



经颅磁刺激对强直迟缓亚型帕金森病患者脑功能网络的影响*

李佳丽^{1,2)} 尹宁^{1,2)} 姚尧³⁾ 冯珂珂³⁾ 李润泽^{1,2)} 刘硕^{1,2)} 尹绍雅^{3)**} 徐桂芝^{1,2)**}

⁽¹⁾ 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;

²⁾ 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; ³⁾ 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) 作为一种无创的神经调控技术, 对帕金森病 (PD) 患者的疗效目前尚未完全明确。本文结合临床量表评估、脑电溯源以及脑功能网络以探讨高频 rTMS 对强直迟缓亚型帕金森病 (AR-PD) 患者的作用效应。方法 共纳入 18 例 AR-PD 患者, 利用标准低分辨率电磁断层成像 (sLORETA) 对脑电信号进行溯源分析, 进而通过复杂网络理论构建脑功能网络, 从脑区之间协同工作的角度对比分析网络拓扑特征。结果 磁刺激后前额叶、初级运动皮层出现显著性差异 ($P < 0.05$); 与运动感觉产生、运动规划和运动执行相关脑区的网络连通性显著增强 ($P < 0.05$) 且脑功能网络的拓扑特征平均聚类系数的变化与帕金森病统一评定量表评分的变化存在显著相关性 ($P < 0.05$)。结论 推测 rTMS 改善了 AR-PD 患者在运动感觉产生到运动执行过程中的信息传递能力, 本研究可为 rTMS 对 AR-PD 患者运动症状的改善作用与感觉运动网络重新整合的关系提供一定的理论依据。

关键词 强直迟缓亚型帕金森病, 重复经颅磁刺激, 脑电图, 脑功能网络

中图分类号 R318, R338

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0197

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种中老年人常见的神经退行性疾病, 具有典型的运动症状, 如静止性震颤、强直、运动迟缓, 以及非运动症状^[1-2]。根据主要的运动症状, PD 可分为强直迟缓 (akineti-rigid, AR) 亚型和震颤 (tremor-dominant, TD) 亚型。临床证据显示, AR 亚型与 TD 亚型有不同的临床病程^[3-5]。相关神经影像学研究表明, AR 亚型与 TD 亚型具有不同的神经生理基础。相对于 TD 亚型, AR 亚型往往临床进展更快, 并且有更高的风险发展为其他精神疾病^[6]。

大脑功能组织的变化可潜在地解释 PD 患者各种不同的临床特征, 目前对不同亚型 PD 脑功能的研究主要集中在影像学。有研究表明, AR-PD 患者黑质纹状体多巴胺能缺失伴随纹状体-丘脑-皮层环功能障碍^[7]。与影像学相比, 从电生理学角度对不同亚型 PD 的研究相对较少。脑电图 (electroencephalogram, EEG) 作为一种常用的电生理检测手段, 具备高时间分辨率的优势, 基于脑电信号多通道的研究能够在空间结构和功能联系上

得到精确的脑功能连通性分析^[8]。Schneider 等^[9]研究 PD 患者静息状态网络, 结果表明 PD 患者在由双侧初级运动区 (primary motor cortex, M1)、躯体感觉区和辅助运动区 (supplementary motor area, SMA) 组成的感觉运动网络连通性改变, 其中 SMA 功能连接明显减少且 SMA 是 PD 患者的中心网络枢纽。Micco 等^[10]利用图论评估网络拓扑属性和区域功能连通性, 结果表明 PD 患者在基底神经节、感觉运动、额叶和枕叶网络功能连接异常。Nettersheim 等^[11]利用动态因果模型构建 PD 患者脑功能网络, 结果表明 PD 患者前额叶皮层到 SMA 的抑制性连接增强。PD 患者脑功能网络的改变已在相关研究中被证实, 但目前关于不同亚型

* 国家自然科学基金 (51737003, 51877067, 51677053) 资助项目。

** 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: 2022-04-29, 接受日期: 2022-07-29

PD患者神经电生理网络的研究还需进一步探究,为发展不同亚型病理治疗提供依据。

重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 是对PD患者一种潜在的治疗手段,通过放置在头皮上的刺激线圈在短时间内向大脑特定区域发送重复磁脉冲。重复磁脉冲不仅能改变刺激部位的兴奋性,而且还影响与刺激部位解剖学连接的大脑区域^[12-13]。rTMS可以在刺激后产生持续良好的神经活动和行为变化^[14],对PD患者产生相对持续的治疗效应。Kim等^[15]通过10 Hz高频rTMS刺激PD患者M1腿部区域,结果显示PD患者统一帕金森病评定量表 (unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS) 评分明显降低,患者整体的运动表现得到改善。Brys等^[16]通过高频rTMS刺激PD患者M1手部区域,PD患者运动症状明显缓解,特别是运动迟缓和僵硬。Flamez等^[17]通过低频rTMS刺激PD患者M1区,但未能改变PD患者运动或执行功能。Badran等^[18]研究低频rTMS的对震颤的改善作用,对比真假刺激组刺激治疗后患者震颤评分的变化,发现真刺激组患者震颤评分显著降低,且在随访(第4和8周)中发现刺激效应有较长的持续时间。目前的研究表明,高频rTMS对PD患者强直迟缓症状效果显著,低频rTMS对PD患者震颤症状效果显著。rTMS对PD患者的治疗目前还处于探索阶段,将rTMS与更多的神经电生理学技术相结合,可以更好地了解rTMS如何调节PD患者的大脑活动,对于优化PD患者的治疗方案具有重要意义。

针对AR-PD患者,本研究采用高频rTMS刺激患者M1区,分别采集了患者刺激前和刺激后的EEG信号并进行了溯源分析,进而构建了AR-PD患者的脑皮层功能网络。通过研究AR-PD患者脑区之间的功能连接特性,从电生理学的角度利用EEG脑功能网络对rTMS的治疗效果进行了评估。同时将脑功能网络分析与临床量表结果相结合,研究高频rTMS调节AR-PD患者大脑活动的方式及对

大脑神经通路的影响。

1 实验方案

1.1 被试

本实验共招募18名AR-PD患者(9名男性,9名女性),平均年龄为(66.78±5.46)岁,患者的纳入标准:a.经过正电子发射断层成像或磁共振成像检查明确,患病4年及以上;b.帕金森Hoehn-Yahr(修正)分级量表患者处于1.5~2.5期范围内;c. UPDRS-III中强直评分是震颤评分的两倍时,患者为AR亚型,患者震颤评分是强直评分的两倍时,患者为TD亚型,其余则为混合型^[9]。选取评分结果为AR亚型的PD患者。排除标准:a.佩戴心脏起搏器、电子耳蜗、内置泵、人工心脏金属瓣膜者;b.患有癫痫;c.患有严重心脏病;d.有颅内压增高者。实验受试者均来自天津市环湖医院且年龄、性别、病程经统计学检验不具有统计学差异($P>0.05$),受试者均签署了知情同意书,本实验已由河北工业大学生物医学伦理委员会审查通过(审查编号:HEBUTHMEC2020016)。

1.2 TMS刺激方案

选用英国Magstim公司研制生产的Rapid²经颅磁刺激仪,根据相关文献^[19-21],刺激靶区选择M1,刺激模式选择rTMS,刺激频率选择高频10 Hz,每次刺激治疗依次在左右侧大脑M1区域各发送30组脉冲,每组40个,组间间隔为26 s,刺激强度为患者静息态运动阈值(resting motor thresholds, rMT)的90%,该刺激方案被认为对伴有运动障碍的PD患者有一定的治疗效果。刺激前测定每位患者的rMT,在初级运动皮层区域“8”字形线圈与头皮相切,并与大脑纵裂呈45°,10次单脉冲输出至少存在5次运动诱发电位的幅值大于等于50 μ V,以单脉冲输出的最小值作为患者的rMT。按照所选定的刺激参数对患者进行为期10 d的rTMS刺激。TMS的实验流程如图1所示。

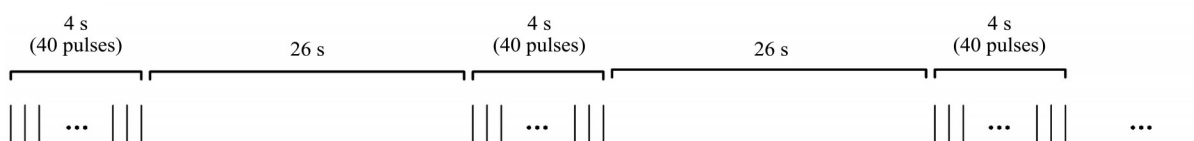


Fig. 1 Flowchart of transcranial magnetic stimulation

1.3 数据采集

选用博睿康公司的脑电采集设备, 采样频率为 1 000 Hz。无线电极帽共 32 通道, 按照 10-20 国际标准导联分布^[22]。在 rTMS 刺激前, 于安静环境下采集患者 5 min 闭眼的脑电数据, 10 d rTMS 治疗结束后再间隔 24 h, 在相同的环境下采集患者 5 min 闭眼的脑电数据。

1.4 量表评估

UPDRS 是目前应用广泛的 PD 临床评分量表, 它提供了一种全面、有效和灵活的手段来监测与 PD 有关的残疾和损害。UPDRS 分为 I、II、III、IV 四部分, 其中 UPDRS-II 共 13 个条目, 每条 0~4 分, UPDRS-III 共 27 个条目, 每条 0~4 分, UPDRS-IV 共 11 个条目, 第 32、33、34、39 条为每条 0~4 分, 其余条目每条 0~2 分。分值与 PD 患者症状严重程度成正相关^[23]。UPDRS-II 评估患者日常生活活动, UPDRS-III 评估患者的运动检查, UPDRS-II 和 UPDRS-III 涵盖了患者对运动功能的感知和客观检查, UPDRS-IV 评估患者的治疗并发症, 在本项研究中由临床医生和研究人员使用 UPDRS 评分量表对 AR-PD 患者第 1 天未进行刺激前和第 10 天刺激完全结束后进行临床评估。

2 脑电溯源与脑功能网络分析

2.1 标准低分辨率电磁断层成像(sLORETA)算法

使用 MNI152 模板在真实的头部模型中进行计算, 三维解空间局限于皮质灰质。脑内体积以 5 mm 空间分辨率划分为 6 239 体素。在 Brodmann 区域的解剖标记采用了从 MNI 到 Talairach 空间的适当校正。sLORETA 图像表示神经解剖学 Talairach 空间中每个体素的电活动以估计电流密度的平方标准化幅度^[24]。头皮电极信号与大脑皮层电流密度源信号之间的关系可以表示为:

$$\varphi = KJ \quad (1)$$

其中 φ 为采集到的头皮电极信号, K 为 $m \times n$ ($m \ll n$) 维前向模型系数, J 为 $n \times l$ 维大脑皮层电流密度源信号。利用阶数为零的 Tikhonov-Philips 正则化方法求得唯一解, 正则化方法中的代价函数可表示为^[25]:

$$Q = \|f - KJ\|^2 + \alpha \|J\|^2 \quad (2)$$

其中 α ($\alpha \geq 0$) 为正则化参数, Q 为预测值。

利用最小代价方程, 即可求得 J 的解, 有:

$$\hat{J} = V\varphi \quad (3)$$

$$V = K^T [KK^T + \alpha H]^+ \quad (4)$$

$$H = E - \frac{I I^T}{I^T I} \quad (5)$$

其中, E 为单位矩阵, I 为单位向量。

2.2 脑功能网络构建

在脑功能网络中, 节点代表一系列可以相互连接的网络位置。节点的数量以及节点之间连接的存在性和强度构成了网络的基本组成部分。将脑区定义为节点, 将两个脑区之间的同步定义为脑区之间的连接, 并量化它们彼此之间以及网络各个部分之间的联系^[26]。根据 Brodmann 分区系统共选取 82 个脑区 (Brodmann area, BA) 作为网络节点, 通过 sLORETA 计算得到的电流密度数据用皮尔逊相关系数计算得相关系数矩阵, 皮尔逊相关系数 R_{XY} 的定义式可表示为:

$$R_{XY} = \frac{n \sum_{i=1}^n x_i y_i - \sum_{i=1}^n x_i \sum_{j=1}^n y_j}{\sqrt{n \sum_{i=1}^n x_i^2 - \left(\sum_{i=1}^n x_i\right)^2} \sqrt{n \sum_{j=1}^n y_j^2 - \left(\sum_{j=1}^n y_j\right)^2}} \quad (6)$$

其中, n 为样本容量, x_i 、 y_j 为单个离散样本点。

将计算得到的 18 个 PD 患者的电流密度相关系数矩阵纵向堆叠, 并进行 Fisher-Z 变换提高其正态性。利用单侧单样本 t 检验对数据进行统计检验, 并在多次假设检验后进行 FDR 校正^[27], 阈值的选择满足网络的平均度大于等于节点数自然对数的两倍^[28]。相关系数均值大于阈值表明两个脑区之间有相关性用 1 表示, 相关系数均值小于阈值表明两个脑区之间不具备相关性则用 0 表示, 进而得到一个可以表征脑区之间相关性的二值矩阵, 根据所选节点和计算得二值矩阵构建可视化的脑功能网络。

2.3 脑功能网络特征

局部特征和全局特征可以对脑功能网络进行描述, 局部特征用于分析网络的单个节点或单个脑区, 全局特征用于分析网络中全部节点或全部脑区的拓扑结构^[29]。

最常用的局部特征是节点度 (node degree, K), 其定义为与该节点直接相连的节点的个数^[30], 节点度的定义式可表示为:

$$K_i = \sum_{j=1}^N h_{ij} \quad (7)$$

其中, N 为网络节点数; h_{ij} 为邻接矩阵中的元素。

节点聚类系数 (clustering coefficient, C) 表示与节点相连的其他节点之间相互连接的可能性^[31], 节点聚类系数的定义式可表示为:

$$C_i = \frac{W_i}{M_i} = \frac{2E_i}{K_i(K_i - 1)} \quad (8)$$

其中, W_i 为与节点 i 相连的 K_i 个节点间的实际连接边数, M_i 为 K_i 个节点间可能存在的最大连接边数。

分析脑功能网络的常用的全局特征为平均度、平均聚类系数、特征路径长度。平均度为复杂网络中所有节点度的平均值; 平均聚类系数为复杂网络中所有聚类系数的平均值; 特征路径长度为复杂网络中所有节点对最短路径长度的平均值^[32], 特征路径长度 (characteristic path length, L) 的定义式可表示为:

$$L = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j} d_{ij} \quad (9)$$

其中, N 表示节点个数, d_{ij} 表示节点 i 与节点 j 的最短路径长度。

2.4 统计分析

本研究对刺激前后临床量表评估结果和网络特

征参数结果做配对 t 检验分析; 对刺激前后溯源结果利用非参数映射的体素随机检验 (5 000 次置换) 分析, 对 8 个频带用对数化的 F-ratio 统计量进行独立检验来比较不同脑区的激活差异性^[33], 通过多次比较来校正显著性水平, 其中 $P < 0.05$ 表示刺激前后组间结果具有显著性差异。

3 结 果

3.1 临床量表分析结果

rTMS 刺激前后 AR-PD 患者的临床量表评分如表 1 所示, 相比于刺激前 AR-PD 患者刺激后的 UPDRS、UPDRS-II、UPDRS-III 评分结果均显著降低 ($P < 0.05$), UPDRS-IV 评分结果无显著变化 ($P > 0.05$), 表明 rTMS 刺激后 AR-PD 患者运动功能得到相应的改善且未产生治疗并发症。

Table 1 UPDRS scores of PD patients pre- and post-rTMS

	pre-rTMS	post-rTMS	t -value	P
UPDRS	46.27±16.24	39.47±15.03	- 4.405	0.001
UPDRS-II	14.93±5.80	12.20±5.76	- 3.904	0.002
UPDRS-III	22.93±10.34	20.07±10.02	- 3.592	0.003
UPDRS-IV	4.33±1.40	4.20±1.74	- 0.435	0.670

3.2 脑电溯源分析结果

本研究从脑电溯源的角度统计分析了 AR-PD 患者 rTMS 刺激前和刺激后两种状态下在 δ (0.5 ~ 4 Hz)、 θ (4 ~ 8 Hz)、 α_1 (8 ~ 10 Hz)、 α_2 (10 ~ 13 Hz)、 β_1 (13 ~ 18 Hz)、 β_2 (18 ~ 21 Hz)、 β_3 (21 ~ 30 Hz) 以及 γ (30 ~ 35 Hz) 8 个频段下大脑皮层活动存在显著性差异 ($P < 0.05$) 的脑区 (表 2), 其中亮黄色区域表示 AR-PD 患者刺激前电流密度大于刺激后、亮蓝色表示 AR-PD 患者刺激前电流密度小于刺激后。

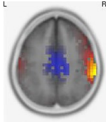
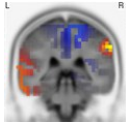
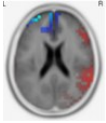
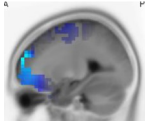
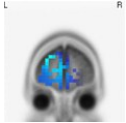
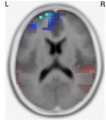
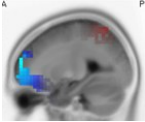
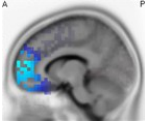
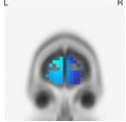
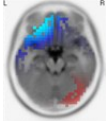
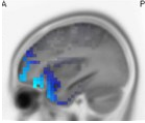
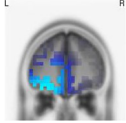
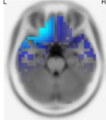
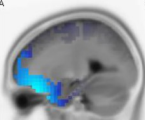
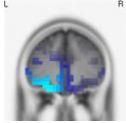
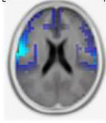
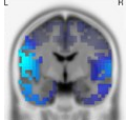
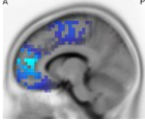
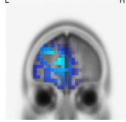
结果显示, AR-PD 患者刺激前后在 δ 频段存在显著性差异的脑区位于顶叶的缘上回 (BA40), θ 频段存在显著性差异的脑区位于额叶的额上回 (BA10), α_1 频段存在显著性差异的脑区位于额叶的额中回 (BA10), α_2 频段存在显著性差异的脑区位于额叶的额内侧回 (BA10), β_1 频段存在显著性差异的脑区位于额叶的额中回 (BA11), β_2 频段存在显著性差异的脑区位于额叶的额下回 (BA11), β_3 频段存在显著性差异的脑区位于额叶的中央前

回 (BA4), γ 频段存在显著性差异的脑区位于额叶的额内侧回 (BA10)。

3.3 脑功能网络分析结果

选取 82 个脑区作为网络节点, 利用皮尔逊算法计算节点间的相关系数矩阵, 通过设定阈值为 0.76 得到 AR-PD 患者刺激前和刺激后的二值矩阵 (图 2)。根据二值矩阵在对应节点间建立连接边, 从而构建了 AR-PD 患者刺激前和刺激后的脑功能网络 (图 3)。结果显示, 与刺激前相比, 右侧 BA9 和右侧 BA10、左侧 BA8 和左侧 BA46、左侧 BA6 和右侧 BA6、右侧 BA5 和右侧 BA6 之间的功能连接在刺激后连通性显著增强 ($P < 0.05$)。

通过进一步对脑功能网络的全局特征进行分析, 得到了 AR-PD 患者刺激前与刺激后脑功能网络平均度、平均聚类系数以及特征路径长度的对比结果。从图 4a 可以看出, AR-PD 患者刺激后脑功能网络的平均度增大 ($t = 2.342$, $P = 0.032$), 说明脑功能网络的节点密度优于刺激前。18 例 AR-PD 患者刺激后脑功能网络的平均聚类系数增大 ($t = 2.691$,

Table 2 Results of significant difference of EEG tracing pre- and post-rTMS at different frequency bands					
Frequency band	Brodmann area	Lobe	Transverse plane	Sagittal plane	Coronal plane
δ	BA40	Parietal lobe			
θ	BA10	Frontal lobe			
α_1	BA10	Frontal lobe			
α_2	BA10	Frontal lobe			
β_1	BA11	Frontal lobe			
β_2	BA11	Frontal lobe			
β_3	BA4	Frontal lobe			
γ	BA10	Frontal lobe			

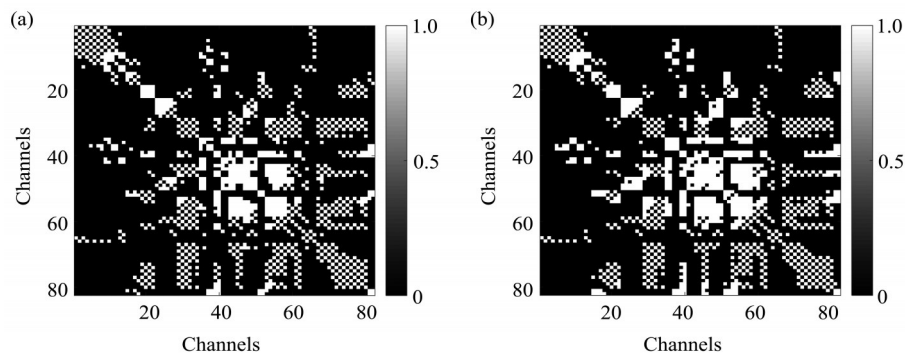


Fig. 2 Binary matrices of AR-PD patients pre- and post-rTMS
(a) pre-rTMS; (b) post-rTMS.

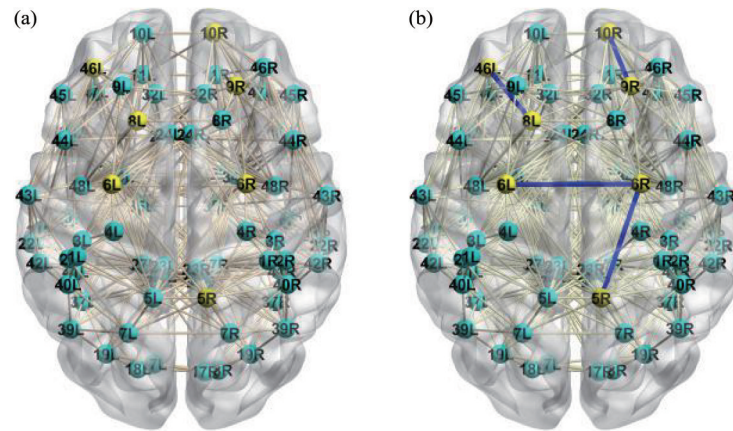


Fig. 3 Brain functional network of AR-PD patients pre- and post-rTMS

(a) pre-rTMS; (b) post-rTMS.

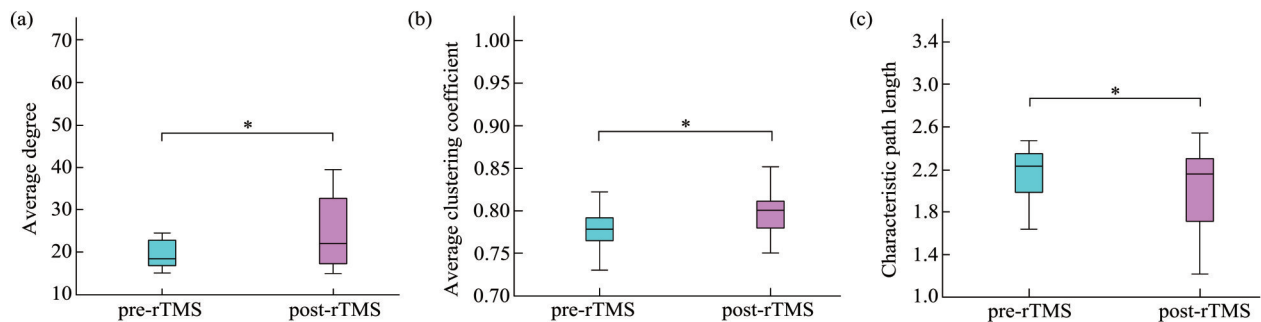


Fig. 4 Comparison of network eigenvalues pre- and post-rTMS in AR-PD patients

(a) Average degree. (b) Average clustering coefficient. (c) Characteristic path length. * $P<0.05$.

$P=0.015$, 图 4b), 说明脑功能网络的节点聚集程度优于刺激前。18 例 AR-PD 患者刺激后脑功能网络的特征路径长度减小 ($t=-2.161$, $P=0.045$, 图 4c), 说明脑功能网络的区域间整合能力优于刺激前。

3.4 相关性分析结果

相关性分析采用 Pearson 相关分析方法, 评估脑功能网络的变化与 AR-PD 患者临床量表分值的

变化之间的关系。结果表明, 平均聚类系数的变化与部分临床量表评分之间存在相关性。AR-PD 患者平均聚类系数的变化与 UPDRS ($R=-0.53$, $P<0.05$)、UPDRS-II ($R=-0.60$, $P<0.05$) 和 UPDRS-III ($R=-0.52$, $P<0.05$) 的变化之间存在显著相关性 (图 5), 结果表明随着平均聚类系数数值的增加患者 UPDRS 的评分降低进而患者临床症状得到改善。

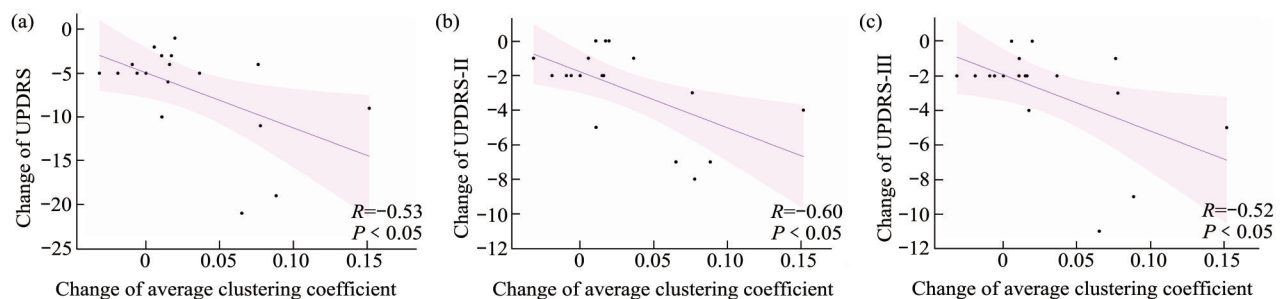


Fig. 5 Correlation between the change of average clustering coefficient of brain functional network and the change of UPDRS in AR-PD patients

(a) UPDRS; (b) UPDRS-II; (c) UPDRS-III.

4 讨 论

PD不同亚型的神经生理基础不同, AR亚型病程进展更快同时可能诱发其他精神疾病, 相关文献研究表明, 高频rTMS通过诱导皮质兴奋性的持续增强, 可能部分补偿基底神经节-丘脑皮质向额叶运动皮质区输出的不活跃, 从而使临床症状得到改善^[34]。本文结合临床量表, 从电生理学的角度研究了高频rTMS对AR-PD患者相应脑区神经兴奋性的改变及运动相关脑功能网络的影响。

通过临床量表UPDRS分析发现, AR-PD患者在接受rTMS后UPDRS-II和UPDRS-III评分降低且具有统计学意义($P<0.05$)。目前已有研究检验了临床量表UPDRS随时间推移追踪症状进展的能力, UPDRS具有良好的可靠性和有效性, 以及对变化的敏感性^[35], 本文的研究结果表明经高频rTMS后AR-PD患者的症状有所缓解。

rTMS主要通过改变皮质神经细胞的动作电位来影响脑内代谢和神经电活动, 已有研究表明rTMS作用于M1区可影响前额叶、运动区及部分顶叶脑区的活动^[36]。本文通过对比分析AR-PD患者刺激前后的脑电溯源结果发现, 位于前额叶的额上回、额中回、额下回、额内侧回以及位于额叶的M1区在刺激前后存在显著性差异($P<0.05$), 以上出现显著性差异的脑区与感觉运动功能密切相关。此外, 刺激后AR-PD患者与感觉运动相关的脑区神经电活动发生了显著性改变, 推测高频rTMS通过影响感觉运动相关脑区神经电活动进而改善患者相关脑区功能。

AR-PD患者出现运动功能障碍时SMA去同步化增强, SMA连接认知与运动相关脑区, 且与参与注意和运动行为的区域之间也存在连接, 在病理网络组织中起关键作用^[37-40]。通过脑功能网络的构建与分析结果表明, AR-PD患者rTMS刺激后脑功能网络的复杂程度及连通性整体上增强, 且与感觉和运动密切相关的脑区连通性显著增强($P<0.05$)。PD患者前额叶皮层降低SMA连通性和SMA功能障碍被认为是导致复杂运动协调困难的原因, 额叶连接增强和活动增加可能代表了一种补偿机制^[41]。rTMS刺激后AR-PD患者由前运动区和SMA构成的BA6在左右两侧脑区连通性显著增强, 可说明经rTMS后从产生运动的意识到执行运动的过程信息传递能力提高。刺激后AR-PD患者位于右侧顶叶的BA5与右侧BA6网络连通性显著

增强。BA5与BA7共同构成将视觉和运动相协调的体感联合皮层, BA5和BA6连通性增强表明经rTMS刺激后熟悉外部环境位置信息和将身体与外部环境位置信息相协调的能力增强。刺激后AR-PD患者位于左侧前额叶的BA8以及位于右侧前额叶的BA46网络连通性显著增强, 且位于右侧前额叶的BA9和BA10网络连通性也显著增强。BA8能够控制眼球随意运动且与运动规划有关, 前额叶皮层与运动感觉的传入有关, 结果表明经rTMS刺激后AR-PD患者由运动感觉的传入到运动的规划过程中传输信息的能力提高。综上所述, 推测高频rTMS改善了AR-PD患者在运动感觉的产生到运动执行过程中的信息传递能力。在rTMS前后脑功能网络的特征值平均聚类系数的变化与UPDRS分值的变化存在负相关关系($P<0.05$), 说明脑功能网络的脑区与相邻脑区连接的疏密程度与患者的临床症状之间存在相关性, rTMS通过局部恢复脑功能网络的连通性进而改善患者临床症状。

5 结 论

本研究设计了rTMS治疗AR-PD患者的实验方案, 结合临床量表评估结果、脑电溯源结果、脑功能网络构建结果, 从多个角度探讨了高频rTMS对AR-PD患者临床症状的影响。脑电溯源结果显示, rTMS刺激前后出现显著差异的脑区与感觉和运动有一定关联性。通过进一步的脑功能网络构建与分析可知, rTMS刺激后AR-PD患者与运动感觉的产生、运动规划和运动执行相关的脑区连通性显著增强。本研究可为rTMS对AR-PD患者运动症状的改善作用与感觉运动网络重新整合的关系提供一定的理论依据。

本研究尚存在不足之处, 如缺少伪刺激组和健康受试者组做对照实验, 未来的研究仍需大样本的验证以及更加完善的对照实验以进一步增加研究结果的可靠性。此外, 本研究构建脑功能网络时选取了全脑的82个脑区作为节点, 未来可针对特定脑区深入分析rTMS改善PD患者临床症状的工作机制。

参 考 文 献

- [1] Chaudhuri K R, Healy D G, Schapira A H V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 2006, 5(3): 235-245
- [2] Lees A J, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet*, 2009,

- 373(9680):2055-2066
- [3] Marras C, Rochon P, Lang A E. Predicting motor decline and disability in Parkinson disease: a systematic review. *Arch Neurol*, 2002, **59**(11): 1724-1728
 - [4] Rajput A H, Rajput M L, Ferguson L W, *et al.* Baseline motor findings and Parkinson disease prognostic subtypes. *Neurology*, 2017, **89**(2): 138-143
 - [5] Rajput A H, Voll A, Rajput M L, *et al.* Course in Parkinson disease subtypes: a 39-year clinicopathologic study. *Neurology* 2009, **73**(3): 206-212
 - [6] Tang X, Zhang Y, Liu D, *et al.* Association of gyrification pattern, white matter changes, and phenotypic profile in patients with Parkinson disease. *Neurology*, 2021, **96**(19): e2387-e2394
 - [7] Zhang J, Wei L, Hu X, *et al.* Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of intrinsic brain activity. *Parkinsonism Relat*, 2015, **21**(1): 23-30
 - [8] Caviness J N, Hentz J G, Belden C M, *et al.* Longitudinal EEG changes correlate with cognitive measure deterioration in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*, 2015, **5**(1): 117-124
 - [9] 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
 - [10] Micco R D, Agosta F, Basaia S, *et al.* Functional connectomics and disease progression in drug-naïve Parkinson's disease patients. *Mov Disord*, 2021, **36**(7): 1603-1611
 - [11] Nettersheim F S, Loehrer P A, Weber I, *et al.* Dopamine substitution alters effective connectivity of cortical prefrontal, premotor, and motor regions during complex bimanual finger movements in Parkinson's disease. *Neuroimage*, 2019, **190**: 118-132
 - [12] 李润泽, 徐桂芝, 杨硕. TMS-EEG 在认知功能和临床应用研究综述. *生命科学仪器*, 2020, **18**(5): 3-10
Li R Z, Xu G Z, Yang S. *Life Sci Instrum*, 2020, **18**(5): 3-10
 - [13] 靳静娜, 金芳, 王欣, 等. 低频重复经颅磁刺激刺激初级运动皮层对大脑功能连接影响的研究. *生物医学工程学杂志*, 2017, **34**(4): 493-499
Jin J N, Jing F, Wang X, *et al.* *J Biomed Eng*, 2017, **34**(4): 493-499
 - [14] 张宇书, 张立新. 高低频率的重复经颅磁刺激治疗帕金森病不同症状的效果研究进展. *中国康复医学杂志*, 2019, **34**(10): 1249-1253
Zhang S Y, Zhang L X. *Chin J Rehabil Med*, 2019, **34**(10): 1249-1253
 - [15] Kim M S, Chang W H, Cho J W, *et al.* Efficacy of cumulative high-frequency rTMS on freezing of gait in Parkinson's disease. *Restor Neurol Neurosci*, 2015, **33**(4): 521-530
 - [16] Brys M, Fox M D, Agarwal S, *et al.* Multifocal repetitive TMS for motor and mood symptoms of Parkinson disease: a randomized trial. *Neurology*, 2016: 1907-1915
 - [17] Flamez A, Cordenier A, De Raedt S, *et al.* Bilateral low frequency rTMS of the primary motor cortex may not be a suitable treatment for levodopa-induced dyskinesias in late stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat*, 2016, **22**: 54-61
 - [18] Badran B W, Glusman C E, Austelle C W, *et al.* A double-blind, sham-controlled pilot trial of pre-supplementary motor area (pre-sma) 1Hz rtms to treat essential tremor. *Brain Stimul*, 2016, **9**(6): 945-947
 - [19] Lench D H, Devries W, Kearney-Ramos T E, *et al.* Paired inhibitory stimulation and gait training modulates supplemental motor area connectivity in freezing of gait. *Parkinsonism Relat*, 2021, **88**(8): 28-33
 - [20] 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
 - [21] 刘婷, 王德强, 刘宗春. 重复经颅磁刺激治疗帕金森病的研究进展. *中国康复医学杂志*, 2019, **34**(4): 478-482
Liu T, Wang D Q, Liu Z C. *Chin J Rehabil Med*, 2019, **34**(4): 478-482
 - [22] 刘蒙蒙, 徐桂芝, 于洪丽, 等. 经颅直流电刺激下脑卒中患者康复期脑功能网络特性研究. *生物医学工程学杂志*, 2021, **38**(3): 498-506+511
Liu M M, Xu G Z, Yu H L, *et al.* *J Biomed Eng*, 2021, **38**(3): 498-506+511
 - [23] 李煜, 郭艳红, 杨丽娟. 重复经颅磁刺激改善帕金森患者认知对步态的影响. *世界中医药*, 2019, **14**(12): 3389-3393
Li Y, Guo Y H, Yang L J. *World Chin Med*, 2019, **14**(12): 3389-3393
 - [24] Lorenzo-López L, Amenedo E, Pascual-Marqui R D, *et al.* Neural correlates of age-related visual search decline: a combined ERP and sLORETA study. *Neuroimage*, 2008, **41**(2): 511-524
 - [25] 尹宁, 张家皓, 王海力, 等. 磁刺激穴位调节负性情绪的脑电溯源和脑网络研究. *电工技术学报*, 2021, **36**(4): 756-764
Yin N, Zhang J H, Wang H L, *et al.* *Trans China Electrotechnical Soc*, 2021, **36**(4): 756-764
 - [26] Utianski R L, Caviness J N, Straaten E V, *et al.* Graph theory network function in Parkinson's disease assessed with electroencephalography. *Clin Neurophysiol*, 2016, **127**(5): 2228-2236
 - [27] 尹宁, 代扬杨, 徐桂芝. 磁刺激不同经络穴位 α 波脑皮质功能网络的研究. *中国康复理论与实践*, 2018, **24**(12): 1438-1445
Ying N, Dai Y Y, Xu G Z. *Chin J Theory Pract*, 2018, **24**(12): 1438-1445
 - [28] 倪召兵, 李颖, 赵营鸽, 等. 基于脑功能网络的混合情绪因素对错误记忆影响的研究. *生物医学工程学杂志*, 2021, **38**(5): 828-837
Ni Z B, Li Y, Zhang Y G, *et al.* *J Biomed Eng*, 2021, **38**(5): 828-837
 - [29] 魏珑, 杨澄, 王丽嘉, 等. 轻度认知障碍的全脑网络研究进展: 来自图论的证据. *生物医学工程学杂志*, 2017, **34**(1): 140-144
Wei L, Yang C, Wang L J, *et al.* *J Biomed Eng*, 2017, **34**(1): 140-144
 - [30] Albert R, Barabasi A L. Statistical mechanics of complex networks. *Rev Mod Phys*, 2001, **74**(1): 47-97
 - [31] 梁夏, 王金辉, 贺永. 人脑连接组研究: 脑结构网络和脑功能网络. *科学通报*, 2010, **55**(16): 1565-1583

- Liang X, Wang JH, He Y. Chin Sci Bull, 2010, **55**(16): 1565-1583
- [32] Polanía R, Nitsche M A, Ruff C C. Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. Nat Neurosci, 2018, **21**(2): 174-187
- [33] Shi C, Liu S, Zhao B, *et al.* Spatiotemporal dynamics of covert attention with different degrees of central visual field defects: an ERP and sLORETA study. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022, **63**(4): 19
- [34] Siebner H R, Rossmeier C, Mentschel C, *et al.* Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease. J Neurol Sci, 2000, **178**(2): 91-94
- [35] Goetz C, Poewe W, Rascol O, *et al.* Movement disorder society task force on rating scales for Parkinson's disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. Mov Disord, 2003, **18**(7): 738-750
- [36] Bear M F, Connors B W, Paradiso M A. 神经科学-探索脑. 北京: 高等教育出版社, 2004
- Bear M F, Connors B W, Paradiso M A. Neuroscience: Exploring the Brain. Beijing: Higher Education Press, 2004
- [37] Casarotto S, Turco F, Comanducci A, *et al.* Excitability of the supplementary motor area in Parkinson's disease depends on subcortical damage. Brain Stimul, 2019, **12**(1): 152-160
- [38] Lefaucheur J P. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. Clin Neurophysiol, 2005, **116**(2): 244-253
- [39] Yu R, Liu B, Wang L, *et al.* Enhanced functional connectivity between putamen and supplementary motor area in Parkinson's disease patients. PLoS One, 2013, **8**(3): e59717
- [40] Chung J W, Burciu R G, Ofori E, *et al.* Beta-band oscillations in the supplementary motor cortex are modulated by levodopa and associated with functional activity in the basal ganglia. Neuroimage Clin, 2018, **19**: 559-571
- [41] Nettersheim F S, Loehrer P A, Weber I, *et al.* Dopamine substitution alters effective connectivity of cortical prefrontal, premotor, and motor regions during complex bimanual finger movements in Parkinson's disease. Neuroimage, 2019, **190**: 118-132

Effects of Transcranial Magnetic Stimulation on Brain Functional Networks in Patients With Akinetic-rigid Parkinson's Disease*

LI Jia-Li^{1,2)}, YIN Ning^{1,2)}, YAO Yao³⁾, FENG Ke-Ke³⁾, LI Run-Ze^{1,2)}, LIU Shuo^{1,2)},
YIN Shao-Ya³⁾**, XU Gui-Zhi^{1,2)}**

¹⁾State Key Laboratory of Reliability and Intelligence of Electrical Equipment, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China;

²⁾Key Laboratory of Bioelectromagnetics and Neuroengineering of Hebei Province, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China;

³⁾Department of Neurosurgery, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China)

Abstract Objective The efficacy of repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a noninvasive neuromodulation technique in patients with Parkinson's disease (PD) has not been fully validated. In this study, we combined clinical scale evaluation, brain electrical source and brain network to explore the effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with akinetic-rigid Parkinson's disease (AR-PD). **Methods** A total of 18 patients with AR-PD were included. The EEG signals were traced by standard low-resolution electromagnetic tomography (sLORETA), then the brain functional network was constructed by complex network theory, and the network topological characteristics were compared and analyzed from the perspective of collaborative work between brain regions. **Results** The results showed that there were significant differences in prefrontal cortex and primary motor cortex after magnetic stimulation ($P < 0.05$). The network connectivity of brain regions associated with motor sensory production, motor planning, and motor execution was significantly enhanced ($P < 0.05$) and the change in the mean cluster coefficient of topological features of brain functional networks was significantly correlated with the change in Parkinson's uniform rating scale score ($P < 0.05$). **Conclusion** It is speculated that rTMS improves the information transmission ability of AR-PD patients from motor sensation generation to motor execution. This study can provide a theoretical basis for the relationship between the improvement of motor symptoms of AR-PD patients by rTMS and the reintegration of sensorimotor network.

Key words akinetic-rigid Parkinson's disease, repetitive transcranial magnetic stimulation, electroencephalogram, brain functional network

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0197

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (51737003, 51877067, 51677053).

** 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: April 29, 2022 Accepted: July 29, 2022