

# 经颅磁刺激在时间认知研究中的应用

任维聪<sup>1</sup>, 张志杰<sup>1,2</sup>, 王铭维<sup>2</sup>

(1.河北师范大学教育学院,河北 石家庄 050024;2.河北省  
脑老化与认知神经科学重点实验室,河北 石家庄 050031)

**【摘要】** 经颅磁刺激(TMS)可以暂时性地改变特定大脑区域的神经活动以研究该脑区在时间认知中的作用。高频TMS通常增加皮质兴奋性,用高频TMS刺激右侧背外侧前额皮质可以影响秒范围的时距知觉,刺激小脑可以影响毫秒范围的时距知觉。经颅磁刺激可以作为探讨时间认知神经机制的有效工具,并可以作为脑损伤病人改善时间认知能力的有效治疗手段。

**【关键词】** 时间知觉;经颅磁刺激;脑机制

中图分类号: R395.1 文献标识码: A 文章编号: 1005-3611(2012)05-0646-03

## Application of Transcranial Magnetic Stimulation to Time Perception

REN Wei-cong, ZHANG Zhi-jie, WANG Ming-wei

School of Education, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050024, China

**【Abstract】** Transcranial magnetic stimulation(TMS), which can temporarily change the neural activity of a definite brain area, has been used to explore the role of the brain regions in time perception. Generally, high-frequency TMS produces increasing excitability of the cortical network. High-frequency repetitive TMS, when applied to the right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), can affect the perception of second range intervals; while repetitive TMS of cerebellum can affect the perception of millisecond time processing. Repetitive TMS should be an effective tool in neural mechanism of time perception and plays an important role in neurorehabilitation.

**【Key words】** Time perception; Transcranial magnetic stimulation(TMS); Neural mechanism

## 1 时间认知

对时间知觉的研究涉及的时距范围从毫秒到天。较长时距(如生物周期节律)由周期震荡程序控制,对外部环境敏感,变异性较低,通常是每24小时记作一个周期,而秒到分钟范围的时距变异性较大。过去几十年有关时间知觉的研究中提出了许多概念,它们大多将对时间的感知看作由一个特定的精密仪器控制——内部时钟。持这种观点的许多模型都认为该时钟包含5个基本部件(时间基线,闸门,计数器,记录器,比较器),但是在不同模型中这些部件的属性有所不同。时间认知的信息加工模型<sup>[1]</sup>认为,时距判断主要由三个加工阶段构成。第一阶段是内部时钟过程,内部时钟由起搏器(pacemaker)和累加器(accumulator)构成。起搏器按照一定的频率发放脉冲,传送到累加器中。在这个过程中,注意调节进入累加器中冲动的数量。第二阶段是记忆过程,主要由工作记忆(working memory)和参照记忆(reference memory)构成,累加器把有关的信息传送到工作记忆和参照记忆中,形成相应的时间表征。第三阶段是决策过程,即对当前的时距和参照记忆中的时距表征进行比较并做出判断反应。

## 2 经颅磁刺激

经颅磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)是一种无侵害的改变神经兴奋性的方法,磁信号可以透过颅骨而

刺激到大脑神经,受到刺激的皮质能够产生瞬间可逆性功能障碍,可看作是一种“虚拟性损毁”。在认知神经科学的实验中,TMS可用于阻断、兴奋或抑制目标脑区的活动。在认知研究中,高空间分辨率的(f)MRI数据常用来为TMS实验的目标脑区进行空间定位,高时间分辨率的EEG数据可用于为磁刺激选择最佳的施加时机<sup>[2]</sup>。当前关于脑与行为关系的研究多采用重复经颅磁刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)来研究在特定认知加工中目标脑区的卷入程度。高频rTMS通常指频率高于1Hz的磁刺激,而低频rTMS通常指小于或等于1Hz的磁刺激,这种区分以不同的生理效应为判断标准<sup>[3]</sup>。一般来讲1Hz的rTMS会造成健康被试持续一段时间的抑制效应,而高频rTMS常可导致易化效应<sup>[4]</sup>。经颅磁信号可以伴随刺激物的呈现而施加,即在线磁刺激模式;也可以在呈现刺激物之前先施加一段时间的磁刺激,诱导皮层的电位发生变化之后再执行认知任务,即离线磁刺激模式。

## 3 经颅磁刺激在时间认知领域的研究

采用ERP和fMRI脑成像技术发现涉及时间信息加工的主要脑区域有背外侧前额叶、小脑、基底神经节和辅助运动区等,已有的研究认为时间认知的标量计时模型中各阶段的神经机制有重叠也有分离<sup>[5]</sup>,其中小脑、基底神经节、前额叶、前运动辅助皮质及顶叶下回皮质等与内部时钟阶段有关;基底神经节、背外侧前额叶、右侧额下皮质及外侧前运动皮质等与记忆阶段有关;背外侧前额叶、前扣带回、高级额叶皮质和基底神经节等与决策阶段有关。经颅磁刺激技术可以暂时

**【基金项目】** 973项目(2010CB535005)

通讯作者:张志杰,王铭维

性地增加或降低某一大脑区域的活性,通过该项技术可以模拟脑损伤实验,也可以通过改变目标脑区的神经活动而针对性地探究人类时间认知活动的内部加工机制,因此经颅磁刺激技术可以进一步推进和补充脑成像技术的研究。当前,用经颅磁刺激技术探索的与时间知觉相关的脑区主要涉及背外侧前额叶、小脑以及与视觉和听觉相关的皮质区等。

### 3.1 背外侧前额叶

Koch等采用rTMS研究分别抑制左、右背外侧前额皮质的活动对时间知觉造成的影响<sup>[6]</sup>。该研究要求被试执行复制任务,标准时距为5和15秒,rTMS采用离线刺激模式,在施加rTMS之前进行基线测验,然后对被试施加rTMS,继而进行后测。结果发现对右侧背外侧前额皮质施加rTMS导致对时距的低估,而在左侧没有发现低估现象。因此该研究认为右侧背外侧前额皮质(rDLPFC)在时距知觉中具有重要作用。Jones等的研究采用rTMS研究右侧背外侧前额皮质和辅助运动区在长短时距(2s,500ms)知觉中的作用<sup>[7]</sup>。对上述两个区域施加rTMS,并将刺激结果与腿部对应的运动皮质区(该区域与时距估计无关)的刺激结果进行比较。结果表明在复制阶段开始时对rDLPFC施加rTMS导致对长时距低估,而rTMS的施加对短时距的估计没有显著作用。该研究发现在知觉阶段呈现rTMS并不影响时距知觉,只有当rTMS施加于复制阶段时才会导致对时距的低估,因此认为右侧背外侧前额皮质在记忆加工中有重要作用。rDLPFC接受rTMS之后对短时距的时间知觉没有发现变化,表明rDLPFC在长短时距知觉中的作用不同。这与Lewis等的研究一致,即认为秒范围的时距与毫秒范围不同,秒范围的时距认知需要认知加工,并且需要诸如DLPFC和顶叶之类的皮质区的参与<sup>[8]</sup>。

以上研究主要涉及的是毫秒和秒范围的时间知觉,Gironell等采用高频rTMS施加于不同的神经解剖学区域:左侧、右侧背外侧前额叶皮质及右侧小脑半球<sup>[9]</sup>。该研究有四种rTMS条件:无刺激的基线,rTMS分别施加于右侧、左侧背外侧前额叶皮质及右侧小脑。要求被试通过内部计数复制3分钟长的时距,任务期间施加rTMS。结果显示在所有rTMS条件下的时间估计任务中都没有观察到绝对误差分数与基线条件下存在显著差异,因此不支持前额叶在时间复制过程中起作用的观点。Koch等的研究发现1Hz的rTMS施加于rDLPFC可以导致对时距的低估,而Gironell等的实验采用的是5Hz的rTMS,结果没有得到rTMS对rDLPFC的影响作用,研究者认为rTMS不同的参数设置和施加模式导致了不同的研究结果。以往的研究表明在工作记忆及长时参照记忆中存储时间可能由相同的皮层网络所控制,许多研究提出前额皮质作为内部时钟的中央存储器,它接收来自基底神经节和小脑的信息输入,从而形成时距表征。Gironell等认为在时间知觉中DLPFC的作用是将时间信息编码进入记忆。

### 3.2 小脑

Lee等采用rTMS技术研究小脑在1秒以下和1秒以上各范围的时间加工中的作用。刺激区域为左、右及中侧小脑,每次刺激结束后要求被试执行时间二分任务,所用标准时距分别为400ms、800ms和1000ms、2000ms。研究发现在1秒以

下的时距辨别任务中rTMS施加于右侧及中侧小脑导致心理物理曲线向左偏移,而1秒以上的时距辨别任务中对三个区域的刺激都没有发现时间知觉的显著变化<sup>[10]</sup>。这项研究以及越来越多的研究证据都表明秒以下和以上范围的时距知觉由不同的脑区控制,秒以下的时距知觉可能更依赖于小脑,小脑是时间知觉神经网络的一部分,该神经网络由小脑-基底神经节-丘脑回路组成。

Koch等也同样研究了小脑在时间知觉中的作用<sup>[11]</sup>,但分别采用1Hz和20Hz的刺激频率。结果发现1Hz的rTMS施加于左侧小脑时导致对毫秒范围的时距高估,刺激左右侧小脑对秒范围的时距知觉与刺激前都没有显著差异。而20Hz的rTMS刺激左侧和右侧小脑都导致时间估计的变异性增加。该研究还发现小脑主要影响时间加工的编码阶段,并且左侧小脑起主要作用。该研究支持存在小脑-前额皮质网络,但是执行毫秒和秒范围的时间认知是不同的大脑区域。

也有研究者采用躯体刺激的时间知觉任务研究小脑在时间辨别任务中的作用<sup>[12]</sup>。实验的参照刺激为400ms,测验刺激为300-500ms,被试的右前臂皮肤表面放置电极,被试根据电极刺激比较测验刺激与参照刺激是否等长。实验条件包括基线条件、1Hz的rTMS施加于左侧小脑及1Hz的rTMS施加于右侧小脑。结果发现当rTMS施加于右侧半球时对同侧手掌皮肤电刺激时间的辨别成绩下降,施加于左半球和基线条件下无显著差异。研究者认为小脑皮质同侧区域产生同侧运动必须的时间信号,这些信号用于优化行为。还有研究者探讨小脑在绝对时间知觉(基于时距)和相对时间时间知觉(基于节奏序列)两种任务中的功能<sup>[13]</sup>,将刺激前后的结果进行比较发现经颅磁刺激条件下时间知觉的阈值显著大于假刺激条件下时间知觉的阈值。因此认为对绝对时距和相对时距的知觉存在独立的时间加工机制。

### 3.3 其他解剖结构

Dorma等人采用15分钟的rTMS施加于左、右侧顶内沟(IPS)和头顶(Vertex)区域,结果发现各区域接受rTMS之后均没有发现执行时距任务结果的显著差异<sup>[14]</sup>。但是该研究发现左侧顶内沟在刺激之后数量比较任务的速度降低,表明时间和数量至少有一个脑区是分离的。Bueti等人的研究在被试执行时间辨别任务和频率辨别任务时对被试的左右侧颞上回施加rTMS<sup>[15]</sup>,结果发现当刺激右侧颞上回时被试时间辨别的准确率显著下降,且最小可觉差的不确定性提高,该实验中rTMS并没有影响频率辨别任务。根据该项研究,听觉通道的时间加工需要特定的听觉皮质区,因此研究者认为时间知觉具有通道特异性,并且存在分散的时间知觉内部加工机制。Bueti等人用rTMS技术检验了刺激左侧或右侧顶叶皮质是否有倾向性地干扰视听通道的时间知觉<sup>[16]</sup>,结果发现MT/V5区一般与视觉运动加工相关,它只在视觉时间知觉中是必要的,而右后侧顶叶皮质对视听时间知觉都具有重要作用。研究者认为各通道的时间信息可能存在独立的表征,可能存在通道独立的内部时钟或具有不同的时间输出的通道系统。Kanai等人的研究考察了初级视听皮层区在时间知觉中的作用<sup>[17]</sup>。该研究采用rTMS技术刺激初级视、听皮质脑区,结果

发现 rTMS 刺激听觉初级皮质不仅对听觉时距估计产生影响,而且视觉时距知觉也受到同样程度的影响。

#### 4 展 望

在当前时间认知的研究中,许多模型认为时间加工由单一的集中机制所调控,以时钟加工为基础,这些模型具体的行为控制模式各有差异,但都认为时间知觉是单一集中的非模态加工,这类模型中占主导地位的是梯度期望理论(SET),该理论已经有相当多的研究基础。许多研究者采用 TMS 技术刺激某一脑区改变该部位的神经活动以确定其在 SET 框架中所存在的位置和执行的功能。但是近年来有越来越多的研究结果支持时间知觉由分散、重叠的神经系统控制的观点<sup>[18]</sup>,认为各分散机制都可以独立执行时间知觉功能,并且可根据环境条件和任务要求而在特定的计时任务中被激活。这种假设有来自神经影像<sup>[19]</sup>及生物化学物质<sup>[18]</sup>等方面的支持证据,发现不同的时距、不同的任务类型所激活的神经结构不同,那么采用 TMS 技术暂时性地改变这些特定脑区的神经活动应当能够得到特定时距、特定任务条件下时间知觉行为反应的改变。因此可以推论,将 TMS 施加于某一脑区改变其神经活动,如果不同范围、不同任务类型的时距知觉均受到影响则表明支持集中计时模型;如果只影响到特定时距或特定任务的时距知觉则表明支持分散计时模型。鉴于目前集中和分散计时机制都有各自的支持证据,因此未来的研究方向需要寻找集中计时加工和分散计时加工之间的关系,以甄别这两种加工方式是否以某种关系联结并且都存在于时间加工中。

脑刺激是认知神经康复领域一种重要的方法,TMS 技术为研究人类大脑的认知功能提供了新的方法,随着该技术的不断发展以及其技术指标的改进,它将为研究人类的时间认知提供进一步的支持。

#### 参 考 文 献

- Allan LG. The influence of the scalar timing model on human timing research. *Behavioural Processes*, 1998, 44: 101-117
- Gagnon G, Blanchet S, Jeurissen D. JJDM. Paired-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation: its use in cognition[DB/OL]. [2011-01-30]. [http://www.scitopics.com/Paired\\_Pulse\\_Transcranial\\_Magnetic\\_Stimulation\\_its\\_use\\_in\\_cognition.html](http://www.scitopics.com/Paired_Pulse_Transcranial_Magnetic_Stimulation_its_use_in_cognition.html)
- Rossi S, Hallett M, Possini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 2009, 12: 2008-2039
- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, et al. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Experimental Brain Research*, 2000, 133: 425-430
- 尹华站,黄希庭,李丹,等. 标量计时模型中的神经机制. *心理科学进展*, 2008, 16(1):59-64
- Koch G, Olivieri M, Torriero S, et al. Underestimation of time perception after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 2003, 60: 1844-1846
- Jones CRG, Rosenkranz K, Rothwell JC, et al. The right dorsolateral prefrontal cortex is essential in time reproduction: An investigation with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, 2004, 158: 366-372
- Lewis PA, Miall RC. Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: Evidence from neuroimaging. *Current Opinion Neurobiology*, 2003, 13: 250-255
- Gironell A, Rami L, Kulisevsky J, et al. Lack of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation effects in time production processing. *European Journal of Neurology*, 2005, 12: 891-896
- Lee KH, Egleston PN, Brown WH, et al. The role of the cerebellum in subsecond time perception: Evidence from repetitive transcranial magnetic stimulation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2007, 19(1): 147-157
- Koch G, Oliveri M, Torriero S, et al. Repetitive TMS of cerebellum interferes with millisecond time processing. *Experimental Brain Research*, 2007, 179: 291-299
- Fierro B, Palermo A, Puma A, et al. Role of the cerebellum in time perception: A TMS study in normal subjects. *Journal of the Neurological Sciences*, 2007, 263: 107-112
- Grube M, Lee KH, Griffiths TD, et al. Transcranial magnetic theta-burst stimulation of the human cerebellum distinguishes absolute, duration-based from relative, beat-based perception of subsecond time intervals. *Frontiers in Psychology*, 2010, 10(1): 1-8
- Dormal V, Andres M, Pesenti M. Dissociation of numerosity and duration processing in the left intraparietal sulcus: A transcranial magnetic stimulation study. *Cortex*, 2008, 44: 462-469
- Bueti D, van Dongen EV, Walsh V. The role of superior temporal cortex in auditory timing[DB/OL]. [2008-06-25]. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0002481>
- Bueti D, Bahrami B, Walsh V. Sensory and association cortex in time perception. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2008b, 20(6): 1054-1062
- Kanai R, Lloyd H, Bueti D, et al. Modality-independent role of the primary auditory cortex in time estimation. *Experimental Brain Research*, 2011, 209: 465-471
- Wiener M, Matell MS, Coslett, HB. Multiple mechanisms for temporal processing [DB/OL]. [2011-07-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3136737>
- Wiener M, Turkeltaub PE, Coslett HB. The image of time: A voxel-wise meta-analysis. *Neuroimage*, 2010a, 49: 1728-1740