

经颅交流电刺激对阿尔兹海默病小鼠 双侧海马有效连接的干预研究

曹甜甜¹, 王亚飞², 张文龙¹, 吴林彦¹, 黄亮¹,

李四楠¹, 李龙¹, 刘天¹, 王珏¹

(1. 西安交通大学生命科学与技术学院, 710049, 西安;

2. 榆林市第一医院神经外科, 719000, 陕西榆林)

摘要: 通过格兰杰因果方法,对Y迷宫任务中双侧海马间的有效连接进行分析,从相连脑区的角度,研究经颅交流电刺激(tACS)干预阿尔兹海默症(AD)的神经机制。记录正常对照组、AD组、tACS组和假刺激组小鼠执行任务时的行为表现和海马左、右侧场电位,计算各组的功率谱密度和格兰杰因果值(GC)。研究发现:AD组行为训练的正确率低于正常对照组,tACS可以提高其正确率。在 θ 和 γ 频段上,AD组的功率谱密度显著低于正常对照组($P < 0.01$),tACS组接近正常对照组水平。在 θ 频段上,tACS增加了AD小鼠海马左侧到右侧和右侧到左侧异常的GC值(从 0.111 ± 0.002 ; 0.109 ± 0.003 到 0.377 ± 0.017 ; 0.185 ± 0.005),和正常对照组接近;在 γ 频段上,tACS降低了AD小鼠海马左侧到右侧和右侧到左侧异常的GC值(从 0.145 ± 0.002 ; 0.127 ± 0.003 到 0.074 ± 0.001 ; 0.082 ± 0.002),和正常对照组接近。双侧海马间有效连接的异常可能是AD小鼠记忆功能下降的原因,tACS可以改善海马间的异常连接且恢复海马场电位的功率谱密度。

关键词: 经颅交流电刺激;阿尔兹海默症;海马;格兰杰因果分析;脑网络有效连接

中图分类号: R318 **文献标志码:** A

DOI: 10.7652/xjtub202304009 **文章编号:** 0253-987X(2023)04-0080-08

Intervention Study of Transcranial Alternating Current Stimulation on Bilateral Hippocampal Effective Connectivity in Alzheimer's Disease Mice

CAO Tiantian¹, WANG Yafei², ZHANG Wenlong¹, WU Linyan¹, HUANG Liang¹,

LI Sinan¹, LI Long¹, LIU Tian¹, WANG Jue¹

(1. School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China;

2. Department of Neurosurgery of the First Hospital of Yulin City, Yulin, Shaanxi 719000, China)

Abstract: The effective connectivity in bilateral hippocampus during the Y maze task was analyzed with Granger causality method and the neural mechanism of transcranial alternating current stimulation (tACS) intervention in Alzheimer's disease (AD) was studied from the perspective of connecting brain regions. The mice were divided into four groups: the normal control group, AD group, tACS stimulation group and sham stimulation group. The behavior performance and local field potentials in left and right hippocampus in four groups were recorded during the Y-maze working memory task. Power spectral density in four groups was compared. The Granger causal-

ity analysis value (GC) between the left and right hippocampus in four groups was analyzed. The correct rate of behavior training in AD group is lower than that of the normal control group, and tACS can increase the correct rate. In both θ and γ bands, power spectral density in AD group is remarkably lower than that in normal control group ($P < 0.01$), while power spectral density in tACS stimulation group is improved to the level of normal control group. In the θ band, tACS stimulation can increase the abnormal GC value of AD mice hippocampus from left hippocampus to right hippocampus and right hippocampus to left hippocampus (from 0.111 ± 0.002 ; 0.109 ± 0.003 to 0.377 ± 0.017 ; 0.185 ± 0.005), which is close to the normal control group. In the γ band, tACS can reduce abnormal GC values between the left and right hippocampus in AD mice (from 0.145 ± 0.002 ; 0.127 ± 0.003 to 0.074 ± 0.001 ; 0.082 ± 0.002) and approach the levels of normal control group. This study illustrates the abnormal effective connectivity between the left and right hippocampus cause the decline in memory of Alzheimer's mice. tACS can improve in the abnormal brain network connectivity between the bilateral hippocampus and in power spectral density in AD mice.

Keywords: transcranial alternating current stimulation; Alzheimer's disease; hippocampus; Granger causal analysis; brain network effective connectivity

阿尔茨海默症(AD)是一种神经退行性疾病,患病率逐年上升。阿尔茨海默症主要表现为认知下降、工作记忆损伤和行为改变等问题,影响患者的正常生活^[1]。

在网络层面研究脑网络有效连接记忆机制,可以更好地反馈脑区之间的信息流向和因果关系^[2],对脑功能障碍的研究具有重要意义^[3]。格兰杰因果分析可以研究大脑不同区域之间的有效连接。有研究表明,与正常对照组相比,AD患者表现出较低的网络连接特性,AD患者脑区之间的连接存在异常^[4-5]。AD发病的潜在机制尚不清楚,有研究推测,AD患者认知功能障碍可能与脑区之间连接受损有关^[6-8]。

海马在研究工作记忆与学习过程中起着重要的作用。有研究表明,AD患者的海马萎缩程度发生左、右不对称变化,左海马比右海马发生更大程度的萎缩^[9-10],左侧海马代谢物的变化与AD患者的记忆障碍有关^[11]。推测AD患者存在的记忆缺陷可能与左、右侧海马有关,目前针对AD患者左、右海马之间连接的研究工作相对有限,左、右海马之间有效连接的研究对于了解AD发病机制和改善AD症状具有重要的意义。

经颅交流电刺激(tACS)是一种无创脑刺激技术,通过在头皮表面施加低振幅交流电刺激可调节脑部振荡节律,改善认知功能^[12]。多项研究表明,在AD小鼠模型^[13]和AD患者^[14]中均表现出 γ 振荡(30~80 Hz)受损。研究发现,40 Hz的视觉刺激

诱导 γ 振荡可以促进小胶质细胞的形成,减少AD小鼠模型中A β 蛋白和p-tau蛋白的沉积^[15]。40 Hz的tACS可以改善AD患者的记忆和认知功能^[16-17]。上述研究表明,40 Hz的tACS可能是一种有前景的干预方法,可以改善AD的认知功能。有文献基于因果分析方法,探究了体感电刺激对正常人体脑网络活动的影响^[18]。目前,tACS干预AD的研究大多局限于刺激靶区处的局部脑区,对相关脑区的联合分析较少。

在本研究中,通过tACS刺激小鼠右侧海马,基于格兰杰因果分析方法,研究tACS对AD小鼠双侧海马之间有效连接的影响。研究结果显示,40 Hz tACS可以增强AD小鼠双侧海马神经元电活动的功率谱密度,改善AD左、右海马之间异常的有效连接。本文为tACS干预AD的研究提供了参考和依据。

1 材料与方法

1.1 实验对象

实验选用16只3月龄小鼠,其中12只AD小鼠模型为APP/PS1转基因小鼠,4只普通小鼠为C57/BL6-Tg小鼠,均购自中国医学科学院医学实验动物研究所。所有小鼠被饲养在温度适宜的房舍内。将12只AD小鼠分为3组:AD组、tACS组和假刺激组,每组4只小鼠,选用4只普通小鼠作为实验的正常对照组。

1.2 经颅交流电刺激实验

tACS 组进行刺激时,将小鼠用 2% 异氟烷麻醉后固定在立体定位仪上,通过外科手术方法切开头皮,刮除筋膜裸露头骨,以小鼠颅骨的前囟作为参照点,将电极贴附在海马位点(前囟向后 2 mm,矢状缝左右 1.35 mm)的正上方区域,刺激右侧海马。小鼠连续 21 d 每天接受 20 min 的 tACS 刺激:刺激电流为 130 μA ,频率为 40 Hz,通过函数波形信号发生器(RIGOL DG4202)输出交流电信号。通过示波器实时记录小鼠接受的刺激信号,保证输出刺激信号的准确性。假刺激组是对 APP/PS1 转基因小鼠仅在刺激实验开始后 30 s 和结束前 30 s 进行刺激。实验流程如图 1 所示。tACS 组和假刺激组对小鼠进行 21 d 的连续刺激,正常对照组和 AD 组未进行刺激操作。刺激完成后,所有小鼠均植入记录电极,手术后小鼠恢复 3 d,然后进行 Y 迷宫的任务训练和数据记录。



图 1 小鼠 tACS 刺激实验流程图

Fig. 1 Time course of experimental procedures of tACS on rat

1.3 记录电极放置

将小鼠用 2% 异氟烷麻醉,通过外科手术方法切开头皮,刮除筋膜裸露头骨,以小鼠颅骨的前囟作为参照点,确定记录电极位点(前囟向后 2 mm,矢状缝向左 1.35 mm 和向右 1.35 mm),用颅骨钻开颅并用立体定位仪植入记录电极(植入深度为 1.29 mm)。其中记录电极采用镍铬直丝,每个脑区 3 根直丝,每个电极由 6 根直丝构成。小脑处植入颅骨钉作为参考电极,用铜网包围整个采集电极作为屏蔽。手术后恢复 3 d 时间,根据手术的损伤情况,在进行 Y 迷宫训练之前,剔除掉行为异常的老鼠。

1.4 行为训练

小鼠进行 Y 迷宫行为训练,同时记录小鼠的行为学表现和电生理数据。Y 迷宫由 3 个臂(I 区、II 区和 III 区)组成,如图 2 所示,小鼠被允许自由探索 3 个臂,每次实验包括两次训练,每只老鼠重复 85 次实验。小鼠放置在起始端(I 区),第一次是自由选择阶段,可以任意选择 II 或者 III 区,然后小鼠自行返回起始端(I 区)。第一次训练结束 10 s 后,开始第二次训练,要求小鼠进入与自由选择阶段相反的臂。若第二次选择与第一次相同,则认为是一次错

误的训练,在小鼠选择错误的 II 区或者 III 区的臂底施加弱脉冲刺激小鼠 1 s,弱电流刺激小鼠产生的刺激痛感作为选择错误的惩罚。若第二次与第一次选择不同则认为是正确的训练,允许小鼠正常返回。在 Y 迷宫的交叉口,记录一次实验的起始时间,当小鼠进入 Y 型迷宫 II 区或者 III 区辨别的决策点时,再次记录实验的时间,两次时间点之差表示小鼠一次工作记忆训练的时间。

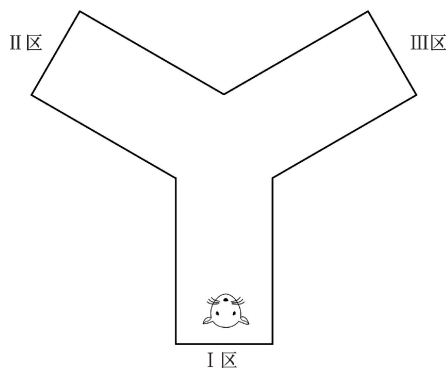


图 2 Y 型迷宫训练任务示意图

Fig. 2 Schematic of the training task on Y-maze

1.5 数据记录与分析

1.5.1 数据记录

局部场电位记录:在进行 Y 迷宫行为训练的过程中,通过多通道生理采集系统 cerebus 记录左海马和右海马两个通道的神经电活动信号,对原始信号进行采样,采样率设为 500 Hz。同时,记录小鼠在 Y 迷宫任务期间的 85 次行为训练的情况,观察训练的正确率与训练次数之间的关系,训练次数以步长为 5 的窗口滑动,计算并记录每 10 次训练正确率的平均值。

1.5.2 功率谱密度

使用 matlab 中 pwelch 函数,计算脑电信号的功率谱密度,脑电信号采样率为 500 Hz,设置 Hamming 窗,窗长 1 s,50% 的重叠。计算正常对照组、AD 组、tACS 组和假刺激组脑电信号的功率谱密度,绘制功率谱密度曲线,频率设置为 0~45 Hz(主要研究频率范围为 0~45 Hz)。

1.5.3 格兰杰因果分析

格兰杰因果分析就是基于自回归模型分析时间序列 X 的过去是否有助于预测时间序列 Y 的现在。假设 $x_1(t)$ 和 $x_2(t)$ 是任意两个广义平稳的时间序列, $x_1(t)$ 或 $x_2(t)$ 单独可以表示为

$$x_n(t) = \sum_{j=1}^p a_j x_n(t-j) + \xi_n \quad (1)$$

式中: p 是模型阶数; a_j 是回归系数; ξ_n 为时间序列的预测误差。通过 $x_2(t)$ 来预测 $x_1(t)$ 和通过 $x_1(t)$ 来预测 $x_2(t)$ 可表示为

$$x_1(t) = \sum_{j=1}^p a_{11} x_1(t-j) + \sum_{j=1}^p a_{12} x_2(t-j) + \xi_{12} \tag{2}$$

$$x_2(t) = \sum_{j=1}^p a_{21} x_1(t-j) + \sum_{j=1}^p a_{22} x_2(t-j) + \xi_{21} \tag{3}$$

式中: ξ_{12} 和 ξ_{21} 为时间序列的预测误差。从 $x_1(t)$ 到 $x_2(t)$ 的因果作用可表示为

$$G_{1 \rightarrow 2} = \ln \frac{\text{var}(\xi_{12})}{\text{var}(\xi_1)} \tag{4}$$

式中: $\text{var}(\xi_1)$ 和 $\text{var}(\xi_{12})$ 是单变量和全模型中的预测误差。

本研究使用 matlab 工具箱(MVGC)分析格兰杰因果关系以及海马两个区域的因果关系,自定义阶数为 50,计算 θ 频段和 γ 频段下双侧海马之间的格兰杰因果值。

1.6 统计学方法

采用 GraphPad prism 软件进行统计学分析,通过独立样本 t 检验和双因素方差分析,比较正常对照组、AD 组、tACS 组和假刺激组在不同频带下的统计学差异。统计分析中 P 表示显著性水平,* 表示 $P<0.05$,** 表示 $P<0.01$,*** 表示 $P<0.001$,**** 表示 $P<0.0001$,ns 表示无显著性差异,数据表示为均值±标准误差(SEM)。

2 行为及电生理结果

本文统计了正常对照组、AD 组、tACS 组和假刺激组小鼠在执行 Y 迷宫任务时的训练表现。计算各个组的局部场电位在主要频带上(0~45 Hz)的功率谱密度,绘制功率谱密度与频率的曲线,应用格兰杰因果的方法,计算各个组的左、右海马之间的格兰杰因果连接值(GC),分析各组之间脑网络有效连接的差异。

2.1 行为表现

图 3 记录了 Y 迷宫训练任务期间不同组小鼠的行为表现。随着训练次数的增加,各组小鼠的训练正确率都有明显增加,AD 组的平均正确率(0.556±0.02)明显低于正常对照组的正确率(0.825±0.08),tACS 组行为正确率(0.643±0.05)明显提高,在训练次数大于 30 次时接近正常对照组水平。

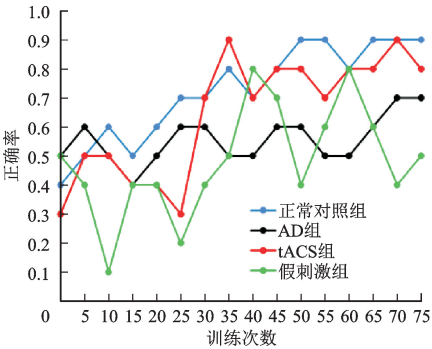


图 3 各组小鼠在 Y 迷宫任务中的行为表现
Fig. 3 Behavioral correct rate on the Y-maze task in each group of rat

2.2 功率谱密度分析

图 4 为正常对照组、AD 组、tACS 组和假刺激组的功率谱密度曲线,计算了在 θ 频段(4~12 Hz)和 γ 频段(30~45 Hz)的平均功率谱密度。在 θ 频段上,AD 组的平均功率谱密度显著低于正常对照组($P<0.01$),而 tACS 组的功率谱密度恢复至正常对照组的值。在 γ 频段上,AD 组的功率谱密度显著低于正常对照组($P<0.0001$),tACS 组的功率谱密度提高至正常对照组水平。tACS 可以增强 AD 小鼠海马处 θ 频段和 γ 频段的功率。

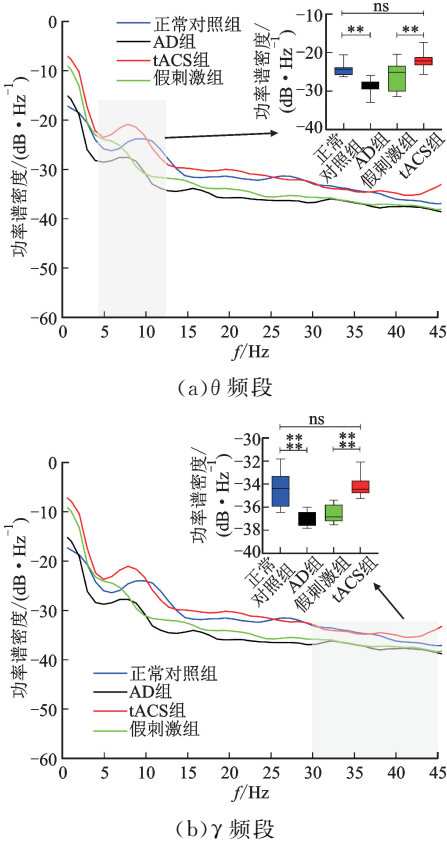


图 4 各组的功率谱密度曲线

Fig. 4 Power spectral density of LFPs recorded in each group

2.3 θ 频段和 γ 频段的格兰杰因果分析

行为学表现和功率谱密度分析表明,AD 组与正常对照组之间存在差异,tACS 可以恢复这种差异。使用格兰杰因果分析来进一步研究正常对照组、AD 组、tACS 组和假刺激组双侧海马之间的因果连接。

在 θ 频段上,统计学分析各组双侧海马之间平均 GC 值的差异(见图 5)。在左海马到右海马的信息流向上,4 个组的平均 GC 值分别是 0.400 ± 0.013 、 0.111 ± 0.002 、 0.377 ± 0.017 、 0.099 ± 0.002 (见图 5(a))。在右海马到左海马的信息流向上,4 个组的平均 GC 值分别是 0.208 ± 0.007 、 0.109 ± 0.003 、 0.185 ± 0.005 、 0.044 ± 0.002 (图 5(b))。从左海马到右海马和从右海马到左海马的信息流向上,AD 组的 GC 值均显著小于正常对照组($P < 0.0001$),tACS 组的 GC 值均显著大于假刺激组的 GC 值($P < 0.0001$)。在左海马到右海马的信息流向上,tACS 组的 GC 值与正常对照组无统计学差异,在右海马到左海马的信息流向中,tACS 组的 GC 值也接近正常对照组水平。图 5(c)是分析各个组双侧海马之间不同信息流向的统计学差异。正常对照组的 GC 值在左、右海马之间不同的信息流向上存在统计学差异($P < 0.0001$),AD 组和假刺激组的 GC 值在双侧海马的不同信息流向上无统计学差异。与正常对照组相比,AD 组从左海马到右海马 GC 值的变化是大于右海马到左海马的 GC 值变化程度($0.289 > 0.099$),而 tACS 组在不同的信息流向上 GC 值的差异与正常对照组相近。

图 6 是 γ 频段上正常对照组、AD 组、tACS 组和假刺激组的平均 GC 值比较,在左海马到右海马的信息流向上,4 个组的平均 GC 值分别是 0.083 ± 0.002 、 0.145 ± 0.002 、 0.074 ± 0.001 、 0.115 ± 0.001 (见图 6(a))。在右海马到左海马的信息流向上,4 个组的平均 GC 值分别是 0.077 ± 0.002 、 0.127 ± 0.003 、 0.082 ± 0.002 、 0.105 ± 0.001 (见图 6(b))。从左海马到右海马和右海马到左海马的信息流向上,AD 组的 GC 值均显著大于正常对照组($P < 0.0001$),tACS 组的 GC 值均显著小于假刺激组的 GC 值($P < 0.0001$),tACS 组的 GC 值与正常对照组之间无显著性差异,tACS 刺激使 AD 小鼠的 GC 值恢复到正常对照组水平。图 6(c)是分析各个组左、右海马之间不同信息流向的统计学差异。AD 组的 GC 值从左海马到右海马与右海马到左海马的信息流向存在统计学差异($P < 0.0001$),其他组双侧海

马之间不同的信息流向无统计学差异。与正常对照组相比,AD 组从左海马到右海马的 GC 值比右海马到左海马的 GC 值变化程度更大($0.062 > 0.05$),tACS 组在不同的信息流向上 GC 值的差异与正常对照组相近。

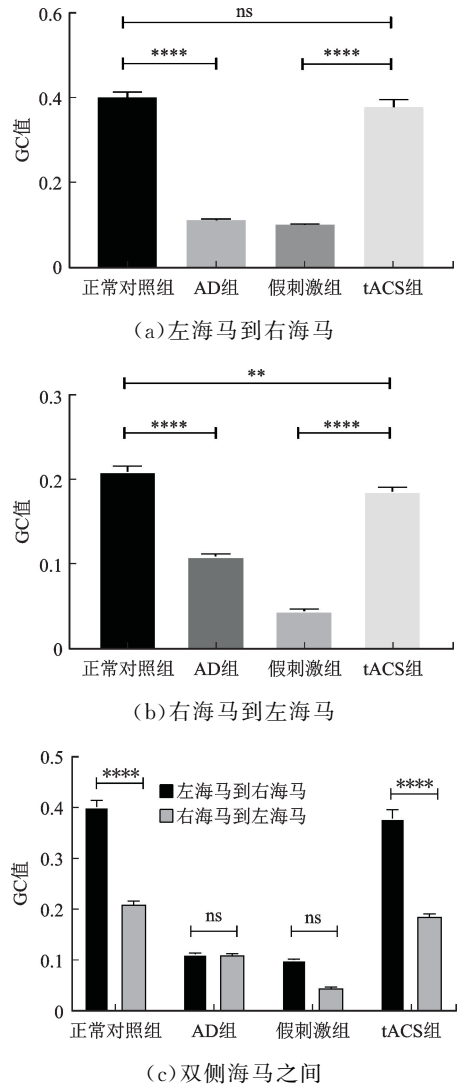
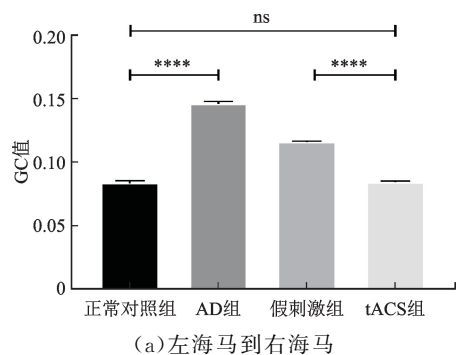


图 5 θ 频段上各组的格兰杰因果值比较
Fig. 5 Comparison of Granger causality values in the θ band in each group



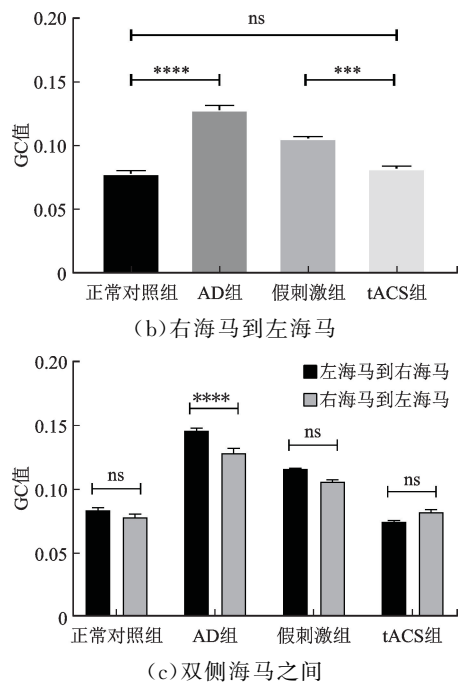


图 6 γ 频段上各组的格兰杰因果值比较

Fig. 6 Comparison of Granger causality values in the γ band in each group

3 讨论

本文记录了正常对照组、AD 组、tACS 组和假刺激组在 Y 迷宫任务期间左、右海马的局部场电位。通过行为表现,功率谱密度分析和左、右海马之间的格兰杰因果分析的研究结果发现:①AD 小鼠行为训练的正确率低于正常小鼠,在 θ 和 γ 频段上的功率谱密度低于正常小鼠;②AD 小鼠的双侧海马之间有效连接异常;③tACS 干预后,AD 小鼠的行为正确率提高, θ 振荡和 γ 振荡的功率增强,且 tACS 改善了 AD 小鼠海马双侧的异常脑网络连接。

在 Y 迷宫行为训练期间,AD 组训练正确率明显低于正常对照组,表明 AD 小鼠工作记忆损伤,这与已有的研究一致^[19]。tACS 可以提高 AD 小鼠行为训练的正确率,推测 tACS 可以改善 AD 小鼠的记忆损伤。

海马在学习和记忆中起着重要作用,因此本文分析了各组小鼠在执行工作记忆任务期间海马处的功率谱密度,进一步探究 AD 小鼠记忆损伤的神经机制。研究发现,与正常对照组相比,AD 组的 θ 频段和 γ 频段的功率谱密度均降低。40 Hz tACS 增强了 γ 振荡和 θ 振荡的能量,推测 40 Hz tACS 增强了 γ 振荡,同时调制了 θ 振荡,对 θ 频段振荡有促进作用。之前有研究发现 γ 频段的 tACS 会调制 β 的

振荡^[20],表明 tACS 可能通过调节不同频段振荡来改善 AD 的记忆功能。

海马处异常的 θ 和 γ 振荡可能是阿尔兹海默症的重要特征。目前,在 AD 小鼠模型中已经发现 γ 活性降低^[13],同时 AD 患者中也存在 γ 振荡受损^[14]。 γ 振荡(30~100 Hz)与学习、记忆等认知活动有关,主要反映抑制性中间神经元和锥体细胞之间的信息传递。视觉刺激诱导神经退行性疾病小鼠模型中的 γ 活性可以改善突触功能,改善小鼠的行为表现,防止神经退行性病变^[21]。AD 小鼠 γ 振荡能量异常可能影响双侧海马神经环路的信息整合。 θ 振荡(4~12 Hz)与探索行为有关,在工作记忆期间发挥重要作用, θ 振荡反映了记忆信息的处理和存储^[22]。海马处的 θ 振荡和 γ 振荡受损可能是 AD 小鼠工作记忆受损的神经机制之一。

行为学表现和功率谱密度分析之后,通过格兰杰因果分析,研究海马左、右侧之间的有效连接,从脑网络连接的角度更好反馈记忆信息传递机制。研究发现,在 θ 频段下,AD 组左、右海马之间的 GC 值均小于正常对照组,在 γ 频段下 AD 组左、右海马之间的 GC 值均大于正常对照组,表明在 θ 和 γ 频段上 AD 小鼠双侧海马之间的有效连接存在异常,这与之前的研究一致^[23]。AD 患者的脑网络有效连接存在异常,脑网络连接存在异常可能与 AD 患者大脑区域之间的信息交换效率较低有关^[23]。XUE 等研究表明,静息态下正常对照组、轻度认知障碍组和 AD 受试者的海马体与其他大脑区域之间网络连接存在差异,这种现象可能与认知功能有关,且异常连接是单向的^[24]。大脑网络有效连接的异常变化可能与神经退行性过程有关,也可能涉及海马及其他大脑区域。支持学习和记忆的信息传输通路异常可能导致认知障碍和记忆损伤,AD 小鼠双侧海马的有效连接异常可能影响到记忆信息的传输,影响到 AD 患者的行为表现。双侧海马之间有效连接异常可能是 AD 小鼠工作记忆受损的神经机制之一。与正常对照组相比,AD 组从左海马到右海马信息流向上的 GC 值比右海马到左海马的 GC 值变化程度大,AD 组双侧海马之间的网络连接异常,存在左、右不对称性。Watanab 等研究表明,轻度认知障碍和 AD 患者双侧海马中的代谢物浓度发生不对称变化,左侧海马代谢物浓度变化与轻度认知障碍和 AD 患者的记忆功能障碍有关^[11]。这与本文的结果一致。

已有多项研究表明,tACS 可以改善 AD 患者的认知功能。Moussavi 等研究表明,tACS 可以改善

老年痴呆患者的认知功能,可能对长期记忆有改善作用^[25]。Dhaynaut 等研究表明,tACS 靶向的颞叶区域的 p-tau 蛋白沉积显著减少,40 Hz 的 tACS 可以改善 AD 患者的症状^[26]。

目前,tACS 干预 AD 的研究大多限于刺激靶区相关的局部脑区的研究,本研究联合分析海马靶点区和靶点对侧之间的有效连接,进而揭示 tACS 干预 AD 的神经机制。研究表明,tACS 恢复了 AD 小鼠双侧海马之间异常的有效连接,tACS 靶点区和靶点对侧之间的有效连接均使异常的有效连接恢复至正常水平。海马是一个有机整体,尽管左、右海马之间在解剖上^[27-28]和功能^[29]上存在一定的差异,但 tACS 靶向刺激右海马后,从右海马到左海马的信息流向与左海马到右海马的信息流向上的有效连接发生一致变化,左、右海马之间的连通性变化是一致的。这表明,40 Hz tACS 可以通过改善 AD 双侧海马之间的有效连接来改善 AD 小鼠的记忆功能。

在后续研究中,需要进一步探究文中结果确切的神经生物学机制。本文没有单独考虑训练任务正确和错误情况下的脑网络连接,后续将继续研究训练任务的正确与否对小鼠双侧海马网络连接的影响。本研究存在样本量较小的限制,后续通过增加样本量来进一步探究 tACS 的效果和长期作用。

4 结 论

多项研究表明,tACS 对 AD 患者的症状有改善作用,针对 tACS 干预 AD 的神经机制的研究仅限于刺激靶点相关的局部脑区。本文采用格兰杰因果分析的方法,研究海马靶点侧和靶点对侧的脑网络有效连接,从相连脑区的角度探究 tACS 干预 AD 的神经机制。研究发现,AD 小鼠双侧海马之间的网络连接出现异常,而以右海马为靶点的 40 Hz 的 tACS 通过改善双侧海马间的有效连接,可以恢复海马区 γ 和 θ 的异常振荡,改善了 AD 小鼠在记忆任务中的表现。tACS 可以恢复阿尔兹海默病存在的异常脑网络连接,从而改善 AD 患者的认知功能,为 AD 的治疗提供一种神经调控方法。

参考文献:

- [1] ATEŞ F E, CANGÖZ B, ÖZEL KIZIL E T, et al. Frontal activity during a verbal emotional working memory task in patients with Alzheimer's disease: a functional near-infrared spectroscopy study [J]. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2017, 261: 29-34.
- [2] 于晓琳, 张建保, 王珏. 心算任务中与自主神经有关的头皮脑电活动研究 [J]. *西安交通大学学报*, 2009, 43(10): 124-128.
YU Xiaolin, ZHANG Jianbao, WANG Jue. Scalp electrical activity related to autonomic nervous during a mental arithmetic task [J]. *Journal of Xi'an Jiaotong University*, 2009, 43(10): 124-128.
- [3] VATANSEVER D, MANKTELOW A E, SAHAKI-AN B J, et al. Angular default mode network connectivity across working memory load [J]. *Human Brain Mapping*, 2017, 38(1): 41-52.
- [4] GOODMAN M S, KUMAR S, ZOMORRODI R, et al. Theta-gamma coupling and working memory in Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2018, 10: 101.
- [5] 陈静静, 张挺, 郑旭媛. 基于 Granger 因果分析的阿尔兹海默病静息态脑电网络连接特性的研究 [J]. *航天医学与医学工程*, 2015, 28(6): 397-402.
CHEN Jingjing, ZHANG Ting, ZHENG Xuyuan. Study on brain networks connectivity specificity using resting state electroencephalography based on granger causal analysis in Alzheimer's disease [J]. *Space Medicine & Medical Engineering*, 2015, 28(6): 397-402.
- [6] 刘莲艾, 徐进, 徐燕芝, 等. 早期血管性痴呆患者的效应连接研究 [J]. *西安交通大学学报*, 2016, 50(3): 146-150.
LIU Lian'ai, XU Jin, XU Yanzhi, et al. Effective connectivity analysis for patients with early vascular dementia [J]. *Journal of Xi'an Jiaotong University*, 2016, 50(3): 146-150.
- [7] ANDREWS-HANNA J R, SNYDER A Z, VINCENT J L, et al. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging [J]. *Neuron*, 2007, 56(5): 924-935.
- [8] DAMOISEAUX J S. Effects of aging on functional and structural brain connectivity [J]. *NeuroImage*, 2017, 160: 32-40.
- [9] LI Xinwei, LI Deyu, LI Qionglings, et al. Hippocampal subfield volumetry in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 20873.
- [10] SHI Feng, LIU Bing, ZHOU Yuan, et al. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: meta-analyses of MRI studies [J]. *Hippocampus*, 2009, 19(11): 1055-1064.
- [11] WATANABE T, SHIINO A, AKIGUCHI I. Hippocampal metabolites and memory performances in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Neurobiology of Learning*

- and Memory, 2012, 97(3): 289-293.
- [12] FRÖHLICH F, MCCORMICK D A. Endogenous electric fields may guide neocortical network activity [J]. *Neuron*, 2010, 67(1): 129-143.
- [13] VERRET L, MANN E O, HANG G B, et al. Inhibitory interneuron deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in Alzheimer model [J]. *Cell*, 2012, 149(3): 708-721.
- [14] STAM C J, VAN CAPPELLEN VAN WALSUM A M, PIJNENBURG Y A L, et al. Generalized synchronization of MEG recordings in Alzheimer's disease: evidence for involvement of the gamma band [J]. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2002, 19(6): 562-574.
- [15] IACCARINO H F, SINGER A C, MARTORELL A J, et al. Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia [J]. *Nature*, 2016, 540(7632): 230-235.
- [16] BENUSSI A, CANTONI V, COTELLI M S, et al. Exposure to gamma tACS in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled, cross-over, pilot study [J]. *Brain Stimulation*, 2021, 14(3): 531-540.
- [17] 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 [C] //2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC). Piscataway, NJ, USA: IEEE, 2020: 3649-3653.
- [18] 柯丽萍, 蒲江波, 李佳宁, 等. 格兰杰因果分析研究体感电刺激对脑网络活动的影响 [J]. *生物医学工程与临床*, 2018, 22(5): 487-492.
- KE Liping, PU Jiangbo, LI Jianing, et al. Effect of somatosensory electrical stimulation on brain network activities by Granger causality analysis [J]. *Biomedical Engineering and Clinical Medicine*, 2018, 22(5): 487-492.
- [19] DAVIS K E, BURNETT K, GIGG J. Water and T-maze protocols are equally efficient methods to assess spatial memory in 3xTg Alzheimer's disease mice [J]. *Behavioural Brain Research*, 2017, 331: 54-66.
- [20] MASTAKOURI A A, SCHOLKOPF B, GROSSE-WENTRUP M. Beta power may mediate the effect of gamma-TACS on motor performance [C] //2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). Piscataway, NJ, USA: IEEE, 2019: 5902-5908.
- [21] ADAIKKAN C, MIDDLETON S J, MARCO A, et al. Gamma entrainment binds higher-order brain regions and offers neuroprotection [J]. *Neuron*, 2019, 102(5): 929-943.
- [22] ZHANG Dan, ZHAO Huipo, BAI Wenwen, et al. Functional connectivity among multi-channel EEGs when working memory load reaches the capacity [J]. *Brain Research*, 2016, 1631: 101-112.
- [23] DE HAAN W, PIJNENBURG Y A, STRIJERS R L, et al. Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease using EEG and graph theory [J]. *BMC Neuroscience*, 2009, 10: 101.
- [24] XUE Jiayue, GUO Hao, GAO Yuan, et al. Altered directed functional connectivity of the hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2019, 11: 326.
- [25] MOUSSAVI Z, KIMURA K, KEHLER L, et al. A novel program to improve cognitive function in individuals with dementia using transcranial alternating current stimulation (tACS) and tutored cognitive exercises [J]. *Frontiers in Aging*, 2021, 2: 632545.
- [26] 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]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2022, 85(4): 1667-1676.
- [27] SAMARA A, VOUGAS K, PAPADOPOULOU A, et al. Proteomics reveal rat hippocampal lateral asymmetry [J]. *Hippocampus*, 2011, 21(1): 108-119.
- [28] KAWAHARA A, KURAUCHI S, FUKATA Y, et al. Neuronal major histocompatibility complex class I molecules are implicated in the generation of asymmetries in hippocampal circuitry [J]. *The Journal of Physiology*, 2013, 591(19): 4777-4791.
- [29] SAKAGUCHI Y, SAKURAI Y. Left-right functional asymmetry of ventral hippocampus depends on awareness of situations [J]. *Behavioural Brain Research*, 2017, 325(Part A): 25-33.

(编辑 杜秀杰)