



外源节律性脑刺激技术在精神神经类疾病治疗中的应用*

王 瞳¹⁾ 刘 爽^{1)**} 郭欣萌¹⁾ 张小臣¹⁾ 明 东^{1,2)}

(¹⁾ 天津大学医学工程与转化医学研究院, 天津 300072; ²⁾ 天津大学精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072)

摘要 神经振荡是中枢神经系统中一种节律性神经活动模式, 研究发现精神神经类疾病患者存在神经振荡异常。外源节律性刺激能够通过“夹带”效应以及可塑性变化机制有效调节异常的神经振荡, 具有治疗精神神经类疾病的潜在可能性。目前, 外源节律性脑刺激技术主要包括经颅交流电刺激、经颅时间相干刺激、节律性感觉刺激等方式。本文从外源节律性脑刺激技术原理以及目前不同技术在临床上治疗精神神经类疾病的刺激策略、研究进展以及治疗效果等角度展开综述, 提出这一类调控技术可能成为未来临床治疗精神神经疾病症状的无创高效新型治疗方案, 并对其未来的发展方向进行展望。

关键词 神经振荡, 经颅交流电刺激, 精神分裂症, 阿尔茨海默病

中图分类号 R74, R318

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0182

神经振荡是由局部神经元群或跨脑区的神经元集合体的活动产生的节律性波动^[1]。近年来, 研究者们发现精神、神经类疾病患者存在着不同频段神经振荡的异常^[2-3]。由于节律性脑刺激技术可以选择性调制神经振荡^[4], 近年来这类技术受到研究者以及临床医生的广泛关注, 目前主要有经颅交流电刺激^[5-6]、经颅时间相干刺激^[7]、节律听觉刺激^[8-10]、光闪烁刺激^[9-11]等调控方式。随着大量相关试验的展开, 此类技术在临床上的可应用范围也在不断扩大, 目前主要应用于精神神经类疾病的治疗。

本综述主要概述了常用节律性刺激的技术原理以及在精神神经类疾病当中的研究进展和治疗疗效, 尤其关注抑郁症 (depression)、精神分裂症 (schizophrenia, SZ)、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 等疾病相关的、针对患者以及健康被试的临床随机试验研究设计以及相应结果。

1 外源节律性脑刺激技术原理

节律性神经调控技术能够在复杂环境中对大脑中特定节律的神经振荡进行选择性的调控^[12]。这一过程的核心机制之一是振荡夹带。振荡夹带特指人

脑中神经振荡的调制^[13], 指内源性振荡被外源性刺激夹带后, 其频率和相位逐步与外部达到一致。夹带在刺激期间优化神经兴奋性, 使其处于较高或较低的水平。基于节律性夹带的外源性神经调控技术主要有经颅交流电刺激 (transcranial alternating current stimulation, tACS)、时间相干 (temporal interference, TI) 电刺激, 以及节律性感觉刺激等。接下来分别对其原理进行介绍。

1.1 tACS原理

tACS是一种使用低强度交流电引起目标皮层区域神经振荡节律发生变化的非侵入性调控技术^[14-15], 能够有效调节神经元的兴奋性^[16-17]。tACS的电流以正弦波形施加, 电流在前半个周期内从阳极流向阴极, 在后半个周期内以相反方向流动从而双向刺激神经元^[15], 其频率根据需要调制的内源性神经振荡进行设置^[18]。它主要是通过两个或多个^[19-20]大小不等的头皮电极 (最常见的是

* 国家自然科学基金 (81925020) 和天津市科技计划 (21JCYB-JC00360) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 13752452092, E-mail: shuangliu@tju.edu.cn

收稿日期: 2023-05-09, 接受日期: 2023-08-17

25~35 cm²) 在头皮上施加一定强度的交流电^[21]。tACS 可以通过同步或者去同步不同脑区之间的神经振荡来实现神经元通路的耦合或者解耦^[14], 进而达到调控特定脑区活动的目的^[3, 22-23] (图 1a)。

近年来, 多项研究开始使用高精度经颅交流电刺激 (high-definition tACS, HD-tACS)^[24-26] 来提高解剖学定位的精确性。HD-tACS 原理与 tACS 类似: 通过耦合外部刺激的频率与大脑中神经元活动的频率来改变特定频带中大脑电信号的振幅, 以达到干预效果。不同之处在于 HD-tACS 以中心-环绕的方式排列电极, 将 tACS 原有的刺激电极替换为几个小电极, 通过多个电极联合作用增强聚焦效果^[27], 同时也能减少在其他结构中产生不良影响的可能性^[28]。HD-tACS 已被证实能够引起振荡夹带进而调制相应频段的自发神经振荡^[29], 具有治疗相关疾病神经振荡缺陷的潜力。

1.2 TI 原理

TI 在两对连接到头皮表面的刺激电极施加高频交流电, 两处的电流都远高于神经振荡的频率范围, 但其差值落在神经元可以响应的范围内^[30]。两个振荡电场相互作用从而产生新的调幅电场, 特定位置的包络调制幅度取决于在该点施加的两个场矢量的矢量和, 即当两个电场对齐时, 包络调制幅度较大, 因此电场强度最大的点在远离电极的位置, 可能达到大脑深部^[7, 30-31] (图 1b)。此外, 由于 kHz 量级的强电场具有阻止复合动作电位在周围神经中传播的效果^[32-33], TI 的调制效果被定位在紧邻电极的区域, 从而实现精准的空间定位^[30]。TI 主要有两个特点^[34]: a. tTIS 选择以不在常规神经频带范围内频率 (>1kHz) 施加电场, 因此不会引起神经元放电的增加^[35-36]; b. 两个刺激器频率之差在常规神经频带范围, 从而特异性影响神经元活动^[30]。

作为有效的深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) 非侵入性替代方案, TI 最初的原理假设是神经元的低通特性^[30], 后续也有一些研究使用神经元和轴突模型^[37-40]、头部模型^[34, 41-43] 以及动物模型^[44] 来分析 TI 的确切作用机制。在第一项 TI 活体研究中, 当对麻醉小鼠施加 2 kHz 和 2.01 kHz 的 TI 时, 膜片钳电生理测量结果表明, 小鼠的躯体感觉皮层和海马区神经元被有效激活, 以 10 Hz 频率放电, c-fos 标记结果表明, TI 可以在不影响上覆大脑皮质的情况下刺激脑深部区域, 向小鼠提供超阈值刺激并引发相应夹

带^[30, 34, 39]。在基于标准 Hodgkin-Huxley 公式的轴突和神经元模型中, TI 直接激活神经元的过程依赖于离子通道介导的电流整流过程, 且这个过程与靠近刺激电极的 Ranvier 节点处快 Na⁺通道的特定门控特性有关^[38]。轴突和神经元模型的神经动力学分析显示, 当刺激强度 ≤10 mA 时, TI 无法激活轴突^[37]; 但是在刺激强度为 2 mA 或者更低水平的情况下, TI 能够通过促进神经元模型的位相同步来间接调节放电活动^[31, 45]。此外, TI 对于神经元的调控效应具有选择性, Hodgkin-Huxley 神经元和新皮质锥体神经元能被 TI 成功激活而 PV 神经元并未激活^[40]。在有限元人头部模型施加 TI 刺激时, TI 产生的电场并未达到触发动作电位的阈值, 这说明 TI 对神经元的调节并非直接激活, 可能与亚阈值调节相关^[34]。在理论上 TI 能够形成亚阈值调制的电场并在深部大脑区域达到最大值^[30, 34], 但由于人类头部的大小、几何形状和导电性能与小鼠不同, 因此要在人脑有限元模型中获得与小鼠大脑相同的效果需要进一步探索 TI 刺激的参数设计方案^[34, 41]。

1.3 节律感觉刺激原理

节律性感觉刺激是低频声音刺激的概念扩展^[46], 目前, 感觉刺激调控技术主要有视觉刺激^[9, 47-50]、听觉刺激^[51-52] 以及视听联合刺激^[10, 53-57] (图 1c)。

视觉刺激的主要方式是特定频率的闪烁 (flicker) 刺激, 视觉皮层中的神经元以闪烁频率对闪烁的刺激做出反应^[58], 即引发振荡夹带^[48-50]。对健康人施加以 1 Hz 为步长从 1~100 Hz 的闪烁光刺激可以成功诱发稳态诱发电位, 且在 10、20、40 和 80 Hz 附近有明显的共振现象^[58]。在目前的临床实践中, 人们多采用 40 Hz 闪烁光刺激诱导 γ 振荡夹带^[59]。为了提高患者舒适度, 研究者们还提出了一种新的不可见光谱闪烁 (invisible spectral flicker, ISF)^[49-50], 利用两种光谱不同的成分交替的颜色融合使观察者看不到闪烁, 同时产生类似于连续光的白光感知颜色来实现诱导 40 Hz 的神经活动。这种 ISF 也能够成功诱发 γ 振荡夹带^[50]。

听觉刺激调控技术主要是通过周期性呈现听觉刺激以诱发神经振荡夹带^[13, 60], 使内部神经振荡节律与外部节律逐渐对齐, 并诱发脑电同步的听觉稳态诱发相应 (auditory steady-state response, ASSR)^[61]。ASSR 强度可以体现听觉刺激诱发夹带的效果, 当听觉刺激以 40 Hz 给出时成年人的

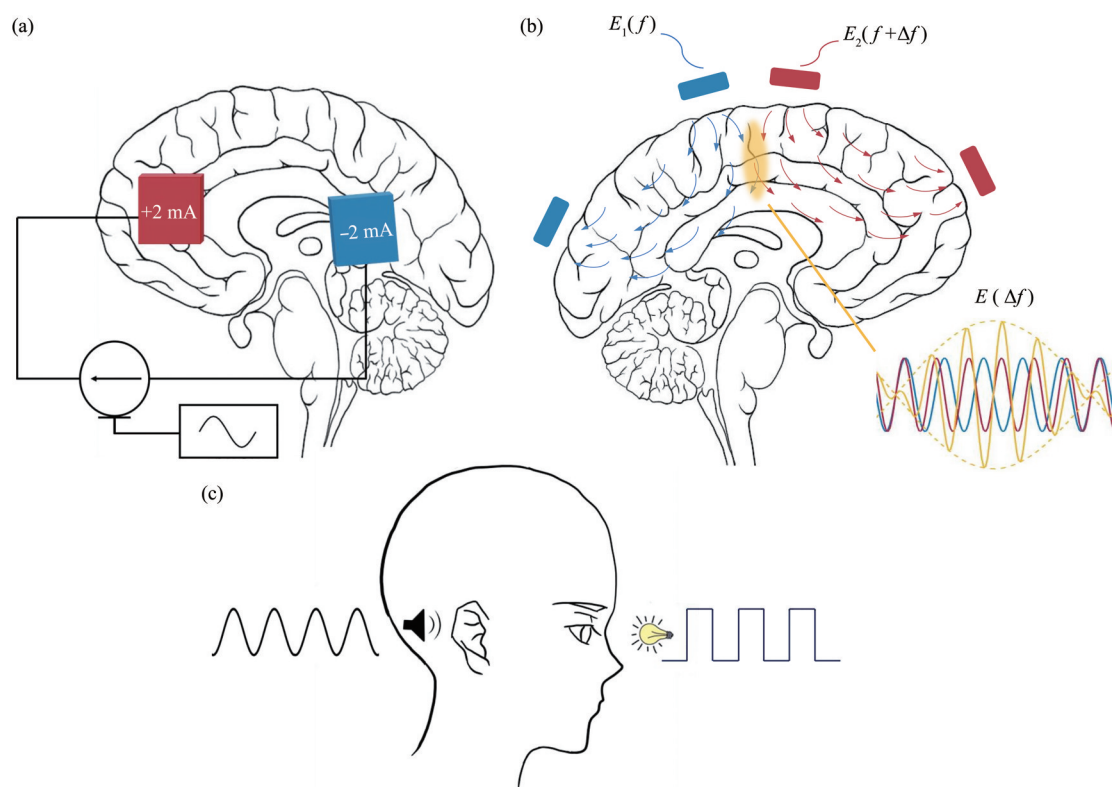


Fig. 1 Concept of tACS, TI and rhythmic sensory stimulation

图1 tACS、TI与节律性感刺激原理示意图

(a) 在tACS期间，在放置在头皮上的两个（或者多个电极之间）施加交流电。电流在相位相反的电极之间流动（此处电极用红色和蓝色表示）。所有刺激电极的电流之和必须为零（基尔霍夫电路规则）。(b) TI电刺激使用两个频率差较小（ Δf ）的高频正弦电流 I_1 （红色）和 I_2 （蓝色）作用于人脑，产生调制波形（黄色实线），调制波形的包络线为差频率 Δf 处的低频波形（黄色虚线）（注意两组电极无需位于头部对侧）。(c) 节律性感刺激。听觉刺激是通过在耳朵放置两个海绵耳塞传递设置好的不同频率的声刺激。光刺激是使用发光二极管（LED）对坐在黑暗环境中的患者进行特定频率的闪烁刺激。

ASSR功率达到峰值，称为40 Hz ASSR^[62-65]。调制频率在50 Hz以下的ASSR是由听觉皮层产生^[61, 66]，而较高调制频率（>80 Hz）诱发的ASSR主要来自脑干区域^[66-67]。听觉刺激的形式多样，主要包括短声（click）^[4, 51]、啁啾声（chirp）^[68]、短纯音（tone burst）^[69]、调幅或调频音（amplitude or frequency modulated (AM/FM) tones）^[51-52]等。click是最早被用于诱发ASSR的声刺激形式^[65, 70]，它在一个刺激周期内的某一个小时隔内给出白噪声刺激，chirp通过将刺激中每个频率分量的到达时间与其沿基底膜的最大激发位置对齐，进而补偿传播过程中的衰减，达到提高刺激效果的目的^[71]，其本质是一种调频音。短纯音是具有上升期（无声上升到预定强度）、平台期（保持一段时间）和下降期（下降到无声）的单一频率的声刺激形式。调幅音是一个音（或正弦波）被另一个正弦波调制而

产生的导致音的振幅随时间变化的声刺激形式。音调的频率被称为载波频率，调制包络的频率被称为调制频率。

2 节律性脑刺激技术治疗精神、神经类疾病进展

2.1 tACS在精神神经类疾病治疗中的研究进展

2.1.1 tACS对精神分裂症（schizophrenia, SZ）临床症状的改善

神经振荡同步化异常在SZ的病理生理学中起着核心作用^[72]，特别是 θ 、 γ 等频段振荡缺陷与SZ相关的认知障碍息息相关^[73-75]。因此在头皮施加tACS通过恢复生理振荡动力学来治疗患者的策略受到研究者的关注。本综述纳入了9项tACS在SZ患者中应用的相关研究，它们的刺激范式、任务范式各有差异，其中既有案例报告也有随机临床

试验 (表 1)。研究中应用的刺激频率各不相同, 有 3 项研究应用了 θ 频率, 5 项研究应用了 α 频率, 3 项研究应用了 γ 频率。刺激位点的选择主要集中在额叶、顶叶、颞叶等区域, 所有研究都选择在前额施加 tACS。单次刺激时长在 10~40 min 区间内, 多数刺激使用的刺激时长为 20 min/次, 刺激强度均为 2 mA。根据研究目的不同, 疗程在 1~20 次区间内。下面将从 θ 、 α 、 γ 这 3 个频段角度展开综述。

SZ 患者的阴性症状和认知缺陷与 θ 频段的神经振荡异常息息相关^[76-77], 因此研究者们试图采用 θ -tACS 改善患者该频段神经振荡进而改善相关临床症状。对有认知障碍的 SZ 患者的左背外侧前额叶皮质 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) 施加 θ -tACS 能够有效改善其工作记忆 (working memory, WM)、注意力、处理速度和情绪处理能力, 且这种效果能够持续到调控结束 50 d 后^[3]。氯氮平耐药 SZ 患者在接受双侧 DLPFC 的 4.5 Hz tACS 调控后, 阴性症状得到缓解、认知能力有所提高^[77]。这可能是 DLPFC、中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 和海马体之间 θ 振荡耦合正常化的结果, 但还需要进一步研究潜在生理机制^[77]。SZ 的 WM 缺陷与 θ 频段脑电图 (electroencephalogram, EEG) 活动的减少关系密

切^[75], 对 SZ 患者施加单次额顶同相的 θ 刺激可以使得患者在 n-back 任务中的准确性提高, 但是单次练习存在着潜在的混杂影响, 需要进一步在多个疗程的随机对照试验中对疗效进行验证^[76]。

α 振荡减少与 SZ 患者的妄想、幻听 (auditory hallucinations, AH) 等症​​状密切相关^[18, 78-80], 而 α -tACS 能调节脑电 α 振荡的功率强度和功能连接^[79-82], 因此研究者们试图用 α -tACS 调控 SZ 患者的 α 振荡。SZ 患者的静息态 α 振荡低于健康人, 通过 α -tACS 调控能使得患者的 α 段振荡功率谱密度与功能连接性显著恢复^[78-80], 增加前额叶皮层和听觉皮层之间的网络同步^[78-79]。理论上, SZ 患者的 AH 是从前额叶皮层到初级听觉皮层的自上而下的控制信号缺陷引起的^[83], 约 30% 的 SZ 患者会出现难治性的 AH 症状^[79]。重复多次的 10 Hz tACS 能够有效缓解患者的 AH 症状^[78-79]、改善患者的 40 Hz ASSR 的缺陷^[78], 同时对认知能力的恢复也有积极作用^[83]。不仅如此, 它还有​​效改善了 AH 症状的 SZ 患者的抑郁症状^[80], 这为 tACS 作为共病治疗的新策略提供了理论支撑。当 α -tACS 作为使用抗精神病药物的附加治疗手段时还能够缓解 SZ 患者的难治性妄想症状^[18], 但此改善作用仍需要增加电生理评估进行进一步验证。

Table 1 Summary of studies on tACS modulation of SZ symptoms

表1 tACS调控SZ症状的研究总结

刺激 频段	具体频率	刺激强度	刺激位点	调控效果
θ	个体 θ 频率 ^[76] , 4.5 Hz ^[77] , 6 Hz ^[3]	2 mA ^[3, 6, 18, 76-80, 83, 84]	左侧 DLPFC (F_3) ^[3, 76-77] , 右侧 DLPFC (F_4) ^[77] , 左 侧后顶叶 (P_3) ^[3, 76]	WM 表现提高 ^[3, 76] , 消极症状与一般症状 改善 ^[77] , 注意力、处理速度和情绪处理能 力改善 ^[3]
α	10 Hz ^[18, 78-80, 83]		左侧额叶 (F_3 和 F_p1 之间) 与左侧颞顶叶 (T_3 和 P_3 之 间) ^[78-80, 83] , AF_z 和 C_z ^[18]	幻听症状有所改善 ^[79, 83] , 增加 α 功率、改 变 α 波段功能连接 ^[78, 80] , 减少抑郁和其他 一般精神病理学症状 ^[80] , 增强了 40 Hz 听 觉稳态诱发响应 (ASSR) ^[78] , 对以妄想为 主的 SZ 阳性症状有改善作用 ^[18]
γ	40 Hz ^[6, 76, 84]		左侧 DLPFC (F_3) ^[6, 76, 84] , 右侧 DLPFC (F_4) ^[6] , 左侧 后顶叶 (P_3) ^[76]	临床症状、认知障碍方面和主观幸福感方 面均有改善 ^[6] , WM 未出现改善效 果 ^[76, 84]

鉴于 γ 频段神经振荡和 WM 等认知功能密切相关^[6, 84], 所以研究者们开始关注 γ -tACS 对 SZ 患者的调控效果。一项病例报告表明, γ -tACS 可以改善 SZ 患者阴性症状和主观幸福感^[6]。然而, 和 tDCS^[84]、 θ -tACS^[76] 相比, 单次 γ -tACS 并未改善被试的 n-back 记忆任务表现, 这可能是参考电极位

置的选取、刺激频率的差异、样本量不足造成的。

以上提到发表于 2016~2023 年间的 10 项研究将 tACS 应用于 SZ 患者的治疗中, 主要结果是: a. 幻听症状减轻; b. 包括 WM 表现在内的认知功能得到改善; c. 阳性或者阴性症状减轻; d. 没有显著改善效果。在各项研究中没有报告患者在使用 tACS

有显著的不良反应，主要的副作用是轻微刺痛、光幻视等，这些研究表明了tACS应用于SZ患者的安全性。目前的研究多偏向于关注主观量表的变化，为了证明tACS对于SZ患者症状改善的实用性，可以利用EEG、功能性磁共振成像（functional magnetic resonance imaging, fMRI）等技术来检测在调控过程中的大脑活动变化增加电生理分析进而更有效支撑结论。

2.1.2 tACS对抑郁症（depression）临床症状的改善

抑郁症患者普遍存在着 α 振荡强度增加等异常神经元活动状态^[85-86]，目前已有应用tACS在临床上调控神经振荡、缓解抑郁症症状的研究。本综述纳入了6项tACS在抑郁症患者中应用的相关研究（表2）。3项研究应用了 α 频率刺激，4项研究应用了 γ 频率。刺激位点的选择主要在DLPFC区域，刺激强度均为2 mA。单次刺激时长在10~40 min区间内，根据研究目的不同，疗程在1~12次区间内。下面将按照刺激频段的不同展开综述。

抑郁症患者存在左额叶区域的 α 频带振荡活动

异常增强的表现，即“额叶 α 不对称”现象^[86-87]，而 α -tACS能够有效调节 α 节律，因此已有研究探究 α -tACS缓解抑郁症状的效果。连续5 d的10 Hz tACS调控可以降低抑郁患者左侧DLPFC中 α 功率的病理性升高，改善其蒙哥马利抑郁评定量表（Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS）、汉密顿抑郁量表（Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD）量表评估表现^[88]。进一步对患者进行每周1次的维持治疗时，也能有效缓解抑郁症，这种频率的治疗策略对于患者而言比连续每日调控的方案更为便捷^[89]。重度抑郁症（major depressive disorder, MDD）患者左右额叶的个体 α 频率（individual alpha frequency, IAF）之间的功能连接性与其抑郁程度有正相关关系，当以IAF对MDD患者施加tACS调控后，其左额区静息态IAF振荡异常得到选择性改善，且相较于中性和负性图像，调控后MDD患者在观看IAPS阳性图像时的左额 α 功率特异性恢复，使患者更接近积极的体验^[82]。但此效果仅是单次调控后离线效应，需要进行进一步纵向分析随访来验证其有效性。

Table 2 Summary of studies on tACS modulation of MDD symptoms

表2 tACS调控MDD症状的研究总结

刺激频段	具体频率	刺激强度	刺激位点	调控效果
α	10 Hz ^[88-89] , IAF ^[82]	2 mA ^[82, 88-92]	双侧DLPFC (F_3 & F_4) 与 C_z ^[82, 88-89]	MADRS、HDRS等量表评分改善 ^[88-89] , α 功率显著降低 ^[82, 88]
γ	40 Hz ^[90-92]		双侧DLPFC (F_3 & F_4) ^[90-92]	有效改善认知能力 ^[91-92] 、缓解抑郁症状 ^[92] , 可能无法改善WM表现 ^[90]

除了“额叶 α 不对称”现象的缓解，MDD患者症状改善也伴随着额叶 γ 功率增加^[90]，已有研究探究 γ -tACS改善重度抑郁症患者的情绪和认知能力的效果。当MDD患者接受40 Hz tACS治疗后，其HDRS和BDI量表评分都表现出情绪状态的改善，在单词流畅性和n-back记忆等认知任务中的表现也有所提升^[91]。一名二次怀孕期间抑郁症复发的女性患者接受 γ -tACS调控之后抑郁症状得到缓解，认知任务表现也得到改善，这表明 γ -tACS具有治疗妊娠期抑郁症的潜在可行性^[92]。不过， γ -tACS的有效性还有待探究，单次 γ -tACS未能改善患者在n-back记忆任务中的反应时间和记忆准确性^[90]，此结果可能是交叉设计中两刺激条件的间隔时间较短（存在学习效应）、未做单盲设计以及单次刺激可能不足以引起认知表现的可测量变化等

原因造成的。

以上提到发表于2019~2023年间的6项研究将tACS应用于MDD患者的治疗中。经过tACS治疗的主要结果是：a. 抑郁症状缓解；b. 认知表现得到改善；c. 没有显著改善效果。在各项研究中没有报告患者在使用tACS有显著的不良反应，即使是孕期MDD患者，也有耐受性，这也初步说明了tACS对MDD患者的安全性。但研究中涉及的样本个数相对较少，需要在更大的样本容量中进行纵向研究来验证tACS的安全性。同时也需要增加电生理测量的分析结果多角度验证tACS的有效性。此外，在刺激时间、调控总体疗程等策略参数设计方面还需要设计临床随机试验进行比较和优化。

2.1.3 tACS对AD患者临床症状的改善

AD是一种最常见的痴呆症，其症状主要包括

记忆、判断、推理以及情绪和行为等方面的变化,其前兆是轻度认知功能损害 (mild cognitive impairment, MCI)。目前还没有可以有效逆转AD或者MCI的药物疗法^[93], tACS作为能够夹带特定频段神经振荡^[13, 94]的调控手段具有改善AD或者MCI患者的认知能力的潜力。本综述纳入了10项tACS在AD以及相关疾病患者中应用的相关研究(表3)。10项研究都应用了 γ 频率, 刺激位点的选择包括额区、颞区、顶区等多个区域。单次刺激时长在20~60 min区间内, 根据研究目的不同, 疗程在1~70次区间内。以下依次展开介绍。

在小鼠AD模型^[95-97]和人类AD患者^[98-100]中都存在异常的 γ 振荡, 多项研究发现 γ -tACS能够有效恢复 γ 振荡并恢复改善AD症状。楔前叶是AD患者最先受到影响的区域之一^[100-101], 在楔前叶应用单次 γ -tACS调制能够改善MCI-AD患者听觉和视觉情景记忆任务表现、恢复患者的胆碱能神经传递的皮质内连通性^[99], 且这种策略具有位置特异性^[100]。DLPFC也与记忆密切相关, 在伴有痴呆症状的患者以及MCI患者进行大脑锻炼的过程中对DLPFC施加 γ -tACS可以改善两组患者的韦氏记忆量表评分, 且在一个月后随访时这种改善效果仍然存在^[93]。此外, 对DLPFC施加 γ -tACS还能够显著改善患者的Stroop-color测试表现并增强 β 频段的脑电活动进而直接改善认知功能^[102]。当对AD患者的颞区施加连续5 d γ -tACS时, 颞叶、内嗅皮质

和海马局部脑血流量显著增加, 特别是受到刺激的颞区, 与此同时, 患者的 γ 功率谱增加与脑血流量的增加以及患者情景记忆等任务中认知表现的改善有正相关关系^[103]。患者在接受 γ -tACS调控后不仅 γ 频段振荡功率有增加趋势, 灌注不足以及磷酸化Tau蛋白 (p-Tau) 沉积情况都有所改善, 这也初步证明了 γ -tACS对轻度至中度AD蛋白质清除的安全性和可行性^[103-104]。为了后续在临床有效推广tACS, Bréchet等^[105]设计了基于家庭的、具有成本效益的个性化Starstim系统, 该系统使用40 Hz tACS改善了AD病例的认知能力。不过并非所有采用 γ -tACS调控的研究都得到了正向的结果。一项双盲随机试验表明, 虽然连续6周的 γ -tACS调控可以使得AD患者的MMSE和ADAS-Cog量表分数改善, 但是这种效果的离线效应不佳, 在12周随访时患者认知能力表现出恶化趋势^[106]。此外, 由于tACS和声音刺激都能够引发振荡夹带进而改善突触可塑性^[107-108], 组合使用两种刺激可能会获得更为持久的临床改善效果。一名中度AD患者在15次tACS联合声音治疗后, MoCA与ADAS-Cog的量表分数均有所改善, 且在4个月的随访中这种改善效果仍然保持^[109]。基于Liu等^[109]的初步结果, Liu等^[110]随后展开了对tACS联合声音刺激与单一刺激对于AD认知改善的临床疗效差异的研究, 该研究正在进行中。

Table 3 Summary of studies on γ -tACS modulation of AD symptoms
表3 γ -tACS调控AD症状的研究总结

刺激强度	刺激位点	调控效果
3 mA ^[99-100]	楔前叶 (P ₂) & 右侧三角肌 ^[99-100]	诱导神经振荡夹带 ^[100] , 改善记忆性能 ^[99-100] , 改善胆碱能缺陷 ^[99-100]
2 mA ^[102-106]	双侧DLPFC (F ₃ & F ₄) ^[102] , 颞叶 (P ₈ 、T ₈ 、P ₇ 、T ₇) ^[103-104, 106] , 左角回 ^[105]	改善认知功能 ^[102, 105-106] , 增加 γ 振荡活动 ^[103] , 增加患者关键脑区的血流灌注 ^[103] , 减少患者脑中p-Tau沉积 ^[104]
1.5 mA ^[109-110]	DLPFC ^[109-110]	改善认知功能 ^[109]

以上提到发表于2020~2023年间的10项研究将tACS应用于AD患者的治疗中。经过tACS治疗的主要结果是: a. 情景记忆、工作记忆、决策等认知功能表现提高; b. 减少AD患者脑中p-Tau沉积; c. 恢复皮质内兴奋性胆碱能传导等。在各项研究中没有报告患者在使用tACS有显著的不良反应, MCI、AD患者在经过40 Hz tACS调控后表现出积极的改善。目前的节律性感觉刺激更倾向于使用多种感觉刺激联合的方式进行调控以增强调控效果,

此类调控的安全性已被初步证实, 调控策略的疗程、时长以及强度设置的优化将成为未来需要重点研究的方向之一。

2.1.4 tACS 对强迫症 (obsessive-compulsive disorder, OCD) 患者临床症状的改善

OCD的特征是反复出现侵扰性的思想和冲动进而出现重复的思维或行为(强迫症), 如果不进行治疗, 其严重程度会与日俱增, 最终导致患者失去正常生活的能力。目前已有认知行为疗法

(cognitive behavior therapy, CBT)、精神药物等治疗手段,但其效果有限^[111]。OCD患者可能存在DLPFC活性病理性过低而无法控制自动纹状体和丘脑神经元活动等神经活动的异常^[111-112]。tACS能够夹带特定频段神经振荡因而段具有改善OCD振荡异常的能力^[113]。本综述纳入了2项tACS治疗强迫症状的相关研究(表4)。2项研究都应用了 γ 频率,刺激位点的选择包括额区、颞区等区域。单次刺激时长在20~30 min区间内,根据改善情况以及研究目的不同,疗程在1~20次区间内。以下依次展开介绍。

OCD患者的强迫症状与DLPFC神经振荡病理

Table 4 Summary of studies on tACS modulation of OCD symptoms

表4 tACS调控OCD症状的研究总结

刺激 频段	具体频率	刺激 强度	刺激位点	调控效果	文献
γ	40 Hz	650 μ A	双侧额颞区 (Fp ₁ -T ₃ & Fp ₂ -T ₄)	缓解耐药患者的强迫症状	[111]
β - γ	个性化 β - γ	1.8 mA	双侧OFC (C ₂ 、C ₆ 、C ₅ 、I ₂)	可以有效地减弱强迫症行为且效果持续到3个月后,症状更严重的被试改善效果更好	[29]

关于tACS调制OCD以及相关症状的研究较少,因此还需要更多的试验设计探究作用原理和效果以确定其是否有临床意义。目前的研究^[29, 111]展现了tACS治疗OCD的潜力,但需要扩大样本容量展开伪刺激对照研究来验证tACS对OCD症状缓解的有效性。

2.2 TI调控神经振荡研究进展

TI刺激作为DBS的非侵入式替代方案能够通过特定频率的刺激调节深层神经电活动^[30, 34],因此,有研究关注TI应用于人脑神经振荡调节的有效性、安全性。

在目前的研究中,研究者们多选择在健康被试中展开试验。一项单盲交叉试验中,70 Hz TI刺激被应用于健康人的初级运动皮层后,被试在随机反应时间任务的行为表现提升,运动皮层兴奋性有所增强,20 Hz TI刺激减少了被试在连续反应时间任务中的反应时间,促进了运动学习,且这种积极效应与运动诱发电位的增加明显正相关^[115]。此项研究初步证明了TI刺激对人体的有效性,为后续进一步探索提供了依据。纹状体在运动康复中发挥重要作用,使用TI刺激健康人的纹状体能够使得纹状体的大脑活动增加^[116],且该刺激可以在人类被试中安全实施^[116-117]。对健康人的右额顶施加单次

性降低相关^[112],而tACS能够调控特定频段的脑电活动^[113]。使用tACS对OCD患者调控一定的疗程后,患者的Y-BOCS量表评分平均降低52%,强迫症状得到不同程度的缓解^[111]。另一项研究表明,使用 β - γ HD-tACS调控眶额叶皮层(orbitofrontal cortex, OFC)也能够缓解非临床人群的强迫症行为,并在奖励学习任务中对选择行为产生特异性的影响^[29]。调控产生的效果在3个月随访时仍然存在,且对症状更严重的个体调控效果更好^[29]。不过,此研究缺少EEG分析,需要进一步理解其作用机制性^[114]。

TI刺激可以略微改善在3-back任务中的行为表现,但此种改善并不存在显著性^[117]。在未来的研究中,需要探究多次重复刺激是否会得到不同的结果。一项对比TI和tDCS的研究表明,TI和tDCS提高M1区与其他区域的功能连接性效应没有统计学差异,此结果不仅证实了TI对M1有效性,此外这项研究也表明,TI电刺激可能具有类似tDCS的神经调节作用^[118]。然而,另一项对比TI与tACS调控效果的研究发现,对健康成年人的枕区施加IAF外部调控后,发现两种条件下 α 频段的功率增加不存在差异,且与对照组结果也无明显差异,这为TI的调控效果提供了消极证据^[7]。在未来的研究中需要进一步改善刺激范式对TI的效果进行验证。此外,也需要进行重复性试验探究TI调控的离线效应与长时效应。目前的TI试验多是面向健康年轻人群体,其对精神、神经疾病是否有有效调控治疗作用还有待进一步的探索。

2.3 感觉刺激调控在MCI、AD中的研究进展

节律性感觉刺激调控能够通过夹带增强内源性振荡进而改善认知功能,其中最常用的调控频率是 γ (40 Hz)。 γ 频段光闪烁刺激不仅能特异性使得AD小鼠模型脑部的 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)中的A β ₁₋₄₀与A β ₁₋₄₂水平显著降低、

Tau蛋白缠结减少、诱发包括视觉皮层在内的多个脑区夹带^[9],还能够降低神经元退化程度、改善小鼠突触功能、减少小胶质细胞的炎症反应、增强神经保护因子并减少神经元中的DNA损伤^[11]。此外,对AD小鼠使用40 Hz声音刺激以及 γ 视听联合刺激(gamma entrainment using sensory stimuli, GENUS)也能得到相似的结果^[10]。这表明了节律性感觉刺激具有调制人脑 γ 频段神经活动进而改善病理表现的潜在可能性。

由于感觉刺激在AD小鼠模型上获得了显著效果,研究者们试图探究此调控手段在健康人群以及患者中的治疗效果(表5)。当对健康被试采用单次40 Hz红光闪烁刺激(flickering red light, FRL)后,其40 Hz振荡功率谱显著增加,且与健康人的主观困倦水平降低显著相关,不过单次刺激并未改善被试在n-back工作记忆任务中的表现,这可能是

健康人群存在天花板效应所致^[48]。早期AD患者在接受连续10 d 40 Hz光刺激调控后,其¹¹C-PiB PET图像并未显示出初级视觉皮层或任何其他区域的A β 负荷的变化^[47],这可能是种间差异以及刺激持续时间不够等原因导致的。由于闪烁光刺激可能会给人带来不舒适,因此ISF被纳入了评估范围^[49-50]。对健康人而言,与非闪烁连续光(CON)调控相比,40 Hz ISF、40 Hz频闪灯(STROBE)均可诱发 γ 夹带,STROBE效果优于ISF^[49]。当将其用于临床AD患者时,不良事件也很轻微,40 Hz ISF对认知和脑萎缩率有一定潜在的正向影响^[50]。ISF是否比STROBE更为舒适以及其是否能够产生强度足够的刺激从而对人脑有正向的调控作用等问题,都亟待未来展开更多的临床随机对照试验进行验证。

Table 5 Summary of studies on the sensory modulation of human neural oscillations and cognitive performance

表5 感觉刺激调控人神经振荡以及认知表现研究总结

刺激方式	具体形式	调控效果
光刺激	STROBE ^[47, 49]	可以引发40 Hz振荡夹带 ^[49] ,但是短期使用对早期AD患者初级视觉皮层或任何其他区域的A β 沉积没有影响 ^[47]
	FRL ^[48]	有效引起40 Hz功率的显著增加,但对WM表现与主观困倦没有影响 ^[48]
	ISF ^[49-50]	可以引起比STROBE更大的40 Hz振荡夹带且更舒适 ^[49] ,没有重大安全性问题 ^[50]
多感官联合刺激	GENUS ^[53, 55-57]	安全引发 γ 夹带 ^[53, 55] ,改善患者的昼夜节律 ^[57] 、功能连接 ^[56] 、引发脑脊液中的细胞因子和免疫因子水平变化 ^[56]
	听觉联合振动触觉刺激 ^[46, 119]	40 Hz听觉伴随触觉刺激有减缓AD患者疾病进展 ^[119] 、改善认知功能 ^[119] 、心理功能 ^[46] 的潜在可能性

此外,视听结合刺激的安全性、耐受性和日常依从性也受到关注^[53, 55-57]。对AD患者施加单次^[55]以及多疗程^[53, 56-57] GENUS均能安全诱发 γ 夹带。一项研究发现,在接受3个月的GENUS调控后,轻度AD患者默认模式网络 and 内侧视觉网络的功能连接均有所增加、心室扩大程度较小和海马体大小稳定,且昼夜节律也有所改善^[53-54]。另一项纵向研究显示,当前驱期AD患者接受至少20周的长疗程GENUS调控后,他们的默认模式网络功能连接得到增强,脑脊液中的细胞因子和免疫因子有所变化,此过程中并未出现严重不良事件报告^[56]。Cimenser等^[57]对轻至重度AD患者进行了6个月的GENUS治疗观察,患者表现出高度的配合,且他们的ADCS-ADL得分得到保持。

也有研究认为,将听觉刺激与其他类型的感觉刺激相结合进行多感觉刺激是一种可行的治疗策

略。当AD患者使用NextWave椅接受12次40 Hz振动声体感刺激后SLUMS得分有所变化,和非节律性的DVD视觉刺激相比,这种声体感刺激对轻度和中度AD患者有显著改善效果^[46]。基于Clements-Cortés等^[46]的结论,该课题组随后使用Sound Oasis VTS 1000设备对2名AD患和1名MCI患者进行了长达1年的调控,李克特等量表评估结果表明:病例1(77岁AD)在经过前8周调控后症状有所改善,一年后改善效果更佳;病例2(82岁AD)和病例3(71岁MCI)在前8周调控后有所改善,但一年之后的量表水平又与一年前的水平相同^[119]。由于AD、MCI患者在不进行调控的条件下会出现逐年症状恶化的现象^[120],而3例病例的认知能力在长达一年的时间内保持稳定水平,所以这也初步证明40 Hz听觉伴随触觉刺激有望改善AD患者的症状和生活质量。未来可以进一步在更

大的样本中展开纵向临床试验来验证此类策略的有效性。

以上提到发表于2016~2023年间的10项研究将节律性感觉刺激应用于健康人以及MCI、AD患者。经过40 Hz听觉或者视觉或者GENUS治疗的主要结果是：a. 认知能力有所改善；b. 功能连接有所改善；c. A β 沉积没有显著变化等。在以上研究中没有报告患者有显著的不良反应，耐受性较好。虽然高强度闪烁的光可以诱发更强的 γ 振荡，但也更容易引起不良反应，如疲劳、头晕和眼睛疼痛等^[121]，因此在使用视觉刺激的时候需要注意光强的设置，使用ISF可能是一种更为安全的选择^[49-50]。目前的研究初步证明ISF能够诱发振荡夹带，但是实际产生的行为学改善是否属于安慰剂效应仍需进一步验证。总体而言，未来进行探索性试验以及临床随机试验的时候需要考虑安全性标准的制定，对于新型的刺激策略需要进行纵向研究充分证明安全性。

3 讨论与展望

外源节律性脑刺激已经被逐步应用于不同神经系统疾病的临床治疗研究中，本综述中纳入了tACS、TI、节律性感觉刺激（听觉、视觉、GENUS）等对SZ、MDD、MCI、AD、OCD等精神神经疾病临床症状的调控研究。每一种刺激方式在相关疾病治疗的研究设计中存在较大的参数差异，例如tACS调控策略中电极的位置与大小、电流的频率与强度^[76]、刺激时长^[91]、疗程设计^[89]等。这是决定神经调节效果的关键因素之一，需要在今后大量临床随机对照试验分析的基础上排除具有不良反应的范式，提升刺激精确度、调整刺激强度。此外，鉴于人脑的个体差异，精确的个体优化策略^[82]可能有利于实现更集中、更有效的刺激，如何定制更有效的参数调整刺激策略可能会提高外源节律性脑刺激的临床治疗功效^[76, 82]。目前的调控研究中有许多是可行性研究和案例分析，调控策略的安全性有待进一步验证^[59]。tACS临床研究中有关幻视、头晕、头痛和皮肤不适等方面的不良反应报道^[122]，感觉刺激调控过程中，光强设置过强也会造成不良反应^[59, 121]。因此，未来的研究需要在保证安全的情况下达到调控策略的最优化。

目前尚不清楚外源节律性脑刺激在疾病症状治疗过程中的确切调控机制，在应用这类物理调控技

术的同时使用药物治疗可能会出现更为复杂的情形^[18]。未来的研究可以通过临床随机试验排除药物的影响或证明外部调控和药物治疗之间的协同或拮抗作用。与此同时，由于在多种神经、精神类疾病中都存在神经振荡异常的缺陷，将TI、ISF这类新型的非侵入式调控手段应用于SZ、MDD等的疾病治疗中也有获得正向结果的可能性。未来的研究仍需要探究tACS、TI、GENUS等方式的治疗效果是否具有普遍性^[14]，是否能够广泛改善精神神经疾病的临床状况，将不同调控方式叠加使用^[109]与单一调控方式对比进而验证不同方案的潜在协同作用，也有助于探索外源节律性调控技术的调控机制。

此外，在患者家属的陪护下实现家庭使用tACS、节律性感觉刺激的疗效和可行性的研究仍处于起步阶段^[50]。这些外源性调控方式具有累积效应，能够进行日常调控可能获得更佳效果。目前大多数调控过程是在临床和研究环境中进行，这在现实生活中会对患者及家属造成经济上和陪护上的负担。开发用户友好型、可远程控制管理的家用调控设备将是一个有意义的领域。

外源节律性脑刺激已被广泛用于改善或增强认知功能，它在精神神经类疾病的应用研究中表现出治疗的可行性，未来需要更多样本量更大、随访时间更长的临床试验来挖掘发现它在治疗方面的潜力。通过建模技术来优化刺激方案也是使得刺激调控效果更显著的有效思路。此外，它与其他治疗方式的协同、拮抗作用以及安全性也需要同步考察。

参 考 文 献

- [1] Guan A, Wang S, Qiu C, *et al.* The role of gamma oscillations in central nervous system diseases: mechanism and treatment. *Front Cell Neurosci*, 2022, **16**: 962957
- [2] Widge A S, Miller E K. Targeting cognition and networks through neural oscillations: next-generation clinical brain stimulation. *JAMA Psychiatry*, 2019, **76**(7): 671-672
- [3] Sreeraj V S, Shivakumar V, Sowmya S, *et al.* Online theta frequency transcranial alternating current stimulation for cognitive remediation in schizophrenia: case report and review of literature. *J ECT*, 2019, **35**(2): 139-143
- [4] Henao D, Navarrete M, Valderrama M, *et al.* Entrainment and synchronization of brain oscillations to auditory stimulations. *Neurosci Res*, 2020, **156**: 271-278
- [5] Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng*, 2007, **9**(1): 527-565
- [6] Haller N, Hasan A, Padberg F, *et al.* Gamma transcranial

- alternating current stimulation in patients with negative symptoms in schizophrenia: a case series. *Neurophysiol Clin*, 2020, **50**(4): 301-304
- [7] Von Conta J, Kasten F H, Schellhorn K, *et al.* Benchmarking the effects of transcranial temporal interference stimulation (tTIS) in humans. *Cortex*, 2022, **154**: 299-310
- [8] Lee J, Ryu S, Kim H, *et al.* 40 Hz acoustic stimulation decreases amyloid beta and modulates brain rhythms in a mouse model of Alzheimers disease. *bioRxiv*, 2018. doi: 10.1101/390302
- [9] Iaccarino H F, Singer A C, Martorell A J, *et al.* Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature*, 2016, **540**(7632): 230-235
- [10] Martorell A J, Paulson A L, Suk H J, *et al.* Multi-sensory gamma stimulation ameliorates Alzheimer's-associated pathology and improves cognition. *Cell*, 2019, **177**(2): 256-271.e222
- [11] Adaikkan C, Middleton S J, Marco A, *et al.* Gamma entrainment binds higher-order brain regions and offers neuroprotection. *Neuron*, 2019, **102**(5): 929-943.e928
- [12] Calderone D J, Lakatos P, Butler P D, *et al.* Entrainment of neural oscillations as a modifiable substrate of attention. *Trends Cogn Sci*, 2014, **18**(6): 300-309
- [13] Hanslmayr S, Axmacher N, Inman C S. Modulating human memory *via* entrainment of brain oscillations. *Trends Neurosci*, 2019, **42**(7): 485-499
- [14] Elyamany O, Leicht G, Herrmann C S, *et al.* Transcranial alternating current stimulation (tACS): from basic mechanisms towards first applications in psychiatry. *Eur Arch Psy Clin Neurosci*, 2021, **271**(1): 135-156
- [15] Adaikkan C, Tsai L H. Gamma entrainment: impact on neurocircuits, glia, and therapeutic opportunities. *Trends Neurosci*, 2020, **43**(1): 24-41
- [16] Schutter D J L G. Syncing your brain: electric currents to enhance cognition. *Trends Cogn Sci*, 2014, **18**(7): 331-333
- [17] Terhune D B, Kadosh R C. Modulating cognitive control in major depression with transcranial electrical stimulation. *Biol Psychiat*, 2013, **73**(7): 595-596
- [18] Sreeraj V S, Suhas S, Parlikar R, *et al.* Effect of add-on transcranial alternating current stimulation (tACS) on persistent delusions in schizophrenia. *Psychiat Res*, 2020, **290**: 113106
- [19] Brooks H, Mirjalili M, Wang W, *et al.* Assessing the longitudinal relationship between theta-gamma coupling and working memory performance in older adults. *Cereb Cortex*, 2022, **32**(8): 1653-1667
- [20] Booth S J, Taylor J R, Brown L J E, *et al.* The effects of transcranial alternating current stimulation on memory performance in healthy adults: a systematic review. *Cortex*, 2022, **147**: 112-139
- [21] Mosilhy E A, Alshial E E, Eltaras M M, *et al.* Non-invasive transcranial brain modulation for neurological disorders treatment: a narrative review. *Life Sci*, 2022, **307**: 120869
- [22] Guleypoglu B, Schestatsky P, Edwards D J, *et al.* Classification of methods in transcranial electrical stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations. *J Neurosci Meth*, 2013, **219**: 297-311
- [23] Wischnewski M, Alekseichuk I, Opitz A. Neurocognitive, physiological, and biophysical effects of transcranial alternating current stimulation. *Trends Cogn Sci*, 2023, **27**(2): 189-205
- [24] Reinhart R M G. Disruption and rescue of interareal theta phase coupling and adaptive behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, **114**(43): 11542-11547
- [25] Reinhart R M G. Synchronizing neural rhythms. *Science*, 2022, **377**(6606): 588-589
- [26] Zhang D W, Moraidis A, Klingberg T. Individually tuned theta HD-tACS improves spatial performance. *Brain Stimul*, 2022, **15**(6): 1439-1447
- [27] Wu L, Liu T, Wang J. Improving the effect of transcranial alternating current stimulation (tACS): a systematic review. *Front Hum Neurosci*, 2021, **15**: 652393
- [28] Reinhart R M G, Cosman J D, Fukuda K, *et al.* Using transcranial direct-current stimulation (tDCS) to understand cognitive processing. *Atten Percept Psychophys*, 2017, **79**(1): 3-23
- [29] Grover S, Nguyen J A, Viswanathan V, *et al.* High-frequency neuromodulation improves obsessive-compulsive behavior. *Nat Med*, 2021, **27**(2): 232-238
- [30] Grossman N, Bono D, Dedic N, *et al.* Noninvasive deep brain stimulation *via* temporally interfering electric fields. *Cell*, 2017, **169**(6): 1029-1041.e1016
- [31] Guo W, Yuchen H, Zhang W, *et al.* A novel non-invasive brain stimulation technique: "temporally interfering electrical stimulation". *Front Neurosci*, 2023, **17**: 1092539
- [32] Cuellar J M, Alataris K, Walker A, *et al.* Effect of high-frequency alternating current on spinal afferent nociceptive transmission. *Neuromodulation*, 2013, **16**(4): 318-327
- [33] Kilgore K L, Bhadra N. Reversible nerve conduction block using kilohertz frequency alternating current. *Neuromodulation*, 2014, **17**(3): 242-255
- [34] Rampersad S, Roig-Solvas B, Yarossi M, *et al.* Prospects for transcranial temporal interference stimulation in humans: a computational study. *Neuroimage*, 2019, **202**: 116124
- [35] Hutcheon B, Yarom Y. Resonance, oscillation and the intrinsic frequency preferences of neurons. *Trends Neurosci*, 2000, **23**(5): 216-222
- [36] Bikson M, Inoue M, Akiyama H, *et al.* Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices *in vitro*. *J Physiol*, 2004, **557**(1): 175-190
- [37] Howell B, McIntyre C C. Feasibility of interferential and pulsed transcranial electrical stimulation for neuromodulation at the human scale. *Neuromodulation*, 2021, **24**(5): 843-853
- [38] Mirzakhilili E, Barra B, Capogrosso M, *et al.* Biophysics of temporal interference stimulation. *Cell Syst*, 2020, **11**(6): 557-572.e555
- [39] Dmochowski J, Bikson M. Noninvasive neuromodulation goes deep. *Cell*, 2017, **169**(6): 977-978
- [40] Cao J, Doiron B, Goswami C, *et al.* The mechanics of temporal interference stimulation. *bioRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.04.23.051870

- [41] Huang Y, Parra L C. Can transcranial electric stimulation with multiple electrodes reach deep targets?. *Brain Stimul*, 2019, **12**(1): 30-40
- [42] Huang Y, Datta A, Parra L C. Optimization of interferential stimulation of the human brain with electrode arrays. *J Neural Eng*, 2020, **17**(3): 036023
- [43] 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): 11730
- [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] Tavakoli A V, Yun K. Transcranial alternating current stimulation (tACS) mechanisms and protocols. *Front Cell Neurosci*, 2017, **11**: 214
- [46] Clements-Cortés A, Ahonen H, Evans M, *et al*. Short-term effects of rhythmic sensory stimulation in Alzheimer's disease: an exploratory pilot study. *J Alzheimers Dis*, 2016, **52**(2): 651-660
- [47] Ismail R, Hansen A, Parbo P, *et al*. The effect of 40-Hz light therapy on amyloid load in patients with prodromal and clinical Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*, 2018, **2018**: 6852303
- [48] Sahin L, Figueiro M G. Flickering red-light stimulus for promoting coherent 40 Hz neural oscillation: a feasibility study. *J Alzheimers Dis*, 2020, **75**: 911-921
- [49] Agger M P, Carstensen M S, Henney M A, *et al*. Novel invisible spectral flicker induces 40 Hz neural entrainment with similar spatial distribution as 40 Hz stroboscopic light. *J Alzheimers Dis*, 2022, **88**: 335-344
- [50] Agger M P, Danielsen E R, Carstensen M S, *et al*. Safety, feasibility, and potential clinical efficacy of 40 Hz invisible spectral flicker versus placebo in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled, double-blinded, pilot study. *J Alzheimers Dis*, 2023, **92**: 653-665
- [51] Voicikas A, Niciute I, Ruksenas O, *et al*. Effect of attention on 40 Hz auditory steady-state response depends on the stimulation type: flutter amplitude modulated tones versus clicks. *Neurosci Lett*, 2016, **629**: 215-220
- [52] Griskova-Bulanova I, Dapsys K, Melynyte S, *et al*. 40Hz auditory steady-state response in schizophrenia: sensitivity to stimulation type (clicks versus flutter amplitude-modulated tones). *Neurosci Lett*, 2018, **662**: 152-157
- [53] Chan D, Suk H J, Jackson B, *et al*. 40Hz sensory stimulation induces gamma entrainment and affects brain structure, sleep and cognition in patients with Alzheimer's dementia. *medRxiv*, 2021. doi: 10.1101/2021.03.01.21252717
- [54] Chan D, Suk H J, Jackson B L, *et al*. Gamma frequency sensory stimulation in mild probable Alzheimer's dementia patients: results of feasibility and pilot studies. *PLoS One*, 2022, **17**(12): e0278412
- [55] Suk H J, Chan D, Jackson B, *et al*. Sensory gamma frequency stimulation in cognitively healthy and AD individuals safely induces highly coordinated 40 hz neural oscillation: a preliminary study of non-invasive sensory stimulation for treating Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2020, **16**(S7): e041146
- [56] He Q, Colon-Motas K M, Pybus A F, *et al*. A feasibility trial of gamma sensory flicker for patients with prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement (NY)*, 2021, **7**(1): e12178
- [57] Cimenser A, Hempel E, Travers T, *et al*. Sensory-evoked 40-Hz gamma oscillation improves sleep and daily living activities in Alzheimer's disease patients. *Front Syst Neurosci*, 2021, **15**: 746859
- [58] Herrmann C S. Human EEG responses to 1-100 Hz flicker: resonance phenomena in visual cortex and their potential correlation to cognitive phenomena. *Exp Brain Res*, 2001, **137**(3): 346-353
- [59] Chen X, Shi X, Wu Y, *et al*. Gamma oscillations and application of 40-Hz audiovisual stimulation to improve brain function. *Brain Behav*, 2022, **12**(12): e2811
- [60] Ferretti A, Rogers-Healion K, Fotros A. The therapeutic potential of restoring gamma oscillations in Alzheimer's disease. *Behav Res Ther*, 2022, **2**(1): 47-55
- [61] Picton T W, John M S, Dimitrijevic A, *et al*. Human auditory steady-state responses. *Int J Audiol*, 2003, **42**(4): 177-219
- [62] Pastor M A, Artieda J, Arbizu J, *et al*. Activation of human cerebral and cerebellar cortex by auditory stimulation at 40 Hz. *J Neurosci*, 2002, **22**: 10501-10506
- [63] O'donnell B F, Hetrick W P, Vohs J L, *et al*. Neural synchronization deficits to auditory stimulation in bipolar disorder. *Neuroreport*, 2004, **15**: 1369-1372
- [64] Krishnan G P, Hetrick W P, Brenner C A, *et al*. Steady state and induced auditory gamma deficits in schizophrenia. *Neuroimage*, 2009, **47**(4): 1711-1719
- [65] Galamboš R, Makeig S, Talmachoff P. A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981, **78**(4): 2643-2647
- [66] O'donnell B F, Vohs J L, Krishnan G P, *et al*. The auditory steady-state response (ASSR): a translational biomarker for schizophrenia. *Suppl Clin Neurophysiol*, 2013, **62**: 101-112
- [67] Herdman A T, Lins O, Van Roon P, *et al*. Intracerebral sources of human auditory steady-state responses. *Brain Topogr*, 2002, **15**(2): 69-86
- [68] Korczak P A, Smart J L, Delgado R E, *et al*. Auditory steady-state responses. *J Am Acad Audiol*, 2012, **23**(3): 146-170
- [69] Smith R G, Cheng K, Schoen W R, *et al*. A nonpeptidyl growth hormone secretagogue. *Science*, 1993, **260**(5114): 1640-1643
- [70] Ross B, Picton T W, Pantev C. Temporal integration in the human auditory cortex as represented by the development of the steady-state magnetic field. *Hear Res*, 2002, **165**(1-2): 68-84
- [71] Elberling C, Don M, Cebulla M, *et al*. Auditory steady-state responses to chirp stimuli based on cochlear traveling wave delay. *J Acoust Soc Am*, 2007, **122**(5): 2772-2785

- [72] Uhlhaas P J, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 2010, **11**(2): 100-113
- [73] Rürup L, Mathes B, Schmiedt-Fehr C, *et al.* Altered gamma and theta oscillations during multistable perception in schizophrenia. *Int J Psychophysiol*, 2020, **155**: 127-139
- [74] Shanbhag V, Sreeraj S V, Bose A, *et al.* Effect of tACS on working memory and processing speed in schizophrenia: an open label study. *Brain Stimul*, 2019, **12**(2): 520
- [75] Phillips K G, Uhlhaas P J. Neural oscillations as a translational tool in schizophrenia research: rationale, paradigms and challenges. *J Psychopharmacol*, 2015, **29**(2): 155-168
- [76] Sreeraj V S, Shanbhag V, Nawani H, *et al.* Feasibility of online neuromodulation using transcranial alternating current stimulation in schizophrenia. *Indian J Psychol Med*, 2017, **39**(1): 92-95
- [77] Kallel L, Mondino M, Brunelin J. Effects of theta-rhythm transcranial alternating current stimulation (4.5 Hz-tACS) in patients with clozapine-resistant negative symptoms of schizophrenia: a case series. *J Neural Transm*, 2016, **123**(10): 1213-1217
- [78] Ahn S, Mellin J M, Alagapan S, *et al.* Targeting reduced neural oscillations in patients with schizophrenia by transcranial alternating current stimulation. *NeuroImage*, 2019, **186**: 126-136
- [79] Mellin J M, Alagapan S, Lustenberger C, *et al.* Randomized trial of transcranial alternating current stimulation for treatment of auditory hallucinations in schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 2018, **51**: 25-33
- [80] Zhang M, Force R B, Walker C, *et al.* Alpha transcranial alternating current stimulation reduces depressive symptoms in people with schizophrenia and auditory hallucinations: a double-blind, randomized pilot clinical trial. *Schizophrenia*, 2022, **8**(1): 114
- [81] Schwab B, Misselhorn J, Engel A. Modulation of interhemispheric alpha-band connectivity by transcranial alternating current stimulation. *Brain Stimul*, 2019, **12**(2): 423
- [82] Riddle J, Alexander M L, Schiller C E, *et al.* Reduction in left frontal alpha oscillations by transcranial alternating current stimulation in major depressive disorder is context dependent in a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2022, **7**(3): 302-311
- [83] Force R B, Riddle J, Jarskog L F, *et al.* A case study of the feasibility of weekly tACS for the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia. *Brain Stimul*, 2021, **14**(2): 361-363
- [84] Hoy K E, Whitty D, Bailey N, *et al.* Preliminary investigation of the effects of γ -tACS on working memory in schizophrenia. *J Neural Transm*, 2016, **123**(10): 1205-1212
- [85] Wang S Y, Lin I M, Fan S Y, *et al.* The effects of alpha asymmetry and high-beta down-training neurofeedback for patients with the major depressive disorder and anxiety symptoms. *J Affect Disord*, 2019, **257**: 287-296
- [86] Leuchter A F, Cook I A, Hunter A M, *et al.* Resting-state quantitative electroencephalography reveals increased neurophysiologic connectivity in depression. *PLoS One*, 2012, **7**(2): e32508
- [87] Henriques J B, Davidson R J. Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects. *J Abnorm Psychol*, 1990, **99**(1): 22
- [88] Alexander M L, Alagapan S, Lugo C E, *et al.* Double-blind, randomized pilot clinical trial targeting alpha oscillations with transcranial alternating current stimulation (tACS) for the treatment of major depressive disorder (MDD). *Transl Psychiatry*, 2019, **9**(1): 106
- [89] Riddle J, Rubinow D R, Frohlich F. A case study of weekly tACS for the treatment of major depressive disorder. *Brain Stimul*, 2020, **13**(3): 576-577
- [90] Palm U, Baumgartner C, Hoffmann L, *et al.* Single session gamma transcranial alternating stimulation does not modulate working memory in depressed patients and healthy controls. *Neurophysiol Clin*, 2022, **52**(2): 128-136
- [91] Haller N, Senner F, Brunoni A R, *et al.* Gamma transcranial alternating current stimulation improves mood and cognition in patients with major depression. *J Psychiatr Res*, 2020, **130**: 31-34
- [92] Wilkening A, Kurzeck A, Dechantsreiter E, *et al.* Transcranial alternating current stimulation for the treatment of major depression during pregnancy. *Psychiatry Res*, 2019, **279**: 399-400
- [93] Kehler L, Francisco C O, Uehara M A, *et al.* The effect of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cognitive function in older adults with dementia. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc (EMBC)*, 2020, **2020**: 3649-3653
- [94] Vosskuhl J, Struber D, Herrmann C S. Non-invasive brain stimulation: a paradigm shift in understanding brain oscillations. *Front Hum Neurosci*, 2018, **12**: 211
- [95] Mably A J, Gereke B J, Jones D T, *et al.* Impairments in spatial representations and rhythmic coordination of place cells in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease. *Hippocampus*, 2017, **27**(4): 378-392
- [96] Klein A, Donoso J, Kempter R, *et al.* Early cortical changes in gamma oscillations in Alzheimer's disease. *Front Syst Neurosci*, 2016, **10**: 83
- [97] Verret L, Mann E O, Hang G B, *et al.* Inhibitory interneuron deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in Alzheimer model. *Cell*, 2012, **149**(3): 708-721
- [98] Mourtzouchos K, Riga M, Cebulla M, *et al.* Comparison of click auditory brainstem response and chirp auditory steady-state response thresholds in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018, **112**: 91-96
- [99] Benussi A, Cantoni V, Cotelli M S, *et al.* Exposure to gamma tACS in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled, crossover, pilot study. *Brain Stimul*, 2021, **14**(3): 531-540
- [100] Benussi A, Cantoni V, Grassi M, *et al.* Increasing brain gamma activity improves episodic memory and restores cholinergic dysfunction in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 2022, **92**(2): 322-334

- [101] Cavanna A E, Trimble M R. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 2006, **129**(3): 564-583
- [102] Kim J, Kim H, Jeong H, *et al.* tACS as a promising therapeutic option for improving cognitive function in mild cognitive impairment: a direct comparison between tACS and tDCS. *J Psychiatr Res*, 2021, **141**: 248-256
- [103] Sprugnoli G, Munsch F, Cappon D, *et al.* Impact of multisession 40Hz tACS on hippocampal perfusion in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2021, **13**(1): 203
- [104] Dhaynaut M, Sprugnoli G, Cappon D, *et al.* Impact of 40 Hz transcranial alternating current stimulation on cerebral Tau burden in patients with Alzheimer's disease: a case series. *J Alzheimers Dis*, 2022, **85**(4): 1667-1676
- [105] Bréchet L, Yu W, Biagi M C, *et al.* Patient-tailored, home-based non-invasive brain stimulation for memory deficits in dementia due to Alzheimer's Disease. *Front Neurol*, 2021, **12**: 598135
- [106] Zhou D, Li A, Li X, *et al.* Effects of 40 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on cognitive functions of patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, sham-controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, **93**(5): 568
- [107] Markewitz R, Engel S, Langguth B, *et al.* Effects of acoustic paired associative stimulation on late auditory evoked potentials. *Brain Topogr*, 2019, **32**(3): 343-353
- [108] Conlon B, Langguth B, Hamilton C, *et al.* Bimodal neuromodulation combining sound and tongue stimulation reduces tinnitus symptoms in a large randomized clinical study. *Sci Transl Med*, 2020, **12**(564): eabb2830
- [109] Liu Y, Tang C, Wei K, *et al.* Transcranial alternating current stimulation combined with sound stimulation improves the cognitive function of patients with Alzheimer's disease: a case report and literature review. *Front Neurol*, 2022, **13**: 962684
- [110] Liu Y, Liu S, Tang C, *et al.* Transcranial alternating current stimulation combined with sound stimulation improves cognitive function in patients with Alzheimer's disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Front Aging Neurosci*, 2023, **14**: 1068175
- [111] Klimke A, Nitsche M A, Maurer K, *et al.* Case report: successful treatment of therapy-resistant OCD with application of transcranial alternating current stimulation (tACS). *Brain Stimul*, 2016, **9**(3): 463-465
- [112] Nakao T, Okada K, Kanba S. Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder: evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2014, **68**(8): 587-605
- [113] Voss U, Holzmann R, Hobson A, *et al.* Induction of self-awareness in dreams through frontal low current stimulation of gamma activity. *Nat Neurosci*, 2014, **17**(6): 810-812
- [114] Frohlich F, Riddle J, Abramowitz J. Transcranial alternating current stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder?. *Brain Stimul*, 2021, **14**(4): 1048-1050
- [115] Ma R, Xia X, Zhang W, *et al.* High gamma and beta temporal interference stimulation in the human motor cortex improves motor functions. *Front Neurosci*, 2022, **15**: 800436
- [116] Wessel M J, Beanato E, Popa T, *et al.* Evidence for temporal interference (TI) stimulation effects on motor striatum. *Brain Stimul*, 2021, **14**(6): 1684
- [117] Zhang Y, Zhou Z, Zhou J, *et al.* Temporal interference stimulation targeting right frontoparietal areas enhances working memory in healthy individuals. *Front Hum Neurosci*, 2022, **16**: 918470
- [118] Zhu Z, Xiong Y, Chen Y, *et al.* Temporal interference (TI) stimulation boosts functional connectivity in human motor cortex: a comparison study with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neural Plast*, 2022, **2022**: 7605046
- [119] Clements-Cortes A, Bartel L. Long-term multi-sensory gamma stimulation of dementia patients: a case series report. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, **19**(23): 15553
- [120] Davis M, O'Connell T, Johnson S, *et al.* Estimating Alzheimer's disease progression rates from normal cognition through mild cognitive impairment and stages of dementia. *Curr Alzheimer Res*, 2018, **15**(8): 777-778
- [121] Lee K, Park Y, Suh S W, *et al.* Optimal flickering light stimulation for entraining gamma waves in the human brain. *Sci Rep*, 2021, **11**(1): 16206
- [122] Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, *et al.* Low intensity transcranial electric stimulation: safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol*, 2017, **128**(9): 1774-1809

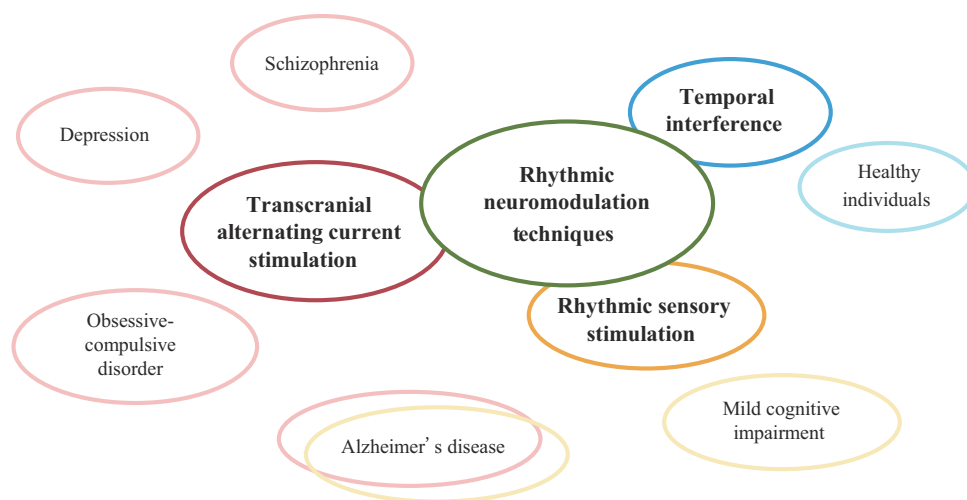
Application of Exogenous Rhythmic Neuromodulation Techniques for The Treatment of Neuropsychiatric Diseases*

WANG Tong¹⁾, LIU Shuang^{1)**}, GUO Xin-Meng¹⁾, ZHANG Xiao-Chen¹⁾, MING Dong^{1,2)}

¹⁾Academy of Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

²⁾School of Precision Instrument and Opto-electronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Graphical abstract



Abstract Neural oscillation is a rhythmic pattern of neural activity in the central nervous system, which has been found to be closely related to abnormal neural oscillations in psychoneurological disorders. Exogenous rhythmic stimulation can effectively modulate abnormal neural oscillations through entrainment and neuroplasticity, which has the potential to treat psychoneurological disorders. Currently, the main exogenous rhythmic brain stimulation techniques include transcranial alternating current stimulation (tACS), temporal interference (TI) stimulation and rhythmic sensory stimulation. We describe the effects of tACS and TI from the perspective of different frequency bands, and rhythmic sensory stimulation from the perspective of visual, acoustic, and synergistic stimulation patterns. This paper reviews the principles of exogenous rhythmic brain stimulation techniques, as well as the current intervention strategies and the progress of treatment effects of different techniques in the clinical treatment of neuropsychiatric disorders. The use of rhythmic stimulation for the treatment of clinical symptoms in patients with psychoneurological disorders is still in the exploratory stage and needs to be validated in larger samples for safety and long-term efficacy. Simultaneously, further studies that explore the exact mechanisms of such techniques are essential to optimize the design of the rhythmic modulation strategies so as to gain stronger positive effects. Additionally, clinical trials that analyze the effects of synergistic treatment with drugs and the design of portable home devices will be beneficial for patients.

Key words neural oscillation, transcranial alternating current stimulation, schizophrenia, Alzheimer's disease

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0182

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81925020) and Tianjin Science and Technology Innovation Plan (21JCYBJC00360).

** Corresponding author.

Tel: 86-13752452092, E-mail: shuangliu@tju.edu.cn

Received: May 9, 2023 Accepted: August 17, 2023