



Gamma节律：认知障碍疾病的潜在诊断靶点*

白 杨¹⁾ 杨佳佳^{1,2,3)} 郑晨光^{1,2,3)**}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;³⁾ 天津市脑科学与神经工程重点实验室, 天津 300072)

摘要 神经精神类疾病是威胁人类健康的重大疾病, 具有高患病率的特点, 且患者通常伴随有认知障碍. 长期以来, 临床针对神经精神疾病的诊断主要是根据患者的临床表现, 缺乏统一的客观标准, 治疗手段也具有一定的难度且会产生副作用. 因此开发高效客观的诊疗方式是神经精神疾病研究和临床实践的重难点. 脑电图是反映脑功能变化的一种临床检查方式, 其特征性节律的检测可作为大脑损伤的指标. Gamma节律(γ 节律)作为与认知相关的一个重要神经节律, 在大脑高级功能中扮演重要角色. 众多研究发现神经精神类疾病的患者和动物模型伴随有 γ 节律的紊乱, 这预示着基于认知核心脑区 γ 节律的神经检测与调控可能实现精准诊疗. 本文综述了面向神经退行性疾病和精神类疾病开展的 γ 节律研究进展, 通过梳理以往研究中 γ 节律在调节认知、学习记忆时的特征规律和相关分子基础, 提出 γ 节律可能成为未来临床检测神经精神疾病无创高效的客观靶标, 并在此基础上对未来的研究进行了展望.

关键词 认知障碍, γ 节律, 阿尔兹海默病, 抑郁症, 精神分裂症

中图分类号 Q42

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0002

神经精神疾病是一类危及人类健康的重大疾病, 主要包括神经退行性疾病(如阿尔茨海默病和血管性痴呆)与精神类疾病(如精神分裂症和抑郁症等). 患有此类疾病的患者通常伴随出现不同程度的认知功能障碍, 不仅严重危害患者的健康和生活质量, 还给患者家庭和社会带来非常沉重的负担. 目前临床上针对神经精神疾病的诊断评估主要以经典量表评估、神经影像和神经标志物(如重要神经递质等)检测为主. 然而, 临床量表评估主观低效, 神经影像检测成本高且难于分析, 而神经标志物需通过提取脑脊液进行检测, 为有创操作且代价较大. 因此, 探索客观、高效、无创且低成本的新型诊断技术和精准靶标具有极重要的科学意义、临床应用价值和社会效益.

近年来, 脑电(EEG)作为一种神经电生理检测技术, 已被应用于某些神经精神疾病的临床诊断中. 研究表明, 神经精神疾病患者的大脑在接受、处理、整合与加工信息, 以及执行任务时均可能出现异常的脑电信号特征. 脑电信号包含多种不同频率的神经节律, 如delta节律(δ 节律, 0.5~

3.5 Hz)、theta节律(θ 节律, 4~12 Hz)、alpha节律(α 节律, 8~13 Hz)、beta节律(β 节律, 14~35 Hz)和gamma节律(γ 节律, 30~100 Hz)等, 这些节律各自支配着特殊的生理功能^[1]. 在基于人类和哺乳类动物的大量研究表明, γ 节律参与了认知、注意力和记忆等大脑的高级功能^[2]. 因此, γ 节律被认为是执行认知和记忆功能的金节律, 未来可能作为神经精神疾病诊断的特征靶标.

本文综述了基于神经电生理技术开展的神经节律研究, 通过梳理以往研究中各类疾病模型下的神经活动规律, 尤其关注阿尔茨海默病、血管性痴呆、抑郁症和精神分裂症临床患者与相应啮齿类疾病模型动物脑内 γ 节律的损伤特征, 探讨了 γ 损伤的潜在神经机制, 提出了 γ 节律可能为未来神经精神疾病的诊疗提供一个更加方便快捷的切入点, 并对未来神经精神疾病的研究进行展望, 以期

* 国家自然科学基金(31800889, 81870847)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 13602046924, E-mail: cgzheng@tju.edu.cn

收稿日期: 2020-04-01, 接受日期: 2020-04-27

精神疾病的精确诊疗提供客观且高效的依据。

1 γ 神经节律与认知功能

γ 节律是由抑制性中间神经元之间的亚网络产生的,其中能够表达小清蛋白的抑制性中间神经元是产生 γ 节律的关键^[3-7]。此外中间神经元和锥体细胞之间的相互作用也可以产生 γ 节律,这依赖于兴奋性与抑制性神经活动的平衡^[8-10]。 γ 节律是体现认知能力的重要神经节律,对于大脑高级功能,如物体识别、注意力和记忆尤其重要^[11],与外界信息输入的感知^[12-15]、推断和预测^[16]有关,同时还参与空间位置的学习^[17]、工作记忆的编码与解码^[18-21],其强度大小会影响皮质区域的信息处理过程^[9, 15, 22]。

Colgin等研究团队^[23-25]通过在体电生理采集技术发现海马CA1区的慢gamma(慢 γ , 25~50 Hz)和快gamma(快 γ , 80~145 Hz)两种不同

的神经节律,其中CA1区的慢 γ 节律来源于其相邻的海马CA3区,而CA1区快 γ 节律来源于内嗅皮层(MEC),两节律的波形示意及来源如图1所示。由于两种 γ 节律通过不同的神经通路进行信息传递,因此它们可能在不同的认知功能中发挥作用。研究表明,猕猴在执行工作记忆任务的信息编码阶段,快 γ 节律的频率增强^[26],此外快 γ 节律在空间注意力^[27]和记忆编码^[28-29]中也发挥重要作用。Zarnadze等^[30]提出 γ 节律代表了一种网络状态,网络期间锥体细胞的兴奋性突触强度增强,以细胞特有的方式引入长期的突触可塑性,促进了记忆的编码。与快 γ 的作用不同,慢 γ 常常与注意力的成功分配^[31-33]、信息的感知^[34]、整合处理^[22-23, 35-36]、工作记忆^[37-38]有关;在空间路径或物体的联想记忆编码^[39-41]和检索^[23, 29, 42]方面,慢 γ 也发挥重要作用。在清醒或静息状态下,慢 γ 可以通过调节海马的尖波涟漪(sharp-wave ripples, SWRs)进而促进记忆检索^[43]。

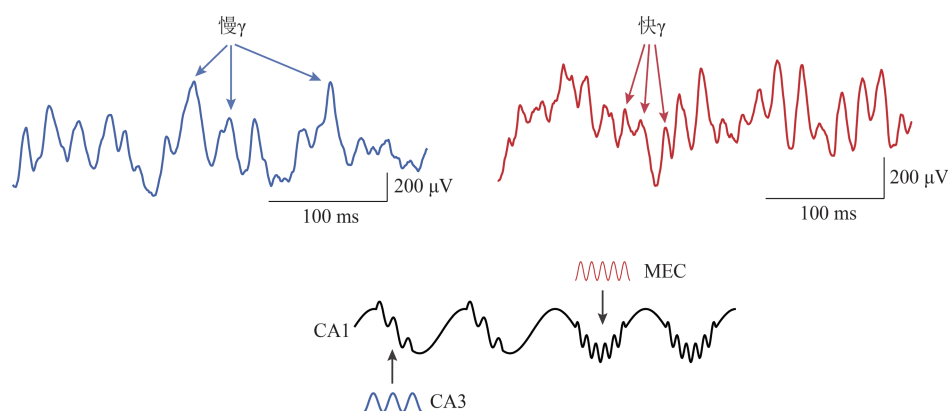


Fig. 1 The raw recordings of slow and fast gamma in the hippocampal CA1 (top row) and their sources in hippocampal CA3 and medial entorhinal cortex (bottom row)

图1 海马CA1区的慢 γ 和快 γ 波形示意图及其来源

在脑电中高频和低频节律可能同时产生并且相互作用,它们之间的交叉耦合也能够反映认知功能。 γ 节律通常与 θ 节律同时发生, θ 节律的相位与 γ 节律振幅耦合^[44],使得 γ 节律在 θ 周期的特定相位上有较大振幅^[45], θ 节律与 γ 节律在工作记忆期间耦合增加^[46]。尤其在学的过程中,慢 γ 频段受到 θ 节律的强烈调节, θ -慢 γ 的耦合可以组织集成信息并在目标导向中灵活控制注意力^[47],耦合的强度与学习的准确性直接相关^[48],这种神经活动的复杂时间控制对于大脑的认知和记忆等功能具有

十分重要的作用。

此外, γ 节律还可以反映情绪变化^[32, 37, 49],其与面部情绪感知^[50]、恐惧记忆的检索^[51]、抑郁情绪的缓解^[52]都存在一定的关系,有研究指出 γ 节律可以作为重度抑郁的生物学标志物用于临床诊断^[53]。

无论是在执行信息的处理编码、学习、记忆,还是在外界刺激下进行注意力集中、信息预测等高级功能时,在大脑的一些特定脑区总会出现有特定规律的 γ 节律,但是由于神经系统疾病对大脑高级

功能的破坏, 导致能够对这些功能进行表征的 γ 节律出现了异常.

2 神经退行性疾病中 γ 节律损伤

2.1 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (Alzheimer’s disease, AD) 是一种早老性退行神经疾病^[54], 临床主要表现为患者过早存在记忆力损伤、认知障碍和行为能力下降. 众多临床研究发现具有工作记忆和认知障碍的AD患者大脑中出现了 γ 节律的异常变化 (表1): 20世纪初 Stam等^[55-56]通过研究AD患者的脑磁图 (MEG) 和脑电图 (EEG) 发现, AD患者在静息状态下中央沟、左枕叶、右颞叶的 γ 节律同步性下降, 丘脑和皮质区域 γ 能量降低^[57]. 而脑电同步被认为是脑功能区域整合的表现, 因此该结果暗示

AD患者处理信息的能力下降. 然而, 其他一些研究发现 γ 节律在AD病理状态下出现了异常增强. 一项针对轻度认知障碍患者的研究表明, 患者额叶和顶叶的 γ 节律耦合性越强, 他们在未来患有AD的可能性越高^[58]. 此外, AD患者在闭眼静息态时顶叶和额中央区域的 γ 节律能量增加^[59-60]. 除了静息状态外, 在执行认知任务和感官刺激条件下AD患者 γ 节律也发生变化: 研究发现, 具有轻度认知障碍的AD患者在执行视觉范式相关的认知任务时, 额叶和顶叶的 γ 节律 (30~48 Hz) 耦合程度要比对照组高^[61]; 而在音乐和故事的听觉刺激下, 除了额叶和顶叶, 患者的枕叶区域 γ 节律 (30~70 Hz) 能量也出现了增加^[62]. 这些临床研究结果显示, AD患者大脑中的 γ 节律出现异常表征, 其不同程度的增强或减弱依赖于患者的病程、认知状态及相关功能脑区.

Table 1 The summary of the γ rhythm in clinical research
表1 临床下 γ 节律的研究总结

疾病	范式/疾病程度	脑区	结论	文献
阿尔茨海默病	闭眼静息	中央沟、颞叶、枕叶	γ 节律同步性下降	[55-56]
		丘脑	γ 节律能量降低	[57]
		皮质	γ 节律能量降低	[57]
		顶叶	γ 节律能量增加	[59-60]
		额中央	γ 节律能量增加	[59-60]
	视觉刺激	额叶和顶叶	γ 节律 (30~48 Hz) 耦合性高	[61]
	听觉刺激	顶叶、枕叶	γ 节律 (30~70 Hz) 能量增加	[62]
精神分裂症	工作记忆	前额叶	28~84 Hz的 γ 节律能量降低, 随工作负荷的增加, γ 节律 (~60 Hz) 能量减少	[63-65]
		背外侧前额叶	θ 与慢 γ 的相位振幅耦合受损	[66]
		枕叶和顶叶	30~55 Hz的慢 γ 相位同步降低	[67]
		中央中线	慢 γ 节律能量较小	[68]
		前额叶	快 γ 能量较小, 相锁减弱	[69-71]
	静息闭眼	左下额叶, 颞叶	γ 节律同步性增强	[72]
	听觉刺激	听觉皮层	γ 节律能量增加	[73]
		枕叶	γ 节律能量增加	[74]
	首发精神分裂患者	前额叶皮层	慢 γ 能量降低	[75]
		枕叶	慢 γ 能量增加	
	慢性精神分裂患者	额叶、颞叶和感觉运动区	快、慢 γ 能量的降低	[75]
	临床高风险的精神分裂患者	颞叶和枕叶	64~90 Hz的 γ 能量增加	[75]
抑郁症	工作记忆	左侧额叶	θ -慢 γ 的交叉频率耦合程度下降	[76]
	带有情绪的图片刺激	顶叶皮层	慢 γ 能量增强	[77]
		额叶	γ 节律能量较高	[78]
	听觉刺激	左右额叶皮层	40 Hz的听觉刺激下产生的慢 γ 能量明显高于对照组	[79]
	自杀倾向高	额叶、顶叶及双侧颞叶	γ 节律 (40~50 Hz) 能量较高	[80]
	带有情绪的图片刺激	前额叶和顶叶	γ 节律能量较低	[81]

在大量的啮齿类动物研究中也发现了AD模型鼠的 γ 节律受到损伤(表2)。目前常见的啮齿类动物AD模型主要有转基因模型和非转基因模型:转基因模型中突变基因主要有APP、PS1、PS2、APOE基因以及tau蛋白、P301L基因等;非转基因模型是向脑内注射A β 片段诱导A β 沉积或注射蛋白磷酸酶抑制剂等诱导tau蛋白过度磷酸化。研究发现,在运动态下3 $\times$ Tg(PS1、APP、tauP301L)小鼠和P301L小鼠海马CA1区慢 γ 节律和快 γ 能量都较正常组降低^[82-83]。此外在APP-KO、P301L、APP-23等模型小鼠中发现 θ 与快 γ 和慢 γ 节律之间的相位振幅耦合程度均减弱^[82-86],其中以快 γ 的减弱程度尤为显著^[83-86]。在这些研究中发现海马脑区位置细胞的放电与慢 γ 节律之间的相位锁定较正常组弱^[82],这可能导致了位置细胞放电与位置信息之间的相关性显著降低^[82-83]。此外皮层区的 γ 节律被认为可以增强神经环路中信息的传递^[7],而不同神经节律的交叉耦合参与大脑的学习、记忆功能。在AD的hAPPJ20模型小鼠中发现顶叶皮层的 γ 节律(30~80 Hz)能量下降^[87],前额叶皮层PFC区的 θ 与CA1区快 γ 的交叉频率耦合异常^[86],APP-PS1小鼠的运动皮层M1区^[88]和APP转基因小鼠的海马区^[85]慢 γ 节律能量升高。在静息态下APOE4-KI小鼠和5 $\times$ FAD小鼠海马CA1的慢 γ 节律^[89-90]、5 $\times$ FAD小鼠的快 γ 节律^[91]能量均降低; θ 与慢 γ 节律^[91]、快 γ 节律^[86]之间的交叉频率耦合程度减弱。静息态下海马CA3区也发现慢 γ 节律的能量降低^[90],齿状回慢 γ 节律能量降低^[90],快 γ 能量增加且 θ -慢 γ 交叉频率耦合异常^[91]。APP-KI小鼠内嗅皮层的 θ 与快 γ 节律交叉频率耦合受损^[92],TgF344大鼠前额叶皮层处的慢 γ 能量降低而 θ 与快 γ 节律的交叉频率耦合受损^[93]。这些研究表明,AD模型鼠的神经节律损伤特征主要表现为海马脑区及相关皮层区快 γ 和慢 γ 的能量下降以及他们与 θ 节律的交叉耦合程度减弱。

以上临床和实验动物的电生理研究均表明AD能够导致中枢 γ 节律的异常表征,其可能的损伤机制有以下几个方面:

a. AD中某些神经递质的传递和受体的表达发生改变。 γ -氨基丁酸(GABA)是脊椎动物大脑中主要的抑制性神经递质,该神经递质与 γ 节律相关,在维持神经环路的兴奋-抑制平衡中发挥重要作用。Govindpani等^[94]在综述中总结了AD患者海马、扣带皮层、杏仁核、伏隔核等众多脑区中GABA总体水平具有下降趋势,同时AD模型鼠

GABA能中隔-海马通路(septohippocampal pathway)神经元轴突末端数量减少^[95-97]、GABA_A受体数量减少^[96]。有研究使用GABA_A受体激动剂^[98]和胚胎细胞移植^[99]来增强GABA能信号,并改善AD模型鼠的认知功能。由于GABA递质与受体的含量与 γ 节律的产生密切相关,因此推测该过程中GABA及其受体数量的改变调控了 γ 节律,进而改善AD模型鼠的认知能力。此外能够调节突触可塑性的谷氨酸能神经递质与认知功能密切相关,其NMDA受体在神经细胞的发育过程中影响细胞增殖分化,AD的谷氨酸能神经元受损,NMDA受体功能缺陷。Ittner等^[85]使用NMDA受体拮抗剂MK-801注入APP23的AD模型鼠中,降低了海马区p38丝裂原活化蛋白激酶MAPK的活化,增加了小鼠的放电活性和海马处的 θ - γ 耦合。除此之外,AD的胆碱能神经环路存在损伤。Zhang等^[100]发现烟酰型乙酰胆碱受体诱导激活了 γ 振荡,使用胆碱酯酶抑制剂可以有效地增加AD鼠的 θ 和 γ 节律^[101],并有研究发现5-羟色胺(5-HT)受体拮抗剂对乙酰胆碱酯酶抑制剂的效果有增强作用^[101-102],同时5-HT对前额叶皮层的 γ 节律也有强大的控制作用^[103]。

b. APP酶解后产生的 β 淀粉样蛋白过度积累会导致神经节律改变。 β 淀粉样蛋白沉积造成神经元突触丧失^[104]、皮层和海马出现间歇性异常的兴奋性神经元活动和神经元丢失现象^[105-108],锥体神经元动作电位不同步,海马网络兴奋/抑制平衡改变,同时AD模型鼠中的小胶质细胞、星形胶质细胞等免疫细胞对斑块的清除能力下降,最终导致海马CA3脑片的 γ 能量下降^[109]、在静息态下TgF344转基因鼠的慢 γ 功率下降^[93]、SWRs期间5 $\times$ FAD小鼠的能量减少^[89]、执行记忆任务时的 γ 节律同步化也出现了异常^[110]。有研究运用物理刺激手段恢复模型鼠海马脑区40 Hz的慢 γ 节律后发现,海马的淀粉样斑块沉积减少,同时AD模型鼠的认知功能得到改善^[89, 111]。

c. 小清蛋白PV神经元功能异常。由上文所述,表达小清蛋白的PV神经元与 γ 节律的产生密切相关。在AD模型鼠的海马区小清蛋白PV神经数量呈现区域性下降^[112],磷酸化tau蛋白聚集的PV阳性中间神经元功能障碍导致海马神经网络活动异常以及AD的认知缺陷^[97]。有研究发现AD模型鼠小清蛋白PV神经元功能受损与该神经元上的电压门控离子通道亚单位Nav1.1数目有关,恢复Nav1.1水平可以增加抑制性突触活动和 γ 节律^[87, 113]。

Table 2 The summary of the γ rhythm in Alzheimer's disease

表2 阿尔茨海默病下 γ 节律的研究总结

模型	鼠种	脑区	结论	文献
3×Tg	小鼠	海马CA1	环形轨道运动时慢 γ 能量减少、 θ -慢 γ 相位振幅耦合较弱、位置细胞的局部场电位与 θ 和慢 γ 相位锁定的较弱	[82]
P301L基因突变	小鼠	海马CA1	直型轨道运动时慢 γ 和快 γ 能量降低; θ - γ (60~70 Hz) 的相位振幅耦合较弱; 锥体神经元放电与位置信息之间的相关性显著降低; Dark cycle的清醒状态下 θ -快 γ 相位振幅耦合程度明显下降	[83-84]
APP基因突变	小鼠	海马CA1	静息时 θ -快 γ 交叉频率耦合下降;	[85-86]
	小鼠	前额叶皮层	活跃清醒时慢 γ 能量高, θ -快 γ 交叉频率耦合下降	[86]
	小鼠	顶叶皮层	活跃清醒和REM时 θ -快 γ 交叉频率耦合下降	[86]
			自由活动30~80 Hz的 γ 能量下降	[87]
APP、PS1基因突变	小鼠	运动皮层	Light cycle的清醒状态下50~70 Hz的 γ 能量升高	[88]
5×FAD	小鼠	海马CA1	清醒静息时慢 γ 能量降低	[89]
apoE4-KI	小鼠	海马CA1	工作记忆的清醒静息状态下慢 γ 能量降低	[90]
		海马CA3		
		海马齿状回		
5×FAD	小鼠	海马CA1	深度麻醉后快 γ 能量下降; θ 与慢 γ 的相位振幅耦合异常	[91]
		海马齿状回	深度麻醉后快 γ 能量增加; θ -慢 γ 的相位振幅耦合异常	
APP基因突变	小鼠	内嗅皮层	轻度麻醉时 θ -快 γ 交叉频率耦合受损	[92]
APP、PS1基因突变	大鼠	海马	轻度麻醉状态下慢 γ 能量下降、 θ -快 γ 的相位振幅耦合受损	[93]
		前额叶皮层		

2.2 血管性痴呆

脑血管疾病也被认为是导致认知功能障碍和老年痴呆的常见原因, 血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是以缺血缺氧性或出血性脑损伤造成的病理组织学损伤为特征的疾病, VD的神经病理分类包括缺血性和出血性脑损害所致的痴呆以及低血氧-低灌流性痴呆. 临床的主要特征为执行功能障碍、情感淡漠、记忆力减退, 并且有研究发现在相关的啮齿类动物模型中存在兴奋性和抑制性神经元动作电位的异常^[114]及 γ 节律的紊乱.

由于VD对大脑认知影响严重, 在啮齿类VD模型中针对 γ 节律的研究集中在海马脑区, 目前针对VD神经节律的研究主要用到的VD模型是血管阻断VD模型. 研究发现, 静息态下单侧脑缺血模型大鼠的海马CA1区快 γ 和慢 γ 节律能量均减少^[115], 双侧颈总动脉永久性结扎模型中海马CA3区的慢 γ 能量减少, CA3和CA1区的 γ 节律 (30~80 Hz) 相位锁定值减少, CA1区的快 γ 、慢 γ 与CA3的 θ 节律相位振幅耦合异常, 表明VD导致神经信号异常表征^[116-118].

针对已有的研究发现, 血管性痴呆动物模型神经节律异常 (表3) 可能是受到以下几个因素的影响: a. 神经递质及其相关受体的改变. 胆碱类神经递质是一种兴奋性神经递质, 胆碱能神经系统与VD的记忆障碍相关, 研究发现VD的胆碱能神经元存在损伤, 神经元合成乙酰胆碱的能力下降, 突触后受体数目减少, 相应的受体信号通路功能低下^[119]. NMDA受体在中枢神经系统的兴奋性传递和突触可塑性调解中发挥重要作用, 在VD模型中发现NMDA受体减少导致相应模型的 γ 节律紊乱^[117]. b. 突触可塑性的损伤. 突触可塑性是学习与记忆活动的生物学基础, VD的突触可塑性下降干扰了海马脑区 θ - γ 的交叉频率耦合^[116, 118]. c. 血管异常的收缩和舒张. 研究发现, 血管的收缩与舒张作为神经元信号和血氧水平依赖 (blood oxygen level dependent, BOLD) 信号增加的媒介^[120], 间接展示了 γ 节律与血氧信号的关系^[121-122], 而VD组的血管节律性活动等与正常对照组之间存在差异^[123], 因此异常的血管性活动可能造成 γ 节律之间存在差异.

Table 3 The summary of the γ rhythm in vascular dementia表3 血管性痴呆下 γ 节律的研究总结

模型	鼠种	脑区	结论	文献
单侧血管阻断	小鼠	海马CA1	麻醉状态下快 γ 、慢 γ 能量减少	[115]
双侧血管闭塞	大鼠	海马CA1与CA3	麻醉状态下CA3的 θ 相位与CA1的快 γ 、慢 γ 的相位振幅耦合异常	[116-118]
		海马CA1	麻醉状态下 θ -快 γ 交叉频率耦合下降	[117]
		海马CA3	麻醉状态下慢 γ 能量减少, θ - γ 节律的相位锁定值减少	[117-118]

3 精神类疾病中 γ 节律损伤

3.1 精神分裂症

精神分裂症 (schizophrenia) 是一种复杂的精神类疾病, 以幻听、感知障碍、社会情感障碍和认知缺陷为特征, 出现基本个性的改变以及思维、情感、行为的分裂. 临床上表现在思维联想障碍、情感障碍、矛盾心理障碍、意志行为障碍、自闭症孤立障碍等. 近几年有研究者发现 γ 节律可以反映精神分裂症患者的认知缺陷^[124], 评估神经网络的完整性和相关药物的疗效^[125]. 如Minzenberg等^[63]在精神分裂症患者临床研究中发现, 工作记忆状态下患者前额叶皮质 28~84 Hz 的 γ 节律能量降低, 随着工作负荷的增加, γ 节律 (~60 Hz) 能量减少^[64-65], θ 与慢 γ 节律 (30~50 Hz) 的相位振幅耦合受损^[66]. 除了工作记忆时患者的 γ 节律出现紊乱, 在接受感官刺激时, 精神分裂患者的 γ 节律也会出现异常. 如在执行视觉识别任务过程中, 精神分裂患者枕叶和顶叶 30~55 Hz 的慢 γ 相位同步较低^[67]. 在听觉刺激下诱发出能量较低的快 γ (~80 Hz) 和慢 γ (~40 Hz) 节律^[68-69], 该现象在左脑前额叶表现得更为明显^[70]且相位锁定减弱^[71]. 尽管之前的研究多表现为患者不同状态下各个脑区 γ 节律的减弱, 但是也有研究发现, 患者在静息闭眼时左下额叶、颞叶的 γ 节律同步性增强^[72], 听觉刺激下左脑听觉皮层^[73]、枕叶^[74]的 γ 节律能量增加. 除此之外, 2018年Grent-'T-Jong等^[75]还研究了处于3个不同病理阶段时 (临床高风险、首发型和慢性精神分裂患者) 患者脑磁图中的 γ 节律, 结果发现这3种病理阶段下的 γ 节律特征各异, 但又有一些共同点: 首先具有临床高风险的精神分裂患者 (64~90 Hz) 和首发型精神分裂患者 (30~46 Hz) 在枕叶区域的 γ 节律能量增加, 其中前者主要为快 γ , 后者为慢 γ ; 前额叶皮层处的 γ 节律能量在慢性精神分裂患者 (γ 频率 30~90 Hz) 和首发型精神分裂患者 (γ 频率 30~46 Hz) 中降低; 临床高风险的精神分裂患者颞

叶的 γ 节律 (64~90 Hz) 能量异常增高, 而此频段 γ 节律的能量在慢性精神分裂患者颞叶中呈现异常降低. 因此, 这些临床研究表明精神分裂症患者在不同的实验范式、不同的病理阶段以及不同的大脑区域都出现了 γ 节律的紊乱 (表1).

常见的精神分裂症啮齿类动物模型有脑损伤动物模型 (海马和前额叶区)、基因工程动物模型 (NMDA受体DR-1基因、成纤维细胞生长因子Fgf基因和磷脂酶C- β 1基因等)、药物诱导动物模型 (多巴胺受体激动剂、NMDA受体拮抗剂等). 在听觉诱发和视觉诱发实验中发现刺激前NMDAR1基因突变小鼠海马CA3区的 γ 节律以及药物诱导的精神分裂症模型小鼠视觉皮层快 γ 和慢 γ 能量较高, 而在刺激结束以后其相应脑区的 γ 节律能量均下降^[126-127]. γ 节律强度与皮层处的信息处理密切相关^[22]. 研究发现, 在清醒静息状态下Dlx5/6^{-/-}小鼠的前额叶皮层处快 γ 、慢 γ 能量较高^[128], 而在执行工作记忆任务时Prodh^{-/-}小鼠在该脑区 γ 节律能量下降^[129], 尤其体现在快 γ 节律^[128]. 在运动状态下PLC- β 1^{-/-}小鼠左侧额叶皮层30~80 Hz的 γ 节律能量下降^[130], NVHL模型鼠颞叶皮层的慢 γ 能量降低^[131]. 除了大脑皮层, 在自由运动的Fgf14^{-/-}转基因鼠海马CA1区也发现快 γ 和慢 γ 节律能量的下降^[132]. 虽然有众多研究发现静息态下前额叶皮层处的 γ 节律能量增加, 但是也有研究发现麻醉状态下药物诱导的精神分裂症模型小鼠前额叶皮层的快 γ ^[133]以及LPA1^{-/-}小鼠内嗅皮层脑片的快 γ 和慢 γ ^[134]能量均低于对照组. 因此, 精神分裂模型鼠的 γ 节律损伤 (表4) 主要体现为静息时 γ 节律能量的升高以及在任务态或者外界刺激下诱发的 γ 节律能量减少.

精神分裂症模型鼠 γ 节律异常的原因主要有以下几点: a. 多种神经递质及相关通路异常. 主要有GABA能信号通路、谷氨酸能信号通路. 首先, GABA是与 γ 节律极其相关的一种抑制性神经递质, 在精神分裂症的患者和动物模型中发现GABA

能信号通路^[135]的异常主要涉及到神经递质GABA含量的异常、GABA受体活性的改变^[64, 129, 136]、GABA能的中间神经元和锥体神经元之间的兴奋性的紊乱^[126, 137];其次,作为与突触可塑性功能相关的谷氨酸能信号通路,在已有研究中发现 γ 节律异常并与其相关的原因主要涉及海马、前额叶等多脑区中神经元的NMDA受体数目和功能异常^[75, 126, 138-140],可以通过使用NMDA受体拮抗剂调控 γ 节律^[141]. b. PV神经元的数目及活动模式异

常.成纤维细胞生长因子Fgf14基因异常造成的海马CA1区PV神经元丢失影响了海马的 γ 节律^[132],相关模型中快尖峰放电(fast-spiking, FS)的PV阳性中间神经元数量减少^[128, 142],能够表达NMDA受体的PV神经元异常^[134]. c. 大脑边缘系统的损伤.研究发现与精神分裂症患者的焦虑情绪相关的脑区是杏仁核^[143],在精分模型中杏仁核-海马通路的过度激活改变了各部分节律的正常平衡^[144].

Table 4 The summary of the γ rhythm in schizophrenia
表4 精神分裂症下 γ 节律的研究总结

模型	鼠种	脑区	结论	文献
NMDAR基因突变	小鼠	海马CA3	清醒活跃时听觉刺激下30~80 Hz的 γ 能量下降 清醒静息无听觉刺激时 γ 能量比对照组低	[126]
注射氯胺酮	小鼠	视觉皮层V1	在浮球上运动时快 γ 能量增加, 视觉刺激诱发视觉皮层的慢 γ 能量减少	[127]
Dlx基因突变	小鼠	前额叶皮层	工作记忆任务时快 γ 能量减少, 清醒静息时快 γ 、慢 γ 能量升高	[128]
Prodh基因敲除	小鼠	前额叶皮层	直型轨道运动时30~80 Hz γ 能量下降	[129]
磷脂酶C- β 基因敲除	小鼠	左侧额叶皮层	清醒活跃时听觉诱发30~80 Hz的 γ 能量下降, γ 的耦合程度也降低	[130]
腹侧海马损伤	大鼠	颞叶皮层	旷场运动时慢 γ 能量降低	[131]
Fgf14基因突变	小鼠	海马CA1	自由运动时快、慢 γ 能量降低	[132]
注射氯胺酮	小鼠	前额叶皮层	麻醉状态下快 γ 能量降低	[133]
LAP基因突变且注射氯胺酮	小鼠	内嗅皮层	离体脑片中快 γ 、慢 γ 能量均下降	[134]

3.2 抑郁症

抑郁症(depressive disorder)是以显著而持久心境低落为主要临床症状的一种精神心理障碍疾病,抑郁症的产生与情绪因素密切相关,是所有精神疾病中最普遍,也是最常见的情绪障碍之一,与大脑的神经网络功能的异常有密切的关系.临床症状有情绪低落、认知功能损伤、记忆力减退、社交能力缺陷和注意力不集中.有临床研究发现,重度抑郁症患者的注意力集中程度与慢 γ 节律的功率呈正相关^[145],在执行N-Back工作记忆任务时,患者左侧额叶的 θ -慢 γ 交叉频率耦合程度下降^[76].抑郁症患者在情绪相关的任务中也出现了异常的神经节律表征,在进行负面情绪的词汇或图片识别时记录患者的实时脑电,结果显示在刚出现负面词汇或图片的几秒内抑郁患者的顶叶^[77]和额叶^[78]产生慢 γ 节律(35~45 Hz)的能量较高.此外,抑郁症患者在40 Hz的听觉刺激下产生慢 γ 能量明显高于对照组^[79].心境低落常常导致患者产生过多的情绪,给患者带来很多负面影响,例如产生自杀意图.Arikan等^[80]发现具有自杀观念的抑郁患者额叶、

顶叶以及双侧颞叶的 γ 节律(40~50 Hz)能量较高.此外,一项针对轻度抑郁症患者的研究发现,使用包含面部表情的图片刺激患者,其右半脑前额叶和顶叶区域 γ 节律耦合性出现异常的降低^[81].总的来说,这些研究表明抑郁症患者的 γ 节律紊乱(表1)大多体现在大脑的额叶区域,主要表现为工作任务状态时的能量降低和负面情绪刺激下的能量增加.

在抑郁症的啮齿类动物模型中, γ 神经节律的异常主要体现在不同脑区的慢 γ 节律上.目前常用的抑郁模型为应激模型(包括习得性无助、行为绝望、社会心理应激及慢性不可预知应激等)、药物诱导模型以及遗传模型(flinders sensitive rat line(FSL)、糖皮质激素受体、时钟基因等).研究发现运动状态下Disc1小鼠前边缘皮层 prelimbic cortex, PrLC)的慢 γ 能量降低^[146],Clock- Δ 19小鼠在该脑区和伏隔核的慢 γ 与 δ 节律交叉频率耦合出现异常^[147].静息态下在慢性不可预见性应激的大鼠抑郁模型中发现丘脑与内侧前额叶PrL区的慢 γ 相位同步异常^[148], θ 与慢 γ 的相位锁定也出现异常^[149],

同时静态下该模型海马CA1区的慢 γ 节律能量上升并且 θ 节律与快 γ 节律的交叉频率耦合出现异常^[150], Clock- Δ 19小鼠伏隔核的慢 γ 与 δ 节律交叉频率耦合出现异常^[147]. 此外在FSL大鼠抑郁模型的离体电生理实验中发现伏隔核和腹内侧前额叶皮层的慢 γ 能量下降, 丘脑底核处的慢 γ 能量上升^[151]. 抑郁模型鼠的 γ 节律(表5)主要表现为各个脑区中的慢 γ 节律能量降低, 慢 γ 分别与 δ 和 θ 节律的交叉频率耦合异常.

抑郁模型与正常模型的神经节律相比具有明显差异, 但是节律损伤的原因目前尚不明确, 总结近几年的研究发现可能的原因有以下几点: a. 神经递质或者受体的异常可能导致 γ 节律异常. 首先, 5-羟色胺(5-HT)神经递质参与了认知、情绪的调节, 主要分布于松果体和下丘脑. 有研究发现, 5-羟色胺(5-HT)参与调节前额叶的神经活动^[103], 而抑郁症患者大脑中的5-羟色胺含量减少^[152], 因此5-HT的异常含量或其受体的功能障碍均可能导致抑郁症患者及动物模型的 γ 紊乱. 5-HT能和谷氨酸能系统能够相互作用, 抑郁症患者中存在NMDA受体介导的谷氨酸传递功能障碍^[153-154], 有研究将NMDA受体拮抗剂注入猴子体内后在运动皮层诱导出了持续2 h的慢 γ 节律^[155]. 其次, 抑郁症患者中多巴胺能信号通路异常^[156], 有研究运用

多巴胺受体拮抗剂扰乱了抑郁模型鼠海马处的 γ 节律^[157]. 此外, GABA系统参与调节焦虑、抑郁等情绪的神经疾病, 如雌性个体在妊娠期间伴随着情绪上改变, 有研究发现妊娠期小鼠海马CA3区锥体细胞层中间神经元的GABA_A受体结构改变, 并且该脑区的 γ 节律能量上升^[158]. 针对啮齿类动物的GABA能中间神经元受体的变构调节可以产生抗抑郁作用并缓解相关的应激行为^[159-160], 这可能是通过改善 γ 节律而发挥作用. b. 抑郁导致的神经环路损伤影响了 γ 节律. 海马、杏仁核、尾状核、额叶皮层被认为是与抑郁症相关的重要神经环路^[161], 海马参与下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的反馈回路, 可导致神经内分泌紊乱. 慢性应激可引起海马亚区萎缩, 抑郁时海马体积减小. 杏仁核在接受心理刺激和恐惧记忆^[162-163]时会发挥重要作用. 前额叶皮层(PFC)的损伤可能会导致各种症状, 如抑郁情绪、工作记忆障碍、运动发育迟缓, 因为PFC神经连接到海马体、基底节、丘脑、腹侧被盖区、中缝背核等多个脑区, 并且这些脑区与抑郁症的病理生理学密切相关. c. PV神经元功能异常也可能造成 γ 节律异常. 如Sauer等^[146]发现小清蛋白PV神经元弱兴奋输入和抑制性的输出引起抑郁动物模型 γ 节律的异常.

Table 5 The summary of the γ rhythm in depression

表5 抑郁症下 γ 节律的研究总结

模型	鼠种	脑区	结论	文献
Disc1基因敲除	小鼠	前额叶皮层	麻醉状态下 θ 和慢 γ 能量减少	[146]
Clock- Δ 19 时钟基因敲除	小鼠	前额叶皮层	在旷场运动时慢 γ 与 δ 交叉频率相位耦合受损	[147]
		伏隔核	在旷场中运动和静止时慢 γ 与 δ 交叉频率相位耦合受损	
CUMS	大鼠	前额叶皮层	两个脑区的慢 γ 相位同步异常	[148]
		丘脑	麻醉状态下 θ - γ 相位锁定异常	[149]
		海马CA1	麻醉状态下慢 γ 能量较对照组高、 θ -快 γ 交叉频率耦合降低	[150]
FSL	大鼠	伏隔核	离体电生理测得慢 γ 能量下降	[151]
		丘脑底核		
		腹内侧前额叶皮层		

4 总结与展望

本文总结了多种神经退行性疾病和精神类疾病临床患者和病理模型动物大脑内 γ 节律的损伤研究, 并分析了相应的损伤机制: γ 节律作为与认知、记忆、情绪相关的重要神经节律, 在众多神经精神疾病中都有其各自的特征, 主要体现在快 γ 和

慢 γ 的能量差异以及其与 θ 节律的交叉耦合、相位振幅耦合程度, 这些特征是评价神经生理变化、认知能力以及心理状态的有效工具, 可能成为潜在的神经精神疾病诊断的特征靶标.

将 γ 节律模式特征作为神经标志物, 不仅可以应用于神经精神类疾病的客观高效诊断, 还能为特定疾病的精准靶向治疗开辟新的途径. 目前已有大

量研究应用物理调控改善神经精神疾病患者和相应模型动物的 γ 节律, 如借助电刺激器^[76, 164]和磁刺激器^[91, 165-166]进行的脑刺激、借助光遗传学手段进行特定脑区的光刺激^[89, 128, 167]、依靠实验对象本身的听觉和视觉完成的声音和光照刺激^[89, 111]。除了物理刺激以外, 药物治疗^[100, 128, 133, 168-169]和基因操作^[87]也调控并恢复了疾病模型动物的 γ 节律, 并且这些疾病背后的一些分子病理特征也得到了改善^[89, 91, 111], 最重要的是这些手段在提升认知能力^[91, 111, 128, 168]和情绪改善^[76, 164]方面也都取得了一定的治疗效果。这说明深入挖掘神经系统疾病中的 γ 节律特征不仅能为未来人类的精神类疾病诊断提供可靠依据, 还可以为后期的药物治疗或神经调控的研究和应用提供参考。

随着神经科学及相关技术的发展, 针对目前神经精神类疾病的诊疗手段, 未来的诊断方式和诊断指标会更加趋向于安全性、精确性、靶向性。但是目前针对 γ 节律这种生物学标志物的研究还存在一些问题: 例如临床上脑电 γ 节律的精准无创采集与提取、患者脑电信息的系统规范评价等。因此, 提升相关技术手段, 制定相关诊断标准是 γ 节律临床应用前需要解决的关键问题。

参 考 文 献

- [1] Buzsaki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* (New York, NY), 2004, **304**(5679): 1926-1929
- [2] Colgin L L. Rhythms of the hippocampal network. *Nat Rev Neurosci*, 2016, **17**(4): 239-249
- [3] Cardin J A, Carlen M, Meletis K, *et al.* Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature*, 2009, **459**(7247): 663-667
- [4] Nakamura T, Matsumoto J, Takamura Y, *et al.* Relationships among parvalbumin-immunoreactive neuron density, phase-locked gamma oscillations, and autistic/schizophrenic symptoms in pdgfr-beta knock-out and control mice. *Plos One*, 2015, **10**(3): e0119258
- [5] Fuchs E C, Zivkovic A R, Cunningham M O, *et al.* Recruitment of parvalbumin-positive interneurons determines hippocampal function and associated behavior. *Neuron*, 2007, **53**(4): 591-604
- [6] Courtin J, Chaudun F, Rozeske R R, *et al.* Prefrontal parvalbumin interneurons shape neuronal activity to drive fear expression. *Nature*, 2014, **505**(7481): 92-96
- [7] Sohal V S, Zhang F, Yizhar O, *et al.* Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature*, 2009, **459**(7247): 698-702
- [8] Buzsaki G, Wang X J. Mechanisms of gamma oscillations. *Annu Rev Neurosci*, 2012, **35**: 203-225
- [9] Fries P, Nikolic D, Singer W. The gamma cycle. *Trends in neurosciences*, 2007, **30**(7): 309-316
- [10] Guo D, Wang Q, Perc M. Complex synchronous behavior in interneuronal networks with delayed inhibitory and fast electrical synapses. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2012, **85**(6 Pt 1): 061905
- [11] Singer W. Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annual Review of Physiology*, 1993, **55**: 349-374
- [12] McCormick DA, Mcginley M J, Salkoff D B. Brain state dependent activity in the cortex and thalamus. *Current Opinion in Neurobiology*, 2015, **31**: 133-140
- [13] Buzsaki G, Chrobak J J. Temporal structure in spatially organized neuronal ensembles: a role for interneuronal networks. *Curr Opin Neurobiol*, 1995, **5**(4): 504-510
- [14] Fourcaud-Trocme N, Courtiol E, Buonviso N. Two distinct olfactory bulb sublamina networks involved in gamma and beta oscillation generation: a csd study in the anesthetized rat. *Frontiers in Neural Circuits*, 2014, **8**: 88
- [15] Park H, Lee D S, Kang E, *et al.* Formation of visual memories controlled by gamma power phase-locked to alpha oscillations. *Sci Rep*, 2016, **6**: 28092
- [16] Bauer M, Stenner M P, Friston K J, *et al.* Attentional modulation of alpha/beta and gamma oscillations reflect functionally distinct processes. *J Neurosci*, 2014, **34**(48): 16117-16125
- [17] Basso E, Arai M, Dabaghian Y. Gamma synchronization influences map formation time in a topological model of spatial learning. *Plos Comput Biol*, 2016, **12**(9): e1005114
- [18] Lundqvist M, Rose J, Herman P, *et al.* Gamma and beta bursts underlie working memory. *Neuron*, 2016, **90**(1): 152-164
- [19] Tseng P, Chang Y T, Chang C F, *et al.* The critical role of phase difference in gamma oscillation within the temporoparietal network for binding visual working memory. *Sci Rep*, 2016, **6**: 32138
- [20] Marshall A C, Cooper N R, Segrave R, *et al.* The effects of long-term stress exposure on aging cognition: a behavioral and eeg investigation. *Neurobiol Aging*, 2015, **36**(6): 2136-2144
- [21] Carus-Cadavieco M, Gorbati M, Ye L, *et al.* Gamma oscillations organize top-down signalling to hypothalamus and enable food seeking. *Nature*, 2017, **542**(7640): 232-236
- [22] Vodovozov W, Schneider J, Elzoheiry S, *et al.* Metabolic modulation of neuronal gamma-band oscillations. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, 2018, **470**(9): 1377-1389
- [23] Colgin L L, Denninger T, Fyhn M, *et al.* Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. *Nature*, 2009, **462**(7271): 353-357
- [24] Schomburg E W, Fernandez-Ruiz A, Mizuseki K, *et al.* Theta phase segregation of input-specific gamma patterns in entorhinal-hippocampal networks. *Neuron*, 2014, **84**(2): 470-485
- [25] Fernandez-Ruiz A, Oliva A, Nagy G A, *et al.* Entorhinal-ca3 dual-input control of spike timing in the hippocampus by theta-gamma coupling. *Neuron*, 2017, **93**(5): 1213-1226.e1215
- [26] Jutras M J, Fries P, Buffalo E A. Gamma-band synchronization in

- the macaque hippocampus and memory formation. *J Neurosci*, 2009, **29**(40): 12521-12531
- [27] Chacko R V, Kim B, Jung S W, *et al.* Distinct phase-amplitude couplings distinguish cognitive processes in human attention. *Neuroimage*, 2018, **175**: 111-121
- [28] Zheng C, Bieri K W, Hwaun E, *et al.* Fast gamma rhythms in the hippocampus promote encoding of novel object-place pairings. *eNeuro*, 2016, **3**(2): ENEURO.0001-16
- [29] Bieri K W, Bobbitt K N, Colgin L L. Slow and fast gamma rhythms coordinate different spatial coding modes in hippocampal place cells. *Neuron*, 2014, **82**(3): 670-681
- [30] Zarnadze S, Bauerle P, Santos-Torres J, *et al.* Cell-specific synaptic plasticity induced by network oscillations. *Elife*, 2016, **5**: e14912
- [31] Lakatos P, Karmos G, Mehta A D, *et al.* Entrainment of neuronal oscillations as a mechanism of attentional selection. *Science (New York, NY)*, 2008, **320**(5872): 110-113
- [32] Marco-Pallares J, Munte T F, Rodriguez-Fornells A. The role of high-frequency oscillatory activity in reward processing and learning. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, **49**: 1-7
- [33] Kim H, Ahrlund-Richter S, Wang X, *et al.* Prefrontal parvalbumin neurons in control of attention. *Cell*, 2016, **164**(1-2): 208-218
- [34] Gray C M, Singer W. Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, **86**(5): 1698-1702
- [35] Womelsdorf T, Schoffelen J M, Oostenveld R, *et al.* Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. *Science (New York, NY)*, 2007, **316**(5831): 1609-1612
- [36] Ross B, Fujioka T. 40-hz oscillations underlying perceptual binding in young and older adults. *Psychophysiology*, 2016, **53**(7): 974-990
- [37] Jirakittayakorn N, Wongsawat Y. Brain responses to 40-hz binaural beat and effects on emotion and memory. *International Journal of Psychophysiology*, 2017, **120**: 96-107
- [38] Kucewicz M T, Berry B M, Kremen V, *et al.* Dissecting gamma frequency activity during human memory processing. *Brain*, 2017, **140**(5): 1337-1350
- [39] Zheng C, Bieri K W, Hsiao Y T, *et al.* Spatial sequence coding differs during slow and fast gamma rhythms in the hippocampus. *Neuron*, 2016, **89**(2): 398-408
- [40] Trimper J B, Galloway C R, Jones A C, *et al.* Gamma oscillations in rat hippocampal subregions dentate gyrus, ca3, ca1, and subiculum underlie associative memory encoding. *Cell Rep*, 2017, **21**(9): 2419-2432
- [41] Trimper J B, Stefanescu R A, Manns J R. Recognition memory and theta-gamma interactions in the hippocampus. *Hippocampus*, 2014, **24**(3): 341-353
- [42] Igarashi K M, Lu L, Colgin L L, *et al.* Coordination of entorhinal-hippocampal ensemble activity during associative learning. *Nature*, 2014, **510**(7503): 143-147
- [43] Carr M F, Karlsson M P, Frank L M. Transient slow gamma synchrony underlies hippocampal memory replay. *Neuron*, 2012, **75**(4): 700-713
- [44] Jensen O, Colgin L L. Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends Cogn Sci*, 2007, **11**(7): 267-269
- [45] Buzsaki G, Leung L W, Vanderwolf C H. Cellular bases of hippocampal eeg in the behaving rat. *Brain Res*, 1983, **287**(2): 139-171
- [46] Chaieb L, Leszczynski M, Axmacher N, *et al.* Theta-gamma phase-phase coupling during working memory maintenance in the human hippocampus. *Cognitive Neuroscience*, 2015, **6**(4): 149-157
- [47] Voloh B, Valiante T A, Everling S, *et al.* Theta-gamma coordination between anterior cingulate and prefrontal cortex indexes correct attention shifts. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, **112**(27): 8457-8462
- [48] Tort A B, Komorowski R W, Manns J R, *et al.* Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(49): 20942-20947
- [49] Murthy S, Kane G A, Katchur N J, *et al.* Perineuronal nets, inhibitory interneurons, and anxiety-related ventral hippocampal neuronal oscillations are altered by early life adversity. *Biol Psychiatry*, 2019, **85**(12): 1011-1020
- [50] Janik A B, Rezlescu C, Banissy M J. Enhancing anger perception with transcranial alternating current stimulation induced gamma oscillations. *Brain Stimul*, 2015, **8**(6): 1138-1143
- [51] Fitzgerald P J, Pinard C R, Camp M C, *et al.* Durable fear memories require psd-95. *Molecular Psychiatry*, 2015, **20**(7): 901-912
- [52] Khalid A, Kim B S, Seo B A, *et al.* Gamma oscillation in functional brain networks is involved in the spontaneous remission of depressive behavior induced by chronic restraint stress in mice. *BMC Neurosci*, 2016, **17**: 4
- [53] Fitzgerald P J, Watson B O. Gamma oscillations as a biomarker for major depression: an emerging topic. *Translational Psychiatry*, 2018, **8**(1): 177
- [54] Ferri C P, Prince M, Brayne C, *et al.* Global prevalence of dementia: a delphi consensus study. *Lancet*, 2005, **366**(9503): 2112-2117
- [55] Stam C J, Van Cappellen Van Walsum A M, Pijnenburg Y A, *et al.* Generalized synchronization of meg recordings in alzheimer's disease: Evidence for involvement of the gamma band. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2002, **19**(6): 562-574
- [56] Koenig T, Prichep L, Dierks T, *et al.* Decreased eeg synchronization in alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 2005, **26**(2): 165-171
- [57] Ribary U, Ioannides A A, Singh K D, *et al.* Magnetic field tomography of coherent thalamocortical 40-hz oscillations in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, **88**(24): 11037-11041
- [58] Rossini P M, Del Percio C, Pasqualetti P, *et al.* Conversion from mild cognitive impairment to alzheimer's disease is predicted by sources and coherence of brain electroencephalography rhythms. *Neuroscience*, 2006, **143**(3): 793-803
- [59] Wang J, Fang Y, Wang X, *et al.* Enhanced gamma activity and cross-frequency interaction of resting-state

- electroencephalographic oscillations in patients with alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2017, 9: 243-243
- [60] Gaubert S, Raimondo F, Houot M, *et al.* Eeg evidence of compensatory mechanisms in preclinical alzheimer's disease. *Brain*, 2019, **142**(7): 2096-2112
- [61] Basar E, Femir B, Emek-Savas D D, *et al.* Increased long distance event-related gamma band connectivity in alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*, 2017, 14: 580-590
- [62] Van Deursen J A, Vuurman E F, Verhey F R, *et al.* Increased eeg gamma band activity in alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 2008, **115**(9): 1301-1311
- [63] Minzenberg M J, Firl A J, Yoon J H, *et al.* Gamma oscillatory power is impaired during cognitive control independent of medication status in first-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 2010, **35**(13): 2590-2599
- [64] Chen C M, Stanford A D, Mao X, *et al.* Gaba level, gamma oscillation, and working memory performance in schizophrenia. *NeuroImage Clinical*, 2014, 4: 531-539
- [65] Basar-Eroglu C, Brand A, Hildebrandt H, *et al.* Working memory related gamma oscillations in schizophrenia patients. *International Journal of Psychophysiology*, 2007, **64**(1): 39-45
- [66] Barr M S, Rajji T K, Zomorodi R, *et al.* Impaired theta-gamma coupling during working memory performance in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2017, 189: 104-110
- [67] Uhlhaas P J, Linden D E, Singer W, *et al.* Dysfunctional long-range coordination of neural activity during gestalt perception in schizophrenia. *J Neurosci*, 2006, **26**(31): 8168-8175
- [68] Nguyen A T, Hetrick W P, O'donnell B F, *et al.* Abnormal beta and gamma frequency neural oscillations mediate auditory sensory gating deficit in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 2020, 124: 13-21
- [69] Puvvada K C, Summerfelt A, Du X, *et al.* Delta vs gamma auditory steady state synchrony in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 2018, **44**(2): 378-387
- [70] Tsuchimoto R, Kanba S, Hirano S, *et al.* Reduced high and low frequency gamma synchronization in patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2011, **133**(1-3): 99-105
- [71] Light G A, Zhang W, Joshi Y B, *et al.* Single-dose memantine improves cortical oscillatory response dynamics in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 2017, **42**(13): 2633-2639
- [72] Andreou C, Nolte G, Leicht G, *et al.* Increased resting-state gamma-band connectivity in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 2015, **41**(4): 930-939
- [73] Hirano Y, Oribe N, Kanba S, *et al.* Spontaneous gamma activity in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 2015, **72**(8): 813-821
- [74] Basar-Eroglu C, Mathes B, Brand A, *et al.* Occipital gamma response to auditory stimulation in patients with schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 2011, **79**(1): 3-8
- [75] Grent-'T-Jong T, Gross J, Goense J, *et al.* Resting-state gamma-band power alterations in schizophrenia reveal e/i-balance abnormalities across illness-stages. *Elife*, 2018, 7: e37799
- [76] Sun Y, Giacobbe P, Tang C W, *et al.* Deep brain stimulation modulates gamma oscillations and theta-gamma coupling in treatment resistant depression. *Brain Stimul*, 2015, **8**(6): 1033-1042
- [77] Siegle G J, Condray R, Thase M E, *et al.* Sustained gamma-band eeg following negative words in depression and schizophrenia. *Int J Psychophysiol*, 2010, **75**(2): 107-118
- [78] Buchheim A, Labek K, Taubner S, *et al.* Modulation of gamma band activity and late positive potential in patients with chronic depression after psychodynamic psychotherapy. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2018, **87**(4): 252-254
- [79] Isomura S, Onitsuka T, Tsuchimoto R, *et al.* Differentiation between major depressive disorder and bipolar disorder by auditory steady-state responses. *J Affect Disord*, 2016, 190: 800-806
- [80] Arikan M K, Gunver M G, Tarhan N, *et al.* High-gamma: a biological marker for suicide attempt in patients with depression. *J Affect Disord*, 2019, 254: 1-6
- [81] Li X, Jing Z, Hu B, *et al.* An eeg-based study on coherence and brain networks in mild depression cognitive process [C]. 2016 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)
- [82] 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
- [83] Booth C A, Witton J, Nowacki J, *et al.* Altered intrinsic pyramidal neuron properties and pathway-specific synaptic dysfunction underlie aberrant hippocampal network function in a mouse model of tauopathy. *J Neurosci*, 2016, **36**(2): 350-363
- [84] Ahnaou A, Moechars D, Raeymaekers L, *et al.* Emergence of early alterations in network oscillations and functional connectivity in a tau seeding mouse model of alzheimer's disease pathology. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14189
- [85] Ittner A A, Gladbach A, Bertz J, *et al.* P38 map kinase-mediated nmda receptor-dependent suppression of hippocampal hypersynchronicity in a mouse model of alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica Communications*, 2014, **2**: 149
- [86] Zhang X, Zhong W, Brankack J, *et al.* Impaired theta-gamma coupling in app-deficient mice. *Sci Rep*, 2016, 6: 21948
- [87] 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
- [88] Papazoglou A, Soos J, Lundt A, *et al.* Motor cortex theta and gamma architecture in young adult appswps1de9 alzheimer mice. *Plos One*, 2017, **12**(1): e0169654
- [89] 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
- [90] Gillespie A K, Jones E A, Lin Y H, *et al.* Apolipoprotein e4 causes age-dependent disruption of slow gamma oscillations during hippocampal sharp-wave ripples. *Neuron*, 2016, **90**(4): 740-751

- [91] Zhen J, Qian Y, Weng X, *et al.* Gamma rhythm low field magnetic stimulation alleviates neuropathologic changes and rescues memory and cognitive impairments in a mouse model of alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* (New York, N Y), 2017, **3**(4): 487-497
- [92] Nakazono T, Lam T N, Patel A Y, *et al.* Impaired *in vivo* gamma oscillations in the medial entorhinal cortex of knock-in alzheimer model. *Front Syst Neurosci*, 2017, **11**: 48
- [93] Bazzigaluppi P, Beckett T L, Koletar M M, *et al.* Early-stage attenuation of phase-amplitude coupling in the hippocampus and medial prefrontal cortex in a transgenic rat model of alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 2018, **144**(5): 669-679
- [94] Govindpani K, Calvo-Flores Guzman B, Vinnakota C, *et al.* Towards a better understanding of gabaergic remodeling in alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, **18**(8): 1813
- [95] Rubio S E, Vega-Flores G, Martinez A, *et al.* Accelerated aging of the gabaergic septohippocampal pathway and decreased hippocampal rhythms in a mouse model of alzheimer's disease. *FASEB Journal*, 2012, **26**(11): 4458-4467
- [96] Kastanenko K V, Hou S S, Shakerdge N, *et al.* Optogenetic restoration of disrupted slow oscillations halts amyloid deposition and restores calcium homeostasis in an animal model of alzheimer's disease. *Plos One*, 2017, **12**(1): e0170275
- [97] Soler H, Dorca-Arevalo J, Gonzalez M, *et al.* The gabaergic septohippocampal connection is impaired in a mouse model of tauopathy. *Neurobiology of aging*, 2017, **49**: 40-51
- [98] Tong L M, Yoon S Y, Andrews-Zwilling Y, *et al.* Enhancing gaba signaling during middle adulthood prevents age-dependent gabaergic interneuron decline and learning and memory deficits in apoe4 mice. *J Neurosci*, 2016, **36**(7): 2316-2322
- [99] Tong L M, Djukic B, Arnold C, *et al.* Inhibitory interneuron progenitor transplantation restores normal learning and memory in apoe4 knock-in mice without or with abeta accumulation. *J Neurosci*, 2014, **34**(29): 9506-9515
- [100] Zhang X, Ge X Y, Wang J G, *et al.* Induction of long-term oscillations in the gamma frequency band by nachr activation in rat hippocampal ca3 area. *Neuroscience*, 2015, **301**: 49-60
- [101] Skovgard K, Agerskov C, Kohlmeier K A, *et al.* The 5-HT₃ receptor antagonist ondansetron potentiates the effects of the acetylcholinesterase inhibitor donepezil on neuronal network oscillations in the rat dorsal hippocampus. *Neuropharmacology*, 2018, **143**: 130-142
- [102] De Jong I E M, Mork A. Antagonism of the 5-HT₆ receptor: preclinical rationale for the treatment of alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 2017, **125**: 50-63
- [103] Puig M V, Watakabe A, Ushimaru M, *et al.* Serotonin modulates fast-spiking interneuron and synchronous activity in the rat prefrontal cortex through 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. *J Neurosci*, 2010, **30**(6): 2211-2222
- [104] Canter R G, Penney J, Tsai L H. The road to restoring neural circuits for the treatment of alzheimer's disease. *Nature*, 2016, **539**(7628): 187-196
- [105] Palop J J, Mucke L. Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in alzheimer's disease: From synapses toward neural networks. *Nature Neuroscience*, 2010, **13**(7): 812-818
- [106] Palop J J, Mucke L. Network abnormalities and interneuron dysfunction in alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*, 2016, **17**(12): 777-792
- [107] Siskova Z, Justus D, Kaneko H, *et al.* Dendritic structural degeneration is functionally linked to cellular hyperexcitability in a mouse model of alzheimer's disease. *Neuron*, 2014, **84**(5): 1023-1033
- [108] Cohen R M, Rezai-Zadeh K, Weitz T M, *et al.* A transgenic alzheimer rat with plaques, tau pathology, behavioral impairment, oligomeric abeta, and frank neuronal loss. *J Neurosci*, 2013, **33**(15): 6245-6256
- [109] Kurudenkandy F R, Zilberter M, Biverstal H, *et al.* Amyloid-beta-induced action potential desynchronization and degradation of hippocampal gamma oscillations is prevented by interference with peptide conformation change and aggregation. *J Neurosci*, 2014, **34**(34): 11416-11425
- [110] Bai W, Xia M, Liu T, *et al.* Abeta1-42-induced dysfunction in synchronized gamma oscillation during working memory. *Behav Brain Res*, 2016, **307**: 112-119
- [111] 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
- [112] Mahar I, Albuquerque M S, Mondragon-Rodriguez S, *et al.* Phenotypic alterations in hippocampal npy- and pv-expressing interneurons in a presymptomatic transgenic mouse model of alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2016, **8**: 327
- [113] Martinez-Losa M, Tracy T E, Ma K, *et al.* Nav1.1-overexpressing interneuron transplants restore brain rhythms and cognition in a mouse model of alzheimer's disease. *Neuron*, 2018, **98**(1): 75-89. e75
- [114] Hazra A, Gu F, Aulakh A, *et al.* Inhibitory neuron and hippocampal circuit dysfunction in an aged mouse model of alzheimer's disease. *Plos One*, 2013, **8**(5): e64318
- [115] Barth A M, Mody I. Changes in hippocampal neuronal activity during and after unilateral selective hippocampal ischemia *in vivo*. *The Journal of Neuroscience*, 2011, **31**(3): 851-860
- [116] Xu X, Li Z, Yang Z, *et al.* Decrease of synaptic plasticity associated with alteration of information flow in a rat model of vascular dementia. *Neuroscience*, 2012, **206**: 136-143
- [117] Xu X, Liu C, Li Z, *et al.* Effects of hydrogen sulfide on modulation of theta-gamma coupling in hippocampus in vascular dementia rats. *Brain Topogr*, 2015, **28**(6): 879-894
- [118] Xu X, Zheng C, Zhang T. Reduction in lfp cross-frequency coupling between theta and gamma rhythms associated with impaired stp and ltp in a rat model of brain ischemia. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2013, **7**: 27
- [119] 李永生. 血管性痴呆胆碱能机制的实验研究[D]; 上海: 第二军医大学, 2004

- Li Y S. An experimental research on the cholinergic pathogenesis of vascular dementia [D]; Shanghai: The Second Military Medical University, 2004
- [120] Mateo C, Knutsen P M, Tsai P S, *et al.* Entrainment of arteriole vasomotor fluctuations by neural activity is a basis of blood-oxygenation-level-dependent "resting-state" connectivity. *Neuron*, 2017, **96**(4): 936-948.e933
- [121] Boorman L, Harris S, Bruyns-Haylett M, *et al.* Long-latency reductions in gamma power predict hemodynamic changes that underlie the negative bold signal. *J Neurosci*, 2015, **35**(11): 4641-4656
- [122] Schneider J, Berndt N, Papageorgiou I E, *et al.* Local oxygen homeostasis during various neuronal network activity states in the mouse hippocampus. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, **39**(5): 271678X17740091
- [123] Joo I L, Lai A Y, Bazzigaluppi P, *et al.* Early neurovascular dysfunction in a transgenic rat model of alzheimer's disease. *Sci Rep*, 2017, **7**: 46427
- [124] Senkowski D, Gallinat J. Dysfunctional prefrontal gamma-band oscillations reflect working memory and other cognitive deficits in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 2015, **77**(12): 1010-1019
- [125] Ahnaou A, Huysmans H, Van De Castele T, *et al.* Cortical high gamma network oscillations and connectivity: a translational index for antipsychotics to normalize aberrant neurophysiological activity. *Transl Psychiatry*, 2017, **7**(12): 1285
- [126] Tatard-Leitman V M, Jutzeler C R, Suh J, *et al.* Pyramidal cell selective ablation of n-methyl-d-aspartate receptor 1 causes increase in cellular and network excitability. *Biological Psychiatry*, 2015, **77**(6): 556-568
- [127] Hamm J P, Peterka D S, Gogos J A, *et al.* Altered cortical ensembles in mouse models of schizophrenia. *Neuron*, 2017, **94**(1): 153-167.e158
- [128] Cho K K, Hoch R, Lee A T, *et al.* Gamma rhythms link prefrontal interneuron dysfunction with cognitive inflexibility in dlx5/6(+/-) mice. *Neuron*, 2015, **85**(6): 1332-1343
- [129] Crabtree G W, Park A J, Gordon J A, *et al.* Cytosolic accumulation of l-proline disrupts gaba-ergic transmission through gad blockade. *Cell Rep*, 2016, **17**(2): 570-582
- [130] Hudson M R, Hannan Ph D A, O'brien T J, *et al.* High frequency neuronal oscillatory abnormalities in the phospholipase c-beta1 knockout mouse model of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2018, **22**(3): 221-231
- [131] Vohs J L, Chambers R A, Krishnan G P, *et al.* Auditory sensory gating in the neonatal ventral hippocampal lesion model of schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 2009, **60**(1): 12-22
- [132] Alshammari T K, Alshammari M A, Nenov M N, *et al.* Genetic deletion of fibroblast growth factor 14 recapitulates phenotypic alterations underlying cognitive impairment associated with schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 2016, **6**: e806
- [133] Sapkota K, Mao Z, Synowicki P, *et al.* Glun2d n-methyl-d-aspartate receptor subunit contribution to the stimulation of brain activity and gamma oscillations by ketamine: Implications for schizophrenia. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, **356**(3): 702-711
- [134] Cunningham M O, Hunt J, Middleton S, *et al.* Region-specific reduction in entorhinal gamma oscillations and parvalbumin-immunoreactive neurons in animal models of psychiatric illness. *J Neurosci*, 2006, **26**(10): 2767-2776
- [135] Dienel S J, Lewis D A. Alterations in cortical interneurons and cognitive function in schizophrenia. *Neurobiol Dis*, 2019, **131**: 104208
- [136] Gisabella B, Cunningham M G, Bolshakov V Y, *et al.* Amygdala-dependent regulation of electrical properties of hippocampal interneurons in a model of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 2009, **65**(6): 464-472
- [137] Uhlhaas P J, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 2010, **11**(2): 100-113
- [138] Featherstone R E, Shin R, Kogan J H, *et al.* Mice with subtle reduction of nmda nr1 receptor subunit expression have a selective decrease in mismatch negativity: Implications for schizophrenia prodromal population. *Neurobiology of Disease*, 2015, **73**: 289-295
- [139] Jadi M P, Behrens M M, Sejnowski T J. Abnormal gamma oscillations in n-methyl-d-aspartate receptor hypofunction models of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 2016, **79**(9): 716-726
- [140] Gisabella B, Bolshakov V Y, Benes F M. Kainate receptor-mediated modulation of hippocampal fast spiking interneurons in a rat model of schizophrenia. *Plos One*, 2012, **7**(3): e32483
- [141] Brealy J A, Shaw A, Richardson H, *et al.* Increased visual gamma power in schizoaffective bipolar disorder. *Psychol Med*, 2015, **45**(4): 783-794
- [142] Gonzalez-Burgos G, Cho R Y, Lewis D A. Alterations in cortical network oscillations and parvalbumin neurons in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 2015, **77**(12): 1031-1040
- [143] Mihara T, Mensah-Brown K, Sobota R, *et al.* Amygdala activity associated with social choice in mice. *Behav Brain Res*, 2017, **332**: 84-89
- [144] Lanre-Amos T, Kocsis B. Hippocampal oscillations in the rodent model of schizophrenia induced by amygdala gaba receptor blockade. *Frontiers in Psychiatry*, 2010, **1**: 132
- [145] Roh S C, Park E J, Shim M, *et al.* Eeg beta and low gamma power correlates with inattention in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*, 2016, **204**: 124-130
- [146] Sauer J F, Struber M, Bartos M. Impaired fast-spiking interneuron function in a genetic mouse model of depression. *Elife*, 2015, **4**: e04979
- [147] Dzirasa K, Coque L, Sidor M M, *et al.* Lithium ameliorates nucleus accumbens phase-signaling dysfunction in a genetic mouse model of mania. *J Neurosci*, 2010, **30**(48): 16314-16323
- [148] Zheng C, Quan M, Zhang T. Decreased thalamo-cortical connectivity by alteration of neural information flow in theta oscillation in depression-model rats. *J Comput Neurosci*, 2012, **33**(3): 547-558
- [149] Zheng C, Zhang T. Alteration of phase-phase coupling between

- theta and gamma rhythms in a depression-model of rats. *Cognitive Neurodynamics*, 2013, **7**(2): 167-172
- [150] Zheng C, Zhang T. Synaptic plasticity-related neural oscillations on hippocampus-prefrontal cortex pathway in depression. *Neuroscience*, 2015, **292**: 170-180
- [151] Voget M, Rummel J, Avchalumov Y, *et al.* Altered local field potential activity and serotonergic neurotransmission are further characteristics of the flinders sensitive line rat model of depression. *Behavioural Brain Research*, 2015, **291**: 299-305
- [152] Dell'osso L, Carmassi C, Mucci F, *et al.* Depression, serotonin and tryptophan. *Current Pharmaceutical Design*, 2016, **22**(8): 949-954
- [153] Du Jardin K G, Muller H K, Elfving B, *et al.* Potential involvement of serotonergic signaling in ketamine's antidepressant actions: A critical review. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2016, **71**: 27-38
- [154] Newport D J, Carpenter L L, McDonald W M, *et al.* Ketamine and other nmda antagonists: early clinical trials and possible mechanisms in depression. *The American Journal of Psychiatry*, 2015, **172**(10): 950-966
- [155] Slovik M, Rosin B, Moshel S, *et al.* Ketamine induced converged synchronous gamma oscillations in the cortico-basal ganglia network of nonhuman primates. *J Neurophysiol*, 2017, **118**(2): 917-931
- [156] Grace A A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci*, 2016, **17**(8): 524-532
- [157] Xu X, Zheng C, An L, *et al.* Effects of dopamine and serotonin systems on modulating neural oscillations in hippocampus-prefrontal cortex pathway in rats. *Brain Topogr*, 2016, **29**(4): 539-551
- [158] Ferando I, Mody I. Altered gamma oscillations during pregnancy through loss of delta subunit-containing gaba(a) receptors on parvalbumin interneurons. *Front Neural Circuits*, 2013, **7**: 144
- [159] Mohler H. Role of gabaa receptors in cognition. *Biochemical Society Transactions*, 2009, **37**(Pt 6): 1328-1333
- [160] Engin E, Benham R S, Rudolph U. An emerging circuit pharmacology of gabaa receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2018, **39**(8): 710-732
- [161] Price J L, Drevets W C. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci*, 2012, **16**(1): 61-71
- [162] Seidenbecher T, Laxmi T R, Stork O, *et al.* Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. *Science (New York, NY)*, 2003, **301**(5634): 846-850
- [163] Caliskan G, Stork O. Hippocampal network oscillations as mediators of behavioural metaplasticity: Insights from emotional learning. *Neurobiol Learn Mem*, 2018, **154**: 37-53
- [164] Gazit T, Friedman A, Lax E, *et al.* Programmed deep brain stimulation synchronizes vta gamma band field potential and alleviates depressive-like behavior in rats. *Neuropharmacology*, 2015, **91**: 135-141
- [165] Bailey N W, Hoy K E, Rogasch N C, *et al.* Responders to rtms for depression show increased fronto-midline theta and theta connectivity compared to non-responders. *Brain Stimul*, 2018, **11**(1): 190-203
- [166] Zuchowicz U, Wozniak-Kwasniewska A, Szekely D, *et al.* Eeg phase synchronization in persons with depression subjected to transcranial magnetic stimulation. *Front Neurosci*, 2018, **12**: 1037
- [167] Etter G, Van Der Veldt S, Manseau F, *et al.* Optogenetic gamma stimulation rescues memory impairments in an alzheimer's disease mouse model. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 5322
- [168] Stojilkovic M, Kelley C, Nagy D, *et al.* Selective activation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors augments hippocampal oscillations. *Neuropharmacology*, 2016, **110**(Pt A): 102-108
- [169] Andersson R, Johnston A, Fisahn A. Dopamine d4 receptor activation increases hippocampal gamma oscillations by enhancing synchronization of fast-spiking interneurons. *Plos One*, 2012, **7**(7): e40906

Gamma Rhythms: A Potential Diagnostic Target for Cognitive Disorders*

BAI Yang¹⁾, YANG Jia-Jia^{1,2,3)}, ZHENG Chen-Guang^{1,2,3)}**

¹⁾Academy of Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin University, Tianjin 300071, China;

²⁾School of Precision Instruments and Optoelectronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300071, China;

³⁾Tianjin Key Laboratory of Brain Science and Neural Engineering, Tianjin 300071, China)

Abstract Neuropsychiatric diseases are major diseases with high prevalence in recent years. These diseases usually cause cognitive impairments of neuropsychiatric patients and threat to their health and life. However, we still lack of objective standard for clinically diagnosis so far, and cannot fully rely on traditional treatments of medicine because of their side effects. Thus, it becomes essential to develop effective and objective methods for diagnosis and treatment. EEG can reflect our brain's real-time state, that could be used as an indicator of brain impairment by detecting the characteristic rhythms. Gamma rhythms (~25-100 Hz) play an important role in the higher-level functions of brain, especially associated with cognition and memory. Importantly, disrupted gamma rhythms have been found in neuropsychiatric diseases of both clinical patients and animal models, which suggests novel diagnostics based on gamma rhythms measurements in core brain regions of cognition. In this paper, we reviewed the recent studies on impaired gamma rhythms in neuropsychiatric diseases, including some major neurodegenerative and psychiatric diseases. We focused on the characteristics of gamma rhythms in regulating cognition, learning and memory in human and rodents, and analyzed the underlying neural mechanisms in cellular and molecular levels. Therefore, these findings may shed light to highly effective diagnosis of neuropsychiatric diseases in future by targeting gamma rhythms detection in EEG signals.

Key words cognitive impairment, gamma rhythms, Alzheimer's disease, depression, schizophrenia

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0002

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31800889, 81870847).

** Corresponding author.

Tel: 13602046924, E-mail: cgzheng@tju.edu.cn

Received: April 1, 2020 Accepted: April 27, 2020