

## 第七章

### 脑的电活动 睡眠与觉醒的脑机制

#### Before we start...

- 我们一生中1/3的时间将在睡眠中度过
- 吃饭和娱乐也会占据另外的1/3时间
- 在剩余1/3的生命中
  - 童年和各种教育占据1/3
  - 老年时期占据另外1/3
  - 因此，只有大约1/9的生命，大约不足10年时间，可以用于有效的工作

#### Before we start...

- 睡眠的大部分时间都被浅睡或梦境占据
- 通常在整个夜晚，只有不足30分钟是真正的深睡眠
- 事实上，我们在所谓清醒的日间也很少有真正清醒、没有做白日梦或注意力分散的时候

#### 因此:

- 我们有必要了解下述两类过程
  - 睡眠和觉醒
  - 梦与非梦

#### What we will learn

- 脑电图
- 脑的状态：睡眠与觉醒

#### 脑电图

- EEG简介
- EEG的记录
- EEG在基础和临床医学中的应用

## EEG简介

- ✦ EEG的定义
  - ✦ 通过放置在头皮表面的多个电极所记录到的一组场电位

## EEG的历史

- **Richard Caton**, 利物浦内科医生
  - 将电极直接放在暴露的动物脑表面，发现存在电信号，发表于**1875年**
  - 1887年, **Caton**通过干扰落在动物眼中的光线，检测到脑电的负向波动

## History of EEG

- **Dr. Hans Berger**, 奥地利精神病学家
  - 首次记录人体脑电
  - 十八世纪20年代早期，利用移动感光纸和闪动光点记录脑电，发现每秒10次的常规波动
  - 由于这是他第一个从人类EEG中分离出来的波，他将此波动命名为 $\alpha$ 波
  - 1929年, **Berger**发表了该结果，这是有关人类脑电的第一篇论文

## History of EEG

- **Dr. Hans Berger**的谨慎精神
  - **Berger**在自己和其它许多人身上反复记录
  - 通过同步记录心电和头部血压变化，排除了由血循环造成波动假相的可能性
  - 将电极放在皮肤以下记录，排除了波动来自皮肤的可能性

## History of EEG

- **Dr. Hans Berger**
  - 十八世纪30年代，首先命名了 $\alpha$ 波和 $\beta$ 波
  - 第一个采用**EEG**作为脑电图的缩写名称
  - 提出 $\beta$ 波幅度小于 $\alpha$ 波
  - 指出 $\beta$ 波与集中注意力和惊跳反应有关

## History of EEG

- **Dr. Hans Berger**
  - 1931年，发现 $\alpha$ 波在睡眠、全身麻醉、使用可卡因等情况下消失
  - 发现脑损伤造成颅内高压的患者 $\alpha$ 波幅度减低
  - 发现癫痫患者的高幅脑电波
  - 发现Alzheimer's病和多发性硬化患者存在EEG改变

## History of EEG

### • Dr. Hans Berger

- Carl Zeiss基金会注意到Berger的一系列发现
- 赠送给他电子放大器和特质的示波器，并为他配备了助手

## History of EEG

### • Dr. Hans Berger

- 发现癫痫病人在发作后脑波几乎变平； $\alpha$ 波随着意识的恢复而恢复
- 脑波在出生两月后才出现，与脑内神经元髓鞘化的过程一致

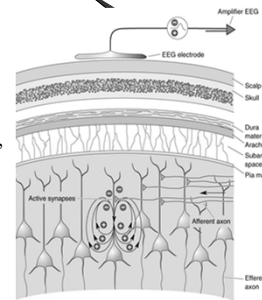
## Dr. Hans Berger



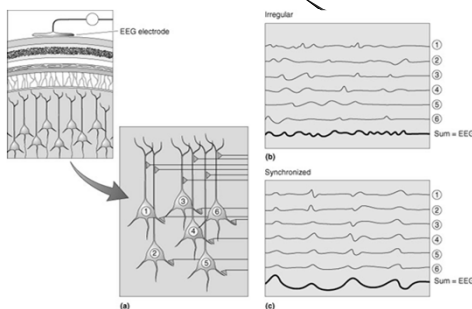
## EEG的本质

- 动作电位、兴奋性突触后电位、抑制性突触后电位等电位活动的总和(Eccles, 张香桐, Jung 等)

- ⚡ 大群神经元的同步放电

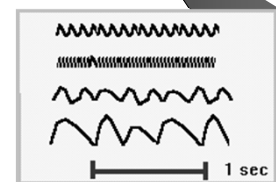


## EEG的本质



## EEG的参数：频率

- ⚡ 定义：单位时间(秒)内波的个数
- ⚡ 单位：赫兹(Hertz, Hz)
- ⚡ EEG频率的分类
  - ⚡  $\alpha$ 波: 7.5-13 Hz
  - ⚡  $\beta$ 波: 14-30 Hz
  - ⚡  $\theta$ 波: 3.5-7.5 Hz
  - ⚡  $\delta$ 波: 0.4-3 Hz



## 频率与波幅

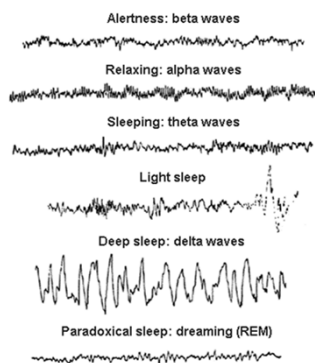
种类	频率(Hz)	波幅(uV)	主导时期
Alpha	7.5-13	20-60	清醒、放松
Beta	14-30	2-20	思维活动
Theta	3.5-7.5	20-100	儿童的支配频率，在成人随困倦和注意而增加
Delta	0.4-3	20-200	深睡，婴儿支配频率

## 脑波的起源

- 目前认为，神经细胞的内在特性(*intrinsic properties*)及其相互间的突触连接决定了神经网络的振荡特性

## EEG的参数：波幅

### EEG in the States of Vigilance



## EEG的临床应用

- 癫痫
  - 由于神经元混沌式活动导致的惊厥
- 睡眠障碍
- 脑肿瘤

## 睡眠与觉醒

- 睡眠—觉醒周期是一种昼夜节律
- 人的睡眠可按EEG特征分期
- 睡眠过程呈现慢波睡眠和快速眼动睡眠的周期性交替
- 睡眠的生物学意义
- 睡眠—觉醒节律的机制-中枢的主动活动

## 概述

- 睡眠与觉醒：两种不同的功能状态
  - 觉醒状态：与环境有主动感觉运动联系，产生复杂适应行为
  - 睡眠状态：联系减弱或消失，伴有躯体和植物性功能变化
  - 睡眠与觉醒是以自然昼夜为周期的生理活动
- 人类对睡眠的认识
  - 两种睡眠时相,特别是快眼睡眠的发现

## 睡眠/觉醒周期与昼夜节律 I

- 昼夜节律(circadian rhythm)
  - 与24小时自然昼夜交替大致同步
- 人一生中的睡眠觉醒周期
  - 始于出生时,随年龄增长而变化:
  - 新生儿一昼夜多个周期(60~90 min)
  - 儿童两个周期(午睡与夜间睡眠)
  - 成年人一个周期(与昼夜交替大致同步)

## 睡眠/觉醒与昼夜节律 II

- 睡眠觉醒周期由身体内部的生物钟决定
  - 曾经的推测-由昼夜节律决定的被动反应
  - 如今的认识-
    - 与外界环境‘隔离’(隔绝昼夜,温度,真实的时间变化)的受试者:
    - 睡眠觉醒周期依然存在,但延长至25小时而非24小时

## 睡眠/觉醒与昼夜节律 II

- 睡眠觉醒周期由身体内部的生物钟决定
  - 一睡眠觉醒周期的节律是独立于外界,并与其他生理节律无依从关系的内部节律
  - 一脑内内在的节律-生物钟,在正常情况下接受自然界的明暗变化信息,并将内在节律与自然界的昼夜节律同步起来

## 睡眠的时相

- 非快速动眼睡眠,占75%
  - 脑电活动以大而慢的节律为主,又称慢波睡眠,脑内一般不生成复杂的梦
- 快速动眼睡眠REM,占25%,
  - 脑内出现生动详细的梦境

## 非快速动眼睡眠的特征

- 全身的肌张力下降,运动减至最小。机体的体温和能耗降低。
- 副交感神经系统的活动增强,导致心律、呼吸和泌尿均减慢,消化活动增强。
- 脑的能耗和神经元总体放电频率达最低点,脑电波节律慢振幅大,大部分感觉输入甚至根本达不到皮层。
- “休闲的大脑,可动的躯体”

## 快速动眼睡眠的特征

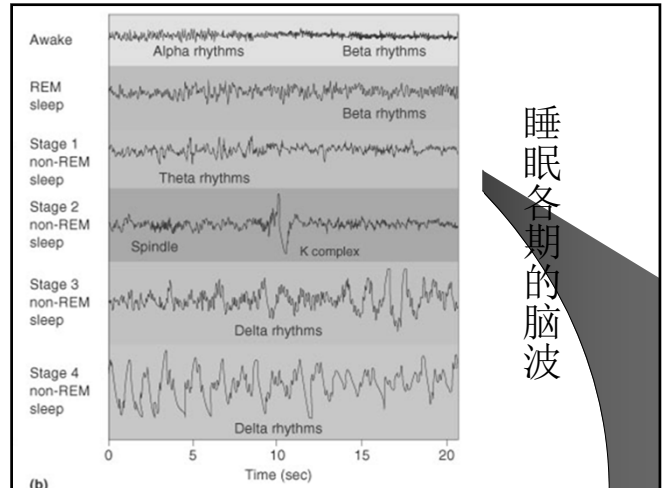
- 脑电活动呈快速低电压的波动,看起来几乎与觉醒状态的脑电活动无异,脑的氧耗比清醒状态下高。
- 骨骼肌张力几乎完全丧失,躯体大部分实际上动不了;交感神经系统的活动占主导地位,心律和呼吸加速但变的不规则。
- 呼吸系统肌肉活动很微弱,但眼肌和耳内肌惊人的活跃;眼睑闭合,眼球时而迅速的来回运动。
- “活跃的大脑,瘫痪的躯体”

## 睡眠的脑电图特征与分期

### ● 睡眠的EEG分期：

非REM睡眠分为1、2、3、4阶段，

- 阶段1：过渡性睡眠，持续几分钟，最浅最容易唤醒。 $\alpha$ 波明显减少，出现低幅快波，眼球缓慢转动
- 阶段2：睡眠稍深，持续5-15min，出现睡眠梭形波，眼动几乎停止。
- 阶段3：在 $\delta$ 波、 $\theta$ 波为背景的基础上，有睡眠梭形波，眼和躯体停止运动。
- 阶段4：睡眠最深，高幅慢波， $\delta$ 波超过50%，1.5~2Hz，75 $\mu$ V以上。持续20-40min。



## 睡眠的脑电图特征与分期

### ● 整夜中睡眠EEG各阶段的持续时间及其转化规律

- 睡眠开始后，EEG变化为阶段觉醒—非REM (1→2→3→4 →3 →2)，REM，非REM (1→2→3→4 →3 →2)，REM → 非REM (1→2 →3 →2) → REM → 非REM (1→2 →3 →2) → REM → 非REM (1 →2) → REM → 觉醒
- 一夜中循环4 - 5次。越近早晨，最大睡眠深度↓，不能到阶段4。
- 随着睡眠的进程，非REM睡眠的时程逐渐缩短（特别是3期和4期），而REM睡眠相延长，最长50min。
- 一夜间的REM睡眠有一半发生在最后三分一的睡眠

## 慢波睡眠和快速眼动睡眠-I

### ● 慢波睡眠：脑电同步化

- 首次出现的阶段1及阶段2、3、4均属慢波睡眠或同步化睡眠
- 脑电特征：在该睡眠时相，脑电以频率逐渐减慢、幅度逐渐增高、 $\delta$ 波所占比例逐渐增多为特征。阶段3、4合称为 $\delta$ 睡眠
- 功能特征：循环、呼吸、交感神经等系统活动随睡眠加深而降低，且相当稳定；肌张力明显下降但保持一定肌紧张，平均20min调整睡眠姿势一次

## 慢波睡眠和快速眼动睡眠-IIa

### ● 快速眼动睡眠(REM)：去同步化脑电

- 脑电特征：脑电回到阶段1，行为睡眠继续，脑电则去同步化类似觉醒，称为快波睡眠或去同步化睡眠；但海马电图显示4 - 10 Hz的高度同步化 $\theta$ 波，并与全身肌张力进一步降低偶联

## 慢波睡眠和快速眼动睡眠-IIb

### ● 快速眼动睡眠(REM)：去同步化脑电

- 功能特征：此期颈后肌、四肢抗重力肌几乎消失，交感活动广泛抑制，心率、心输出量↓，血压↓，下丘脑体温调节功能↓或丧失，内稳态低下是此阶段的显著特征；似乎睡眠进一步加深，但与脑电变化不一致，故也称异相睡眠

### 慢波睡眠和快速眼动睡眠-IIIa

- 快速眼动睡眠：去同步化脑电
- 其它特征：控制眼运动、听小骨位移和呼吸的肌肉保持张力。眼球快速扫视，叠加在缓慢眼动的背景上。

### 慢波睡眠和快速眼动睡眠-IIIb

- REM期间唤醒，74%-95%正在做梦；非REM期间唤醒，极少做梦。上述现象可能与梦境有关
- 觉醒状态只能进入非REM；非REM或REM均可直接觉醒，但REM自动觉醒可能性更大（似乎是最浅的睡眠）；但REM期环境刺激唤醒阈显著提高（此角度又是最深的睡眠）。哪一种睡眠更深？——睡眠深度不能只用一种参数说明

### 慢波睡眠和快速眼动睡眠-IV

- 快速眼动睡眠期位相性运动由脑区神经元活动触发
- REM睡眠的神经控制来自于脑干深部，特别是脑桥的弥散性调制系统。
- 脑桥背部→面神经核、前庭神经核、三叉神经核→动眼神经核、外侧膝状体→视、听皮层，称为桥—膝—枕峰（PGO）。REM睡眠期间眼动首次诱发与PGO峰对应。

### 慢波睡眠和快速眼动睡眠-IV

- 两种睡眠状态的周期性交替：
- 一夜中慢波睡眠与REM睡眠周期性交替4-6次，每一周期约90-120min
- 两次REM睡眠间的时间间隔渐短，但每次的REM睡眠持续时间渐增加
- 青年人，REM睡眠占总睡眠的20-25%
- 慢波睡眠的较深时期（阶段3、4）主要在睡眠的前半段，较浅的睡眠时期和REM睡眠主要在睡眠时间的后半段，故清晨人易醒来。

### 睡眠的生物学意义-Ia

- 不同属和不同发育阶段动物睡眠需求不同种
- 非REM存在于所有哺乳类、鸟类和部分爬行动物，两栖类和鱼类无；REM首先出现在鸟类，仅见于孵化后很短时间，占总睡眠时间1%；成年哺乳动物则占20~30%

### 睡眠的生物学意义-Ib

- 不同种属和不同发育阶段动物睡眠需求不同
- 睡眠时间：婴儿期16h以上，青春期8h，老年期更短；非REM-REM周期：新生儿45min，成年人90min；REM睡眠婴儿占50%，2岁占30~35%，10岁后25%

## 睡眠的生物学意义-IIb

### ● REM睡眠与神经系统发育成熟

- 人类睡眠时间随年龄变化
- 个体发生过程中，人睡眠的成熟表现在REM睡眠和慢波睡眠阶段4
- REM睡眠：出生前在子宫内已有，出生时8小时，青春期只有1.5-1.7小时
- 慢波睡眠阶段4：从胚胎发育到中年呈指数下降，60岁后可消失。
- REM睡眠时的氧耗量比觉醒状态下强体力或脑力活动时更多，提示REM睡眠可促进脑发育成熟。

## 睡眠的生物学意义-IIa

### ● 剥夺睡眠后的睡眠反弹

- 剥夺睡眠导致清醒后出现补偿性睡眠反弹
- 选择性剥夺REM睡眠导致REM睡眠反弹（几乎所有鸟类和哺乳类）

## 睡眠的生物学意义-IIIa

### ● 梦与生理睡眠

梦与REM睡眠有关的事实的确立，改变了过去的关于梦的观点：

过去：梦少，且从受试者对梦的回忆来判断是否有梦  
现代生理学研究表明，每个人夜间睡眠中（每次的REM睡眠）都可能做梦，但随着REM睡眠转入慢波睡眠后的时间越长，回忆出梦的可能性越少。

## 睡眠的生物学意义-III

- REM强度例如眼运动等与梦的内容有关，多变化的梦较平静的梦与REM的频度有关。
- REM睡眠时梦是清晰的。慢波睡眠时偶尔也有梦，但梦不易回忆，梦中的形象也是模糊的，情绪也少

◆ 梦多发生在REM期，梦中有多种行动，REM期运动皮层神经元的活动也很频繁，除了眼球和内耳外，为什么身体其它部位尤其四肢很少真正行动？

◆ 梦多发生在REM期，梦中有多种行动，REM期运动皮层神经元的活动也很频繁，除了眼球和内耳外，为什么身体其它部位尤其四肢很少真正行动？

- 控制睡眠过程的深部脑干系统有效抑制了脊髓运动神经元，阻止下行的运动指令表达为实际的运动——保护机制。
- REM睡眠行为疾病



- Freud: 梦是对伪装起来愿望的一种释放, 是表达性和攻击幻想的一种无意识方式, 这些幻想在觉醒时被禁止

- **REM睡眠, 在记忆形成中扮演重要角色:**

REM睡眠通过某种途径有助于记忆的整合或巩固, 剥夺人或者大鼠的REM睡眠会损伤多种任务的学习能力;

经历高强度的学习后, REM睡眠随之增加。

## 睡眠与觉醒的脑机制

——睡眠是主动的过程, 要求多个脑区的同时参与

- 脑桥弥散性调制系统对睡眠和觉醒起最关键的控制作用。
- 脑干NE和5-HT能神经元在觉醒期间放电, 维持觉醒状态; Ach能神经元活动则维持快速动眼睡眠。
- 弥散性调制系统控制丘脑的节律活动, 丘脑反过来控制大脑皮层的脑电节律; 丘脑缓慢的、与睡眠相关的节律阻断感觉信息输入大脑皮层。
- 睡眠还涉及下行调制系统的活动, 例如做梦时, 脑通过下行调制系统有效控制运动神经元

## 睡眠/觉醒与中枢主动活动-I

- **早期认为睡眠是被动的去传入机制**

认为脑的感觉传入对维持睡眠-觉醒周期必要

- 损毁外侧被盖区特异性感觉上行通路不影响睡眠周期; 损毁脑干中轴部位网状结构上行投射则导致持续深度睡眠
- 认为脑干网状结构活动维持觉醒, 该活动减弱则睡眠

## 睡眠/觉醒与中枢主动活动-II

- 现代睡眠理论: 睡眠是睡眠中枢引起的主动活动结果
- 脑干存在特定睡眠诱导区
  - 麻醉脑干头端可使清醒猫入睡, 麻醉其尾侧可时睡眠猫清醒, 提示脑干尾侧可诱发睡眠
  - 脑干睡眠诱导区位于脑桥中央睡眠与延髓尾侧之间, 包括中缝核、孤束核、蓝斑及网状结构背内侧; 中缝核头部损毁影响非REM, 尾部损毁主要抑制REM

## 睡眠/觉醒与中枢主动活动-III

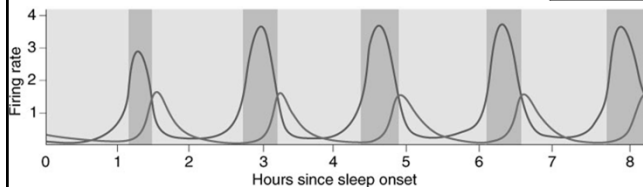
- 现代睡眠理论: 睡眠是睡眠中枢引起的主动活动结果
- 中缝核群: 5-HT能神经元密集区。
- 中缝头部形成慢波睡眠, 其尾部则触发REM。
- 孤束核: 激活此区可引起睡眠, 但损伤该区并不引起失眠, 提示其间接作用, 分析表明, 引发睡眠可能与调制网状结构的唤醒物质有关。
- 一般认为, 中缝核头部、孤束核极其邻近的网状神经元是产生慢波睡眠的特定脑区。它们共同组成上行抑制系统, 一方面调制网状结构的唤醒物质引发睡眠, 另一方面还可对驱动他的网状激活系统有负反馈作用, 从而诱发睡眠。

## 睡眠/觉醒与中枢主动活动-IV

- 中枢神经递质与睡眠/觉醒: 5-HT、NE和Ach
  - 抑制5-HT可造成完全失眠, 但一周后非REM和REM可恢复70%, 提示有代偿机制存在
  - NE上行背束可抑制中缝核5-HT神经元, 影响非REM; 损毁NE导致非REM增加; 损毁蓝斑尾部, REM完全被抑制
  - 阻止Ach合成可延长非REM, 注射Ach到蓝斑附近可触发REM; 网状大细胞核胆碱能神经元在REM期位相性快速放电; 蓝斑NA神经元REM期放电减少
  - 总之, Ach能系统神经元的活动能触发REM睡眠, 当蓝斑的NE能神经元和中缝核群的5-HT能神经元开始放电, REM睡眠时期终止。

## 睡眠时的脑功能活动

- REM-on细胞：脑桥的胆碱能细胞
- REM-off细胞：蓝斑及中缝核中的去甲肾上腺素能及5-羟色胺能细胞



## 睡眠/觉醒与中枢主动活动-VI

- 视交叉上核：昼夜节律的可能生物钟
  - 明暗变化可将近日节律变成日节律
  - 损毁下丘脑可消除日节律
  - 切断视束或视交叉尾侧，光照仍可继续导致睡眠/觉醒周期
    - 提示存在视网膜—下丘脑直接通路
- 基本生物钟位于下丘脑视交叉上核
  - 接受视网膜直接输入和中缝核纤维投射
  - 损毁可取消内源性行为和激素分泌的昼夜节律

## 睡眠/觉醒与中枢主动活动-VII

- 肽类物质参与睡眠—觉醒节律调节
  - 剥夺睡眠狗脑脊液导致正常狗睡眠，提示存在促睡眠因子
  - S因子：胞壁酰肽和胞壁酰二肽，促眠和增强免疫
  - $\delta$ 促眠肽：9肽，使EEG幅度、 $\delta$ 波增加
  - SPS：尿苷和氧化谷胱甘肽，可来自人参等植物
  - 前列腺素D2、褪黑素、血管活性肠肽、精氨酸催产素、IL1、IFN、TNF均可促睡眠

祝各位安眠无梦、常做美梦、  
梦想成真！