



上海健康医学院
SHANGHAI UNIVERSITY OF MEDICINE & HEALTH SCIENCES

Undergraduate Course (Thesis - type) Test Questions

First Semester of the 2024/2025 Academic Year

Course Name: Introduction to Biomedical Engineering

Course Code: 104065011

**Thesis Title: Research Progress of Gamma Stimulation for
the Treatment of Alzheimer's Disease**

Student Name: Xiaoli Wang

Major & Student ID: Biomedical Engineering, B23040101025

College: School of Medical Instrumentation

Course (Thesis) Grade:

Course (Thesis) Grading Criteria (Required):

(1) Thesis Structure: Full score is 50 points.

A. The thesis has distinct levels, well - organized content, with a word count of over 4000 words and is written in a standardized manner: 40 - 50 points; B. The thesis has average levels, average content organization, average coherence, and a word count of 3500 - 4000: 30 - 39 points; C. The thesis has unreasonable levels, unreasonable content organization, and a word count of less than 3000: less than 30 points.

Format Requirements: The text font is Songti font size 12, and for English, use Times New Roman font. An abstract, keywords, body text, and conclusion are required. There should be at least 10 references, and the format should comply with the national standard GB/T 7714.

The font for references is Songti font size 10.5 , and for English, use Times New Roman.

(2) Language Organization: Full score is 20 points.

A. The language is concise and fluent: 16 - 20 points; B. The language is average and basically fluent: 12 - 15 points; C. The language is not fluent and contains typos: less than 11 points.

(3) Innovation: Full score is 10 points.

A. The thesis is forward - looking and has many innovative insights: 8 - 10 points; B. The thesis is forward - looking and has a few innovative insights: 4 - 7 points; C. The thesis is not forward - looking and has no innovation: 0 - 3 points.

(4) Practical Value: Full score is 20 points.

A. The thesis has high practical value and can solve practical problems: 16 - 20 points; B. The thesis has average practical value and has certain reference value: 8 - 15 points; C. The thesis has no practical value: 0 - 7 points.

Instructor's Signature: _____

Date:

Course (Thesis) Title: Research Progress of Gamma Stimulation for the Treatment of Alzheimer's Disease

内容:

伽马刺激对阿尔茨海默病治疗的研究进展

摘要 随着社会的老龄化, 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 成为社会的沉重负担, 并且至今为止其治疗药物效果不理想。大脑中的伽马振荡被认为与认知相关, AD 患者的伽马振荡被减弱。近年来, 基于夹带效应设计伽马刺激来改善 AD 的疗法在动物模型和人类临床实验中取得进展, 有望成为一种除药物之外的疗法。本文比较了不同伽马刺激的刺激方案以及效果, 分析和讨论了该疗法的可能发展方向和应用前景, 有利于今后更好的开展 AD 的非药物治疗。

Research Progress of Gamma Stimulation for the Treatment of Alzheimer's Disease

Abstract Alzheimer's disease (AD) has increasingly become a significant

societal burden with the aging population, yet current medication-based treatments have shown limited effectiveness. Gamma oscillations in the brain are believed to play a crucial role in cognition and are notably diminished in AD patients. Recently, therapeutic approaches leveraging entrainment effects to enhance gamma activity have shown promising advancements in animal models and human clinical trials. These approaches are poised to complement pharmacological interventions in treating AD. This paper compares various stimulation protocols and assesses the differential effects of gamma stimulation. It analyzes and discusses potential future developments and application prospects of this therapy, aiming to enhance non-pharmacological treatments for AD.

Key words Alzheimer's disease; gamma oscillation; visuoauditory stimulation; entrainment

1 引言

痴呆是由于大脑发生结构上或代谢性病造成的进行性智能衰退。阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）是痴呆的一种，占 60%~80%，主要发生在老年或老年前期，其临床表现为不同程度的认知功能障碍和日常生活能力的下降等^[1]。AD 是一种非正常的病理状态，而非正常衰老过程，为患者本人及其家庭带来身心损害，为社会带来巨大经济负担。在全球老龄化的大趋势下，据 WHO 数据显示全球痴呆症患者人数预计将从 2019 年的 5500 万增加到 2050 年的 1.39 亿。目前全球约有 3200 万人受 AD 的影响，中国 AD 患者约为 983 万^[2]，并随着老龄化的加深而不断上升。AD 的人均年度总成本为轻度 AD 的 468.28 美元到重度 AD 的 171283.8 美元，护理成本随疾病程度呈非线性增长^[3]。阿尔茨海默病将成为未来社会的挑战，亟须寻找解决方案。

AD 病因及发病机制尚不明确，可能为多因素参与（如遗传、环境、老龄、代谢、头部外伤史、雌激素缺乏等），通过多种途径所致的慢性复杂的病理过程。已有的证据表明 A β 淀粉样蛋白（amyloid β - protein）的异常聚集而形成的斑块在 AD 的发病中起着至关重要的作用^[4]，以及 tau 蛋白磷酸化累积形成神经原纤维缠结也是一个重要原因^[5]。此外，胆碱能学说、神经炎症、基因突变也是引发 AD 的可能机制^[6]。

一直以来，针对 AD 的治疗方式研究不断，包括有药物治疗和非药物治疗，但收效甚微，仍然有巨大的开发空间。早期，美国食品和药物管理局（F

ood and Drug Administration, FDA) 批准的治疗 AD 的药物有阿杜卡单抗、多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀和美金刚。这些药物均为对症治疗, 并不能阻止或者延缓病情的进展。现阶段针对 AD 治疗的药物研发大部分转为开发基于各种假说理论的对因治疗, 包括“ $A\beta$ -淀粉样蛋白假说”“Tau 蛋白假说”“胆碱能假说”等^[7]。2023 年新药仑卡奈单抗 (Lecanemab) 获得 FDA 批准, 以减少 $A\beta$ 淀粉样蛋白斑块作为机制, 在临床试验中展现出初步的良好效果^[8]。但估算患者一年的治疗费用约为 2.6 万美元, 对于个人来说经济负担较重。2024 年仑卡奈单抗在我国申请上市获批, 首批 6 名阿尔茨海默病早期患者将在复旦大学附属华山医院接受周期为 18 个月的治疗。

由于药物治疗存在困境, 非药物治疗成为一种选择方案。麻省理工学院蔡立慧团队于 2016 年提出 40Hz 的光刺激能够减少 $A\beta$ 淀粉样蛋白, 从而达到治疗 AD 的作用^[9]。在 2021 年阿尔茨海默病协会国际会议上, Cognito Therapeutics 公司 (由光遗传学先驱 Ed Boyden 教授和蔡立慧教授联合创建) 展示了声光疗法治疗轻中度 AD 患者的 II 期临床试验结果。数据表明, 患者的睡眠、记忆和认知均有所改善, 患者的脑萎缩显著减少, 表现为脑容量损失下降了 65%^[10]。目前该公司的 GammaSense 产品已获得美国 FDA 的突破性医疗器械审批。40Hz 处于人脑电活动的伽马 (γ) 波段。神经振荡是中枢神经系统电活动的节律性波动, 反映了神经元集群兴奋性和抑制性相互作用的周期性变化。脑电活动按照频率从低到高一般划分为: δ (1~4 Hz)、 θ (4~12 Hz)、 β (12~30 Hz)、 γ (30~100 Hz), 参与脑的高级功能。 γ 振荡在记忆编码、工作记忆等认知过程中发挥至关重要的作用。 γ 振荡的减弱与某些神经系统疾病的认知能力下降有关, 如阿尔茨海默病^[11]。研究人员提出 γ 振荡可能是认知障碍相关疾病的潜在治疗靶点^[12, 13]。除光声刺激之外, 还有其他形式的 γ 刺激用于改善认知功能障碍, 例如经颅电刺激、磁刺激等。本文将综述 γ 刺激用于治疗 AD 的进展, 介绍 γ 刺激治疗 AD 的机制, 总结比较不同的刺激方案对动物模型和人类患者的作用效果, 最后对刺激方案的讨论和未来发展方向进行总结, 以期今后为伽马刺激预防治疗 AD 方面的研究提供参考。

2 伽马刺激治疗 AD 的机制

早在 1998 年, Rager 和 Singer 采用非侵入性的 2~50 Hz 的光闪烁刺激来调控猫的神经回路, 发现猫的视网膜-丘脑-视觉皮层系统对光闪烁刺激产生了对应频率的功率增强, 即夹带 (entrainment) 效应^[14]。夹带是指两个相互作用的振荡系统在各自独立运行时具有不同的周期, 通过相互调节形成一个共同周期的过程。在神经科学中, 一个系统是大脑, 另一个系统则是用来对大脑活动进行调节的刺激系统, 包括光声、电、磁和超声等^[15]。夹带的发生需要时间, 以及取决于刺激强度。低强度的刺激只会夹带固有频率, 随着刺激强度的增加, 系统中不存在的频率也能被诱导。基于刺激的不同, 人类大脑中存在的夹带效应分为: 感觉夹带、无创电/磁夹带、有创电夹带。感觉夹带是通过光 (视觉) 和声音 (听觉) 来进行调节的, 调节的结果不仅仅存在于感觉区域, 还会传递到下游区域, 例如海马。经颅电刺激 (Transcranial electric stimulation, tES) 是一种通过电极将微弱电流施加到头皮上的技术。其中经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 是无节律成分的静态电流刺激, 经颅交流电刺激 (transcranial alternating current stimulation, tACS) 是波形在 0 左右振荡刺激。重复经颅磁刺激 (Repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 通过施加持续短时磁脉冲在神经组织中诱导电流。rTMS 的优势在于其聚焦性, 即能够在特定节律下靶向特定大脑区域。无创电/磁夹带包括了通过 tES/rTMS 夹带。有创电夹带是通过脑深部电刺激 (Deep brain stimulation, DBS) 对脑组织进行直接电刺激。

夹带效应为外部刺激调控神经振荡提供了重要的可选择方案。患有 AD 疾病的大脑中神经元的缺失导致神经网络兴奋抑制的平衡受损和 γ 振荡活动的减弱^[16]。目前用于 AD 治疗的刺激方式主要有 tACS、rTMS 和感觉刺激, 使用的频率为 γ 。其中对阿尔茨海默病小鼠模型的研究表明, 以 40 Hz 光闪烁驱动海马神经元降低了 A β 淀粉样斑块的水平。这种对 beta-淀粉样斑块的抑制作用在侵入性 (光遗传学) 刺激和非侵入性感觉闪烁中都存在, 这表明感觉夹带确实会影响海马的活动。下面将从动物模型和人类患者两个方面比较现有研究利用伽马频率 tACS、rTMS 和感觉刺激治疗 AD 的效果。

3 伽马刺激在动物模型实验中的结果

伽马频率 tACS、rTMS 和感觉刺激方案在多种 AD 动物模型（APP/PS1、SAMP8、5XFAD、CK-p25、Tau P301S 和 3xTg-AD）的认知行为以及分子水平上表现出良好的治疗效果，如表 1 所示。大多数研究表明伽马频率刺激能够改善 AD 动物模型的学习和记忆能力，并且降低 A β 沉积，但不同的研究中具体假设的机制有所不同。治疗的周期长短对效果有影响，效果越长效果越稳定。

表 1 伽马刺激对 AD 模型动物的作用

刺激方案	动物模型	结果	参考文献
40Hz tACS, 7~28 天, 20 分钟/天	APP/PS1	改善短期记忆, 降低了海马的 A β 水平 长期治疗比短期效果更显著	[17]
40Hz tACS(脑区局部刺激), 21d, 20 分钟/天	APP/PS1	改善记忆功能	[18]
5Hz rTMS 10 组/天	SAMP8	改善空间学习和记忆缺陷以及形态异常, 降低了促凋亡蛋白的表达和增加了抗凋亡蛋白的表达	[19]
40Hz 光刺激 1 小时	5XFAD/PV-Cre	降低 A β 沉积, 激发小胶质细胞吞噬功能	[9]
40Hz GENUS 刺激 1 小时	5XFAD	促进脑脊液的流入和间质液的流出, 通过类淋巴系统清除脑内淀粉样蛋白	[20]
40Hz GENUS 刺激 1 小时	5xFAD	改善空间记忆和识别记忆, 并减少淀粉样蛋白, 降低磷酸化 tau 的含量	[21]
40Hz 光刺激 42 天, 1 小时/天	CK-p25 Tau P301S	改善空间记忆和学习能力, 增强神经保护因子, 减少神经元的 DNA 损伤, 减轻小胶质细胞的炎症反应	[22]
40Hz 光刺激 22 天, 1 小时/天	1S		
运动时 40Hz 光刺激 12 周 6 天/周 30~50 分钟/天	3xTg-AD	改善空间学习、记忆和长期记忆, 降低 A β 和 tau 的水平, 增强线粒体功能和神经可塑性	[23]

4 伽马刺激在人类临床实验中的结果

动物模型上的成功，为人类的临床实验提供丰富的经验，如表 2 为不同类型的伽马刺激对 AD 患者的治疗作用。光声刺激由于其安全性和方便性，越来越多的被研究和应用，结果表明多种感觉联合刺激效果更好，刺激持续天数越久效果越好。一般来说每天刺激 1 小时是患者能够接受的时长。在不同研究中具体使用的刺激参数有所不同，很有可能是造成结果不完全一样的原因。目前已有一些公司的产品正在临床实验阶段。

表 2 伽马刺激对 AD 患者的作用

刺激类型	刺激参数	受试者情况	结果	参考文献
tACS	40Hz, 每天 1 小时, 周一至周五, 持续 2 或 4 周 单电极的最大强度为 2mA, 总强度为 4mA 设备: Starstim SS 32	轻度至中度 AD 患者 (n = 15)	改善情感记忆、增强伽马振荡, 双侧颞叶的血液灌注显著增加	[24]
rTMS	40Hz, 单次 30 分钟, 每周 3 次, 持续 4 周 设备: Magstim	疑似 AD (n=37)	改善认知功能, 防止了灰质体积损失, 增强双侧角回和左额中回的全局功能整合, 加强从左颞后顶区到额叶区域的信息流, 并加强了前脑和后脑区域之间的动态连接	[25]
光闪烁刺激	40Hz 的 LED 灯泡, 约 1800lux, 每天 2 小时 (早晚各一小时), 持续 10 天	AD (A β 下降, n = 6)	短期 40 Hz 光疗方案并未降低早期 AD 患者的皮质 A β 负荷	[26]
听觉	40Hz, 每周 2 次, 每次 30 分钟, 持续 6 周	N=18 AD (轻、中、重)	改善认知能力, 对轻至中度 AD 影响最大	[27]
听觉	40Hz, 每周五次, 每次 30 分钟, 持续一年 设备: Sound Oasis VTS 1000	AD (n=3)	提高认知能力	[28]

视听刺激	视觉：40Hz，LED 白光，390~400lux 听觉：68dB，1 毫秒方波间隔 25 毫秒 每天 1 小时，持续 3 个月	轻度 AD（n=15）	增强伽马振荡，减少海马萎缩， 增加网络功能连接	[29]
视听刺激	视听：40Hz 每天 1 小时，持续 4 或 8 周	因潜在注意力缺失而患轻度 AD（n=10）	可行性高，不良反应轻微 网络功能连接增加 脑脊液中细胞因子和免疫因子水平改变 A β 和 tau 无显著变化	[30]
视听刺激	40Hz，每天 1 小时，持续 6 个月 设备：Cognito Therapeutics 提供 GammaSense 系统	轻至中度 AD（n=14）	受试者能很好的耐受每天 1 小时的治疗，阿尔茨海默病合作研究--日常生活活动（ADCS-ADL）量表结果良好	[31]

5 讨论与展望

虽然不少研究表明伽马刺激能够有效的改善 AD 患者的认知功能、伽马振荡以及 A β 斑块和 tau 的磷酸化水平。但也有一些团队的研究结果是阴性的。比如研究神经振荡著名的 György Buzsáki 团队，2023 年在 Nature Neuroscience 上发表论文表明 40 赫兹的闪烁模拟并没有引起在视觉皮层、内视网膜皮层或海马体中的原生 γ 振荡；并且出现了小鼠回避 40 赫兹闪烁光这一现象，从而质疑视觉闪烁刺激可调节大脑的同步振荡活动^[32]。但其具体的刺激参数与其他论文有所不同，可能正是因为没有实现夹带效应，从而没有起到治疗 AD 的作用。伽马刺激治疗 AD 的未来发展方向可以是刺激模式的优化、刺激参数的改进以及更多具有认知机制的研究，以证明该方案的临床疗效。其中刺激模式和参数的描述需更为详尽，并可重复实现，以便不同团队，甚至是公司能够实现质控，进一步明确依从性问题与不良事件的发生情况。

近年来，不仅针对 AD，光电声刺激激活脑内频率在失眠、精神分裂症，双相情感障碍、运动神经损伤多个领域开展，如果关注到各疾病疗效背后相同的原理，或许会进一步完善治疗效果。除此之外，根据个体差异性，甚至是不同脑区的电信号差异，制定更准确的频率激发，或许会取得突破性的进

展。

参考文献

- [1] Copeland J R, McCracken C F, Dewey M E, et al. Undifferentiated dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia: age- and gender-related incidence in Liverpool. The MRC-ALPHA Study[J]. Br J Psychiatry, 1999,175:433-438.
- [2] Ren R, Qi J, Lin S, et al. The China Alzheimer Report 2022[J]. Gen Psychiatr, 2022,35(1):e100751.
- [3] Tay L X, Ong S C, Tay L J, et al. Economic Burden of Alzheimer's Disease: A Systematic Review[J]. Value Health Reg Issues, 2024,40:1-12.
- [4] 孙丽文, 唐孝威, 胡应和. β 淀粉样肽在阿尔茨海默症发病中的分子机制[J]. 生物化学与生物物理进展, 2007(01):18-24.
- [5] Abdelnour C, van Steenoven I, Londos E, et al. Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers predict cognitive decline in lewy body dementia[J]. Mov Disord, 2016,31(8):1203-1208.
- [6] 张雷, 范占芳, 张作鹏, 等. 阿尔兹海默症发病机制及相关治疗药物的研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2021,31(06):438-446.
- [7] Verma A, Kumar W D, Bhardwaj B, et al. The molecular mechanism, targets, and novel molecules in the treatment of Alzheimer's disease[J]. Bioorg Chem, 2022,119:105562.
- [8] van Dyck C H, Swanson C J, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease[J]. N Engl J Med, 2023,388(1):9-21.
- [9] 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.
- [10] 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[J]. Public Library of Science ONE, 2022,17(12):e278412.
- [11] Herrmann C S, Demiralp T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders[J]. Clin Neurophysiol, 2005,116(12):2719-2733.
- [12] McDermott B, Porter E, Hughes D, et al. Gamma Band Neural Stimulation in Humans and the Promise of a New Modality to Prevent and Treat Alzheimer's Disease[J]. J Alzheimers Dis, 2018,65(2):363-392.
- [13] Traikapi A, Konstantinou N. Gamma Oscillations in Alzheimer's Disease and Their Potential Therapeutic Role[J]. Front Syst Neurosci, 2021,15:782399.
- [14] Rager G, Singer W. The response of cat visual cortex to flicker stimuli of variable frequency[J]. The European journal of neuroscience, 1998,10(5):1856-1877.
- [15] Hanslmayr S, Axmacher N, Inman C S. Modulating Human Memory via Entrainment of Brain Oscillations[J]. Trends Neurosci, 2019,42(7):48

5-499.

- [16] Ambrad G E, Fuhrmann M. Unsupervised excitation: GABAergic dysfunctions in Alzheimer's disease[J]. Brain Res, 2019,1707:216-226.
- [17] Wu L, Cao T, Li S, et al. Long-term gamma transcranial alternating current stimulation improves the memory function of mice with Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2022,14:980636.
- [18] L. W, W. Z, S. L, et al. Transcranial Alternating Current Stimulation Improves Memory Function in Alzheimer's Mice by Ameliorating Abnormal Gamma Oscillation[J]. IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 2023,31:2060-2068.
- [19] Bao Z, Bao L, Han N, et al. rTMS alleviates AD-induced cognitive impairment by inhibiting apoptosis in SAMP8 mouse[J]. Aging (Albany NY), 2021,13(24):26034-26045.
- [20] Murdock M H, Yang C Y, Sun N, et al. Multisensory gamma stimulation promotes glymphatic clearance of amyloid[J]. Nature, 2024,627(8002):149-156.
- [21] Martorell A J, Paulson A L, Suk H J, et al. Multi-sensory Gamma Stimulation Ameliorates Alzheimer's-Associated Pathology and Improves Cognition[J]. Cell, 2019,177(2):256-271.
- [22] 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.
- [23] Park S S, Park H S, Kim C J, et al. Physical exercise during exposure to 40-Hz light flicker improves cognitive functions in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2020,12(1):62.
- [24] Sprugnoli G, Munsch F, Cappon D, et al. Impact of multisession 40Hz tACS on hippocampal perfusion in patients with Alzheimer's disease [J]. Alzheimer's research & therapy, 2021,13(1):203.
- [25] Liu C, Han T, Xu Z, et al. Modulating Gamma Oscillations Promotes Brain Connectivity to Improve Cognitive Impairment[J]. Cereb Cortex, 2022,32(12):2644-2656.
- [26] Ismail R, Hansen A K, Parbo P, et al. The Effect of 40-Hz Light Therapy on Amyloid Load in Patients with Prodromal and Clinical Alzheimer's Disease[J]. Int J Alzheimers Dis, 2018,2018:6852303.
- [27] Clements-Cortes A, Ahonen H, Evans M, et al. Short-Term Effects of Rhythmic Sensory Stimulation in Alzheimer's Disease: An Exploratory Pilot Study[J]. Journal of Alzheimer's disease, 2016,52(2):651-660.
- [28] Clements-Cortes A, Bartel L. Long-Term Multi-Sensory Gamma Stimulation of Dementia Patients: A Case Series Report[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022,19(23).
- [29] 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[J]. PLoS One, 2022,17(12):e278412.

- [30]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[J]. *Alzheimer's & dementia* (New York, N. Y.), 2021,7(1):e12178.
- [31]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[J]. *Frontiers in systems neuroscience*, 2021,15(1):746859.
- [32]Soula M, Martín-Ávila A, Zhang Y, et al. Forty-hertz light stimulation does not entrain native gamma oscillations in Alzheimer's disease model mice[J]. *Nature Neuroscience*, 2023,26(4):570-578.

页数不够，可续页