



## 时域相干刺激研究进展\*

贾晓利 胡楠 王有为 李晓红\*\*

(天津大学医学工程与转化医学研究院, 天津 300072)

**摘要** 脑深部电刺激已成为许多神经和精神疾病的有效治疗方法。然而, 侵入性的电极植入会带来手术并发症的风险, 并且刺激靶区在植入后很难改变。经颅磁刺激和经颅电刺激等非侵入性刺激方法为调节大脑功能提供了新的途径。但是, 尚未证明这些非侵入性脑刺激方法可以直接调节脑深部神经元活动而不影响皮层神经元。因此, 这些方法主要用于调节大脑表层脑区的神经活动。时域相干 (temporal interference, TI) 刺激是通过两个高频电场相互作用, 产生低频包络调节神经活动的一种非侵入式脑深部电刺激的新方法, 该方法有望解决无创脑深部刺激的需求。本文首先介绍 TI 刺激的概念以及安全性, 然后阐述 TI 刺激现有研究中的电场分析方法, 并讨论电场分析相关的生理模型建模方法和仿真平台以及 TI 刺激诱发场分布的研究进展与在动物和人体中的应用进展。最后, 本文展望了 TI 刺激技术未来发展方向, 以期在无创脑深部刺激研究提供新的研究思路。

**关键词** 时域相干刺激, 脑深部电刺激, 电场分析方法, 计算神经科学

**中图分类号** Q64, R35

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2022.0012

脑深部功能调节作为一些神经和精神疾病的治疗选择正迅速发展。深部脑区与很多疾病相关, 如丘脑腹内侧核与震颤密切相关、苍白球内侧核与异动症相关、丘脑底核为帕金森病的有效靶点<sup>[1]</sup>, 因此, 调节脑深部区域的神经活动对于疾病治疗至关重要。对脑深部功能的直接调节需要脑深部刺激 (deep brain stimulation, DBS) 等侵入性技术<sup>[2]</sup>。DBS 的主要目的是以受控的方式用电场调节神经活动<sup>[3]</sup>。目前, 全球有超过 160 000 名患者接受了 DBS 手术<sup>[4]</sup>。自 1997 年以来, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 已批准 DBS 用于治疗原发性震颤 (1997)、帕金森病 (2002)、原发性肌张力障碍 (2003) 和强迫症 (2009)<sup>[5]</sup>。同时, DBS 还显示出治疗其他疾病的前景, 如癫痫、阿尔茨海默病、抽动秽语病、成瘾和抑郁症。DBS 的临床成功一方面取决于将电极精确植入脑深部靶区, 这一方面可以通过神经成像方法和微电极记录得到辅助<sup>[6]</sup>, 另一方面还取决于刺激参数的精确调整<sup>[7]</sup>。因此, 改进 DBS 电极设计<sup>[8]</sup> 和系统优化刺激参数对于提高治疗效果和减少副作用至关重要<sup>[9]</sup>。尽管如此, DBS 需要侵

入性的电极提供电刺激, 这可能会增加手术并发症和感染的风险。考虑到植入物的局部性质, DBS 的电极一旦植入, 改变刺激区域就受到限制<sup>[10]</sup>。

在过去的 30 年里, 非侵入性脑刺激技术在治疗某些神经疾病方面显示出巨大潜力<sup>[2]</sup>。常用的非侵入性脑刺激包括经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS)、经颅聚焦超声 (transcranial focused ultrasound, TFU) 及经颅电刺激 (transcranial electrical stimulation, TES)。TMS 利用电磁感应原理将瞬变电流产生的磁场穿透颅骨, 在颅内利用电磁转换原理将磁场转换为感应电流, 从而调节目标区域神经元的电活动<sup>[11]</sup>。目前临床广泛使用的刺激方式为多次重复的 TMS (repetitive TMS, rTMS)<sup>[12]</sup>。rTMS 可持续抑制或兴奋相关脑区, 对神经网络起调控作用, 从而缓解疾病症状达到临床治疗目的。FDA 已批准 rTMS 治

\* 国家自然科学基金 (81771352, 81971782) 和天津市重大专项 (15ZXJCSY00040-7) 资助项目。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 022-83612122, E-mail: xhli18@tju.edu.cn

收稿日期: 2022-01-12, 接受日期: 2022-03-04

疗抑郁症、慢性神经疼痛以及强迫症<sup>[13]</sup>。TMS具有安全、有效、非侵入性和组织穿透性强等优势,目前已开展了多项适应症研究,包括rTMS针对失眠<sup>[14]</sup>、自闭症<sup>[15]</sup>及认知障碍等。TMS的限制方面在于无法精确定位空间中的刺激靶点,为了弥补这一不足,目前研究人员开发了光遗传和化学遗传的调控方法。由于超声具有穿透性强和无损等特点,TFU的相关研究已成为热点。2016年,FDA批准了TFU用于治疗原发性震颤。通常TFU可分为高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)和低强度聚焦超声(low intensity focused ultrasound, LIFU)。HIFU主要通过热消融实现局部组织损毁。相关研究表明,在对丘脑施行HIFU后可有效改善震颤症状<sup>[16]</sup>。LIFU可通过改变膜电位实现神经环路的调控<sup>[17]</sup>。虽然TFU具有无创并可结合核磁共振进行定点刺激的特点,然而还需进一步提升刺激位点的空间分辨率以及避免颅骨吸收能量而造成相关组织损伤,确保靶点治疗同时避免脑实质温度高于42.5°C<sup>[18]</sup>。TES通过外部电极将电流施加在特定脑区来实现调控神经活动的目的。TES有两种主要方法: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)。tDCS通过安装在头皮上的电极提供恒定的直流电。tACS的原理是通过头皮电极传递交流电<sup>[2]</sup>。相关研究结果表明tDCS对神经元的兴奋性有影响<sup>[19]</sup>,而tACS可作为神经干预手段<sup>[20]</sup>。多项研究表明,tDCS具有改善神经退行性疾病的潜力,例如帕金森病<sup>[21]</sup>、阿尔茨海默病<sup>[22]</sup>和抑郁症<sup>[23]</sup>。研究表明,tACS可以调节工作记忆<sup>[24]</sup>、运动功能<sup>[25]</sup>和帕金森病<sup>[26]</sup>。与其他刺激方式相比,tDCS本身不会诱发动作电位,因此它的安全性也最高。为了获得稳定的治疗效果,还需要更多研究来探究不同适应症的最佳tDCS相关参数。

由于不同类型的神经元具有不同的兴奋性,神经元与细胞外刺激之间的相互作用复杂。因此,TES、TMS和DBS等神经调节方法的生物学机制尚不完全清楚<sup>[8]</sup>,需要分析许多因素才能了解给定脑刺激的效果。在不同的兴奋特性中,由于存在泄漏电导和电容,神经元膜具有低通滤波特性<sup>[27]</sup>。基于神经元的低通滤波特征和相干电流疗法(interference current, IFC),Grossman等<sup>[28]</sup>在2017年提出了时域相干(temporal interference,

TI)刺激的概念,一种新的非侵入性方法来调节大脑深部区域。IFC是物理治疗中一种常用的方法,用于控制疼痛和大小便失禁、增强血液流动、减少水肿和神经损伤<sup>[29]</sup>。TI刺激使用两对略有不同的高频电流(载波频率,如2 kHz和2.01 kHz)。两个高频信号相互干扰会产生低频振荡的调幅电场,低频电场可能驱动神经元放电<sup>[28]</sup>。Grossman等对小鼠进行了活体实验,结果表明海马神经元可以在不激活覆盖皮质神经元的情况下被激活。作为一种新的刺激方法,了解TI刺激诱发场分布和安全性十分必要。TI刺激电场仿真研究是对电场分布特性进行分析的重要手段,可了解脑部电场的分布情况,从而对刺激方案进行改进;可比较不同电极对诱发电场的空间分布,选取合适的刺激方案;在进行电极对优化时,计算聚焦区域体积和聚焦深度等特征的值,可作为评价优化的指标。由此可见,TI刺激的电场仿真在优化刺激方案及设计新的刺激模式中具有重要意义。

本文首先介绍了TI刺激的概念与其安全性,然后对TI刺激研究现状进行论述,讨论与电场分布相关的分析方法和生理模型方法,以及电场分布的研究进展。最后对TI刺激目前的应用进行了总结并对TI刺激未来的研究方向提出意见。

## 1 TI刺激的提出与安全性

Grossman等<sup>[28]</sup>在2017年提出了TI刺激概念。TI刺激的基本原理是两个相互干扰的高频信号将产生一个低频调幅电场,低频调幅电场有可能驱动深层大脑神经元放电(图1)。研究人员通过使用TI方法刺激麻醉小鼠的大脑并使用全细胞膜片钳记录神经元反应,研究了低频场包络是否可以有效诱导神经元锋电位活动。他们发现神经元可以跟随TI刺激诱发场的低频包络。例如,仅施加了1 kHz或2 kHz的高频电场,并没有观测到神经元放电。然而,当在两对电极上施加1 kHz和1.01 kHz或2 kHz和2.01 kHz高频电信号时,膜片钳记录到了神经元的放电,并以10 Hz的差频跟随。研究人员对麻醉小鼠的运动皮层施加2 kHz和2.01 kHz高频电信号,引起小鼠对侧前爪10 Hz周期性运动。而用相同高频信号施加则没有观察到任何运动。研究人员通过固定两对电极的输入电流之和,改变两对电极的电流输入比,发现在不改变电极空间位置的情况下,可实现TI刺激引起小鼠前爪、胡须以及耳朵的运动。因此,TI刺激可以在不移动电极情

况下, 实现刺激靶区在脑内的灵活移动。

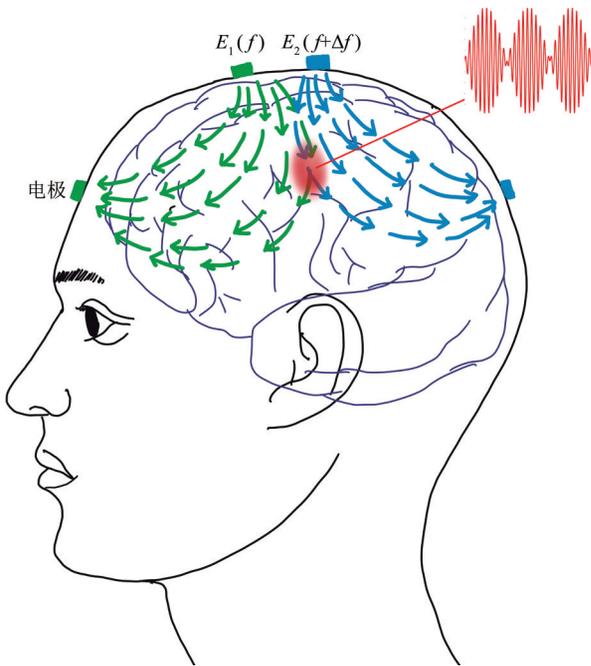


Fig. 1 Temporal interference stimulation modulation of deep brain regions

图1 时域相干电刺激调节脑深部区域

Grossman 等使用 c-fos (一种神经活动标记物) 对最近激活的神经元进行免疫荧光染色。结果表明, c-fos 在海马中广泛表达, 但在皮质中几乎没有表达。研究人员使用免疫组织化学来验证 TI 刺激 24 h 的安全性。神经元标志物、凋亡标志物和 DNA 损伤标志物均显示了突触的完整性。研究人员同样测试了刺激期间小鼠大脑的温度, 结果表明刺激期间大脑温度与实验前没有显著性差异。这表明在不移动电极的情况下, TI 刺激可以靶向大脑深部区域并证明了 TI 刺激的安全性。然而, 仅通

过神经生物学相关指标证明 TI 刺激的安全性是不够的。数十年的研究结果表明, 神经元膜对高频电场有反应, 例如会产生神经传导阻滞 (conduction block, CB) [30]。CB 是指动作电位不能沿神经通过某一特定部位进行传导 (即是否阻止上游节点动作电位向下传递) (图 2)。研究人员通过建立多神经节模型来研究不同调制深度的高频包络对神经元的刺激响应 [31]。结果表明, 较大的调制深度对目标刺激区域不会产生 CB 效应, 而较小的调制深度可产生 CB 效应。在偏离目标刺激区域, 较小的调制深度不仅不能诱发有效的动作电位, 而且会阻止上游节点的动作电位的传导, 产生 CB 作用。Mirzakhali 等 [32] 也进行了类似的研究, 仿真结果表明, 沿轴突激活功能的幅度调制 (amplitude modulation, AM) 是 TI 刺激产生的神经活动的因素, 较低的 AM 会产生 CB 效应。基于仿真结果, 研究人员提出了“三明治”假设, 即在 TI 刺激下, 轴突响应的空间模式表现为轴突的始端和末端表现出 CB 效应, 而轴突中部表现出阶段性活动。综上所述, Grossman 等提出的被动膜过滤机制不足以激发 TI 刺激。相反, TI 刺激需要一个主动离子通道介导的信号整流过程, 然而这一机制与高频传导 CB 相关。同时, 研究非目标区域的响应对证明 TI 刺激的功效至关重要, Grossman 等在小鼠实验中检查了 c-fos 表达的变化, 虽然 TI 刺激引起了海马中 c-fos 表达的显著变化, 表明 TI 刺激在脑深层区域引发了反应, 但要说明的是, 由于 c-fos 蛋白主要在神经元的细胞核中被表达, c-fos 的表达只能作为神经元活动的指标, 这种方法的有效性是有限的。首先, 在高放电率下, 由于轴突和胞体之间传导特性的巨大差异以及阻抗失衡, 逆向动作电位可能无法成功传播到某些类别神经元的胞体中; 其

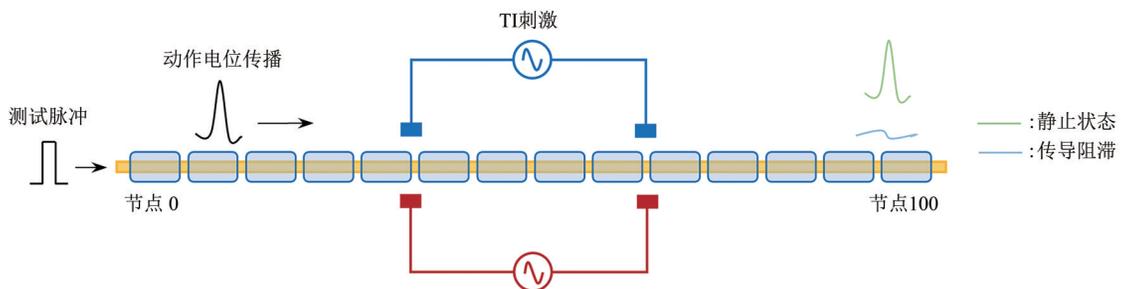


Fig. 2 Conduction block test

图2 传导阻滞测试

为了检测轴突中是否存在传导阻滞, 实验可通过一个足够强的测试脉冲在节点0处诱发动作电位, 检查动作电位是否传导到轴突的另一端, 即在节点100处是否可以检测到动作电位。如果检测到动作电位, 则轴突处于静止状态, 否则, 发生传导阻滞。

次,轴突可能在某些区域被募集而在其他区域被阻断,从而阻止逆行活动到达胞体;最后,c-fos不表达不是CB的指标<sup>[32]</sup>。因此TI刺激要发展成为成熟且有效的临床技术,CB效应必须要考虑在内。

## 2 TI刺激脑部电场计算研究进展

作为一种新的神经系统调控技术,研究诱发场的分布是评估TI刺激有效性的必要手段。通过TI技术对不同脑区进行同步刺激可引发多大程度的累积效应和长期认知改变均未可知。不同的电场分布和刺激参数设置都影响着TI刺激的效果。在脑部电场研究中,电场分析方法、脑模型结构分布等都直接影响脑部诱发电场的计算结果。电场分析方法决定了电场分布计算的精度,而脑部电场分布与人体大脑解剖结构密切相关。在计算电场空间分布时,需要考虑脑组织各部分导电性的差异。因此,在进行电场计算时,使用的头部模型越接近真实人脑结构,计算结果就越接近实际电场分布。下面介绍TI刺激诱发场的研究分析方法以及电场分析中生理模型建模研究进展。

### 2.1 TI刺激电场分析方法

综合目前已发表的文献,TI刺激诱发场分析方法包括解析法和数值法,以及这两种方法的叠加使用。TI中常用的解析方法是求解拉普拉斯方程和最优化问题。数值分析方法是连续介质离散化,形成代数方程组并求解,得到数值解。TI中常用的数值分析方法是有限元法,有限元法在整个计算域建立网络,因此分析结果更加准确,成为分析TI刺激主要的数值分析方法。

Grossman等<sup>[28]</sup>首先通过有限元的方法对TI刺激诱发场分布进行了计算,在有源电极上使用Dirichlet边界条件对简化的单层球模型进行了电场分布的仿真。研究人员提出了包含大脑灰质,大脑白质,小脑灰质,小脑白质,脑室和脑干的头部模型,并基于有限元的方法计算了TI刺激诱发场<sup>[33]</sup>。不同的研究团队使用有限元的方法对TI刺激的电场分布进行了研究<sup>[34-40]</sup>。研究人员通过使用解析法求出最优调制深度,并通过数值法求出焦点刺激的最大值<sup>[41]</sup>。Farimi等<sup>[42]</sup>采用了解析和数值结合的方法计算了脑组织中电场分布并确定了刺激参数与激活区域之间精确的数学关系。针对两电极对和四电极对的均匀模型,该研究团队提出了两种利用人工神经网络估计刺激参数的自动算法。

### 2.2 TI刺激中生理模型建模研究

TI刺激诱发电场的计算不仅与刺激参数的设置有关,同时还受到组织对电场分布的影响,即二次电场。通常使用Maxwell方程来描述电场形成过程,但二次电场的形成与人脑解剖结构密切相关,需要对头部组织进行详细的研究,因此需要细化头部模型。相关研究人员结合具有生理特征的头部模型进行了电场分析。

体模(phantom)是指一块具有约定尺寸和形状的组织等效材料,用于确定人体或动物体与辐射的相互作用关系特性的测量、研究和模拟(图3)。体模既可以代表整个人体,也可以代表特定的人体局部。组织体模是一种常用的测量TI刺激诱发场分布的简化模型,通常是用一个充满生理盐水的塑料圆柱体组成组织体模,这种方法可对电场分布进行实验分析。不同的研究团队使用圆柱形组织体模作为一种辅助证明手段,结合电磁仿真和其他模型来解决不同的科学问题<sup>[28, 37, 40]</sup>。Song等<sup>[43]</sup>使用由聚氯乙烯制成的头骨,中间填充0.9%的氯化钠溶液进行了更加真实的组织体模实验。组织体模作为一种验证手段,可与有限元仿真结果进行对比,从而从不同的角度验证TI刺激的有效性。组织体模具有真实的三维和实验环境,是介于计算机仿真和在体实验的一种验证方法,但考虑到体模与真实人体或动物体的差异,单纯的体模结果不足以支撑相关结论,需结合其他仿真方法多维度证明相关科学问题。

不同研究团队使用简化的头部几何模型对电场分布特性进行分析。通常采用由头皮、颅骨、脑脊液和脑构成的4层球模型进行电场分布的仿真<sup>[28, 36, 39-40]</sup>(图3)。简化的球模型仿真易于实现,但忽略了头部解剖的一些关键特征,如头皮和颅骨厚度不均匀,头部曲率变化以及脑区等。因此有部分研究团队从核磁共振图像中获取真实头部模型,将头部模型分为几个电导率不同的区域,通常包括头皮、颅骨、脑脊液、灰质、白质,并且考虑各向异性的影响<sup>[33-34, 37, 44-45]</sup>。将局部电场特性与神经元模型结合起来,可以模拟神经元对TI刺激的反应。有研究使用神经元计算的Hodgkin-Huxley模型与头部分散电流模型相结合,发现在经典的Hodgkin-Huxley鱿鱼神经元和兴奋性神经元可以对TI刺激作出反应,而抑制性小白蛋白神经元则对TI刺激没有反应<sup>[35]</sup>。TI电流刺激模式受头部差异影响很大。Lee等<sup>[34]</sup>使用不同人头部模型计算脑内TI刺

刺激诱发场, 结果表明刺激右侧海马不同的头部模型需要的刺激参数不一致。该研究表明在进行 TI 刺激时需要考虑个体解剖差异, 定制的刺激方案对 TI 刺激来说是必要的。总之, TI 刺激的相关研究目前已有不同的仿真方法, 包括球模型仿真、Hodgkin-Huxley 模型、基于核磁数据的有限元模型以及轴突模型。不同的模型各有差异, 球模型和核

磁模型多用来进行电场分布仿真, 而 Hodgkin-Huxley 模型和轴突模型多用来进行数值计算。仿真模型具有重要的科研价值, 可在真实实验前提供参考实验结果与机制分析, 推动 TI 刺激的多维度发展。与组织体模类似, 作为计算仿真模型, 应尽可能与真实的生理环境相似, 这样的仿真结果才有临床参考价值。

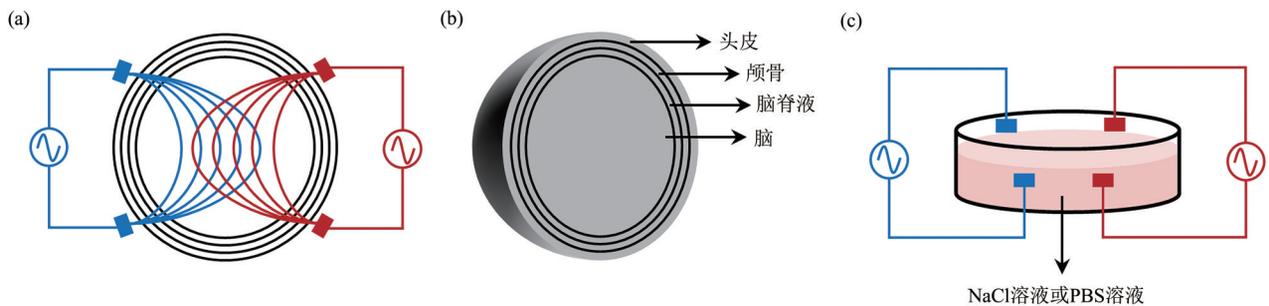


Fig. 3 Four-layer brain structure and phantom experiment

图3 四层头模型仿真与体模实验

(a) 四层头模型仿真示意图; (b) 四层头模型结构; (c) 组织体膜示意图。

### 2.3 TI刺激仿真计算软件平台

借助各种电磁仿真平台, 可以有效提高 TI 刺激诱发场的分析效率。目前已发表的 TI 相关文献多采用通用求解器 COMSOL 来进行电场计算和仿真<sup>[38-40, 44, 46]</sup>。COMSOL 可完成各类偏微分方程求解从而实现多物理场的直接耦合分析并嵌入了多种 CAD 建模工具, 用户可以直接在软件中进行二维和三维建模。同时 COMSOL 还具有强大的网格剖分能力, 支持多种网络剖分。一些研究基于三维人体医学仿真平台 Sim4Life<sup>[28]</sup>, 该平台结合人类模型、物理解算器和组织模型, 能直接分析真实人体结构, 以及验证人体组织和解剖学环境的变化。Sim4Life 可实现多物理模拟和 MRI/CT 3D 影像重建。其他一些研究基于无创脑刺激研究工具 SimNIBS<sup>[33-34]</sup>, 利用 MRI 图像处理软件 FreeSurfer 和 FSL, 将表面信息自动转化为高质量的四面体网格, 后续处理后可生成高质量的头部模型, 用于后续基于有限元的电磁场分析计算。此外, Matlab 在生物电磁学领域有相关的库, 成为相关研究的一种选择方法<sup>[22]</sup>。越来越多的团队将这些研究工具结合起来使用, 从而实现复杂的建模和计算任务<sup>[33-34]</sup>。

### 3 TI刺激诱发场分布研究进展

TI 电流注入位置和注入参数设置与脑组织中电场分布直接相关, 其中 TI 刺激诱发场的深度和聚焦性是刺激方案设计优化时两个关键指标。在对电场分布特征进行分析时, 除了要将最佳刺激点定位到颅内脑区准确位置, 减少刺激区域的体积和实现多焦点刺激也是电场分析研究的重点。

Grossman 等<sup>[28]</sup>通过两对电极实现了对小鼠运动皮层和海马靶向刺激, 实验结果表明 TI 刺激可以在不激活皮层神经元的情况下激活海马神经元。Rampersad 等<sup>[33]</sup>对覆盖在整个头部的 88 个电极使用穷举法来优化 TI 刺激的电场强度和聚焦性。结果表明, 可以通过控制两个输入场的相对强度来控制 TI 刺激的峰值场, 并提出了最佳的四电极的电流模式, 以最大化海马、苍白球和运动皮层的电场强度。研究人员采用穷举法在 61 个电极中确定了 4 个电极, 使目标区域的 TI 刺激诱发场幅值达到最大<sup>[34]</sup>。与未优化的 TI 刺激和 tACS 相比, TI 刺激参数优化在激活目标区域的同时, 可有效减少皮层区域的 TI 电流。为了克服多电极 TI 刺激对靶区覆盖不全面的问题, 研究者提出了基于时空干扰的刺激聚焦策略 (spatio-temporal interference-based

stimulation focusing strategy, STIMULTI), 即利用电流分散的空间多样性来提高刺激的空间精度<sup>[35]</sup>。刺激区域被限制在沿 $z$ 轴的空间范围内, 使得沿 $x$ 轴和 $y$ 轴的刺激最小化。刺激可以在不改变电极位置的情况下实现刺激的动态可控性, 并且可以在多个点同时获得刺激, 从而提供不同的刺激模式。在该计算模型中, 刺激在空间精度上明显优于Grossman等提出的TI刺激策略。为了提高刺激的空间精度, 研究人员使用多对电极同时刺激的方案, 实现了精确定位大脑深处较小区域的目标<sup>[43]</sup>。Huang等<sup>[41]</sup>也提出了使用多对电极提高刺激精度的方法, 并且提出了优化算法来确定每对电极所需的电流, 弥补了穷举法计算量大的缺点。为了提高刺激定位精度和输出的可靠性、稳定性, Wang等<sup>[37]</sup>研制了一种TI电刺激器, 并研究了TI刺激中目标位置、电极位置和电流比之间的函数关系。通过对函数关系的求解, 可以直接根据目标的坐标确定电极的排布。该研究团队将向有需要的团队提供设备, 极大促进了TI刺激走向应用的速度。多重调制综合 (multiple modulation synthesis, MMS) 方法, 包括时间、频率和极性, 以低频包络激活脑深部神经元, 可以有效以预期的放电频率驱动脑深部神经元, 具有比TI刺激更高的空间分辨率<sup>[40]</sup>。另一项研究结果表明, 当每个电极携带不同的电流频率时, 两对电极可以产生两个聚焦电场, 多点时域相干 (multi-point temporal interference, MTI) 刺激是通过改变每个电极所携带电流的频率来实现的, 而不需要增加电极对的数目。实验结果表明, MTI刺激可以同时无创刺激脑深部区域的多个靶区, 提高了TI刺激的灵活性和应用性<sup>[39]</sup>。Karimi等<sup>[42]</sup>提出了两种利用人工神经网络估计刺激参数的自动算法, 为准确计算激活区域所需的刺激参数提供了解决方案。该方法的缺点是建模方法使用的是对称的几何模型, 其次算法缺乏真实的训练数据。

#### 4 TI刺激应用研究进展

由于TI刺激可实现无创的深部电刺激, 并且具有灵活改变激活区域的特点, 使得TI刺激具有广阔的应用前景。目前, 相关研究主要聚焦于TI刺激在动物和人体的相关实验。

动物实验中, Grossman等<sup>[28]</sup>首先提出了TI刺激的概念, 并通过小鼠实验验证了TI刺激的有效性和安全性。Meng等<sup>[47]</sup>通过重复Grossman等的

实验, 同时对比了TMS, 他们认为当前阶段可同时满足真正无创和聚焦性刺激只能通过聚焦TMS, 因为TI刺激需要揭开动物头皮进行刺激。Song等<sup>[43]</sup>设计了多通道经颅TI刺激, 以此来增强诱发电场的聚焦性并通过刺激小鼠运动区域来验证该方法的有效性。Rampersad等<sup>[33]</sup>使用有限元仿真小鼠的头部模型, 发现在总电流0.776 mA的情况下, TI刺激的诱发电场可达到383 V/m, 该结果表明TI刺激可在小鼠脑部实现超阈值刺激。Sunshine等<sup>[48]</sup>在小鼠实验的研究结果表明TI刺激是一种在阿片类药物过量使用后快速恢复呼吸的新技术。

针对人的研究中, TI刺激多集中于仿真分析, 近年来开始向在体实验迈进。Lee等<sup>[34]</sup>通过3个真实的有限元头部模型优化了头皮电极的位置和注入电流, 同时提出考虑到个体解剖学差异个性化的TI刺激是必要的。Esmailpour等<sup>[44]</sup>研究表明, TI刺激取决于大脑深部区域神经振荡的相位调制值, 灵敏度取决于接近载频的膜极化时间常数, 而选择性取决于比调幅频率快的网络稳态动力学。Huang等<sup>[49]</sup>基于最优化的方法实现了最大调制深度和最大刺激焦点的自动参数生成方法, 并在人头部模型中验证了该方法的有效性。Zhu等<sup>[39]</sup>基于磁共振成像人头部模型中验证了多点TI刺激的可行性。研究人员提出了一种通过TI刺激进行空间选择性视网膜刺激的计算建模方法<sup>[46]</sup>。通过建立多电极眼球模型, 模拟了不同电极组合和电流比下的TI刺激诱发场。结果表明, TI刺激后, 视网膜上逐渐产生一个高聚焦性的电场。此外, 还可以通过调节不同电极通道的电流比来调节聚焦区域的位置。多点可控刺激的TI策略可以刺激局部视网膜区域, 具有一定的收敛性和较大的刺激范围, 是一种可行的空间选择性视网膜神经调节方法。研究人员基于TI提出了一种有效的肌肉神经聚焦刺激方案, 并在5名健康志愿者的双前臂上进行, 验证了选择性肌肉神经刺激方法的可行性, 其中用两个电流通道独立刺激控制人类手指的神经/肌肉<sup>[38]</sup>。研究人员将TI与深度脑电刺激标测技术 (depth electrical stimulation mapping, DESM) 结合, 在DESM中选择任意两对电极施加TI刺激, 可以实现更深的靶向刺激和更小的聚焦区域。从而实现在不需要植入更多电极的情况下进行更多的靶点刺激, 为癫痫的治疗提出了新的解决方案<sup>[45]</sup>。Ma等<sup>[50]</sup>在27名成年人中评估了TI刺激对人类初级运动皮层的有效性。研究结果显示在随机反应时间任务

(random reaction time task, RRTT) 中, 70 Hz 的 TI 刺激可促进被试的反应时间并使运动皮层兴奋, 而在串行反应时间任务 (serial reaction time task, SRTT) 中, 20 Hz 刺激显著促进了运动学习。该研究首次在实验上证明了 TI 刺激对人体的有效性, 为 TI 刺激迈向临床应用做出了贡献。

## 5 总结与展望

根据目前的研究进展, 认为未来的研究方向可能包括以下相关内容:

a. 尽管 TI 刺激在非侵入性脑深部电刺激中具有广阔的前景, 但 TI 刺激的机制和安全性仍不清楚。仅通过神经元膜的低通滤波特性似乎难以解释 TI 刺激的机制, 而且高频刺激造成的 CB 效应还需在体实验的验证。因此, 如何建立能够更好反映 TI 刺激机制的更准确的计算模型将是一个重要的课题。

b. 由于刺激参数数量的增加, 使用更多电极对需要更复杂的优化算法。使用更多的电极对和优化算法是未来研究的一个有前景的研究方向。

c. 数学建模在 TI 刺激的发展中起着重要作用。未来的工作可能涉及找到有效的凸优化标准, 从而实现相关参数的最优化计算。

d. 疾病模型中的动物实验是未来非常重要的研究课题。只有通过动物实验证明 TI 刺激对神经系统疾病的有效性, 这种新的刺激方法才能继续向临床发展。

e. 验证人体实验中 TI 刺激的有效性是一项有意义的研究。中风、强迫症、癫痫、抑郁和脊髓损伤可能是 TI 刺激的有吸引力的初始适应症<sup>[32]</sup>。在未来的研究中, 需要通过人体实验进一步验证定制 TI 刺激的功效。

f. 由于头皮和颅骨中信号的弥散, 使用微创手术将电极植入硬脑膜下, 这使得能够进行深部脑区的 TI 刺激, 微创 TI 刺激方法是迈向临床的重要方法。

考虑到 DBS 对神经退行性疾病和神经精神疾病的治疗作用<sup>[51]</sup>, 使用非侵入式脑深部电刺激的前景是广阔的。相关团队还提出了其他相关的非侵入式脑深部电刺激方法, 例如表达热敏受体和注射热磁纳米颗粒等<sup>[18, 52]</sup>。这些方法的第一个局限性是作用机理不清楚。第二个局限性是对大脑进行遗传操作。因为不需要对大脑进行化学或基因操作, 所以 TI 刺激可能代表一种实用的非侵入式脑深部

电刺激方法。TI 刺激的空间分辨率和刺激深度尚未达到植入 DBS 的水平。TI 刺激在人体解剖模型中的初步有限元模拟表明, TI 刺激可以集中在大的皮质下结构 (例如海马体), 但不能将包络集中在较小但较深的大脑结构 (例如丘脑下核) 上。此外, 要达到对大脑深部区域的超阈值刺激, 还需要大电流幅度。实验结果表明, TI 刺激不能在人类安全刺激强度下 (总电流 < 2 mA) 直接引起神经元产生动作电位<sup>[33]</sup>。值得注意的是, TI 刺激作为一种调节深层大脑神经元状态的方法, 并不是直接用于引起神经元的动作电位<sup>[53]</sup>。因此, 本文认为 TI 刺激不会替代传统的 DBS, 而是作为调节深部脑神经元活动的一种新方法。

DBS 正经历着前所未有的高速发展, 并且在动态刺激和空间分辨率方面将越来越精确。在动力学方面, 刺激模式将从单一的高频电刺激转换为由神经环路控制的时间模式。就刺激模式而言, 无创性刺激将成为主要的临床治疗模式, 这些发展将导致个性化的临床治疗<sup>[54]</sup>。在过去的 20 年中, 临床前应用、神经生理学研究 and 计算机建模为 DBS 的巨大成功做出了贡献。DBS 领域的重要机遇包括技术创新和效率提高, 与核磁等高分辨率设备的更好集成以及实时记录以获得治疗和研究经验<sup>[55]</sup>。在未来 10 年中, 将会有不同形式的非侵入性脑深部刺激方法。例如, 包括人类在内的动物模型的实验结果表明, TFU 正成为调节深部大脑区域神经元活动的越来越有效的非侵入性方法<sup>[56]</sup>。TI 刺激作为调节神经元活动的手段不会替代任何当前的刺激方法。相反, 将 TI 刺激与其他各种刺激方法相结合会形成调节大脑活动的新方法。与单独使用任一方法相比, 新方法可能更适合神经元活动的特点<sup>[57]</sup>。TI 技术作为一种新的治疗选择, 它的进一步发展将取决于确定该技术的长期安全性和耐受性, 以及部署的可行性和对潜在治疗价值的严格评估。未来将有更多的理论、计算和实验研究来促进 TI 刺激的发展。

## 参 考 文 献

- [1] Kim K, Ekstrom A D, Tandon N. A network approach for modulating memory processes *via* direct and indirect brain stimulation: toward a causal approach for the neural basis of memory. *Neurobiol Learn Mem*, 2016, **134**(5): 162-177
- [2] Polania R, Nitsche M A, Ruff C C. Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. *Nat Neurosci*, 2018, **21**(2): 174-187

- [3] Kringsbach M L, Jenkinson N, Owen S L F, *et al.* Translational principles of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurosci*, 2007, **8**(8): 623-635
- [4] Lozano A M, Lipsman N, Bergman H, *et al.* Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol*, 2019, **15**(3): 148-160
- [5] Oluigbo C O, Salma A, Rezai A R. Deep brain stimulation for neurological disorders. *IEEE Rev Biomed Eng*, 2012, **5**(6): 88-99
- [6] Gmel G E, Hamilton T J, Obradovic M, *et al.* A new biomarker for subthalamic deep brain stimulation for patients with advanced Parkinson's disease—a pilot study. *J Neural Eng*, 2015, **12**(6): 526-539
- [7] Pena E, Zhang S M, Deyo S, *et al.* Particle swarm optimization for programming deep brain stimulation arrays. *J Neural Eng*, 2017, **14**(1): 148-162
- [8] Cubo R, Astrom M, Medvedev A. Optimization-based contact fault alleviation in deep brain stimulation leads. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2018, **26**(1): 69-76
- [9] Anderson D N, Osting B, Vorwerk J, *et al.* Optimized programming algorithm for cylindrical and directional deep brain stimulation electrodes. *J Neural Eng*, 2018, **15**(2): 246-259
- [10] Deng Z D, Luber B, Balderston N L, *et al.* Device-based modulation of neurocircuits as a therapeutic for psychiatric disorders. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, **60**: 591-614
- [11] Kujirai T, Caramia M D, Rothwell J C, *et al.* Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*, 1993, **471**(6): 501-519
- [12] Seewoo B J, Feindel K W, Etherington S J, *et al.* Frequency-specific effects of low-intensity rTMS can persist for up to 2 weeks post-stimulation: a longitudinal rs-fMRI/MRS study in rats. *Brain Stimul*, 2019, **12**(6): 1526-1536
- [13] George M S, Wassermann E M, Kimbrell T A, *et al.* Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry*, 1997, **154**(12): 1752-1756
- [14] Nardone R, Sebastianelli L, Versace V, *et al.* Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in subjects with sleep disorders. *Sleep Med*, 2020, **71**(13): 113-121
- [15] Enticott P G, Fitzgibbon B M, Kennedy H A, *et al.* A double-blind, randomized trial of deep repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for autism spectrum disorder. *Brain Stimul*, 2014, **7**(2): 206-211
- [16] Elias W J, Lipsman N, Ondo W G, *et al.* A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Eng J Med*, 2016, **375**(8): 730-739
- [17] Tyler W J. The mechanobiology of brain function. *Nat Rev Neurosci*, 2012, **13**(12): 867-878
- [18] Legon W, Sato T F, Opitz A, *et al.* Transcranial focused ultrasound modulates the activity of primary somatosensory cortex in humans. *Nat Neurosci*, 2014, **17**(2): 322-329
- [19] Dissanayaka T, Zoghi M, Farrell M, *et al.* Does transcranial electrical stimulation enhance corticospinal excitability of the motor cortex in healthy individuals? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurosci*, 2017, **46**(4): 1968-1990
- [20] Tavakoli A V, Yun K. Transcranial alternating current stimulation (tACS) mechanisms and protocols. *Front Cell Neurosci*, 2017, **11**(3): 427-439
- [21] Manenti R, Brambilla M, Benussi A, *et al.* Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy. *Mov Disord*, 2016, **31**(5): 715-724
- [22] Marceglia S, Mrakic-Spota S, Rosa M, *et al.* Transcranial direct current stimulation modulates cortical neuronal activity in Alzheimer's disease. *Front Neurosci*, 2016, **10**(6): 446-461
- [23] Liu A L, Bryant A, Jefferson A, *et al.* Exploring the efficacy of a 5-day course of transcranial direct current stimulation (TDCS) on depression and memory function in patients with well-controlled temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2016, **55**(6): 11-20
- [24] Jausovec N, Jausovec K. Increasing working memory capacity with theta transcranial alternating current stimulation (tACS). *Biol Psychol*, 2014, **96**(6): 42-47
- [25] Naro A, Bramanti A, Leo A, *et al.* Effects of cerebellar transcranial alternating current stimulation on motor cortex excitability and motor function. *Brain Struct Funct*, 2017, **222**(6): 2891-2906
- [26] Hess C W. Modulation of cortical-subcortical networks in Parkinson's disease by applied field effects. *Front Hum Neurosci*, 2013, **7**(5): 332-345
- [27] Hutcheon B, Yarom Y. Resonance, oscillation and the intrinsic frequency preferences of neurons. *Trends Neurosci*, 2000, **23**(5): 216-222
- [28] Grossman N, Bono D, Dedic N, *et al.* Noninvasive deep brain stimulation via temporally interfering electric fields. *Cell*, 2017, **169**(6): 1029-1038
- [29] Ward A R. Electrical stimulation using kilohertz-frequency alternating current. *Phys Ther*, 2009, **89**(2): 181-190
- [30] Bhadra N, Vrabec T, Kilgore K, *et al.* Activation of the sciatic nerve evoked during epidural spinal cord stimulation in rodents. *Bioelectron Med*, 2019, **2**(2): 63-71
- [31] 肖巧勤. 基于时间干涉的电刺激研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2019
- Xiao Q Q, Electrical Neurostimulation Based on Temporally Interfering[D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2019
- [32] Mirzakhilili E, Barra B, Capogrosso M, *et al.* Biophysics of temporal interference stimulation. *Cell Syst*, 2020, **3**(4): 164-178
- [33] Rampersad S, Roig-Solvas B, Yarossi M, *et al.* Prospects for transcranial temporal interference stimulation in humans: a computational study. *Neuroimage*, 2019, **202**(7): 456-572
- [34] Lee S, Lee C, Park J, *et al.* Individually customized transcranial temporal interference stimulation for focused modulation of deep brain structures: a simulation study with different head models. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 146-158
- [35] Cao J M, Grover P. STIMULUS: noninvasive dynamic patterns of neurostimulation using spatio-temporal interference. *IEEE Trans*

- Biomed Eng, 2020, **67**(3): 726-737
- [36] Song X Z, Zhao X, Zhou Y J, *et al.* Typical electrode configuration analysis for temporally interfering deep brain stimulation//IEEE. Proceedings of the 9th IEEE/EMBS International Conference on Neural Engineering (NER). San Francisco: IEEE, 2019: 18691396
- [37] Wang H, Shi Z Y, Sun W Q, *et al.* Development of a non-invasive deep brain stimulator with precise positioning and real-time monitoring of bioimpedance. *Front Neuroinform*, 2020, **14**(5): 368-379
- [38] Li J W, Lee K M, Bai K. Analytical and experimental investigation of temporal interference for selective neuromuscular activation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2020, **28**(12): 3100-3112
- [39] Zhu X Q, Li Y J, Zheng L, *et al.* Multi-point temporal interference stimulation by using each electrode to carry different frequency currents. *IEEE Access*, 2019, **7**(2): 168839-168848
- [40] Xiao Q Q, Zhong Z Y, Lai X Z, *et al.* A multiple modulation synthesis method with high spatial resolution for noninvasive neurostimulation. *PLoS One*, 2019, **14**(6): 156-177
- [41] Huang Y, Datta A, Parra L C. Optimization of interferential stimulation of the human brain with electrode arrays. *J Neural Eng*, 2020, **17**(3): 768-779
- [42] Karimi F, Attarpour A, Amirfattahi R, *et al.* Computational analysis of non-invasive deep brain stimulation based on interfering electric fields. *Phys Med Biol*, 2019, **64**(23): 856-871
- [43] Song X Z, Zhao X, Li X H, *et al.* Multi-channel transcranial temporally interfering stimulation (tTIS): application to living mice brain. *J Neural Engg*, 2021, **18**(3): 154-169
- [44] Esmailpour Z, Kronberg G, Reato D, *et al.* Temporal interference stimulation targets deep brain regions by modulating neural oscillations. *Brain Stimul*, 2021, **14**(1): 55-65
- [45] Collavini S, Fernandez-Corazza M, Oddo S, *et al.* Improvements on spatial coverage and focality of deep brain stimulation in pre-surgical epilepsy mapping. *J Neural Eng*, 2021, **18**(4): 486-503
- [46] Su X F, Guo J H, Zhou M X, *et al.* Computational modeling of spatially selective retinal stimulation with temporally interfering electric fields. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2021, **29**(5): 418-428
- [47] Meng Q, Gupta D, Islam M M, *et al.* Theoretical and experimental studies of transcranial alternating current stimulation (tACS) beating signal in phantoms and mice brains. *Proceedings of Smart Biomedical and Physiological Sensor Technology XV*. 2018, **10662**: 106620D
- [48] Sunshine M D, Cassara A M, Neufeld E, *et al.* Restoration of breathing after opioid overdose and spinal cord injury using temporal interference stimulation. *Commun Biol*, 2021, **4**(1): 552-567
- [49] Huang Y, Parra L C. Can transcranial electric stimulation with multiple electrodes reach deep targets?. *Brain Stimul*, 2019, **12**(1): 30-40
- [50] Ma R, Xia X Z, Zhang W, *et al.* High gamma and beta temporal interference stimulation in the human motor cortex improves motor functions. *Front Neurosci*, 2022, **15**(4): 375-389
- [51] Wichmann T, Delong M R. Deep brain stimulation for neurologic and neuropsychiatric disorders. *Neuron*, 2006, **52**(1): 197-204
- [52] Chen R, Romero G, Christiansen M G, *et al.* Wireless magnetothermal deep brain stimulation. *Science*, 2015, **347**(6229): 1477-1480
- [53] Huang Y, Parra L C. Can transcranial electric stimulation with multiple electrodes reach deep targets?. *Brain Stimulation*, 2019, **12**(1): 30-40
- [54] Cagnan H, Denison T, McIntyre C, *et al.* Emerging technologies for improved deep brain stimulation. *Nat Biotechnol*, 2019, **37**(9): 1024-1033
- [55] Klinger N, Mittel S. Deep brain stimulation for seizure control in drug-resistant epilepsy. *Neurosurg Focus*, 2018, **45**(2): 478-490
- [56] Dallapiazza R F, Timbie K F, Holmberg S, *et al.* Noninvasive neuromodulation and thalamic mapping with low-intensity focused ultrasound. *J Neurosurg*, 2018, **128**(3): 875-884
- [57] Opitz A, Tyler W J. No implant needed. *Nat Biomed Eng*, 2017, **1**(8): 632-633

## Electric Field Analysis Progress of Temporal Interference\*

JIA Xiao-Li, HU Nan, WANG You-Wei, LI Xiao-Hong\*\*

(Academy of Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

**Abstract** Deep brain stimulation has become an effective treatment for many neurological and psychiatric conditions. However, invasive electrode implantation carries the risk of surgical complications, and the stimulation target is difficult to change after implantation. Non-invasive stimulation methods such as transcranial magnetic stimulation and transcranial electrical stimulation offer new avenues for modulating brain function. However, these non-invasive brain stimulation methods have not been shown to directly modulate deep brain activity without affecting cortical neurons. Therefore, these methods are mainly used to modulate neural activity in the superficial regions of the brain. Temporal interference (TI) stimulation is a new non-invasive deep brain stimulation method that modulates neural activity through the interaction of two high-frequency electric fields to generate a low-frequency envelope. This approach is expected to address the need for non-invasive deep brain stimulation. This paper first introduces the concept and safety of TI stimulation, and then describes the evoked field analysis methods in the existing research on TI stimulation and discusses the physiological model modeling method and simulation platform related to TI stimulation analysis. Research progress and application progress in animals and humans also were introduced. Finally, based on the current research progress, we proposed future research directions for TI stimulation, to provide new research ideas for non-invasive deep brain stimulation research.

**Key words** temporally interfering, deep brain stimulation, electric field analysis method, computational neuroscience

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2022.0012

---

\* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81771352, 81971782) and Tianjin Major Project (15ZXLCSY00040-7).

\*\* Corresponding author.

Tel: 86-22-83612122, E-mail: xhli18@tju.edu.cn

Received: January 12, 2022 Accepted: March 4, 2022