

帕金森病伽马振荡与脑深部刺激频率的 交叉频率耦合

Cross-frequency coupling between gamma oscillations and
deep brain stimulation frequency in Parkinson's disease

**Muthuraman Muthuraman,^{1,†} Manuel Bange,^{1,†} Nabin Koirala,¹ Dumitru
Ciolac,¹ Bogdan Pintea,² Martin Glaser,³ Gerd Tinkhauser,^{4,5} Peter Brown,⁴
Gu'nther Deuschl⁶ and Sergiu Groppa¹**

¹ *Section of Movement Disorders and Neurostimulation, Biomedical Statistics and
Multimodal Signal Processing Unit, Department of Neurology, Focus Program
Translational Neuroscience (FTN), University Medical Center of the Johannes
Gutenberg-University Mainz, Mainz, Germany*

² *Department of Neurosurgery, Bergmannsheil Clinic, Ruhr University Bochum,
Bochum, Germany*

³ *Department of Neurosurgery, University Medical Center of the Johannes Gutenberg
University, Mainz, Mainz, Germany*

⁴ *Medical Research Council Brain Network Dynamics Unit at the University of
Oxford, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, UK*

⁵ *Department of Neurology, Bern University Hospital and University of Bern,
Switzerland*

⁶ *Department of Neurology, Christian Albrecht 's University, Kiel, Germany*

(translated by zang jie)

摘要: 病理性增强的 β 振荡的破坏被认为是介导深部脑刺激对帕金森病运动症状临床影响的关键机制之一。然而, 其他不同生理或病理振荡活动的特定调节也可能在深部脑刺激期间的症状控制和运动功能恢复中发挥重要作用。微调的伽马振荡被认为在本质上是促动力的, 促进了生理神经活动的优先处理。在这项研究中, 我们假设对丘脑下核的临床有效高频刺激在相互连接区域的皮质-皮质下网络中强加了与伽马振荡的交叉频率相互作用, 并使 β 和伽马振荡之间的平衡正常化。为此, 我们从 31 名接受深部脑刺激的帕金森病患者获取静息状态高密度 (256 个通道) 脑电图, 以使用波束形成器算法对相干源进行频谱功率和功率-功率交叉频率耦合的比较。为了表明调制仅与缓解运动症状的刺激频率相关, 测试了两个临床无效的频率作为对照条件。我们观察到 β 的强烈减少和 γ 功率的增加, 这在皮层 (运动皮层、辅助运动区、运动前皮层) 和皮层下网络 (丘脑底核和小脑) 区域得到证实。此外, 我们发现窄带伽马频率与所有这些节点的刺激频率之间存在明显的交叉频率耦合, 这与运动障碍呈负相关。在对照后顶叶皮层区域内没有发现这种动态。此外, 临床上无效频率的深部脑刺激不会改变任何区域的源功率谱或交叉频率耦合。这些发现表明, 临床上有效的丘脑底核深部脑刺激会在广泛的皮层和皮层下区域网络中不同地改变不同的振荡活动。特别是微调伽马振荡和刺激频率之间的交叉频率相互作用可能表明一种夹带机制, 可以促进运动症状缓解的动态神经处理。

关键词: 伽马振荡; 跨频耦合; 深部脑刺激; 来源分析; 激活的组织体积

缩写: CER=小脑; CFC=交叉频率耦合; DBS=深部脑刺激; FTG=微调伽马; PPC=后顶叶皮层; STN=丘脑底核; VTA=激活的组织体积

1、介绍

深部脑刺激（DBS）是缓解帕金森病运动症状的成熟疗法（Deuschl 等人，2006 年；Allert 等人，2018 年）。帕金森病影响皮质基底节神经网络的功能，并且假设 DBS 不仅在靶核局部起作用，而且通过后者的病理信号的破坏可能允许生理活动重新出现在网络的子区域（Helmich 等人，2013；Chiken 和 Nambu，2016 年；Mutthuraman 等人，2018a）。

例如，在脑电图、脑磁图（MEG）和局部场电位（LFP）记录中观察到的 β 波段振荡在帕金森病患者中增加，这可能将神经活动限制为不灵活的模式，从而限制信息编码能力并防止皮质基底节网络内的动态处理（Brown et al., 2001; Litvak et al., 2012; Brittain and Brown, 2014; deHemptinne et al., 2015; Swann et al., 2016; Tinkhauser et al., 2017）。多巴胺能药物和 DBS 改变了基底神经节和皮层内的 β 振荡；观察到的改变的程度与临床改善相关（Kuhn 等人，2006；Neumann 等人，2016 年；Oswal 等人，2016 年；Tinkhauser 等人，2018 年）以及旋前-旋后运动任务（Kuhn 等，2008）。最近有人提出，自适应 DBS 可以通过选择性地针对延长的 β 爆发而不是降低整体 β 功率来提高临床效率（Tinkhauser 等，2017）。

类似地，基底神经节和皮质中的伽马振荡（即频率 430Hz 的振荡）由 DBS 和多巴胺能治疗调制。与 β 振荡的抗运动作用相反， γ 活性据称以促动力方式起作用（Brown，2003 年；Litvak 等，2012 年）。在丘脑底核（STN）中，多巴胺能治疗后 60 和 90Hz 之间的微调伽马（FTG）活动增加（Alonso-Frech 等人，2006 年；Androulidakis 等人，2007 年）和放大程度相关对运动障碍产生负面影响

（Lofredi 等人，2018 年）。利特瓦克等人（2012）表明，多巴胺能治疗会增加运动皮层（M1）和 STN 内与运动相关的伽马反应性，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。多巴胺能治疗也增加了皮质运动区和 STN 之间的伽马信息流（Lalo 等，2008）。然而，最近的一项研究表明，STN-DBS 会增加帕金森病患者额叶和顶叶区域的伽马活动，这与症状缓解呈负相关（Cao 等，2017）。夸张的皮质窄带伽马与运动障碍有关，可以作为自适应 DBS 的控制信号（Swann 等，2016，2018）。

鉴于 β 和 γ 活动的拟议拮抗功能，我们提出了两个频段之间是否存在相互线性关系的问题。此外，虽然表明自适应 DBS 可以截断夸大的 β 爆发（Tinkhauser 等人，2017 年），但我们研究了 γ 带活动的修改是否继发于 β 活动的减少（即， β 活动的减少是否允许 γ 振荡重新出现在网络中）或与刺激本身直接相关，可能是由于直接夹带（Buzsaki 和 Wang，2012）。

表 1 研究参与者的人口统计学和临床细节

Parameters	Stimulation 160 Hz	Stimulation 130 Hz
<i>n</i>	16	15
Male/female	11/5	9/6
Mean age, years	65.4 ± 4.8	68.8 ± 4.7
Disease duration, years	15.5 ± 2.4	14.46 ± 2.9
LED, mg		
Pre	875.8 ± 175.9	932.6 ± 241.5
Post	351.4 ± 111.3	355.3 ± 117.6
UPDRS III MED OFF DBS Off	35.8 ± 3.2	35.9 ± 4.6
UPDRS III MED ON DBS On	20.5 ± 3.4	22.4 ± 4.0
UPDRS III MED OFF DBS On-low	35.7 ± 3.3	37.2 ± 4.2
UPDRS III MED OFF DBS On-high	35.6 ± 3.4	34.6 ± 3.2

最近，考虑到基底神经节与皮层、小脑（CER）和脑干的解剖和功能相互作用，有人提议在系统或网络级别研究帕金森病（Helmich 等人，2013 年）；Caligiore 等人，2016 年）。由于有效的 DBS 同时影响与刺激部位相连的多个区域

（Koiralaetal., 2016, 2018; Muthuramanetal., 2017），我们的理解是我们必须研究 DBS 对广泛网络的影响（预）选定区域。脑电图源重建的最新进展使得以改进的空间分辨率无创地揭示皮层和皮层下源成为可能，增加了具有良好时间分辨率的优势（Litvak 等人，2011 年；Muthuraman 等人，2012, 2018b; Tamas 等人，2018 年；Seeber 等人，2019 年）。我们使用具有 256 个通道的高密度（HD）-EEG 来研究静息期间 β 和 γ 振荡的 DBS 相关调制。相关区域使用相干源波束形成算法（Muthuraman 等，2018b）定义，该算法使用 DBS（Horn 和 Kuhn，2015）激活的组织体积（VTA）作为种子区域。

我们假设 STN 的临床有效高频 DBS 修改了连接区域的广泛皮质-皮质下网络中的 β 和 γ 振荡，并通过在 β 和 γ 波段功率之间进行相关分析来研究这两个波段是否相关。为了研究这种动力学是否与刺激的发生相关，我们进一步计算了刺激频率与 β 或 γ 波段频率之间的交叉频率耦合（CFC）。

2、材料和方法

患者人口统计和数据获得

根据伦敦脑库标准（Hughes 等，1992）诊断出的 31 名临床确诊帕金森病患者参与了我们的研究。在参与研究之前，所有患者均接受 DBS 长期治疗 6-12 个

月。在此期间，受试者保持在单独优化然后固定的刺激频率，无论他们未来可能参与研究。16 名患者使用 160Hz DBS 实现了运动症状的最佳改善。其他 15 名患者接受 130Hz 刺激以获得最佳益处。临床参数由经验丰富的临床医生获得，他们对应用的 DBS 频率不知情。患者人口统计数据如表 1 所示。我们记录了四种不同条件下 10 分钟的静息状态脑电图活动：（i）刺激关闭（关闭）；（ii）以临床有效频率刺激（临床；可以是 130Hz 或 160Hz）；（iii）比临床有效刺激低 20Hz 的刺激（开-低）；（iv）比临床有效刺激（On-high）高 20Hz 的刺激。刺激以单极方式传递。具有通常补偿高频磁共振梯度伪影的前端滤波器的场隔离遏制系统可防止 MRI 兼容 EEG 系统的放大器饱和。四个条件的顺序是伪随机化的，我们允许在关闭刺激后有 45 分钟的清除期。所有参与者都坐在舒适的椅子上，略微倾斜，双前臂由坚固的扶手支撑在手腕上。在研究前至少 12 小时停用多巴胺能药物。

用高密度 256 通道记录系统[Electrical Geodesics, Inc. (EGI), Philips]记录 EEG，以 Cz 作为参考，采样率为 5000Hz。离线分析数据。所有患者均使用 3T MRI 扫描仪(Siemens TrioTim)与 32 通道头部线圈进行术前 MRI 扫描，并使用 Toshiba Aquilion 进行术后 CT 扫描，切片厚度为 0.5mm。这包括使用标准 MPRAGE（磁化准备的 180 个射频脉冲和快速梯度回波）序列的全脑高分辨率 T1 图像，重复时间=1900 毫秒，回波时间=2.52 毫秒，翻转角=9 和体素分辨率 111mm³。研究方案得到了美因茨当地伦理委员会的批准，所有患者在手术前都提供了书面知情同意书。

根据刺激频率分别为两组提供详细信息。LED=左旋多巴当量剂量；MEDOFF =不用药；UPDRS=统一帕金森病评定量表。

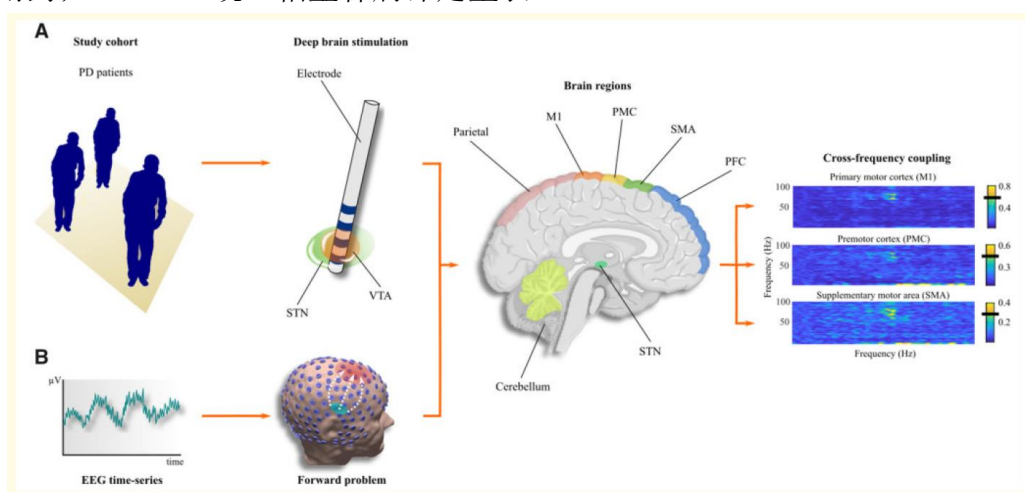


图 1 分析管道示意图。(A) 在第一步中，VTA 是使用 Lead-DBS 计算的（另请参见图 2）。(B) 利用通过 VTA 分析识别的重建的体素源时间序列作为临床刺激条件的参考，我们识别了六个相干源，用于进一步分析 [STN、CER、M1、前运动皮层 (PMC) 和辅助运动区 (SMA)]。此外，PPC 被包括作为控制区域。PD = 帕金森病。

预处理和时间频率分析

使用 MATLAB (2015a 版, MathworksInc.) 和 fieldtrip 工具箱 (Oostenveld 等, 2011) 执行 EEG 数据预处理和部分空间滤波器分析。最初的预处理步骤由对刺激条件不了解的研究人员执行。最初, 脑电图数据被重新引用到所有通道的公共总平均参考。原始数据经过低通滤波 (四阶巴特沃斯滤波器; 截止频率: 500Hz) 以避免混叠, 然后以 0.5Hz 进行高通滤波。然后, 对数据进行独立成分分析 (FastICA), 以去除与 DBS、肌肉、眨眼、眼球运动和线噪声伪影相关的成分。平均而言, 256 个分量中的 16 个 [16 ± 2.3 , 平均值 \pm 标准差 (SD)] 被拒绝 (DBS 伪影: 6 ± 1.24 ; 眼部伪影: 5 ± 0.68 ; 线噪声: 2 ± 0.34 ; 肌肉伪影: 2 ± 1.21)。使用三次插值方法目视检查、去除和插值残留的肌肉伪影。然后使用多锥方法将连续数据分解为其时频表示 (Mitra 和 Pesaran, 1999 年; Muthuraman 等人, 2010a)。使用了具有良好泄漏和光谱特性的七个正交锥度, 并应用了离散长球体序列 (DPSS) (Pollak 和 Slepian, 1961)。

重建大脑活动

为了解决源重建中的 EEG 前向问题, 我们使用有限元方法 (FEM) 估计了体积传导模型和包含有关几何形状和传导率信息的导联场矩阵 (LFM) (Wolters 等人, 2007 年)。皮肤、颅骨、脑脊液、灰质和白质表面从个体解剖 T1-MPRAGE 扫描中提取, 并使用个体电极位置。之前已经描述了完整的描述 (Muthuraman 等人, 2010b, 2012)。波束形成器线性约束最小方差空间滤波器的完整描述在别处给出 (VanVeen 等人, 1997 年; Muthuraman 等人, 2018b)。波束形成器在大脑中的一个体素上的输出可以定义为所有 EEG 通道输出的加权和。频率分量及其线性相互作用表示为交叉谱密度 (CSD) 矩阵。为了可视化给定频率范围内的功率, 我们使用了基于约束优化问题的线性变换, 它充当空间滤波器

(VanVeen 等, 1997)。空间滤波器为每个体素分配特定的功率值。对于给定的源, 感兴趣位置的波束形成器权重由数据协方差矩阵和 LFM 确定。体素大小为 2 毫米, 导致 6676 个体素覆盖整个大脑。

网络定义和 VTA 分析

为了识别受 DBS 影响的分布式区域, 我们使用了先前工作中描述的相干源波束形成算法 (Muthuraman 等人, 2018b)。简而言之, 该方法使用参考信号以迭代方式识别显示增加的相干性的其他源。这个参考信号是从 STN 内的一个种子区域中单独提取的, 该区域是 DBS 的目标, 如 VTA 通过刺激估计的那样。这是基于使用 Lead-DBS [用于重建植入电极和模拟刺激的基于 MATLAB 的工具箱

(<https://www.lead-dbs.org/>)]的临床最佳 DBS 设置完成的。之前已经详细描述了电极定位和 VTA 重建的细节 (Horn 和 Kühn, 2015 年; Horn 等人, 2019 年)。简而言之, 使用 SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>) 进行预处理, 其中术后图像与术前 MRI 线性配准, 并手动控制每个如果需要, 耐心和完美。然后基于术前 MRI 将获得的图像归一化为 ICBM2009bNLIN 不对称空间, 最后使用 Lead-DBS 软件将 DBS 电极触点定位在 MNI 空间内。为了从主动接触构建 DBS 电极的体积传导模型, 使用 Iso2Mesh 工具箱

(<http://iso2mesh.sourceforge.net/>) 基于 DBS 电极和皮质下核的表面网格生成四面体体积网格包含在 Lead-DBS 中。用于重建的所有参数均如 Horn 等人先前发表的那样。(2019) 并将施加到有源电极触点的电压作为边界条件引入 (Åström 等人, 2009)。

通过将来自各个 VTA 体素的合并时间序列作为参考信号来创建各个掩码。对于 beta (14 - 30Hz) 和 gamma 波段 (31 - 100Hz), 使用受试者内替代分析来定义显著性水平, 以识别其他区域中的激活体素。然后从源空间中提取他们的活动。在进一步的分析中, 通过估计二阶谱并根据分析的频率范围采用加权方案来组合具有多个激活体素的每个区域的所有原始源信号, 以形成每个区域的合并源信号估计, 如前所述 (Rosenberg 等人, 1989 年; Amjad 等人, 1997 年; Muthuraman 等人, 2014 年)。这个网络是从最强的相干源到最弱的源迭代发现的。我们分别在每个患者的三个皮层区域 [M1、运动前皮层 (PMC)、辅助运动区 (SMA)] 和两个皮层下区域 (STN、CER) 中找到了来源。此外, 后顶叶皮层 (PPC) 被用作我们所有分析的对照区域; MNI 坐标 [-41, -67, 40] 取自我们之前对帕金森病患者的工作 (Muthuraman 等人, 2018b)。然后, 这些区域的个体受试者 MNI 坐标也用于临床条件和其他三个条件 (关、开-低和开-高) 作为参考。

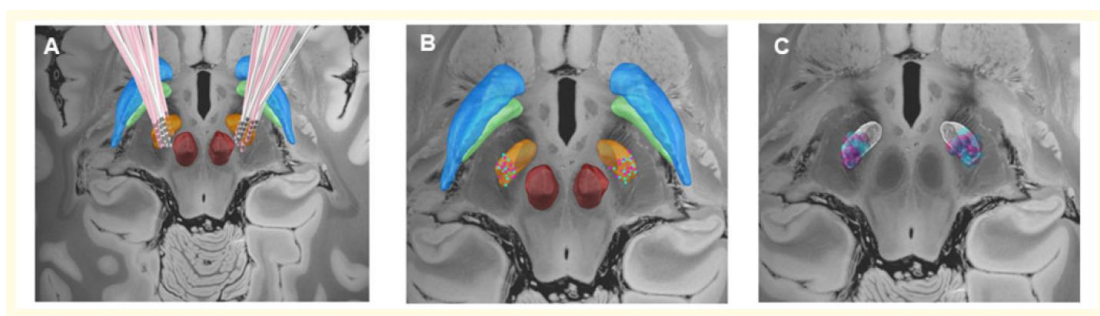


图 2 电极位置和 VTA。(A) 使用铅 DBS 对所有受试者进行 DBS 电极重建。红色和白色分别代表以 130 Hz 和 160 Hz 刺激的患者电极。皮质下结构基于 DISTAL 图谱 [橙色: STN, 绿色: 内部苍白球 (GPi), 蓝色: 外部苍白球 (GPe), 红色: 红色核] 放置在 7 T MRI 离体 100 μ m 厚 人脑背景模板。用于刺激的电极触点以绿色 (130 Hz) 和洋红色 (160 Hz) 显示, (B) VTA 以青色 (130 Hz) 和洋红色 (160 Hz) 显示。(C) 所有电极都位于 STN 的感觉运动区域, VTA 模拟表明 DBS 主要激活该区域的组织。

光谱分析和交叉频率耦合

我们分别分析了五个不同频段的功率，即 delta (1 - 3Hz)、theta (4 - 7Hz)、alpha (8 - 13Hz)、beta (14 - 30Hz) 和 gamma (31 - 100Hz) 在所有六个地区。从同侧和对侧半球分析绝对功效，并分别汇总所有四种条件。

功率-功率的跨频率区域间耦合测量表明一个区域中一个频率的幅度调制如何依赖于另一个频率和区域中的幅度调制。与相干性测量相比，这种方法的优点是可以检测不同频率之间甚至同一区域内的耦合。估计是通过比较来自两个区域的给定频率下的信号包络来完成的。我们通过相关性估计了高频信号（包括刺激频率）和低频信号（即 1-100Hz）的幅度之间的关系。CFC 的估计窗口长度为 5 秒，重叠率为 50%。完整的分析流程如图 1 所示。

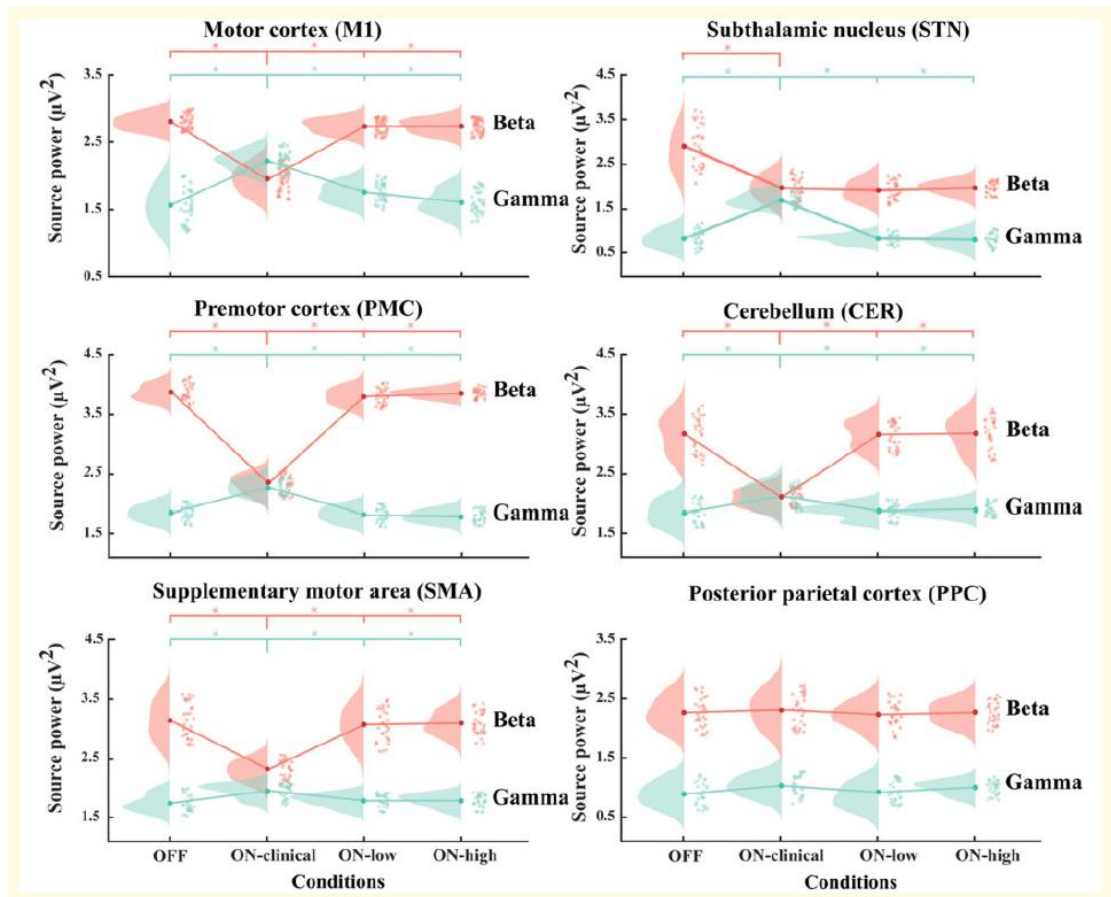


图 3 刺激引起的 β 和 γ 波段功率变化。单向重复测量方差分析显示，临床刺激显著降低了 M1、PMC、SMA、STN、CER 中的 β 波段，同时增加了 γ 波段功率，但在 PPC 中没有（使用 Bonferroni 程序进行事后检验，所有 $P < 0.05$ ）。以更高或更低的频率（与临床频率相比）刺激只会降低 STN 中的 β 功率。

统计分析

通过配对 t 检验评估手术前和手术后药物的差异。为了研究四种刺激条件对运动障碍的影响，使用统一帕金森病对受试者内因素“刺激条件”（关、临床、

开低、开高)进行单向重复测量方差分析评分量表-第3部分(UPDRSIII)分数作为因变量。对识别区域内不同频段的源功率进行了类似的方差分析,以研究四种刺激条件对网络内振荡活动的影响。所有ANOVA的事后检验都经过

Bonferroni 校正

为了检查伽马功率调制量是否与 β 功率调制量相关,我们对关闭和临床条件下的 β 和伽马功率之间以及临床和关闭之间的差异进行了Pearson相关分析 β ($d\beta$)和伽马功率($d\Gamma$)的(临床关闭)。

功率对功率CFC的重要性由基于引导法的替代分析确定(Kaminski等人,2001年)。时间序列被混洗1000次,并且与随机混洗相比,在原始时间序列中显示出增强的CFC的频率-频率簇被识别。此外,针对三种条件(临床、低、高)分别执行了持续时间为1分钟的主体因素“纪元”的单向重复测量方差分析,以研究CFC的时间动态。电源到电源)通过M1。然后进行Pearson相关以研究CFC与临床条件下UPDRSIII评分之间的关联。

数据可用性

应合理要求,可从通讯作者处获得支持本研究结果的数据。

3、结果

临床运动有效改善DBS

为了确认只有有效的DBS才能减轻运动障碍,比较了所有四种情况的UPDRSIII评分。平均得分为 35.90 ± 3.90 (关)、 21.48 ± 3.80 (临床)、 36.48 ± 3.98 (低)和 35.12 ± 3.33 (高)。单向重复测量方差分析显示刺激条件对UPDRSIII评分有统计学意义的影响[F(3,120)=116.30, P50.0001, $g_p^2=0.25$]。事后分析显示只有临床有效的刺激(临床)显著(P50.0001)降低了UPDRSIII评分。与DBS前(903.35 ± 208.68 毫克,DBS前)相比,DBS手术后6个月(353.32 ± 112.56 毫克,DBS后)左旋多巴等效剂量显著降低($t=12.12$, $df=30$ P50.0001)。

VTA 结果

我们没有发现高频(160Hz)和低频(130Hz)组的VTA体积之间存在显著差异($t=0.86$; $P=0.3276$)。根据距VTAMNI坐标中心的欧几里德距离($t=0.94$, $P=0.2435$),低频组和高频组之间的VTA-STN重叠没有显著差异,表明DBS刺激两组中的相似组织。基于最佳临床频率的单个电极和临床接触分别如图2A和B所示。所有受试者的VTA如图2C所示。未发现VTA体积与年龄、性别或病程之间存在显著相关性。

相干皮层和皮层下来源

使用单个 VTA 合并时间序列作为参考，我们确定了 M1、PMC、SMA、STN 和 CER 区域的相干源。所有确定的来源对于 beta 波段都具有统计学意义 (M1: $t=12.46$, $P50.0001$; PMC: $t=9.64$, $P50.0001$; SMA: $t=12.42$, $P40.0001$; STN: $t=8.98$, $P50.0001$; CER: $t=9.93$, $P50.0001$) 和伽马波段 (M1: $t=11.23$, $P50.0001$; PMC: $t=10.25$, $P50.0001$; SMA: $t=11.12$, $P50.04t=$, $P50.0001$; CER: $t=8.42$, $P50.0001$)。然后在进一步分析中检查这些区域。添加 PPC 作为对照区域。

有效的 DBS 可降低 beta 功率并增加 gamma 功率

为了确定 DBS 对静息状态振荡活动的影响，分别对每个确定区域中的五个不同频段 (delta、theta、alpha、beta 和 gamma) 进行单向重复测量方差分析，以比较源功率适用于所有四种刺激条件 (关、临床、开低、开高)。β 和 γ 波段的结果如图 3 所示。

刺激对 M1 β 和 γ 波段光谱功率的主效应具有统计学意义 [$F(3, 120) = 279.53$, $P50.0001$, $gp2=0.25$; $F(3, 120) = 81.14$, $P50.0001$, $gp2=0.25$], PMC [$F(3, 120) = 90.94$, $P50.0001$, $gp2=0.25$; $F(3, 120) = 17.96$, $P50.0001$, $gp2=0.25$], SMA [$F(3, 120) = 90.94$, $P50.0001$, $gp2=0.25$; $F(3, 120) = 17.96$, $P50.0001$, $gp2=0.25$], STN [$F(3, 120) = 79.23$, $P50.0001$, $gp2=0.25$; $F(3, 120) = 255.16$, $P50.0001$, $gp2=0.25$], 和 CER [$F(3, 120) = 156.76$, $P50.0001$, $gp2=0.25$; $F(3, 120) = 22.55$, $P50.0001$, $gp2=0.25$]。事后分析 (Bonferroni 程序, 所有 $P50.05$) 显示只有临床刺激 (临床) 显著降低了 β 功率并增加了 γ 功率。然而, 有趣的是, STN 中 On-low 和 On-high 的 beta 功率也降低了。delta、theta 和 alpha 波段的光谱功率不受任何区域的任何条件的显著影响。此外, 在 PPC [δ : $F(3, 120) = 1.52$, $P40.05$; θ : $F(3, 120) = 1.91$, $P40.05$; 阿尔法: $F(3, 120) = 0.24$, $P40.05$; β: $F(3, 120) = 0.60$, $P40.05$; 伽玛: $F(3, 120) = 0.61$, $P40.05$]。这些测试的结果总结在补充表 1 中。总而言之, 方差分析表明, 只有临床有效的刺激才能降低 M1、PFC、SMA 和 CER 中的 β 功率和增加 γ 功率, 但不能在 PPC 中。STN 是唯一在所有三种刺激条件下都显示出 β 功率降低的区域, 而伽马功率再次专门在临床条件下增加。

在临床条件下, 除 PPC 外, 所有区域的 β-和 γ 功率之间都存在显著的负线性相关性 (M1: $r=0.5616$, $P=0.001$; PMC: $r=0.5147$, $P=0.0045$; SMA: $r=0.5078$, $P=0.0064$; STN: $r=0.5279$, $P=0.0023$; CER: $r=-0.4984$, $P=0.0048$, PPC: $r=0.1472$, $P=0.724$)。在 dBeta 和 dGamma 之间发现了类似的相关性 (M1: $r=0.4470$, $P=0.017$; PMC: $r=0.4754$, $P=0.0057$; SMA: $r=0.4587$, $P=0.0078$; STN: $r=0.4189=0.0043$;

CER: $r=0.4374$, $P=0.024$, PPC: 0.1026 , $P=0.845$)。当刺激关闭时, β 和 γ 波段功率之间没有显著相关性。图 4 显示了 M1 和 STN 在临床条件下的绝对功率以及关闭和临床条件之间的差异的相关性。所有 P 值都经过 Bonferroni 校正。

窄带伽马活动与刺激频率下的 VTA 效应耦合

为了研究任何与 DBS 相关的振荡活动变化是否与 VTA 区域的刺激驱动变化直接相关,我们计算了上述区域中 1Hz 至 100Hz 频率之间的功率-功率 CFC 和来自 VTA 的信号 1Hz 至 200Hz 频率之间的功率 (图 5)。在表现出 β 和 γ 修饰的所有区域中,在频率在 60Hz 和 80Hz 之间的窄 γ 波段与 VTA 中刺激频率的功率之间观察到统计学上显著的集群 (补充表 2)。如补充图 1-4 所示,我们没有发现任何显著的集群对于 On-low (110 和 140Hz) 和 On-high (150 和 180Hz) 条件。我们发现 M1 中 CFC (功率到功率) 的显著时间变化对于因子 'epoch' [$F(54, 2987.5) = 6.74$, $P50.0001$, $gp2=0.108$] 仅对于临床有效频率 (130 和 160Hz)

($P50.0001$) 如图 6A 所示。时代 1 与所有后来的时代 ($P50.0001$) 显著不同。对于 On-low 和 On-high 条件 ($P40.05$), 时代没有显著差异, 如图 6B 和 C 所示。这表明在临床条件下观察到的 CFC 需要 1 分钟才能建立。重要的是, 这种延迟说明 CFC 与刺激伪影无关, 因为这将随着刺激的开始而建立。另一种与刺激相关的现象也有类似的动态, 即在 STN 的刺激部位记录的与事件相关的共振活动。在这里, 事件相关共振活动的频率和幅度也需要 1 分钟才能达到稳态 (Wiest 等人, 2020 年)。此外, M1 中的伽马 CFC 与临床条件下的 UPDRSIII 呈显著负相关 ($r=-0.5266$; $P=0.0023$), 如图 7 所示。

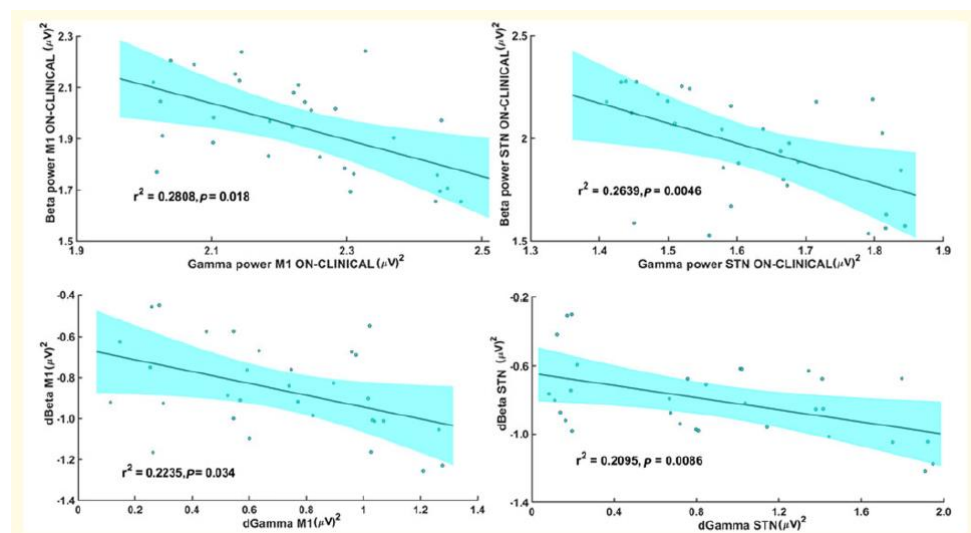


图 4 beta 和 gamma 功率之间的关联。相关性分析表明, 在 M1 和 STN 的临床有效刺激条件 (临床) 期间, β 和 γ 功率呈显著负相关。此外, beta 和 gamma 功率的 On-clin-al 和 Off 条件之间的差异显著负相关。彩色区域表示相关性的 95% 置信区间。

dBeta 和 dGamma 指的是 (临床关闭) 功率估计。每个子区分别包含 r^2 和 P 值。

4、讨论

这项研究显示了皮质-基底神经节网络多个区域内窄带伽马振荡活动的功率到功率 CFC，以在休息期间 VTA 中记录的临床有效 DBS 的频率供电。我们进一步证明了 β 和 γ 波段功率之间以及窄带 γ 与有效刺激频率的交叉频率耦合程度与临床损伤之间呈负相关，突出了 DBS 诱导的功率耦合的临床相关性。这些发现表明 FTG 振荡的夹带可能会促进动态神经处理，促进帕金森病患者运动功能的改善。

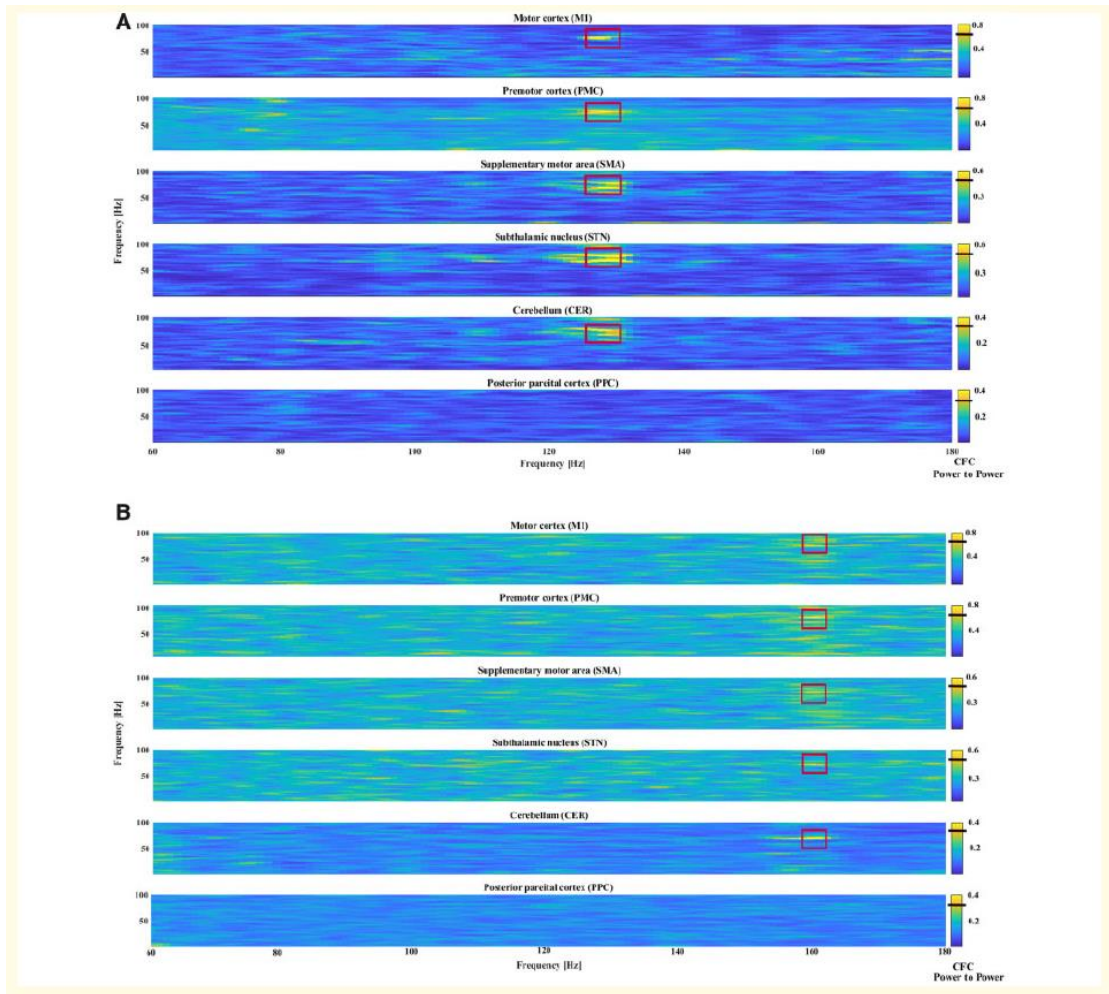


图 5 VTA 参考信号和感兴趣区域之间的区域间 CFC。CFC 指数显示窄带伽马功率簇分别与刺激频率 (A) 130 Hz 和 (B) 160 Hz 耦合。彩条中的黑线表示基于替代分析的显著性阈值。有关方差分析结果和确切 P 值，请参见补充表 2。

DBS 缓解运动症状并调制窄带伽马活动

我们观察到远离刺激目标区域的窄带伽马振荡与 VTA 中的刺激频率活动之间的功率到功率 CFC。这仅适用于临床有效 DBS 的刺激，在对照后顶叶区域未见，并且延迟发作，需要 1 分钟才能建立。这些特征共同使得耦合不太可能与局

部或体积传导刺激伪影有关。此外，窄带伽马功率对功率 CFC 本身与电机损伤呈负相关。频率 430Hz 可能与几个独立的过程有关，区分宽带（30-200Hz）和 60-90Hz 之间窄带内的 FTG 活动很重要，这被认为是引起唤醒、注意力或活力的原因。相关功能（Litvak 等人，2012 年；詹金森和库恩，2013 年）。菲舍尔等人。（2017）证明，在患者知道他们必须停止之前，在修改的停止信号任务中成功停止之前是窄带伽马活动，这表明 FTG 与动态局部处理的促进有关，而不是统一的原动力。从这个意义上说，FTG 可以被视为促进现状的 beta 活动的对立面（Gilbertson 等人，2005 年；Engel 和 Fries，2010 年），有趣的是注意到这些活动在几个关键方面的相互关系本研究中的运动区域。有趣的是，在 FTG 频率范围内用单独检测到的运动和药物依赖的伽马峰值频率刺激 STN 产生了与用 4100Hz 频率刺激相似的临床益处（Tsang 等，2012）。此外，在没有 DBS 的情况下，FTG 可能会自发地涉及处于临床有效 DBS 频率范围内的谐波成分（参见 Brown 等人，2001 年的图 2）。

在我们的研究中观察到的窄带伽马振荡和刺激频率 VTA 效应之间的功率-功率 CFC 表明，具有临床有效频率的 DBS 可能通过夹带机制触发内在 FTG 振荡（Buzsaki 和 Wang，2012 年；Li 等人，2012；Agnesi et al.，2015；Swann et al.，2016），如 Fries（2015）提出的那样，可能以时间协调的方式改变神经元通信，从而减轻帕金森病中的运动症状。Swann 等人（2016 年）先前已经证明，当患者出现运动障碍时，在皮质水平上记录的华丽 FTG 可能会被 STN 的高频刺激所夹带。这种夹带表现为 FTG 峰值频率向刺激频率（130Hz）的次谐波（65Hz）频率的偏移。相比之下，在我们的数据中，CFC 并没有发生在精确的次谐波频率上，而是通常发生在位于所使用的两个 DBS 频率的次谐波之间的频率上。然而，我们在患者停用左旋多巴时应用刺激，此时已知内源性伽马振荡会大大减弱且不太好调节（Jenkinson 和 Kuhn，2013 年）。这些特性表明，在关闭药物状态下的伽马振荡可能会过度阻尼，因此当受到 DBS 形式的外部刺激强制时，对频移的影响较小。目前的研究结果提出了一种可能性，即 OFF 药物 DBS 也能够携带 FTG，并且这些影响可能是由临床有效刺激驱动的 VTA/STN 区域的变化介导的。STN 中的一种候选现象是事件相关共振电位（ERNA），它与刺激频率和谐相关，需要 1 分钟才能发展（Sinclair 等人，2018 年，2019 年）。

观察到的功率到功率 CFC 在没有特定任务或运动障碍的情况下都是明显的，并且与运动障碍呈负相关的事实表明，这些活动的夹带可能会促进动态处理，符合建议的功能 FTG 振荡（Litvak 等人，2012 年）。另一方面， β 波段活动和刺激频率之间不存在功率到功率 CFC，表明 β 功率与传统 DBS 的任何直接影响都不是线性相关的。

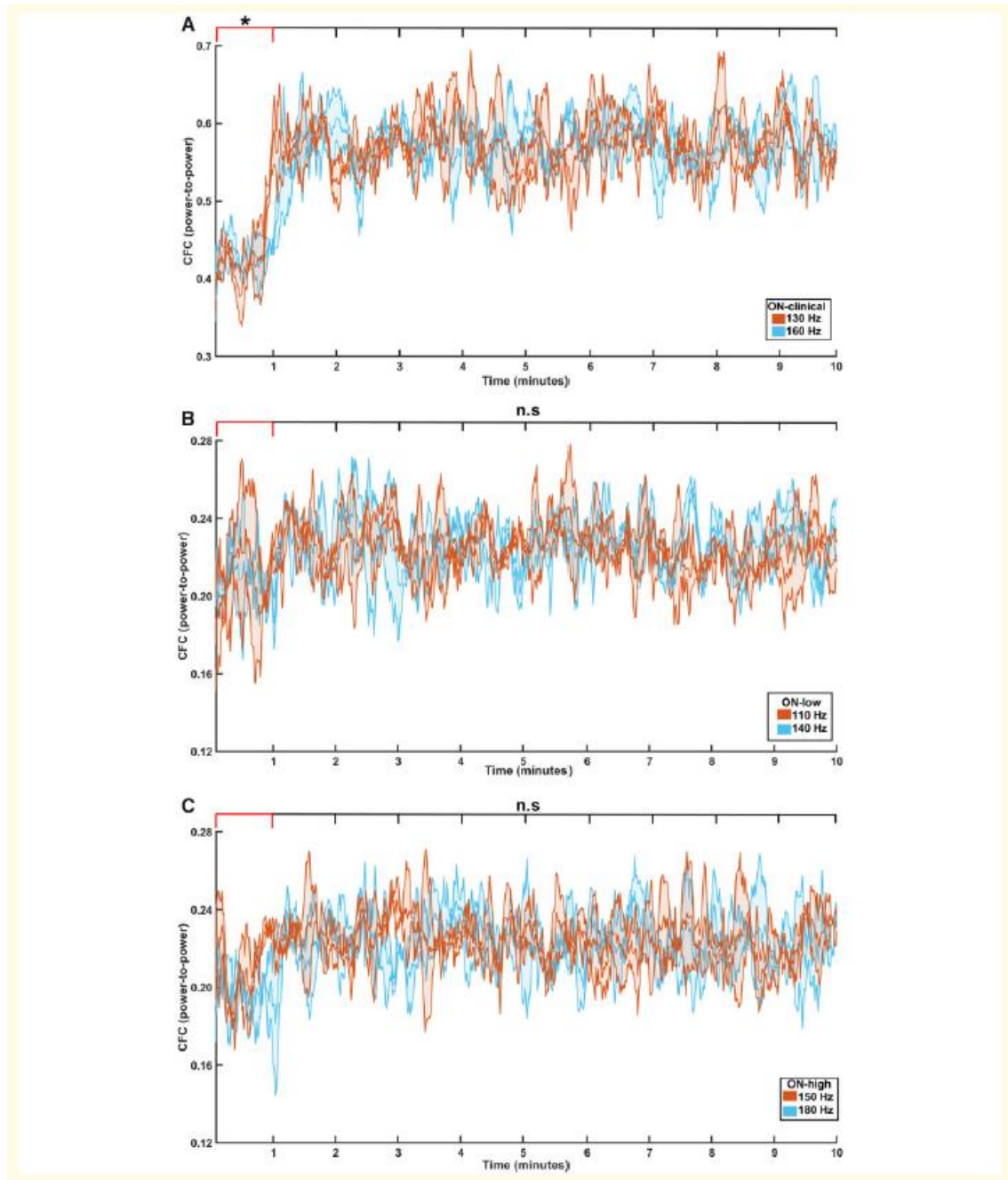


图 6 M1 中 CFC 的动力学。M1 中 CFC (功率对功率) 在整个 10 分钟内的时间变化分为 10 个 60 秒的时期。刺激在时间点 0 开启。CFC 仅在临床刺激期间显著增加, 需要 1 分钟才能建立 (A)。这表明增加的 CFC 与刺激伪影无关。如果是这种情况, 在非临床刺激中可以看到增加的 CFC, 并且会从刺激开始发展。(A) 临床 130 Hz (橙色) 和 160 Hz (蓝色); (B) 低电平 110 (橙色) 和 140 Hz (蓝色); (C) On-high 150 Hz (橙色) 和 180 Hz (蓝色)。时期之间的统计分析用红线显示: 时期 1 与时期 2 至 10 显著不同, 如黑线所示, 但仅针对临床频率 130 Hz 和 160 Hz ($P < 0.0001$)。粗线表示平均值, 阴影区域表示所有受试者的标准偏差。请注意 A 中的 y 轴与 B 和 C 中的不同。

DBS 调节皮层和皮层下的 β 和 γ 活动

临床上有效的 DBS 同时降低了所有区域中的 beta 波段功率和放大的 gamma 波段功率，这些区域通过 VTA 时间序列的相干源波束形成识别。有趣的是，虽然 STN 中的 β 功率也因 On-low 和 On-high 刺激而降低，但在任何其他区域都不是这种情况，这表明仅通过降低 STN β 功率无法缓解运动症状，但关键取决于关于网络范围的影响。Beta 波段振荡可能与维持当前的感觉运动或认知状态有关（Engel 和 Fries, 2010 年），帕金森病患者的过度 β 振荡可能会限制信息编码能力，导致处理不灵活（Brittain 和 Brown, 2014 年；Tinkhauser 等人, 2018 年）。在 STN 内发现衰减的 beta 功率与最近的观察结果一致，即 DBS 减轻了该频段中过度的局部同步（Kühn 等人, 2008 年；Oswal 等人, 2016 年；Tinkhauser 等人, 2017 年）。然而，皮层区域内这种节律的刺激依赖性降低更具争议性。虽然一些研究显示皮质 β 功率几乎没有或没有改变（deHemptinne 等人, 2015 年；Oswal 等人, 2016 年），但其他研究显示了 β 调节（Whitmer 等人, 2012 年；Abbasi 等人, 2018 年）。Whitmer 等人（2012 年）发现 DBS 减弱了 SMA/M1 超直接通路的假定起源附近的 β 带中的皮层信号，而运动皮层较不特定区域的活动不受影响。这种空间特异性支持皮层活动可能被 DBS 逆向改变的假设。重要的是，前向解决方案中的大量空间平滑可能会阻碍对焦距变化的检测。与 Oswal 等人相比。（2016 年），他们使用 5 毫米的体素大小作为正向解决方案并且没有显示出显著的 β 减少，我们研究中使用的 2 毫米体素大小似乎增加了检测局部 β 功率降低的能力。空间选择性。在最近的 MEG 研究中，Abbasi 等人。（2018）使用与我们在休息录音中所做的相同的源重建方法来证明 DBS 显著抑制了 M1、SMA 和 PMC 上的 alpha/低 beta（8-22Hz）振荡。

我们进一步确定了 CER 内的减弱的 beta 激活。在我们最近的一项研究中，我们证明了 CER 在帕金森病震颤发生中的病理性参与（Muthuraman 等人, 2012 年, 2018 年 b），并揭示了 CER 和 M1/SMA 在随意运动期间的双向相互作用（Tamas 等人, 2018）。此外，已经在灵长类动物中报道了双突触通路从 STN 通过桥脑核投射到 CER 的证据（Bostan 等, 2010），提供了这些区域之间可能的解剖学联系，可以作为 CER 中观察到的功率调制的接口。

DBS 不仅在 STN 局部而且在皮层抑制 β 振荡的一种可能机制是皮层内深层的逆向激活，这可能会抑制皮层 β 功率（Li 等人, 2007 年；Whitmer 等人, 2012）。这得到了大鼠研究的支持，该研究显示在 STN 中通过光刺激逆向招募 M1 层 V 神经元（Gradinaru 等人, 2009）。另一种解释与通过 STN 的病理性增加的信息流中断有关。未经治疗的、过度的超直接皮质-STN β 活性可能会通过基底神经节输出核重新支配皮层。DBS 可以增加从苍白球外部(GPe)到 STN 的传入 GABA

能输入 (Chicken and Nambu, 2016)。这种抑制性输入可以抑制或过滤 cortico-STN β 活动, 并阻止它们通过 STN 传递 (Brittain 和 Brown, 2014 年; Chicken 和 Nambu, 2016 年)。

除了 DBS 引起的 β 功率降低之外, 我们还发现 γ 功率同时增加。增加的皮质伽马同步以前与 DBS (McCracken 和 Kiss, 2014; Cao 等, 2017) 和多巴胺能治疗 (Androulidakis 等, 2007; Litvak 等, 2012) 有关。此外, 我们发现在临床有效刺激期间两个频段的功率之间存在负线性相关性, 而在关闭刺激时则不存在这种相关性。因此, 当受到刺激时, 具有低贝塔功率的患者同时表现出高伽马功率。此外, 在临床条件下和临床条件下 β 功率降低更大的患者也表现出更大的伽马增加, 正如 $d\beta$ 和 $d\gamma$ 之间的负相关所证明的那样。这表明, 虽然 γ 和 β 振荡可能在没有刺激的情况下独立起作用, 但 DBS 可能会引起这两个波段之间的负相关, 从而在促进动态处理的活动和促进现状的活动之间恢复平衡。在我们的研究中观察到的伽马功率增加的一个可能解释是 DBS 诱导的 β 活动衰减允许伽马活动重新出现在皮质下皮质网络中。或者, 在临床有效的 DBS 期间 FTG 活性的潜在夹带可能会抑制 β 活性。无论哪种方式, 使 β 和 γ 活动之间的平衡正常化可以提高运动性能期间灵活的按需信息处理。

DBS 对皮层下网络的影响的意义

据我们所知, 这是第一项证明 DBS 在以临床有效频率进行时, 会同时影响 PMC 和 CER 中的振荡活动以及 STN、M1 和 SMA。我们揭示了所有这些区域的 β 和 γ 波段的调制。因此, 我们假设这些网络范围的 DBS 效应可能会抵消网络范围的病理现象以减轻运动障碍。特别是伽马波段调制可能是由夹带机制引起的, 如具有刺激频率功率的高 CFC 所暗示的那样。最佳频率以外的刺激频率可能缺乏触发这种共振的能力。另一方面, β 和刺激频率之间不存在功率对功率 CFC, 表明 β 功率与传统 DBS 的任何直接影响都不是线性相关的。

从目前的工作中无法确定 STN-DBS 影响皮质下皮质网络的确切机制和途径, 值得进一步研究。应该注意的是, 我们无法从我们的分析中推断出任何方向性或相对电路传导延迟, 这使我们无法将通过超直接通路的皮质逆向激活和通过苍白球丘脑皮质的顺向激活的相对贡献分开。反馈回路。

源分析和 VTA 建模

将相干源波束成形与 VTA 建模结合应用于静息状态记录, 我们说明了与 STN 连接的广泛区域网络上的 DBS 相关光谱变化。我们之前已经证明, 在外周肌肉肌电图的帮助下, 通过在源级别应用相干分析可以揭示在自愿或非自愿节律运动期间涉及的不同网络 (Anwar 等人, 2016 年; Muthuraman 等人, 2018b;

塔马斯等人，2018年）。在这里，我们证明建模 VTA 中的源活动适合作为识别显示 DBS 依赖振荡修改的区域的参考。

临床相关性

总而言之，我们的研究结果提供了进一步的证据，表明有效的 DBS 在连接到刺激部位的不同区域网络中改变了振荡活动。大多数关注帕金森病患者皮层下区域振荡活动的研究都是基于外化电极的 LFP 记录，限制了收集有关 DBS 长期和分布效应信息的机会（Neumann 等人，2011）。此外，在手术和 LFP 记录之间的有限时间间隔内，不能排除潜在的眩晕效应（Chen 等人，2006 年；Mann 等人，2009 年）。在之前的工作中，我们证明 HD-EEG 记录可以成功地用于从皮层和皮层下区域获取信号（Muthuraman 等人，2012 年，2018b；Anwar 等人，2016 年；Tamas 等人，2018 年）。在这里，我们通过揭示休息记录期间皮层和皮层下 DBS 诱导的振荡修改来扩展这些发现。因此，HD-EEG 被证明是一种有效的非侵入性工具，用于研究患者的病理和治疗相关的电生理适应，甚至在 DBS 手术后数月。

为自适应闭环刺激寻找稳定可靠的生物标志物的努力目前集中在 STN 和运动皮层中的 LFP 记录（Tinkhauser 等人，2017 年；Swann 等人，2018 年）。DBS 有效调节各种皮层和皮层下区域的发现大大增加了可用于控制刺激的潜在位置和措施的数量。此外，在临床实践中，寻找最佳刺激设置可能是一项耗时的任务，目前该任务基于主观临床 UPDRS 评级（Neumann 等，2019）。尽管 UPDRS 是一种被广泛接受且相对可靠的工具，但评估者间的可靠性可能不是最佳的，尤其是当由经验不足的人执行时（Siderowf 等，2002）。此外，与盲法评估相比，未盲法评估的运动改善可能被高估高达 20%（Little 等，2013）。因此，需要在 HD-EEG 的开发方面取得进一步进展，包括源重建的自动化和探测相关 DBS 诱导的电生理修饰的算法。这可以提供有助于找到最佳刺激参数的额外客观标记。

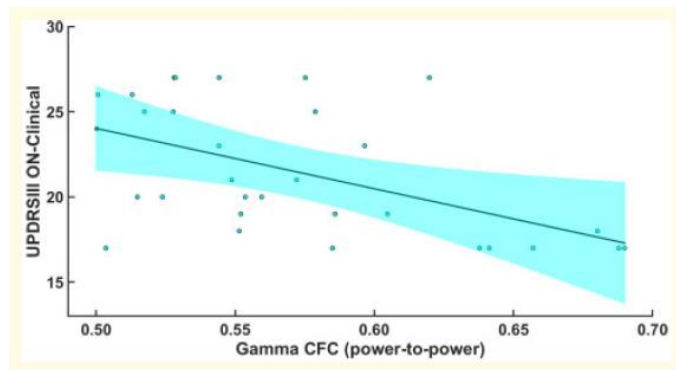


图 7 伽马 CFC 和 UPDRS III 之间的关联。相关性分析表明，在临床有效刺激期间，伽马 CFC 和 UPDRS III 临床评分呈负相关（ $r = 0.5266$ ； $P = 0.0023$ ）

5、限制

虽然我们证明了有效的 DBS 可以提高运动性能，但 DBS 在频率低于或高于 20Hz 时对 UPDRSIII 分数没有影响这一事实令人惊讶。然而，以小步长的系统性刺激频率变化表明，只有有限数量的频率可以有力地提高敲击任务的运动幅度，即使很小的频率偏差也会大大降低功效 (Huang et al., 2014)。同样，DiGiulio 等人 (2019) 显示了步态性能的峰值 DBS 频率调谐曲线。

结合非临床刺激没有显著增加 CFC 的事实，在我们的研究中将刺激频率改变至 20Hz 时缺乏临床疗效可能与慢性刺激的长期影响有关。我们研究中的所有参与者都受到了 6-12 个月的长期刺激。图 6B 表明具有无效频率的 DBS 可能会在 1 分钟后略微增加 CFC，尽管这并不显著。这表明低效刺激的生理效应非常小，可能不足以影响患者的临床状态。在这一点上，我们只能推测，随着 DBS 的延长，网络内的功能适应可能会引起优先共振或调整到施加的刺激频率，这解释了观察结果，即只有临床优化的慢性 DBS 频率才能增加 CFC 并改善运动表现。在 DBS 手术后不久的初始编程期间，这种调谐可能不存在，从而导致在一系列频率上的临床积极反应。需要进一步研究来调查调谐是否受慢性刺激调节。此类研究应包括对较小频率间隔的系统测试以及在手术后不久开始的刺激频率的连续测试。

6、结论

这项研究首次证明了 STN-DBS 在 HD-EEG 的帮助下在分布式皮质-皮质下网络上引入的并发振荡修改，表明 STN-DBS 修改了多个连接区域的活动。这种网络范围的影响可能会缓解网络范围的病理活动。具体来说，刺激频率下 FTG 和 VTA 功率之间的功率-功率 CFC，与运动评分相关，为研究伽马振荡在正常和异常运动控制中的作用提供了进一步的动力。未来的研究，包括有效的连通性措施，可以大大有助于解开导致此处观察的可能机制。源自 HD-EEG 的生物标志物有可能提供客观可靠的工具来支持临床医生寻找最佳刺激参数。

致谢

我们感谢 Cheryl Ernest 的评论和帮助校对手稿。这项研究的一部分是使用超级计算机 Mogon 和美因茨约翰内斯古腾堡大学 (hpc.uni-mainz.de) 提供的咨询服务进行的，该大学是 AHRP 和高斯联盟的成员。V. 我们非常感谢在 Mogon 上授予的计算时间。

资金

这项工作得到了德国研究基金会（DFG; SFB-TR-128, SFB-CRC1193）和勃林格殷格翰基金会（BIF-03）的支持。

利益争夺

作者报告没有竞争利益。

补充材料

补充材料可在 **Brain** 在线获得。

drastically reduce efficacy (Huang *et al.*, 2014). Similarly, Di Giulio *et al.* (2019) showed peaked DBS frequency tuning curves in gait performance.

In conjunction with the fact that CFC was not significantly increased by non-clinical stimulation, the lack of clinical efficacy when changing stimulation frequency by as little as 20 Hz in our study could be related to long term effects of chronic stimulation. All participants in our study were chronically stimulated for 6–12 months. Figure 6B indicates that DBS with ineffective frequencies may slightly increase CFC after 1 min, although this is not significant. This suggests that there is a very small physiological effect of inefficient stimulation, which might not be sufficient to influence the clinical state of the patients. At this point we can only speculate that with prolonged DBS, functional adaptations within the network might induce a preferential resonance or tuning towards the applied stimulation frequency, explaining the observation that only the clinically optimized chronic DBS frequency increased CFC and improved motor performance. During the initial programming shortly after DBS surgery, such tuning might not be present, leading to clinically positive responses over a range of frequencies. Further studies are needed to investigate whether tuning is modulated by chronic stimulation. Such studies should include a systematic testing of smaller frequency intervals as well as serial testing of stimulation frequencies that begins soon after surgery.

Conclusion

This study is the first to demonstrate concurrent oscillatory modifications introduced by STN-DBS over a distributed cortico-subcortical network with the help of HD-EEG, showing that STN-DBS modifies activities in multiple connected regions. Such network-wide impact might ease network-wide pathological activities. Specifically, the power-to-power CFC between FTG and VTA power at the stimulation frequency, which correlates with motor scores, provides further impetus to study the role of gamma oscillations in normal and abnormal motor control. Future studies, including effective connectivity measures, could substantially aid in disentangling the possible mechanisms that cause the observations made here. Biomarkers derived from HD-EEG have the potential to provide an objective and reliable tool to support clinicians in finding optimal stimulation parameters.

Acknowledgements

We are grateful to Cheryl Ernest for their comments and help in proofreading the manuscript. Parts of this research were conducted using the supercomputer Mogon and advisory services offered by Johannes Gutenberg University Mainz (hpc.uni-mainz.de), which is a member of the AHRP

and the Gauss Alliance e. V. We gratefully acknowledge the computing time granted on Mogon.

Funding

This work was supported by the German Research Foundation (DFG; SFB-TR-128, SFB-CRC 1193) and the Boehringer Ingelheim Fonds (BIF-03).

Competing interests

The authors report no competing interests.

Supplementary material

Supplementary material is available at *Brain* online.

References

- Abbasi O, Hirschmann J, Storz L, Ozkurt TE, Elben S, Vesper J, et al. Unilateral deep brain stimulation suppresses alpha and beta oscillations in sensorimotor cortices. *Neuroimage* 2018; 174: 201–7.
- Agnesi F, Muralidharan A, Baker KB, Vitek JL, Johnson MD. Fidelity of frequency and phase entrainment of circuit-level spike activity during DBS. *J Neurophysiol* 2015; 114: 825–34.
- Allert N, Cheeran B, Deuschl G, Barbe MT, Csoti I, Ebke M, et al. Postoperative rehabilitation after deep brain stimulation surgery for movement disorders. *Clin Neurophysiol* 2018; 129: 592–601.
- Alonso-Frech F, Zamarbide I, Alegre M, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Manrique M, et al. Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129 (Pt 7): 1748–57.
- Amjad AM, Halliday DM, Rosenberg JR, Conway BA. An extended difference of coherence test for comparing and combining several independent coherence estimates: theory and application to the study of motor units and physiological tremor. *J Neurosci Methods* 1997; 73: 69–79.
- Androulidakis AG, Kuhn AA, Chen CC, Blomstedt P, Kempf F, Kupsch A, et al. Dopaminergic therapy promotes lateralized motor activity in the subthalamic area in Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130 (Pt 2): 457–68.
- Anwar AR, Muthalib M, Perrey S, Galka A, Granert O, Wolff S, et al. Effective connectivity of cortical sensorimotor networks during finger movement tasks: a simultaneous fNIRS, fMRI, EEG study. *Brain Topogr* 2016; 29: 645–60.
- Åström M, Zrinzo LU, Tisch S, Tripoliti E, Hariz MI, Wårdell K. Method for patient-specific finite element modeling and simulation of deep brain stimulation. *Med Biol Eng Comput* 2009; 47: 21–8.
- Bostan AC, Dum RP, Strick PL. The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 8452–6.
- Brittain JS, Brown P. Oscillations and the basal ganglia: motor control and beyond. *Neuroimage* 2014; 85 (Pt 2): 637–47.
- Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 357–63.
- Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V. Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2001; 21: 1033–8.
- Buzsaki G, Wang XJ. Mechanisms of gamma oscillations. *Annu Rev Neurosci* 2012; 35: 203–25.

- Caligiore D, Helmich RC, Hallett M, Moustafa AA, Timmermann L, Toni I, et al. Parkinson's disease as a system-level disorder. *NPJ Parkinson's Disease* 2016; 2: 16025.
- Cao CY, Zeng K, Li DY, Zhan SK, Li XL, Sun BM. Modulations on cortical oscillations by subthalamic deep brain stimulation in patients with Parkinson disease: a MEG study. *Neurosci Lett* 2017; 636: 95–100.
- Chen CC, Pogosyan A, Zrinzo LU, Tisch S, Limousin P, Ashkan K, et al. Intra-operative recordings of local field potentials can help localize the subthalamic nucleus in Parkinson's disease surgery. *Exp Neurol* 2006; 198: 214–21.
- Chiken S, Nambu A. Mechanism of deep brain stimulation: inhibition, excitation, or disruption? *The neuroscientist: a review journal bringing neurobiology*. *Neuroscientist* 2016; 22: 313–22.
- de Hemptinne C, Swann N, Ostrem JL, Ryapolova-Webb ES, Luciano MS, Galifianakis N, et al. Therapeutic deep brain stimulation reduces cortical phase-amplitude coupling in Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2015; 18: 779–86.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 896–908.
- Di Giulio I, Kalliolia E, Georgiev D, Peters AL, Voyce DC, Akram H, et al. Chronic subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: optimal frequency for gait depends on stimulation site and axial symptoms. *Front Neurol* 2019; 10: 29.
- Engel AK, Fries P. Beta-band oscillations—signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol* 2010; 20: 156–65.
- Fischer P, Pogosyan A, Herz DM, Cheeran B, Green AL, Fitzgerald J, et al. Subthalamic nucleus gamma activity increases not only during movement but also during movement inhibition. *eLife* 2017; 6: e23947.
- Fries P. Rhythms for cognition: communication through coherence. *Neuron* 2015; 88: 220–35.
- Gilbertson T, Lalo E, Doyle L, Di Lazzaro V, Cioni B, Brown P. Existing motor state is favored at the expense of new movement during 13–35 Hz oscillatory synchrony in the human corticospinal system. *J Neurosci* 2005; 25: 7771–9.
- Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 2009; 324: 354–9.
- Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 378.
- Horn A, Kühn AA. Lead-DBS: a toolbox for deep brain stimulation electrode localizations and visualizations. *Neuroimage* 2015; 107: 127–35.
- Horn A, Li N, Dembek TA, Kappel A, Boulay C, Ewert S, et al. Lead-DBS v2: towards a comprehensive pipeline for deep brain stimulation imaging. *Neuroimage* 2019; 184: 293–316.
- Huang H, Watts RL, Montgomery EB. Effects of deep brain stimulation frequency on bradykinesia of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29: 203–6.
- Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992; 42: 1142.
- Jenkinson N, Kühn AA, Brown P. Gamma oscillations in the human basal ganglia. *Exp Neurol* 2013; 245: 72–6.
- Kamiński M, Ding M, Truccolo WA, Bressler SL. Evaluating causal relations in neural systems: Granger causality, directed transfer function and statistical assessment of significance. *Biol Cybern* 2001; 85: 145–57.
- Koirala N, Fleischer V, Glaser M, Zeuner KE, Deuschl G, Volkmann J, et al. Frontal lobe connectivity and network community characteristics are associated with the outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *Brain Topogr* 2018; 31:311–21.
- Koirala N, Fleischer V, Granert O, Deuschl G, Muthuraman M, Groppa S. Network effects and pathways in deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2016; 2016: 5533–6.
- Kühn AA, Kempf F, Brucke C, Gaynor Doyle L, Martinez-Torres I, Pogosyan A, 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 Neurosci* 2008; 28: 6165–73.
- Kühn AA, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Reduction in subthalamic 8–35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 1956–60.
- Lalo E, Thobois S, Sharott A, Polo G, Mertens P, Pogosyan A, et al. Patterns of bidirectional communication between cortex and basal ganglia during movement in patients with Parkinson disease. *J Neurosci* 2008; 28: 3008–16.
- Li Q, Ke Y, Chan Danny CW, Qian Z-M, Yung Ken KL, Ko H, et al. Therapeutic deep brain stimulation in parkinsonian rats directly influences motor cortex. *Neuron* 2012; 76: 1030–41.
- Li S, Arbutnot GW, Jutras MJ, Goldberg JA, Jaeger D. Resonant antidromic cortical circuit activation as a consequence of high-frequency subthalamic deep-brain stimulation. *J Neurophysiol* 2007; 98: 3525–37.
- Little S, Pogosyan A, Neal S, Zavala B, Zrinzo L, Hariz M, et al. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann Neurol* 2013; 74: 449–57.
- Litvak V, Eusebio A, Jha A, Oostenveld R, Barnes G, Foltynie T, 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: 10541–53.
- Litvak V, Jha A, Eusebio A, Oostenveld R, Foltynie T, Limousin P, et al. Resting oscillatory cortico-subthalamic connectivity in patients with Parkinson's disease. *Brain* 2011; 134 (Pt 2): 359–74.
- Lofredi R, Neumann W-J, Bock A, Horn A, Huebl J, Siegert S, et al. Dopamine-dependent scaling of subthalamic gamma bursts with movement velocity in patients with Parkinson's disease. *eLife* 2018; 7: e31895.
- Mann JM, Foote KD, Garvan CW, Fernandez HH, Jacobson CE, Rodriguez RL, et al. Brain penetration effects of microelectrodes and DBS leads in STN or GPi. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 794–7.
- McCracken CB, Kiss ZH. Time and frequency-dependent modulation of local field potential synchronization by deep brain stimulation. *PLoS One* 2014; 9: e102576.
- Mitra PP, Pesaran B. Analysis of dynamic brain imaging data. *Biophys J* 1999; 76: 691–708.
- Muthuraman M, Deuschl G, Koirala N, Riedel C, Volkmann J, Groppa S. Effects of DBS in parkinsonian patients depend on the structural integrity of frontal cortex. *Sci Rep* 2017; 7: 43571.
- Muthuraman M, Galka A, Deuschl G, Heute U, Raethjen J. Dynamical correlation of non-stationary signals in time domain—A comparative study. *Biomed Signal Process Control* 2010a; 5: 205–13.
- Muthuraman M, Hellriegel H, Hoogenboom N, Anwar AR, Mideksa KG, Krause H, et al. Beamformer source analysis and connectivity on concurrent EEG and MEG data during voluntary movements. *PLoS One* 2014; 9: e91441.
- Muthuraman M, Heute U, Arning K, Anwar AR, Elble R, Deuschl G, et al. Oscillating central motor networks in pathological tremors and voluntary movements. What makes the difference? *Neuroimage* 2012; 60: 1331–9.
- Muthuraman M, Heute U, Deuschl G, Raethjen J. The central oscillatory network of essential tremor. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010b; 1: 154–7.
- Muthuraman M, Koirala N, Ciolac D, Pintea B, Glaser M, Groppa S, et al. Deep brain stimulation and L-DOPA therapy: concepts of action and clinical applications in Parkinson's disease. *Front Neurol* 2018a; 9: 711.
- Muthuraman M, Raethjen J, Koirala N, Anwar AR, Mideksa KG, Elble R, et al. Cerebello-cortical network fingerprints differ between

- essential, Parkinson's and mimicked tremors. *Brain* 2018b; 141: 1770–81.
- Neumann W-J, Degen K, Schneider G-H, Brücke C, Huebl J, Brown P, et al. Subthalamic synchronized oscillatory activity correlates with motor impairment in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016; 31: 1748–51.
- Neumann W-J, Turner RS, Blankertz B, Mitchell T, Kuhn AA, Richardson RM. Toward electrophysiology-based intelligent adaptive deep brain stimulation for movement disorders. *Neurotherapeutics* 2019; 16: 105–18.
- Oostenfeld R, Fries P, Maris E, Schoffelen JM. FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci* 2011; 2011: 156869.
- Oswal A, Beudel M, Zrinzo L, Limousin P, Hariz M, Foltynie T, et al. Deep brain stimulation modulates synchrony within spatially and spectrally distinct resting state networks in Parkinson's disease. *Brain* 2016; 139: 1482–96.
- Pollak HO, Slepian D. Prolate spheroidal wave functions, Fourier analysis and uncertainty, I. *Bell Syst Tech J* 1961; 40: 43–64.
- Rosenberg JR, Amjad AM, Breeze P, Brillinger DR, Halliday DM. The Fourier approach to the identification of functional coupling between neuronal spike trains. *Progr Biophys Mol Biol* 1989; 53: 1–31.
- Seeber M, Cantonas LM, Hoevels M, Sesia T, Visser-Vandewalle V, Michel CM. Subcortical electrophysiological activity is detectable with high-density EEG source imaging. *Nat Commun* 2019; 10: 753.
- Siderowf A, McDermott M, Kieburtz K, Blindauer K, Plumb S, Shoulson I, et al. Test–retest reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale in patients with early Parkinson's disease: results from a multicenter clinical trial. *Mov Disord* 2002; 17: 758–63.
- Sinclair NC, McDermott HJ, Bulluss KJ, Fallon JB, Perera T, Xu SS, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation evokes resonant neural activity. *Ann Neurol* 2018; 83: 1027–31.
- Sinclair NC, McDermott HJ, Fallon JB, Perera T, Brown P, Bulluss KJ, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease modulates high-frequency evoked and spontaneous neural activity. *Neurobiol Dis* 2019; 130: 104522.
- Swann NC, de Hemptinne C, Miocinovic S, Qasim S, Wang SS, Ziman N, et al. Gamma oscillations in the hyperkinetic state detected with chronic human brain recordings in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2016; 36: 6445–58.
- Swann NC, de Hemptinne C, Thompson MC, Miocinovic S, Miller AM, Gilron R, et al. Adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease using motor cortex sensing. *J Neural Eng* 2018; 15: 046006.
- Tamas G, Chirumamilla VC, Anwar AR, Raethjen J, Deuschl G, Groppa S, et al. Primary sensorimotor cortex drives the common cortical network for gamma synchronization in voluntary hand movements. *Front Hum Neurosci* 2018; 12: 130.
- Tinkhauser G, Pogosyan A, Little S, Beudel M, Herz DM, Tan H, et al. The modulatory effect of adaptive deep brain stimulation on beta bursts in Parkinson's disease. *Brain* 2017; 140: 1053–67.
- Tinkhauser G, Torrecillos F, Duclos Y, Tan H, Pogosyan A, Fischer P, et al. Beta burst coupling across the motor circuit in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2018; 117: 217–25.
- Tsang EW, Hamani C, Moro E, Mazzella F, Saha U, Lozano AM, et al. Subthalamic deep brain stimulation at individualized frequencies for Parkinson disease. *Neurology* 2012; 78: 1930–8.
- Van Veen BD, van Drongelen W, Yuchtman M, Suzuki A. Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Trans Biomed Eng* 1997; 44: 867–80.
- Whitmer D, de Solages C, Hill B, Yu H, Henderson JM, Bronte-Stewart H. High frequency deep brain stimulation attenuates subthalamic and cortical rhythms in Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci* 2012; 6:
- Wiest C, Tinkhauser G, Pogosyan A, Bange M, Muthuraman M, Groppa S, et al. Power suppression in the beta range and evoked resonant neural activity as biomarkers in adaptive deep brain stimulation. *Neurobiol Dis* 2020;
- Wolters CH, Anwander A, Berti G, Hartmann U. Geometry-adapted hexahedral meshes improve accuracy of finite-element-method-based EEG source analysis. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007; 54: 1446–53.