

·临床研究·

# 持续短阵脉冲刺激抑制一侧初级运动皮层后脑功能连接的变化\*

杨青<sup>1</sup> 胡瑞萍<sup>1</sup> 吴军发<sup>1</sup> 杜小霞<sup>2</sup> 朱玉连<sup>1</sup> 汤昕未<sup>1</sup> 范顺娟<sup>1</sup> 田闪<sup>1</sup> 吴毅<sup>1,3</sup>

## 摘要

**目的:**利用静息态功能磁共振成像技术,分析健康被试者一侧初级运动皮层经持续短阵脉冲刺激抑制后与全脑其他灰质区域的功能连接变化。

**方法:**采用持续短阵脉冲刺激(cTBS)对21例健康被试者的右侧初级运动皮层(M1区)进行抑制。在cTBS干预前和干预后即刻采集静息态功能磁共振数据,以右侧M1区受抑制最明显的区域作为种子点,与全脑其他灰质区域进行功能连接分析,比较右侧M1区种子点在cTBS干预前后与全脑其他区域功能连接的变化。

**结果:**右侧M1区种子点在cTBS干预前与大脑广泛区域存在较强的功能连接,在cTBS干预后功能连接范围缩小、连接强度减弱,以右侧扣带回中部和左侧中央前回减弱最为明显,具有显著性意义(单个体素 $P<0.001$ , GRF校正 $P<0.05$ )。

**结论:**健康被试者一侧运动皮层受到抑制后,与全脑灰质功能连接普遍减弱,尤以与同侧扣带回中部及对侧中央回的功能连接减弱明显。

**关键词** 初级运动皮层;功能连接;持续短阵脉冲刺激

**中图分类号:**R651,R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2018)-12-1394-05

**The change of the functional connectivity between the primary motor cortex and other areas of the whole brain gray matter after a session of continuous theta burst stimulation/YANG Qing, HU Ruiping, WU Junfa, et al.//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2018, 33(12): 1394—1398**

## Abstract

**Objective:** To examine the change of the functional connectivity between the primary motor cortex and other areas of the whole brain gray matter in healthy subjects after a session of inhibitory continuous theta burst stimulation.

**Method:** Twenty-one healthy adult subjects were enrolled and received a session of inhibitory cTBS on the right primary motor cortex (M1). The resting-state functional MRI data of each subject was collected before and immediately after the cTBS session. The peak of the inhibited M1 cortex was chosen as the seed and its functional connectivity with other areas of the whole brain gray matter was analyzed (one sample  $t$  test, individual  $P<0.001$ , extent threshold  $P<0.05$ , GRF corrected) and compared between the two time points on voxel level (paired two sample  $t$  test, individual  $P<0.001$ , extent threshold  $P<0.05$ , GRF corrected) in all subjects.

**Result:** Significant functional connectivity was found between the right M1 seed and widespread brain areas before, and less areas after, the cTBS intervention, in the whole brain, as revealed by one sample  $t$  test. The functional connectivity with the middle part of the right cingulate gyrus and the left postcentral gyrus showed the most significant weakness after the cTBS intervention (paired two sample  $t$  test, individual  $P<0.001$ , extent

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.12.003

\*基金项目:上海市科学技术委员会资助项目(16411955400);上海市卫计委重要薄弱学科建设资助项目(2015ZB0401);上海市科学技术委员会资助项目(17411953900)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,上海市乌鲁木齐中路12号,200040; 2 华东师范大学物理系上海市磁共振重点实验室; 3 通讯作者  
作者简介:杨青,女,博士,医师; 收稿日期:2018-08-13

threshold  $P < 0.05$ , GRF corrected).

**Conclusion:** After the functional activity of the unilateral primary motor cortex was inhibited in healthy subjects, its functional connectivity with other areas in the whole brain also became weaker, especially with the ipsilateral middle cingulate gyrus and contralateral postcentral gyrus.

**Author's address** Dept. of Rehabilitation Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200040

**Key word** primary motor cortex; functional connectivity; continuous theta-burst stimulation

初级运动皮层(primary motor cortex, M1)是支配对侧躯体随意运动的初级运动中枢,其结构损伤或功能异常会导致对侧躯体的运动障碍;同时, M1区与大脑感觉皮层、辅助运动皮层等区域存在广泛、复杂的结构和功能联系,共同完成精细、复杂随意运动的中枢控制<sup>[1]</sup>。目前,通过重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic resonance imaging, rTMS)等无创神经干预技术调控M1区功能,已越来越多地应用于脑卒中、帕金森病等脑部病损所致运动功能障碍的康复治疗中<sup>[2-3]</sup>。持续短阵脉冲刺激(continuous theta burst stimulation, cTBS)是重复经颅磁刺激的一种。与经典的低频rTMS相比,二者都具有抑制神经元活动的作用,但cTBS所需刺激强度更低、耗时更少,临床应用更为便捷<sup>[4]</sup>,患者的耐受性也更好。因此,已被越来越多地应用于对多种神经系统疾病的干预,以及对健康人脑功能活动的研究中<sup>[5]</sup>。但其调控脑功能活动的具体机制目前仍欠清楚。其他研究者和我们的前期研究发现<sup>[4,6-8]</sup>,利用cTBS干预健康人M1区可引发该区局部功能活动下降。但是,cTBS干预对M1区和其他脑区的功能连接是否有影响,有怎样的影响目前尚不清楚,而这一问题对全面理解cTBS的神经调控效应,以制定临床干预措施具有重要意义<sup>[9-12]</sup>。

本研究中,我们对一组健康被试者进行了单次cTBS干预,并在干预前后利用静息态功能磁共振(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)技术采集被试脑功能活动数据,分析了cTBS干预后M1区局部功能活动受抑区域与其他脑区间功能连接的变化;以期从功能连接角度进一步阐释cTBS干预对脑功能活动的调节效应,并为开发脑损伤后运动功能障碍治疗的新技术提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究纳入健康志愿者作为研究对象,纳入标准为:①年龄18—40岁;②无神经系统疾病史或精神疾病病史;③右利手;④颅内无金属植入物;⑤同意参与研究并签署知情同意书。共入组21名健康志愿者,其中男性9名,女性12名,年龄为 $22.24 \pm 1.48$ 岁。本研究获得复旦大学附属华山医院伦理委员会批准。

### 1.2 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进行,使用德国产西门子3.0T Trio Tim磁共振扫描仪,线圈为头颅12通道。所有被试均完成高分辨率T1加权结构像及rs-fMRI数据采集。扫描前给被试佩戴3M降噪耳塞,并使用配套的泡沫海绵固定被试的头部,以减少被试头动。采集过程中要求被试安静仰卧、闭上双眼、保持清醒,尽量不要思考任何事情。高分辨率T1加权结构像使用参数为:TR 2530ms, TE 2.34ms,反转时间1100ms,反转角 $7^\circ$ ,体素大小为 $1.0\text{mm} \times 1.0\text{mm} \times 1.0\text{mm}$ ,矩阵 $256 \times 256$ , FOV  $256\text{mm} \times 256\text{mm}$ ,层数192层,层厚1mm。rs-fMRI图像采集采用梯度-平面回波技术,参数为:TR 2000 ms, TE 30ms,反转角 $90^\circ$ ,矩阵 $64 \times 64$ , FOV  $220\text{mm} \times 220\text{mm}$ ,层数33层,层厚3.5mm。T1加权像在cTBS干预前采集,rs-fMRI图像在cTBS干预前后分别采集。

### 1.3 cTBS干预

采用武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司生产的YRD CCY-II型经颅磁刺激仪,最大磁场强度3 T,圆形线圈,直径12cm。首先参照Mills KR等<sup>[13]</sup>方法测定运动阈值,采用依瑞德公司提供的定位帽进行运动皮层定位。施加刺激时,将圆形线圈与颅骨表面相切,线圈中心置于定位帽上右侧拇指支配区,寻找能够引起第一骨间背侧肌最大动作诱发电位波幅的位置,即运动热点。施加连续10次单次刺激,如有5个以上动作诱发电位的波幅超过

50 $\mu$ V、低于100 $\mu$ V,则将当前刺激强度确定为静息态运动阈值。cTBS干预时线圈中心对准运动热点,手柄的尾端指向患者枕部<sup>[4]</sup>,刺激强度为70%运动阈值强度,刺激参数为丛内频率50Hz,每丛刺激个数为3个,丛间频率5Hz,共600脉冲,为时40s。由于本研究的主要目的是观察cTBS造成M1区虚拟抑制后,其和其他灰质区域的功能连接变化,因此,不设伪刺激组。关于cTBS的抑制效应,在本课题组发表的前期研究中已有阐述<sup>[6-7]</sup>。

#### 1.4 rs-fMRI 数据分析

采用dpabi软件(<http://rfmri.org/dpabi>)<sup>[15]</sup>进行。功能连接分析结果可视化采用BrainNet viewer软件进行(<http://www.nitrc.org/projects/bnvl>)<sup>[16]</sup>。

**1.4.1 rs-fMRI 数据预处理:**去除前10个时间点扫描图像、时间序列校正、头动校正、利用T1加权像将rs-fMRI图像配准到MNI标准空间、去线性漂移、滤波(保留0.01-0.1Hz频段),并回归去除头动、脑白质和脑脊液信号。

**1.4.2 功能连接分析:**采用基于种子点(seed)的功能连接分析方法,在体素水平分析局部功能活动受抑制的M1区域和全脑其他灰质区域的功能连接变化。种子点定义为:以我们前期研究<sup>[7]</sup>发现的cTBS干预后ReHo下降最显著的峰值点(MNI空间坐标:15, -15, 72,位于右侧中央前回)为球心,6mm为半径的球形区域;以该区域内所有体素的平均BOLD信号与全脑灰质其他区域(对应于BNA模板<sup>[17]</sup>的全

脑灰质范围)内每个体素的BOLD信号做Pearson相关分析,并将所得相关系数进行Fisher-z转换,将转换后的相关系数定义为功能连接强度。先在cTBS干预前、后,分别分析该M1区种子点与全脑其他灰质体素水平的功能连接情况;然后,在上述(干预前或后)与M1区存在功能连接的灰质区域内,比较cTBS干预后较干预前M1区功能连接的变化情况。

#### 1.5 统计学分析

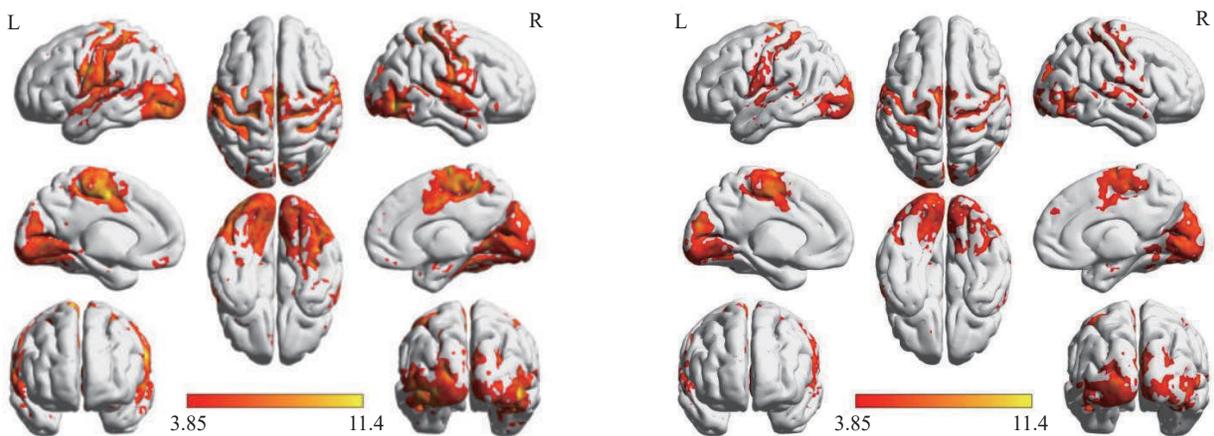
cTBS干预前、后M1区种子点的功能连接分析采用单样本t检验分析,cTBS干预后较干预前M1区功能连接的变化采用两独立样本t检验分析。统计显著性定义为单个体素 $P < 0.001$ ,并采用GRF方法进行多重比较校正(团块 $P < 0.05$ )。

## 2 结果

### 2.1 cTBS干预前、后右侧M1与全脑区域的功能连接情况

在cTBS干预前,发现健康志愿者右侧M1区种子点与全脑其他灰质存在较广泛的功能连接(单个体素 $P < 0.001$ ,GRF校正 $P < 0.05$ ),以双侧中央前回、左侧枕下回、双侧中央后回、双侧颞上回、左侧舌回和左侧楔回最明显(这些脑区与M1种子点有连接的体素百分比均在90%以上,采用BNA分区模板比较),见图1a。在cTBS干预后,该右侧M1区种子点与全脑灰质其他区域的功能连接分布与干预前相近,但强度有所降低,范围有所缩小,见图1b。

图1 健康志愿者右侧中央前回种子点与全脑灰质的功能连接在cTBS前后的变化



1a cTBS干预前M1区种子点与全脑灰质的功能连接

1b cTBS干预后M1区种子点与全脑灰质的功能连接

## 2.2 cTBS 干预后右侧 M1 区与全脑其他灰质区域的功能连接变化

在以上发现与 M1 区种子点存在功能连接的脑区范围内,对 cTBS 干预前后右侧 M1 种子点的功能连接的变化进行分析发现,该种子点与右侧扣带回中部和左侧中央后回间的功能连接显著降低(单个体素  $P < 0.001$ , GRF 校正  $P < 0.05$ ),见图 2 和表 1。

图 2 cTBS 干预后与右侧中央前回种子点功能连接下降的脑区

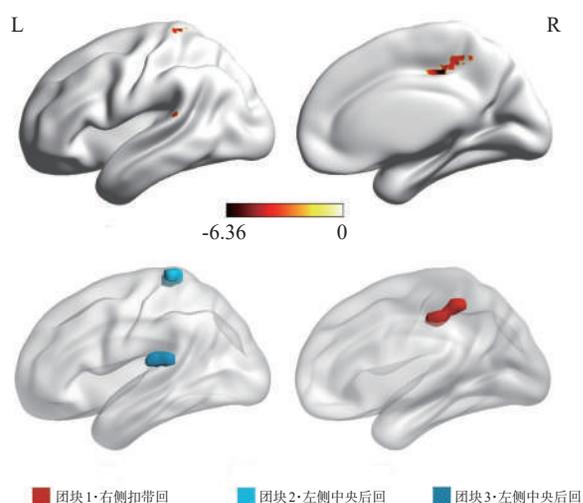


表 1 cTBS 干预后与右侧 M1 区种子点功能连接下降的脑区

团块	峰值 MNI 坐标 (x,y,z)	峰值位置	峰值 t 值
1	(12,-30,42)	右侧扣带回中部	-6.3621
2	(-18,-39,69)	左侧中央后回	-5.6442
3	(-60,-27,18)	左侧中央后回	-5.5123

## 3 讨论

本研究利用 rs-fMRI 技术,分析了 cTBS 干预后,健康志愿者右侧 M1 区局部功能活动受抑区域与全脑灰质其他区域功能连接的变化情况。发现 cTBS 干预后,右侧 M1 区域与全脑其他灰质的功能连接范围变小、强度减低,且与右侧(同侧)扣带回中部、左侧(对侧)中央后回的功能连接显著降低。

### 3.1 cTBS 对脑局部功能活动及功能连接的抑制效应及其影响因素

既往研究和我们的前期研究均发现,cTBS 干预 M1 区可抑制其局部功能活动<sup>[4,6-8]</sup>,表现为 M1 区的运动诱发电位(MEP)降低,以及 ReHo、ALFF、fALFF

等 rs-fMRI 指标降低,提示 M1 区局部神经兴奋性、局部功能活动一致性降低。而本研究进一步发现,cTBS 干预后健康受试者的 M1 区与扣带回、中央后回等其他脑区功能连接降低,且与全脑灰质区域功能连接范围减小,提示 cTBS 对 M1 区功能活动的抑制可能不仅局限于直接受干预的局部,还可引起受干预脑区与其他空间上分离的脑区之间的功能活动一致性下降(即“功能连接下降”;Friston 等将“功能连接”定义为“远程神经生理事件间在统计学上的相关性”<sup>[18]</sup>)。虽然本研究未设伪刺激对照组,但这一结果与其他研究报道的 cTBS 对于初级感觉皮层<sup>[11]</sup>、小脑<sup>[10]</sup>、前部颞叶(未设伪刺激)<sup>[12]</sup>、额颞叶<sup>[9]</sup>等其他脑区的干预效果有相似的效应方向(即受抑制脑区与其他区域的功能连接下降),以及与受抑制部位相关的不同脑区分布。综合上述结果提示,cTBS 对受干预脑区可能有普遍的抑制功能活动和下调相关功能连接的作用。

不同研究发现,cTBS 对不同脑区功能连接活动的调节存在差异。本研究和一些其他研究仅发现受 cTBS 干预脑区的功能连接下降<sup>[4,6-7]</sup>;另一些研究发现,接受 cTBS 干预脑区的对侧半球等位脑区的功能连接上升<sup>[9,12]</sup>;还有研究发现,cTBS 干预对脑区的功能调节作用存在明显个体差异<sup>[11]</sup>,或受脑结构因素<sup>[19]</sup>的影响。由于这些研究所干预的脑区、采用的 cTBS 参数、是否采用伪刺激对照、干预实施过程即受试者状态均有一定差异,所以这种对功能连接调节的效应差异在多大程度上是由于哪些因素不同所导致目前仍不清楚,有待进一步研究。

### 3.2 cTBS 作为可逆性脑损伤建模技术的应用价值

M1 区损伤和相关功能重构被认为是导致多种神经系统疾病或损伤(如脑卒中、脑外伤等)患者运动功能障碍发生和恢复的重要原因之一<sup>[20-21]</sup>。但由于在自然的疾病状态下,神经系统损伤常不仅局限于 M1 区,还同时累及初级感觉皮层、辅助运动皮层、基底神经节等脑区,患者的运动障碍表现形式较为复杂且存在较大个体差异(包括肌力、肌张力、异常运动模式、感觉障碍等的有无、程度和模式差异等),因此通过经典的病灶-功能障碍分析方法,较难精确分析脑区、脑功能连接与功能障碍的关系,尤其是因果关系。而通过 TMS 等技术精确、可逆性抑制

M1区的功能,可建立相应“虚拟损伤”的疾病模型,有助于精确分析M1区的功能作用,以及脑损伤后运动障碍的发生机制<sup>[22-23]</sup>。本研究与先前报道的cTBS干预对M1区的抑制效应,为建立这种“虚拟损伤模型”提供了初步实验依据。

### 3.3 研究展望

**3.3.1 M1区cTBS干预治疗神经系统疾病所致功能障碍的疗效和机制研究:**目前,已有较多证据支持经典低频rTMS技术干预M1区对脑卒中、脑外伤累及M1区的患者的运动功能障碍有改善作用<sup>[2,24]</sup>,而利用cTBS干预M1区治疗相关运动障碍的研究虽然也逐渐开展<sup>[2,25-28]</sup>,但研究的数量和样本量仍较有限,对于疗效的评价结果仍不一致。

**3.3.2 cTBS所致M1区功能状态改变的行为学效应研究:**虽然现有研究已发现cTBS对M1区的功能活动及功能连接存在抑制作用<sup>[4,6-7]</sup>,但这一脑功能状态变化与行为水平的改变有怎样的关系?包括与运动功能(简单运动、复杂运动、精细运动、运动控制等)及其他功能(如感觉功能、认知功能等)的关系仍不明确,尚待进一步研究。

**3.3.3 cTBS长期(累积)效应的研究:**临床所用cTBS干预一般需要持续一定疗程,本研究采取单次cTBS干预,分析其对脑功能活动的即时效应,提供了认识cTBS神经调控机制的部分依据,但尚不能提供cTBS可能的长期效应,对此还需进一步研究。

## 4 本研究的不足

本研究采用静息态fMRI分析cTBS干预前后,受抑制的M1区与其他灰质区域的功能连接变化,部分提示了cTBS对受抑脑区功能连接的影响。但本研究未设伪刺激组,无法完全排除安慰效应的影响;此外,本研究分析了cTBS干预对脑功能连接变化的即时影响,无法直接推测连续重复的cTBS干预方案对脑功能连接的长期影响。在今后的研究中,针对相关问题可进行进一步研究,以更深入揭示cTBS对脑功能连接的调节效应及其影响因素。

## 参考文献

[1] Canedo A. Primary motor cortex influences on the descend-

ing and ascending systems[J]. *Prog Neurobiol*, 1997, 51(3): 287-335.

[2] Lefaucheur J P, Andre-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(11): 2150-2206.

[3] Zanjani A, Zakzanis KK, Daskalakis ZJ, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in the treatment of motor signs in Parkinson's disease: A quantitative review of the literature[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(6): 750-758.

[4] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex[J]. *Neuron*, 2005, 45(2): 201-206.

[5] Suppa A, Huang YZ, Funke K, et al. Ten years of theta burst stimulation in humans: established knowledge, unknowns and prospects[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(3): 323-335.

[6] Hu R, Zhu Y, Tang X, et al. Continuous theta burst stimulation inhibits the bilateral hemispheres[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 657: 134-139.

[7] 胡瑞萍, 张慧, 杨青, 等. 持续短阵脉冲刺激对健康大脑运动皮层局部一致性和低频振幅的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2017, 32(10): 1108-1113.

[8] Goldsworthy MR, Pitcher JB, Ridding MC. A comparison of two different continuous theta burst stimulation paradigms applied to the human primary motor cortex[J]. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123(11): 2256-2263.

[9] Rizk S, Ptak R, Nyffeler T, et al. Network mechanisms of responsiveness to continuous thetaborst stimulation[J]. *Eur J Neurosci*, 2013, 38(8): 3230-3238.

[10] Rastogi A, Cash R, Dunlop K, et al. Modulation of cognitive cerebello-cerebral functional connectivity by lateral cerebellar continuous theta burst stimulation[J]. *Neuroimage*, 2017, 158: 48-57.

[11] Valchev N, Curcic-Blake B, Renken RJ, et al. cTBS delivered to the left somatosensory cortex changes its functional connectivity during rest[J]. *Neuroimage*, 2015, 114: 386-397.

[12] Jung J, Lambon Ralph MA. Mapping the dynamic network interactions underpinning cognition: A cTBS-fMRI study of the flexible adaptive neural system for semantics[J]. *Cereb Cortex*, 2016, 26(8): 3580-3590.

[13] Restle J, Murakami T, Ziemann U. Facilitation of speech repetition accuracy by theta burst stimulation of the left posterior inferior frontal gyrus[J]. *Neuropsychologia*, 2012, 50(8): 202631.

[14] Hartwigsen G, Saur D, Price CJ, et al. Perturbation of the left inferior frontal gyrus triggers adaptive plasticity in the right homologous area during speech production[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(41): 16402-16407.

[15] Yan CG, Wang XD, Zuo XN, et al. DPABI: Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging[J]. *Neuroinformatics*, 2016, 14(3): 339-351.

[16] Xia M, Wang J, He Y. BrainNet viewer: a network visual-

(下转第140页)