

Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на кратковременную пространственную память у здоровых добровольцев

В.М. Кислицкий¹, Е.А. Яценко¹, А.А. Яценко¹, В.А. Кушнарев², М.С. Помазков³

¹ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия», Благовещенск, Россия;

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Благовещенск, Россия;

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск, Россия

Введение. Транскраниальная стимуляция постоянным током (transcranial direct current stimulation, tDCS) — один из методов неинвазивной стимуляции головного мозга. Воздействие слабого подпорогового постоянного тока на кору головного мозга приводит к изменению активности корковых нейронов, которое продолжается определенное время и по завершении воздействия. Основным механизмом этого эффекта заключается в подпороговых изменениях мембранного потенциала, в то время как феномен последействия связан с влиянием tDCS на синаптическую пластичность.

Цель исследования — изучить влияние tDCS задней теменной коры головного мозга на отдельные виды пространственной памяти при расположении электродов в позициях P3– P4+ и P3+ P4–.

Материалы и методы. В исследование были включены 18 здоровых добровольцев (10 мужчин и 8 женщин) в возрасте 18–23 лет. В эксперименте использовались точки стимуляции P3 и P4 по международной системе расположения электродов «10–20%». Стимуляцию производили постоянным током силой 0,7 мА в течение 20 мин. Участники эксперимента проходили три сессии стимуляции (P3– P4+, P3+ P4–, P30 P40) в рандомизированном порядке с интервалом между ними 3 дня. После каждой сессии оценивали состояние кратковременной пространственной памяти с использованием тестов Spatial Memory (категориальная пространственная память) и Spatial Span от Cambridge Brain Sciences (координатная пространственная память) и субъективный эффект tDCS.

Результаты. Статистически значимых различий в прохождении нейропсихологических тестов между «активными» стимуляциями (P3– P4+, P3+ P4–) и имитацией стимуляции не выявлено. Отсутствие эффекта может быть связано с использованием недостаточной силы тока (0,7 мА) или другими факторами (скважность, расположение электродов, время стимуляции и др.). Нежелательных эффектов стимуляции не зарегистрировано.

Заключение. tDCS током силой 0,7 мА не влияет на пространственную память у здоровых людей при использовании монтажей электродов P3– P4+ и P3+ P4–.

Ключевые слова: транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током, пространственная память, неинвазивная стимуляция мозга.

Адрес для корреспонденции: 675006, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95. ФГБОУ ВО АГМА. E-mail: vlad_kisli@mail.ru. Кислицкий В.М.

Для цитирования: Кислицкий В.М., Яценко Е.А., Яценко А.А., Кушнарев В.А., Помазков М.С. Влияние транскраниальной стимуляции постоянным током на кратковременную пространственную память у здоровых добровольцев. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(2): 14–18.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.2

The effect of transcranial direct current stimulation on the short-term spatial memory in healthy volunteers

Vladislav M. Kislitskiy¹, Ekaterina A. Yatsenko¹, Anton A. Yatsenko¹, Vladimir A. Kushnarev², Mikhail S. Pomazkov³

¹Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Blagoveshchensk, Russia;

³National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

Introduction. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a method of non-invasive brain stimulation. The application of a weak, subthreshold direct current on the cerebral cortex leads to a change in cortical neuron activity, which continues for a certain amount of time after exposure. The main mechanism of this effect is subthreshold changes in the membrane potential, while the after-effect phenomenon is associated with the influence of tDCS on synaptic plasticity.

Study objective. To examine the effect of tDCS of the posterior parietal cortex on certain types of spatial memory with the electrodes positioned P3– P4+ and P3+ P4–.

Materials and methods. The study included 18 healthy volunteers (10 men and 8 women) aged 18–23 years. The experiment used stimulation points P3 and P4 according to the 10–20 international electrode positioning system. Stimulation was performed using a direct current of 0.7 mA for 20 min. The study participants underwent three stimulation sessions (P3– P4+, P3+ P4–, P30 P40) in a randomized order with an interval of 3 days between them. After each session, the state of their short-term spatial memory was assessed using the Spatial Memory (categorical spatial memory) and Spatial Span (coordinate spatial memory) tests by Cambridge Brain Sciences, as well as the subjective effect of tDCS.

Results. There were no statistically significant differences in the results of neuropsychological tests between ‘active’ stimulation (P3– P4+ and P3+ P4–) and sham stimulation. The lack of effect may be due to the use of insufficient current (0.7 mA) or other factors (duty cycle, electrode location, stimulation time, etc.). No adverse effects of stimulation were reported.

Conclusion. tDCS with 0.7 mA current does not affect spatial memory in healthy people when using P3– P4+ and P3+ P4– electrode mountings.

Keywords: transcranial electrical direct current stimulation, spatial memory, non-invasive brain stimulation.

For correspondence: 675006, Russia, Blagoveshchensk, Gor’kogo str., 95. Amur State Medical Academy. E-mail: vlad_kisli@mail.ru. Kisliitskiy V.M.

For citation: Kisliitskiy V.M., Yatsenko E.A., Yatsenko A.A., Kushnarev V.A., Pomazkov M.S. [The effect of transcranial direct current stimulation on the short-term spatial memory in healthy volunteers]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(2): 14–18. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.2

Введение

Более 50 лет назад было показано, что воздействие слабого подпорогового постоянного тока на кору головного мозга животных приводит к изменению активности корковых нейронов, которое сохраняется некоторое время после воздействия [1–3]. Аналогичные эффекты описаны при неинвазивной стимуляции головного мозга человека [4]. В настоящее время активно исследуется влияние транскраниальной стимуляции на когнитивные функции пациентов с заболеваниями нервной системы и здоровых лиц.

В результате экспериментов были разработаны несколько методик неинвазивной транскраниальной стимуляции коры головного мозга: транскраниальная стимуляция постоянным током (transcranial direct current stimulation, tDCS), переменным током, случайным шумом. tDCS является наиболее изученным методом транскраниальной электрической стимуляции. В зависимости от расположения электродов (анод, катод) на коже головы проводится анодная или катодная стимуляция. Во время анодной стимуляции постоянный ток слабой интенсивности приводит к сдвигу мембранного потенциала в сторону деполяризации и увеличивает вероятность формирования потенциала действия. Катодная стимуляция имеет обратный эффект, приводя к снижению возбудимости нейронов в месте стимуляции. Длительный эффект стимуляции заключается в изменении количественного баланса ингибирующих (γ -аминомасляная кислота) и возбуждающих (глутамат) нейротрансмиттеров, что сопровождается долговременной модуляцией активности стимулируемых регионов головного мозга, которая сохраняется некоторое время после прекращения стимуляции [5–7].

Использование методов неинвазивной стимуляции является перспективным новым направлением повышения эффективности обучения и улучшения когнитивных функций. tDCS активно исследуется как на здоровых людях [8, 9], так и при различных заболеваниях [10, 11]: депрессии [3, 12], шизофрении [13], болезни Альцгеймера [14, 15] и т.д.

Пространственная память (ПП) критически важна для человека [16]. Существуют два вида ПП — отвечающая на вопрос о локализации предмета (*где?*) и на вопрос о самом

предмете (*что?*). В действительности оба вида памяти работают совместно.

Процесс работы ПП можно разбить на три последовательных этапа:

- 1) обработка объекта;
- 2) обработка его пространственного месторасположения;
- 3) обработка объекта в контексте с его местом [17–19].

Органические субстраты данных действий различны: первые два этапа локализованы в нижней затылочно-теменной коре [20], а за обработку объектов в их пространственном контексте отвечает гиппокамп [15, 18].

Пространственная обработка объекта осуществляется с помощью координатного и категориального подходов [19]. Координатная память позволяет определить конкретное расположение объекта в пространстве, а категориальная запоминает расположение предметов относительно друг друга (выше, ниже и т.д.). Морфологическим субстратом этих действий является задняя теменная кора левого и правого полушарий головного мозга (т.е. верхняя теменная доля, межтеменная борозда и угловая извилина) соответственно [21]. Данные функциональной магнитно-резонансной томографии [22] и исследований с использованием неинвазивных способов стимуляции головного мозга [23, 24] подтверждают наличие указанной асимметрии в работе пространственной памяти.

В описанных выше работах проводился анализ морфологического субстрата категориальной и координатной обработки пространственной информации, однако не изучался их отдельный вклад в работу ПП. По результатам нашего поиска, впервые подобное исследование было проведено Н.В. England и соавт. [20]. Они показали способность tDCS током силой 2 мА изменять отдельные виды ПП в зависимости от зоны стимуляции.

Цель работы — определить, сможет ли меньшая сила тока, входящая в интервал 0,5–2 мА, оказывать положительное влияние на отдельные виды ПП при условии расположения электродов в позициях P3– P4+ и P3+ P4–. Мы предположили, что при стимуляции P3– P4+ повысится уровень координатной памяти, а при стимуляции P3+ P4– —

уровень категориальной памяти, что отразится на результатах нейропсихологических тестов.

Материалы и методы

В исследование были включены 18 здоровых добровольцев (10 мужчин и 8 женщин) в возрасте 18–23 лет, которые соответствовали следующим критериям:

- не принимали препараты, оказывающие влияние на центральную нервную систему;
- не показали отклонений при обычном медицинском и неврологическом осмотре;
- являлись правшами (определение ведущей руки проводилось по сведениям анамнеза жизни);
- не имели когнитивных нарушений (>28 баллов при прохождении Mini Mental State Examination);
- не проявляли признаков депрессии (<9 баллов по шкале Beck's Depression Inventory);
- не проявляли признаков тревоги (<21 балла по шкале Beck Anxiety Inventory);
- подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

tDCS проводили при помощи прибора «BrainStorm». В эксперименте использовались точки стимуляции P3 и P4 по международной системе расположения электродов «10–20%», соответствующие области задней теменной коры. Стимуляция производилась постоянным током силой 0,7 мА с помощью силиконовых электродов размером $3 \times 2,5$ см и электропроводящего геля «Акугель-электро». Электроды фиксировали к точкам стимуляции эластичной лентой. Продолжительность стимуляции — 20 мин.

Использовали три вида стимуляции:

- 1) P3– P4+ — на точке P3 располагался катод, на точке P4 анод;
- 2) P3+ P4– — на точке P3 располагался анод, на точке P4 катод;
- 3) P30 P40 — или режим имитации стимуляции посредством отключения прибора через несколько секунд от начала стимуляции. Прибор находился вне зоны видимости испытуемых, поэтому они не могли определить, проводится активная стимуляция или имитация.

Участники эксперимента проходили три сеанса стимуляции с интервалом между ними не менее 3 дней. Данный интервал позволяет не допустить накопления эффекта от стимуляции [19]. Сеансы tDCS, как и последующее тестирование, проводились в вечернее время суток. Каждый участник исследования проходил три различных варианта стимуляции в рандомизированном порядке. Рандомизация достигалась с помощью запечатанных конвертов, в которые помещались вышеописанные варианты стимуляции. После прохождения стимуляции участники выполняли два задания (у испытуемых была одна попытка на каждое задание):

- тест Spatial Memory для определения уровня кратковременной категориальной ПП у испытуемых. На игровом экране случайным образом расположены 4 двумерные геометрические фигуры. Испытуемый запоминает их расположение в течение 10 с, затем фигуры выстраиваются в ряд в верхнем левом углу игрового поля. Задача испытуемого — как можно более точно вернуть фигуры в их начальное положение. Точность расположения фигур оценивается в количестве пикселей, на которые ошибся испытуемый, и в баллах, которые определяются автоматически. Испытуемый проходит задание 3 раза;

- тест Spatial Span (Cambridge Brain Sciences) для измерения уровня кратковременной координатной ПП. На игровом экране расположены 16 одинаковых квадратов. Квадраты начинают менять цвет в определенной последовательности друг за другом. Испытуемому необходимо восстановить эту последовательность. Начальная длина цепочки — 4 квадрата. Программа адаптируется под уровень тестируемого. Испытуемый имеет право на 3 ошибки, после чего игра завершается и выдается результат в виде количества набранных баллов.

После завершения стимуляции собирался анамнез о самочувствии во время стимуляции для оценки субъективных эффектов tDCS. Для этого проводился сбор жалоб о возможных побочных эффектах стимуляции (жжение в месте наложения электродов, фосфены, головокружение и др.).

Проведение эксперимента одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМА.

Статистическую обработку материалов проводили с помощью программного обеспечения Excel. Гипотезу о нормальности распределения количественных признаков в группах проводили с помощью критериев Шапиро–Уилка и согласия Пирсона χ^2 . Для всех количественных признаков оценивали средние арифметические значения, среднеквадратические (стандартные) ошибки среднего, доверительные интервалы. Дескриптивные статистики в таблице представлены как: $M \pm t_{0,05} m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка средней, $t_{0,05}$ — табличное значение критерия Стьюдента для уровня значимости $p=0,05$ при заданном n при нормальном распределении признака. Для сравнения групп по количественному признаку использовали t -критерий Стьюдента. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам прохождения заданий испытуемыми после различных режимов tDCS статистически значимые различия между активной стимуляцией (P3– P4+) и имитацией стимуляции не выявлены ($p=0,733$ для задания Spatial Span, $p=0,224$ для суммы баллов в задании Spatial Memory и $p=0,261$ для суммы пикселей в задании Spatial Memory; таблица). Также не выявлено статистически значимых различий между режимом активной стимуляции P3+P4– и имитацией стимуляции ($p=0,493$ для задания Spatial Span, $p=0,825$ для суммы баллов в задании Spatial Memory, $p=0,515$ для суммы пикселей в задании Spatial Memory). По результатам анализа субъективных ощущений после проведения сеансов tDCS нежелательных эффектов стимуляции не выявлено.

Согласно данным других исследований, tDCS вида P3– P4+ позволяет увеличить эффективность координатной ПП, а воздействие постоянным током в P3+ P4–, главным образом, влияет на категориальный тип ПП [20]. Однако полученные нами данные противоречат результатам работы [20]. Мы полагаем, что отсутствие эффекта связано с использованием тока низкой силы (0,7 мА), но также может объясняться другими факторами (скважность, время стимуляции, точки воздействия и др.). Важно отметить, что использованная нами сила тока входит в рекомендуемый к применению интервал 0,5–2 мА [25]. В связи с этим, с нашей точки зрения, важно проведение дальнейших исследований, направленных на уточнение эффективности tDCS при использовании тока различной силы. Наше исследование говорит

Результаты прохождения заданий при различных типах стимуляции

Results of completing tasks with various types of stimulation

Показатель / Index	P3- P4+	P3+ P4-	Имитация стимуляции / Sham stimulation
Spatial Span, сумма баллов / total score	6,00±0,48	5,88±0,55	6,11±0,48
Spatial Memory, сумма баллов / total score	16,63±2,42	18,29±2,64	18,67±2,48
Spatial Memory, сумма пикселей / total pixels	192,35±43,81	178,95±44,52	161,21±36,68

о том, что влияние электростимуляции на когнитивные навыки не является вполне определенным. Такой вывод может быть связан со сложностью применения методики tDCS, отсутствием общепринятых стандартов параметров стимуляции и малой доказательной базой касательно механизмов действия электростимуляции на головной мозг.

Анализируя полученные результаты, можно прийти к выводу, что использование силы тока 0,7 мА не влияет на ПП у здоровых людей при расположении электро-

дов в области задней теменной коры. В связи с имеющимися данными о положительном влиянии tDCS на ПП при аналогичном расположении электродов необходимо продолжение исследований с анализом влияния параметров стимуляции (сила тока, скважность, время стимуляции и т.д.) на эффективность применения этого метода.

*Авторы указывают на отсутствие конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы / References

1. Bindman L.J., Lippold O., Redfearn J. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol* 1964; 172: 369–382. PMID: 14199369.
2. Nitsche M.A., Liebetanz D., Antal A. et al. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003; 56: 255–276. PMID: 14677403.
3. Purpura D.P., McMurtry J.G. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 1965; 28: 166–185. PMID: 14244793.
4. Nitsche M.A., Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001; 57: 1899–1901. PMID: 11723286.
5. Fertonani A., Miniussi C. Transcranial electrical stimulation: what we know and do not know about mechanisms. *Neuroscientist* 2017; 23: 109–123. DOI: 10.1177/1073858416631966. PMID: 26873962.
6. Liebetanz D., Nitsche M.A., Tergau F., Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 2002; 125: 2238–2247. PMID: 12244081.
7. Nitsche M.A., Fricke K., Henschke U. et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* 2003; 553: 293–301. PMID: 12949224.
8. Coffman B.A., Clarck V.P., Parasuraman R. Battery powered thought: enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current stimulation. *Neuroimage* 2014; 85: 895–908. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.083. PMID: 23933040.
9. Kuo M.F., Nitsche M.A. Effects of transcranial electrical stimulation on cognition. *Clin EEG Neurosci* 2012; 43: 192–199. DOI: 10.1177/1550059412444975. PMID: 22956647.
10. Kuo M.F., Paulus W., Nitsche M.A. Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage* 2014; 85: 948–960. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.117. PMID: 23747962.
11. Flöel A. tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *Neuroimage* 2014; 85: 934–994. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.098. PMID: 23727025.
12. Brunoni A.R., Kemp A.H., Shiozawa P. et al. Impact of 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms on response to sertraline versus transcranial direct current stimulation: implications for the serotonergic system. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1530–1540. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.03.009. PMID: 23615118.
13. Göder R., Baier P.C., Beith B. et al. Effects of transcranial direct current stimulation during sleep on memory performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2013; 144: 153–154. DOI: 10.1016/j.schres.2012.12.014. PMID: 23336963.
14. Boggio P.S., Ferrucci R., Mameli F. et al. Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimul* 2012; 5: 223–230. DOI: 10.1016/j.brs.2011.06.006. PMID: 21840288.
15. Cotelli M., Manenti R., Brambilla M. et al. Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 38. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00038. PMID: 24678298.
16. Hampstead B.M., Stringer A.Y., Stilla R.F. et al. Where did I put that? Patients with amnesic mild cognitive impairment demonstrate widespread reductions in activity during the encoding of ecologically relevant object-location associations. *Neuropsychologia* 2011; 49: 2349–2361. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.04.008. PMID: 21530556.
17. Postma A., De Haan E.H. What was where? Memory for object locations. *Q J Exp Psychol* 1996; 49: 178–199. PMID: 8920102.
18. Kessels R.P., de Haan E.H., Kappelle L.J., Postma A. Selective impairments in spatial memory after ischaemic stroke. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24: 115–129. DOI: 10.1076/j.jcen.24.1.115.967. PMID: 11935430.
19. Postma A., Kessels R., Van Asselen M. How the brain remembers and forgets where things are: the neurocognition of object-location memory. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 1339–1345. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.05.001. PMID: 18562002.
20. England H.B., Fyock C., Meredith Gillis M., Hampstead B.M. Transcranial direct current stimulation modulates spatial memory in cognitively intact adults. *Behav Brain Res* 2015; 283: 191–195. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.01.044. PMID: 25647757.
21. Kosslyn S.M. Seeing and imagining in the cerebral hemispheres: a computational approach. *Psychol Rev* 1987; 94: 148–175. PMID: 3575583.
22. van der Ham I.J., Raemaekers M., van Wezel R.J. et al. Categorical and coordinate spatial relations in working memory: an fMRI study. *Brain Res* 2009; 1297: 70–79. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.07.088. PMID: 19651111.
23. Trojano L., Conson M., Maffei R., Grossi D. Categorical and coordinate spatial processing in the imagery domain investigated by rTMS. *Neuropsychologia* 2006; 44: 1569–1574. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.017. PMID: 16529780.
24. Medina J., Beauvais J., Datta A. et al. Transcranial direct current stimulation accelerates allocentric target detection. *Brain Stimul* 2013; 6: 433–439. DOI: 10.1016/j.brs.2012.05.008. PMID: 22784444.
25. Woods A.J., Antal A., Bikson M. et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 1031–1048. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.11.012. PMID: 26652115.

*Поступила / Received 20.02.2018
Принята в печать / Accepted 04.03.2019*

Информация об авторах: Кислицкий Владислав Михайлович — студент ФГБОУ ВО АГМА, Благовещенск, Россия;
Яценко Екатерина Александровна — психотерапевт, ФГБОУ ВО АГМА, Благовещенск, Россия;
Яценко Антон Андреевич — асп. ФГБОУ ВО АГМА, Благовещенск, Россия;
Кушнарев Владимир Андреевич — асп. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Благовещенск, Россия;
Помазков Михаил Сергеевич — магистрант ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск, Россия

Information about the authors: Vladislav M. Kislitskiy, student, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia;
Ekaterina A. Yatsenko, psychotherapist, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia;
Anton A. Yatsenko, PhD student, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia;
Vladimir A. Kushnarev, PhD student, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Blagoveshchensk, Russia;
Mikhail S. Pomazkov, master student, National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia