

第 3 版

现代临床脑电图学

Current Practice *of* Clinical
Electroencephalography

主 编 JOHN S. EBERSOLE
TIMOTHY A. PEDLEY

主 译 中国抗癫痫协会 专家组



人民卫生出版社

第 2 版

第二版

现代临床脑电图学

Current Practice of Clinical

Electroencephalography

主 编 廖卫平 王世明
副主编 廖卫平 王世明

主 编 廖卫平 王世明

人民卫生出版社

现代临床脑电图学

Current Practice of Clinical Electroencephalography

第3版

主编 JOHN S. EBERSOLE

TIMOTHY A. PEDLEY

主译 中国抗癫痫协会 专家组

译者 (按姓氏笔画排序)

丁成赞	马仁飞	王玉平	王学峰	王晓飞
王献举	王薇薇	刘凤君	刘玉玺	刘晓燕
刘献增	李世绰	肖波	吴立文	张俊
杭和平	周东	黄远桂	董瑞国	韩芳
廖卫平				

主审 吴逊

审校者 (按姓氏笔画排序)

刘晓燕	刘献增	杨志仙	李世绰	肖静
吴立文	吴逊	廖卫平		

人民卫生出版社

Current Practice of Clinical Electroencephalography, 3th edition

©2003 by Lippincott Williams & Wilkins.

All rights reserved. This book is protected by copyright. No part of this book may be reproduced in any form or by any means, including photocopying, or utilized by any information storage and retrieval system without written permission from the copyright owner, except for brief quotations embodied in critical articles and reviews. Materials appearing in this book prepared by individuals as part of their official duties as U. S. government employees are not covered by the above-mentioned copyright.

现代临床脑电图学, 第3版

中文版权归人民卫生出版社所有。本书受版权保护。除可在评论性文章或综述中简短引用外, 未经版权所有人书面同意, 不得以任何形式或方法, 包括电子制作、机械制作、影印、录音及其他方式对本书的任何部分内容进行复制、转载或传送。

敬告: 本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确。但随着医学的发展, 药物的使用方法随时可能改变。建议读者在使用本书涉及的药物时, 认真研读使用说明, 尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

图书在版编目(CIP)数据

现代临床脑电图学/中国抗癫痫协会 专家组主译.

—北京: 人民卫生出版社, 2009. 8

ISBN 978-7-117-11936-8

I. 现… II. 中… III. 脑电图-研究

IV. R741.044

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 081125 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.hrhexam.com	执业护士、执业医师、 卫生资格考试培训

图字: 01-2006-0731

现代临床脑电图学

主 译: 中国抗癫痫协会 专家组

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 55 插页: 2

字 数: 1704 千字

版 次: 2009 年 8 月第 1 版 2009 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11936-8/R·11937

定 价: 148.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

中文版序

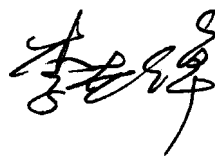
《现代临床脑电图学》(第3版)中文译本和广大读者见面了,对我国正在蓬勃发展的脑电图诊断技术和从事此项工作的医务人员来说,无疑是件可喜可贺的事。

本书原文是2003年在美国出版的最新版本。全书兼容并蓄,理论与实践结合,普及与提高并重,是不可多得的临床脑电图学的通用参考书和教科书。

脑电图检查作为癫痫诊断的重要佐证,其准确性和规范化的意义不言而喻。我国自1949年引进脑电图仪器至20世纪后期逐渐推广,目前已经相当普及。据粗略估计,我国现有各种脑电图仪超过1万台,脑电图从业人员也达万人以上。每年至少有数百万病人接受脑电图检查。此书的问世,必将对从事此项工作的专业人员有所裨益,而且更重要的是,会最终造福于广大患者。

对为此书出版付出了艰辛劳动的数十名译者和审校者,表示由衷的感谢。

中国抗癫痫协会 会长



2009年3月10日

前言

本书为第3版,第1版于1978年出版,主编为 Donald W. Klass 和 David D. Daly。第2版出版于1990年, Daly 仍为主编之一,但 Timothy A. Pedley 继 Klass 成为主编。因 Daly 在第2版出版后不久意外去世, John S. Ebersole 继 Daly 成为目前《现代临床脑电图学》第3版的主编。

然而,本书有其他更加重要的变化以反映脑电图和临床神经生理学的巨大进步及这些进步与临床实践的关系,因而新版本不单纯是旧版本的修订版。第2版有23章,第3版有31章,其中23章为全新内容。我们现在正处于数字化的时代,本书强有力地反映了这个新的现实。先进的显示和分析技术使 EEG 的应用超越传统的 EEG 实验室或癫痫监测室而扩展到手术室和重症监护室。新的源模型方法和监测软件有助于识别癫痫发作和脑致痫区定位。EEG 继续广义地在大脑正常功能和传统上分为神经、精神或心理性疾病的研究中发挥着至关重要的作用。现在,其作用更扩展到整个“脑部疾病”研究的范围。

与先前版本相似,本版并不意味着要依目录中所列的章节顺序从头读到尾。神经科住院医师和临床神经电生理博士后研究人员的兴趣和需要与主治医生或有经验的研究员不同。因此,我们希望本书的题目及其覆盖的内容既能满足初学者也能满足专家的需要,并可作为一本初始的通用参考书,涉及与 EEG 相关的大多数内容。文献引用包括历史性和“经典性”文章以及描述新方法的近期文章、EEG 数据的修订解释和新的或扩展性应用。我们认为,深入了解基本的 EEG 记录方法、正常的 EEG 波型和现象(包括源于发育和老龄化的变化)以及临床 EEG 异常的各种情况,对于 EEG 更先进的和新的应用十分必要。为此,我们的目标在于提供一个系统的和关键的 EEG 解释途径,以使“临床-电图的相关性”不再是无意义词汇的神秘组合,而是具有实际的临床应用价值,因为它们完全基于生理学原则和临床研究的证据。

因为多位作者参与编写的教科书有时会出现很多看起来难以克服的挑战,我们对为此书慷慨献出时间、知识和经验的许多作者深表感激。我们也对作者们的耐心表示感谢,因为此版本的酝酿期远远超过任何人的期待。在第2版中,我们提及对那些想知道“蜃壕”中的作者们感觉如何时,回忆亚伯拉罕·林肯的一段故事非常有用。林肯曾谈到一个人,他的身上被涂满焦油,粘上羽毛,叫他坐木杠,被撵出城(译者注:摘自《竞选州长》[马克·吐温]),此人谈到:“为了荣誉,一切都值得”。我们认为我们做的是值得的,而且我们对最终的结果感到满意,我们希望我们的作者们也同样感到满意。

最后,我们对不幸故去的 David Daly 和 John Knott 过去作出的许多贡献表示感谢,他们早期的工作成为此版书的架构。我们高度评价 Lippincott Williams & Wilkins 出版社的 Charles Mitchell 和 Keith Donnellan 不倦的努力和理解、支持。他们的作用大多在幕后,但重要性不言而喻。

John S. Ebersole 医学博士
Timothy A. Pedley 医学博士
刘献增 译 李世緯 校

编者名单

David C. Adams, M.D.

*Associate Professor of Anesthesiology
University of Vermont College of Medicine;
Attending Anesthesiologist
Fletcher Allen Health Center
Burlington, Vermont*

Carl W. Bazil, M.D., Ph.D.

*Assistant Professor
Department of Neurology
Columbia University;
Assistant Attending Neurologist
The Neurological Institute
New York-Presbyterian Hospital
New York, New York*

A.G. Christina Bergqvist, M.D.

*Assistant Professor of Neurology and Pediatrics
University of Pennsylvania School of Medicine;
Attending Physician
Division of Neurology
The Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania*

Thomas P. Bleck, M.D., F.C.C.M.

*The Louise Nerancy Professor of Neurology and
Professor of Neurological Surgery and Internal
Medicine;
Director, Neuroscience Intensive Care Unit
Department of Neurology
University of Virginia
Charlottesville, Virginia*

Richard P. Brenner, M.D.

*Professor, Departments of Neurology and
Psychiatry
University of Pittsburgh;
Director, EEG Lab
University of Pittsburgh Medical Center
Western Psychiatric Institute and Clinic
Pittsburgh, Pennsylvania*

György Buzsáki, M.D., Ph.D.

*Professor, Center for Neuroscience
Rutgers University
Newark, New Jersey*

Gian-Emilio Chatrian, M.D.

*Professor Emeritus
Laboratory Medicine (Electroencephalography
and Clinical Neurophysiology) and
Neurological Surgery
University of Washington School of Medicine
and
University of Washington Medical Center
Seattle, Washington*

Robert R. Clancy, M.D.

*Professor of Neurology and Pediatrics
University of Pennsylvania School of
Medicine;
Director, Pediatric Regional Epilepsy Program
Division of Neurology
The Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania*

Mary B. Connolly, M.B., F.R.C.P.(C)

*Clinical Associate Professor
Division of Neurology
Department of Pediatrics
University of British Columbia;
Children's & Women's Hospital
Vancouver, British Columbia, Canada*

Roger Q. Cracco, M.D.

*Chairman, Department of Neurology
State University of New York Health Science
Center at Brooklyn
State University of New York Downstate Medical
Center
Brooklyn, New York*

Stephen D. Cranstoun, M.S.E.E.

*Department of Bioengineering
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania*

Darryl C. De Vivo, M.D.

*Sidney Carter Professor of Neurology and
Professor of Pediatrics
Columbia University College of Physicians and
Surgeons;
Director, Pediatric Neuroscience, Emeritus
Columbia-Presbyterian Medical Center
New York, New York*

Dennis J. Dlugos, M.D.

*Assistant Professor of Neurology and Pediatrics
University of Pennsylvania School of Medicine;
Section Head, Clinical Neurophysiology
Division of Neurology
The Children's Hospital of Philadelphia
Philadelphia, Pennsylvania*

John S. Ebersole, M.D.

*Professor of Neurology and Director
Adult Epilepsy Center
Department of Neurology
The University of Chicago
Chicago, Illinois*

Ronald G. Emerson, M.D.

*Professor, Department of Neurology
Columbia University College of Physicians and
Surgeons;
Attending, Neurology Service,
The Neurological Institute of New York
Columbia-Presbyterian Medical Center
New York, New York*

Charles M. Epstein, M.D.

*Professor, Department of Neurology and
Director, Operating Room and Intensive Care
Unit Monitoring
Emory University
Atlanta, Georgia*

C. William Erwin, M.D.

*Professor of Psychiatry Emeritus
Departments of Psychiatry and Medicine
(Neurology)
EEG and Evoked Potential Laboratories
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina*

Bruce J. Fisch, M.D.

*Professor, Department of Neurology
Louisiana State University;
Director, Epilepsy Center
Memorial Medical Center
New Orleans, Louisiana*

Douglas S. Goodin, M.D.

*Professor, Department of Neurology
University of California, San Francisco and
Medical Director
University of California, San Francisco
Multiple Sclerosis Center
San Francisco, California*

Jean Gotman, Ph.D.

*Professor, Montréal Neurological
Institute;
Department of Neurology and
Neurosurgery
McGill University
Montréal, Québec, Canada*

Susan T. Herman, M.D.

*Assistant Professor of Neurology
University of Pennsylvania
Philadelphia Pennsylvania*

Aatif M. Husain, M.D.

*Assistant Professor
Department of Medicine (Neurology)
Duke University
Director, Evoked Potentials Laboratory
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina*

Akio Ikeda, M.D., D.M.S.

*Lecturer, Department of Neurology
Kyoto University School of Medicine;
Staff Neurologist
Department of Neurology
Kyoto University Hospital
Kyoto, Japan*

John R. Ives, B.Sc.

*Associate Professor of Neurology
Harvard Medical School;
Technical Director
Clinical Neurophysiology
Laboratory
Department of Neurology
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston, Massachusetts*

Kenneth G. Jordan, M.D., F.A.C.P.

*Associate Clinical Professor of
Neurology
Biomedical Services (Neurology)
University of California, Riverside,
California;
Director, Clinical Neurology and Neurodiagnostic
Services
Arrowhead Regional Medical Center
Colton, California*

Peter Kellaway, Ph.D.

*Professor of Neurology
Section of Neurophysiology
Department of Neurology
Baylor College of Medicine
Houston, Texas*

George H. Klem, R.EEG T.

*Supervisor, Epilepsy and Sleep Disorders
Department of Neurology
The Cleveland Clinic Foundation
Cleveland, Ohio*

Linda D. Leary, M.D.

*Assistant Professor
Department of Neurology and Pediatrics
Columbia University College of Physicians and Surgeons;
Attending Physician
Division of Pediatric Epilepsy
Children's Hospital of New York Presbyterian Hospital
New York, New York*

Ronald P. Lesser, M.D.

*Professor, Department of Neurology
The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland*

Brian Litt, M.D.

*Assistant Professor
Departments of Neurology and Bioengineering
University of Pennsylvania;
Director, EEG Laboratory
Department of Neurology
Hospital of the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania*

Hans O. Lüders, M.D., Ph.D.

*Professor and Chairman
Department of Neurology
The Cleveland Clinic Foundation
Cleveland, Ohio*

Omkar N. Markand, M.D.

*Professor Emeritus
Department of Neurology
Indiana University School of Medicine;
Director, Clinical Neurophysiology
Department of Neurology
University Hospital
Indianapolis, Indiana*

Anil Mendiratta, M.D.

*Assistant Clinical Professor of Neurology
Department of Neurology
Columbia University;
The Comprehensive Epilepsy Center
The Neurological Institute of New York
Columbia-Presbyterian Medical Center
New York, New York*

Eli M. Mizrahi, M.D.

*Professor of Neurology and Pediatrics
Section of Neurophysiology
Department of Neurology and
Section of Pediatric Neurology
Department of Pediatrics
Baylor-Methodist Comprehensive Epilepsy Center
Baylor College of Medicine,
The Methodist Hospital and
Texas Children's Hospital
Houston, Texas*

Douglas R. Nordli, Jr., M.D.

*Associate Professor of Pediatrics
Northwestern University Medical School;
Lorna S. and James P. Langdon
Chair of Pediatric Epilepsy
Children's Memorial Hospital
Chicago, Illinois*

Marc R. Nuwer, M.D., Ph.D.

*Professor, Department of Neurology
University of California, Los Angeles;
Department Head
Department of Clinical Neurophysiology
University of California, Los Angeles, Medical Center
Los Angeles, California*

Timothy A. Pedley, M.D.

*Henry & Lucy Moses Professor of Neurology
Chairman, Department of Neurology
Columbia University;
Neurologist-in-Chief
Neurological Institute of New York
Columbia University Medical Center
New York, New York*

Rodney A. Radtke, M.D.

*Professor of Medicine (Neurology)
Duke University Medical School;
Director, Sleep Disorders Center
Duke University Medical Hospital
Durham, North Carolina*

Donald L. Schomer, M.D.

*Professor of Neurology
Harvard Medical School;
Director, Comprehensive Epilepsy Center and
Chief, Clinical Neurophysiology Laboratory
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston, Massachusetts*

Frank W. Sharbrough, M.D.

*Professor of Neurology Emeritus
Department of Neurology
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota*

Elson L. So, M.D.

*Professor of Neurology
Department of Neurology
Mayo Clinic and Mayo Medical School;
Director, Section of Electroencephalography
Mayo Medical Center
Rochester, Minnesota*

Michael R. Sperling, M.D.

*Professor, Department of Neurology
Thomas Jefferson University;
Director, Clinical Neurophysiology Laboratory
Thomas Jefferson University Hospital
Philadelphia, Pennsylvania*

Roger D. Traub, M.D.

*Professor of Physiology, Pharmacology, and
Neurology
State University of New York Health Science
Center at Brooklyn
Brooklyn, New York*

Giorgio S. Turella, M.D., Col.M.C.

*Chief, Neurophysiology Laboratory
Department of Neurology
Madigan Army Medical Center
Tacoma, Washington*

Anne C. Van Cott, M.D.

*Assistant Professor
Department of Neurology
University of Pittsburgh;
Assistant Professor*

*Department of Neurology
Veterans Affairs Pittsburgh Health Care System
Pittsburgh, Pennsylvania*

Thaddeus S. Walczak, M.D.

*Associate Clinical Professor of Neurology
University of Minnesota;
Director of Clinical Neurophysiology
MINCEP Epilepsy Care
Minneapolis, Minnesota*

Barbara F. Westmoreland, M.D.

*Professor of Neurology
Department of Neurology
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota*

Peter K.H. Wong, B.Eng., M.D., F.R.C.P.(C)

*Professor, Department of Pediatrics
University of British Columbia;
Director, Department of Diagnostic
Neurophysiology
Children's & Women's Health Center
Vancouver, British Columbia, Canada*

Benjamin G. Zifkin, M.D., C.M., F.R.C.P.(C).

*Professeur Adjoint de Clinique
Faculté de Médecine
Université de Montréal;
Neurologist, Epilepsy Clinic
Montréal Neurological Hospital
Montréal, Québec, Canada*

目 录

第1章	脑电图活动的细胞学基础	1
第2章	皮质起源部位与脑电图电压场	11
第3章	工程原理	27
第4章	电场和记录技术	61
第5章	按程序完成阅图分析:儿童和成年人正常脑电图的基本要素及其特点	88
第6章	新生儿脑电图	140
第7章	良性脑电图变异型和临床意义不明的波型	209
第8章	诱发试验方法	218
第9章	伪迹	238
第10章	有条理的判读异常脑电图	251
第11章	局限性脑电图异常	265
第12章	代谢性、感染性及遗传性脑病	309
第13章	器质性脑综合征与痴呆	333
第14章	昏迷、反应性降低状态及脑死亡的电生理评估	357
第15章	药物影响和中毒脑电图	408
第16章	儿童进行性神经系统综合征	428
第17章	癫痫发作和癫痫	449
第18章	视频脑电图监测	528
第19章	动态脑电图监测	546
第20章	颅内脑电图	572
第21章	术中皮质脑电图	611
第22章	癫痫发作和棘波的自动检测和分析	640
第23章	癫痫样电位的 EEG 电位图和偶极子源建模	657
第24章	定量脑电图	677
第25章	连续脑电图监测在重症监护室中的应用	684
第26章	睡眠障碍:实验室评价	719
第27章	视觉诱发电位	748
第28章	脑干听觉诱发电位	776
第29章	体感诱发电位	803
第30章	长潜伏期事件相关电位	834
第31章	术中监测	845
索引		863

第 1 章

脑电图活动的细胞学基础^①

György Buzsáki, Roger D. Traub, and Timothy A. Pedley

细胞外电流的来源

快速(Na^+)动作电位

突触活动

Ca^{2+} 峰电位

电压依赖性的内在性振荡

内在的峰电位后超极化:对皮质 δ 波的作用

其他非突触性神经元效应

神经元-神经胶质细胞之间的信息传递

超快速的皮质节律

总结

目前,有三种方法可以从网络水平对神经元之间的相互作用提供较高的时间分辨率:电场记录脑电图(electroencephalogram, EEG)、脑磁图(magnetoencephalogram, MEG)^[51,70]和光学影像^[32,86]。每种方法都有它的优点和不足。对可以自由活动的病人进行实验性研究时,因为磁性传感器体积太大,MEG并不实用。光学影像方法的主要障碍是,“看到的内容”限于表面的事件。因为大多数神经网络之间的相互作用发生在突触水平,而且大多在脑的深部,因而应当寻找另一种方法。此外,正如在数十年前头皮记录 EEG 遇到的基础性问题一样,MEG 和光学影像领域的研究面临着同样的问题:信号解释的“逆向推算(reverse engineering)”问题^[14,31,63](见第 4 章)。

神经元产生的膜电流通过细胞外空间。这些电流可通过放置在神经元外部的电极进行测量。从任何部位记录到的电场电位(如局部平均电场)均反映了大量重叠性电场的线性总和。这些电场产生自电源(current source)和电穴(current sink),并沿着多个细胞分布。电流从细胞内流向细胞外称为电源,而电流从细胞外流向细胞内称为电穴。这个宏观的状态变化可用电极进行记录,表现为电场电位或 EEG;或用磁性传感器(超导量子干涉器件[superconducting interference devices, SQUID])记录,表现为 MEG。因此,这些局部性的场模式为研究特定神经结构内的传入性、联合性和局部性运行的空间和时间性活动提供了途径。到目前为止,对于在较高的时间分辨上评估

协作性的神经元活动,场电位测量提供了最好的实验和临床工具。然而,由于场电位没有对神经元活动过程的基本机制进行描述,所以头皮或深部 EEG 仅仅是对脑活动的一种大体描述,而不是对特异性功能和解剖事件的一种预测性的描述。研究 EEG 的形成机制所必需的实验工具还没有开发出来。本章对哺乳动物古皮质和新皮质内场电位的产生进行基本描述,并对此领域的进展和未来的研究方向进行总结。

把从表面(头皮)记录到的事件进行分解的直接方法就是同时研究表面和细胞外电流产生部位的电活动。采用线状电极从深部脑结构记录电活动为神经科学最古老的记录方法之一。局部性场电位测量或“微 EEG (micro-EEG)”^[66]与神经元发放记录相结合为研究细胞结构特性对生物电形成的影响提供了最好的实验工具,这些细胞结构特性包括皮质的分层、分布、大小和在电产生中神经成分的网络联系。然而,为了提高空间分辨率和对基本的细胞事件进行解释,需要大量的记录点,同时记录部位之间的距离也应减少。由于应用机械式硅探针进行多点记录,使这个领域的进展进一步加快^[60]。通过脑深部获得的信息将有助于临床医生对表面记录到的事件进行解释。显而易见,这种工作需要神经科学、硅纳米技术、微机械、电子工程、数学和计算机科学领域的协作才能完成。这个目标很高,因为对由

^① 此项目得到美国国立卫生研究院(基金号为 NS34994, MH54671)和 Wellcome Trust 基金的资助。

EEG、MEG、快速 MRI、PET 或光学影像技术获得的宏观信号的解释仍需要从网络(亚毫米)水平对细胞突触间的相互联系进行解释。

原则上讲,每一个与单个细胞(神经元和胶质细胞)的膜电位变化有关的事件都与细胞外空间的电压不断的变化有关。到目前为止,突触活动仍被认为是细胞外电流流动或 EEG 电位的唯一的来源。然而,正如后面所讨论的问题,突触活动仅仅是几种膜电位变化中的一种,所有这些变化都有助于电场电位的测定。20 世纪 90 年代,研究发现一些变化相对缓慢的膜电位波动也与细胞外电流的起源有关,但并不与突触活动直接相关。这些非突触性事件可能对局部性电场电位的形成也具有重要的作用。这些事件包括 Ca^{2+} 峰电位、电压依赖性振荡和见于不同神经元动作电位后的峰电位。

细胞外电流的来源

快速(Na^+)动作电位

最大波幅的细胞内事件为 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 峰电位,当在细胞内记录时这种峰电位称为快速(Na^+)动作电位。当在细胞外记录时,称为单位活动(unit activity)。单个快速动作电位通常与头皮记录到的 EEG 电位没有明显的关系,主要是因为持续时间较短(<2 毫秒)。另一个因素就是细胞外介质具有高通滤波(电容)的特性,可使高频事件的总和衰减。因此,与细胞膜和记录部位之间的距离有关的细胞外单位活动电压的下降比慢的膜事件更快。然而,当把微电极放置在靠近皮质结构的细胞体层时,所记录到的电场电位包括细胞外单位电位和突触电位的总和。而且,当在短时间内大量邻近的神经元均产生动作电位时,如电刺激传入神经诱发的反应、癫痫活动期间或甚至在同步性的生理性活动期间,这些“群体峰电位(population spikes)”可以通过相对大的电极在一个较大的范围内进行记录(彩插图 1.1)^[4,9,25]。

突触活动

在大多数生理情况下,突触活动非常明显地是最重要的细胞外电流流动的来源,这种流动形成 EEG 电位。突触电位有助于识别来源于多处细胞外空间电流并产生 EEG 电位,但前提是这些电流的变化必须相对缓慢^[39]。神经元的树突和细胞体就好像是一棵树,树的内部为导体,周围包裹着一层相对绝缘的细胞膜,膜的表面有数万个突触。每一个突触相当于

一个小型的电池,总是以闭环的方式驱动电流。根据突触间隙内释放的神经递质的化学性质,突触后膜可以去极化(兴奋性突触后电位[excitatory postsynaptic potential, EPSP])或超极化(抑制性突触后电位[inhibitory postsynaptic potential, IPSP])。兴奋性电流与 Na^+ 或 Ca^{2+} 有关,从细胞外流向兴奋性突触的细胞内(如从激活的突触后位点流向细胞的其他部位)及从兴奋性突触流出。外向性电流称为被动恢复电流,从细胞内环境流向细胞外。抑制性的环路电流与 Cl^- 或 K^+ 有关,流向相反的方向。通过皮质外部阻抗的电流与邻近神经元的环路电流相加,形成局部性的平均电场(彩插图 1.1)。从细胞外空间的观点来看,电流流进和流出细胞所经过的膜区域分别被命名为电穴或电源。电穴和电源的主动或被动特征界限较为模糊,除非识别出参与电流形成的突触部位和类型。若对主要参与电流形成的神经元同时进行细胞内记录,可以获得额外的信息。另外,通过细胞外记录动作电位,并对这些动作电位与场电位的分层分布相互关系进行分析,可以为电穴的识别提供必要的线索,因为电穴与抑制性电源(外向电流)的被动恢复(内向电流)不同。对神经元之间的发放与尚存疑问的场电位进行相关分析,可以进一步减少电穴-电源偶极子的被动与主动特征的模糊性^[16]。

古皮质突触电流的识别

彩插图 1.1 显示识别诱发性和自发性场电位网络机制的必要步骤。以海马为例,因为海马结构简单,包括排列整齐的主要细胞(锥体细胞和颗粒细胞)和中间神经元三层结构。因此,细胞外电流的突触机制与多层结构相比,要简单很多。既往也对兴奋性通路的终止区和海马内的抑制性联系进行了细致的研究^[14,85]。通过间接性的三级突触电刺激激活兴奋性的联合性输入,可以使锥体细胞顶树突的中部和基底部去极化(彩插图 1.1 中的蓝色)。在神经元细胞体和顶树突远端,被动性的恢复电流从细胞内流向细胞外(彩插图 1.1 中的红色)。这种电压的变化通过不同深度的场电位的特征性分布反映出来。靠近兴奋性突触的细胞外电压为负相,而在细胞体层的电压为正相。造成这种状况的原因是树突部位的巨大去极化作用,而靠近细胞体方向,细胞内的去极化程度逐渐减小。这种突触活动可以使树突和细胞体之间的细胞内电压出现差别,即偶极子,由此导致电流流过细胞膜(彩插图 1.1F 箭头所示)。许多邻近锥体细胞发生的同时性事件将会进行线性总和,进而出现细胞

外电压的波动,这种波动可以通过排列紧密的电极进行测量。在细胞外环境的阻抗特征确定以后,可以把电压的变化转变为电流的变化^[28]。

如果传入性发放增加,也可以激活中间神经元,其中有些中间神经元终止在锥体细胞的细胞体。处于发放状态的篮状细胞释放 γ -氨基丁酸(GABA),并激活 Cl^- 通道,导致锥体细胞细胞体的超极化,由此造成细胞体和树突之间的电压梯度(抑制性偶极子)。引起的细胞内电压差驱动电荷穿过细胞膜,并造成细胞外液周围的电流呈空间性分布的流动(彩插图1.1)。电流流动的方向与顶树突去极化产生的驱动方向相同(主动性电穴)。由于电流流动的方向与树突兴奋和细胞体抑制时产生的电流相同,兴奋性和抑制性电流在细胞外空间内相加,导致高波幅的场电位。

然而,GABA_A受体介导的抑制性电流作用较小,因为 Cl^- 平衡电位与静息膜电位非常接近。所以,跨膜电压的变化是有限的。然而,当细胞体发生去极化时,在活动性峰形电位的神经元,由GABA_A突触介导的跨膜电位可能非常大。另一个需要注意的是,抑制也可出现在树突上,导致电流方向与兴奋性电流相反。为了证明表现于细胞外空间电流的兴奋性和抑制性成分,有关解剖网络对这些成分确切的识别是十分必要的。当通过电刺激激活联合性通路时,生理学实验包括从中间神经元和锥体细胞进行记录、鉴别兴奋性和抑制性突触的药理学阻断作用,可以有助于了解所参与的细胞类型。因此,这些细胞外及细胞内事件可以提供详细的证据,说明当刺激联合向心纤维时自发出尖-慢复合波(sharp waves, SPW)的某些神经元机制。

新皮质突触电流的识别

原则上讲,前面刚刚叙述的策略适用于任何其他类型已经识别的节律性或散发性的EEG电位。当同样的EEG波型与多个偶极子有关,问题将变得错综复杂,尤其是当这些偶极子的相位出现偏移时。这种情况见于多个新皮质EEG波型的形成过程中^[10,80,81]。

在新皮质EEG波型中,对两种显著的低频(<15Hz)节律,即生理性的睡眠纺锤波及与失神癫痫相关的棘-慢复合波放电进行了最为广泛的研究^[10,13,44,55,77,81]。现普遍认为,这两种波型的节律的来源在于丘脑的GABA能网状神经核和丘脑皮质核(corticopedal nuclei)的相互作用^[10,13,79,81]。然而,关于丘脑皮质传入通路中的突触电流是否能够完全解释这些节律的形成机制或皮质内的环路是否在这些节律的形成中具有重要的作用,还不是很清楚^[40]。

最初的研究认为,反复刺激丘脑髓板内核群可以诱发“募集性”反应,这种诱发波型为自发性的纺锤波和棘-慢复合波的诱发等位波型^[19,24,41,59,67]。然而,随后的研究发现,纺锤波与“扩增性”反应更加相似,这种波型因反复刺激丘脑的感觉运动核而诱发^[58,75,76]。从EEG形成的观点,“募集性”反应与“扩增性”反应二者之间的区别非常重要,因为这两种反应在皮质内具有不同的电压-深度特点。因此,重要的问题是识别与这些节律性波型形成有关的突触核和神经元。如果丘脑皮质突触是细胞外突触电流的主要电源,可认为主要的电穴与皮质丘脑间纤维的解剖性靶点相符合。

使用上述用于研究海马的方法,有助于阐明这些问题(彩插图1.2)^[44]。彩插图1.2显示了实验最引人注目的方面,可以看到自发性和诱发性场电位具有广泛的相似性,而且这种相似性与初始条件无关。从图中可知,主要的电穴和电源的空间位置相似,而且均与受刺激的丘脑核和半球无关。差别主要表现在大型的电穴-电源对的潜伏期不同。因此,主要的电穴和电源在空间-时间的分布上具有相似性,这提示主要的电流流动起因于皮质内环路的活动。在这些振荡事件期间,新皮质在本质上具有强大的放大器功能。由于在脑干和基底前脑活动降低期间,丘脑皮质网络处于亚稳定状态^[55,77],一个弱的丘脑或胼胝体传入信号就能够兴奋大量的皮质内神经元。触发性的传入信号甚至难以在场电位测量中发现,活动的扩散主要反映了皮质环路的联系性和兴奋性,而不是初始传入性活动的性质^[16,17]。

电源密度分布图和相关性多点单位分析也显示,在节律性场电位的形成过程中,至少包括三个偶极子(彩插图1.3)^[44]。最稳定的偶极子特征表现为第IV层皮质内出现明显的电穴特征(偶极子2)。当表面场电位为正相时,第VI层皮质内出现明显的电穴,而第II至第III层内出现电源(偶极子1)。第三,延迟出现的偶极子表现为表面负相峰电位,而第II至第III层皮质内出现相应的电穴(偶极子3)。在一次高电压棘-慢复合波(high-voltage spike-and-wave, HVS)放电内,这些不同电穴的相对强度发生改变(彩插图1.3)。由于细胞类型的多样性和皮质内环路的复杂性,难以对新皮质EEG电位的细胞-突触性起源进行识别。这些发现提示,采用同时记录场电位和单位活动的方法,对揭示新皮质内细胞外电流流动的突触-细胞性机制是一种适当的方法。

Ca²⁺峰电位

除快速Na⁺峰电位之外,神经元内一种重要的非

突触性事件是一种宽的 Ca^{2+} 介导的动作电位。这些 Ca^{2+} 峰电位产生于树突,而且不向细胞体传导^[89]。这些峰电位的主要作用是促进突触的传入作用,而且有助于突触的可塑性改变^[42,53,54,91]。 Ca^{2+} 峰电位是一种内向性的树突电流,而且波幅较高(20~50mV)。由于这些 Ca^{2+} 峰电位可与树突的 EPSP 同步出现,因而不能简单地通过细胞外记录的方法显示 Ca^{2+} 峰电位,或把二者分开。由于 Ca^{2+} 峰电位通过电压依赖性机制激活,树突内的去极化可以触发 Ca^{2+} 峰电位。

图 1.4 显示,在 θ 波振荡期间,海马 CA1 区锥体神经元树突远端的体内记录^[43]。当向细胞内射入的电流使树突逐渐去极化时,节律性的突触电流被高波

幅的 Ca^{2+} 峰电位替代。这些 Ca^{2+} 峰电位是否可被生理性刺激触发?有证据表明,这种情况完全有可能存在。对视觉系统进行模式化刺激,可以诱发皮质 17 区第 V 层神经锥体细胞出现公认的 Ca^{2+} 峰电位^[37]。在自发性的 SPW 爆发期间,树突内记录可以显示到达 CA1 区锥体细胞的汇聚性的活动性的突触前传入纤维的去极化程度,而且这种去极化足以触发电压依赖性的 Ca^{2+} 峰电位^[42]。这些新信息指出,对彩插图 1.1 中显示的细胞外事件需要重新进行解释。假如靠近记录电极处的多个神经元同时出现 Ca^{2+} 峰电位,这些巨大的内向性电流能够明显有助于树突层场电穴的形成。

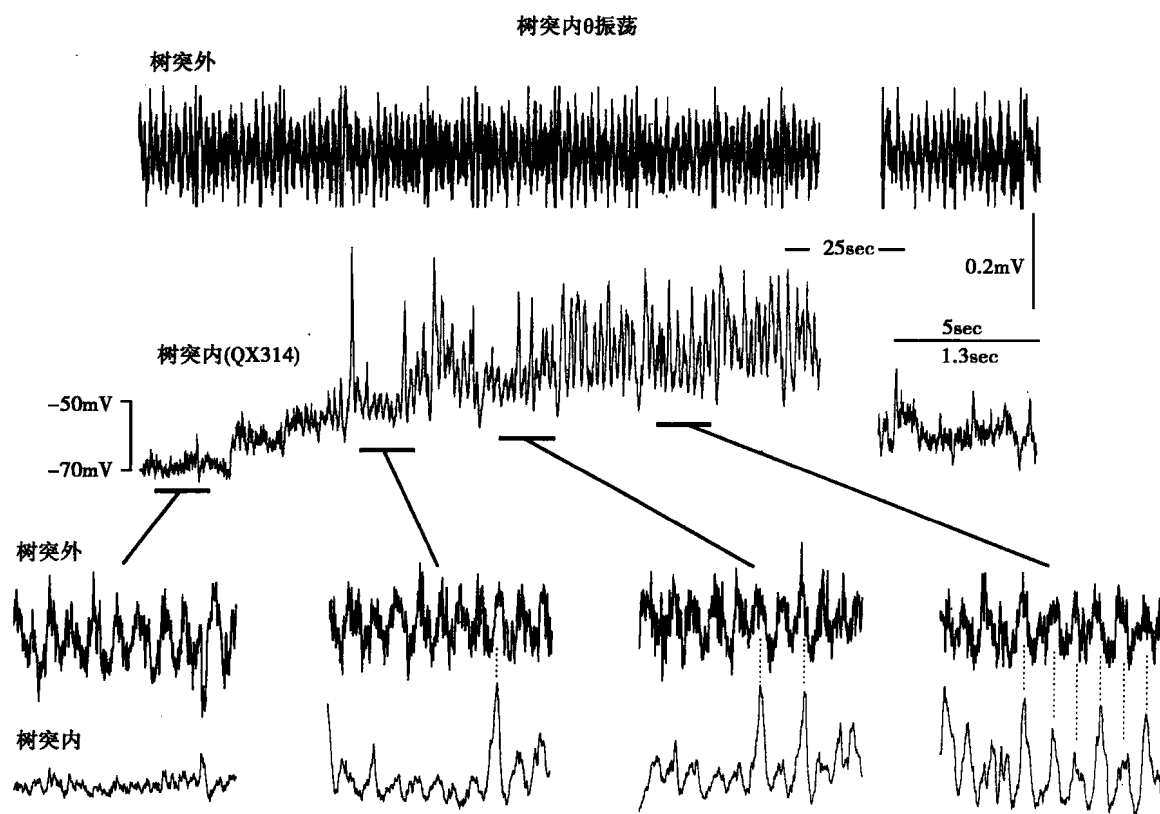


图 1.4 海马锥体细胞树突内电压依赖性的 θ 频率振荡。CA1 区锥体细胞的胞外和胞内活动的连续记录。通过向树突内注射电流(0~0.8nA),人为地使钳制电位逐渐接近于去极水平。在本图的底部,将标记的时间段(水平线段)以较快的速度表示出来。记录电极内含有 QX-314,以阻滞 Na^+ 的峰电位(20nM)。注意:在去极后,树突内的 θ 频率振荡波幅显著性增加。虚线表示推测性的高阈值性的 Ca^{2+} 峰电位与 CA1 区锥体细胞层处的细胞外 θ 波相位的关系

到目前为止,树突 Ca^{2+} 峰电位尚不能定量地确定场 EEG。在高度同步化的事件,如癫痫,这些峰电位的作用可能是十分重要的,因为相邻神经元出现的同步性 Ca^{2+} 峰电位在电场中可能表现为巨大的电穴。但与 EPSP 相比,较为复杂的因素是 Ca^{2+} 峰电位可以主动地传导,并且远离初始部位的巨大的树突节段和

树突部位也可以包括在内。

电压依赖性的内在性振荡

与图 1.4 显示的实验相似,当树突内的去极化足够强时,细胞膜的共振特性可以变为一种自我持续的 θ 频率范围的电压振荡,甚至在没有网络驱动的 θ 活

动时,这种电压振荡也可以出现。在海马锥体细胞^[49]、丘脑皮质神经元^[63]、鼻内皮质的星形细胞^[2]和新皮质第V层内的锥体细胞^[73]的细胞体进行记录时,也可以见到内在的电压依赖性的缓慢性振荡和 θ 频率共振。在星形细胞,驱动振荡的主要动力为持续性的 Na^+ 电流^[2]。在丘脑神经元的细胞节律维持中,与低阈值 Ca^{2+} 电流(I_T)结合的另一种去极化电流(I_h)具有重要的作用^[6]。

已经发现,电压依赖性的离子通道的振荡性激活也表现为 γ 频率范围。在第IV皮质内,由于持续性 Na^+ 电流的连续性激活,有稀疏棘突的抑制性的中间神经元的膜电位可以出现40Hz的振荡,继之以 K^+ 通道的电导缓慢性失活^[50,51]。在体丘脑板内皮质核和网状核内的GABA能神经元^[81]及海马锥体细胞的树突^[65]表现出相似的内在振荡特性。

在大多数神经元,电压依赖性的振荡低于触发动作电位的阈值。然而,当动作电位确实出现时,这些动作电位与振荡周期的去极化部分呈锁相关系。由于膜电位内在的振荡性波动可以在许多邻近的神经元同时发生,这些振荡性波动对细胞外EEG的形成可能具有重要的作用。这也许最好地解释了“低 Ca^{2+} 、高 Mg^{2+} 诱发的癫痫模型的机制”。在这些模型中,所有的突触活动被完全地阻断,而巨大的节律性的细胞外场电位可能仅仅由电压依赖性的锥体细胞的膜电位波动引起,这些膜电位的波动通过异位(非突触性)跨膜效应相互协调^[33]。

内在的峰电位后超极化:对皮质 δ 波的作用

除电压变化之外,细胞内一种离子浓度的紊乱(perturbation)可以通过激活配体门控性离子通道,从而触发其他离子的内流。在树突 Ca^{2+} 峰电位合并巨大的 Ca^{2+} 内流之后,出现细胞膜快速峰电位的抑制和细胞膜的超极化,这种现象由 Ca^{2+} 介导的 K^+ 电导的增加所致^[38,72]。与突触电位相比,这些爆发诱发的后超极化(afterhyperpolarization, AHP)的波幅往往较大,持续时间较长。从逻辑上讲,也应考虑这些电位的变化是细胞外记录到的EEG电位的重要来源。

在新皮质EEG波型中,最常研究的是慢的高波幅 δ 波(1~4Hz)。这些不规则的半节律性或节律性的波型最常见于正常人脑的4期睡眠。周期性的、类同步性的丘脑皮质输入的触发作用可能与皮质 δ 波的节律性有关^[22,78]。由于丘脑皮质神经元的

内在特性及其与丘脑网状神经核的GABA能神经元的网络联系,丘脑能够维持 δ 频率范围的节律性振荡^[22,78]。简而言之, δ 波的“节律性起搏点”是丘脑,而“电压发生器”是新皮质。这种状况与睡眠梭状波和棘-慢复合波波型的机制类似,此前已进行了讨论。

δ 波在深部(V层)皮质波幅最高。在新皮质表面或头皮记录时呈负相波。对猫^[15,40,71]、兔^[68]和大鼠^[10,87]新皮质的深部进行观察发现慢波睡眠期间出现的表面负相-深部正相 δ 波与皮质第V层锥体细胞发放的抑制或终止有关。细胞内记录时发现深部正相波与锥体细胞的超极化相关^[21]。

慢 δ 波的深部特征和相关的单位活动与细胞外记录到的 δ 波的理论假说基本一致。这种假说认为,细胞外记录到的 δ 波反映了GABA能中间神经元对锥体细胞的抑制作用^[3,69,74]。释放于皮质第V层锥体细胞的细胞体处的GABA将打开 Cl^- 通道,产生一个活动性的外向性电流,这些电流在细胞外空间的总和导致脑深部为正相电位。而在树突远端同时出现的被动性的内向性电流将导致细胞外(表面)为负相电位。确实由于这些电位的广泛性传导,GABA能中间神经元可能对大量的锥体细胞具有重要的作用,此前已进行了讨论。由于皮质下传入纤维也终止在GABA能中间神经元^[29,30],皮质下传入可全面地影响整个新皮质表面(mantle)。

δ 波形成的这种“经典”模型所面临的一个主要问题是缺乏直接的支持性证据。根据慢波形成的GABA-中间神经元-锥体细胞模型,可以明确地推测GABA能细胞应在深部的正电位性 δ 波活动期间出现发放。然而,在大鼠新皮质的实验未发现这种相关性^[10]。在深部正相慢波活动期间,所有公认的生理学上可以识别的新皮质中间神经元的发放频率降低。尽管GABA作用的持续时间可能较动作电位长数十毫秒^[23],但对于假定的与 δ 波相关性GABA介导的细胞体超极化来讲,持续时间可能太短。GABA_B受体介导的IPSP可能是这种超极化形成的候选者。

δ 波发生的起源可用另外一种非突触性活动来解释,即发生于第V层锥体神经元的持续时间较长的AHP的总和^[10,77]。在睡眠中,新皮质锥体细胞在受到节律性丘脑冲动的作用后通常呈爆发性发放^[27,28],这些爆发性发放反过来可以触发 Ca^{2+} 介导的 K^+ 电导发生变化。AHP长时间存在的特征有利于各个锥体细胞的细胞体处的外向性电流进行总和,由此导致深层的局限性正相电场。这种细胞外的总和性电流可

能是睡眠中 EEG 出现慢波的基础^[14]。 δ 波仅出现在慢波睡眠期,因为皮质下的神经递质,如前脑底部和脑干的胆碱能神经元、蓝斑细胞、缝核神经元、下丘脑的组织胺能神经元^[1,5,10,34,77]大多在清醒状态下释放神经递质,而且这些神经元的常见特性是降低 Ca^{2+} 介导的 K^{+} 电导^[20,33,52]。因此,皮质下神经递质在细胞水平的这些作用导致 δ 波的阻滞。通过在体全细胞记录技术, Metherate 和 Ashe^[57] 能够对完整脑内皮质神经元的 IPSP 和 AHP 进行区分。第一,通过细胞内注射铯,他们发现 EEG 的 δ 波大部分来源于 K^{+} 电流。第二,刺激胆碱能神经核的基底部可以引起相似于铯的效应。第三,注射铯可以阻断基底核引起的刺激作用。这些研究发现直接地支持下面的假设,即与 δ 波同时发生的超极化源于 Ca^{2+} 激活的 K^{+} 电流,而不是 GABA 介导的 IPSP。总之,这些例子说明,对神经元内在特性的了解不仅对识别细胞外离子流动源具有重要的作用,也有助于增进对突触电位和解剖环路的了解。

其他非突触性神经元效应

大量神经元的同步性发放常合并高波幅的细胞外电位(毫伏至数十毫伏)和电压-深度梯度的急剧变化。之后,这些巨大的场电流通过改变邻近神经元的跨膜电压(异位作用),可以影响这些神经元的活动。通过测量跨膜电位的变化(相对于远端地线的电位)发现,在一定的环境下,细胞外的电流环路可以使神经元去极化达到峰电位阈值^[33,38]。计算机模拟把多个神经元包埋在导电的介质中,结果发现这种机制似乎较为合理,因为可以粗略观察到细胞外的电阻率^[84]。尤为重要的是,在生理性的 SPW 发生期间,尤其是在出现癫痫性或发作间期棘波时,通过锥体细胞体的电压梯度大于实验诱发的电压梯度,这种电压梯度可以影响细胞的兴奋性。尽管还没有直接的实验性证据,但异位性作用可能募集神经元发放,因为仅仅突触性的输入信号不足以激活这些神经元^[9,33]。

神经元-神经胶质细胞之间的信息传递

神经胶质合胞体(星形胶质细胞)通过缝隙连接相互联系,这种缝隙连接允许电流直接扩散,并允许小分子的弥散或运输。尽管在生理状态下,还没有对神经胶质细胞膜电位一致的变化在细胞外电流形成过程中的作用进行广泛地研究,但通过研究神经元-神经胶质细胞的相互作用发现,神经胶质合

胞体可能以一种重要的方式参与慢场电位的形成。通过缝隙连接方式形成的细胞间连接需要传导性 Ca^{2+} 波和扩散性抑制^[62]。正在传导的 Ca^{2+} 波能够触发 Ca^{2+} 进入神经元内^[61,62]。在体内神经元-神经胶质细胞之间的信息传递可能与发作后的抑制有关^[8,26,35,36,48,82]。在癫痫性后放电期间出现的剧烈的神经元活动可以增加细胞外的 K^{+} 浓度($[\text{K}^{+}]$) ,进而触发星形胶质细胞网络内波的扩散,这种扩散性波反映为缓慢性扩散的持续性电位。在去极化波传到前,星形胶质细胞释放更多的 K^{+} ^[47,56],从而导致神经元产生一个大的去极化。随之发生的峰电位的去极化阻断有助于后放电的终止,而且被认为是 EEG 中随之发生的“发作后抑制(postictal depression)”的原因^[8,82]。

由于常规 EEG 记录装置输入端的高通滤波作用,直流电(direct currents, DC)或细胞外电压的超慢性变化难以用这些装置进行记录。然而,由于高通滤波器的差动效应,DC 水平相对快速的变化,如癫痫相关性的扩散性抑制^[8],可能被误认为慢 δ 波或更快的“波”。

神经元-神经胶质细胞之间的信息传递可能对生理性的 EEG 波型也有一定的作用。通过 DC 放大器和非极化电极,头皮记录到的感觉性诱发反应通常包含可靠的和持续时间相对长久的 DC 变化,通常把这些变化称为 Bereitschaftspotential^[46] 或伴随的负变化^[88]。至于神经胶质细胞的去极化是否以及在多大程度上有助于这些诱发波型,还有待于研究。

超快速的皮质节律

SPW 合并的海马 CA1 区神经元去极化表现为中间神经元和锥体细胞之间一种短暂的动态性的相互作用。在大鼠研究发现,这种相互作用在海马锥体层内产生一种振荡性场电位(涟波, ripple),而且这种场电位与海马 CA1 网络中高达 200Hz 的发放呈锁相关系^[11]。SPW 相关性涟波也可见于较高级的动物,包括人类^[7]。大部分这种介导高频振荡的特异性突触电流由靠近 CA1 区神经元细胞体的节律性的同步化 IPSP 介导。在涟波期间,整个背侧海马的锥体细胞表现出高度连续性发放的机制还不清楚^[18]。有三种假说用来解释快速涟波的空间相干性(spatial coherence)。第一种假说认为,海马 CA3 区输出引起中间神经元的电压依赖性的快速发放,而中间神经元活动的同步化是通过缝隙连接(gap junctions)完成的^[45]。