2188.
- [24] Ueno S, Tashiro T, Harada K. Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields[J]. *J Appl Phys*, 1988, 64(10): 5862-5864.
- [25] 王腾飞. 通过导磁块、导电块调控H线圈颅内电场分布的仿真研究与线圈研制[D]. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- Wang TF. The simulation study of intracranial electric field distribution induced by H-coil which conducted by the high permeability and conductivity model and the coil winding research[D]. Beijing: Peking Union Medical College Hospital, 2019.
- [26] 李甲笠, 任萌, 汪文静, 等. 经颅磁刺激8字形线圈聚焦性增强技术仿真研究[J]. *航天医学与医学工程*, 2019, 32(2): 173-177.
- Li JL, Ren M, Wang WJ, et al. Simulation study on focusing enhancement technique of 8-shaped coil in transcranial magnetic stimulation [J]. *Aerospace Medicine and Medical Engineering*, 2019, 32(2): 173-177.
- [27] 高毅娟. 基于真实头部模型的电磁场分析及线圈设计[D]. 天津: 天津工业大学, 2018.
- Gao YJ. Electromagnetic field analysis and coil design based on real head model[D]. Tianjin: Tianjin University of Technology, 2018.
- [28] 李鑫昌, 王欣, 刘志朋, 等. 基于大鼠球头模型的8字和锥形线圈颅内电场仿真分析[J]. *医疗卫生装备*, 2016, 37(6): 8-11.
- Li XC, Wang X, Liu ZP, et al. Simulation analysis on intracranial electric fields of figure 8 coil and cone coil in head model of rat[J]. *Chinese Medical Equipment Journal*, 2016, 37(6): 8-11.
- [29] Schwan HP. Electrical properties of tissue and cell suspensions[J]. *Adv Biol Med Phys*, 1957, 5: 147-209.
- [30] Schwan HP. Dielectric properties of biological tissue and cells at RF- and MW-frequencies [M]. *Biological Effects and Dosimetry of Nonionizing Radiation*. Springer US, 1983.
- [31] Gimsa J, Wachner D. On the analytical description of transmembrane voltage induced on spheroidal cells with zero membrane conductance [J]. *Eur Biophys J*, 2001, 30(6): 463-466.
- [32] Pucihar G, Kotnik T, Valic B, et al. Numerical determination of transmembrane voltage induced on irregularly shaped cells[J]. *Ann Biomed Eng*, 2006, 34(4): 642-652.
- [33] 陈瑞红. 球状和柱状细胞模型对细胞外刺激的瞬时阈下响应[J]. *国际生物医学工程杂志*, 1993, 2(2): 62.
- Chen RH. Transient subthreshold response of spherical and columnar cell models to extracellular stimuli [J]. *International Journal of Biomedical Engineering*, 1993, 2(2): 62.
- [34] Maswivat K, Wachner D, Gimsa J. Effects of cell orientation and electric field frequency on the transmembrane potential induced in ellipsoidal cells[J]. *Bioelectrochemistry*, 2008, 74(1): 130-141.
- [35] Lee DC, Grill WM. Polarization of a spherical cell in a nonuniform extracellular electric field[J]. *Ann Biomed Eng*, 2005, 33(5): 603-615.
- [36] Ye H, Cotic M, Carlen PL. Transmembrane potential induced in a spherical cell model under low-frequency magnetic stimulation[J]. *J Neural Eng*, 2007, 4(3): 283-293.
- [37] Nagarajan SS, Durand DM. A generalized cable equation for magnetic stimulation of axons[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1996, 43: 304-312.
- [38] Ye H, Cotic M, Fehlings MG, et al. Transmembrane potential generated by a magnetically induced transverse electric field in a cylindrical axonal model[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2011, 49(1): 107-119.
- [39] 于辉, 刘雪良, 郑崇勋, 等. 横向电场作用下外周神经兴奋特性的实验研究[J]. *生物医学工程学报*, 2005, 22(4): 654-657.
- Yu H, Liu XL, Zheng CX, et al. Experimental study on excitability of peripheral nerve under transverse electric field [J]. *Journal of Biomedical Engineering*, 2005, 22(4): 654-657.
- [40] Wang BS, Grill WM, Peterchev AV. Coupling magnetically induced electric fields to neurons: longitudinal and transverse activation[J]. *Biophys J*, 2018, 115(1): 95-107.
- [41] Smith IT. The ripple effect of a single neuron[J]. *Nature*, 2019, 567: 320-321.
- [42] Stern P. Single neurons activate cortical networks[J]. *Science*, 2019, 365: 995-997.
- [43] Romero MC, Davare M, Armendariz M, et al. Neural effects of transcranial magnetic stimulation at the single-cell level [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2642.
- [44] Banerjee J, Sorrell ME, Celnik PA, et al. Immediate effects of repetitive magnetic stimulation on single cortical pyramidal neurons[J]. *PLoS one*, 2017, 12(1): e0170528.
- [45] Nadeem M, Thorlin T, Gandhi OP, et al. Computation of electric and magnetic stimulation in human head using the 3-D impedance method [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2003, 50(7): 900-907.
- [46] Nagarajan SS, Durand DM. Effects of induced electric fields on finite neuronal structures: a simulation study[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1993, 40(11): 1175-1188.
- [47] Wu TC, Fan J, Lee KS, et al. Cortical neuron activation induced by electromagnetic stimulation: a quantitative analysis via modelling and simulation[J]. *J Comput Neurosci*, 2016, 40(1): 51-64.
- [48] Pashut T, Wolfus S, Friedman A, et al. Mechanisms of magnetic stimulation of central nervous system neurons[J]. *PLoS Comput Biol*, 2011, 7(3): e1002022.
- [49] Esser SK, Hill SL, Tononi G. Modeling the effects of transcranial magnetic stimulation on cortical circuits[J]. *J Neurophysiol*, 2005, 94(1): 622-639.
- [50] Wongsarnpigoon A, Grill WM. Computer-based model of epidural motor cortex stimulation: effects of electrode position and geometry on activation of cortical neurons[J]. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123(1): 160-172.
- [51] Salvador R, Silva S, Basser PJ, et al. Determining which mechanisms lead to activation in the motor cortex: a modeling study of transcranial magnetic stimulation using realistic stimulus waveforms and sulcal geometry[J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(4): 748-758.
- [52] Rahman A, Lafon B, Bikson M. Multilevel computational models for predicting the cellular effects of noninvasive brain stimulation[M]// Bestmann S. *Computational Neurostimulation*. Amsterdam: Elsevier Science BV, 2015: 25-40.
- [53] Goodwin BD, Butson CR. Subject-specific multiscale modeling to investigate effects of transcranial magnetic stimulation [J]. *Neuromodulation*, 2015, 18(8): 694-704.
- [54] Seo H, Schaworonkow N, Jun SC, et al. A multi-scale computational model of the effects of TMS on motor cortex[J]. *F1000Res*, 2016, 5: 1945.
- [55] Abera AS, Peterchev AV, Grill WM. Biophysically realistic neuron models for simulation of cortical stimulation[J]. *J Neural Eng*, 2018, 15(6): 066023..
- [56] Abera AS, Wang BS, Grill WM, et al. Simulation of transcranial magnetic stimulation in head model with morphologically-realistic cortical neurons[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(1): 175-189.
- [57] Hodgkin AL, Huxley AF, Katz B. Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of *Ioligo* [J]. *J Physiol*, 1952, 116(4): 424-448.
- [58] Gianni M, Liberti M, Apollonio F, et al. Modeling electromagnetic fields detectability in a HH-like neuronal system: stochastic resonance and window behavior[J]. *Biol Cybern*, 2006, 94(2): 118-127.
- [59] Modolo J. Modulation of neuronal activity with extremely low-frequency magnetic fields: insights from biophysical modeling[J]. *Electromagn Biol Med*, 2010, 32(2): 137-144.
- [60] Yi GS, Wang J, Wei X, et al. Effects of extremely low-frequency magnetic fields on the response of a conductance-based neuron model [J]. *Int J Neural Syst*, 2014, 24(1): 1450007.
- [61] 都琳, 曹子露, 张莹, 等. 感应电场作用下神经元模型的放电机制及稳定性分析[J]. *机械科学与技术*. 2017, 36(2): 202-206.
- Du L, Cao ZL, Zhang Y, et al. Discharge mechanism and stability analysis of neuron model exposed to induced electric field [J]. *Mechanical Science and Technology for Aerospace Engineering*, 2017, 36(2): 202-206.
- [62] Isakovic J, Dobbs-Dixon I, Chaudhury D, et al. Modeling of inhomogeneous electromagnetic fields in the nervous system: a novel paradigm in understanding cell interactions, disease etiology and therapy[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12909.
- [63] Lv M, Ma J. Multiple modes of electrical activities in a new neuron model under electromagnetic radiation[J]. *Neurocomputing*, 2016, 205: 375-381.
- [64] Wu FQ, Ma J, Zhang G. A new neuron model under electromagnetic field[J]. *Appl Math Comput*, 2019, 347: 590-599.

(编辑: 薛泽玲)