

# 导航经颅磁刺激定位手运动功能区初步研究

李帅 张恺 林雨 靳静娜 金芳 许永杰 万佳佳 秦文 刘志朋 殷涛 陶华英 杨学军

**【摘要】** 目的 探讨导航经颅磁刺激定位双手运动功能区的准确性和安全性。方法 采用导航经颅磁刺激对10例右利手的健康志愿者双手第一骨间背侧肌进行刺激,定位双手运动功能区及其边界,记录阳性位点坐标和运动诱发电位,并计算双手运动功能区面积。结果 10例受试者均成功定位双手运动功能区,主要定位于中央前回“ $\Omega$ ”区及其周围;右手运动功能区面积大于左手[(6.22±0.76) cm<sup>2</sup>对(4.30±0.40) cm<sup>2</sup>;  $t=7.078, P=0.000$ ];其中4例表现出困倦,无一例出现头痛、癫痫发作等不良反应。结论 导航经颅磁刺激定位手运动功能区准确、安全,可作为术前定位运动功能区和研究运动功能重塑的辅助方法。

**【关键词】** 经颅磁刺激; 神经导航; 诱发电位,运动; 手

## Primary study on hand motor cortex mapping by using navigated transcranial magnetic stimulation

LI Shuai<sup>1</sup>, ZHANG Kai<sup>2</sup>, LIN Yu<sup>1</sup>, JIN Jing-na<sup>3</sup>, JIN Fang<sup>3</sup>, XU Yong-jie<sup>4</sup>, WAN Jia-jia<sup>5</sup>, QIN Wen<sup>4</sup>, LIU Zhi-peng<sup>3</sup>, YIN Tao<sup>3</sup>, TAO Hua-ying<sup>5</sup>, YANG Xue-jun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, <sup>4</sup>Department of Radiology, <sup>5</sup>Laboratory of Electroneurophysiology, Institute of Neurology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

<sup>2</sup>Department of Surgery, the First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

<sup>3</sup>Institute of Biomedical Engineering, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

Corresponding author: YANG Xue-jun (Email: ydenny@126.com)

**【Abstract】 Objective** To investigate the feasibility and safety of using navigated transcranial magnetic stimulation (nTMS) to map hand motor cortex and further analyze its clinical application. **Methods** The first dorsal interosseous (FDI) was selected as target muscle. The location and area of bilateral FDI were mapped by using nTMS in 10 healthy right-handed volunteers. In order to identify the accuracy of nTMS, all individual MRI volumes and the coordinates of hotspots were normalized to Montreal Neurological Institute (MNI) space using SPM8. Positive sites and motor-evoked potential (MEP) were recorded. The areas of hand motor representations were calculated and compared between bilateral cerebral hemispheres. **Results** nTMS was capable of identifying hand motor cortex area in both hemispheres in all cases. It took 45 to 60 minutes to finish the whole nTMS procedures of each side of hand motor area. The motor cortex was found at the  $\Omega$  area of bilateral precentral gyri. The right hand motor representation area was significantly larger than that of left area [(6.22±0.76) cm<sup>2</sup> vs (4.30±0.40) cm<sup>2</sup>;  $t=7.078, P=0.000$ ]. Four cases presented sleepiness, but no side effect such as headache or epilepsy was found. **Conclusions** nTMS is a reliable and safe technique to map hand motor cortex. It can be a very useful supplementary tool for preoperative motor cortex mapping and study on motor functional remodeling.

**【Key words】** Transcranial magnetic stimulation; Neuronavigation; Evoked potentials, motor; Hand

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81272782, 81472352).

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.08.011

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81272782);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81472352)

作者单位:300052 天津医科大学总医院神经外科(李帅、林雨、杨学军),影像科(许永杰、秦文),神经病学研究所神经电生理室(万佳佳、陶华英);300193 天津中医药大学第一附属医院外科(张恺);300192 天津,中国医学科学院北京协和医学院生物医学工程研究所(靳静娜、金芳、刘志朋、殷涛)

通讯作者:杨学军(Email:ydenny@126.com)

手术仍是目前治疗恶性胶质瘤最有效的方法,肿瘤切除程度是影响预后和选择进一步治疗方案的重要因素。对于累及运动功能区的肿瘤,准确识别肿瘤与运动功能区之间的界限,最大程度切除肿瘤的同时保护运动功能是神经外科医师面临的难题。经颅磁刺激(TMS)由Barker等<sup>[1]</sup>于1985年率先开展,通过产生时变磁场,进而无创性穿透颅骨,在大脑皮质形成感应电流,电流达合适强度可诱发神经元去极化而产生动作电位。单次磁刺激能够对目标皮质产生刺激作用,诱导运动神经元去极化,使其支配的肌肉收缩。然而,经颅磁刺激由于不能明确颅内刺激位置,在神经外科领域的应用较为局限,随着神经导航系统的引入,该项技术获得飞跃发展,已经能够完成运动皮质定位。结合神经导航系统的经颅磁刺激,能够在神经导航系统的引导下,实时直视磁刺激过程,从而精准定位刺激皮质。国外研究显示,在运动功能区定位中,导航经颅磁刺激(nTMS)与术中皮质电刺激(direct cortical stimulation)具有良好的一致性<sup>[2-4]</sup>,而后者是目前运动功能区定位的“金标准”。国外研究多为小样本单侧手运动功能区临床试验,国内尚未见导航经颅磁刺激定位运动功能区的文献报道。本研究采用导航经颅磁刺激定位健康人双手运动功能区,探讨该项技术的准确性和安全性,并对健康人双手运动功能区进行对比分析,以为导航经颅磁刺激的临床应用提供方法学指导。

## 对象与方法

### 一、研究对象

选择2015年11月1日-2016年3月1日来自天津医科大学研究生院的健康志愿者共计10例,男性7例,女性3例;年龄22~27岁,平均25.53岁;均经爱丁堡利手问卷(EHI)中文版判定为右利手。排除神经精神疾病病史和遗传性疾病病史;经颅磁刺激相关禁忌证,如癫痫病史;颅内金属植入物、人工耳蜗和起搏器等易受磁刺激影响而具有潜在危险的物体。本研究经天津医科大学总医院道德伦理委员会审核批准,所有受试者均自愿参加并签署知情同意书。

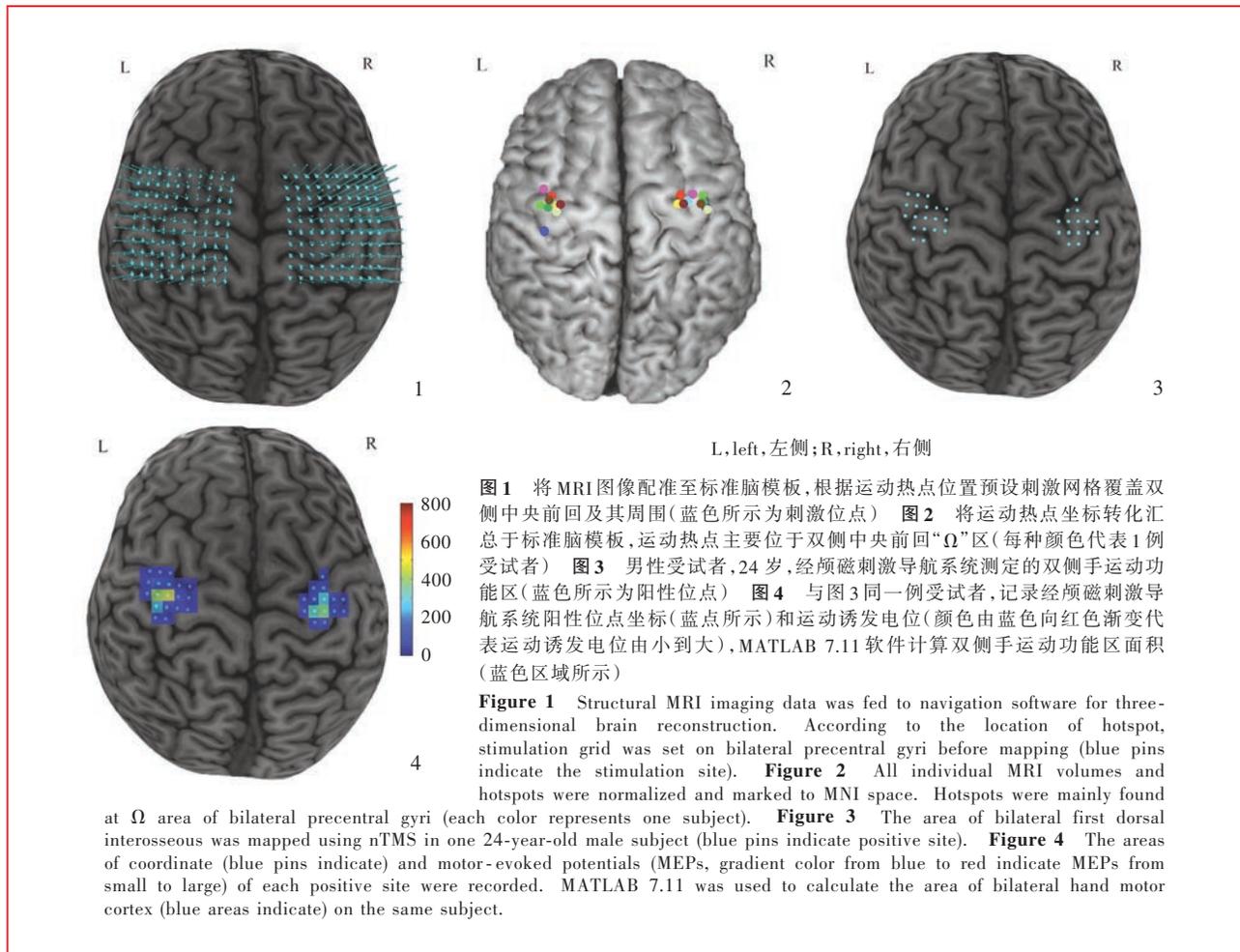
### 二、研究方法

1. MRI检查 采用MR750型3.0 T超导型MRI扫描仪(美国GE公司),8通道头部线圈,场强梯度30 mT/m,扫描序列为三维T<sub>1</sub>WI(3D-T<sub>1</sub>WI),扫描参

数:重复时间(TR)7.80 ms,回波时间(TE)3 ms,反转时间(TI)450 ms,视野(FOV)256 mm×256 mm,矩阵256×256,激励次数(NEX)1次,层厚1 mm、层间距为零,共188层,扫描时间192 s,扫描范围自枢椎(C<sub>2</sub>)向上至头顶(包括面部解剖学标记,如鼻根、鼻尖、双侧外耳道和耳廓)。将所获得的MRI图像传至加拿大Rogue Research公司生产的Brainsight 2.0神经导航系统进行三维重建,嘱受试者静坐于靠椅、放松,选择第一骨间背侧肌(FDI)为目标肌肉,记录电极和参考电极分别置于第一骨间背侧肌肌腹和肌腱,电极片间隔约2 cm,地线电极置于同侧腕部尺骨茎突,采用意大利Medelec Synergy肌电图仪持续监测以保证肌电信号平稳。受试者头部佩戴导航追踪器,选择鼻根、鼻尖和双侧外耳道共4个解剖学部位为标记点,实现三维解剖学图像与受试者共注册(误差<2 mm)。采用Brainsight 2.0神经导航系统剥除三维解剖学图像的头皮,清晰显示脑沟和脑回。

2. 经颅磁刺激 参照国际临床神经电生理学联盟(IFCN)<sup>[5]</sup>会议指南,采用英国Magstim公司生产的Magstim Super Rapid 2经颅磁刺激仪,最大磁场强度3 T,“8”字形线圈,内径35 mm、外径97 mm。受试者处于安静无噪音环境,静坐于靠椅、放松,线圈中心与头皮相切,线圈短轴方向与中线始终保持45°。第一骨间背侧肌静息运动阈值(RMT)测定:在连续10次磁刺激中可稳定诱发出5次运动诱发电位(MEP)峰值 $\geq 50 \mu\text{V}$ 的最小刺激强度。诱发出静息运动阈值的点即为运动热点(hotspot),以运动热点为中心,在剥除头皮的三维解剖学图像上设置磁刺激矩阵10×10,点与点间距5 mm(图1)。采用单次刺激(刺激间隔时间为3~5 s)、刺激强度110%静息运动阈值测定双手运动功能区范围:每一位点刺激4次,以至少出现1次运动诱发电位 $\geq 50 \mu\text{V}$ 的刺激点为阳性位点,直至4次运动诱发电位均 $< 50 \mu\text{V}$ 。

3. 图像处理与数据分析 采用MATLAB 7.11平台自带的SPM 8统计图软件将每例受试者的T<sub>1</sub>WI图像配准到加拿大蒙特利尔神经病学研究所(MNI)标准脑模板,并得出每例受试者解剖学图像的转化公式;再将受试者运动热点T<sub>1</sub>WI图像坐标代入公式转化为标准坐标,标记并汇总于标准脑模板,绘制出双手运动功能区运动热点图谱。记录每个阳性位点坐标和平均运动诱发电位,在MATLAB



7.11 平台采用自编程序按照样条插值法计算双手运动功能区面积。本研究数据的处理与分析采用 SPSS 17.0 统计软件进行, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 行两独立样本的  $t$  检验。以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

本组 10 例受试者均顺利完成试验并准确定位双手运动功能区, 每侧手运动功能区定位需要 45 ~ 60 min。将每例受试者影像学图像、解剖学图像和运动热点坐标标准化并汇总于标准脑模板后, 可见 10 例受试者的双手运动功能区集中位于标准脑模板中央前回“Ω”区(图 2, 3)。记录受试者导航经颅磁刺激阳性位点坐标和运动诱发电位, 计算双手运动功能区面积(图 4), 结果显示, 右手运动功能区面积  $[(6.22 \pm 0.76) \text{ cm}^2]$  大于左手  $[(4.30 \pm 0.40) \text{ cm}^2]$  且差异有统计学意义 ( $t = 7.078, P = 0.000$ )。10 例受试者在经颅磁刺激过程中 4 例表现出困倦, 无一例出现头痛、癫痫发作等不良反应。

## 讨 论

健康人双手运动功能区多位于中央前回“Ω”区及其周围<sup>[6]</sup>, 而颅内病变累及运动功能区患者由于病灶压迫、脑水肿、运动功能区重构等因素的影响, 运动功能区位置和大小可能发生变化, 单纯依靠解剖学结构进行术中运动功能区定位极易导致术后肢体功能障碍。术前无创性精确定位大脑皮质运动功能区及其边界关系到手术入路的选择, 对制定手术方案具有重要意义, 且能减少术中骨窗暴露、扩大肿瘤切除程度。尽管术中皮质电刺激是运动功能区定位的“金标准”, 但是由于其为有创性技术, 仅应用于术中。临床广泛应用的无创性运动功能区定位方法是 fMRI 技术, 其原理是通过测定运动引起的顺磁性脱氧血红蛋白水平变化而间接定位运动功能区, 虽为无创性方法, 但易受患者依从性、肢体配合度、脑血管狭窄等因素的影响, 故其准确性受到质疑。Bizzi 等<sup>[7]</sup>对 fMRI 定位运动功能区的准确性进行研究发现, fMRI 定位运动功能区的灵敏

度为 88%、特异度为 87%。精确、无创定位运动功能区及其边界,不仅给手术方案的制定提供了重要参考依据,也是研究脑卒中或神经外科术后运动功能区重塑的重要方法。

导航经颅磁刺激是通过刺激局部神经元,测定目标肌肉运动诱发电位或肌肉收缩,从而定位运动功能区的神经电生理学技术,与术中皮质电刺激定位运动功能区的原理相似。而且该项技术安全、无创,受试者意识状态、肢体活动度等因素影响小,因此,在大脑皮质功能区研究中的价值逐步获得认可。Forster 等<sup>[4]</sup>比较 fMRI 和导航经颅磁刺激定位运动功能区的准确性,结果显示后者准确性更高。

本研究采用“8”字形线圈,在三维脑解剖学图像上预设磁刺激网格,通过检测受试者静息状态下运动诱发电位定位双手运动功能区及其边界。与其他无创性大脑皮质功能区定位方法相比,该项技术操作简单,主要依靠受试者运动传导通路的完整性,对受试者依从性和肢体活动度要求不高,且磁刺激过程中受试者均未出现明显不良反应,易获得受试者配合,定位准确、安全、可靠,与 Weiss 等<sup>[3]</sup>的研究结果相一致。本研究比较右利手的健康人双手运动功能区面积,结果显示,右手运动功能区面积(左侧大脑半球)大于左手(右侧大脑半球),同大脑皮质投影面积与执行功能复杂程度相关的观点一致。

采用经颅磁刺激导航系统定位手运动功能区,目前主要有 2 种方式:一种是通过检测受试者肌肉静息状态下磁刺激后诱发的动作电位而定位手运动功能区,另一种是检测受试者主动肌肉收缩过程中磁刺激诱发动作电位后该肌肉恢复肌电图活性的时间间隔而定位手运动功能区。Pitkänen 等<sup>[8]</sup>和 Julkunen<sup>[9]</sup>发现,两种方法定位的运动功能区并不完全重叠。本研究采用第一种方法,主要考虑到以下方面:(1)单侧手运动功能区的测定需 45~60 分钟,第二种方法对受试者依从性、肢体活动度和意识状态要求较高,故其临床应用受到限制。(2)术中皮质电刺激定位运动功能区是患者处于静息状态下,与静息状态下静息运动阈值定位运动功能区相似。国外研究显示,是否在三维解剖学图像上预设刺激网格对定位运动功能区的准确性无明显影响<sup>[10]</sup>。但预设刺激网格能够更好地指导试验操作,保证“8”字形线圈方向的一致性、线圈与头皮的贴合度,从而减少定位时间。

导航经颅磁刺激定位运动功能区仍存在不足:(1)关于运动功能区的界限,导航经颅磁刺激利用运动热点等标记<sup>[11-12]</sup>定位运动功能区及其边界,与术中皮质电刺激具有较高的一致性,然而目前尚无充足证据,各研究机构和指南并未达成共识或并无相关证据支持<sup>[13]</sup>,有研究者对每个位点予 10 次磁刺激<sup>[14]</sup>,也有研究者对每个位点仅刺激 1~2 次<sup>[2,10]</sup>,治疗标准不一致必将影响运动功能区边界的判定。理论上,刺激次数越多,阳性位点检测越准确,但需要大量的试验和数据分析时间,且受试者易出现困倦而影响皮质兴奋性,使肌肉疲劳致运动诱发电位不准确,故不宜临床广泛应用。鉴于此,本研究采用 Cavalieri 等<sup>[14]</sup>提出的每个位点予 4~5 次刺激、间隔 3~5 秒的磁刺激模式,但其定位运动功能区的准确性尚待进一步研究证实。(2)目前进行的导航经颅磁刺激研究仅能对中央前回初级运动功能区进行定位,而不能对在肢体活动中起调节作用的辅助运动区、小脑和小脑皮质下脊髓纤维束等进行定位,故需与 fMRI 和扩散张量成像(DTI)等影像学技术联合应用。(3)导航经颅磁刺激定位手运动功能区较为成熟,结果较为可靠,但其定位面部肌肉、舌肌运动功能区的准确性尚待进一步研究,这是由于导航经颅磁刺激产生的磁场穿过头皮时可能刺激头皮内的神经、肌肉,诱发运动诱发电位变化或肌肉收缩,从而影响定位的准确性。

综上所述,导航经颅磁刺激定位双手运动功能区准确、操作简便、易获得受试者的配合,可用于术前定位运动功能区 and 运动功能重塑研究。导航经颅磁刺激联合 fMRI 和 DTI 等影像学技术实现多模态融合成像将为神经功能研究提供更可靠的证据。

## 参 考 文 献

- [1] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1985, 1:1106-1107.
- [2] Picht T. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative mapping of the eloquent cortex. *Nervenarzt*, 2015, 86:1508-1515.
- [3] Weiss C, Nettekoven C, Rehme AK, Neuschmelting V, Eisenbeis A, Goldbrunner R, Grefkes C. Mapping the hand, foot and face representations in the primary motor cortex: retest reliability of neuronavigated TMS versus functional MRI. *Neuroimage*, 2013, 66:531-542.
- [4] Forster M, Hattingen E, Senft C, Gasser T, Seifert V, Szelenyi A. Navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging: advanced adjuncts in preoperative planning for central region tumors. *Neurosurgery*, 2011, 68:1317-1324.
- [5] Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio

- R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald PB, George MS, Hallett M, Lefaucheur JP, Langguth B, Matsumoto H, Miniussi C, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Paulus W, Rossi S, Rothwell JC, Siebner HR, Ugawa Y, Walsh V, Ziemann U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F. C.N. Committee. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126:1071-1107.
- [6] Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettnner A, Winkler P. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus: a new landmark. *Brain*, 1997, 120 (Pt 1):141-157.
- [7] Bizzi A, Blasi V, Falini A, Ferroli P, Cadioli M, Danesi U, Aquino D, Marras C, Caldironi D, Broggi G. Presurgical functional MR imaging of language and motor functions: validation with intraoperative electrocortical mapping. *Radiology*, 2008, 248:579-589.
- [8] Pitkänen M, Kallioniemi E, Julkunen P. Extent and location of the excitatory and inhibitory cortical hand representation maps: a navigated transcranial magnetic stimulation study. *Brain Topogr*, 2015, 28:657-665.
- [9] Julkunen P. Methods for estimating cortical motor representation size and location in navigated transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods*, 2014, 232:125-133.
- [10] Lotze M. Functional lesions of the motor system with TMS: a challenge for individual functional mapping. *Restor Neurol Neurosci*, 2010, 28:469-476.
- [11] Krings T, Foltys H, Reinges MH, Kemeny S, Rohde V, Spetzger U, Gilsbach JM, Thron A. Navigated transcranial magnetic stimulation for presurgical planning: correlation with functional MRI. *Minim Invasive Neurosurg*, 2001, 44:234-239.
- [12] Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, Kaelin-Lang A, Mima T, Rossi S, Thickbroom GW, Rossini PM, Ziemann U, Valls-Sole J, Siebner HR. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123:858-882.
- [13] Borghetti D, Sartucci F, Petacchi E, Guzzetta A, Piras MF, Murri L, Cioni G. Transcranial magnetic stimulation mapping: a model based on spline interpolation. *Brain Res Bull*, 2008, 77(2/3):143-148.
- [14] Cavaleri R, Schabrun SM, Chiphase LS. Determining the number of stimuli required to reliably assess corticomotor excitability and primary motor cortical representations using transcranial magnetic stimulation (TMS): a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 2015, 4:107.

(收稿日期:2016-06-13)

## 中华医学会第19次全国神经病学学术会议通知

由中华医学会、中华医学会神经病学分会主办,广东省医学会、广东省医学会神经病学分会承办的中华医学会第19次全国神经病学学术会议拟定于2016年9月22-25日在广东省广州市召开。届时将邀请国内外著名神经病学领域专家进行主旨发言和专题报告。会议内容包括神经病学在脑血管病、癫痫、认知功能障碍、肌肉病、周围神经病、神经变性病、感染性疾病、脱髓鞘疾病、免疫性疾病、遗传代谢性疾病、神经康复、焦虑和抑郁、头痛、睡眠障碍、神经护理、神经介入、神经影像学、神经电生理学、转化医学、精准医学及相关领域基础与临床研究新进展,以及神经病理和肌肉病理病例讨论,“专家面对面”临床病例讨论等。欢迎全国神经科同道积极参会,踊跃投稿。与会者将授予国家级继续医学教育I类学分。

1. 征文内容 脑血管病,肌肉病与肌肉病理学,癫痫与发作性疾病,肌电图与临床电生理学,神经病理学,脑电图,帕金森病与运动障碍性疾病,神经血管超声,痴呆与认知功能障碍,中枢神经系统感染与脑脊液细胞学,神经心理学与行为神经病学,神经免疫性疾病,周围神经病,神经遗传性疾病与基因研究,睡眠障碍与睡眠医学,神经血管介入,神经重症医学,神经影像学,神经生化学,神经康复,疼痛医学,神经护理,转化医学与精准医学,复杂疑难病例。

2. 征文要求 尚未在国内外同类学术会议宣读或交流的论文摘要1份,字数500字以内,要求内容科学性强、重点突出、数据可靠、结论恰当、文字通顺精炼。请按照目的、材料与方法、结果、结论四部分格式书写。并于文题下注明作者、工作单位、邮政编码、通讯作者及其联系方式 and Email地址。若论文已在国内外公开发表,但仍希望在会议上与全国神经科同道进行交流与讨论者,请在投稿时选择相关标注提示,以便大会组委会审稿时特别关注。

3. 投稿方式 会议仅接受网络投稿,请登录会议网站 [www.emancn.org.cn](http://www.emancn.org.cn),进行在线注册并投稿。

4. 联系方式 北京市东城区东四西大街42号中华医学会学术会务部。邮政编码:100710。联系人:张悦。联系电话:(010)85158559。传真:(010)65123754。Email:zhangyue@cma.org.cn。网上投稿/注册咨询联系人:陈华雷。联系电话:(010)89292552转816,18600959473。传真:(010)65123754。Email:ncn@cma.org.cn。详情请登录会议官方网站 [www.emancn.org.cn](http://www.emancn.org.cn)。