

·综述·

作用于神经振荡的节律性神经调控在临床运动康复中的应用*

李质斌¹ 李 翀^{1,3} 徐 泉² 季林红^{1,3}

中枢神经系统损伤所导致的运动功能障碍使患者及其家庭遭受诸多不便,尤其老龄化加剧,脑疾病发病率攀高,给患者家庭和社会都造成了沉重的负担^[1]。近年来,通过经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)和经颅电刺激(transcranial electrical stimulation, TES)等非侵入式神经调控方法,可直接作用于中枢神经系统,有效促进功能康复,并且具有提高康复效率的潜力,因此成为当前研究的热点。

神经振荡(也称脑波)是中枢神经系统自发的节律性活动^[2],大量研究表明神经振荡与人体运动功能相关。作用于神经振荡的节律性神经调控方法包括重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS),经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS),节律性听觉刺激(rhythmic auditory stimulation, RAS)等非侵入式物理干预手段。国内外学者已开始探究以上节律性神经调控方法对人体运动功能的作用效果。

本文以神经振荡节律性为切入点,试图阐释非侵入式的节律性神经调控方法影响人体运动功能的作用机制,本文将首先概述神经振荡的基本概念及其与人体运动功能的关系;其次探究节律性神经调控方法影响神经振荡的机制假说,并调研各方法对神经振荡及相关运动功能的影响,最后搜集以上方法对于运动功能障碍康复临床实践证据,总结其临床应用效果及关键影响因素。

1 神经振荡与运动功能

神经振荡作为中枢神经系统的基本特征之一,是在大脑内部和皮层产生的宏观振荡活动,由中枢神经系统中大量的神经元同步活动引起^[2]。神经振荡具有节律性,通常按频率大小将其分类为5个波段,分别为 δ 波(<4Hz)、 θ 波(4—8Hz)、 α 波(8—12Hz)、 β 波(12—30Hz)和 γ 波(30—100Hz)。目前检测神经振荡最常用的检测方法为非侵入式脑电图(electroencephalography, EEG),其通过检测头皮电压的方式记录大脑的宏观振荡活动。此外还有脑磁图(magnetoencephalography, MEG)以及侵入式的颅内脑电图等。尽管对神经振荡和运动功能的关系尚不清楚,但已有研究发现各波

段神经振荡和人体运动的相关性,并且中枢神经系统损伤患者的神经振荡表现也存在异常。

α 波广泛出现在清醒态和快速眼动睡眠期的各大脑皮层中。 μ 节律属于 α 波的一种,通常指大脑皮层感觉运动区(中央区)约7—13Hz的神经振荡,学者通常将与人运动过程相关的 α 波称为 μ 节律^[3](因本文关注的都是感觉运动区的信号,所以后文对 α 波和 μ 节律不做明显区分)。运动区 μ 节律的一个运动相关特征是事件相关去同步化现象(event-related desynchronization, ERD),指人体运动时 μ 节律功率的瞬时下降,在许多运动相关研究中都有此现象^[4]。例如,在卒中后运动功能障碍患者的相关研究中^[5],患者在提示后(第3秒)开始尝试运动,其大脑运动区产生明显的ERD现象。McFarland的研究^[4]发现多数人的大脑运动区在手部运动想象和运动过程中均有 μ 节律去同步化现象。Llanos^[6]也发现运动想象和实际运动可以引起相似的幅值变化。

此外, β 波也与运动活动相关,如人大脑运动区 β 波功率的提升,可以预测下一次主动运动的激活^[7];观察和执行动作期间,运动区 β 波功率也会有先下降并随后回升的现象,且在观察错误(与预期不符的)运动时回升幅度更大^[8]。

除了常见的 μ 节律和 β 波外,也有研究发现了高频带 γ 波和低频带的慢波(3—5Hz)与运动表现的关系。比如在运动执行过程中^[9],感觉运动区 γ 波功率会上升,而在运动执行前、被动运动和运动观察时则没有显著变化。且在帕金森病患者中,大脑运动区局部 γ 波的幅值和患者运动强度正相关;进一步有MEG研究表明 γ 波在运动控制的较晚阶段发挥作用^[10],负责编码与肢体运动有关的信息,而不是肌肉收缩。近期研究显示^[11],健康人在运动开始前400—600ms,对侧额顶叶运动区的慢波信号显著增长;而运动功能障碍的急性期卒中患者则无此现象。不过慢波信号可随着患者的运动功能恢复重新出现。因此这种慢波信号的变化特征或许可作为选择康复治疗方式、评定康复效果的参考指标。

2 节律性神经调控方法对神经振荡影响的机制探究

节律性神经调控方法对人脑神经振荡存在一种神经振

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.05.022

*基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(51805288);中国科协青年人才托举工程(2019-2021)

1 北京市清华大学机械工程系,北京市,100084; 2 北京市清华长庚医院康复科; 3 通讯作者

第一作者简介:李质斌,男,博士研究生; 收稿日期:2020-10-19

荡—外界节律的同步化现象^[12],是目前被广泛认可的一种机制假说。其核心原理被认为是相位重置^[13],即大脑对外界刺激响应而瞬时改变神经振荡的相位,使其与外界输入信号同相或反相,从而建立通讯连接^[14]。如果神经振荡相位的改变和预期一致,则可以促进所需信息的传递,使得信息被有效地接收。

目前这种同步化现象主要出现在听觉刺激研究中,表现为大脑皮层听觉区和感觉运动区神经振荡的耦合。Thaut^[15]用此机制解释音乐疗法对运动功能障碍患者治愈效果,认为节律性的听觉输入对神经振荡的影响在各种类型患者的运动控制、运动能力康复中起着核心作用。Nozaradan等^[16]用节律性声音刺激被试,并让其跟随声音敲动手指,通过EEG检测和运动动作捕捉,发现被试的神经振荡活动和节律性声音刺激的相位锁定时,运动同步的精度增大,而与节奏同频的神经振荡幅值增大时,被试对节奏的时间预测能力更强。该结论也说明了节律性听觉刺激可以影响神经振荡和身体运动。除了听觉刺激外,近来也有人利用非侵入式大脑刺激做相关研究。Muthukumaraswamy等^[10]综述了用于提高运动员运动表现的相关方法,表明使用与脑电特征频率同频的tACS刺激可以调制脑电活动进而促进运动员的运动表现。

关于神经振荡—外界节律同步化的机制也有更深层次的微观尺度探究。Johnson等^[17]对猕猴的大脑皮层植入微阵列电极并检测tACS作用的影响,发现在刺激电场较强的区域,神经元放电现象存在显著的相位耦合,即在刺激电流波峰时放电更多,于波谷时放电更少。此项研究直接验证了tACS的节律同步化作用,从微观神经放电角度说明了其原理。类似的还有大鼠研究^[18],通过0.8Hz、1.25Hz以及1.7Hz的低频tACS刺激大鼠头皮,植入电极检测发现大鼠大脑新皮层和海马体中的神经元均被广泛的影响,与电刺激产生相位同步,而且这种同步活动受tACS电场以及自身脑网络的双重影响。

3 节律性神经调控方法对神经振荡的作用效果

3.1 rTMS对神经振荡的作用效果

本文检索到35篇应用rTMS针对运动功能障碍的干预调控研究论文,并筛选出10篇代表性文章纳入综述^[19-29],其中Theta节律性刺激(theta-burst stimulation, TBS)作为rTMS的一种形式纳入统计。总体上,28项研究检测到刺激前后的神经振荡差异^[19-27,30],7组未检测到显著变化^[28-29]。其中TBS研究6组,刺激前后神经振荡无差异两组,rTMS研究29组,刺激前后神经振荡无差异5组,整体而言发现rTMS有效引起神经振荡变化的研究显著多于无效的研究。

将rTMS研究按照刺激频率划分为高频刺激和低频刺激,依据指南文献,小于等于1Hz的为低频刺激,大于等于

5Hz为高频刺激^[31]。低频刺激研究共有13个研究^[25,32-34],部分研究表明低频刺激可以诱发刺激脑区 θ 波段功率上升, α 、 β 波段神经振荡的功率下降,并在一定程度上有抑制癫痫的可能性^[32]。使用高频刺激的11个研究总体上对 α 、 β 波的影响效果比较显著^[35-36],刺激后 α 、 β 波功率普遍增加,也有脑区间神经振荡相位耦合增加的情况。尤其在双焦点刺激研究中^[36],通过10Hz rTMS同步刺激被试大脑的左侧初级运动区和枕叶区两个脑区,显著促进了脑区间神经振荡的相位耦合。而TBS相关研究较少,尚未形成共性结论。

3.2 tACS对神经振荡的作用效果

tACS与EEG/MEG结合的研究相对较少,本文检索到了10组^[37-41]相关研究,刺激前后引起神经振荡变化的有8个,未检测到变化的有2个。其中3个研究^[37,40-41]表明对被试的大脑运动皮质区施加大于20Hz的tACS刺激,会引起刺激脑区 β 波/高 α 波功率的提升;2项研究^[38-39]以被试个体的 α 波峰值频率刺激其额叶/顶叶,引起了被试在运动观察时 β/α 波ERD的减弱。研究结果不尽相同,但有作用效果的居多,表明tACS有潜在影响力。

3.3 RAS对神经振荡的作用效果

RAS是把节奏提示作为一种外部的指示信号来调整患者运动功能的一种临床康复手段。其节奏体现在如节拍器的拍频或者音乐的速度每分钟拍数(BPM)上。研究RAS对运动行为影响并以神经振荡作为检测指标的研究较少,已有的11组研究^[42-46]均表明刺激前后被试发生了不同程度的神经振荡改变。研究表明^[45-46],在接受听觉节奏刺激时,无论是否有实际运动,都会诱发大脑皮质听觉区和感觉运动区相应波段神经振荡(尤其是 α 、 β 波)的相位同步,且伴随两个脑区功能连接性的提升。也有研究^[42-44]表明,听觉刺激的刺激频率会使感觉运动区相应频率神经振荡的功率提升,同时部分被试倾向于以听到的频率进行运动。研究结果显示出听觉节奏刺激对运动相关脑活动都有增强作用,可能是因为RAS的刺激参数都是可以诱发被试运动的固定节奏,如果使用无规则节奏刺激也许会抑制神经振荡活动。

综上,目前各节律性神经调控方法对大脑运动皮质区的 α 波和 β 波的影响较为显著,这两个波段也是研究中发现与运动功能最相关的波段,表明节律性干预在改变运动功能方面的内在潜力。可能由于研究条件的限制,现有的研究证据以健康人为主。虽然对运动功能正常的人施加干预,多数人的运动表现改变较小,但也有研究直接表现出被试手部运动能力和反应速度的提升^[25,30]。因此,学者开始将以上方法应用于运动功能障碍患者的临床康复实践。

4 节律性神经调控方法在运动功能康复中的临床应用效果

目前,已有大量临床证据表明节律性神经调控方法对神

经系统疾病患者运动功能康复的效果。rTMS、RAS 已有较多的临床研究和相应综述,而应用 tACS 对运动功能康复效果的临床研究相对较少,但已有研究也可显示出节律性神经调控方法有促进运动功能康复的效果。

4.1 rTMS 的运动功能康复临床效果

大量临床研究表明 rTMS 对卒中患者和帕金森病患者的运动功能康复具有积极作用。对于卒中患者, Fisicaro 等^[47]综述了 32 篇 rTMS 应用于卒中患者运动功能康复的荟萃分析(meta analysis),其中包含针对上肢运动功能康复研究 7 篇,针对手部灵活度康复研究 3 篇,针对行走、平衡康复研究 3 篇以及针对痉挛症状研究 3 篇。5/7 的荟萃分析发现 rTMS 对上肢运动功能康复有积极作用,且该学者总结对大脑健侧 M1 区的低频刺激($\leq 1\text{Hz}$)对各康复时期的卒中患者均有明显的康复效果。这与目前广泛认可的“半球间竞争”理论相吻合^[47],低频刺激抑制了健侧脑区的神经振荡活动,从而间接促进了患侧的神经表达和恢复。亦有综述总结患侧半球给予高频刺激和健侧半球给予低频刺激均可促进脑卒中患者运动功能康复^[48]。总体而言目前研究中显示低频刺激有效的研究居多。3 篇荟萃分析均表明 rTMS 对手部灵活度有显著改善效果,并显示作用效果与患者患病时长、受损区域有关。另外,行走、平衡功能康复相关研究均显示 rTMS 可提升患者行走速度;针对痉挛患者的研究则由于研究过少尚无统一结论。对于帕金森病患者, Chung 等^[49]综述了 22 个随机对照试验,共包含 555 例帕金森病患者,结果显示 rTMS 短期内提升了患者的上肢功能,提升了患者短期及长期行走表现以及统一帕金森病评分量表(unified Parkinson's Disease rating scale, UPDRS)的评分,并且对 M1 区的刺激比辅助运动区和背外侧前额叶皮质区的刺激更为有效。

4.2 RAS 的运动功能康复临床效果

RAS 包含音乐疗法、节奏性听觉刺激等,有较长的临床应用历史,目前各研究间的患者运动康复效果有较大差异性。对于卒中患者, Zhang 等^[50]整理了 10 个相关研究,共包含 400 余名被试,结果显示 RAS 提高了多数患者的 Fugl-Meyer 运动功能评定量表(Fugl-Meyer assessment, FMA)评分,尤其体现在上肢功能评分和整体评分上。但也有部分患者康复效果不明显,多体现在下肢运动功能和协调能力上。Sihvonen 等^[1]整理了 9 个 RAS 运动康复相关研究,其中 4 个研究结果显示节奏性听觉刺激对下肢功能障碍患者的步态参数有显著影响,相比传统疗法, RAS 研究显著提高了患者的步行速度和步长。另外 5 项研究中,针对偏瘫患者的上肢功能康复表明,音乐疗法比传统疗法更有效地提高了患者的上肢运动能力,并伴随着大脑皮质连接性和运动皮质区激活度的提高。对于帕金森病患者, Pereira 等^[51]分析了 40 个应用音乐和舞蹈的康复试验,发现其中有 11 项研究结合了节奏

型听觉刺激和舞蹈/行走训练,其康复效果最显著,提高了患者的步长、步速和平衡能力。Sihvonen 等^[1]同样搜集了 4 项采用音乐疗法的运动康复训练的研究,使用统一帕金森病评分量表和运动功能测试对患者进行评价,结果显示二者均有提升,且进行舞蹈训练的患者康复效果更好,然而跟踪研究显示帕金森病患者的改善多为短期效果。

4.3 tACS 的运动功能康复临床效果

目前, tACS 和运动康复相关的临床试验报道很少,本文仅检索到 6 个相关研究,康复效果各异。卒中患者方面, Kitatani 等^[52]对 7 例慢性卒中患者进行了 tACS 和步行训练,结果表明真刺激组患者步行过程中,患侧胫骨前肌 15—35Hz 的肌电相干性增强,且步行总距离提升,两者呈正相关。Koganemaru 等^[53]对 11 例慢性卒中患者进行了类似的步行训练,在行进的同时进行 tACS 刺激,结果发现对照假刺激,真刺激显著提升了患者的步行速度、平衡能力和关节灵活度。Naros 等^[54]对 20 例被试进行了基于脑机接口的手部康复训练,并分别在训练同时进行在线刺激或训练前后进行离线刺激。结果显示在线刺激后患者感觉运动区的 β 波功率方差显著减少,提高了脑机接口的分类准确率。Krawinkel 等^[55]对 16 例卒中患者进行了手部运动和 tACS 结合的研究,让患者在 tACS 刺激的同时不断尝试握拳,结果发现患者手部运动功能得到了提升;并且神经振荡在刺激部位即双侧前运动区的耦合性提高,而在患侧 M1 和对侧前运动区的耦合性显著减弱,说明刺激降低了半球间的过度耦合。帕金森病患者方面, Felice 等^[37]对 15 例患者进行了 tACS 和传统物理治疗结合的交叉试验,结果发现 tACS 显著改善了患者的运动迟缓,且效果持续到试验结束的 4 周后。Krause 等^[56]对 10 例帕金森病患者和 10 例健康人进行了 tACS 与手指运动试验,患者在刺激前后分别进行两组手指运动,同时记录其脑磁图,研究发现仅在采用 20Hz 频率刺激的患者组中,观察到其用拇指敲击时运动幅度的波动下降,表明患者运动控制能力的加强。

4.4 临床应用效果的提升

节律性神经调控方法有望改善患者的运动功能。但目前各个研究效果的差异较大,通过对上述研究和补充研究的设置进行分析,本文提出两个提升神经调控方法临床康复效果的关键问题。一是节律性神经调控需采用满足被试个体差异性的刺激参数,二是需要构建刺激与在线同步检测的闭环。

4.4.1 满足个体差异性的刺激参数:对患者刺激的有效性很大程度上取决于其自身的情况,例如大脑的受损区域、控制和感知运动最显著的神经振荡频率等。这种患者的个体差异性很大程度影响了刺激的效果。根据个体差异的种类,大致可分为稳态差异和动态差异。

稳态差异指患者常态下的差异,例如脑区受损部位、静息态的神经振荡等。通过识别患者稳态差异即可根据这些信息选择刺激方式。例如,Kobinata等^[57]对150例不同脑区受损的卒中患者进行了相同的音乐治疗,结果发现受损区域为小脑、脑桥、延髓或(和)丘脑的患者,其行走速度和步幅都有显著增强,而壳核与放射冠受损的患者则无此表现。说明了生物钟相关脑区受损的患者,利用RAS可以有效地帮助其运动康复。原因可能是RAS有效促进了患者对运动时间和步态节奏的预测能力。Noh等^[55]依据被试个体 μ 节律峰值频率,在被试M1区施加rTMS刺激,发现刺激后 θ 、 μ 、 β 波段的功率显著增加。Berntsen^[39]在tACS研究中利用被试个体静息态 α 波的峰值频率刺激M1区,观察到感觉运动区 μ 节律显著抑制、高 α 波ERD显著降低,同时伴有运动诱发电位(motor-evoked potential, MEP)幅值显著增强。依据被试个体峰值频率的刺激都有显著效果,说明个体神经振荡信息对于刺激参数的选择有重要影响。

动态差异指被试实时动态特征的差异,由于每个人在运动或产生运动意图的过程中的神经振荡和行为会有不同的频率特征,对这些特征进行识别并施加刺激,可能会更明显地影响被试运动功能。Zrenner等^[28,58]通过检测被试大脑左侧M1区的EEG μ 节律,并根据其实时的波峰/波谷触发TMS刺激。结果表明经 μ 节律波谷进行的刺激显著增加了被试MEP幅值,表明其对运动控制的下行通路有明显影响。另有两个研究^[52-53]用tACS刺激卒中患者M1区,频率为患者行走的步频。结果显示,与假刺激对照,真刺激提高了胫骨前肌肌电信号,同时显著提升了患者步行速度。上述研究都表明刺激频率结合被试的实时运动频率或动态EEG频率对被试的运动有明显的作用,表现为神经振荡的相位同步或运动效能的增强。

4.4.2 融合在线检测的闭环刺激:融合在线检测的闭环刺激指对患者实施康复运动过程中,实时检测患者的运动参数和脑电参数,并基于运动参数或脑电参数实施刺激,形成闭环反馈。目前的刺激试验通常将运动任务过程与刺激过程分开,在任务前后施加刺激并观察效果,且神经信号检测也与刺激过程分离。这种离线的刺激方式缺乏与任务过程的同步,也缺乏刺激效果的实时检测,这些不足可能是当前刺激试验效果不够显著的原因。越来越多研究者开始关注此问题^[59],指出根据实时采集的脑电信号特征进行刺激,可以更好地促进大脑皮质神经振荡活动,增强刺激的效果。

另一方面,根据第三节提出的机制假说,在线刺激可能会引发皮质振荡活动的相位同步,增强控制意图或运动的表达。针对中枢神经系统损伤患者,通过外界刺激加强其大脑自身的运动控制表达能力,对其脑康复过程无疑有积极意义。上一节中提到的结合个体实时 μ 节律触发TMS刺激研

究^[28,58],增强了被试MEP幅值,表明在线刺激可促进神经控制信号传递。在tACS针对双手运动表现干预研究中^[60],在线EEG与近红外光谱检测发现真刺激组被试刺激部位实时 α 波功率显著提升,且右侧运动皮质区氧合血红蛋白浓度显著减少,说明运动同时的刺激引发了脑活动的显著改变。tACS针对生理震颤干预试验^[61]发现tACS频率和手指震颤频率存在相位耦合的特点,说明刺激引起了非主动运动的同步。脑机接口相关研究中^[54],相比离线刺激感觉运动区,被试在20Hz tACS的在线刺激任务中表现出更高的分类准确率,表明训练同时的刺激增强了卒中患者大脑自我调节的神经反馈。音乐疗法相关研究中,患者跟随治疗师的音乐节奏同步进行步态或上肢训练,结果发现患者康复效率提升,其听觉区和运动区神经振荡的耦合性也有相应提高^[46],说明了在线刺激促进患者运动康复的作用。此外,在线检测则可以实施评估刺激的作用效果,如Helfrich等^[62]通过在线检测施加于顶/枕叶的tACS对神经振荡的影响,发现10Hz刺激显著增强了刺激部位 α 波功率和顶/枕叶 α 波相位同步。

5 小结和展望

本综述重点阐释了作用于神经振荡的节律性神经调控方法,以及其应用于中枢神经系统损伤患者的运动功能康复相关研究。根据以上文献归纳分析,可以看出节律性神经调控方法具有定向调控与人体运动功能相关神经振荡的潜力,进而对患者运动功能康复也展现出了一定的积极作用。虽然以上节律性神经调控方法也存在效果不明显的情况,但我们发现,考虑到被试个体差异性的刺激范式、以及融合在线检测的闭环刺激研究效果较为明显,因此,以上两个方向将是今后相关研究设计需考虑的重要因素。由于运动康复过程漫长、康复医疗资源紧缺,具有提升康复效率潜力的节律性神经调控方法有望在临床康复实践中承当更重要的角色并发挥关键作用。

参考文献

- [1] Sihvonen AJ, Särkämö T, Leo V, et al. Music-based interventions in neurological rehabilitation [J]. *The Lancet Neurology*, 2017, 16(8):648—660.
- [2] Neustadter E, Mathiak K, Turetsky BI. Chapter 13 - EEG and MEG probes of schizophrenia pathophysiology [M]// Abel T, Nickl-Jockschat T: *The Neurobiology of Schizophrenia*. San Diego: Academic Press, 2016:213—236.
- [3] Kropotov JD. Chapter 2.2 - Alpha Rhythms[M]. *Functional Neuromarkers for Psychiatry*. San Diego: Academic Press, 2016:89—105.
- [4] Mcfarland DJ, Miner LA, Vaughan TM, et al. Mu and beta rhythm topographies during motor imagery and actual movements[J]. *Brain Topography*, 2000, 12(3):177—186.
- [5] Jia T, Liu K, Qian C, et al. Denoising algorithm for event-re-

- lated desynchronization-based motor intention recognition in robot-assisted stroke rehabilitation training with brain-machine interaction[J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2020, 346:108909.
- [6] Llanos C, Rodriguez M, Rodriguez-Sabate C, et al. Mu-rhythm changes during the planning of motor and motor imagery actions[J]. *Neuropsychologia*, 2013, 51(6):1019—1026.
- [7] Jenkinson N, Brown P. New insights into the relationship between dopamine, beta oscillations and motor function[J]. *Trends in Neurosciences*, 2011, 34(12):611—618.
- [8] Koelewijn T, Van Schie HT, Bekkering H, et al. Motor-cortical beta oscillations are modulated by correctness of observed action[J]. *NeuroImage*, 2008, 40(2):767—775.
- [9] Nowak M, Zich C, Stagg CJ. Motor cortical gamma oscillations: What have we learnt and where are we headed?[J]. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 2018, 5(2):136—142.
- [10] Muthukumaraswamy SD. Functional properties of human primary motor cortex gamma oscillations [J]. *Journal of Neurophysiology*, 2010, 104(5):2873—2885.
- [11] Bönstrup M, Krawinkel L, Schulz R, et al. Low-frequency brain oscillations track motor recovery in human stroke [J]. *Annals of Neurology*, 2019, 86(6):853—865.
- [12] 张雪, 袁佩君, 王莹, 等. 知觉相关的神经振荡-外界节律同步化现象[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2016, 43(4):308—315.
- [13] Canavier CC. Phase-resetting as a tool of information transmission[J]. *Current Opinion in Neurobiology*, 2015, 31: 206—213.
- [14] Lakatos P, Gross J, Thut G. A new unifying account of the roles of neuronal entrainment[J]. *Current Biology*, 2019, 29(18):R890—R905.
- [15] Thaut MH. The discovery of human auditory-motor entrainment and its role in the development of neurologic music therapy[J]. *Progress in Brain Research*, 2015, 217: 253—266.
- [16] Nozaradan S, Peretz I, Keller PE. Individual differences in rhythmic cortical entrainment correlate with predictive behavior in sensorimotor synchronization[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1):1—12..
- [17] Johnson L, Alekseichuk I, Krieg J, et al. Dose-dependent effects of transcranial alternating current stimulation on spike timing in awake nonhuman primates[J]. *Science Advances*, 2020, 6(36):eaaz2747.
- [18] Ozen S, Sirota A, Belluscio MA, et al. Transcranial electric stimulation entrains cortical neuronal populations in rats [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2010, 30(34): 11476—11485.
- [19] Koch G, Esposito R, Motta C, et al. Improving visuo-motor learning with cerebellar theta burst stimulation: behavioral and neurophysiological evidence[J]. *NeuroImage*, 2020, 208:116424.
- [20] Rocchi L, Ibáñez J, Benussi A, et al. Variability and predictors of response to continuous theta burst stimulation: a TMS-EEG study [J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2018, 12: 400.
- [21] Shafi MM, Brandon Westover M, Oberman L, et al. Modulation of EEG functional connectivity networks in subjects undergoing repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *Brain Topography*, 2014, 27(1):172—191.
- [22] Noh NA, Fuggetta G, Manganotti P, et al. Long lasting modulation of cortical oscillations after continuous theta burst transcranial magnetic stimulation[J]. *PloS one*, 2012, 7(4):e35080.
- [23] Mcallister SM, Rothwell JC, Ridding MC. Cortical oscillatory activity and the induction of plasticity in the human motor cortex[J]. *European Journal of Neuroscience*, 2011, 33(10):1916—1924.
- [24] Benninger DH, Berman BD, Houdayer E, et al. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2011, 76(7): 601—609.
- [25] Jin JN, Wang X, Li Y, et al. rTMS combined with motor training changed the inter-hemispheric lateralization[J]. *Experimental Brain Research*, 2019, 237(10):2735—2746.
- [26] Glim S, Okazaki YO, Nakagawa Y, et al. Phase-amplitude coupling of neural oscillations can be effectively probed with concurrent TMS- EEG[J]. *Neural Plasticity*, 2019, 2019:6263907.
- [27] Gupta M, Bhatia D. Evaluating the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in cerebral palsy children by employing electroencephalogram signals[J]. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2018, 21(4):280—284.
- [28] Desideri D, Zrenner C, Gordon PC, et al. Nil effects of μ -rhythm phase-dependent burst-rTMS on cortical excitability in humans: a resting-state EEG and TMS-EEG study[J]. *PLoS one*, 2018, 13(12): e0208747.
- [29] Marchesi G, Albanese GA, Ferrazzoli D, et al. Effects of rTMS and intensive rehabilitation in Parkinson's Disease on learning and retention[C]; 2019 IEEE 16th International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR). IEEE, 2019:1260—1265.
- [30] Jin JN, Wang X, Li Y, et al. The effects of rTMS combined with motor training on functional connectivity in alpha frequency band[J]. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2017, 11:234.
- [31] Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2014, 125(11): 2150—2206.
- [32] Sun W, Mao W, Meng X, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(10): 1782—1789.
- [33] Fuggetta G, Pavone EF, Fiaschi A, et al. Acute modulation of cortical oscillatory activities during short trains of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex: a combined EEG and TMS study[J]. *Human Brain Mapping*, 2008, 29(1):1—13.
- [34] Di Giacomo J, Gongora M, Silva F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation changes absolute theta power during cognitive/motor tasks[J]. *Neuroscience Let-*

- ters, 2018, 687:77—81.
- [35] Azila Noh N, Fuggetta G. Human cortical theta reactivity to high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. *Human Brain Mapping*, 2012, 33(9):2224—2237.
 - [36] Plewnia C, Rilk AJ, Soekadar SR, et al. Enhancement of long-range EEG coherence by synchronous bifocal transcranial magnetic stimulation[J]. *The European Journal of Neuroscience*, 2008, 27(6): 1577—1583.
 - [37] 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 Clinical*, 2019, 22:101768.
 - [38] Berntsen MB, Cooper NR, Hughes G, et al. Prefrontal transcranial alternating current stimulation improves motor sequence reproduction[J]. *Behavioural Brain Research*, 2019, 361:39—49.
 - [39] Berntsen MB, Cooper NR, Romei V. Transcranial alternating current stimulation to the inferior parietal lobe decreases mu suppression to egocentric, but not allocentric hand movements [J]. *Neuroscience*, 2017, 344:124—132.
 - [40] Sugata H, Yagi K, Yazawa S, et al. Modulation of motor learning capacity by transcranial alternating current stimulation[J]. *Neuroscience*, 2018, 391:131—139.
 - [41] Wischniewski M, Engelhardt M, Salehinejad MA, et al. NMDA Receptor-mediated motor cortex plasticity after 20 hz transcranial alternating current stimulation[J]. *Cerebral Cortex*, 2019, 29(7): 2924—2931.
 - [42] Chemin B, Mouraux A, Nozaradan S. Body movement selectively shapes the neural representation of musical rhythms [J]. *Psychological Science*, 2014, 25(12):2147—2159.
 - [43] Nozaradan S, Zerouali Y, Peretz I, et al. Capturing with EEG the neural entrainment and coupling underlying sensorimotor synchronization to the beat[J]. *Cerebral Cortex*, 2015, 25(3):736—747.
 - [44] Leite JAA, Dos Santos MAC, Da Silva RMC, et al. Alpha and beta cortical activity during guitar playing: task complexity and audiovisual stimulus analysis[J]. *Somatosensory & Motor Research*, 2020, 37(4): 245—251.
 - [45] Mohammad Alipour Z, Mohammadkhani S, Khosrowabadi R. Alteration of perceived emotion and brain functional connectivity by changing the musical rhythmic pattern[J]. *Experimental Brain Research*, 2019, 237(10):2607—2619.
 - [46] Calabrò RS, Naro A, Filoni S, et al. Walking to your right music: a randomized controlled trial on the novel use of treadmill plus music in Parkinson's disease[J]. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 2019, 16(1): 68.
 - [47] Fisicaro F, Lanza G, Grasso AA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation: review of the current evidence and pitfalls[J]. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2019, 12:1756286419878317.
 - [48] Kang N, Summers JJ, Cauraugh JH. Non-invasive brain stimulation improves paretic limb force production: a systematic review and meta-analysis[J]. *Brain Stimulation*, 2016, 9(5):662—670.
 - [49] Chung CL, Mak MK. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on physical function and motor signs in parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Brain Stimulation*, 2016, 9(4):475—487.
 - [50] Zhang Y, Cai J, Zhang Y, et al. Improvement in stroke-induced motor dysfunction by music-supported therapy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1):1—8.
 - [51] Pereira APS, Marinho V, Gupta D, et al. Music therapy and dance as gait rehabilitation in patients with parkinson disease: a review of evidence[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2019, 32(1): 49—56.
 - [52] Kitatani R, Koganemaru S, Maeda A, et al. Gait-synchronized oscillatory brain stimulation modulates common neural drives to ankle muscles in patients after stroke: a pilot study [J]. *Neuroscience Research*, 2020, 156:256—264.
 - [53] Koganemaru S, Kitatani R, Fukushima-Maeda A, et al. Gait-synchronized rhythmic brain stimulation improves post-stroke gait disturbance: a pilot study[J]. *Stroke*, 2019, 50(11):3205—3212.
 - [54] Naros G, Gharabaghi A. Physiological and behavioral effects of β -tACS on brain self-regulation in chronic stroke [J]. *Brain Stimulation*, 2017, 10(2):251—259.
 - [55] Krawinkel LA, Bönstrup M, Feldheim JF, et al. Effects of transcranial alternating-current stimulation to secondary motor areas on cortical oscillations in stroke patients[J]. *BioRxiv*, 2019, 529818.
 - [56] 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]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2013, 7:928.
 - [57] Kobinata N, Ueno M, Imanishi Y, et al. Immediate effects of rhythmic auditory stimulation on gait in stroke patients in relation to the lesion site[J]. *Journal of Physical Therapy Science*, 2016, 28(9):2441—2444.
 - [58] Zrenner C, Desideri D, Belardinelli P, et al. Real-time EEG-defined excitability states determine efficacy of TMS-induced plasticity in human motor cortex[J]. *Brain Stimulation*, 2018, 11(2): 374—389.
 - [59] Thut G, Bergmann TO, Fröhlich F, et al. Guiding transcranial brain stimulation by EEG/MEG to interact with ongoing brain activity and associated functions: a position paper [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2017, 128(5):843—857.
 - [60] Berger A, Pixa NH, Steinberg F, et al. Brain oscillatory and hemodynamic activity in a bimanual coordination task following transcranial alternating current stimulation (TACS): a combined eeg-fnirs study[J]. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2018, 12:67.
 - [61] Mehta AR, Brittain JS, Brown P. The selective influence of rhythmic cortical versus cerebellar transcranial stimulation on human physiological tremor[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2014, 34(22):7501—7508.
 - [62] Helfrich RF, Schneider TR, Rach S, et al. Entrainment of brain oscillations by transcranial alternating current stimulation[J]. *Current Biology*, 2014, 24(3):333—339.