

综述

神经振荡及其在神经精神疾病机制研究中的应用

吕鑫¹, 杨翔宇², 周子凯^{1,*}

¹上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200030; ²上海交通大学心理与行为科学研究院, 上海 200240

摘要: 神经振荡反映了大脑神经元集群的同步化活动。哺乳动物的海马体、丘脑、皮质等脑区中的神经振荡在空间定位、导航、记忆等复杂认知过程中发挥至关重要的作用。在多种精神疾病中, 神经振荡的损伤及其耦合同步性下降是导致认知障碍的关键。本文综述了神经振荡的微观机制和生理功能的研究进展, 介绍了尖波涟漪、 γ 振荡和睡眠纺锤波在重度抑郁障碍、精神分裂症、阿尔茨海默病等多种神经精神疾病下的异常改变, 并对神经振荡作为临床诊疗靶点的应用潜力做出评估和展望。

关键词: 神经振荡; 尖波涟漪; 睡眠纺锤波; γ 振荡; 精神分裂症

Neural oscillation and its application in mechanistic study of neuropsychiatric disorders

LYU Xin¹, YANG Xiang-Yu², ZHOU Zi-Kai^{1,*}

¹Shanghai Mental Health Centre, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; ²Institute of Psychology and Behavioral Science, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

Abstract: Neural oscillations reflect synchronized activities of neuronal ensembles in central nervous system. In the hippocampus, thalamus, neocortex and other brain subregions, neural oscillation can be detected and plays a crucial role in many complicated cognitive processes. Decoupling and damaging of neural oscillation play a key role in the induction of severe cognition deficits in many psychiatric disorders. In this review, we summarize research advances in the underlying mechanisms and physiological functions of neural oscillations. We also discuss the abnormal changes of sharp wave-ripple, γ oscillation and sleep spindle oscillation in major depressive disorder, schizophrenia and Alzheimer's disease, etc. Finally, the application potential of neural oscillations as clinical diagnosis and treatment targets is evaluated and prospected.

Key words: neural oscillation; sharp wave-ripple; sleep spindle; γ oscillation; schizophrenia

突触是大脑神经元传递信息的基本单位。突触传递在神经元局部产生去极化的兴奋性电位或超极化的抑制性电位。当神经元集群规律活动时, 共同的电位变化汇聚为可被微电极检测到的电活动, 即局部场电位。

局部场电位在不同频率范围产生性质各异的神经振荡。神经振荡可以按频段划分为 δ 振荡 (0.1~3 Hz)、 θ 振荡 (4~7 Hz)、 α 振荡 (8~12 Hz)、

β 振荡 (13~24 Hz)、 γ 振荡 (25~100 Hz) 等。闭眼时, α 振荡在枕区皮质最为活跃; 执行记忆处理和空间导航任务时, 强烈的 θ 振荡在海马-内嗅皮质区域出现; 而在非快速动眼睡眠中, δ 振荡活跃在新皮质; γ 振荡 (25~100 Hz) 在几乎所有脑结构和功能状态中均有活动, 尤其与海马的功能状态相关。在相应的振荡频带中还包含着多种特征振荡: 睡眠纺锤波 (sleep spindle, 12~18 Hz,

This work was supported by the Program of Shanghai Academic Research Leader (No. 19XD1423300) and Shanghai Municipal Commission of Education—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support (No. 20191835).

*Corresponding author. Tel: +86-21-52219306; E-mail: zikai.zhou@live.com

或称 spindle 振荡)则在快速动眼睡眠和非快速动眼睡眠阶段中出现在丘脑-皮质系统中; ripple 振荡(100~250 Hz)几乎只在海马出现,与记忆的形成和转移相关。大脑的高级认知活动往往伴随着多个脑区的同步协作,在这个过程中,多种振荡产生精确锁定和整合,被称为同步耦合现象。

重性抑郁障碍、精神分裂症和阿尔茨海默病等多种精神疾病都伴随着认知功能的衰退。在疾病活动期,受累的大脑区域普遍存在神经振荡的异常变化。本综述将对这些与疾病症状和进展最为相关的特征神经振荡研究进展进行总结和介绍。大量研究已经证实,从神经振荡角度探讨病理状态下神经元的异常活动不仅可以作为辅助诊断的方法,更有潜力作为靶点结合物理治疗等方法对晚期患者认知功能进行有效干预和调节。

1 尖波涟漪(sharp wave-ripple)

海马体是大脑执行认知功能的中枢,其中活跃着一些频率较高的脑电成分,其中的尖波(sharp wave)和 ripple 振荡在时间上紧密结合、相互重叠,形成了尖波涟漪^[1]。尖波涟漪的两种成分,即尖波和 ripple 振荡,在微观层面都来源于锥体神经元(pyramidal cell)的兴奋性和抑制性电活动:尖波来源于神经元群体中同向树突的共同激活产生的兴奋性突触后电位的复合叠加,ripple 振荡则来源于锥体神经元和中间神经元的交流中产生的抑制性突触后电位的复合叠加^[2,3]。在这个过程中,电信号既是突触活动的结果,也是调节神经元活动的信号,研究表明,神经元的兴奋性活动被外源性的动作电位阻断剂抑制时,神经元无法正常发放动作电位,其功能会代偿性地被促神经突生长因子2(neurite growth promoting factor 2, NGPF2)增强^[4]。

如上所述,尖波和 ripple 振荡两种电活动在海马 CA1 区共同发生,形成功能上的复合体。对于二者时间关系的研究显示,小鼠慢波睡眠过程尖波的振幅增加和 ripple 振荡发放率升高,二者的时间锁定(time locking)现象更加显著^[5-7]。海马齿状回(dentate gyrus)通过苔藓纤维(mossy fiber)以模式分离的形式向 CA3 亚区输入信号,从而促进了尖波涟漪的形成^[8]。而在齿状回记录得到的齿状回尖波(dentate gyrus sharp wave)作为尖波涟漪的补充,二者相互协调共同完成记忆巩固(memory consolidation)^[9]。

1.1 尖波涟漪的生理功能

促进记忆巩固是尖波涟漪最主要的生理功能^[10]。在经典的记忆整合理论体系下,在记忆信息由海马转移到前额叶皮质的过程中,海马 ripple 振荡的功率明显升高,同时海马的峰电位发生率亦有升高,这直接导致了海马向前额叶皮质的调制效应变强,促进记忆巩固^[11-13]。具体来说,尖波涟漪在慢波睡眠中为海马中位置细胞的回放现象(replay)提供了精确的时间窗口,而回放是促进记忆巩固的关键机制之一。不仅如此,慢波睡眠中存在慢波振荡、睡眠纺锤波和尖波涟漪三种场电位成分之间的精确耦合^[14]。多种场电位信号同步模式共同促进海马将回放再激活的记忆信息传输至皮质^[15]。

1.2 尖波涟漪的功能调节

破坏尖波涟漪的发生会引起认知功能障碍。研究显示,通过光遗传手段抑制海马 CA3 亚区的正常活动从而减少尖波涟漪的产生之后,小鼠在空间学习任务中的大脑激活程度和记忆表现明显下降^[16-18]。采取其他方法干扰尖波涟漪的产生,包括抑制海马体蓝斑或中缝的 CA3-CA1 环路也有类似的效果^[19-21]。

1.3 尖波涟漪和颞叶癫痫

2015年,研究者在人类颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)患者中首次发现了尖波涟漪的异常活动^[22]。此后,研究者在癫痫、阿尔茨海默病、额颞叶痴呆、精神分裂症和正常衰老的啮齿动物模型中都发现了尖波涟漪的紊乱^[23-29]。

TLE 患者皮层存在更高频率的 ripple 振荡,呈现为病理性 ripple 振荡^[30]。Alvarado-Rojas 等在红藻氨酸癫痫模型大鼠中发现,病理性 ripple 振荡在致病脑组织中广泛存在,其出现和癫痫的首次发作有显著的相关性,是致病脑区的潜在生理特征之一^[22]。

作为自发性 TLE 发作的良好预测因子,病理性 ripple 振荡可以提供致病区域的详细信息,对 TLE 患者进行监测可以在癫痫发作前得到提示,以便及时进行临床干预。癫痫存在广泛的异常放电,因此需要更深入地研究病理性 ripple 振荡和其他异常电活动的关联,从而进一步阐明尖波涟漪在癫痫病理进程中的作用。

1.4 尖波涟漪和衰老

人类的衰老过程伴随着空间和情景记忆能力下降^[31]。研究表明,老年动物大脑海马体可正常激活回放现象,但回放序列的保真度降低^[28]。这导致大

脑记忆整合功能异常，长期记忆稳定性下降。

衰老过程中还伴随尖波涟漪的两种成分同步程度降低。研究表明，老年动物海马体尖波和 ripple 振荡无法同时发放，两者耦合减弱；同时尖波涟漪与多种神经振荡也出现脱耦合^[32]。由于突触可塑性依赖高度精确的时序，同步性降低影响突触长时程增强、干扰记忆整合，最终导致认知能力下降^[33]。

衰老不仅伴随着认知能力下降，同时也是多种神经退行性疾病和精神障碍的危险因素之一。在衰老过程中尖波涟漪变异是认知功能下降的重要内在机制，更是多种疾病的易感因素。衰老和疾病中的认知功能下降存在一致性，但是衰老过程中尖波涟漪与认知功能的动态改变仍然需要进一步探索，以揭示其在衰老相关疾病预防和早期诊断中的作用。

1.5 尖波涟漪和阿尔茨海默病

阿尔茨海默病的主要症状是以痴呆综合征为核心的严重智能障碍、短期记忆障碍及其导致的多种认知功能障碍^[34]。来自啮齿动物的实验证据表明，阿尔茨海默病中尖波涟漪相关电活动的异常改变和认知功能下降有着明显的相关性^[35,36]。

在阿尔茨海默病模型 rTg4510 小鼠的研究显示，认知下降症状的出现伴随着尖波涟漪两种成分耦合程度下降^[37]。在小鼠海马体中，抑制性中间神经元过度活化，可减少 CA3 到 CA1 锥体细胞放电，减弱两脑区同步性，最终导致尖波涟漪介导的记忆整合过程破坏^[38]。

此外有研究显示，增强尖波涟漪可逆转痴呆小鼠的认知功能下降^[39]，这提示尖波涟漪在阿尔茨海默病中可能是挽救认知的潜在靶点之一。但是，阿尔茨海默病存在广泛的电活动异常，单纯针对尖波涟漪本身进行刺激的操作并不能使认知能力回到正常水平^[40]。尖波涟漪调制的其他神经振荡可能参与这一过程^[41]。尖波涟漪可以作为其他神经元同步活动的计时器，汇聚其他振荡活动，共同维持认知过程。从电活动同步交互的角度来看，尖波涟漪可能是其他振荡异常活动的始动因素，病理环境下诱发多脑区多因素的共同作用，最终引起个体水平的认知功能障碍。

1.6 尖波涟漪和精神分裂症

精神分裂症是一种严重致残的精神障碍，临床上很难彻底治愈，仅有以药物为主的治疗手段可以控制患者的病情发作。在精神分裂症患者中普遍存在持久而显著的异常脑活动，其中尖波涟漪活动异

常增强，进一步诱导海马体位置细胞过度活动，导致精神分裂症认知异常症状^[42]。

研究者在啮齿动物中也观察到了类似的现象。钙调神经磷酸酶 (calcineurin) 敲除小鼠是一种典型的精神分裂症模型小鼠，存在多种精神分裂症特发的行为障碍，研究显示，该小鼠海马体尖波涟漪发生率升高近 6 倍，伴随突触长时程抑制下降和长时程增强明显上升^[43,44]。

DN-DISC1 小鼠是另一种精神分裂症模型小鼠，其行为特征与钙调神经磷酸酶敲除小鼠一致，但两者的内在发病机制不同^[46]。研究显示，两种动物模型在静止状态下，尖波涟漪都存在过度活动；在钙调神经磷酸酶敲除模型中，尖波涟漪过度活动由兴奋性锥体细胞放电增加而导致；而在 DN-DISC1 模型中，尖波涟漪过度活动由抑制性中间神经元功能降低而导致^[45]。

在不同的小鼠模型中，不同发病机制引起的精神分裂症普遍存在尖波涟漪的异常增强，并和认知症状异常的严重程度相关。这意味着尖波涟漪在精神分裂症的病理生理学过程中可能起到关键的介导作用：多种危险因素共同作用于海马锥体神经元，引起功能失调并表现为尖波涟漪的异常活动。

认知功能障碍是精神分裂症重要的核心症状之一，与疾病的进展存在密切关系。尖波涟漪显示出对认知功能障碍的定量监测潜力，并可以作为指标来评价临床治疗对认知的改善效果。但是，由于精神分裂症患者临床表现差异较大，以尖波涟漪作为干预靶点是否可以改善患者的临床表现有待进一步验证。

1.7 尖波涟漪和其他精神障碍

作为情景记忆的中枢，海马体决定了恐惧记忆的激活和联想，协调杏仁核、前额叶皮质等脑区共同处理恐惧相关的情景记忆。在生理条件下，恐惧状态随着环境威胁的远离而逐渐减弱。焦虑障碍、创伤后应激障碍等多种精神疾病都表现为恐惧状态的持久激活，这提示海马体可能无法正常遗忘恐惧记忆。研究还表明，恐惧相关的情景记忆可增强慢波睡眠期间的尖波涟漪和海马体 CA1 区的放电频率；而通过光遗传学手段抑制小清蛋白阳性中间神经元 (parvalbumin positive interneuron) 的活动后，恐惧记忆则难以维持^[46,47]。

而在病理状态下，尖波涟漪也与恐惧记忆维持时间延长相关。有研究显示，尖波涟漪的异常增强

导致编码恐惧记忆的神经元反复激活, 使记忆的巩固过程重复进行, 从而胜过记忆的消除和遗忘过程^[48]。在这样的条件下, 病理条件下的恐惧记忆巩固效应远胜于一般情景记忆^[49], 脑区间神经振荡的相互作用在记忆消退中发挥的作用仍有待探索和研究。

2 Gamma振荡

Gamma 振荡频带范围 (25~100 Hz) 较宽, 起源于 γ -氨基丁酸 A 型受体 (GABA_A 受体) 抑制性中间神经元发放的抑制性突触后电位^[50]。这种电活动在嗅皮层、杏仁核、纹状体、海马体、嗅球、丘脑等多个大脑区域都有存在, 与感觉、记忆、认知和运动等脑功能相关^[51], 由于其频率相对较高, 因此活动范围局限。但是 gamma 振荡可以通过同步耦合的方式增加其影响的范围: 发生于不同脑区的 gamma 振荡不仅可以通过区域间神经环路耦合, 还受到 theta 振荡等跨脑区电活动的调制, 可实现多脑区的功能整合和信息交流^[52]。

根据神经环路基础的不同, 频率范围广泛的 gamma 振荡可以分成两部分: 即慢 (25~50 Hz) 和快 gamma 振荡 (51~100 Hz)^[47]。慢和快 gamma 振荡都产生于海马体 CA1 区, 但来源于不同的神经环路, 慢 gamma 活动的信号输入来自 CA3, 快 gamma 活动的信号输入来自嗅皮层, 两者独立产生, 并耦合在 theta 振荡的不同相位上^[53]。

Gamma 振荡通过与 theta 振荡耦合完成跨脑区同步^[54]。锥体细胞存在较高的长轴突传导延迟, 无法完成长距离信息传导。Theta 振荡整合局部 gamma 振荡并进行跨脑区同步; 当上下游神经元同步活动时, 两者相位同步变化, 高兴奋性周期重合, 促进区域之间更有效的信息交流^[54]。

2.1 Gamma振荡的生理作用

Gamma 振荡在多个脑区中参与神经信号处理: 在视觉皮层中参与视觉信息处理, 帮助维持视觉注意; 在海马体中参与记忆信息处理, 包括记忆的编码和检索。

在视觉信息的处理中, gamma 振荡起计时作用^[12]。视觉皮层负责分解视觉信息, 将其编码为多个分散的信息片段^[55]。当大脑重新利用这些信息片段, 将其整合为连贯的视觉体验时, 高频 gamma 振荡为其提供精确同步, 其频率高、活动窗窄的特点为神经元统一活动提供精确信号, 完成信息整合,

实现完整的感知体验; 当外界环境刺激引起视觉注意集中时, 视觉皮层神经元激活, 同时 gamma 振荡诱导神经元同步放电, 将关键视觉信息传递到下游^[56]。这种机制帮助大脑筛选出环境中的关键信息, 过滤无关成分。

在视觉皮层之外, 海马体的 gamma 振荡也参与认知信息筛选过程。在动物的认知过程中, gamma 振荡诱导位置细胞同步活动。这种同步活动使大脑对环境信息维持关注, 并在关注的同时形成记忆^[57]。

Gamma 振荡参与记忆的进一步加工, 且两种 gamma 活动的作用不同。快 gamma 振荡参与记忆编码, 通过快速重复性输入诱导下游突触的长时程增强, 使记忆信息转化为神经元的突触表征, 完成编码过程; 慢 gamma 振荡参与记忆检索, 通过募集记忆存储单元, 激活情景记忆并促进其转移, 激活的记忆信息从海马体 CA1 转移到 CA3, 完成检索过程^[58]。

2.2 Gamma振荡和阿尔茨海默病

认知障碍是阿尔茨海默病特征性的临床表现, 其中又以记忆障碍最为突出。关于阿尔茨海默病患者记忆障碍的假设认为, 患者记忆编码功能正常, 但无法进行检索^[59]。记忆检索是 gamma 振荡参与的重要认知过程之一。研究显示, 多种啮齿动物痴呆模型存在慢 gamma 振荡减少甚至消失的现象^[60]。

阿尔茨海默病模型 3xTg 小鼠慢 gamma 活动明显异常, 在认知任务中海马体 CA1 区慢 gamma 振荡能量减少, 峰电位同步性下降, 位置细胞保真度下降^[61]。慢 gamma 振荡失衡使得 CA1 到 CA3 的信息传递效率下降, 引起记忆检索障碍。同时, gamma 振荡和其他电活动的同步性下降使得信息整合功能严重破坏, gamma 振荡和其他电活动异常互相影响, 最终导致阿尔茨海默病伴发记忆功能的全面恶化, 无法完成认知过程^[62]。

在生理状态下, 尖波涟漪活动的窗口期慢 gamma 振荡功率升高, 同时 CA3 和 CA1 之间的慢 gamma 振荡时间同步性增强, 神经元放电序列协调性增加。这一现象被称为“耦合”。慢 gamma 振荡和尖波涟漪的脱耦合是导致记忆损伤的潜在机制之一^[63]。

人源 ApoE4 的敲入小鼠是常用的阿尔茨海默病动物模型。该小鼠从 6 月龄开始逐渐出现海马齿状回的 GABA 能神经元损失, 这样的神经元损失进

展和动物表现出的认知能力下降过程完全一致；在阿尔茨海默病患者中，新记忆形成过程的障碍即伴随着齿状回功能的异常^[64-67]。这些微观机制的一致使得 ApoE4 转基因小鼠成为目前常用的阿尔茨海默病动物模型之一。针对 ApoE4 模型小鼠的研究显示，该模型小鼠在尚未出现认知障碍时即存在与尖波涟漪同步活动的慢 gamma 振荡显著减少^[68]。而小鼠进入老年期后，痴呆症状的出现伴随着慢 gamma 振荡活动减少^[25]。这提示慢 gamma 振荡活动的损伤是 ApoE4 介导的小鼠认知功能损伤的关键因素。

如上所述，ApoE4 模型小鼠海马体齿状回的 GABA 能中间神经元随着年龄的增长而加速损伤。而定向清除 GABA 能中间神经元中积累的 ApoE4 可以逆转此过程^[69]。中间神经元是 gamma 振荡的起源，ApoE4 破坏中间神经元的生理功能，表现为慢 gamma 振荡的异常下调^[70]。

针对 gamma 振荡的干预可产生治疗效果。研究显示，在 ApoE4 敲入小鼠中增强慢 gamma 振荡可改善其学习障碍和记忆缺陷^[25]。消除 GABA 能中间神经元 ApoE4 可增加小鼠的慢 gamma 振荡，并使之与尖波涟漪恢复耦合^[71]。此外，增加慢 gamma 振荡能量可以减少阿尔茨海默病模型小鼠淀粉样蛋白的沉积；以慢 gamma 振荡频率刺激快速放电的小清蛋白阳性中间神经元可抑制淀粉样蛋白的产生，并促进小胶质细胞对病理蛋白的吞噬作用^[58]。通过光遗传的方法刺激中间神经元，恢复慢 gamma 振荡发放，激活胶质细胞的吞噬作用，减少淀粉样蛋白沉积，恢复神经元正常的微环境^[72]，从而可能缓解甚至逆转阿尔茨海默病患者的症状进展，并结合药物、物理干预等其他治疗方法提高患者的认知水平，恢复其社会功能。

2.3 Gamma振荡和脆性X染色体综合征(fragile X syndrome, FXS)

FXS 是一种常见的遗传性智力残疾，主要由 FMR1 基因突变引起，导致脆性 X 智力障碍蛋白 (fragile X mental retardation protein, FXRP) 减少，引起突触发育和功能的改变，并进一步破坏多个大脑区域的兴奋 / 抑制活动平衡^[73]。

FXS 患者表现为注意力缺陷和对感官输入的高度敏感，即选择性注意障碍。选择性注意是从大量刺激中筛选出有意义刺激的过程。而 gamma 振荡在生理状态的主动下调可以诱导注意力从发散转向

集中，从而保证了大脑对重要环境信息的高度关注，其活动失衡是选择性注意障碍的致病因素之一^[74]。

大量研究显示，gamma 活动异常和 FXS 临床表现具有相关性。针对 FXS 大鼠模型研究显示，FXS 大鼠的视觉皮层 gamma 振荡无法正常下调^[75]。针对 FXS 患者的脑电记录结果显示，FXS 患者 gamma 活动无法受到听觉刺激的影响，始终保持较高水平，这意味着患者无法分辨重要的声音信息^[76]。持续高水平的 gamma 振荡导致 FXS 患者对外界输入信息的持续性泛化注意，无法过滤背景视觉刺激，引起注意力缺陷等临床表现。

Gamma 振荡的异常也会导致 FXS 患者的记忆检索功能障碍^[77]。在 FXRP 敲除 (FMR-KO) 的小鼠疾病模型上的研究显示，海马体高水平慢 gamma 活动会抑制快 gamma 振荡的功能，两种 gamma 活动的比例失调会导致对旧电击区的持续检索，而不是对新电击区的编码^[78]。这提示 FXS 患者记忆功能失调与海马 gamma 活动异常有联系，导致患者无法形成新记忆。如上所述，gamma 振荡和 FXS 患者的多种临床表现直接相关，虽然没有研究表明干预 gamma 振荡可对 FXS 起到治疗效果，但 gamma 振荡可作为患者认知水平的重要客观指标，希望能帮助更准确地评估疾病的严重程度并预测其转归。

2.4 Gamma振荡和其他精神障碍

精神疾病患者伴发的认知缺陷会导致严重的精神残疾，从而成为临床干预的重要对象之一^[79]。然而，目前临床应用的药物如美金刚、加兰他敏、多奈哌齐等，很难长期改善患者的认知功能。近年来，针对精神疾病患者异常脑电活动的研究显示，gamma 振荡可能成为改善认知的潜在临床干预靶点。

研究显示，精神分裂症患者在执行认知任务的过程中，gamma 振荡频带功率较对照组明显下降^[61]。难治性单相抑郁患者在情绪任务中颞叶、额叶 gamma 活动均发现异常改变^[80, 81]。而唐氏综合征、双相情感障碍等多种伴有认知缺陷的疾病中亦有 gamma 振荡的异常^[82, 83]。认知功能的正常运作依赖于跨脑区精确的信息交流，gamma 振荡频带功率变化表明神经元信息交流依赖的 gamma 振荡同步破坏，这可能会导致神经信号跨脑区传输效率降低，从而引起认知功能受损。上述研究提示，恢复 gamma 振荡在改善精神疾病患者认知症状上具有很大的潜力。

不过, 精神疾病中的 γ 振荡具有很强的异质性, 例如在精神分裂症患者中, 认知受损的患者 γ 活动减弱, 而阳性症状明显的患者 γ 活动增强, 两者变化完全相反^[84–86]。这种现象提示 γ 振荡不仅和认知症状相关, 即使在同一种精神疾病中, γ 振荡的变化也取决于大脑功能和症状表现。尽管这种异质性给临床应用相关指标带来了困难, 但它可以更精确地揭示大脑相关神经元集群的状态, 指导进行更有针对性的治疗。

3 睡眠纺锤波

睡眠纺锤波主要活跃于非快速动眼期睡眠中, 由于其形似纺锤而得名。睡眠纺锤波起源于丘脑网状核团 (thalamic reticular nucleus, TRN) 中 GABA 能神经元和谷氨酸能神经元的交互作用产生的抑制性突触后电位的叠加。在人脑中, 睡眠纺锤波可表现为多种形式, 顶叶采集到的睡眠纺锤波频率较高, 约为 12.5~16 Hz, 而额叶采集到的睡眠纺锤波频率较低, 约为 10.5~12.5 Hz。二者不仅频率不同, 其主导的生理作用也有区别。

3.1 睡眠纺锤波的生理功能

睡眠纺锤波的生理功能主要有三方面: 促进神经元发育、维持睡眠稳定性和参与整合记忆。在促进神经发育方面, 睡眠纺锤波可以促进多种第二信使的活动来完成相关的生理功能。其中起到主要作用的第二信使是钙离子^[87]。TRN 发放的睡眠纺锤波诱导神经元胞膜对钙离子的摄入增加, 导致胞内钙离子浓度升高。在发育过程中, 胞内高浓度的钙离子诱导细胞内质网的功能上调, 促进转录过程, 加快蛋白质合成速度, 从而诱导神经元前体细胞发育成熟; 除了钙离子之外, 环磷酸腺苷也是受到睡眠纺锤波调节的第二信使, 睡眠纺锤波可以直接诱导丘脑皮质环路中腺苷酸环化酶激活, 增加环磷酸腺苷的浓度, 从而调节突触可塑性, 促进神经元成熟^[88]。

如上所述, 睡眠纺锤波主要活跃在非快速动眼期睡眠中。在这个深度睡眠时期, 睡眠纺锤波可以帮助维持睡眠的稳定, 减少外界刺激对睡眠连续性的干预。丘脑皮质环路不仅是睡眠纺锤波活跃的区域, 同时也是感觉信息处理的中枢, 睡眠纺锤波可以减少这一大脑区域对感觉信息的处理, 使得机体对外界刺激的敏感程度下降。研究表明, 睡眠纺锤波活跃时期唤醒睡眠需要比基线睡眠期更高强度的

刺激, 通过外部干预促进 TRN 发放睡眠纺锤波后, 小鼠需要强度更高的外源性噪音才可被唤醒, 提示睡眠纺锤波的活跃程度和睡眠的稳定程度直接相关^[89]。

睡眠纺锤波还参与了记忆的形成与巩固。正如我们在第 1.1 节中所提到的, 睡眠纺锤波和尖波涟漪在时间上先后发生, 形成时序耦合^[14], 二者共同作用, 为突触可塑性的调节提供了精确的时间窗^[90]。睡眠纺锤波对突触可塑性的影响主要表现为促进突触长时程增强, 而长时程增强是影响记忆形成的关键微观机制之一。研究显示, 认知学习任务可诱发小鼠丘脑皮质环路中睡眠纺锤波活动强度增加, 而外源性干预睡眠纺锤波活动后, 其发生率下降会伴随着记忆表现下降, 这表明睡眠纺锤波是参与记忆形成过程中关键的微观活动之一^[91]。

3.2 睡眠纺锤波和精神分裂症

精神分裂症患者常伴有睡眠障碍, 其严重程度与认知症状相关; 在疾病进展的早期即有睡眠异常的报告, 这表明睡眠障碍可能是认知症状发展的促进因素^[92]。大量关于睡眠障碍和睡眠纺锤波相关性的研究表明, 精神分裂症患者存在普遍的睡眠结构破坏和睡眠纺锤波减少^[93]。在精神分裂症中, 睡眠纺锤波缺陷与阳性症状、记忆整合受损和丘脑皮质连接异常相关^[93]。许多研究表明, 睡眠纺锤波介导的睡眠依赖性记忆整合 (sleep-dependent memory consolidation) 障碍是精神分裂症认知缺陷的重要微观机制^[94]。

在精神分裂症伴发睡眠障碍的临床治疗中, 镇静催眠药物能显著延长慢波睡眠的持续时间、增加睡眠纺锤波的发生率^[95]。非苯二氮草类药物艾司佐匹克隆是一种临床常用的镇静催眠药, 它通过上调 GABA 能神经元的抑制性突触后电位, 增加 TRN 放电, 从而引发睡眠纺锤波的增加^[96]。由于艾司佐匹克隆对睡眠纺锤波发放的特异性促进作用, 一些研究开始着眼于它对精神分裂症患者认知功能的改善潜力。但是在临床试验中, 其无法改善对照组和患者的记忆表现^[97]。

如上所述, 睡眠纺锤波不能独立发挥作用, 需要形成慢波振荡、睡眠纺锤波和尖波涟漪的三重相位锁定以参与突触活动^[14, 98], 同步的三种神经振荡而非睡眠纺锤波自身单独介导了记忆形成。艾司佐匹克隆对精神分裂症的认知症状无效, 则可能是由于其促进睡眠纺锤波的同时抑制了海马体 ripple 振荡, 使同步活动无法正常工作^[99]。

在啮齿类动物慢波振荡上升阶段对睡眠纺锤波进行光遗传诱导可以增强记忆整合的效果，而抑制睡眠纺锤波则会削弱记忆表现^[98]。在针对精神分裂症患者的研究中，睡眠纺锤波发生率及睡眠纺锤波与慢波振荡的同步性单独都可以预测记忆任务的表现，但联合使用两个指标后，预测效果明显提高^[100]。

另一种镇静催眠药唑吡坦是一种针对认知症状的候选药物。唑吡坦和艾司佐匹克隆均可与丘脑GABA能神经元结合，并促进睡眠纺锤波的活动；但艾司佐匹克隆优先作用于TRN神经元，唑吡坦则作用于丘脑皮质神经元的抑制性突触后电位。两者作用机制不同，对睡眠纺锤波耦联的作用也不同。唑吡坦通过延长电位衰减时间，增加睡眠纺锤波与慢波振荡的耦合、增加海马体尖波涟漪的活动，并改善睡眠依赖性的记忆巩固^[101, 102]。

3.3 睡眠纺锤波和其他精神障碍

在神经精神疾病中，睡眠纺锤波的异常改变主要表现为两个方面：睡眠纺锤波自身紊乱导致的感知障碍和睡眠纺锤波耦合紊乱导致的认知记忆障碍。在双相情感障碍、帕金森病和痴呆综合征等疾病中，睡眠纺锤波的异常活动反映了丘脑-皮质网络功能障碍^[103-105]。一项针对精神分裂症患者和路易体痴呆患者的研究显示，丘脑与前额叶皮质的连通性下降、睡眠纺锤波密度降低；进一步的尸检研究则显示丘脑TRN神经元发生了不可逆的缺失^[106, 107]。上述研究表明，感觉加工异常、注意调节障碍和精神病阳性症状等临床表现均与睡眠纺锤波相关。

在Williams综合征、孤独症、阿尔茨海默病等

疾病中，睡眠纺锤波的异常活动则提示跨脑区的脑电活动同步失调^[108-110]。在神经系统的发育和衰退过程中，睡眠纺锤波随着大脑功能产生变化。睡眠纺锤波在人类幼年和老年期显示出不同的特征^[111, 112]，提示在睡眠纺锤波耦合异常的病理条件下，突触的神经可塑性会受到影响，最终导致神经环路连通性的不良变化，从而表现为认知功能障碍。而在精神分裂症、阿尔茨海默病、抑郁障碍等神经精神疾病患者中促进睡眠纺锤波发放则可以改善患者认知功能^[113]。因此，未来工作的重点是确定睡眠纺锤波异常是否是丘脑神经环路功能障碍的标志，或者是某些精神障碍进展的主要病理生理学机制。

4 总结

本文主要讨论了三种神经振荡活动：起源于海马体的尖波涟漪、多脑区均存在的gamma振荡以及起源于丘脑皮质环路的睡眠纺锤波。这三种振荡各自介导了高级大脑认知功能，也可在病理生理学状态下呈现异常。

神经振荡由于其活动的频率、振幅以及主要活跃的大脑区域等限制，无法独立地完成复杂的大脑功能任务。然而，通过不同神经振荡之间的同步和耦合，大脑将原本独立的子区域整合为大范围的功能网络，以协调更广泛的神经元活动。跨频耦合(cross frequency coupling)中存在对上游脑电成分的振幅进行响应的振幅-振幅耦合(amplitude-amplitude coupling)，也有对相位进行响应的相位-振幅耦合

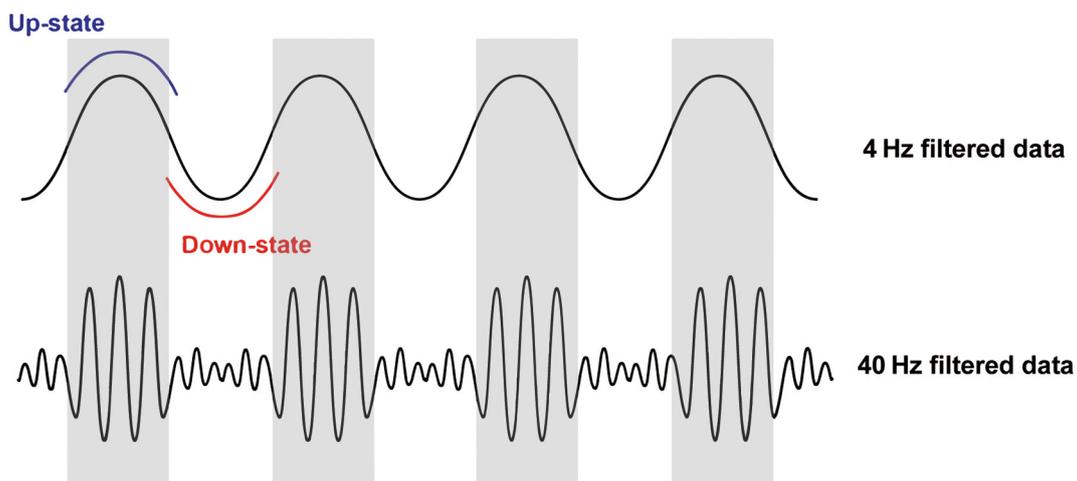


图 1. Delta振荡(4 Hz)与gamma振荡(40 Hz)的相位-振幅耦合示意图

Fig. 1. Schematic diagram of phase-amplitude coupling of delta wave (4 Hz) and gamma wave (40 Hz). In most cases, amplitude of oscillations with higher frequency was nested by phase of low-frequency oscillations.

(phase-amplitude coupling, 图 1) 和其他形式的耦合模式。

过去的研究主要集中在单一脑区、单一频段中的神经振荡活动在病理状态下的改变, 然而, 神经振荡的活动可受到更广泛的同步和耦合的调节。在精神疾病中, 广泛的神经振荡同步失调可能是疾病进展的关键因素之一。通过物理治疗干预病理状态下的异常振荡是目前新兴的治疗方法, 例如脑深部电刺激 (deep brain stimulation) 和经颅电刺激 (transcranial electrical stimulation)。值得一提的是, 通过交流电进行经颅电刺激可以模拟神经振荡反复波动的活动模式, 在强迫障碍等精神疾病的治疗中表现出显著的治疗效果^[114, 115]。在人们对于大脑网络水平的功能的研究不断深入的大背景下, 综合使用机器学习和深度学习等新兴的计算精神病学 (computational psychiatry) 分析方法和对于精神疾病多维度的评估方法可为建立稳定、可重复的精神疾病理论模型打下坚实的基础。神经振荡在神经精神疾病进展的不同阶段发挥不同的病理生理作用: 一方面, 神经振荡的异常是突触活动失序的结果。在疾病中, 上游脑区神经元首先受到病理因素的影响, 神经元突触活动出现障碍, 进而表现为抑制性突触后电位, 即神经振荡的异常; 另一方面, 在神经环路中处于上游地位的脑区中, 其失序的神经振荡会导致对下游神经元的调制作用混乱, 从而诱发进一步损伤, 在整个环路水平中表现出大脑功能异常。鉴于以上两点, 在临床上通过多种物理治疗手段, 如电刺激、磁刺激等干预方式, 促进大脑上游信号的发放, 恢复对微观神经元集群活动的调制, 阻止甚至逆转大脑功能的衰退过程正在成为一种逐渐兴起的治疗方式, 可能帮助药物治疗无效的精神障碍患者减轻症状、恢复功能^[116]。

参考文献

- Buzsáki G. Hippocampal sharp waves: their origin and significance. *Brain Res* 1986; 398(2): 242–252.
- Sullivan D, Csicsvari J, Mizuseki K, Montgomery S, Diba K, Buzsáki G. Relationships between hippocampal sharp waves, ripples, and fast gamma oscillation: influence of dentate and entorhinal cortical activity. *J Neurosci* 2011; 31(23): 8605–8616.
- Colgin LL. Rhythms of the hippocampal network. *Nat Rev Neurosci* 2016; 17(4): 239–249.
- Zhou Z, He G, Zhang X, Lv X, Zhang X, Liu A, Xia S, Xie H, Dang R, Han L, Qi J, Meng Y, Yu S, Xie W, Jia Z. NGPF2 triggers synaptic scaling up through ALK-LIMK-cofilin-mediated mechanisms. *Cell Rep* 2021; 36(7): 109515.
- Ylinen A, Bragin A, Nádasdy Z, Jandó G, Szabó I, Sik A, Buzsáki G. Sharp wave-associated high-frequency oscillation (200 Hz) in the intact hippocampus: network and intracellular mechanisms. *J Neurosci* 1995; 15(1 Pt 1): 30–46.
- Klausberger T, Magill PJ, Márton LF, Roberts JDB, Cobden PM, Buzsáki G, Somogyi P. Brain-state- and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons *in vivo*. *Nature* 2003; 421(6925): 844–848.
- Schlingloff D, Káli S, Freund TF, Hájos N, Gulyás AI. Mechanisms of sharp wave initiation and ripple generation. *J Neurosci* 2014; 34(34): 11385–11398.
- Sasaki T, Piatti VC, Hwaun E, Ahmadi S, Lisman JE, Leutgeb S, Leutgeb JK. Dentate network activity is necessary for spatial working memory by supporting CA3 sharp-wave ripple generation and prospective firing of CA3 neurons. *Nat Neurosci* 2018; 21(2): 258–269.
- Meier K, Merseburg A, Isbrandt D, Marguet SL, Morellini F. Dentate gyrus sharp waves, a local field potential correlate of learning in the dentate gyrus of mice. *J Neurosci* 2020; 40(37): 7105–7118.
- Suzuki SS, Smith GK. Spontaneous EEG spikes in the normal hippocampus. I. Behavioral correlates, laminar profiles and bilateral synchrony. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 67(4): 348–359.
- English DF, Peyrache A, Stark E, Roux L, Vallentin D, Long MA, Buzsáki G. Excitation and inhibition compete to control spiking during hippocampal ripples: intracellular study in behaving mice. *J Neurosci* 2014; 34(49): 16509–16517.
- Colgin LL, Moser EI. Gamma oscillations in the hippocampus. *Physiology (Bethesda)* 2010; 25(5): 319–329.
- Inostroza M, Born J. Sleep for preserving and transforming episodic memory. *Annu Rev Neurosci* 2013; 36: 79–102.
- Staresina BP, Bergmann TO, Bonnefond M, van der Meij R, Jensen O, Deuker L, Elger CE, Axmacher N, Fell J. Hierarchical nesting of slow oscillations, spindles and ripples in the human hippocampus during sleep. *Nat Neurosci* 2015; 18(11): 1679–1686.
- O’Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res* 1971; 34(1): 171–175.
- Joo HR, Frank LM. The hippocampal sharp wave-ripple in memory retrieval for immediate use and consolidation. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19(12): 744–757.
- Girardeau G, Benchenane K, Wiener SI, Buzsáki G, Zugaro MB. Selective suppression of hippocampal ripples impairs

- spatial memory. *Nat Neurosci* 2009; 12(10): 1222–1223.
- 18 Ego-Stengel V, Wilson MA. Disruption of ripple-associated hippocampal activity during rest impairs spatial learning in the rat. *Hippocampus* 2010; 20(1): 1–10.
- 19 Novitskaya Y, Sara SJ, Logothetis NK, Eschenko O. Ripple-triggered stimulation of the locus coeruleus during post-learning sleep disrupts ripple/spindle coupling and impairs memory consolidation. *Learn Mem* 2016; 23(5): 238–248.
- 20 Wang DV, Yau HJ, Broker CJ, Tsou JH, Bonci A, Ikemoto S. Mesopontine median raphe regulates hippocampal ripple oscillation and memory consolidation. *Nat Neurosci* 2015; 18(5): 728–735.
- 21 Nakashiba T, Buhl DL, McHugh TJ, Tonegawa S. Hippocampal CA3 output is crucial for ripple-associated reactivation and consolidation of memory. *Neuron* 2009; 62(6): 781–787.
- 22 Alvarado-Rojas C, Huberfeld G, Baulac M, Clemenceau S, Charpier S, Miles R, de la Prida LM, Le Van Quyen M. Different mechanisms of ripple-like oscillations in the human epileptic subiculum. *Ann Neurol* 2015; 77(2): 281–290.
- 23 Bragin A, Engel J Jr, Wilson CL, Fried I, Buzsáki G. High-frequency oscillations in human brain. *Hippocampus* 1999; 9(2): 137–142.
- 24 Bragin A, Mody I, Wilson CL, Engel J Jr. Local generation of fast ripples in epileptic brain. *J Neurosci* 2002; 22(5): 2012–2021.
- 25 Gillespie AK, Jones EA, Lin YH, Karlsson MP, Kay K, Yoon SY, Tong LM, Nova P, Carr JS, Frank LM, Huang Y. Apolipoprotein E4 causes age-dependent disruption of slow gamma oscillations during hippocampal sharp-wave ripples. *Neuron* 2016; 90(4): 740–751.
- 26 Witton J, Staniaszek LE, Bartsch U, Randall AD, Jones MW, Brown JT. Disrupted hippocampal sharp-wave ripple-associated spike dynamics in a transgenic mouse model of dementia. *J Physiol* 2016; 594(16): 4615–4630.
- 27 Altimus C, Harrold J, Jaaro-Peled H, Sawa A, Foster DJ. Disordered ripples are a common feature of genetically distinct mouse models relevant to schizophrenia. *Mol Neuropsychiatry* 2015; 1(1): 52–59.
- 28 Gerrard JL, Burke SN, McNaughton BL, Barnes CA. Sequence reactivation in the hippocampus is impaired in aged rats. *J Neurosci* 2008; 28(31): 7883–7890.
- 29 Wiegand JP, Gray DT, Schimanski LA, Lipa P, Barnes CA, Cowen SL. Age is associated with reduced sharp-wave ripple frequency and altered patterns of neuronal variability. *J Neurosci* 2016; 36(20): 5650–5660.
- 30 Buzsáki G. Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus* 2015; 25(10): 1073–1188.
- 31 Tang W, Jadhav SP. Sharp-wave ripples as a signature of hippocampal-prefrontal reactivation for memory during sleep and waking states. *Neurobiol Learn Mem* 2019; 160: 11–20.
- 32 Kanak DJ, Rose GM, Zaveri HP, Patrylo PR. Altered network timing in the CA3-CA1 circuit of hippocampal slices from aged mice. *PLoS One* 2013; 8(4): e61364.
- 33 Bi GQ, Poo MM. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J Neurosci* 1998; 18(24): 10464–10472.
- 34 Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2018; 25(1): 59–70.
- 35 Randall AD, Witton J, Booth C, Hynes-Allen A, Brown JT. The functional neurophysiology of the amyloid precursor protein (APP) processing pathway. *Neuropharmacology* 2010; 59(4–5): 243–267.
- 36 Corbett BF, Leiser SC, Ling HP, Nagy R, Breysse N, Zhang X, Hazra A, Brown JT, Randall AD, Wood A, Pangalos MN, Reinhart PH, Chin J. Sodium channel cleavage is associated with aberrant neuronal activity and cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2013; 33(16): 7020–7026.
- 37 Rácz A, Ponomarenko AA, Fuchs EC, Monyer H. Augmented hippocampal ripple oscillations in mice with reduced fast excitation onto parvalbumin-positive cells. *J Neurosci* 2009; 29(8): 2563–2568.
- 38 Hoover BR, Reed MN, Su J, Penrod RD, Kotilinek LA, Grant MK, Pitstick R, Carlson GA, Lanier LM, Yuan LL, Ashe KH, Liao D. Tau mislocalization to dendritic spines mediates synaptic dysfunction independently of neurodegeneration. *Neuron* 2010; 68(6): 1067–1081.
- 39 Jones EA, Gillespie AK, Yoon SY, Frank LM, Huang Y. Early hippocampal sharp-wave ripple deficits predict later learning and memory impairments in an Alzheimer's disease mouse model. *Cell Rep* 2019; 29(8): 2123–2133.e4.
- 40 Fernández-Ruiz A, Oliva A, Fermino de Oliveira E, Rocha-Almeida F, Tingley D, Buzsáki G. Long-duration hippocampal sharp wave ripples improve memory. *Science* 2019; 364(6445): 1082–1086.
- 41 Koseoglu E. New treatment modalities in Alzheimer's disease. *World J Clin Cases* 2019; 7(14): 1764–1774.
- 42 Nour MM, Liu Y, Arumuham A, Kurth-Nelson Z, Dolan RJ. Impaired neural replay of inferred relationships in schizophrenia. *Cell* 2021; 184(16): 4315–4328.e17.
- 43 Suh J, Foster DJ, Davoudi H, Wilson MA, Tonegawa S. Impaired hippocampal ripple-associated replay in a mouse

- model of schizophrenia. *Neuron* 2013; 80(2): 484–493.
- 44 Miyakawa T, Leiter LM, Gerber DJ, Gainetdinov RR, Sotnikova TD, Zeng H, Caron MG, Tonegawa S. Conditional calcineurin knockout mice exhibit multiple abnormal behaviors related to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(15): 8987–8992.
- 45 Johnstone M, Thomson PA, Hall J, McIntosh AM, Lawrie SM, Porteous DJ. DISC1 in schizophrenia: genetic mouse models and human genomic imaging. *Schizophr Bull* 2011; 37(1): 14–20.
- 46 Ognjanovski N, Schaeffer S, Wu J, Mofakham S, Maruyama D, Zochowski M, Aton SJ. Parvalbumin-expressing interneurons coordinate hippocampal network dynamics required for memory consolidation. *Nat Commun* 2017; 8: 15039.
- 47 Ognjanovski N, Maruyama D, Lashner N, Zochowski M, Aton SJ. CA1 hippocampal network activity changes during sleep-dependent memory consolidation. *Front Syst Neurosci* 2014; 8: 61.
- 48 Çalışkan G, Stork O. Hippocampal network oscillations at the interplay between innate anxiety and learned fear. *Psychopharmacology (Berl)* 2019; 236(1): 321–338.
- 49 Tovote P, Fadok JP, Lüthi A. Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16(6): 317–331.
- 50 Buzsáki G, Wang XJ. Mechanisms of gamma oscillations. *Annu Rev Neurosci* 2012; 35: 203–225.
- 51 Cao W, Lin S, Xia QQ, Du YL, Yang Q, Zhang MY, Lu YQ, Xu J, Duan SM, Xia J, Feng G, Xu J, Luo JH. Gamma oscillation dysfunction in mPFC leads to social deficits in neuroligin 3 R451C knockin mice. *Neuron* 2018; 97(6): 1253–1260.e57.
- 52 Sauseng P, Peylo C, Biel AL, Friedrich EVC, Romberg-Taylor C. Does cross-frequency phase coupling of oscillatory brain activity contribute to a better understanding of visual working memory? *Br J Psychol* 2019; 110(2): 245–255.
- 53 Cataldi M, Vigliotti C. The evolving concept of the intrinsic hippocampal theta/gamma oscillator. *Front Biosci (Schol Ed)* 2018; 10: 143–165.
- 54 Mendes RAV, Zacharias LR, Ruggiero RN, Leite JP, Moraes MFD, Lopes-Aguiar C. Hijacking of hippocampal-cortical oscillatory coupling during sleep in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2019: 106608.
- 55 Kepecs A, Uchida N, Mainen ZF. The sniff as a unit of olfactory processing. *Chem Senses* 2006; 31(2): 167–179.
- 56 Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci* 2005; 9(10): 474–480.
- 57 Laszłóczy B, Klausberger T. Hippocampal place cells couple to three different gamma oscillations during place field traversal. *Neuron* 2016; 91(1): 34–40.
- 58 Sederberg PB, Schulze-Bonhage A, Madsen JR, Bromfield EB, Litt B, Brandt A, Kahana MJ. Gamma oscillations distinguish true from false memories. *Psychol Sci* 2007; 18(11): 927–932.
- 59 Roy DS, Arons A, Mitchell TI, Pignatelli M, Ryan TJ, Tonegawa S. Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer’s disease. *Nature* 2016; 531(7595): 508–512.
- 60 Mably AJ, Gereke BJ, Jones DT, Colgin LL. Impairments in spatial representations and rhythmic coordination of place cells in the 3xTg mouse model of Alzheimer’s disease. *Hippocampus* 2017; 27(4): 378–392.
- 61 Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11(2): 100–113.
- 62 McNally JM, McCarley RW. Gamma band oscillations: a key to understanding schizophrenia symptoms and neural circuit abnormalities. *Curr Opin Psychiatry* 2016; 29(3): 202–210.
- 63 Iaccarino HF, Singer AC, Martorell AJ, Rudenko A, Gao F, Gillingham TZ, Mathys H, Seo J, Kritskiy O, Abdurrob F, Adaikkan C, Canter RG, Rueda R, Brown EN, Boyden ES, Tsai LH. Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature* 2016; 540(7632): 230–235.
- 64 Xu X, Xiao X, Yan Y, Zhang T. Activation of liver X receptors prevents emotional and cognitive dysfunction by suppressing microglial M1-polarization and restoring synaptic plasticity in the hippocampus of mice. *Brain Behav Immun* 2021; 94: 111–124.
- 65 Wang S, Li K, Zhao S, Zhang X, Yang Z, Zhang J, Zhang T. Early-stage dysfunction of hippocampal theta and gamma oscillations and its modulation of neural network in a transgenic 5xFAD mouse model. *Neurobiol Aging* 2020; 94: 121–129.
- 66 Wang H, Fu J, Xu X, Yang Z, Zhang T. Rapamycin activates mitophagy and alleviates cognitive and synaptic plasticity deficits in a mouse model of Alzheimer’s disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2021; 76(10): 1707–1713.
- 67 Wang H, Xu X, Pan YC, Yan Y, Hu XY, Chen R, Ravoo BJ, Guo DS, Zhang T. Recognition and removal of amyloid- β by a heteromultivalent macrocyclic coassembly: A potential strategy for the treatment of Alzheimer’s disease. *Adv Mater* 2021; 33(4): e2006483.
- 68 Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer

- disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer disease meta analysis consortium. *JAMA* 1997; 278(16): 1349–1356.
- 69 Knoferle J, Yoon SY, Walker D, Leung L, Gillespie AK, Tong LM, Bien-Ly N, Huang Y. Apolipoprotein E4 produced in GABAergic interneurons causes learning and memory deficits in mice. *J Neurosci* 2014; 34(42): 14069–14078.
- 70 Xia F, Richards BA, Tran MM, Josselyn SA, Takehara-Nishiuchi K, Frankland PW. Parvalbumin-positive interneurons mediate neocortical-hippocampal interactions that are necessary for memory consolidation. *Elife* 2017; 6: e27868.
- 71 Dienel SJ, Lewis DA. Alterations in cortical interneurons and cognitive function in schizophrenia. *Neurobiol Dis* 2019; 131: 104208.
- 72 Tong LM, Djukic B, Arnold C, Gillespie AK, Yoon SY, Wang MM, Zhang O, Knoferle J, Rubenstein JL, Alvarez-Buylla A, Huang Y. Inhibitory interneuron progenitor transplantation restores normal learning and memory in ApoE4 knock-in mice without or with A β accumulation. *J Neurosci* 2014; 34(29): 9506–9515.
- 73 Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ, Martínez-Cerdeño V. Fragile X syndrome: clinical presentation, pathology and treatment. *Gac Med Mex* 2020; 156(1): 60–66.
- 74 Fries P. Rhythms for cognition: Communication through coherence. *Neuron* 2015; 88(1): 220–235.
- 75 Berzhanskaya J, Phillips MA, Gorin A, Lai C, Shen J, Colonnese MT. Disrupted cortical state regulation in a rat model of fragile X syndrome. *Cereb Cortex* 2017; 27(2): 1386–1400.
- 76 Ethridge LE, White SP, Mosconi MW, Wang J, Byerly MJ, Sweeney JA. Reduced habituation of auditory evoked potentials indicate cortical hyper-excitability in Fragile X Syndrome. *Transl Psychiatry* 2016; 6(4): e787.
- 77 Radwan B, Dvorak D, Fenton AA. Impaired cognitive discrimination and discoordination of coupled theta-gamma oscillations in *Fmr1* knockout mice. *Neurobiol Dis* 2016; 88: 125–138.
- 78 Dvorak D, Radwan B, Sparks FT, Talbot ZN, Fenton AA. Control of recollection by slow gamma dominating mid-frequency gamma in hippocampus CA1. *PLoS Biol* 2018; 16(1): e2003354.
- 79 Piskulic D, Olver JS, Norman TR, Maruff P. Behavioural studies of spatial working memory dysfunction in schizophrenia: a quantitative literature review. *Psychiatry Res* 2007; 150(2): 111–121.
- 80 Lee PS, Chen YS, Hsieh JC, Su TP, Chen LF. Distinct neuronal oscillatory responses between patients with bipolar and unipolar disorders: a magnetoencephalographic study. *J Affect Disord* 2010; 123(1–3): 270–275.
- 81 Liu TY, Chen YS, Su TP, Hsieh JC, Chen LF. Abnormal early gamma responses to emotional faces differentiate unipolar from bipolar disorder patients. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 906104.
- 82 Garcia-Rill E, D'Onofrio S, Mahaffey SC, Bisagno V, Urbano FJ. Bottom-up gamma and bipolar disorder, clinical and neuroepigenetic implications. *Bipolar Disord* 2019; 21(2): 108–116.
- 83 Ruiz-Mejias M. Outer brain oscillations in down syndrome. *Front Syst Neurosci* 2019; 13: 17.
- 84 Spencer KM, Nestor PG, Perlmutter R, Niznikiewicz MA, Klump MC, Frumin M, Shenton ME, McCarley RW. Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(49): 17288–17293.
- 85 Lee SH, Wynn JK, Green MF, Kim H, Lee KJ, Nam M, Park JK, Chung YC. Quantitative EEG and low resolution electromagnetic tomography (LORETA) imaging of patients with persistent auditory hallucinations. *Schizophr Res* 2006; 83(2–3): 111–119.
- 86 Spencer KM, Niznikiewicz MA, Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW. Left auditory cortex gamma synchronization and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *BMC Neurosci* 2009; 10: 85.
- 87 Mölle M, Bergmann TO, Marshall L, Born J. Fast and slow spindles during the sleep slow oscillation: disparate coalescence and engagement in memory processing. *Sleep* 2011; 34(10): 1411–1421.
- 88 Schönauer M, Pöhlchen D. Sleep spindles. *Curr Biol* 2018; 28(19): R1129–R1130.
- 89 Weiner OM, Dang-Vu TT. Spindle oscillations in sleep disorders: A systematic review. *Neural Plast* 2016; 2016: 7328725.
- 90 Ji D, Wilson MA. Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat Neurosci* 2007; 10(1): 100–107.
- 91 Averkin RG, Szemenyei V, Bordé S, Tamás G. Identified cellular correlates of neocortical ripple and high-gamma oscillations during spindles of natural sleep. *Neuron* 2016; 92(4): 916–928.
- 92 Carruthers SP, Brunetti G, Rossell SL. Sleep disturbances and cognitive impairment in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and narrative synthesis. *Sleep Med* 2021; 84: 8–19.
- 93 Bové A, Culebras A, Moore JT, Westlake RE. Relationship between sleep spindles and hypersomnia. *Sleep* 1994; 17(5): 449–455.
- 94 Zhang Y, Quiñones GM, Ferrarelli F. Sleep spindle and

- slow wave abnormalities in schizophrenia and other psychotic disorders: Recent findings and future directions. *Schizophr Res* 2020; 221: 29–36.
- 95 Johnson LC, Hanson K, Bickford RG. Effect of flurazepam on sleep spindles and K-complexes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1976; 40(1): 67–77.
- 96 Jia F, Goldstein PA, Harrison NL. The modulation of synaptic GABA_A receptors in the thalamus by eszopiclone and zolpidem. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 328(3): 1000–1006.
- 97 Wamsley EJ, Shinn AK, Tucker MA, Ono KE, McKinley SK, Ely AV, Goff DC, Stickgold R, Manoach DS. The effects of eszopiclone on sleep spindles and memory consolidation in schizophrenia: a randomized placebo-controlled trial. *Sleep* 2013; 36(9): 1369–1376.
- 98 Latchoumane CV, Ngo HV, Born J, Shin HS. Thalamic spindles promote memory formation during sleep through triple phase-locking of cortical, thalamic, and hippocampal rhythms. *Neuron* 2017; 95(2): 424–435.e6.
- 99 Mölle M, Born J. Slow oscillations orchestrating fast oscillations and memory consolidation. *Prog Brain Res* 2011; 193: 93–110.
- 100 Demanuele C, Bartsch U, Baran B, Khan S, Vangel MG, Cox R, Hämäläinen M, Jones MW, Stickgold R, Manoach DS. Coordination of slow waves with sleep spindles predicts sleep-dependent memory consolidation in schizophrenia. *Sleep* 2017; 40(1): zsw013.
- 101 Kaestner EJ, Wixted JT, Mednick SC. Pharmacologically increasing sleep spindles enhances recognition for negative and high-arousal memories. *J Cogn Neurosci* 2013; 25(10): 1597–1610.
- 102 Niknazar M, Krishnan GP, Bazhenov M, Mednick SC. Coupling of thalamocortical sleep oscillations are important for memory consolidation in humans. *PLoS One* 2015; 10(12): e0144720.
- 103 Latreille V, Carrier J, Lafortune M, Postuma RB, Bertrand JA, Panisset M, Chouinard S, Gagnon JF. Sleep spindles in Parkinson's disease may predict the development of dementia. *Neurobiol Aging* 2015; 36(2): 1083–1090.
- 104 Ritter PS, Schwabedal J, Brandt M, Schrempf W, Brezan F, Krupka A, Sauer C, Pfennig A, Bauer M, Soltmann B, Nikitin E. Sleep spindles in bipolar disorder - a comparison to healthy control subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2018; 138(2): 163–172.
- 105 Kam K, Parekh A, Sharma RA, Andrade A, Lewin M, Castillo B, Bubu OM, Chua NJ, Miller MD, Mullins AE, Glodzik L, Mosconi L, Gosselin N, Prathamesh K, Chen Z, Blennow K, Zetterberg H, Bagchi N, Cavedoni B, Rapoport DM, Ayappa I, de Leon MJ, Petkova E, Varga AW, Osorio RS. Sleep oscillation-specific associations with Alzheimer's disease CSF biomarkers: Novel roles for sleep spindles and tau. *Mol Neurodegener* 2019; 14(1): 10.
- 106 Buchmann A, Dentico D, Peterson MJ, Riedner BA, Sarasso S, Massimini M, Tononi G, Ferrarelli F. Reduced mediodorsal thalamic volume and prefrontal cortical spindle activity in schizophrenia. *Neuroimage* 2014; 102 Pt 2(0 2): 540–547.
- 107 Woodward ND, Heckers S. Mapping thalamocortical functional connectivity in chronic and early stages of psychotic disorders. *Biol Psychiatry* 2016; 79(12): 1016–1025.
- 108 Limoges E, Mottron L, Bolduc C, Berthiaume C, Godbout R. Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain* 2005; 128(Pt 5): 1049–1061.
- 109 Farmer CA, Chilakamarri P, Thurm AE, Swedo SE, Holmes GL, Buckley AW. Spindle activity in young children with autism, developmental delay, or typical development. *Neurology* 2018; 91(2): e112–e122.
- 110 Bódizs R, Gombos F, Kovács I. Sleep EEG fingerprints reveal accelerated thalamocortical oscillatory dynamics in Williams syndrome. *Res Dev Disabil* 2012; 33(1): 153–164.
- 111 Clawson BC, Durkin J, Aton SJ. Form and function of sleep spindles across the lifespan. *Neural Plast* 2016; 2016: 6936381.
- 112 Ujma PP, Sándor P, Szakadát S, Gombos F, Bódizs R. Sleep spindles and intelligence in early childhood-developmental and trait-dependent aspects. *Dev Psychol* 2016; 52(12): 2118–2129.
- 113 Manoach DS, Pan JQ, Purcell SM, Stickgold R. Reduced sleep spindles in schizophrenia: A treatable endophenotype that links risk genes to impaired cognition? *Biol Psychiatry* 2016; 80(8): 599–608.
- 114 Scangos KW, Khambhati AN, Daly PM, Makhoul GS, Sugrue LP, Zamanian H, Liu TX, Rao VR, Sellers KK, Dawes HE, Starr PA, Krystal AD, Chang EF. Closed-loop neuromodulation in an individual with treatment-resistant depression. *Nat Med* 2021; 27(10): 1696–1700.
- 115 Grover S, Nguyen JA, Viswanathan V, Reinhart RMG. High-frequency neuromodulation improves obsessive-compulsive behavior. *Nat Med* 2021; 27(2): 232–238.
- 116 Thut G, Bergmann TO, Fröhlich F, Soekadar SR, Brittain JS, Valero-Cabré A, Sack AT, Miniussi C, Antal A, Siebner HR, Ziemann U, Herrmann CS. Guiding transcranial brain stimulation by EEG/MEG to interact with ongoing brain activity and associated functions: A position paper. *Clin Neurophysiol* 2017; 128(5): 843–857.