

· 临床研究 ·

经颅磁刺激抑制健康人初级运动皮质后双侧中央前回精细分区的脑有效连接变化

陈颖 朱玉连 胡瑞萍 汤昕未 杨青 曹悦 田闪 李策 吴军发 吴毅

复旦大学附属华山医院康复医学科, 上海 200040

通信作者: 吴毅, Email: wuyi4000@163.com

【摘要】 目的 观察经颅磁刺激抑制右侧初级运动皮质(M1)后双侧中央前回精细分区有效连接变化情况。**方法** 选取 21 例健康志愿者纳入本研究, 于持续短阵脉冲刺激(cTBS)干预前、后分别行静息态功能磁共振(rs-fMRI)检查, 参照中科院自动化研究所制订的脑图谱对受试者双侧中央前回进行精细分区, 选用 Granger 因果分析观察受试者双侧中央前回有效连接变化情况。**结果** 经 cTBS 抑制右侧 M1 区后受试者双侧中央前回各亚区有效连接呈显著变化, 右上肢功能区对左上肢、左头面部功能区的有效连接减弱, 左上肢功能区对右侧头面部及右上肢功能区的有效连接增强。**结论** 经 cTBS 抑制右侧 M1 区后, 受试者双侧 M1 区上肢功能区的有效连接变化反映了半球间交互抑制, 同时 M1 躯干功能区也发生了与上肢功能区方向相反的有效连接改变。

【关键词】 经颅磁刺激; 中央前回; 精细分区; 有效连接

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC2001700); 上海市卫计委项目(201840225, 20154Y0101); 上海市科委课题(18411962300)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.03.004

The changes in effective connectivity in the precentral gyrus after transcranial magnetic stimulation

Chen Ying, Zhu Yulian, Hu Ruiping, Tang Xinwei, Yang Qing, Cao Yue, Tian Shan, Li Ce, Wu Junfa, Wu Yi
Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Wu Yi, Email: wuyi4000@163.com

【Abstract】 Objective To investigate any change in the effective connectivity between the bilateral anterior central gyri after transcranial magnetic stimulation (TMS). **Methods** Twenty-one healthy subjects were examined using resting state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) before and after receiving continuous theta burst stimulation (cTBS). The brain atlas of the Institute of Automation of the Chinese Academy of Sciences was used for fine partitioning of the bilateral anterior central gyri. Granger causality analysis was used to compare any changes in the effective connectivity between them. **Results** After the cTBS inhibited the right M1 area, significant changes in effective connectivity among the sub-regions of the bilateral M1 area were observed. The effective connectivity of the right upper limb to the left upper limb and the left head to face were weakened, while that of the left upper limb to the right head, as well as of the face to the right upper limb was enhanced. **Conclusion** For people whose right M1 area has been inhibited by cTBS, the effective connectivity changes in both upper limb functional areas of the M1 region reflect inter-hemispheric inhibition. Opposite changes were found in the trunk and upper limbs.

【Key words】 Transcranial magnetic stimulation; Precentral gyrus; Brain connectivity

Funding: A National Key R&D Program (2018YFC2001700); A Project of Shanghai's Municipal Commission of Health (201840225 and 20154Y0101); A Shanghai Key Biomedical Science and Technology Project (18411962300)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.03.004

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是目前临床应用最广泛的无创脑调控技术之一^[1]。相关治疗指南指出, 低频重复经颅磁刺激(low-frequency repetitive TMS, LF-rTMS)在改善脑卒中后手

功能障碍、非流畅性失语、抑郁症等方面疗效显著^[1]。与经典 LF-rTMS 比较, 持续短阵脉冲刺激(continuous theta burst stimulation, cTBS)治疗所需时间较短, 刺激强度较低, 临床应用也更方便, 故 cTBS 在各种疾病干

预^[2-5]及脑功能机制研究^[6-9]中的应用越来越广泛。

目前涉及大脑网络连接的研究一般会从结构连接、功能连接和有效连接三个方面去分析,其中结构连接就是解剖连接;功能连接是指空间上远隔神经活动在时间上的相关性,可采用静息态功能磁共振(resting-state function magnetic resonance imaging, rs-fMRI)进行分析^[10];有效连接则依赖因果模型对功能磁共振数据进行分析,并建立神经元间交互作用的因果关系,更接近真实的脑功能机制原理^[11]。有效连接一般包括负向连接(抑制作用)和正向连接(兴奋作用)两种,通过分析有效连接能了解脑区间的抑制及兴奋情况。格兰杰因果分析(Granger causality analysis, GCA)是目前最常用的测量有效连接的分析方法^[12-13],其优点是不需要任何先验知识^[14],只需考虑时间对实验结果的影响就可处理很多感兴趣区(region of interest, ROI)数据。基于此,本研究对入选健康被试者给予单次 cTBS 干预,并于干预前、后利用 rs-fMRI 采集被试者脑功能活动数据,分析经 cTBS 干预后其 M1 双侧中央前回有效连接变化情况,从动态有效连接角度阐释 cTBS 对机体脑组织的调节作用。

对象与方法

一、研究对象

选取健康受试者作为研究对象,其纳入标准包括:①年龄 18~40 岁;②无神经系统疾病史及精神疾病史;③右利手;④颅内无金属植入物;⑤同意参与本研究并签署知情同意书,同时本研究经复旦大学附属华山医院伦理委员会审批(审批号:2015-KY-259)。共入组 21 例健康志愿者,其中男 9 例,女 12 例,平均年龄(22.24±1.48)岁。

二、磁共振扫描

磁共振数据采集在华东师范大学磁共振重点实验室内进行,采用德国产西门子 3.0 T Trio Tim 磁共振扫描仪,配置头颅 12 通道线圈。所有被试者均完成高分辨率 T1 加权结构像及 rs-fMRI 数据采集。高分辨率 T1 加权结构像使用参数如下:重复时间(time of repetition, TR)/回波时间(time of echo, TE)=2530 ms/2.34 ms,视野(field of view, FOV)=256 mm×256 mm,反转时间 1100 ms,反转角 7°,体素大小为 1.0 mm×1.0 mm×1.0 mm,矩阵 256×256,层数 192 层,层厚 1 mm。rs-fMRI 图像采集采用梯度-平面回波技术,具体参数如下:TR/TE=2000 ms/30 ms,反转角 90°,矩阵 64×64,层数 33 层,层厚 3.5 mm。T1 加权像在 cTBS 干预前采集,rs-fMRI 在 cTBS 干预前、后分别采集。

三、cTBS 干预

采用武汉依瑞德公司产 YRD CCY-II 型经颅磁刺

激仪,配置直径 12 cm 圆形线圈。首先检测被试者静息运动阈值(resting motor threshold, RMT),逐渐增加磁刺激强度,以连续 10 次刺激有 5 次或以上动作诱发电位波幅为≥50 μV,则将该刺激强度确定为 RMT。检测 RMT 时刺激部位为被试者右侧大脑中央前回支配左手拇指运动的皮质区,记录电极置于左手第一骨间背侧肌。cTBS 干预时将磁刺激线圈中心对准被试者右侧 M1 区,刺激强度为 70%RMT 水平,刺激参数为丛内频率 50 Hz,每丛刺激数量为 3 个,丛间频率 5 Hz,共给予 600 个脉冲刺激,持续刺激 40 s。

四、rs-fMRI 数据分析

rs-fMRI 数据预处理:去除前 10 个时间点扫描图像,经时间序列校正、头动校正后,利用 T1 加权像将 rs-fMRI 图像配准到 MNI(Montreal Neurological Institute, 蒙特利尔神经内科研究所)标准空间,再进行去线性漂移、滤波(保留 0.01~0.1 Hz 频段)、回归去除头动、脑白质和脑脊液信号等操作。

五、中央前回精细分区

参照中科院自动化所脑网络组制订的脑分区图谱 Brainnetome_Atlas_246^[15]将被试者双侧中央前回进行精细分区,左侧中央前回细分为 53、55、57、59、61、63 共 6 个亚区,右侧中央前回细分为 54、56、58、60、62、64 共 6 个亚区,符合左脑单数、右脑双数特点,具体分区示意图见图 1,中央前回精细分区与 Brodmann 分区关系详见表 1。

表 1 中央前回精细分区在原 Brodmann 分区中的位置对照

精细分区(左侧)	精细分区(右侧)	Brodmann 分区
53	54	4 区(头和脸)
55	56	6 区(背外侧尾部)
57	58	4 区(上肢)
59	60	4 区(躯干)
61	62	4 区(舌、喉)
63	64	6 区(腹外侧尾部)

六、统计学分析

采用 SPSS 22.0 版统计学软件包进行数据分析,所得计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以例数或百分比表示,采用 GCA 技术计算双侧中央前回 ROI 间相互、有向的因果效应($X \rightarrow Y, Y \rightarrow X$)。本研究重点关注被试者双侧中央前回各亚区(共 12 个感兴趣区域),分别提取其平均时间序列,随后进行 GCA 分析,共计产生 144 条(12×12)有向连接(不关注其中的 12 条自连接);采用基于系数(the signed-path coefficients)的方法对上述数据进行多元分析,最后采用配对样本 t 检验对 GCA 结果进行比较, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

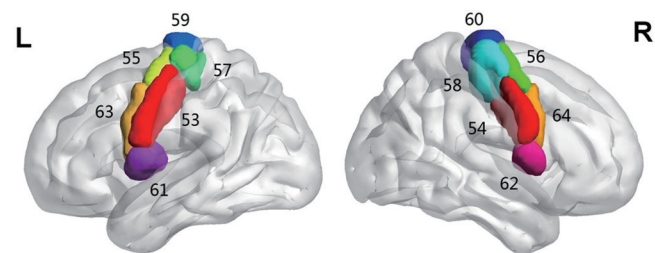
结 果

一、cTBS 刺激右侧 M1 区后被试者双侧中央前回脑有效连接变化

经 cTBS 刺激右侧 M1 区后,被试者 57 区→54 区有效连接增强($P<0.01$),57 区→58 区、60 区→53 区、60 区→55 区、60 区→59 区有效连接增强($P<0.05$);59 区→54 区、59 区→58 区、58 区→53 区、58 区→55 区、58 区→57 区有效连接减弱($P<0.05$)。上述结果表明,被试者右上肢功能区(58 区)对左侧背外侧尾部、左侧头面部和左上肢功能区的有效连接减弱;同时右侧躯干功能区(60 区)对左侧头面部、左侧背外侧尾部和左侧躯干功能区的有效连接增强;左上肢功能区对右侧头面部和右上肢功能区的有效连接增强;同时左侧躯干功能区对右侧头面部和右侧上肢功能区的有效连接减弱。入选被试者半球间有效连接增强通路共有 5 条,有效连接减弱通路也有 5 条,表明被试者半球间有效连接数量具有动态平衡特点,进一步分析发现受试者半球间中央前回有效连接主要集中在头面部、上肢和躯干功能区,而舌、喉功能区的有效连接情况在 cTBS 刺激前、后均无明显变化;仅有躯干和上肢功能区是有效连接变化的发生源,躯干功能区作为发生源其发出的有效连接方向与上肢功能区作为发生源所发出的有效连接方向相反,具体情况见图 1、图 2。

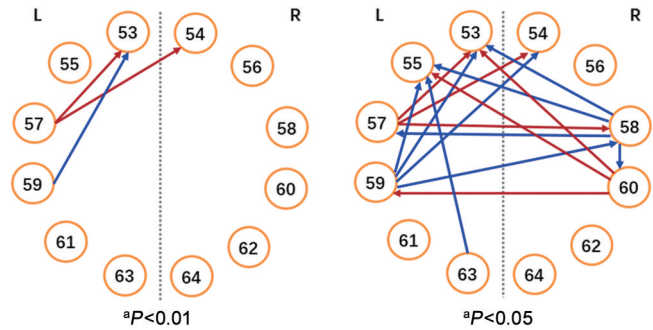
二、cTBS 刺激右侧 M1 区后被试者同侧中央前回脑有效连接的变化

经 cTBS 刺激右侧 M1 区后,被试者 57 区→53 区有效连接增强($P<0.01$),59 区→53 区有效连接减弱($P<0.01$),59 区→55 区、58 区→60 区有效连接减弱($P<0.05$)。入选被试者同侧中央前回有效连接增强共 1 条,有效连接减弱共 3 条,表明同侧半球间有效连接变化以右侧半球减弱为主,具体情况见图 1、图 2。



注:蓝色代表 59 区和 60 区,青色代表 57 区和 58 区,绿色代表 55 区和 56 区,红色代表 53 区和 54 区,橙色代表 63 区和 64 区,紫色代表 61 区和 62 区

图 1 双侧中央前回精细分区概况



注:单数为左侧中央前回,双数为右侧中央前回,红色箭头表示刺激后有效连接增强,蓝色箭头表示刺激后有效连接减弱

图 2 cTBS 刺激前、后被试者双侧中央前回网络连接情况分析(GCA 分析)

讨 论

一、正常人经 cTBS 干预后其双侧中央前回有效连接的变化

正常受试者经单次 cTBS 刺激右侧 M1 区后,其右侧 M1 区兴奋性下降,如右上肢功能区对左上肢、左头面部功能区的有效连接减弱,而左上肢功能区对右侧头面部和右上肢功能区的有效连接增强,这种有效连接的变化反映了半球间的交互抑制效应。健康人群双侧大脑半球通过交互性半球间抑制达到并维持功能平衡状态,表现为一侧半球 M1 区对另一侧半球 M1 区的抑制,而同侧半球的有效连接变化还是以右侧减弱为主,说明 cTBS 干预抑制右侧 M1 区后,右侧 M1 区有效连接减弱,但半球间的有效连接还是处于相对平衡状态。

二、cTBS 干预 M1 手功能区后有效连接的变化会扩散到 M1 其他功能区

M1 手功能区是 TMS 干预最常用的评估及治疗靶点,不仅能评估、治疗脑卒中后运动功能障碍,还对神经病理性疼痛、复杂性区域性疼痛综合征、偏瘫后肩痛等疾病具有治疗作用;而且 TMS 对脑卒中后上肢运动功能的改善作用也不局限于手部,本研究发现 cTBS 干预 M1 手功能区后,受试者上肢功能区与躯干、头面部功能区均发生广泛交互作用,这反映了大脑功能区的网络连接变化与整体性。

三、cTBS 干预 M1 手功能区后躯干区有效连接的变化

本研究发现 cTBS 干预 M1 手功能区后,最主要的有效连接变化都与 M1 上肢及躯干功能区有关,并且这两个功能区发出的有效连接总体数量相等,但方向相反。有效连接增强从左上肢功能区发出的有 2 条,有效连接减弱从左上肢功能区发出的有 3 条;有效连接增强从右躯干功能区发出的有 3 条,有效连接减弱从左躯干功能区发出的有 2 条;即 cTBS 干预 M1 手功

能区后,受试者躯干功能区有效连接情况也发生显著变化,该结果在既往研究中鲜见报道,其具体原因有待进一步探索。笔者猜测可能原因是躯干肌肉与上肢肌肉联系非常紧密,在上肢运动前,躯干肌肉会首先启动,故 M1 脑区上肢与躯干功能区有效连接变化具有紧密联系。但无论是任务态功能磁共振或是 TMS 评估都对测定躯干功能区较困难,故躯干功能区有效连接方向与上肢功能区有效连接方向相反的具体原因还有待进一步探讨。

综上所述,本研究结果表明,正常人经 cTBS 干预后,其双侧 M1 区上肢功能区有效连接变化反映了半球间的交互抑制,同时 M1 躯干功能区也发生了与上肢功能区方向相反的有效连接改变。

参 考 文 献

- [1] Lefaucheur JP, 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. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
- [2] Safati AB, Hall PA. Contextual cues as modifiers of cTBS effects on indulgent eating [J]. Brain Stimul, 2019, 12(5): 1253-1260. DOI: 10.1016/j.brs.2019.05.003.
- [3] Kaufmann BC, Pastore WM, Lubeck M, et al. cTBS over contralesional homologue areas deteriorates speech output in isolated apraxia of speech after stroke [J]. Brain Stimul, 2019, 12(4): 1069-1071. DOI: 10.1016/j.brs.2019.03.024.
- [4] Plewnia C, Brendel B, Schwippel T, et al. Treatment of auditory hallucinations with bilateral theta burst stimulation (cTBS): protocol of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial [J]. Eur Arch Psy Clin N, 2018, 268(7): 663-673. DOI: 10.1007/s00406-017-0861-3.
- [5] Harika GG, Rachid F, Chatard A, et al. Continuous theta burst stimulation over the supplementary motor area in refractory obsessive-compulsive disorder treatment: a randomized sham-controlled trial [J]. Brain Stimul, 2019, 12(6): 1565-1571. DOI: 10.1016/j.brs.2019.07.019.
- [6] Colnaghi S, Honeine JL, Sozzi S, et al. Body sway increases after functional inactivation of the cerebellar vermis by cTBS [J]. Cerebellum, 2017, 16(1): 1-14. DOI: 10.1007/s12311-015-0758-5.
- [7] Opitz A, Legon W, Mueller J, et al. Is sham cTBS real cTBS? The

effect on EEG dynamics [J]. Front Hum Neurosci, 2014, 8: 1043. DOI: 10.3389/fnhum.2014.01043.

- [8] Lowe CJ, Hall PA. Reproducibility and sources of interindividual variability in the responsiveness to prefrontal continuous theta burst stimulation (cTBS) [J]. Neurosci Lett, 2018, 687: 280-284. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.09.039.
- [9] Singh AM, Duncan RE, Staines WR. Aerobic exercise abolishes cTBS-induced suppression of motor cortical excitability [J]. Neurosci Lett, 2016, 633: 215-219. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.09.027.
- [10] 陈富琴, 张俊然, 蒋小梅, 等. 有效连接分析在脑功能磁共振数据中的发展和应用 [J]. 航天医学与医学工程, 2016, 29(4): 307-312. DOI: 10.16289/j.cnki.1002-0837.2016.04.015.
- [11] Rangaprakash D, Dretsch MN, Venkataraman A, et al. Identifying disease foci from static and dynamic effective connectivity networks: Illustration in soldiers with trauma [J]. Hum Brain Mapp, 2018, 39(1): 264-287. DOI: 10.1002/hbm.23841.
- [12] Goebel R, Roebroeck A, Kim DS, et al. Investigating directed cortical interactions in time-resolved fMRI data using vector autoregressive modeling and granger causality mapping [J]. Magn Reson Imaging, 2003, 21(10): 1251-1261. DOI: 10.1016/j.mri.2003.08.026.
- [13] Deshpande G, Hu X. Investigating effective brain connectivity from fMRI data: past findings and current issues with reference to Granger causality analysis [J]. Brain Connect, 2012, 2(5): 235-245. DOI: 10.1089/brain.2012.0091.
- [14] Friston KJ, Preller KH, Mathys C, et al. Dynamic causal modelling revisited [J]. Neuroimage, 2019, 199: 730-744. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.02.045.
- [15] Fan LZ, Li H, Zhuo JJ, et al. The human brainnetome atlas: a new brain atlas based on connective architecture [J]. Cerebral Cortex, 2016, 26(8): 3508-3526. DOI: 10.1093/cercor/bhw157.
- [16] Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation [J]. Brain, 1937, 60: 389-443. DOI: 10.1093/brain/60.4.389.
- [17] Schellekens W, Petridou N, Ramsey NF. Detailed somatotopy in primary motor and somatosensory cortex revealed by Gaussian population receptive fields [J]. Neuroimage, 2018, 179: 337-347. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.06.062.
- [18] Sanes JN, Schieber MH. Orderly somatotopy in primary motor cortex: does it exist? [J]. Neuroimage, 2001, 13: 968-974. DOI: 10.1006/ning.2000.0733.

(修回日期: 2020-12-30)

(本文编辑: 易 浩)