

· 述评 ·

神经振荡在帕金森病中的研究进展

侯婷婷 方伯言

100144 首都医科大学附属北京康复医院神经康复中心

通信作者: 方伯言, Email: fangboyanv@ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.05.001

【摘要】神经振荡是中枢神经系统中存在的一种节律性,或是重复性的神经元活动。同步神经振荡在调节多种神经系统疾病的功能障碍中都发挥着至关重要的作用。帕金森病患者的多个脑区内和脑区间存在的异常神经元振荡与其特定的临床表现相关,表明了异常神经元振荡在帕金森病病理生理学中的重要性。多巴胺能药物、脑深部刺激技术及无创神经调控技术可以调节帕金森病患者的异常神经元振荡模式,从而改善其临床症状。因此,神经振荡是帕金森病治疗中极具潜力的干预机制。本文对神经振荡与帕金森病及其治疗方式的联系进行综述,以期对神经振荡在帕金森病的机制及临床研究提供参考。

【关键词】帕金森病; 神经振荡; 神经调控

基金项目: 国家重点研发计划项目(2022YFC3602603)

Advances of neural oscillations in Parkinson disease Hou Tingting, Fang Boyan

Neurological Rehabilitation Center, Beijing Rehabilitation Hospital, Capital Medical University, Beijing 100144, China

Corresponding author: Fang Boyan, Email: fangboyanv@ccmu.edu.cn

【Abstract】Neural oscillation is a rhythmic, or repetitive, neuronal activity present in the central nervous system. Synchronized neural oscillations play a crucial role in modulating dysfunction in a wide range of neurological disorders. Abnormal neuronal oscillations within and between multiple brain regions in patients with Parkinson disease correlate with their specific clinical manifestations, demonstrating the importance of abnormal neuronal oscillations in the pathophysiology of Parkinson disease. Dopaminergic drugs, deep brain stimulation techniques, and noninvasive neuromodulation techniques can modulate the abnormal neuronal oscillation patterns of patients with Parkinson disease, thereby improving their clinical symptoms. Thus, neural oscillations are a highly promising intervention mechanism in the treatment of Parkinson disease. This paper reviews the link between neural oscillations and Parkinson disease and its treatment modalities, with a view to informing mechanistic and clinical studies of neural oscillations in Parkinson disease.

【Key words】Parkinson disease; Neural oscillations; Neuromodulation

Fund program: National Key Research and Development Planning Project(2022YFC3602603)

PD是第二大常见的进行性神经退行性疾病^[1]。有研究表明,我国PD患病例数将从2005年的199万增长至2030年的500万,几乎占全球PD患病例数的一半^[2]。PD的临床症状主要表现为运动症状及非运动症状,运动症状包括静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势步态异常等,非运动症状包括嗅觉障碍、睡眠障碍、自主神经功能紊乱、认知功能障碍等。随着疾病的进展,PD的运动和非运动症状会逐渐加重,不仅损害患者自身的生活质量,也会带来巨大的社会和医疗负担。因此,积极探索新的PD的治疗手段十分关键。

1929年,Berger首次利用脑电图(electroencephalography, EEG)发现了神经振荡,其是局部神经元群或多个脑区间神经元集合放电活动随时间产生的节律性波动^[3]。神经振荡的监测手段可分为无创及有创2种方式,EEG是最主要的无创监测手段,主要记录大脑皮质的神经振荡活动;有创的神经生理学研究很大程度上依赖于深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)植入电极记录皮层下的神经振荡活动,通常用局部场电位(local field potential, LFP)表示。根据频率的不同,大脑内神经振荡按照其波段可以划分为 δ (1~3 Hz)、 θ (4~7 Hz)、 α (8~12 Hz)、 β (13~30 Hz)、

γ (31~200 Hz)和低频振荡(low-frequency oscillations, LFOs) (>200 Hz)^[4-5],各相邻频段之间没有严格界限,并具有各自的功能和意义。

PD患者的大脑神经活动存在病理性神经振荡,表现为神经活动频率分布的异常以及区域内或区域间神经元群体同步性的增加或减少^[6],通常被认为是PD运动及非运动功能障碍的病理基础之一。早期研究表明,在1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导的PD动物模型中,分别存在25%和13%的苍白球内部神经元在4~8 Hz和8~20 Hz出现与运动减少相关的节律性振荡^[7]。多个使用EEG探究神经振荡的研究在PD患者中也发现了类似的皮层病理性振荡活动,例如存在较高的 θ 波、 δ 波活动以及较低的 α 波、 β 波活动等^[8-13]。这种病理性的振荡活动不仅有望成为PD患者早期诊断和疾病监测的客观指标,还可能成为治疗PD的新靶点。

本文通过探讨各个神经振荡频段与PD的联系,并从不同治疗手段入手,分析神经振荡的临床意义,针对PD与神经振荡这一科学问题展开综述,以期作为PD的治疗及机制提供有价值的参考。

一、PD中不同频段神经振荡的病理性改变

1. δ 频段(1~3 Hz): 当前认为 δ 振荡的起源主要有两种,一种起源于丘脑,与睡眠相关,研究已相对成熟;另一种可能起源于皮层,与人的高级认知功能相关,其产生机制尚未被完全阐明。因为 δ 频段很容易因为出现伪影而被过滤掉,因此相关研究较为有限。在DBS电极记录中可以观察到PD患者的Meynert基底核有明显的 δ 活动^[14]。在动物实验中,有研究显示 δ 振荡可能是清醒小鼠多巴胺耗竭严重程度以及运动功能障碍的强有力的生物标志物^[15]。虽然仍不清楚 δ 振荡和运动功能障碍之间的因果关系,但黑质网状部(substantia nigra pars reticulata, SNr)中的 δ 振荡在多巴胺缺失的小鼠中表现出与运动活动减少相关的时间锁定特性。当PD小鼠从运动状态转换到休息状态时,SNr神经元中的 δ 振荡减弱,但并不会完全消失,意味着这些振荡具有动态特性,可以随着行为状态的变化而调整,但在整体上仍然是持久的。以上结果都指出应该重视并重新评估 δ 振荡在PD中的作用,其作为运动功能障碍的潜在原因,可能是一项在PD治疗中被低估的标志物。

2. θ 频段(4~7 Hz): θ 振荡是主动探索和快速动眼睡眠阶段中均会产生的一种特定波段的神经振

荡,在记忆的编码和提取及工作记忆等方面发挥着重要作用。在PD患者中, θ 振荡与认知功能损伤密切相关。随着认知水平的降低,PD患者的 θ 功率显著增加^[16-17]。 θ 振荡除了参与认知功能损伤外,也参与了运动症状的调制。有研究表明,PD患者运动障碍的严重程度与 θ 功率呈显著正相关^[18-19]。静止性震颤是PD患者最典型的运动症状之一,患者“关期”状态时,在运动皮质-基底节回路的几个关键脑区[丘脑腹中间核(ventro-intermediate nucleus, Vim)^[20]、丘脑底核(thalamic nucleus, STN)^[21]和内侧苍白球(external globus pallidus, GPi)^[22]]的单个神经元活动中存在与静止性震颤相一致的 θ 频率振荡,并且在左旋多巴治疗后, θ 振荡与静止性震颤同时减少^[23]。有研究在左旋多巴诱导异动症的啮齿类动物模型中证实,在运动障碍的状态下,皮质-基底节-丘脑记录的LFP中也存在 θ 振荡。尽管在该模型中的异动主要存在于受损大脑半球的对侧肌肉群,但在双侧大脑中都被观察到了 θ 振荡的增强^[24],说明 θ 频率的增强可能一定程度地与运动活动的增加有关,而不是运动障碍本身产生的。此外,对于患有冲动控制障碍(impulse control disorder, ICD)的PD患者,STN中的 θ 活性明显增高^[25]。与运动障碍相关的 θ 活动相比,这种与ICD相关的 θ 活动的频率通常较慢,可延伸至 δ 范围,且更偏向腹侧^[25]。尽管已有研究将 θ 振荡作为潜在的生物标志物进行探讨,但还需要更多的研究明确其具体作用。

3. α 频段(8~12 Hz): α 振荡是人脑静息态、清醒时最显著的节律性活动,通常认为其产生于丘脑-皮质网路^[26],能够对注意和感知觉等多种认知过程产生抑制作用^[27],并影响大脑长距静息态网络间通信,尤其影响与觉醒过程、情绪障碍相关的默认模式网络和显著网络^[28]。在PD患者的脚桥核(pedunculopontine nucleus, PPN)可以记录到 α 振荡电活动,其功率的降低与冻结步态的发生相关。与未服用左旋多巴的PD患者相比,服用左旋多巴后的PD患者的 α 振荡功率明显增加^[29],并与EEG反应的皮质相同频段电活动存在相关性^[30]。因此可认为这种振荡对于PD患者是有益的。在PD患者的非运动症状方面, α 振荡在注意过程中起到重要作用,可调节注意分配^[31];并且在PD患者STN区记录到了 α 活动,其调制延迟可能反映了情绪刺激相关信息的加工或传递^[32-33]。

4. β 频段(13~30 Hz): β 波在额叶和顶叶比较明显,当被试者睁眼视物、进行思考时, β 波即可出现。PD患者存在异常 β 振荡,表现为 β 振荡同步性功率增强或时间延长^[34],这种异常电活动已经被普遍认定为PD的特异性电生理标志物。目前的研究认为,这种异常的病理性电活动可抑制运动,进而介导临床中PD患者运动迟缓、肌强直、步态困难等运动功能障碍的出现^[35]。早期关于 β 振荡的研究大多集中在PD患者以及动物模型的基底节(basal ganglia, BG),包括GPi、外侧苍白球(external globus pallidus, GPe)、STN等。尽管目前关于PD的 β 振荡研究已较普遍,但仍存在以下两方面的分歧:(1) β 振荡对应的具体频段范围仍不明确。一些研究认为 β 振荡活动主要出现在15~25 Hz频段^[36-37],但也有研究发现22~30 Hz的高频段 β 振荡活动在PD发病时同样存在^[38-39]。这种低频段 β 和高频段 β 振荡活动产生的原因尚不清楚,目前有2种推测,一种认为这种差异与PD病程有关,在PD大鼠模型早期表现为低 β 频段振荡,而晚期则表现为高 β 频段振荡活动^[40];另一种则认为这种差异与运动状态有关,当大鼠处于静止状态时表现为低频段 β 振荡活动,而处于运动状态时则表现为高频段 β 振荡活动。(2)异常 β 振荡的起源及产生机制仍不清楚。目前解析 β 振荡的来源主要通过模型动物实验法及计算建模法,模型动物试验法一般是通过药物诱导损伤黑质多巴胺能神经元,建立PD动物模型,在利用药理学手段干预特异性受体的基础上探索 β 振荡的来源;计算建模法是指用计算机神经网络模拟真实神经系统的信号传导。神经网络模型的建立依赖于真实生物的实验数据,模型中的参数根据生物体实际情况进行设定。通过调整单元之间的连接强度或“损伤”部分单元可引发整个模型振荡模式的改变。有研究认为,这种异常的 β 振荡产生于STN和GPe环路结构^[41-42]。也有研究表明初级运动皮层(primary motor cortex, M1)的 β 振荡电活动起主导作用,并且推测M1可能是PD异常 β 振荡活动的起源^[43]。最近发现这种异常振荡活动不仅仅局限于基底节某一核团,而是存在于皮层基底节环路水平。M1与STN、STN与GPe、M1与SNr等均存在异常增高的 β 振荡活动^[44-47],同时这些核团的振荡活动并非独立、静止,两者之间还存在相关性以及功能连接和信息流动^[35-36]。

5. γ 频段(31~200 Hz): γ 振荡广泛存在于大脑皮层、海马、嗅球、杏仁核、纹状体、脑干等多个脑区,

与感觉、认知和记忆、运动、情绪以及睡眠-觉醒等功能相关。由于 γ 振荡的产生高度依赖于精确的突触传递、充足的能量供应和中枢神经系统微环境稳态, γ 振荡异常甚至可出现于神经退行性病变的前驱症状之前,因此一定程度地可作为神经功能障碍的敏感指标。在静息状态下,PD患者的GPi、STN和丘脑中存在 γ 振荡^[48-50],这种振荡在本质上是促动力的^[51],可以作为 β 活动所起的无动力作用的补偿机制^[52]。PD患者的运动功能障碍与BG-丘脑-皮层网络中“抗动力” β 振荡和“促动力” γ 振荡模式失衡有关,运动过程中 γ 频率同步爆发的募集不足可能是PD患者运动迟缓的发病基础^[10, 53]。在运动开始时^[51]、运动期间^[54]和运动抑制期间^[55-56]可以观察到 γ 功率的增强。有研究显示, γ 频段与静止性震颤也存在相关性,随着震颤的增强, γ 频段的活动强度及范围均增加,并且 β 与 γ 频段的相关性比值减低^[57]。同样,在“关期”和“开期”状态下都能观察到 γ 频率的运动依赖性增加,但后者更为显著。与此相反,只有在“开期”状态下才能观察到抑制依赖性下降,说明 γ 活动降低与运动反应抑制有关。总体而言,PD患者的 γ 活动似乎反映了多巴胺能药物的作用。然而,过强的 γ 振荡也会扰乱运动神经环路的生理功能。Güttler等^[58]发现,长期使用左旋多巴治疗的PD患者出现的异动症与M1区窄带Gamma振荡的持续增强相关。

6. HFOs 频段(> 200 Hz): 早前的研究证明,HFOs出现在DBS治疗后患有肌张力障碍、特发性震颤等运动障碍性疾病的患者中。最近在PD患者中发现HFOs功率可在运动开始时增加^[48, 59-60],并随着运动的停止而降低到基线。在服用左旋多巴后,快速高频振荡(fHFO; 300~400 Hz)与慢速高频振荡(sHFO; 200~300 Hz)之比增加^[60]。因此,HFOs可用于反映运动状态,在促进运动方面具有重要作用,且与僵直/运动迟缓评分呈负相关,HFOs与 β 振荡的耦合可能在PD的病理生理机制中具有重要作用^[48]。应用多巴胺能药物后,PD患者 β -HFOs耦合显著减低^[60]。HFOs可能是多巴胺能或DBS改善PD患者运动症状的神经生物标志物之一。

二、神经振荡在PD中的临床应用

左旋多巴是PD药物治疗中最有效的对症药物,与神经振荡密切相关。DBS和无创神经调控技术作为PD治疗手段的重大突破,其可能作用机制也包括神经振荡的重平衡。调控异常振荡模式可能成为治疗PD的新靶点。

1. 药物治疗——复方左旋多巴：左旋多巴替代疗法是减轻PD症状的金标准治疗方案。有研究发现，PD患者服用左旋多巴后的步行速度与PPN区的 α 振荡功率密切相关，而 α 振荡功率与冻结步态的发生有关。左旋多巴的应用可以增加PPN区 α 振荡的幅度，同时改善步态^[30, 61]。服用左旋多巴还可以使PD患者低频段 β 振荡状态的发生频率和持续时间减少，且减少的程度越大，运动能力的改善情况越好^[62-65]。多巴胺能治疗会使M1区和STN区内与运动相关的 γ 振荡反应性增加，并且STN内的反应性程度以及STN和M1之间的一致性与运动改善相关^[51]。多巴胺能治疗也增加了M1区和STN区之间的 γ 信息流^[66]。对于HFOs，有研究显示，服用美多巴后，HFOs功率也随之增加^[60]。

2. 侵入性治疗——DBS：DBS是通过立体定向的方法在大脑深部特定核团埋置电极，进行高频电刺激，改变相应核团兴奋性，从而改善PD患者运动症状。在过去的几十年中，其凭借安全、有效、微创等优势逐渐成为PD患者手术治疗的首选，可以有效地改善药物难治性PD患者的运动症状，常用的刺激靶点包括STN、GPi、Vim和PPN。临床中有效的DBS会在广泛的皮层和皮层下区域网络中改变不同的振荡活动，其对病理性振荡的抑制程度与PD患者症状的改善程度存在显著相关性^[67]，神经振荡也预测DBS的预后^[68]。以PD患者的PPN区为靶点进行 β 频率的DBS治疗可提高患者统一帕金森病评定量表总分，显著改善患者在“开期”和“关期”的步态障碍及姿势异常^[69]。在DBS的高频刺激下，STN区的 β 振荡减少，这种减少与临床运动迟缓和僵硬的改善相关。也有研究指出，自适应DBS可以通过选择性地延长 β 暴发而不是降低整体 β 功率提高临床效率^[70]。有效的DBS不仅可以降低 β 功率，还可以增加 γ 功率。但有研究将 γ 频段细分为30~48 Hz的低频 γ 频段和52~90 Hz的高频 γ 频段(排除了49~51 Hz的交流电和电磁干扰)，结果证明PD患者额叶和顶叶区域的高频 γ 功率的增加与运动症状缓解呈负相关^[71]，低频 γ 功率的下降与震颤呈正相关^[72]。因此，DBS对病理性振荡的调制与PD症状改善关系仍需进一步研究。

3. 非侵入性治疗——无创神经调控技术：无创神经调控技术可以通过不同的物理原理对大脑神经活动产生影响，其与神经振荡关系密切。经颅磁刺激可以通过单脉冲或重复脉冲的方式直接激发或抑制神经活动，从而影响特定频率的神经振荡^[73]。其

对操作者要求较高，需要操作者长时间握住线圈定点刺激患部，且由于自身的构造较为笨重，使得其几乎只能在特定场所应用于临床治疗。经颅电刺激相对便捷，能够通过调节和恢复持续的病理性振荡活动诱导大脑的功能和行为变化^[74]。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)和经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)是经颅电刺激中使用最广泛的2种技术^[75]。tDCS主要通过改变神经元的膜电位调节神经活动，在阳极刺激下，神经元的兴奋性增加，可能导致神经振荡增强；在阴极刺激下，兴奋性降低，振荡可能减弱^[76]，从而对振荡产生广泛的调节作用。tACS的电流注入方式与tDCS相同，但其可以提供正弦外部电流刺激直接调控感兴趣脑区特定频段的神经振荡活动，进而推断神经振荡在PD功能改善中具体作用的因果关系。因此，主要针对tACS展开探讨。Brittain等^[77]报道了tACS在PD中的作用，在M1区施加tACS诱导静止性震颤节律的相位抵消可以减轻PD患者的静止性震颤。但使用 γ 频率(77.5 Hz)的强交流电(15 mA)刺激并没有使UPDRS I~III的评分显著改善^[78]。Del Felice等^[11]研究了个体化tACS刺激对PD患者功能的改善情况，通过与健康受试者比较发现 θ 频率刺激可以改善患者的运动迟缓及认知功能。Guerra等^[79]的研究发现，在M1区施加 γ -tACS对调节M1的LTP样可塑性发挥了有益的作用。虽然tACS技术已经被证明在缓解PD的运动及非运动功能障碍方面具有潜力，但研究结果并不一致，其中原因可能是研究的样本量较小或刺激参数的不统一，因此需要更大样本量及更科学规范的临床试验，验证其疗效。此外，大多数研究仅关注神经调控后的行为学结果，而忽视了其对大脑神经振荡活动的影响。最近的一些实验将研究方向侧重于行为学改善与神经振荡活动联系的机制研究，但关系仍不明确。因此，未来的研究更需要弥补这一科学问题，这将对PD患者症状的改善及生活质量的提高意义重大。

4. 相关前沿研究：神经振荡的功能范围很广，且因不同类型的振荡活动而异。关于神经振荡的研究发现，神经振荡不仅仅只受神经元放电的影响，也受到呼吸、心跳、胃蠕动等生理节律的影响^[80]。呼吸对神经振荡的影响主要来源于鼻腔呼吸和嗅球中的机械感受器对气流的监测^[81]，这种影响首先出现在与大脑嗅觉回路相连的区域，随后扩散到影响其他区域的神经节律，如氨状体、海马体、岛叶和

新皮层。呼吸与大脑活动之间的耦合主要通过分析神经激发或大脑节律的调制确定,可以通过呼吸频率搜索大脑活动,或者通过相位-振荡耦合的原理扩展脑体节律相互作用。这种耦合可能在感知、情感和认知优化中发挥作用。心跳同样有此效应。Jammal Salameh等^[82]通过构建体外半完整嗅球-脑灌注制备系统发现Piezo通道介导的压力感受机制参与神经振荡活动的产生,这种快速调控机制参与心跳调控嗅球神经元活动,而在海马和皮层同样可以观察到心跳调控神经元活动。胃蠕动节律受肠神经系统、中枢神经系统和大脑的影响^[83-84],施加在胃壁上的不同作用力会激活迷走神经^[85]和脊柱神经^[86],然后遵循特定的神经通路。在消化阶段之外,胃蠕动仍然保持节奏,与大脑形成广泛的耦合,包括大脑皮层、运动区域和一些默认网络区域。有节奏的内脏信号有助于远程脑区之间神经元振荡的同步,从而通过分布于大脑回路之间提供共同振荡的框架促进信息整合。相信随着机制研究的不断完善,从不同角度调控神经振荡在PD临床应用的疗效将会取得进一步的突破。

三、总结与展望

近年来,对神经振荡与PD的研究不断深入。既往针对神经振荡的研究为PD的病理生理学提供了重要的理论基础,也为PD的临床治疗提供了新的机制方向。尽管在该研究方面已经获得一定的成果,但在未来的研究中仍需进一步探索个性化治疗参数的选择、神经振荡与临床症状的明确联系或是多个振荡之间复杂网络的相互作用等,而识别功能障碍对应的神经振荡是理解PD病理生理学的重大进步,也是PD治疗的一个重要靶点。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计为侯婷婷、方伯言,论文撰写为侯婷婷,论文修订为方伯言

参 考 文 献

- [1] GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(11): 877-897. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30299-5.
- [2] Li G, Ma J, Cui S, et al. Parkinson's disease in China: a forty-year growing track of bedside work[J]. *Transl Neurodegener*, 2019, 8: 22. DOI: 10.1186/s40035-019-0162-z.
- [3] Neustadter E, Mathiak K, Turetsky BI. EEG and MEG probes of schizophrenia pathophysiology[M]// Abel T, Nickl-Jockschat T. *The Neurobiology of Schizophrenia*. Elsevier Academic Press, 2016: 213-236.
- [4] Geng X, Zhang J, Jiang Y, et al. Comparison of oscillatory activity in subthalamic nucleus in Parkinson's disease and dystonia[J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 98: 100-107. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.12.006.
- [5] Sinclair NC, McDermott HJ, Fallon JB, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease modulates high-frequency evoked and spontaneous neural activity[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 130: 104522. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104522.
- [6] Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation[J]. *J Physiol*, 2000, 527 Pt 3(Pt 3): 633-639. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x.
- [7] Bergman H, Wichmann T, Karmon B, et al. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism[J]. *J Neurophysiol*, 1994, 72(2): 507-520. DOI: 10.1152/jn.1994.72.2.507.
- [8] Possti D, Fahoum F, Sosnik R, et al. Changes in the EEG spectral power during dual-task walking with aging and Parkinson's disease: initial findings using Event-Related Spectral Perturbation analysis[J]. *J Neurol*, 2021, 268(1): 161-168. DOI: 10.1007/s00415-020-10104-1.
- [9] Crone NE, Miglioretti DL, Gordon B, et al. Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. I. Alpha and beta event-related desynchronization[J]. *Brain*, 1998, 121 (Pt 12): 2271-2299. DOI: 10.1093/brain/121.12.2271.
- [10] Guerra A, Colella D, Cannavacciuolo A, et al. Short-term plasticity of the motor cortex compensates for bradykinesia in Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 182: 106137. DOI: 10.1016/j.nbd.2023.106137.
- [11] Del Felice A, Castiglia L, Formaggio E, et al. Personalized transcranial alternating current stimulation (tACS) and physical therapy to treat motor and cognitive symptoms in Parkinson's disease: a randomized cross-over trial[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 22: 101768. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101768.
- [12] Alon G, Yungher DA, Shulman LM, et al. Safety and immediate effect of noninvasive transcranial pulsed current stimulation on gait and balance in Parkinson disease[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26(9): 1089-1095. DOI: 10.1177/1545968312448233.
- [13] Krause V, Wach C, Südmeyer M, et al. Cortico-muscular coupling and motor performance are modulated by 20 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) in Parkinson's disease[J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7: 928. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00928.
- [14] Nazmuddin M, Oterdoom D, van Dijk J, et al. Oscillatory activity and cortical coherence of the nucleus basalis of Meynert in Parkinson's disease dementia[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 52: 102-106. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.03.024.
- [15] Whalen TC, Willard AM, Rubin JE, et al. Delta oscillations are a robust biomarker of dopamine depletion severity and motor dysfunction in awake mice[J]. *J Neurophysiol*, 2020, 124(2): 312-329. DOI: 10.1152/jn.00158.2020.
- [16] Caviness JN, Hentz JG, Evidente VG, et al. Both early and late cognitive dysfunction affects the electroencephalogram in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, 13(6): 348-354. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2007.01.003.

- [17] Caviness JN, Utianski RL, Hentz JG, et al. Differential spectral quantitative electroencephalography patterns between control and Parkinson's disease cohorts[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(2): 387-392. DOI: 10.1111/ene.12878.
- [18] He X, Zhang Y, Chen J, et al. Changes in theta activities in the left posterior temporal region, left occipital region and right frontal region related to mild cognitive impairment in Parkinson's disease patients[J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(1): 66-72. DOI: 10.3109/00207454.2016.1143823.
- [19] Olde Dubbelink KT, Stoffers D, Deijen JB, et al. Cognitive decline in Parkinson's disease is associated with slowing of resting-state brain activity: a longitudinal study[J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(2): 408-418. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.02.029.
- [20] Lenz FA, Tasker RR, Kwan HC, et al. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: correlation of thalamic "tremor cells" with the 3-6 Hz component of parkinsonian tremor[J]. *J Neurosci*, 1988, 8(3): 754-764. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.08-03-00754.1988.
- [21] Asch N, Herschman Y, Maoz R, et al. Independently together: subthalamic theta and beta opposite roles in predicting Parkinson's tremor[J]. *Brain Commun*, 2020, 2(2): fcaa074. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa074.
- [22] Magnin M, Morel A, Jeanmonod D. Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in Parkinsonian patients[J]. *Neuroscience*, 2000, 96(3): 549-564. DOI: 10.1016/s0306-4522(99)00583-7.
- [23] Levy R, Dostrovsky JO, Lang AE, et al. Effects of apomorphine on subthalamic nucleus and globus pallidus internus neurons in patients with Parkinson's disease[J]. *J Neurophysiol*, 2001, 86(1): 249-260. DOI: 10.1152/jn.2001.86.1.249.
- [24] Tamtè M, Brys I, Richter U, et al. Systems-level neurophysiological state characteristics for drug evaluation in an animal model of levodopa-induced dyskinesia[J]. *J Neurophysiol*, 2016, 115(3): 1713-1729. DOI: 10.1152/jn.00868.2015.
- [25] Rodriguez-Oroz MC, López-Azcárate J, Garcia-Garcia D, et al. Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 1): 36-49. DOI: 10.1093/brain/awq301.
- [26] Bollimunta A, Mo J, Schroeder CE, et al. Neuronal mechanisms and attentional modulation of corticothalamic α oscillations[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(13): 4935-4943. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5580-10.2011.
- [27] Klimesch W. α -band oscillations, attention, and controlled access to stored information[J]. *Trends Cogn Sci*, 2012, 16(12): 606-617. DOI: 10.1016/j.tics.2012.10.007.
- [28] Mo J, Liu Y, Huang H, et al. Coupling between visual alpha oscillations and default mode activity[J]. *Neuroimage*, 2013, 68: 112-118. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.058.
- [29] Androulidakis AG, Khan S, Litvak V, et al. Local field potential recordings from the pedunculopontine nucleus in a Parkinsonian patient[J]. *Neuroreport*, 2008, 19(1): 59-62. DOI: 10.1097/WNR.0b013e3282f2e2d1.
- [30] Androulidakis AG, Mazzone P, Litvak V, et al. Oscillatory activity in the pedunculopontine area of patients with Parkinson's disease[J]. *Exp Neurol*, 2008, 211(1): 59-66. DOI: 10.1016/j.expneurol.2008.01.002.
- [31] Fraix V, Bastin J, David O, et al. Pedunculopontine nucleus area oscillations during stance, stepping and freezing in Parkinson's disease[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83919. DOI: 10.1371/journal.pone.0083919.
- [32] Kühn AA, Hariz MI, Silberstein P, et al. Activation of the subthalamic region during emotional processing in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2005, 65(5): 707-713. DOI: 10.1212/01.wnl.0000174438.78399.bc.
- [33] Huebl J, Schoenecker T, Siegert S, et al. Modulation of subthalamic alpha activity to emotional stimuli correlates with depressive symptoms in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(3): 477-483. DOI: 10.1002/mds.23515.
- [34] Deffains M, Iskhakova L, Katabi S, et al. Longer β oscillatory episodes reliably identify pathological subthalamic activity in Parkinsonism[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(10): 1609-1618. DOI: 10.1002/mds.27418.
- [35] Calabresi P, Ghiglieri V, Mazzocchetti P, et al. Levodopa-induced plasticity: a double-edged sword in Parkinson's disease[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2015, 370(1672): 20140184. DOI: 10.1098/rstb.2014.0184.
- [36] Cenci MA, Ohlin KE, Odin P. Current options and future possibilities for the treatment of dyskinesia and motor fluctuations in Parkinson's disease[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2011, 10(6): 670-684. DOI: 10.2174/187152711797247885.
- [37] Brazhnik E, Cruz AV, Avila I, et al. State-dependent spike and local field synchronization between motor cortex and substantia nigra in hemiparkinsonian rats[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(23): 7869-7880. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0943-12.2012.
- [38] Mallet N, Pogosyan A, Sharott A, et al. Disrupted dopamine transmission and the emergence of exaggerated beta oscillations in subthalamic nucleus and cerebral cortex[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(18): 4795-4806. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0123-08.2008.
- [39] Belujon P, Lodge DJ, Grace AA. Aberrant striatal plasticity is specifically associated with dyskinesia following levodopa treatment[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(11): 1568-1576. DOI: 10.1002/mds.23245.
- [40] Cerovic M, Bagetta V, Pendolino V, et al. Derangement of Ras-guanine nucleotide-releasing factor 1 (Ras-GRF1) and extracellular signal-regulated kinase (ERK) dependent striatal plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(2): 106-115. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.04.002.
- [41] Day M, Wang Z, Ding J, et al. Selective elimination of glutamatergic synapses on striatopallidal neurons in Parkinson disease models[J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9(2): 251-259. DOI: 10.1038/nn1632.
- [42] DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin[J]. *Trends Neurosci*, 1990, 13(7): 281-285. DOI: 10.1016/0166-2236(90)90110-v.
- [43] Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, et al. Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity[J]. *Trends Neurosci*, 2007, 30(5): 211-219. DOI: 10.1016/j.tins.2007.03.001.
- [44] Valencia M, Chavez M, Artieda J, et al. Abnormal functional connectivity between motor cortex and pedunculopontine nucleus following chronic dopamine depletion[J]. *J Neurophysiol*, 2014, 111(2): 434-440. DOI: 10.1152/jn.00555.2013.
- [45] Tachibana Y, Iwamuro H, Kita H, et al. Subthalamo-pallidal interactions underlying parkinsonian neuronal oscillations in the

- primate basal ganglia[J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 34(9): 1470-1484. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07865.x.
- [46] Foffani G, Ardolino G, Meda B, et al. Altered subthalamic-pallidal synchronisation in parkinsonian dyskinesias[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(3): 426-428. DOI: 10.1136/jnnp.2004.043547.
- [47] Silberstein P, Kühn AA, Kupsch A, et al. Patterning of globus pallidus local field potentials differs between Parkinson's disease and dystonia[J]. *Brain*, 2003, 126(Pt 12): 2597-2608. DOI: 10.1093/brain/awg267.
- [48] López-Azcárate J, Tainta M, Rodríguez-Oroz MC, et al. Coupling between beta and high-frequency activity in the human subthalamic nucleus may be a pathophysiological mechanism in Parkinson's disease[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(19): 6667-6677. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5459-09.2010.
- [49] Alegre M, Alonso-Frech F, Rodríguez-Oroz MC, et al. Movement-related changes in oscillatory activity in the human subthalamic nucleus: ipsilateral vs. contralateral movements[J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 22(9): 2315-2324. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04409.x.
- [50] Cassidy M, Mazzone P, Oliviero A, et al. Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia[J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 6): 1235-1246. DOI: 10.1093/brain/awf135.
- [51] 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]. *J Neurosci*, 2012, 32(31): 10541-10553. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0767-12.2012.
- [52] Florin E, Erasmí R, Reck C, et al. Does increased gamma activity in patients suffering from Parkinson's disease counteract the movement inhibiting beta activity[J]. *Neuroscience*, 2013, 237: 42-50. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.01.051.
- [53] Lofredi R, Neumann WJ, Bock A, et al. Dopamine-dependent scaling of subthalamic gamma bursts with movement velocity in patients with Parkinson's disease[J]. *Elife*, 2018, 7: e31895. DOI: 10.7554/eLife.31895.
- [54] Olaru M, Cernera S, Hahn A, et al. Motor network gamma oscillations in chronic home recordings predict dyskinesia in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2024, 147(6): 2038-2052. DOI: 10.1093/brain/awae004.
- [55] Fischer P, Pogosyan A, Cheeran B, et al. Subthalamic nucleus beta and gamma activity is modulated depending on the level of imagined grip force[J]. *Exp Neurol*, 2017, 293: 53-61. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.03.015.
- [56] Fischer P, Pogosyan A, Herz DM, et al. Subthalamic nucleus gamma activity increases not only during movement but also during movement inhibition[J]. *Elife*, 2017, 6: e23947. DOI: 10.7554/eLife.23947.
- [57] Weinberger M, Hutchison WD, Lozano AM, et al. Increased gamma oscillatory activity in the subthalamic nucleus during tremor in Parkinson's disease patients[J]. *J Neurophysiol*, 2009, 101(2): 789-802. DOI: 10.1152/jn.90837.2008.
- [58] Güttler C, Altschüler J, Tanev K, et al. Levodopa-induced dyskinesia are mediated by cortical gamma oscillations in experimental Parkinsonism[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(4): 927-937. DOI: 10.1002/mds.28403.
- [59] Foffani G, Priori A, Egidì M, et al. 300-Hz subthalamic oscillations in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2003, 126(Pt 10): 2153-2163. DOI: 10.1093/brain/awg229.
- [60] Özkurt TE, Butz M, Homburger M, et al. High frequency oscillations in the subthalamic nucleus: a neurophysiological marker of the motor state in Parkinson's disease[J]. *Exp Neurol*, 2011, 229(2): 324-331. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.02.015.
- [61] Androulidakis AG, Khan S, Litvak V, et al. Local field potential recordings from the pedunculo-pontine nucleus in a Parkinsonian patient[J]. *Neuroreport*, 2008, 19(1): 59-62. DOI: 10.1097/WNR.0b013e3282f2e2d1.
- [62] Weinberger M, Mahant N, Hutchison WD, et al. Beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus and its relation to dopaminergic response in Parkinson's disease[J]. *J Neurophysiol*, 2006, 96(6): 3248-3256. DOI: 10.1152/jn.00697.2006.
- [63] Kühn AA, Tsui A, Aziz T, et al. Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity[J]. *Exp Neurol*, 2009, 215(2): 380-387. DOI: 10.1016/j.expneurol.2008.11.008.
- [64] Kühn AA, Kempf F, Brücke C, et al. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(24): 6165-6173. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0282-08.2008.
- [65] Neumann WJ, Staub F, Horn A, et al. Deep brain recordings using an implanted pulse generator in Parkinson's disease[J]. *Neuromodulation*, 2016, 19(1): 20-24. DOI: 10.1111/ner.12348.
- [66] Lalo E, Thobois S, Sharott A, et al. Patterns of bidirectional communication between cortex and basal ganglia during movement in patients with Parkinson disease[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(12): 3008-3016. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5295-07.2008.
- [67] de Hemptinne C, Swann NC, Ostrem JL, et al. Therapeutic deep brain stimulation reduces cortical phase-amplitude coupling in Parkinson's disease[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(5): 779-786. DOI: 10.1038/nn.3997.
- [68] Hirschmann J, Steina A, Vesper J, et al. Neuronal oscillations predict deep brain stimulation outcome in Parkinson's disease[J]. *Brain Stimul*, 2022, 15(3): 792-802. DOI: 10.1016/j.brs.2022.05.008.
- [69] Plaha P, Gill SS. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculo-pontine nucleus for Parkinson's disease[J]. *Neuroreport*, 2005, 16(17): 1883-1887. DOI: 10.1097/01.wnr.0000187637.20771.a0.
- [70] Tinkhauser G, Pogosyan A, Little S, et al. The modulatory effect of adaptive deep brain stimulation on beta bursts in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2017, 140(4): 1053-1067. DOI: 10.1093/brain/awx010.
- [71] Cao CY, Zeng K, Li DY, et al. Modulations on cortical oscillations by subthalamic deep brain stimulation in patients with Parkinson disease: a MEG study[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 636: 95-100. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.11.009.
- [72] Beudel M, Little S, Pogosyan A, et al. Tremor reduction by deep brain stimulation is associated with gamma power suppression in Parkinson's disease[J]. *Neuromodulation*, 2015, 18(5): 349-354. DOI: 10.1111/ner.12297.
- [73] Wagle Shukla A, Vaillancourt DE. Treatment and physiology in Parkinson's disease and dystonia: using transcranial magnetic

- stimulation to uncover the mechanisms of action[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14(6): 449. DOI: 10.1007/s11910-014-0449-5.
- [74] Morishita T, Hilliard JD, Okun MS, et al. Postoperative lead migration in deep brain stimulation surgery: incidence, risk factors, and clinical impact[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0183711. DOI: 10.1371/journal.pone.0183711.
- [75] Liu A, Vöröslakos M, Kronberg G, et al. Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5092. DOI: 10.1038/s41467-018-07233-7.
- [76] Broeder S, Nackaerts E, Heremans E, et al. Transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease: neurophysiological mechanisms and behavioral effects[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 57: 105-117. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.08.010.
- [77] Brittain JS, Probert-Smith P, Aziz TZ, et al. Tremor suppression by rhythmic transcranial current stimulation[J]. *Curr Biol*, 2013, 23(5): 436-440. DOI: 10.1016/j.cub.2013.01.068.
- [78] Shill HA, Obradov S, Katsnelson Y, et al. A randomized, double-blind trial of transcranial electrostimulation in early Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(8): 1477-1480. DOI: 10.1002/mds.23591.
- [79] Guerra A, Ascì F, D'Onofrio V, et al. Enhancing gamma oscillations restores primary motor cortex plasticity in Parkinson's disease[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(24): 4788-4796. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0357-20.2020.
- [80] Engelen T, Solcà M, Tallon-Baudry C. Interoceptive rhythms in the brain[J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26(10): 1670-1684. DOI: 10.1038/s41593-023-01425-1.
- [81] Grosmaître X, Santarelli LC, Tan J, et al. Dual functions of mammalian olfactory sensory neurons as odor detectors and mechanical sensors[J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10(3): 348-354. DOI: 10.1038/nn1856.
- [82] Jammal Salameh L, Bitzenhofer SH, Hanganu-Opatz IL, et al. Blood pressure pulsations modulate central neuronal activity via mechanosensitive ion channels[J]. *Science*, 2024, 383(6682): eadk8511. DOI: 10.1126/science.adk8511.
- [83] Teckentrup V, Neubert S, Santiago J, et al. Non-invasive stimulation of vagal afferents reduces gastric frequency[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(2): 470-473. DOI: 10.1016/j.brs.2019.12.018.
- [84] Hong GS, Pinteá B, Lingohr P, et al. Effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on muscle activity in the gastrointestinal tract (transVaGa): a prospective clinical trial[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2019, 34(3): 417-422. DOI: 10.1007/s00384-018-3204-6.
- [85] Cao J, Wang X, Powley TL, et al. Gastric neurons in the nucleus tractus solitarius are selective to the orientation of gastric electrical stimulation[J]. *J Neural Eng*, 2021, 18(5): 10.1088/1741-2552/ac2ec6. DOI: 10.1088/1741-2552/ac2ec6.
- [86] Ozaki N, Gebhart GF. Characterization of mechanosensitive splanchnic nerve afferent fibers innervating the rat stomach[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 281(6): G1449-G1459. DOI: 10.1152/ajpgi.2001.281.6.G1449.

(收稿日期: 2024-05-20)

(本文编辑: 王影)

· 消息 ·

欢迎订阅2025年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域科技类学术性期刊,国内外公开发行人,2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针,遵循学科发展规律,以提高杂志质量、扩大社会效益为使命,及时反映科学研究的重大进展,更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、学术交流、短篇报道、综述、病例报告、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353,由北京市邮政局发行;国外发行代号M1690,由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元,全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款 开户行:中国建设银行齐齐哈尔市建华支行 户名:《神经疾病与精神卫生》杂志社
 账号:23001626251050500949
 联系电话:(010)83191160