

www.pibb.ac.cn



# 重复经颅磁刺激改善帕金森病运动 症状的脑功能网络分析<sup>\*</sup>

李润泽<sup>1,2)</sup> 姚 尧<sup>3)</sup> 冯珂珂<sup>3)</sup> 杨 硕<sup>1,2)</sup> 李佳丽<sup>1,2)</sup> 程铁峰<sup>3)</sup> 尹绍雅<sup>3)\*\*</sup> 徐桂芝<sup>1,2)\*\*</sup> (<sup>1)</sup>河北工业大学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; <sup>2)</sup>河北工业大学河北省生物电磁与神经工程重点实验室,天津 300130; <sup>3)</sup>天津市环湖医院神经外科,天津 300350)

摘要 目的 重复经颅磁刺激 (rTMS) 技术已广泛应用在临床中,实现对神经、精神类疾病的治疗,特别在抑郁症、强迫 症中取得较好的临床治疗效果。近年来越来越多的研究将其应用于帕金森病 (PD) 的辅助、康复治疗,以期缓解患者的运 动症状改善运动功能。目前临床中多以PD统一量表、运动任务评估rTMS 对运动症状的辅助治疗效果,缺乏对高频rTMS 刺激调控作用机制的探究。方法 本研究采用10 Hz rTMS 刺激肢体症状始发侧对侧初级运动皮层 (M1),对比分析刺激前 后各脑区神经元活动及其连接性的变化,研究高频 rTMS 刺激初级运动皮层对 PD 患者大脑神经元活动的调节作用。 结果 运动皮层 beta 振荡增加、gamma 振荡降低 (P<0.05),额、顶叶脑区间连接性减弱 (P<0.05)。结论 10 Hz rTMS 主 要改变了 PD 患者 beta、gamma 振荡,其中运动皮层 beta、gamma 神经振荡的变化可能与磁刺激对运动功能的改善作用有 关,而前额叶 gamma 振荡的变化可能是磁刺激抑制神经元异常放电活动调节患者运动控制功能。

关键词 重复经颅磁刺激,帕金森病,初级运动皮层,脑电图,脑功能网络中图分类号 R318, R338, R454.1DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0041

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种 常见的神经退行性疾病。由于纹状体区多巴胺递质 降低、多巴胺与乙酰胆碱递质失衡,引起震颤、肌 强直、动作迟缓和姿势平衡障碍等运动症状<sup>[1]</sup>。 通过抗 PD 药物治疗能够延缓疾病的进展,改善疾 病症状,但仍然不可治愈,长期的药物治疗会产生 副作用,引起运动并发症(症状波动、异动症)、 药物依赖性、治疗效果不佳及认知功能、情绪的改 变<sup>[2]</sup>。因此,采用安全有效的辅助治疗方法对于 缓解病情发展,提高 PD 患者生活质量具有重要的 意义。

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)利用脉冲磁场作用于中枢神经系统,改变 皮质神经细胞的膜电位,使之产生感应电流,影响 脑内代谢和神经电活动,从而引起一系列相应的生 理生化反应<sup>[3]</sup>,可用于揭示神经、精神类疾病的 神经环路基础,同时能够为该类疾病的临床治疗提 供新的方案。越来越多研究表明,重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 能够改善PD患者的运动功能。Brys等<sup>[4]</sup>通过 10 Hz rTMS刺激双侧初级运动皮层(the primary motor cortex, M1),发现患者接受10个疗程刺激 后肌强直、动作迟缓(UPDRS-III值降低15%)明 显改善,对抑郁症状没有起到改善作用。Kim等<sup>[5]</sup> 发现10 Hz rTMS刺激M1提高了患者在起立-行走 测试中的表现。Okada等<sup>[6]</sup>采用10 Hz rTMS刺激 双侧M1改善了患者的震颤、姿势平衡障碍,同时 一些患者的反射性扫视、扫视潜伏期延长等眼球运 动异常也得到改善。以上研究通过临床量表、运动 任务等评估高频 rTMS 对 PD运动症状的辅助治疗 效果,缺乏对高频 rTMS 刺激调控作用机制的探 究。脑电图(electroencephalograhpy, EEG)具有

<sup>\*</sup>国家自然科学基金(51737003,51877067,51677053)和河北省 重点研发计划(21372002D)资助项目。

<sup>\*\*</sup> 通讯联系人。

徐桂芝 Tel: 13072222266, E-mail: gzxu@hebut.edu.cn 尹绍雅 Tel: 18622139285, E-mail: yinsy@163.com 收稿日期: 2022-01-28, 接受日期: 2022-04-01

使用便捷、高时间分辨率、无创性、评估模式多样 性等特点,能够反映大脑皮层神经元活动的变化, 在临床应用中已成为脑疾病辅助诊断和预后评估的 重要手段。

运动的神经表征可通过大脑皮层中神经集群特 定放电模式表现出来。通常在自主运动开始阶段运 动皮层 beta 振荡减弱同时 gamma 振荡增强<sup>[7]</sup>。大 量研究表明, PD患者基底节-丘脑-皮层环路中beta 振荡异常,其中动作迟缓被认为与感觉运动皮层 beta与gamma节律交互作用异常有关<sup>[8]</sup>。研究发 现,患者服用抗PD药物后,beta与gamma节律的 异常活动的减弱<sup>[9]</sup>。脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS) 会引起 beta 与 gamma 振荡之间 的负相关性,从而恢复动态处理活动和维持活动现 状之间的平衡<sup>[10]</sup>。rTMS作为潜在的改善PD运动 症状的辅助治疗手段,对患者进行干预治疗后是否 也将伴随特定频段神经振荡变化。为了探究rTMS 对PD患者大脑神经振荡活动的调控作用,本研究 采用高频rTMS刺激PD患者初级运动皮层,分别 采集刺激前后脑电信号,利用功率谱、互信息分析 方法提取刺激前后各脑区神经元兴奋性及神经振荡 同步性特征,研究高频rTMS刺激初级运动皮层对 PD患者大脑神经元活动的调节作用。

·127·

# 1 材料与方法

#### 1.1 实验设计及脑电数据采集

本实验共招募16名PD患者(8名男性、8名女 性),患者运动症状表现有静止性震颤、步态冻结。 使用英国 Magstim 公司生产的 Rapid<sup>2</sup>磁刺激系统, "8"字形线圈。根据解剖学上大脑初级运动皮层的 位置,以肢体症状始发侧对侧 M1 区为刺激靶区, 寻找作为刺激靶点的皮层位置点满足以下要求:最 小刺激强度输出 TMS 刺激脉冲时,10次连续单脉 冲 TMS 能产生至少5次肌电,运动诱发电位 (motor evoked potential, MEP)幅值大于等于 50 μV。线圈与中线成45°角进行连续2周共计10 d 的磁刺激治疗,刺激频率为10 Hz,刺激强度为 90%运动阈值 (resting motor threshold, rMT),刺 激脉冲发放模式如图1所示,磁刺激治疗均在天津 市环湖医院进行,所有患者均签署了知情同意书。



Fig. 1 The protocol of repetitive transcranial magnetic stimulation

使用 Neuracle 公司 NeuSen W 系列 32 通道无线脑电采集系统采集脑电数据,根据国际标准导联 10-20 系统放置电极。数据采样频率为1 000 Hz, 各导联与头皮的接触阻抗均小于 50 kΩ,分别采集 刺激前及第10天治疗后患者闭眼状态下 5 min 的脑 电数据。

临床医师通过帕金森病统一量表(unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS)评估刺 激前后患者震颤、冻结步态、强直、运动迟缓等运 动症状的变化情况。

#### 1.2 数据处理

通过EEGLAB<sup>[11]</sup>对脑电信号进行预处理,首 先对原始脑电数据进行带通滤波(频段为0.5~ 123 Hz)和带阻滤波(频段为48.5~51.5 Hz),接着 通过独立成分分析 (independent component analysis, ICA)算法去除信号中明显的伪迹信号 (如心电、肌电成分),最后降低采样频率(250 Hz) 并将参考转为平均参考。

外界环境中存在多种扰动因素将会影响到脑电 信号的稳定性,因此本研究将长序列脑电信号 (5 min)划分成多个时间长度为10 s、相邻序列间 无重叠的短时序列,提取每个短时序列脑电信号的 特征值,并以平均值作为脑电信号的特征。大脑在 感觉信息输入或者执行运动输出时神经集群表现出 特定的放电模式,根据神经振荡活动的分布频段, 采用4阶巴特沃斯带通滤波器按 theta (4~7 Hz)、 alpha (8~12 Hz)、beta (13~30 Hz)、low gamma (30~46 Hz)、high gamma (60~90 Hz)对脑电信号 进行分频处理,并提取不同频段下的脑电特征。为 了消除个体间脑电特征差异,对刺激前后16名患 者脑电信号的特征进行统计分析。

#### 2 脑电特征提取

#### 2.1 功率谱密度

采用Welch周期图法以50%重叠、长度为5s的窗函数计算每个通道的功率谱,为了减少能量泄露使用汉宁窗作为窗函数。然后计算相对功率。

$$RP(f_1, f_2) = \frac{P(f_1, f_2)}{P(1, 45)} \times 100\%$$
(1)

式中,  $P(f_1, f_2)$  表示从低频 $f_1$ 到高频 $f_2$ 之间的绝 对能量和, P(1, 45) 表示能量从 1~45 Hz 的能量 总和。

# 2.2 互信息分析方法

基于 Shannon 熵<sup>[12]</sup> 的定义, *X*和 *Y*的信息熵可 以通过以下公式获得:

$$H(X) = -\sum_{x \in X} p(x) \log_2 p(x)$$
(2)

$$H(Y) = -\sum_{y \in Y} p(y) \log_2 p(y)$$
(3)

两个信号之间的联合熵为

$$H(X,Y) = -\sum_{x \in X} \sum_{y \in Y} p(x,y) \log_2 p(x,y)$$
(4)

则这两个信号的互信息为

$$MI(X,Y) = H(X) + H(Y) - H(X,Y)$$
(5)

其中, *H*(*X*, *Y*)是*X*和*Y*的联合熵, *H*(*X*)和 *H*(*Y*)分别是*X*和*Y*的边际熵。

Ma 等<sup>[13]</sup> 证明了互信息本质上是一种 Copula熵。

$$H(X,Y) = H(X) + H(Y) + H_c(F_X(x),F_Y(y))$$
(6)

$$MI(X,Y) = -H_c(F_X(x),F_Y(y))$$
(7)

其中 $F_x(x)$ 和 $F_y(y)$ 分别为变量X和Y的累积分布函数,  $H_c(F_x(x), F_y(y))$ 为变量X和Y的Copula熵。

Ince 等<sup>[14]</sup> 根据 MI 和 Copula 熵之间的等价关 系,提出了一种 MI 估计方法,称为高斯 Copula 互 信 息 (Gaussian Copula mutual information, GCMI)。GCMI 方法利用了 Copula 熵与边缘函数无 关的性质,首先将每个变量的边缘函数转化为高斯 函数,从而得到联合高斯分布,再根据所得高斯分 布相关矩阵与 MI 的关系来计算 MI<sup>[15]</sup>,为 MI 提供 了一个计算效率高、稳健的下界估计。

#### 2.3 网络参数分析

利用GCMI量化导联间连接关系构建刺激前后脑网络连接矩阵,基于图论(graph theory)分析 方法选取聚类系数、全局效率、节点度3种网络特征参数,从网络水平和节点水平分析磁刺激治疗前 后脑网络拓扑结构的变化。

聚类系数(clustering coefficient, *C*)衡量网络中的节点之间的连接紧密程度,刻画网络的局部连接特征。

$$C = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{N} \frac{2t_i^w}{k_i(k_i - 1)}$$
(8)

式中,*t*<sub>i</sub>表示节点*i*的三角形数,*k*<sub>i</sub>是节点*i*的度。 聚类系数越高,表明网络的连通性越好。

全局效率(global efficiency, *E*)度量网络对信息的总体传输能力,刻画网络的全局连接特征。

$$E = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{N} \frac{\sum_{j=1, j \neq i}^{N} (d_{ij}^{w})^{-1}}{n-1}$$
(9)

式中, d<sub>ii</sub>表示节点i和节点j之间最短路径长度。

节点度(node degree, *K*)用于刻画网络中各节点的重要性,加权网络节点度等于连接到某节点的所有边的权重之和。

$$K_i = \sum_{j=1}^{N} w_{ij} \tag{10}$$

式中, w<sub>i</sub>表示节点i和节点j之间的连接权重。

为了对比刺激前后网络拓扑特征,需要确定合适的阈值,剔除可能会掩盖重要拓扑结构关系的虚 假或弱连接,然而阈值选取并没有统一的标准。患 者临床表征不完全相同,个体间脑网络结构存在一 定差异,因此本研究采用比例阈值即按给定的比例 值保留较强连接,阈值在18%~80%范围内以2%的 增长率进行递增<sup>[16]</sup>。

# 2.4 统计分析方法

采用 SPSS 26.0 软件分别,对刺激前后主观量 表评分进行配对样本 t 检验分析,对刺激前后各导 联的功率谱密度以及脑网络拓扑特征进行威尔科克 森符号秩检验(Wilcoxon's signed-rank test)分析。 通过 NBS<sup>[17]</sup> 解决图论分析中多重比较问题对连接 矩阵进行统计分析。显著性水平设定为 *P*<0.05, 并进行 FDR 校正<sup>[18]</sup>。

# 3 实验结果和分析

#### 3.1 主观量表分析结果

在刺激前和第10天刺激后对患者进行 UPDRS 评分,量表评分变化如图2所示,10d刺激后 UPDRS总分(*t*(15)=-2.3,*P*=0.036)及 UPDRS-III (*t*(15)=-2.56,*P*=0.021)值均降低,表明10d磁刺 激治疗后患者运动症状得到改善。





#### 3.2 相对功率谱结果

提取刺激前后各导联处全频段及各频段的相对 功率,进行威尔科克森符号秩检验,并对检验结果 进行FDR校正(图3)。刺激后相对功率低于刺激 前的导联位于蓝色区域内,刺激后相对功率高于刺 激前的导联位于红色区域内,红色圆点标记的导联 具有统计学差异(P<0.05)。刺激后全频段、beta 频段FC1、FC2、Cz导联的相对功率增加,theta频 段相对功率相较于刺激前增加但无显著性差异。 Gamma频段有显著性差异(P<0.05)的导联位 于额叶脑区,而high gamma频段各导联相对功率 均显著降低(P<0.05)。



Fig. 3 Topographical maps of *P*-values for the differences between pre-rTMS and post-rTMS intervention The red dots indicate statistical significance at *P*<0.05.

#### 3.3 脑功能网络分析结果

神经元活动的变化将伴随着各脑区间神经振荡 同步性的改变。图4为刺激前后全频段脑网络在 18%~80%阈值范围的聚类系数、全局效率,结果 显示刺激后全频段脑网络聚类系数、全局效率增 大,且在阈值范围内变化趋势一致,表明刺激后脑



Fig. 4 Brain functional network clustering coefficient and global efficiency at pre-rTMS and post-rTMS intervention The dotted lines indicate 95% confidence interval.

网络节点间的信息传输效率提高、各脑区的集成化 程度增加。Theta、alpha频段脑网络拓扑结构无明 显变化,刺激后beta、gamma频段聚类系数与全局 效率均降低,特别地high gamma频段聚类系数与 全局效率变化明显,其中阈值在18%~22%、52%~ 53% 范围内聚类系数显著降低(P<0.05),在 44% 时全局效率显著降低(Z=-2.016, P= 0.0437)(图5)。



Fig. 5 Brain functional network clustering coefficient and global efficiency in each frequency band at pre-rTMS and post-rTMS intervention

The dotted lines indicate 95% confidence interval, \* P<0.05, \*\*\* P<0.001.

网络结构特征的变化与局部特征的改变有关, 图6为刺激前后各脑区节点强度的差异。闭眼状态 下 alpha 频段额、枕叶脑区节点强度较大,刺激后 high gamma 频段额叶、中央脑区节点强度降低, 表明 high gamma 频段聚类系数与全局效率的改变 主要与刺激后额叶及中央脑区网络拓扑结构的变化 有关。

为了评估10 Hz rTMS 对脑网络连接结构的影响,采用NBS分析确定16名患者刺激前后有显著 性差异的连接,结果如图7所示,红色线为刺激后



Fig. 6 Notched box plot of node degree through average local network measures

(a) Frontal area; (b) central area; (c) posterior area; (d) occipital area. Regarding the boxplots, the green boxes indicate pre-rTMS, and the red boxes indicate post-rTMS. The line in the middle of each box is the sample median, and the bottom and top edges mark the 25th and the 75th percentiles, beyond the whisker length are marked as outliers that appears as a + sign.

显著增加的连接,蓝色线为刺激后显著降低的连接。发现刺激后不同频段脑网络连接结构存在差异,theta、alpha频段中央脑区导联间连接性增强。

Beta、low gamma 频段额、顶叶脑区间连接性减弱, C3、C4连接性增强。High gamma 频段脑区间 连接性减弱,特别是位于额叶脑区的导联。



**Fig. 7** Functional connectivity comparison results between pre-rTMS and post-rTMS intervention The red lines indicate significantly enhanced connectivity, the blue lines indicate significantly reduced connectivity.

# 4 讨 论

TMS技术已广泛应用于临床中在治疗神经、 精神类疾病中具有较好的辅助作用,其中对抑郁 症、强迫症的治疗已通过美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 许可。根据 2020年更新的rTMS治疗作用循证医学指南<sup>[19]</sup>和 中国 PD rTMS 治疗指南<sup>[20]</sup>, rTMS 作为非药物治 疗手段是治疗 PD运动症状的重要方法。针对 PD 不同运动症状表症,研究者所采用的刺激模式、选 取的刺激靶区不同,为缓解患者运动症状改善运动 功能,本研究采用10HzrTMS刺激肢体症状始发 侧对侧M1区。UPDRS量表评估结果显示, 10 d磁 刺激治疗后 UPDRS 总分及 UPDRS-III 相较于刺激 前降低,个别患者震颤症状得到改善。为进一步探 究10HzrTMS刺激对PD调控作用及机制,本研究 分别提取刺激前后脑电信号功率谱和脑网络特征, 从各脑区神经振荡变化到脑区间同步性变化,评估 rTMS对PD患者大脑神经活动的调控作用。

丘脑底核 (subthalamic nucleus, STN) beta节 律神经振荡异常为PD最明显的电生理特征,因为 beta 振荡的出现和 PD 的运动症状严重程度相 关<sup>[21]</sup>, 左旋多巴类药物和DBS治疗可以抑制 beta 振荡。Chen等<sup>[22]</sup>开展DBS治疗PD的长期调控机 制研究,采集分析刺激开启和关闭状态下丘脑底核 的局部场电位信号 (local field potentials, LFP), 发现 beta 振荡在刺激开启时立即被抑制, 在刺激关 闭时返回到刺激开启前的水平,且DBS长期作用 后对beta振荡的抑制程度显著下降。本研究分析了 10 d rTMS 刺激治疗后的脑电数据发现, CP1、 CP2、Cz导联 beta 振荡相比于刺激前增强, C3、 C4导联连接性显著增强,额、顶叶连接性显著减 弱,没有发现运动皮层beta振荡减弱。可能是本研 究对磁刺激治疗后间隔24h采集的脑电信号进行分 析,而此前研究主要分析药物或DBS作用下电生 理信号的变化。此外,相较于丘脑底核 beta 振荡, 研究发现治疗后运动皮层beta振荡增强。Schneider 等<sup>[23]</sup>基于EEG研究左旋多巴类药物治疗对患者静 息态脑网络的影响,发现健康受试者感觉运动网络 (sensorimotor network, SMN) 神经振荡以 beta 节 律为主, 而PD患者 SMN 没有明显的 beta 振荡, 在 服用左旋多巴类药物后 SMN 出现 beta 振荡, 推测 感觉运动网络beta振荡减弱是影响患者运动功能的 因素。Cao 等<sup>[24]</sup> 发现运动皮层的 beta 振荡与药物 "关期"状态下患者运动迟缓和强直联合评分呈负 相关,左旋多巴作用下beta振荡增强,表明其与疾 病严重程度的关系及受左旋多巴类药物影响的方式 不同于丘脑底核beta振荡。

同样地, STN 和大脑皮层中的 gamma 振荡受 DBS 和多巴胺治疗的调节。与beta 振荡作用相反, gamma振荡随着自主运动<sup>[25]</sup>、左旋多巴治疗<sup>[26]</sup>而 增强具有"促运动"作用。本研究发现10drTMS 治疗后患者闭眼静息态脑电 high gamma 振荡相比 刺激前显著减弱,表明10HzrTMS在一定程度上 改善患者在静息状态下不自主运动的发生。同时发 现 high gamma 振荡脑网络参数及连接性均降低。 神经振荡同步性反映关联脑区间的协同作用,能够 促进大脑对输入信息的编码能力,保护大脑神经系 统免受外界活动的干扰, 而脑区间异常连接及大脑 神经元异常放电活动将限制大脑编码信息的能力进 而影响各脑区的功能<sup>[27]</sup>。因此神经环路和神经网 络病变影响PD患者运动执行、控制功能,而对复 杂运动的规划和执行将涉及分布在额叶和顶叶皮层 区的网络<sup>[28]</sup>,刺激后gamma振荡额顶叶脑区间同 步性的改变可能反映了患者运动控制功能的变化。 Low gamma 振荡在前额叶脑区显著减弱,额顶叶 连接性减弱、中央脑区连接性增强。有研究发现在 静止性震颤期间 low gamma 振荡增强<sup>[29]</sup>,因此本 研究中low gamma 振荡的变化可能与刺激后患者静 止性震颤症状的改变有关。

#### 5 结 论

本研究采用10 Hz rTMS刺激对16名患者进行 10 d磁刺激治疗,发现10 d磁刺激治疗后患者运动 功能相较于刺激前有所改善。通过对比分析刺激前 后脑电信号功率谱和脑网络特征发现,磁刺激主要 改变了 PD 患者 beta、gamma 振荡,其中运动皮层 beta、gamma 神经振荡的变化可能与磁刺激对运动 功能的改善作用有关,而前额叶 gamma 振荡的变 化可能是磁刺激抑制神经元异常放电活动调节患者 运动控制功能。

#### 参考文献

- [1] 冯涛,马凌燕.帕金森病研究进展.科技导报,2017,**35**(4):45-48 Feng T, Feng CY. Sci Technol Rev, 2017,**35**(4):45-48
- [2] Goodwill A M, Lum J A G, Hendy A M, et al. Using non-invasive transcranial stimulation to improve motor and cognitive function in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep, 2017, 7(1): 14840

- [3] 尚莹春,张涛.重复经颅磁刺激对认知功能的作用及其分子机 理的研究进展.电工技术学报,2021,36(4):685-692
   Shang C Y, Zhang T. Trans China Electrotechnical Soc, 2021, 36(4):685-692
- [4] Brys M, Fox M D, Agarwal S, et al. Multifocal repetitive TMS for motor and mood symptoms of Parkinson disease. Neurology, 2016, 87(18): 1907-1915
- [5] Kim M S, Chang W H, Cho J W, et al. Efficacy of cumulative highfrequency rTMS on freezing of gait in Parkinson's disease. Restor Neurol Neurosci, 2015, 33: 521-530
- [6] Okada K I, Takahira M, Mano T, et al. Concomitant improvement in anti-saccade success rate and postural instability gait difficulty after rTMS treatment for Parkinson's disease. Sci Rep, 2021, 11(1): 2472
- [7] Underwood C F, Parr-Brownlie L C. Primary motor cortex in Parkinson's disease: functional changes and opportunities for neurostimulation. Neurobiol Dis, 2021, 147: 105159
- [8] Burciu R G, Vaillancourt D E. Imaging of motor cortex physiology in Parkinson's disease. Mov Disord, 2018, 33(11): 1688-1699
- [9] Miller A M, Miocinovic S, Swann NC, et al. Effect of levodopa on electroencephalographic biomarkers of the parkinsonian state. J Neurophysiol, 2019, 122(1): 290-299
- [10] Muthuraman M, Bange M, Koirala N, *et al.* Cross-frequency coupling between gamma oscillations and deep brain stimulation frequency in Parkinson's disease. Brain, 2020, **143**(11): 3393-3407
- [11] Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. J Neurosci Methods, 2004, 134(1): 9-21
- [12] Daniel H, Andrei R, Alexander S, *et al.* Inequalities for Shannon entropy and Kolmogorov complexity. J Comput Syst Sci, 2000, 60: 442-464
- [13] Ma J, Sun Z Q. Mutual information is copula entropy. Tsinghua Sci Technol, 2011, 16(1): 51-54
- [14] Ince R A A, Giordano B L, Kayser C, et al. A statistical framework for neuroimaging data analysis based on mutual information estimated via a gaussian copula. Hum Brain Mapp, 2017, 38(3): 1541-1573
- [15] 马健. Copula 熵:理论和应用 [J/OL]. ChinaXiv, 2022[2021-05-21]. http://chinaxiv.org/abs/202105.00070
  Ma J. Copula Entropy: Theory and Applications. ChinaXiv, 2022 [2021-05-21]. http://chinaxiv.org/abs/202105.00070
- [16] Mehraram R, Kaiser M, Cromarty R, et al. Weighted network measures reveal differences between dementia types: an EEG study. Hum Brain Mapp, 2020, 41: 1573-1590

- [17] Zalesky A, Fornito, A, Bullmore E T. Network-based statistic: identifying differences in brain networks. Neuroimage, 2010, 53(4): 1197-1207
- [18] Benjamini Y, Yekutieli D. The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. Ann Stat, 2001, 29(4): 1165-1188
- [19] Lefaucheur J P, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018). Clin Neurophysiol, 2020, 131(2): 474-528
- [20] 王丽娟,聂坤,高玉元,等.中国帕金森病重复经颅磁刺激治疗指南.中国神经精神疾病杂志,2021,47(10):577-585
  Wang L J, Nie K, Gao Y Y, *et al.* Chin J Nerv Ment Dis, 2021, 47(10):577-585
- [21] 冯涛.重视神经调控技术在帕金森病治疗中的应用.中华神经 科杂志,2021,54(12):1215-1224 FengT.Chin JNeurol,2021,54(12):1215-1224
- [22] Chen Y, Gong C, Tian Y, *et al.* Neuromodulation effects of deep brain stimulation on beta rhythm: a longitudinal local field potential study. Brain Stimul, 2020, **13**(6): 1784-1792
- [23] Schneider L, Seeger V, Timmermann L, et al. Electrophysiological resting state networks of predominantly akinetic-rigid Parkinson patients: effects of dopamine therapy. Neuroimage Clin, 2020, 25: 102147
- [24] Cao C Y, Li D Y, Zhan S K, et al. L-dopa treatment increases oscillatory power in the motor cortex of Parkinson's disease patients. Neuroimage Clin, 2020, 26: 102255
- [25] Litvak V, Eusebio A, Jha A, *et al.* Movement-related changes in local and long-range synchronization in Parkinson's disease revealed by simultaneous magnetoencephalography and intracranial recordings. J Neurosci, 2012, **32**(31): 10541-10553
- [26] Lofredi R, Neumann W J, Bock A, et al. Dopamine-dependent scaling of subthalamic gamma bursts with movement velocity in patients with Parkinson's diseas. eLife, 2018, 7: e31895
- [27] Singh A. Oscillatory activity in the cortico-basal ganglia-thalamic neural circuits in Parkinson's disease. Eur J Neurosci, 2018, 48(8): 2869-2878
- [28] Wiesman A I, Koshy S M, Heinrichs-Graham E, et al. Beta and gamma oscillations index cognitive interference effects across a distributed motor network. Neuroimage, 2020, 213: 116747
- [29] Weinberger M, Hutchison W D, Lozano A M, et al. Increased gamma oscillatory activity in the subthalamic nucleus during tremor in Parkinson's disease patients. J Neurophysiol, 2009, 101(2): 789-802

# Brain Functional Network Analysis of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Motor Symptoms in Parkinson's disease<sup>\*</sup>

LI Run-Ze<sup>1,2)</sup>, YAO Yao<sup>3)</sup>, FENG Ke-Ke<sup>3)</sup>, YANG Shuo<sup>1,2)</sup>, LI Jia-Li<sup>1,2)</sup>, CHENG Yi-Feng<sup>3)</sup>, YIN Shao-Ya<sup>3)\*\*</sup>, XU Gui-Zhi<sup>1,2)\*\*</sup>

(<sup>1)</sup>State Key Laboratory of Reliability and Intelligence of Electrical Equipment, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China;
 <sup>2)</sup>Key Laboratory of Bioelectromagnetics and Neuroengineering of Hebei Province, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China;
 <sup>3)</sup>Department of Neurosurgery, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China)

Abstract Objective Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been widely used in clinics to realize the treatment of neurological and psychiatric diseases, especially in depression and pain. In recent years, many studies have applied it as an adjuvant approach to treatment of Parkinson's disease (PD) in order to relieve the patient's motor symptoms and improve motor function. At present, the unified Parkinson's disease scale and motor task are used to evaluate the adjuvant treatment effect of rTMS on motor symptoms, but there are few studies exploring the regulatory mechanism of high-frequency rTMS stimulation. Methods In this study, 10 Hz rTMS over the primary motor cortex (M1) on the contralateral side of the limb symptom onset side in 16 PD patients. By comparing the changes of brain neuron activity and the interactions between brain function before and after stimulation, we investigated the regulatory effect of repeated sessions of M1 high-frequency rTMS on brain neuron activity in PD patients. Results The results showed that after 10 d of M1 stimulation, beta oscillations increased and gamma oscillation significantly decreased (P < 0.05) in motor cortex, and the connectivity between the frontal and parietal cortex was reduced (P<0.05). Conclusion It shows that 10 Hz rTMS mainly changes the beta and gamma rhythm in PD patients. The changes of beta and gamma oscillations in motor cortex may be related to the improvement of motor function, and the changes in prefrontal gamma oscillations may be due to inhibits abnormal neuron firing activities and modulates the patient's motor control function.

**Key words** repetitive transcranial magnetic stimulation, Parkinson's disease, the primary motor cortex, electroencephalography, brain functional network **DOI:** 10.16476/j.pibb.2022.0041

2011 101101,0,5,1,10012022.00011

<sup>\*</sup> This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (51737003, 51877067, 51677053) and the Key R&D Project of Hebei Province (21372002D).

<sup>\*\*</sup> Corresponding author.

XU Gui-Zhi. Tel: 86-13072222266, E-mail: gzxu@hebut.edu.cn

YIN Shao-Ya. Tel: 86-18622139285, E-mail: yinsy@163.com

Received: January 28, 2022 Accepted: April 1, 2022