

借

BRAIN AROUSAL AND INFORMATION THEORY

Neural and Genetic Mechanisms

脑觉醒与信息理论 ——神经和遗传机制

著者 Donald Pfaff

译者 郑瑞茂



北京大学医学出版社

脑觉醒与信息理论——神经和遗传机制

Brain Arousal and Information Theory

Neural and Genetic Mechanisms

著 者 Donald Pfaff

译 者 郑瑞茂

北京大学医学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

脑觉醒与信息理论: 神经和遗传机制/ (美) 帕夫著;

郑瑞茂译. —北京: 北京大学医学出版社, 2007

书名原文: Brain Arousal and Information Theory

Neural and Genetic Mechanisms

ISBN 978-7-81116-353-7

I. 脑… II. ①帕…②郑… III. 脑神经—研究 IV.

R322.85

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 154938 号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2006-5595

BRAIN AROUSAL AND INFORMATION THEORY by Donald Pfaff

Copyright © 2006 by the President and Fellows of Harvard College

Published by arrangement with Harvard University Press

Simplified Chinese translation Copyright © 2008 by Peking University Medical Press. All rights reserved.

脑觉醒与信息理论——神经和遗传机制

译者: 郑瑞茂

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地址: (100083) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印刷: 莱芜市圣龙印务有限责任公司

经销: 新华书店

责任编辑: 韩忠刚 责任校对: 杜悦 责任印制: 郭桂兰

开本: 880mm×1230mm 1/32 印张: 7.5 字数: 225 千字

版次: 2008 年 4 月第 1 版 2008 年 4 月第 1 次印刷

书号: ISBN 978-7-81116-353-7

定价: 28.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

作者简介

唐纳德·帕夫 (Donald Pfaff)

著名神经生物学家，美国国家科学院院士、美国艺术与科学院院士。洛克菲勒大学神经生物学与行为学实验室主任，早年毕业于哈佛大学；后获麻省理工大学科学博士学位。

帕夫教授从事脑与行为学研究长达三十多年，期间发现一系列甾体激素与特殊脑区或神经细胞之间作用的机制，以及这些激素作用于脑之后引发特异行为学变化的机制。

帕夫教授任 21 种杂志的编辑或编委，是 16 本科学著作的作者，发表了 600 多篇科学论文。

译者简介

郑瑞茂 (Ruimao Zheng)

男，北京大学博士；中国科学院博士后；现于美国华盛顿大学医学院 (University of Washington School of Medicine) 从事学习与科研工作。曾获中国博士后科学基金，在担任第十六届北京博士后联谊会学术部部长期间，曾发起和协办一系列全国性多学科学术论坛，热衷于科研和对新科学知识与思想的传播。中国神经科学学会会员，中国生理学会会员，北京神经科学学会会员。联系方式：ruimaozheng@gmail.com

译者致谢

感谢美国国家科学院院士帕夫教授的信任与委托，感谢帕夫教授在翻译和出版过程中的指导和帮助；感谢中国科学院郭爱克院士，北京大学基础医学院范少光教授的大力支持与帮助。感谢美国纽约大学计算机硕士冯家武在该书翻译过程中所做的大量优秀的基础性协助工作。谨以此译著献给我的父母！感谢长期以来他们对我的关怀与支持！

前言与献辞

Preface and Dedication

谨以本书献给康奈尔大学医学院前神经病学系主任、神经病学荣誉教授 Fred Plum 医学博士。Plum 博士是一位致力于研究和改善人类中枢神经系统觉醒机能紊乱症状的英雄先驱者，他为人慷慨友善，他在每星期三安排与系里有才华的年轻科学家们一起吃午饭，这些人中除我以外还有 Nicholas Schiff 医学博士（神经病学和神经科学系助理教授、认知神经调节实验室主任）、Keith Purpura 博士（神经科学系副教授）、Jonathan Victor 博士（神经病学教授）以及他当时在康奈尔的同事 Michael Posner 博士。在和他们的交谈中，我认识到我应该把我自己实验室的研究方向从试图解释简单本能行为和一些动机形式的机理拓展到研究更广义的觉醒状态。但是我已经多年没有涉猎觉醒状态领域了，上一次阅读这方面的文献还是我在麻省理工学院读书时从哈佛大学跨系选修的时候，而那已经是 30 多年前的事了。于是，从我在洛克菲勒大学的实验室到街对面 Fred Plum 博士会议室的“朝圣”活动为我提供了完成本书所必需的知识背景和勇气。

我还想感谢洛克菲勒大学的 Par Parekh 先生，他帮助我完成了本书的专业绘图和制表工作，并对本书的文字提供了许多重要建议。

我写作本书的目的是希望为在这个领域工作的同事和同行提出一些新的思想，而并不希望纠缠于太多科学知识的细节。因此，在本书后边附上了大量的原始参考文献和相关的综述文章，以资学术研究参考。同时，我也试图以一种深入浅出的文风来撰写本书，从而使受过一般理科大学教育的学生们可以理解本书的主旨，并能够分享我作为一位专业神经生物学家对本书所述思想怀有的激动心情。

目 录

第 1 章 一个具有普遍性的脑觉醒理论.....	(1)
我们所需要的解释——脑觉醒的行为学与机制	(3)
行为学方法.....	(3)
行为的实验分析.....	(5)
脑觉醒的可操作性定义.....	(7)
广义觉醒物理度量的定量方法.....	(9)
不同觉醒形式之间的相互作用	(13)
共有因子的数学和统计学	(16)
信息理论在“觉醒神经生物学”中的有趣应用	(17)
对本章提要及对随后各章的简介	(31)
第 2 章 解剖结构并不决定一切，但其有帮助	(33)
上行觉醒通路的重复和冗余防止故障的发生	(34)
嗅觉	(35)
视觉刺激	(37)
刺激信号的交汇	(39)
神经递质系统	(40)
去甲肾上腺素	(40)
多巴胺	(45)
5-羟色胺	(47)
乙酰胆碱	(49)
组胺	(50)
总结与学习	(51)
脑干初级“主细胞”是一个与行为数据在理论上相符合的 神经解剖核心	(56)
长程传导调节本地模块	(62)
本章小结及对人类行为涵义的假说	(66)
第 3 章 脑觉醒是由神经细胞的系统性电生理活动介导的	(71)
沿着脑干向上的旅行	(72)

嗅觉和视觉的特殊情况	(82)
信息含量决定了脑觉醒相关神经元的反应强度	(83)
大脑皮层与脑电图	(86)
三个脑觉醒相关生物系统的电生理活动	(87)
第4章 自主神经系统的变化支持着脑觉醒：机体的统一性	(89)
自主反应的模式	(90)
一系列全新的阐述	(96)
一个无统计相关性却能协调一致的高信息量系统	(97)
自主系统对激素依赖行为的支持	(100)
小结	(102)
第5章 提供神经化学产物来支持觉醒的基因	(104)
与经典神经化学系统相关的基因	(105)
以下基因的产物参与了提升觉醒水平的系统	(105)
去甲肾上腺素	(105)
多巴胺	(106)
5-羟色胺	(107)
乙酰胆碱	(108)
组胺	(108)
谷氨酸受体	(110)
以下基因的产物参与了降低觉醒水平的系统	(111)
腺苷	(111)
阿片类和它们的受体	(112)
γ -氨基丁酸	(112)
对基因的重新认识	(113)
Orexin/hypocretin	(113)
前列腺素 D	(115)
促肾上腺皮质激素释放激素	(116)
细胞核受体	(118)
一些概念和一些问题	(119)
(1) 基因的多重性暗示了觉醒调控的重要性	(120)
(2) 基因产物功能的异质性提供了应答的灵活性 ...	(120)

(3) 定向性引导 (觉醒的) 加速度	(120)
(4) 稳定样式形成气质	(121)
小结	(122)
第 6 章 高度觉醒状态: 性觉醒与恐惧的比较	(123)
性行为的中枢机制需要觉醒的参与	(124)
性动机	(129)
性觉醒	(131)
广义觉醒可以影响特殊觉醒, 反之亦然	(132)
升高的广义觉醒对性觉醒的影响	(132)
去甲肾上腺素	(133)
组胺	(133)
乙酰胆碱	(133)
前列腺素-D 合酶	(134)
性觉醒水平的升高对广义觉醒的影响	(135)
动物在一定的初始条件下能否通过激素的作用来优化 性动机?	(140)
性觉醒与恐惧之比较	(141)
信息理论的应用	(145)
人类的性欲力与应激	(147)
小结	(151)
第 7 章 关于脑觉醒网络的主要系统科学问题	(152)
觉醒系统的普遍操作特征是什么?	(153)
双侧性	(153)
双极性 (双向性)	(153)
BBURP 理论	(155)
我们怎样满足中枢神经系统状态快速变化的要求?	(157)
反应如何灵敏轻快又稳定?	(159)
可否应用自动机理论研究脑?	(160)
时域问题	(165)
空间特性问题	(166)
热力学, 信息论和中枢神经系统问题	(167)
正弦波如何影响锯齿形波?	(169)

统一源于多元?	(171)
第8章 总结与实践重要性: 从生物机制到医学应用	(173)
要点	(173)
觉醒理论的医学应用	(178)
何时需要提高觉醒	(178)
知觉降低状态	(178)
衰老问题	(179)
疲劳状态	(180)
阿尔茨海默症	(180)
自闭症	(180)
中毒状态	(181)
警觉问题	(181)
何时需要降低觉醒	(182)
注意力缺陷型多动症	(182)
睡眠障碍	(182)
性犯罪和暴力	(183)
创伤后应激综合征	(183)
高血压	(183)
何时觉醒难以调控	(183)
情绪失常	(184)
麻醉	(184)
替代性治疗	(185)
参考文献	(186)

第1章 一个具有普遍性的 脑觉醒理论

脑觉醒 (Brain Arousal) 是神经系统功能之“最基本驱动力” (the most fundamental force in the nervous system)。

那么什么是脑觉醒呢？它是否有一个明确的定义呢？如果采取较为直观和较为容易理解的阐述方法，脑觉醒——似乎就是指人或动物处于与睡眠相反的“觉醒状态”；然而，事情可并不如此肤浅而简单！——因为，脑觉醒现象本身就蕴涵着深刻的生物学意义！显然，要深入研究脑觉醒这一重要现象，仅靠对它的直观理解给出的直白定义远远不够，甚至是没有意义的。因此，必须给它下一个更加严谨、更加利于科学研究、并在科学实验中有实际操作意义的定义——这就要求脑觉醒的定义应该具有严谨性与可操作性。

脑觉醒定义的严谨性和可操作性具体是什么呢？首先，根据科学实验研究的需要，这个定义的严谨性与可操作性应该体现在——科研人员能够根据这个定义，准确地定量描述脑觉醒的性质、状态或水平。当我试图在这个要求下去思考、并尝试用定量方法来描述脑觉醒时，我很自然地联想到了 Shannon 的信息论——这让我非常惊讶。（译者注：克劳德·艾尔伍德·香农“Claude Elwood Shannon”——数学家、信息论的创始人；而本书作者，美国科学院院士，唐纳德·帕夫 (Donald Pfaff) 教授早年毕业于哈佛大学医学院，后于麻省理工学院取得博士学位，因此，得益于两校的研究风格，帕夫教授的科研工作中，同时体现了医学生物学思维和数理思维，这种思维优势在后面的章节中将非常显而易见。）

作为神经系统最基本的驱动力，脑觉醒的重要意义体现在很多方面。对于人类来说，脑觉醒功能的丧失，意味着彻底失去对外部环境刺激和自身内部信息产生反应的能力，这对生命本身来说将是彻底的、毁灭性的打击。

如果我们思考一下生命有哪些基本特征，我们很快就会意识到

这些特征中最重要的一个就是生物可以对来自于外界环境的刺激产生反应；而与植物不同的是，对于人和动物来讲，这种反应常常表现为具体的“行为”。为什么人和动物能够根据环境条件来决定自身的行为呢？进一步说，究竟为什么人和动物会做这些事情呢？也就是究竟为什么人或者动物会有如此行为呢？

尽管从很久以前，神经科学家们就已经认识到这些问题是神经科学的核心问题，但要真正回答它们却很难。究其原因，是因为这些“核心问题”中隐含着另一个最深“核心”，而后者才是真正深层次的问题——这个深层次的核心问题就是中枢神经系统的觉醒问题。根据对文献的研究和我们自己的研究结果，我在此提出，要真正理解人和动物行为产生的机制，我们就必须解释一种称为“广义觉醒”（Generalized Arousal）的脑功能。在中枢神经系统中，在各种特定的脑功能和特定的情绪状态背后，都暗含一个最为原始的基础神经系统的功能。这个脑干中的原始神经系统，可以称之为“脑觉醒系统”（Brain Arousal System），这个原始的神经系统充满活力地活动着，而它的功能就是控制整个中枢神经系统的“觉醒”状态，正是这个系统，激活了我们的大脑和我们的行为。从物种进化上看，觉醒系统在所有的脊椎动物中普遍存在，它的神经解剖结构、神经生理功能以及神经化学组成在人和所有哺乳动物中都有许多共同之处。

觉醒系统驱动着我们所有由刺激引发的行为反应，而令人惊奇的是，它的驱动方式特别适用于我们用信息论中所提供的数学方法去理解。本书最后，我还将从新的思维角度去重新认识和论述目前在“性觉醒”（sexual arousal）和“恐惧”（fear）的脑机制方面已掌握的知识。

那么，研究和掌握脑觉醒机制的重要性是什么呢？它令神经科学家们如此激动的原因又是什么呢？答案，似乎很简单——因为觉醒在最深层面上影响着人类的所有行为。在经历了几百万年的漫长进化后，觉醒系统的功能决定着我们对外界刺激的早期反应、我们的情绪表达以及我们的心理健康。

我在本书的第2~6章阐述基于动物实验研究取得的与觉醒相关的神经解剖、神经生理以及遗传学知识；在第7章中从信息理论

的角度探讨了一些有关的工程学概念与觉醒的关系；而在第8章，我总结全书，给出概要，并提出了脑觉醒研究在科研和临床实践中的重要意义——它体现在不论是由于事故、毒素或其他原因，如果人的脑觉醒状态受到干扰和阻断，都会引发各种临床症状，包括警觉（vigilance）的轻微丧失、注意力（attention）下降、到睡眠紊乱，直至植物人状态。

我们所需要的解释——脑觉醒的行为学与机制

由于脑觉醒是所有行为，包括认知（cognition）和性情或气质（temperament）的基础，对它的解释简直可以称之为神经科学家们所追求的终极目标，其重要性似乎可以比拟为基督教传说中的“圣杯”（Holy Grail）。为更深刻地理解这一点，我们不妨思考一下认知：你可以处在觉醒状态而不保持警觉，但反过来是不可能的；同样，你可以保持警觉状态而不集中注意力，但反过来也不行。这种等级关系一直逐级向上延伸，达到我们面对未知世界和不确定问题时做出决定的智力功能，而这正是认知科学的本质问题（图1.1）；类似地，觉醒也是所有感情生活的基础：你可以处于觉醒状态而不产生行动动机，但反过来不行；你也可以处于觉醒状态而不表现出强烈的情绪特征¹⁻⁴，但反过来也不可能。诸如此类的等级关系普遍存在于我们精神生活的各个方面，渗透到我们的情绪和感觉的细微变化之中。我们可以做这样一个类比：对于一个物理学专业的学生来说，情绪行为可以被看成是一个包括长度和方向两个要素的“向量”（vector），觉醒的状态决定了向量的“幅度”（向量的长度）（amplitude），而确定的感觉和体验则决定了向量的“角度”（angle）。在以下的论述中，我将阐述如何把物理科学方法和生物科学方法结合在一起，从而定量地研究行为科学。

行为学方法

记得在当我还是研究生的时候，麻省理工学院脑与认知科学系（Department of Brain and Cognitive Sciences at M. I. T.）的奠基人、当时的系主任——Hans - Lukas Teuber 教授常常对我们讲他

的一个观点：行为学研究大体有两种方式，一种是在实验室中进行的行为学实验分析，这是喜欢搞物理学的人的工作；另一种是对动物在自然条件下的行为进行研究的“动物行为学”（Ethology），而这类研究是那些喜欢动物的人该干的事儿。

“觉醒”在动物行为学的基础概念方面起着至关重要的作用。觉醒，不仅是行为本身的驱动力源泉（energy source）^{5,6}，而且可以广泛地解释许多物种表现出的“有动机行为”（motivated behaviors）的启动和持续，不仅局限于哺乳动物。例如，von-Holst⁷发现颅内刺激（intracranial stimulation）可以改变鸡的内驱力（drive）强度；而 Hinde^{8,9}则揭示了激素对金丝雀性觉醒内驱力的复杂影响。觉醒，能够促进内驱力，提高动物行为强度；而动机（motives and incentives）则可以解释，为什么动物做某种行为而不是做另外的某种行为¹⁰。这些发现也不局限于低等动物。同时，研究人类行为学的科学（the science of human ethology）正在蓬勃发展，这门科学中，以描述和进化论为主导的思维方式，很快将被定量的、机械式的解释所取代。

《行为学词典》（The Dictionary of Ethology），不仅从睡眠-觉醒循环周期（sleep-wake cycle）的角度来强调“脑觉醒”，而且，还从动物对“刺激反应能力”（responsiveness）的总体状态来进行论述——用“引发动物行为反应所需的最小刺激强度”作为衡量觉醒的指标。觉醒“促使动物从不反应状态进入准备反应的状态”（Arousal “moves the animal toward readiness for action from a state of inactivity”）。动物行为学的奠基人 Nikko Tinbergen 指出，在一些被控的特定行为中，脑觉醒为动物提供了以“固定反应模式”（fixed action pattern）对“信息或符号刺激”（sign stimulus）产生反应所需的能量。此外，《行为学词典》一书还从神经生理学方面进行了论述，它试图用“皮层脑电图”（cortical electroencephalogram, EEG，见第3章）来指示脑觉醒的水平。

在本书中，我想迈出超越经典动物行为学的第一步，希望超越那种传统的、专注于详细描述动物行为的基本方法。因此，在我揭示中枢神经系统（CNS）觉醒的各方面机理的同时，我增加了定量的数学方法。

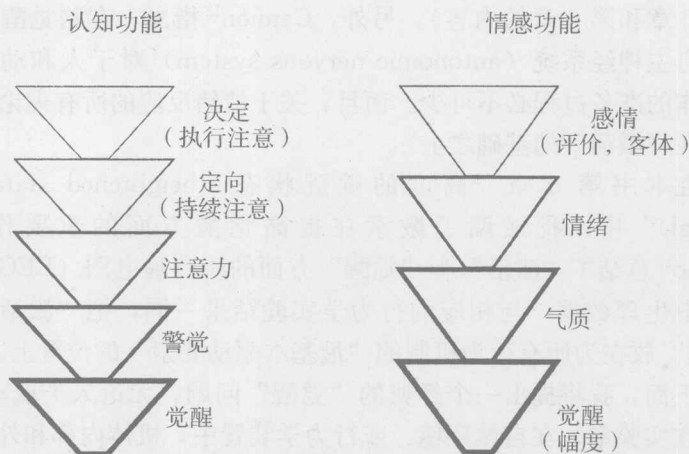


图 1.1 中枢神经系统的觉醒是所有认知和情感功能的基础。关于情感，有一个很好的物理学类比：如果情绪行为是一个“向量”，那么觉醒水平决定了这个向量的大小，而情感本身的性质及其客体则代表了向量的角度或者说方向。

行为的实验分析

经过几代行为科学家的不懈努力，从理论和实践两方面，肯定了觉醒（arousal）的概念对于解释行为反应（behavioral responses）的起始（initiation）、强度（strength）和持续性（persistence）等问题有着重要意义¹²。

觉醒提供了最基本的力量，使人和动物活动起来，并且具有反应能力，以至于他们能够完成先天的、本能的行为以及后天的、习得的、有目的的行为¹³。习得行为反应的强度（The strength of a learned response）取决于觉醒和驱动力（drive）^{14,15}。

Hebb¹³认为“平常性的、普遍性的、广义的活动状态（state of generalized activation）是最优化之认知表现（optimal cognitive performance）的基础。而 Duffy¹⁶则更进一步，他提出了“激活”（activation）概念，并指出，“激活”是动物行为中的重要组成部分。她预言，定量的生理学和物理学度量方法，将使得用数学方法来研究“激活”——这一行为科学问题成为可能（参见书中后续部分，“广义脑觉醒物理测量的定量方法——A Quantitative Approach to Physical Measurement of Generalized Arousal”一节，以

及第3章和第6章的内容)。另外, Cannon¹²指出, 在脑觉醒状态下, 自主神经系统 (autonomic nervous system) 对于人和动物肌肉动作的准备过程必不可少。而且, 关于情绪反应的所有理论, 都建立在“激活”的基础之上¹²。

在本书第6章“高度的觉醒状态 (heightened states of arousal)”中, 我强调了激素在提高觉醒方面的重要作用。Malmö¹⁷总结了“激活”和“觉醒”方面的所有脑电图 (EEG) 证据和电生理数据, 与相应的行为学实验结果一同, 把“激活”和“觉醒”放在为所有行为机制的“最基本驱动要素”的位置上。

下面, 我将提出一个经典的“觉醒”问题。无论人类或动物, 无论在实验室、在自然环境、或行为学装置中, 机体内部和外部的刺激是如何唤醒脑并引发行为的呢? 重新定义并解决这个问题是非常重要的, 因为我们无时无刻不在对环境产生应答和反应, 而这也是动物生存的最根本需要。而且, 重新定义并解决这个问题也还较为合适时机: 新的神经生物学、遗传学和计算机工具已经为我们提供了过去不具备的研究“行为状态”的手段。在理论上, 我认为, 研究脑觉醒, 将使我们能够理解那些隐藏在大量特异性行为反应机制 (specific response mechanisms) 后的某种行为状态。在策略上, 这不仅使得迅速完成对大量行为进行分析成为可能, 而且, 阐明这些行为状态, 将使我们能够进一步理解情绪 (mood) 和气质 (或性格) (temperament)。换句话说, 20 世纪的神经科学将关注“特定刺激/反应”之间连接的特征和细节 (the particularity of specific stimulus/response connections), 现在, 我们将用“控制状态” (state control) 的概念, 来阐明各种类型行为反应的机理——当然, 最重要的, 还是揭示“决定觉醒水平的机制”, 因为它影响着中枢神经系统的状态。

目前, 有两个冲突摆在我们解决脑觉醒问题的路上: 一个是脑觉醒的定义问题, 对此我将在书中后续部分加以论述; 另一个问题, 则需要我去分析并解决一个“假的二分法” (false dichotomy) (参见章节“广义脑觉醒物理测量的定量方法——A Quantitative Approach to Physical Measurement of Generalized Arousal”)。