

无创穿颅电刺激对人脑神经活动和认知功能的调控*

孙舟原** 张 朋

(中国科学院生物物理研究所脑与认知科学国家重点实验室, 北京 100101)

摘要 穿颅电刺激被认为可以无创调节大脑的神经活动, 为研究特定脑区与某一认知功能间的因果关系提供了可能. 近些年, 对穿颅电刺激作用机制和其对认知、运动功能调控的研究方面取得了重要进展. 在这篇综述中, 我们总结了以往关于穿颅直流电刺激、穿颅交流电刺激和穿颅随机噪声电刺激三种刺激方式的发展历史及其作用机制, 同时总结了其对感知觉(主要是视觉知觉)、注意和记忆等认知功能的调控, 并对未来的研究方向进行了展望.

关键词 穿颅电刺激, 穿颅交流电刺激, 神经振荡, 视觉知觉

学科分类号 B845.1, Q42

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0192

将电流用于研究和医疗的历史可以追溯到 19 世纪初, 得益于医疗设备和技术的进步, 一些电刺激装置被制造出来用于科学研究和医疗领域. 其中穿颅电刺激(transcranial electrical stimulation, tES) 是一种将电流加于头皮表面, 用来治疗或缓解精神和身体症状、研究大脑机制的方法. 20 世纪出现了电休克疗法(electroconvulsive therapy, ECT), 这一疗法使用足够强的电流(甚至会引起来治疗者休克、抽搐)来治疗精神疾病. 由于电休克疗法的一些副作用, 一些研究使用了低强度的直流和交流电来探索穿颅电刺激对大脑的调控作用, 其中主要有三种方法被广泛地用于研究: 穿颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、穿颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)、穿颅随机噪声电刺激(transcranial random noise stimulation, tRNS). 这三种方法都被认为是基本无痛苦的, 可以用于调节自发神经活动或与认知任务关联的非自发神经活动, 引起神经网络产生较为平缓的改变. 其中穿颅直流电刺激被用于辅助中风病人康复时的运动学习, 提高阿尔茨海默病患者的认知表现, 调节抑郁症患者的情感神经通路等方面. 这些发现使得穿颅电刺激在治疗精神失常和调控认知功能方面成为了一种很

有前途的方法. 在这篇文章中, 我们将从这三种电刺激方法已有的作用机制及其对视觉知觉、注意和记忆等方面的研究工作进行综述, 并对今后的研究进行展望.

1 穿颅电刺激作用的神经生理机制

德国物理学家 Christian(1723~1795 年)在其导师的鼓励下, 发现电流似乎可以缓解因关节炎导致的手部麻痹. 这一发现激发了其他科学家将电流用于治疗探索, 其中包括 Benjamin • Franklin (1706~1790 年) 和 Erasmus • Darwin (1731~1802 年, 查尔斯•达尔文的祖父), Erasmus 认为电疗法的作用像酒精和鸦片一样, 放大了所有由刺激引起的运动, 因而可用于治疗瘫痪、麻痹, 甚至缓解疼痛. 之后静电装置和莱顿瓶被广泛使用, 出现了各种刺激形式的电疗法, 设计不断被优化, 设备越来越

* 中国科学院国际合作局对外合作重点项目(153311KYSB20160030), 省部共建眼视光学和视觉科学国家重点实验室开放课题资助项目和中国科学院百人计划项目资助.

** 通讯联系人.

Tel: 010-64889628, E-mail: sunzy0731@126.com

收稿日期: 2018-07-10, 接受日期: 2018-08-03

越便携, 并且使得电流可以被人为调节. 1780 年一名外科医生第一次将莱顿瓶产生的电流加在抑郁患者的头皮表面, 惊奇地发现即使加较大的电流也没有引起明显的损伤. Franklin 建议将电疗法用于精神疾病, 如: 抑郁症、癔症等疾病的治疗. 1803 年, 德国物理学家 Friedrich(1776~1854 年)将电刺激疗法用于一个由疟疾导致全身僵硬, 腿和手臂麻痹且会周期性精神失常的男孩, 经过三周电刺激治疗后, 不仅治好了男孩的麻痹, 而且使他的思维变得更敏捷. 另一个医生也称自己完美治愈了两个抑郁症患者. 20 世纪出现了用来治疗心理疾病的一种方法——电休克疗法, 这一疗法使用足够强的电流(甚至会引起被治疗者休克、抽搐)来治疗精神疾病. 1939 年, 第一次发现这一疗法引起了类似癫痫的活动, 但因其对心理疾病的治疗有显著效果, 多种改良的电休克疗法在今日仍被广泛使用. 由于电休克疗法的一些副作用, 另一些研究使用了低强度的直流和交流电来探索穿颅电刺激对大脑的调控作用, 其中穿颅直流电刺激、穿颅交流电刺激和穿颅随机噪声电刺激这三种方法被广泛地研究. 这三种方法都被认为是基本无痛苦的, 可以用于调节自发神经活动或与认知任务关联的非自发神经活动, 引起神经网络产生较为平缓的改变. 最近的一个研究发现, 由颜色和运动引起的跳动错觉知觉与个体阿尔法峰值频率有关, 对枕叶施加该频率及其附近频率的穿颅交流电刺激, 可以影响该错觉的时间特性^[1]. 这些研究表明, 穿颅电刺激在治疗精神失常和调控认知功能是一种无损并且有效的手段.

想要更好地应用穿颅电刺激调控认知功能和治疗精神疾病, 首先要明白它调控大脑神经活动的生理基础, 由于 tACS、tDCS 和 tRNS 三种穿颅电刺激作用的生理机制不尽相同, 下面将通过已有的实验证据分别阐述每种电刺激方法作用于大脑时可能的神经生理机制.

1.1 穿颅直流电刺激的神经生理机制

穿颅直流电刺激(tDCS)是指将直流电直接加在头皮表面, 由于一部分电流可以穿过头骨进入大脑, 从而对其进行调控. 这种非侵入式的刺激方法被发现可以在不产生动作电位的情况下, 调节皮层的兴奋性^[2], 并且影响的效果可持续 30~120 min. 通过建模模拟, Neuling 等^[3]计算出了施加穿颅直流电刺激时颅内的电流密度分布(图 1a). 2011 年的一个研究发现, 在运动皮层施加 20 min 1 mA 的 tDCS 可以极性特异地改变运动诱发电位(motion

evoked potential, MEP)的幅度, 阳极 tDCS 增加 MEP 的幅度, 阴极降低 MEP 的幅度^[4]. 目前对 tDCS 机制较一致的解释认为 tDCS 产生的持续性电场会改变膜电压, 从而影响神经元的兴奋水平(图 1b)^[5], 并调节神经元的发放率^[6-7]. tDCS 引起的神经可塑性变化可能与其对神经离子通道的调节相关, 尤其是 L 型电压门控钙离子通道^[4]. 当外加电场触发电压门控的钠离子通道开放, 引起电压门控的钾离子通道释放钾离子, 这一信号进一步引起电压门控的钙离子通道被调节, 从而引起神经递质的释放. 阳极电刺激使得神经元产生向内的电流, 被认为可以引起神经元的去极化, 阴极电刺激使得神经元产生向外的电流, 被认为可以引起神经元的超极化^[8-9], 从而实现神经元兴奋性的调节.

1.2 穿颅交流电刺激的神经生理机制

穿颅交流电刺激(tACS)是指通过将交流电直接加在头皮表面来调控大脑内神经信号的一种无创电刺激方法. 之前的动物电生理实验通过将电场直接加在小鼠脑切片上发现, 当电流沿着神经元胞体树突轴方向时, 交流电刺激对单个神经元膜电压的改变效果最大, 正弦刺激电流引起神经元膜电压的正弦波动, 并且是频率特异的(图 1c)^[10-11]. 另一实验通过给雪貂施加颅内正弦电场, 发现内加强交流电场可以引起新皮层的神经网络产生频率特异的周期性振荡活动(图 1d)^[12]. Ozen 和同事们^[13]给小鼠的脑施加穿颅电刺激, 通过胞内记录发现低频(0.8、1.25 或者 1.7 Hz)正弦电场可以引起包括海马区的神经元在内的皮层神经元产生相位偏好的发放. Zaehle 和同事^[14]最早提供了用以解释 tACS 对人脑调控机制的证据, 他们发现 α 频率的 tACS 施加于枕叶可以增加脑电中 α 频段的能量. 2014 年有一个研究使用主成分分析试图去掉脑电中 tACS 带来的干扰, 研究去掉 tACS 后的脑电中 α 频率的能量变化, 发现 10 Hz tACS 增加了顶叶和枕叶的 α 活动, 并且目标检测任务的表现依赖于 tACS 的相位^[15], 从而认为 α 振荡会影响视觉知觉, 但这一研究没有评估恢复出信号的相位和幅度与不加 tACS 时的脑电信号是否一致, 并且由于恢复后的信号存在过矫正, 所以仍需要研究进一步揭示 tACS 与人脑内在神经活动相互作用时更具体的神经机制. 计算机仿真研究认为 tACS 作用的机制是使得神经活动向电刺激的频率靠近, 随着电刺激的频率产生频率特异的神经振荡^[16-18]. 另有研究发现, tACS 在内部活动较弱的时候容易使得内部振荡的频率向刺激

频率靠近^[19]. 目前 tACS 与人脑神经活动相互作用直接的实验证据仍然十分有限, 且大多局限于运动皮层. 例如有关皮层兴奋性与 tACS 振荡相位间的因果关系直到最近才有了一些初步的证据^[20], 20 Hz

的 tACS 可以相位特异地影响穿颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS)引起的运动诱发电位的大小(图 1e). 最近的一个研究通过视觉呈现特定频率的闪烁刺激, 诱发稳态视觉诱发电位

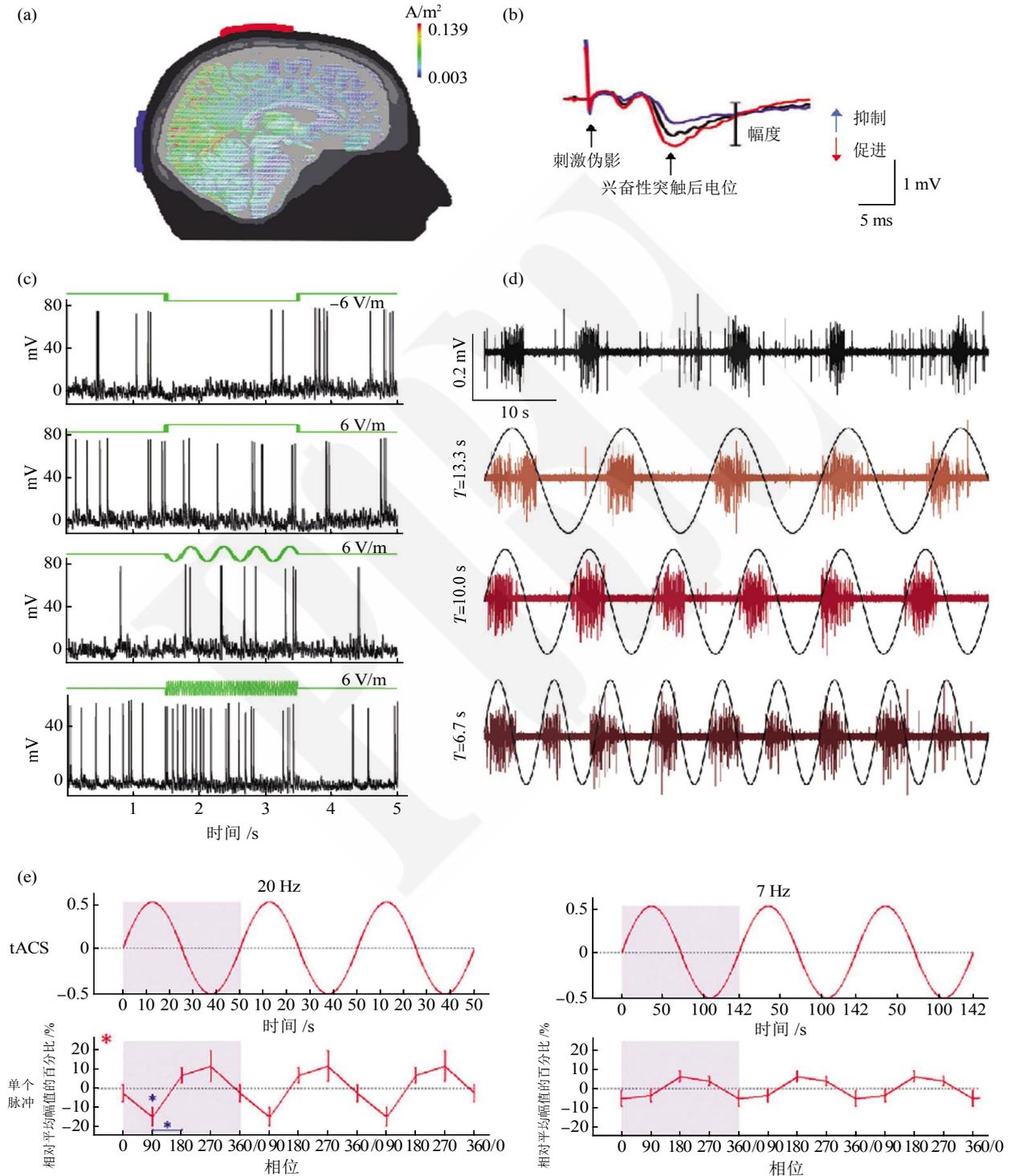


Fig. 1 Neurophysiological mechanisms of tDCS and tACS

图 1 tDCS、tACS 作用的神经生理机制

(a) 模拟的电流密度图^[3], 当 tDCS 的电极放在枕叶和顶叶, 且所加电流为 1 mA 时. (b) 在施加促进或抑制的 tDCS 时兴奋性突触后电位的反应^[5]. (c) 对切片施加电刺激时胞内记录到的神经元发放^[11]. (d) 三种周期的正弦电场引起神经元发放频率呈慢振荡趋势^[12]. (e) tACS 对运动诱发电位的幅度产生相位依赖的调控^[20].

(steady state visually evoked potential, SSVEP), 同时在枕叶施加特定频率的 tACS, 第一次在人脑上观察到了 tACS 对大脑内部神经信号调控的直接证据(图 2), 他们发现大脑内视觉刺激诱发的神经振

荡与 tACS 引起的神经活动之间存在频率和相位特异的交互作用, 并且视觉知觉的敏感度会受到两种神经信号相对相位关系的影响.

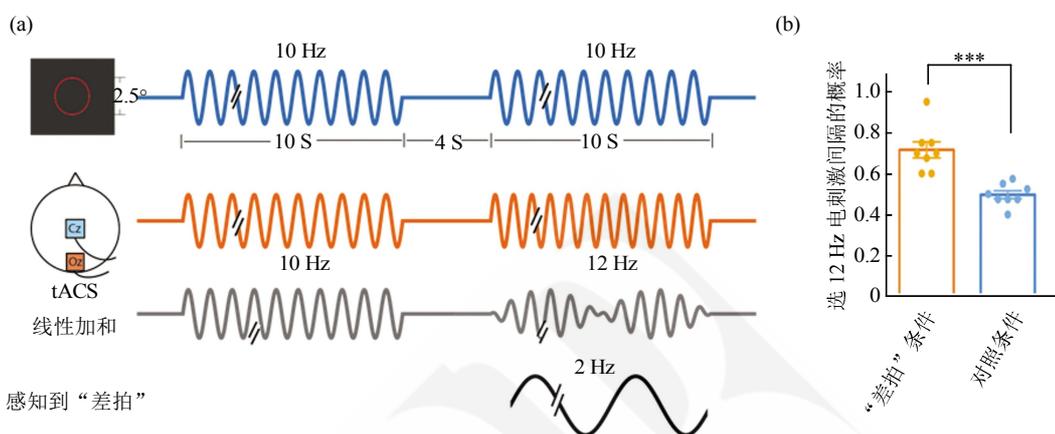


Fig. 2 Direct interaction between visually evoked and tACS induced signals

图 2 tACS 引起的信号与视觉诱发的振荡信号间存在频率、相位特异的交互作用

(a) 实验的流程图. 视觉刺激为 10 Hz 闪烁圆盘, 12 Hz 和 10 Hz 的交流电刺激随机加在一个试次的两个间隔中, 让被试选择在哪个间隔中看到了 2 Hz 的差拍信号. 对照实验中电刺激频率为 22 Hz 和 20 Hz, 无法通过交互作用产生 2 Hz 的差拍信号, 用以排除由于两种频率 12 Hz 和 10 Hz 电刺激感受不同带来的选择暗示. (b) 实验结果图. 被试能够知觉得到电刺激与视觉刺激引起的神经活动间频率、相位特异的交互作用而产生的 2 Hz 差拍信号.

1.3 穿颅随机噪声电刺激的神经生理机制

穿颅随机噪声电刺激(以下使用 tRNS 代指)是指通过在头皮表面施加频率和幅度均随机的电流来调控大脑神经活动的一种无创电刺激方式, 其电流频率一般在 0.1~640 Hz 之间. 之前研究发现在运动皮层施加 10 min tRNS, 可以提高皮层兴奋性, 并且效果可以维持约 60 min, 其机制被认为可能与钠离子通道的反复开放有关. 但由于目前对 tRNS 的研究较少, 对 tRNS 在神经调控方面更深入的机制仍有待探索.

此外, 穿颅电刺激作用的效果受到达神经组织的电流量影响, 因而依赖于几个不可控因素: 皮肤、头骨、血管和脑组织的电阻^[21].

2 穿颅电刺激对人类认知功能的影响

自从 1980 年发现穿颅电刺激施加于头皮和头骨上, 可以无创地刺激皮质脊髓束产生运动诱发电位, 无创脑电刺激技术就被广泛应用于探索和调控大脑功能方面. tDCS 可以极性特异地调节神经活动的水平, tACS 使用正弦电场频率特异地影响特

定神经网络的活动模式, 因此可被用来探索特定脑区的神经活动模式与认知功能间的因果关系. 以下将详述穿颅电刺激技术在感知觉、记忆和注意三个方面对大脑功能的影响和调控作用.

2.1 穿颅电刺激对感知觉功能的影响

过去 10 几年中, 一些研究探索了 tDCS 对视觉、听觉和躯体感觉等方面的影响; 加在运动皮层的 tACS 可以通过对齐震颤运动的相位, 减轻帕金森患者的震颤^[22]; 加在颞叶的 4 Hz tACS 可以影响对阈值附近 4 Hz 声音刺激的检测^[23]. 以下我们将主要讨论穿颅电刺激对视觉处理过程的影响.

tDCS 可以极性特异地引起皮层兴奋性变化这一作用最早在运动皮层 M1 上被发现, 视皮层与 M1 相似, 也会有自发或外部刺激引起导致的神经可塑性改变. 但之前的动物实验发现, 直流电刺激对视皮层的作用效果不像对 M1 那么明显, 可能与细胞结构和神经元空间朝向不同有关. 之后在人身上的研究也发现, tDCS 对视皮层的作用持续时间不像对运动皮层那么久, 可能与神经元间的连接和神经元的膜特性等差异有关.

第一个在人体上的研究, 探索了 tDCS 对视觉知觉的作用, 发现在初级视皮层 V1 施加相对短时间(7 min)的 tDCS, 可以极性特异地影响对比度知觉, 阴极 tDCS 降低了对比度知觉, 阳极 tDCS 未发现显著的作用^[24]. 之后另一个研究发现在 V1 施加 15 min 阳极 tDCS, 提高了中央视野的对比敏感度^[25], 但阴极没有效果. 用对比度分辨任务发现阳极 tDCS 可以提高对比度分辨能力, 但阴极无效^[26]. tDCS 对视皮层的作用可用光幻视的阈值来衡量, 穿颅磁刺激在同一被试上刚好引起光幻视的强度是比较稳定的, 这一强度被定义为光幻视阈值, 可用来代表视皮层的兴奋性. 在 V1 施加阴极 tDCS 会使光幻视阈值升高, 阳极 tDCS 作用则相反^[27]. 第一个发现 tDCS 可以改变 V1 兴奋性的电生理证据发表于 2004 年(图 3a)^[28]. 这个研究测量了视觉诱发电位 (visually evoked potential, VEP) N70 和 P100, 发现在呈现低对比度的视觉刺激时, VEP 幅度会显著地受 tDCS 的影响, 但在呈现高对比度的视觉刺激时, VEP 幅度基本不受 tDCS 的影响, 实验使用了 V1 和 Cz 放置的电极, 发现阳极

tDCS 增加了 N70 的幅度, 阴极则降低了 N70 的幅度. 另一个研究使用棋盘格刺激, 发现枕叶 Oz 和脖子放置的电极, 阳极 tDCS 降低 P100 幅度, 阴极增加 P100 的幅度^[29], 但作用效果仍仅限于低对比度的视觉刺激, 当呈现高对比度的视觉刺激时并没有这样的效果.

tDCS 对高级视觉区的作用, 在 2004 年第一次被报道, 阳极 tDCS 施加在 MT 或 V5 脑区可以影响运动知觉, 用没有干扰的运动点范式来看对运动的检测能力时, 阳极 tDCS 可以提高表现, 而阴极则降低表现^[28]. 但在有视觉干扰的运动点检测任务中, tDCS 的效果发生了极性间的反转, 可能的解释是阴极 tDCS 降低了噪音的作用, 因而使得检测能力变强. Varga 2007 年的研究发现 tDCS 加在右侧外顶颞区降低了面孔适应后效. tDCS 施加在颞叶、顶叶对视觉的影响取决于具体的任务, 对隐藏物体的识别, 阳极 tDCS 刺激右下前额叶和顶叶可以提高识别能力(图 3b)^[30].

tACS 和 tRNS 是新发展出的用于调控皮层兴奋性的刺激方法, 通过特定或随机频率的振荡电流

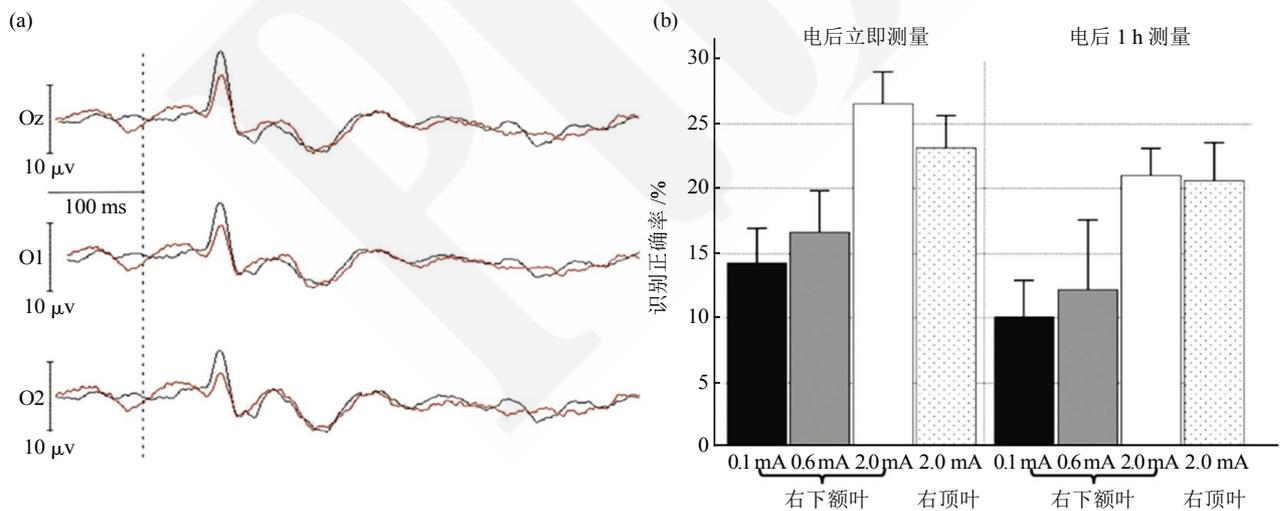


Fig. 3 Effects of tDCS on perception

图 3 穿颅直流电刺激对知觉的影响

(a) 低对比度视觉刺激时的视觉诱发电位, 黑线表示电刺激前, 红线表示 15 min 阴极电刺激后, 兴奋性下降^[28]. (b) 不同电极位置、电流强度下学习识别隐藏物体时的正确率^[30].

影响神经元膜电压, 并认为会与皮层自发的神经活动发生相互作用. 可能通过增加钠离子通道的活动, 引起类似长时程增强一样的皮层可塑性变化. 2008 年的一个研究发现, tACS 加于视皮层可以影响光幻视知觉, 并且影响是频率特异的^[31]. 但之后

有研究发现, 这一影响可能是由于刺激到了视网膜^[32], 之后运用 TMS 刺激视皮层为 tACS 可以频率特异地影响光幻视知觉提供了进一步的证据(图 4a)^[33]. 2011 年研究发现用 60 Hz tACS 施加在 V1 可以提高对比度知觉^[34]. 另有研究发现 tRNS 施

加在 V1 可以促进知觉学习, 高频(100~640 Hz)的 tRNS 可以显著提高朝向分辨任务的正确率^[35]. 2015 年的一个研究发现, 用 60 Hz 穿颅交流电刺激施加在顶叶和枕叶可以加快双稳态知觉中“运动产生的结构”的知觉切换速度(图 4b)^[36]. 另有研究发现在左右半脑的枕叶施加 40 Hz 同相位的 tACS, 可以促进双稳态似动知觉中感知到横向运动的比

例, 可能的解释是提高了左右半脑神经活动的同步性(图 4c)^[37]. 2015 年研究发现, 施加个体 α 峰值频率附近频率的交流电刺激, 可以影响声音-双闪错觉的知觉^[38]. 另有研究发现, 由颜色和运动引起的跳动错觉知觉可以受到施加于枕叶的个体 α 峰值频率及其附近频率的穿颅交流电刺激的影响(图 4d)^[1].

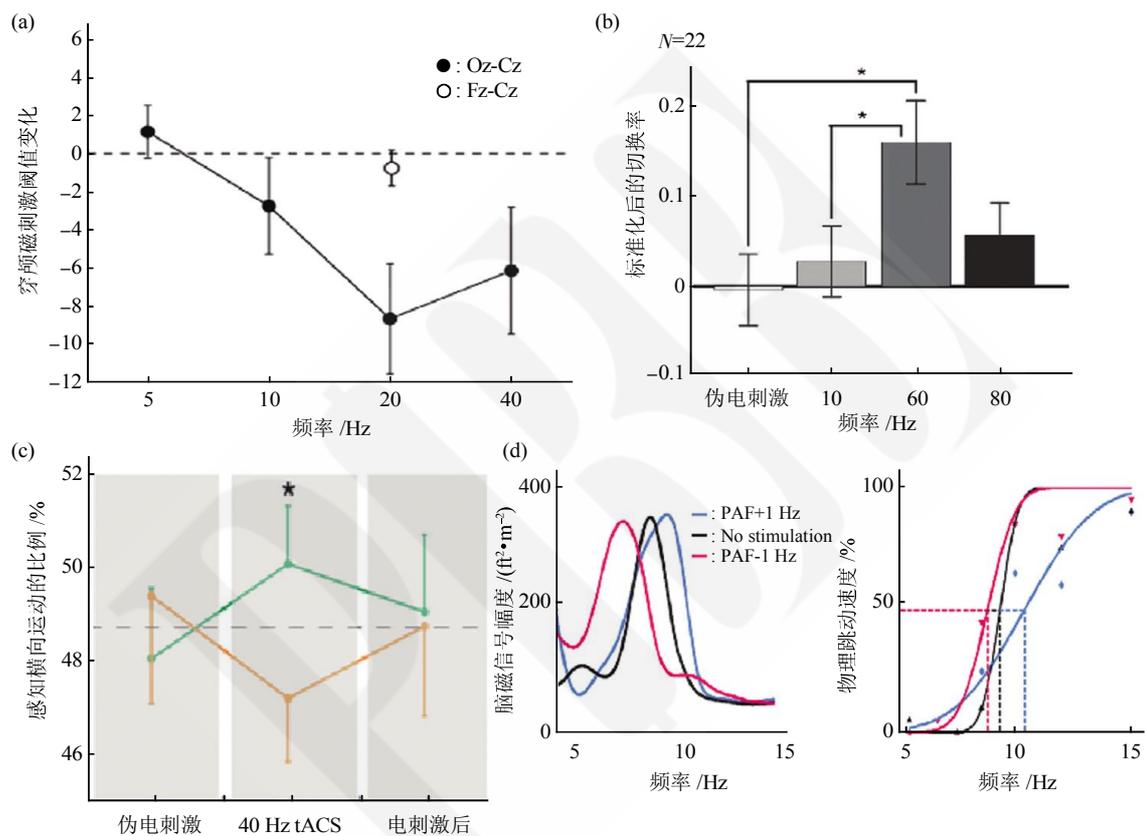


Fig. 4 Effects of tACS on visual perception

图 4 穿颅交流电刺激对视觉知觉的影响

(a) 穿颅交流电刺激可以频率特异地影响 TMS 引起的光幻视知觉^[35]. (b) 穿颅交流电刺激可以频率特异地影响“结构产生的运动”知觉的切换频率^[36]. (c) 穿颅交流电刺激对双稳态似动知觉的影响^[37], 左右半脑同相位的穿颅交流电刺激可以提高双稳态似动知觉中感知到横向运动的比例(绿线), 反相位的穿颅交流电刺激可以降低这一比例(黄线). (d) α 峰值频率及其附近频率的穿颅交流电刺激对“跳动”错觉的影响^[1], 施加比 α 峰值频率小 1 Hz 的交流电刺激, 可以加快感知到的“跳动”错觉, 施加比 α 峰值频率大 1 Hz 的交流电刺激, 可以减慢感知到的“跳动”错觉.

2.2 穿颅电刺激对记忆的影响

从认知的角度来看, 记忆过程分为三个步骤: 首先需要被获取, 即记忆编码阶段; 当记忆被编码之后需要保持, 也就是将编码好的记忆存储起来, 即存储阶段; 将存储的记忆提取出来, 即记忆检索阶段. 过去 30 年中, 记忆研究领域的重大进展主要有以下几个方面: 发现长时程记忆可分为陈述性

记忆和程序性记忆两大类; 在猴身上建立起人类健忘症模型, 并发现遗忘陈述性记忆后, 程序性记忆不受影响; 发展了可用于精细研究大脑结构和功能的技术, 如正电子发射计算机断层成像(positron emission tomography, PET)、功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、脑电图(electroencephalograph, EEG)、脑磁图

(magnetoencephalography, MEG); 用无创脑刺激技术研究特定脑区与记忆功能的因果联系。

已有研究发现 tDCS 可以影响陈述性记忆, 当其施加在左半脑后部, 被发现可以显著提高对新词汇的学习能力, 比起没加 tDCS 组的被试, 施加 tDCS 组的被试可以更快地学会新词汇, 并且正确率更高^[39]。另有研究发现, 施加于布洛卡脑区的 tDCS 可以促进语法的学习^[40]。2012 年研究发现在陈述性记忆的记忆编码阶段, 对左背外侧前额叶施加阳极电刺激, 可以提高记忆能力, 阴极电刺激则会降低记忆能力, 在做物体名字记忆任务时, 对左外侧裂区施加阳极电刺激可以提高对物体名字记忆的表现(图 5a)^[41]。

在程序性记忆领域, 一些研究比较一致的发现, 阳极 tDCS 施加在双侧运动皮层 M1, 可以提高连续手指运动任务和序列反应时任务(serial reaction time task, SRTT)的反应时间^[42-44]。

另有一些研究发现, tDCS 可以影响工作记忆。对于 n-back 任务, 左侧前额叶施加阳极 tDCS 可以提高 3-back 任务的正确率, 但阴极 tDCS 没有这样的效果, 并且阳极 tDCS 刺激运动皮层 M1 也没有增加任务的正确率^[45]。目前较一致的结果发现阳极 tDCS 加在左背外侧前额叶 DLPFC 最有可能影响工作记忆。阴极 tDCS 施加在右下前额会降低工作记忆任务中对物体识别和重忆的表现^[46]。

2.3 颅电刺激对注意的影响

注意力缺陷在神经疾病中非常普遍, 注意力缺陷患者在日常生活中也深受这一问题的困扰。由于穿颅电刺激被认为在神经修复领域是一种很有前途的手段, 因此也被用于注意方面的研究。威廉·詹姆斯总结了注意的核心要素: 为了优化知觉, 通过选取特定的刺激或事件, 允许特定信息进入意识, 指导思想和行为, 帮助学习和记忆。1980 年珀斯纳(Posner)提出了注意的三网络模型: 警觉性注意、定向性注意和执行性注意。2012 年的一个研究发现用 1 mA 的 tDCS 加在左、右背外侧前额叶 DLPFC(F3、F4)的位置, 刺激 10 min, 阳极 tDCS 可以提高警觉性注意, 阴极则降低警觉性注意^[47]。对于定向性注意, 当 tDCS 施加于后顶叶皮层时, 可以调节对侧视空间的注意力, 阳极会把注意力向对侧视野吸引, 而阴极则会降低对侧视野的注意力^[48]。空间忽视症是一种由于注意力缺失导致病人不能注意到周围空间中特定部分的疾病, 常用的诊

断测试比如场景复制和画钟表, 患者一般会漏掉被忽视的空间场景。2008 年的一个研究评估了 15 名由于中风导致视觉忽视的病人在接受 20 min 2 mA 阳极 tDCS 刺激顶叶 P4 前后视觉忽视的严重程度, 发现比起假刺激组, tDCS 组的病人视觉忽视情况有所减轻(图 5b)^[49]。

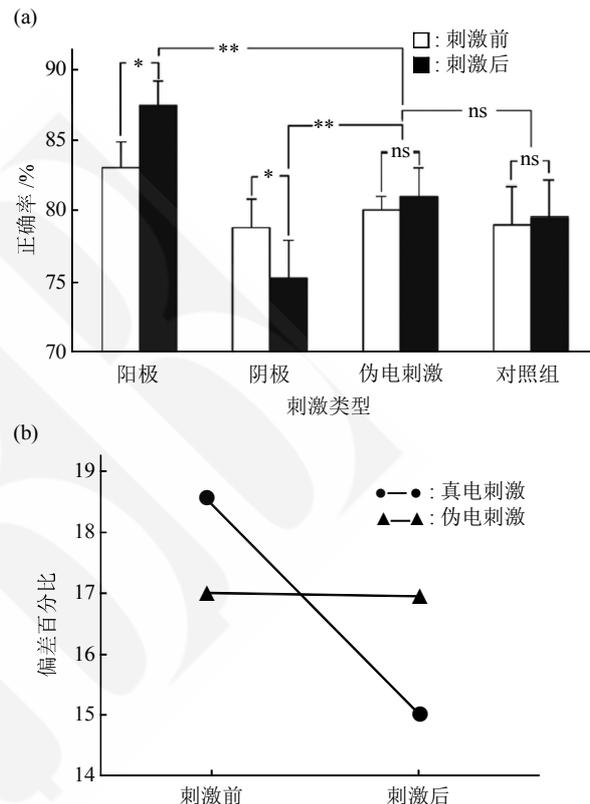


Fig. 5 Effects of tDCS on memory and attention

图 5 穿颅直流电刺激对记忆和注意的影响

(a) 电刺激前后对名字记忆的正确率^[41]。(b) 电刺激前后因中风导致的空间忽视症患者做二分线任务测试时的表现^[49], 阳极电刺激组有了显著提高。

3 未来的研究方向和应用前景

3.1 提升电刺激的空间精度

目前穿颅电刺激的研究仍处于相对初期的阶段, 刺激的区域较大, 还做不到精确刺激某一脑区, 并且电刺激对人们现实生活中行为的影响仍有待观察。之后的研究可以改进穿颅电刺激电极的放置方式, 使用高精度的刺激方式来放置电极, 更精确地调控大脑神经元自发的活动, 来探索其对感知觉、记忆和注意等各种认知功能的影响。

3.2 结合 EEG/MEG/fMRI 观测穿颅电刺激对大脑神经活动的影响

在应用穿颅电刺激时,目前一个主要的限制因素是缺少穿颅电刺激与人脑内神经活动相互作用的直接证据,并且还知道如何从神经元层面的活动影响到行为表现.只有知道穿颅电刺激是如何与大脑内神经活动相互作用,才能够在使用穿颅电刺激时优化刺激参数,使得刺激更有效果.为了看到大脑振荡活动与 tES 相互作用更直接的证据,可以用以下两种方法:在自发脑电活动的 EEG 信号上标记与穿颅电刺激有关的事件;使用与任务相关的特定频率的穿颅电刺激引起的神经振荡来看其与神经活动之间的交互作用,这样就能知道大脑活动在什么相位和能量上可以被穿颅电刺激增强.

3.3 使用开环或闭环方式进行电刺激

之前的穿颅交流电刺激很难做到将频率和相位都与大脑内神经活动相匹配,所以刺激效果比较弱,为了更好地观察穿颅电刺激对大脑内神经活动的调控,需要将穿颅电刺激与其他成像方法结合,比如 fMRI-tACS、EEG-tACS,这些方法可以观察刺激同时或刺激后大脑的神经活动^[50-52].使用开环或闭环电刺激装置,实时检测大脑神经活动,并产生与神经活动频率、相位匹配的电流,从而更有效地调控特定的神经活动.作为一种实时调控的方法,闭环电刺激 tACS 提高了睡眠梭状波的活动,巩固了记忆^[53].tACS 与功能磁共振结合的实验发现,施加(用 EEG 测到的)每个被试自己 α 峰值频率的 tACS 使得视觉刺激相关的血氧水平依赖 (blood oxygenation level dependent, BOLD) 信号变低.这些研究表明 EEG 或 fMRI 与 tES 的结合为更好地观察大脑神经活动如何被穿颅电刺激影响提供了有价值的手段.今后需要更多穿颅电刺激结合其他成像方法的研究,更进一步了解穿颅电刺激调控神经活动的机制.闭环 tACS 作为一种值得期待的方法,需要更多这方面的探索,不断优化刺激模式,使得穿颅电刺激的效果更稳定.

4 总 结

虽然穿颅电刺激的研究仍处在相对初级的阶段,但作为一种无创、便捷的调控手段,这一技术的发展无疑为今后有针对性地调控神经活动,从而研究目标脑区神经活动模式与特定认知功能间的因果关系提供了广阔的前景.研究穿颅电刺激的神经生理机制,理解它如何调控神经活动,了解如何优化

刺激参数,对更好地调控大脑在感知觉、注意、记忆等方面的认知功能,有重要的理论和现实意义.穿颅电刺激调控神经活动不仅为认知领域的研究提供了有效的无损调控手段,在医疗领域有可能在未来形成有价值的临床应用.

参 考 文 献

- [1] Minami S, Amano K. Illusory jitter perceived at the frequency of alpha oscillations. *Curr Biol*, 2017, **27**(15): 2344–2351 e2344
- [2] Nitsche M A, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 2000, **527**(3): 633–639
- [3] Neuling T, Wagner S, Wolters C H, *et al.* Finite-element model predicts current density distribution for clinical applications of tDCS and tACS. *Front Psychiatry*, 2012, **3**(83): 83–92
- [4] Paulus W. Transcranial electrical stimulation (tES-tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychological Rehabilitation*, 2011, **21**(5): 602–617
- [5] Rahman A, Reato D, Arlotti M, *et al.* Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects. *The Journal of Physiology*, 2013, **591**(10): 2563–2578
- [6] Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2007, **9**(1): 527–565
- [7] Miranda P C, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 2006, **117**(7): 1623–1629
- [8] Radman T, Ramos R L, Brumberg J C, *et al.* Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation *in vitro*. *Brain Stimulation*, 2009, **2**(4): 215–228.e213
- [9] Zaghi S, Acar M, Hultgren B, *et al.* Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation. *The Neuroscientist*, 2009, **16**(3): 285–307
- [10] Deans J K, Powell A D, Jefferys J G R. Sensitivity of coherent oscillations in rat hippocampus to AC electric fields. *The Journal of Physiology*, 2007, **583**(2): 555–565
- [11] Reato D, Rahman A, Bikson M, *et al.* Low-intensity electrical stimulation affects network dynamics by modulating population rate and spike timing. *J Neurosci*, 2010, **30**(45): 15067–15079
- [12] Frohlich F, McCormick D A. Endogenous electric fields may guide neocortical network activity. *Neuron*, 2010, **67**(1): 129–143
- [13] Ozen S, Sirota A, Belluscio M A, *et al.* Transcranial electric stimulation entrains cortical neuronal populations in rats. *J Neurosci*, 2010, **30**(34): 11476–11485
- [14] Zaehle T, Rach S, Herrmann C S. Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. *Plos One*, 2010, **5**(11): e13766
- [15] Helfrich R F, Schneider T R, Rach S, *et al.* Entrainment of brain oscillations by transcranial alternating current stimulation. *Curr*

- Biol, 2014, **24**(3): 333–339
- [16] Thut G, Schyns P G, Gross J. Entrainment of perceptually relevant brain oscillations by non-invasive rhythmic stimulation of the human brain. *Front Psychol*, 2011, **2**(20): 170–179
- [17] Ali M M, Sellers K K, Frohlich F. Transcranial alternating current stimulation modulates large-scale cortical network activity by network resonance. *J Neurosci*, 2013, **33**(27): 11262–11275
- [18] Herrmann C S, Murray M M, Ionta S, *et al.* Shaping intrinsic neural oscillations with periodic stimulation. *J Neurosci*, 2016, **36**(19): 5328–5337
- [19] Alagapan S, Schmidt S L, Lefebvre J, *et al.* Modulation of cortical oscillations by low-frequency direct cortical stimulation is state-dependent. *Plos Biology*, 2016, **14**(3): e1002424
- [20] Guerra A, Pogosyan A, Nowak M, *et al.* Phase dependency of the human primary motor cortex and cholinergic inhibition cancelation during beta tACS. *Cereb Cortex*, 2016, **26**(10): 3977–3990
- [21] Brunoni A R, Nitsche M A, Bolognini N, *et al.* Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimulation*, 2012, **5**(3): 175–195
- [22] Brittain J S, Probert-Smith P, Aziz Tipu Z, *et al.* Tremor suppression by rhythmic transcranial current stimulation. *Current Biology*, 2013, **23**(5): 436–440
- [23] Riecke L, Formisano E, Herrmann C S, *et al.* 4-Hz transcranial alternating current stimulation phase modulates hearing. *Brain Stimul*, 2015, **8**(4): 777–783
- [24] Antal A, Nitsche M A, Paulus W. External modulation of visual perception in humans. *NeuroReport*, 2001, **12**(16): 3553–3555
- [25] Kraft A, Kehler S, Hagendorf H, *et al.* Hemifield effects of spatial attention in early human visual cortex. *European Journal of Neuroscience*, 2011, **33**(12): 2349–2358
- [26] Olma M C, Kraft A, Roehmel J, *et al.* Excitability changes in the visual cortex quantified with signal detection analysis. *Restor Neurol Neurosci*, 2011, **29**(6): 453–461
- [27] Antal A, Kincses T Z, Nitsche M A, *et al.* Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man. *Exp Brain Res*, 2003, **150**(3): 375–378
- [28] Antal A, Kincses T Z, Nitsche M A, *et al.* Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2004, **45** (2): 702–707
- [29] Accornero N, Li Voti P, La Riccia M, *et al.* Visual evoked potentials modulation during direct current cortical polarization. *Experimental Brain Research*, 2007, **178**(2): 261–266
- [30] Clark V P, Coffman B A, Mayer A R, *et al.* TDCS guided using fMRI significantly accelerates learning to identify concealed objects. *NeuroImage*, 2012, **59**(1): 117–128
- [31] Kanai R, Chaieb L, Antal A, *et al.* Frequency-dependent electrical stimulation of the visual cortex. *Curr Biol*, 2008, **18**(23): 1839–1843
- [32] Schwiedrzik C M. Retina or visual cortex? The site of phosphene induction by transcranial alternating current stimulation. *Front Integr Neurosci*, 2009, **3**(18): 6–7
- [33] Kanai R, Paulus W, Walsh V. Transcranial alternating current stimulation (tACS) modulates cortical excitability as assessed by TMS-induced phosphene thresholds. *Clin Neurophysiol*, 2010, **121**(9): 1551–1554
- [34] Laczó B, Antal A, Niebergall R, *et al.* Transcranial alternating stimulation in a high gamma frequency range applied over V1 improves contrast perception but does not modulate spatial attention. *Brain Stimulation*, 2012, **5**(4): 484–491
- [35] Fertonani A, Pirulli C, Miniussi C. Random noise stimulation improves neuroplasticity in perceptual learning. *The Journal of Neuroscience*, 2011, **31**(43): 15416
- [36] Cabral-Calderin Y, Schmidt-Samoa C, Wilke M. Rhythmic gamma stimulation affects bistable perception. *J Cogn Neurosci*, 2015, **27**(7): 1298–1307
- [37] Helfrich R F, Knepper H, Nolte G, *et al.* Selective modulation of interhemispheric functional connectivity by HD-tACS shapes perception. *Plos Biol*, 2014, **12**(12): e1002031
- [38] Cecere R, Rees G, Romei V. Individual differences in alpha frequency drive crossmodal illusory perception. *Current Biology*, 2015, **25**(2): 231–235
- [39] Flöel A, Rösser N, Michka O, *et al.* Noninvasive brain stimulation improves language learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2008, **20**(8): 1415–1422
- [40] de Vries M H, Barth A C R, Maiworm S, *et al.* Electrical stimulation of broca's area enhances implicit learning of an artificial grammar. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2009, **22** (11): 2427–2436
- [41] Javadi A H, Walsh V. Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates declarative memory. *Brain Stimulation*, 2012, **5**(3): 231–241
- [42] Nitsche M A, Schauenburg A, Lang N, *et al.* Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2003, **15**(4): 619–626
- [43] Kang E K, Paik N J. Effect of a tDCS electrode montage on implicit motor sequence learning in healthy subjects. *Experimental & Translational Stroke Medicine*, 2011, **3**(1): 4–4
- [44] Antal A, Begemeier S, Nitsche M A, *et al.* Prior state of cortical activity influences subsequent practicing of a visuomotor coordination task. *Neuropsychologia*, 2008, **46**(13): 3157–3161
- [45] Fregni F, Boggio P S, Nitsche M, *et al.* Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental Brain Research*, 2005, **166**(1): 23–30
- [46] Berryhill M E, Wencil E B, Branch Coslett H, *et al.* A selective working memory impairment after transcranial direct current stimulation to the right parietal lobe. *Neuroscience Letters*, 2010, **479**(3): 312–316
- [47] Nelson J T, McKinley R A, Golob E J, *et al.* Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS). *NeuroImage*, 2014, **85**(3): 909–917
- [48] Sparing R, Thimm M, Hesse M D, *et al.* Bidirectional alterations of interhemispheric parietal balance by non-invasive cortical

- stimulation. *Brain*, 2009, **132**(11): 3011–3020
- [49] Ko M H, Han S H, Park S H, *et al.* Improvement of visual scanning after DC brain polarization of parietal cortex in stroke patients with spatial neglect. *Neuroscience Letters*, 2008, **448**(2): 171–174
- [50] Siebner H R, Bergmann T O, Bestmann S, *et al.* Consensus paper: combining transcranial stimulation with neuroimaging. *Brain Stimulation*, 2009, **2**(2): 58–80
- [51] Ziemann U. Transcranial magnetic stimulation at the interface with other techniques: a powerful tool for studying the human cortex. *The Neuroscientist*, 2011, **17**(4): 368–381
- [52] Bergmann T O, Karabanov A, Hartwigsen G, *et al.* Combining non-invasive transcranial brain stimulation with neuroimaging and electrophysiology: current approaches and future perspectives. *NeuroImage*, 2016, **140**: 4–19
- [53] Lustenberger C, Boyle, Michael R, Alagapan S, *et al.* Feedback-controlled transcranial alternating current stimulation reveals a functional role of sleep spindles in motor memory consolidation. *Current Biology*, 2016, **26**(16): 2127–2136

Targeting the Interaction Between Transcranial Electrical Stimulation with Ongoing Neural Activity and the Modulation of Cognition*

SUN Zhou-Yuan**, ZHANG Peng

(State Key Laboratory of Brain and Cognitive Science, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Transcranial electrical stimulation as a non-invasive approach has been widely used in recent studies to explore the casual relationship between neural activity and cognitive brain functions, such as action, perception, attention and memory. In this paper, we reviewed the interacting neural mechanisms of tES with ongoing brain activity, and its modulation effects on perception and cognition. Finally, we discussed future directions for tES research.

Key words transcranial electrical stimulation, transcranial alternating current stimulation, neural oscillation, visual perception

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0192

* This work was supported by grants Bureau of International Cooperation, Chinese Academy of Sciences(153311KYSB20160030) and the Project of State Key Laboratory of Ophthalmology, Optometry and Visual Science, Wenzhou Medical University, China and Chinese Academy of Sciences (Pioneer Hundred Talents Program to JD.Z.).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-64889628, E-mail: sunzy0731@126.com

Received: July 10, 2018 Accepted: August 3, 2018