



睡眠稳态的电生理机制*

肖雪^{1,2)} 陈栋¹⁾ 刘佳丽^{1,2)} 王亮^{1,2)**}⁽¹⁾ 中国科学院心理健康重点实验室 (中国科学院心理研究所), 北京 100101; ⁽²⁾ 中国科学院大学心理学系, 北京 100049

摘要 大脑需要稳态系统来维持神经元的正常活动。睡眠不足会影响到有机体的生理功能, 因此清醒时不断累积的睡眠压力会迫使哺乳动物进入睡眠状态, 长时间清醒(睡眠剥夺)则会延长或加深随后的睡眠, 这一现象被称为睡眠稳态(sleep homeostasis)。探明睡眠稳态的电生理机制有利于改善睡眠, 治疗相关疾病, 但目前仍存在许多问题。鉴于此, 本文围绕睡眠稳态的电生理机制, 首先关注睡眠稳态公认的电生理标志物——慢波活动, 接下来介绍神经元放电率的相关研究, 最后从脑区差异、睡眠阶段、学习记忆和物种差异几个方面进行展望。

关键词 睡眠稳态, 慢波活动, 放电率, 电生理

中图分类号 Q428, B845

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0036

人类和动物都遵循休息-活动的行为模式, 中枢神经系统的进化并没有从根本上改变该模式, 大脑需要一段时间休息, 以恢复能量, 这一阶段通常被称为睡眠。睡眠时会丧失对外界的感知, 虽然是可逆的, 但有机体仍然暴露于危险之中, 这说明睡眠一定有十分重要的生理功能^[1]。睡眠不仅有利于维持机体正常的认知功能和情绪调节能力^[2], 同时也会影响新陈代谢和免疫反应^[3-4]。睡眠不足可能会导致无法及时清除清醒时积累在中枢神经系统中的潜在神经毒性分子, 从而诱发阿尔茨海默病等脑疾病^[5]。

睡眠不足可能来自于完全的睡眠剥夺(例如轮岗工作制)、睡眠受限(sleep restriction, 也称为部分睡眠剥夺, 受工作、生活方式和疾病的影响而睡眠不足)和睡眠碎片化(sleep fragmentation, 在睡眠障碍中很常见)^[6]。特别的是, 睡眠受限是一种很常见的现象, 长期的睡眠受限会影响到认知状态、运动能力、情绪和社交功能^[7], 甚至可能会导致晚年认知能力下降, 增加罹患老年痴呆的风险^[8]。但也有研究发现, 睡眠具有很强的稳态调节能力, 即睡眠稳态(sleep homeostasis)。前人研究发现, 即使完全剥夺睡眠 11 d, 也能在 1 周内恢复到基线水平^[9]。而在经历了短期的睡眠受限后, 也能在恢复睡眠的第 2 晚回到基线状态^[10]。当睡

眠不足时, 睡眠稳态会通过延长或加深随后的睡眠来进行弥补。即使在基线条件下, 睡眠稳态也在发挥作用, 睡眠压力会在清醒时不断累积, 到达一定程度便会进入睡眠状态, 直到通过睡眠将压力释放(图 1)。正是由于睡眠稳态的存在, 人类及其他大多数动物才会不得不进入睡眠状态, 通过睡眠的功能维持有机体的正常运作^[11]。

精神疾病通常伴发睡眠稳态失调, 例如精神分裂症^[12]、双相情感障碍^[13]、重度抑郁障碍^[14]和酒精依赖障碍^[15]等, 睡眠稳态失调会对其整个病程、生活质量和治疗效果产生负面影响。此外, 神经发育障碍疾病, 例如自闭症, 其患者相比于对照组在睡眠早期会表现出更低的睡眠压力^[16]。考虑到短期睡眠剥夺可以增强睡眠稳态, 因此有研究者提出或许可以通过限制睡眠在一定程度上改善抑郁症患者的失眠状况^[17]。然而, 实证研究结果存在争论, 有研究发现 10 个夜晚的睡眠限制治疗并不能显著增加慢波活动(slow wave activity)^[18]。因

* 国家自然科学基金(32020103009), 科技创新 2030(2022ZD0205000)和中国科学院心理研究所自主部署项目(E2CX4215CX)资助。

** 通讯联系人。

Tel: 010-64888632, E-mail: lwang@psych.ac.cn

收稿日期: 2023-02-08, 接受日期: 2023-04-27

此,在这种行为疗法收效甚微的情况下,对睡眠稳态生理机制的认识便显得尤为重要。而除了药物治疗,近些年无创脑刺激因其成本低、便携性强和副作用低等优势逐渐成为临床治疗最有前途的工具之一,已在各类神经疾病和精神障碍中开展了广泛的应用研究^[19]。因此,本文以促进睡眠健康为宗旨,聚焦神经电生理活动,简要综述睡眠稳态在慢波活动和单细胞放电方面的研究进展。

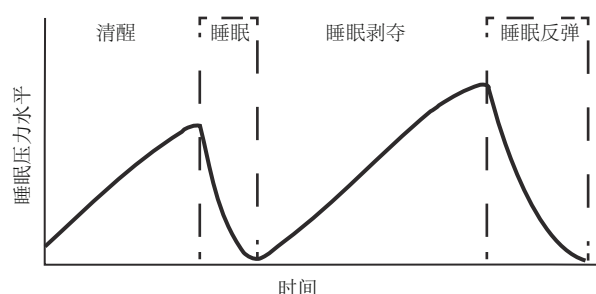


Fig. 1 The model of sleep homeostasis

图1 睡眠稳态示意图

1 慢波活动与睡眠稳态

哺乳动物的睡眠由非快速眼动睡眠 (non-rapid eye movement, NREM) 和快速眼动睡眠 (rapid eye movement, REM) 组成,其中前半夜主要是非快速眼动睡眠^[20]。NREM睡眠的慢波活动是睡眠强度和睡眠需求的敏感标志物。慢波活动指的是功率在0.5~4.5 Hz的脑电活动,在NREM睡眠期间,慢波反映了丘脑和皮层神经元静息膜电位的变化,这些神经元在去极化的“UP”(也称为“活跃期”)和超极化的“DOWN”(也称为“静默”或“不活跃期”)之间切换。在“UP”状态,丘脑和皮层神经元同步放电,而在“DOWN”状态,膜电位的超极化使得神经元同步放电暂停^[21]。这种状态切换破坏了皮层间的有效连接和信息传输^[22-23],因此慢波活动越强烈,从NREM睡眠中唤醒所需的刺激强度就越高^[24]。

慢波活动被认为是睡眠稳态的电生理标志物,能够表征睡眠稳态的动态变化。早期研究已经发现,慢波活动在睡眠初期占主导地位,并在睡眠期间表现出整体下降的趋势^[25-28],这与睡眠压力的释放一致。慢波活动还会受到睡前清醒时间的影响,清醒的时间越长,随后NREM睡眠的慢波活动水

平越高。例如,研究发现,睡眠剥夺40.5 h会导致恢复期睡眠中慢波活动显著增强^[29]。而如果在白天小睡,则随后夜间睡眠的慢波活动会减弱^[30]。此外,睡眠稳态的数学模型“进程S (Process S)”也能与实际观测到的慢波活动高度吻合^[31-33]。以上这些研究都说明慢波活动能够很好地表征睡眠稳态的动态变化,与清醒时睡眠压力累积和睡眠时压力释放的过程吻合。因此,慢波活动被认为是睡眠稳态的强有力标志物,并且在不同物种间具有保守性^[34]。

为何慢波活动能够表征睡眠稳态的动态变化?考虑到慢波活动高同步的特性,有研究者提出假说,认为慢波活动可能有利于神经元的休息,清醒时神经元持续放电可能导致“疲劳”,能量资源耗尽而无法正常运行,因此神经元需要休息,但由于神经元相互连接组成神经系统,单个神经元的休息可能会扰乱系统,因此神经元需要共同休息(DOWN)共同活动(UP),脑电信号记录到的便是低频高幅的慢波活动^[35]。神经元通过这种方式将清醒时累积的疲劳释放,从而维持神经元的稳态活动。但实证研究发现持续放电引起的神经元疲劳无法解释睡眠剥夺后慢波活动的增加^[36]。

值得注意的是,慢波活动不仅与清醒时长有关,还与清醒时的行为活动有关^[37]。研究发现,通过反复振动右手刺激左脑的感觉运动皮层,会增强随后NREM睡眠时该脑区的慢波活动^[38]。类似地,研究发现,在控制总清醒时长恒等的情况下,探索行为越多的大鼠随后睡眠中的慢波活动水平越高^[39]。此外,特定学习任务诱发的可塑性变化也会导致慢波活动局部增加。在一项视觉运动任务中,被试需要操作手持光标使其到达目标位置,在这个过程中被试无意识地旋转了手臂,经过睡眠任务表现提高,并且任务表现的提高与局部慢波活动的增加相关^[40]。反之,在固定手臂1 d后,睡眠时运动皮层的慢波活动会下降^[41]。在动物研究中也存在类似的现象,大鼠在经过伸手训练后,相应脑区的慢波活动增加,而其他皮层则无明显改变,同时慢波活动的增加与训练表现的提高正相关^[42]。

根据以上发现,突触稳态假说 (synaptic homeostasis hypothesis) 认为,在清醒时累积的是许多神经环路的整体突触强度,它在清醒时因为学习而增加,需要在睡眠时进行修剪,以避免神经可塑性带来的高额负荷^[43]。慢波活动之所以在长期清醒后增强,是因为此时神经元间的联系更加紧

密, 活动同步性更高。在睡眠期间, 由于突触修剪, 神经元之间的连接变弱, 因此越到睡眠后期, 慢波活动越少。为了直接检验该理论, 研究者通过注射 zeta 抑制肽 (zeta-inhibitory peptide, ZIP) 抑制大鼠右侧运动皮层的突触活动, 结果发现 ZIP 选择性地减少了局部慢波活动, 但不影响整体的睡眠-觉醒周期^[44], 说明突触强度是产生局部睡眠需求的重要生理机制。但是全脑的睡眠需求在很大程度上却似乎与清醒时的行为无关, 无论是标准的转轮运动还是复杂的转轮运动, 小鼠前额叶和枕叶头皮脑电图 (electroencephalography, EEG) 的慢波活动都没有显著差异^[31]。此外, 通过限制小鼠进食启动食物预期性行为 (food anticipatory activity) 和重组睡眠-觉醒周期后, 小鼠为在光照期进食会减少黑暗期前额叶和枕叶头皮 EEG 的慢波活动, 但是与基线期相比 24 h 内积累的慢波活动总量是相似的^[45]。因此, 突触稳态理论似乎无法完全解释睡眠稳态现象。

疾病也会影响到睡眠时的慢波活动。睡眠障碍患者, 例如失眠和快速眼动睡眠行为障碍患者的慢波活动下降幅度相比健康个体都会更少更慢^[46-47]。并且最近的遗传学研究显示, 决定睡眠时间的基因与精神疾病和神经发育障碍密切相关, 表明睡眠-觉醒周期与这些疾病有一些共同的机制^[48]。此外, 虽然癫痫病人的异常电活动使其睡眠时慢波活动水平比健康人群更高, 但慢波活动在睡眠过程中的下降并没有受到影响, 无论是儿童还是成人都维持了睡眠稳态的基本功能^[49-50]。因此慢波活动虽然是电生理活动, 但在维持睡眠稳态上“它与一种内源性睡眠化合物的水平有关, 这种化合物在睡眠中被消除或失活”^[51]。该化合物可能是腺苷^[52-53], 但也有可能是其他物质, 仍未有定论。

2 放电率与睡眠稳态

神经元活动的典型模式是放电活动, 通过放电组织形成动态变化的神经系统, 发挥大脑的各项功能。那么睡眠稳态是否会影响到大脑神经元的放电活动呢? 有研究者通过连续记录大鼠在自发睡眠以及睡眠剥夺后的 EEG 和桶状皮层单细胞活动发现, 在长时间清醒后, 皮层神经元在所有状态下的放电率都显著提高。并且放电率的变化伴随着慢波活动同步性的变化, 在早期 NREM 睡眠期间, “UP” 状态持续时间短且频繁, “DOWN” 状态则持续较长时间, 同时神经元放电更同步。而在睡眠晚期, 放

电率和同步性下降, “UP” 状态持续时间变长。该研究首次证实了皮层神经元的放电活动也会受到睡眠稳态的调控, 并进一步支持了突触稳态假说^[54]。

有研究表明, 不仅是大脑皮层, 海马也参与了睡眠稳态, 但其机制可能与皮层不同^[55-56]。研究者记录了大鼠海马 CA1 区睡眠时的放电活动, 结果发现, 锥体神经元和中间神经元的放电率在 NREM 睡眠时上升, 但随后 REM 睡眠的放电率迅速下降, 使得睡眠时放电率整体下降, 并且 REM 前后放电率的下降水平与 REM 睡眠的 theta 活动相关^[55]。后续研究对睡眠时间进行了更为严格的控制, 并连续长时间记录了大鼠海马 CA1 区的单细胞活动, 结果发现清醒时放电率升高, 睡眠时每小时放电率下降 11%。同样发现了 REM 睡眠放电率迅速下降的现象, 有趣的是, NREM 睡眠的典型波——纺锤波 (Spindle) 和尖波涟漪 (sharp-wave ripple, SWR), 能够显著预测放电率的下降, 并且比 theta 和慢波更具鲁棒性^[56]。这些研究说明, 或许睡眠稳态的神经机制是一个复杂的时空动态神经网络, 涉及皮层与海马、NREM 与 REM 的交互作用。

除了放电率快慢, 神经元放电的另一个不可忽视的特性便是其放电率分布呈现明显的偏态分布 (skewed distribution) (图 2a), 在对数坐标轴上呈现正态分布, 即对数正态分布 (lognormal distribution) (图 2b), 这种分布模式对于神经网络的动态变化和功能机制十分关键^[57]。该分布会受到行为状态的调节^[58], 研究已经发现, 大鼠前额叶皮层的锥体神经元在清醒时会提高神经元的放电率, 使得分布的尾部变宽。而睡眠的作用便是调节该分布, 稳定维持放电率的偏态分布 (图 2c)。而不同的睡眠阶段在其中发挥的作用不同, 在 NREM 睡眠期间, 高放电的神经元活动会减少, 而低放电的神经元活动则会增加, REM 睡眠期间则降低了整体的放电率^[59]。因此经过睡眠后, 神经元集群的放电率相比睡眠前减少, 与之前的发现一致^[54-56]。该研究为认识睡眠稳态开启了新视角, 即睡眠如何通过整合不同阶段将神经网络的活动调整到特定水平。

理论和建模研究都表明处于临界态 (critical states) 的神经网络能够表现出最佳的处理和计算能力^[60-61]。临界态是一个来自物理学的概念, 表示一种在有序和无序状态之间切换过渡的状态^[62]。虽然越来越多的证据表明, 神经网络存在临界态,

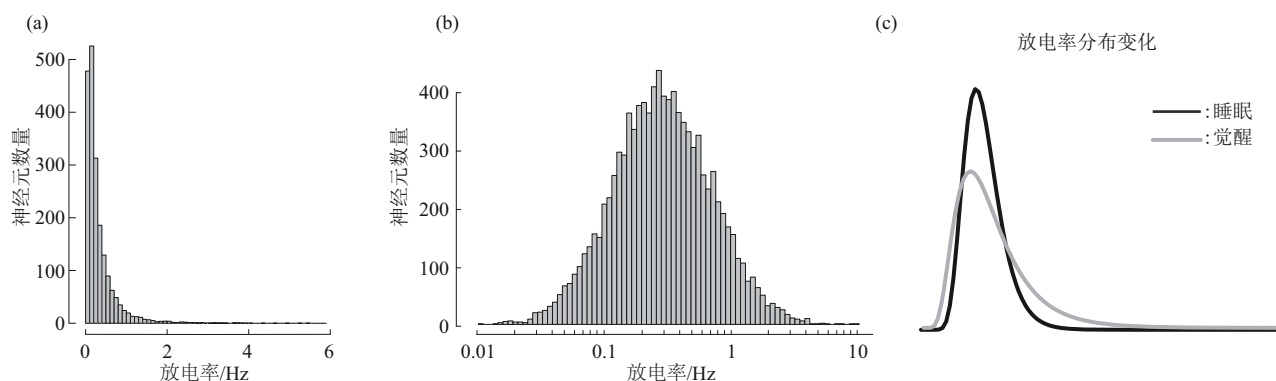


Fig. 2 Sleep regulation on the distribution of firing rates

图2 睡眠对放电率分布的调节

(a) 神经元放电率的偏态分布。(b) 该偏态分布经对数转换后为正态分布, 即对数正态分布。(c) 觉醒期间放电率增强使得放电率偏态分布的尾部变宽, 睡眠期间放电率不断下降, 使得放电率回到偏态分布状态。

但睡眠和觉醒如何影响到神经网络状态的变化仍存在许多争议^[63-64]。临界态的各类评估参数可以通过电生理数据建模计算得出, 在一项人类头皮 EEG 研究中, 研究者发现 EEG 信号产生的分支参数 (branching parameter) 在清醒时接近 1, 这意味着每个激活神经元平均可以激活另一个下游神经元^[65], 系统处于或接近临界态。而随着清醒时间的延长, 分支参数变大, 同步的变异性减少, 同步性增强, 表明大脑处于超临界态, 而睡眠则能够将超临界态恢复到临界态^[66]。随后研究者进一步发现, 睡眠剥夺会干扰长时程时间相关性 (long-range temporal correlations, LRTCs), 支持了这一睡眠功能假设: 睡眠重组皮层神经网络, 使其朝着具有长时程时间相关性的临界态发展, 以便在觉醒期间实现最佳的功能和信息处理^[67]。然而, 一项皮层脑电 (electrocorticography, ECoG) 研究却发现, 人脑在清醒时的分支参数小于 1, 系统处于亚临界态, 而慢波睡眠时大脑的动态变化更接近临界态, REM 睡眠期间则回到亚临界态^[63]。最近一项 EEG-fMRI 研究也发现了类似的结果, 与 REM 期和觉醒期相比, NREM 睡眠的神经元雪崩 (neuronal avalanches) 更大^[68]。这些争论有可能源自数据本身的差异, 未来还需要更多的相关研究。

3 总结与展望

本文围绕睡眠稳态的电生理机制, 综述了神经元集群慢波活动和单细胞放电率与睡眠稳态的研究进展, 发现睡眠稳态涉及到时空动态的复杂神经网络

活动。无论是集群的慢波活动还是单个神经元的放电活动, 都表现出一致的稳定现象, 即清醒时活动水平增加, 睡眠时则逐渐减少, 说明睡眠稳态可以体现在大脑的多个尺度上^[33]。此外, 为了进一步厘清睡眠稳态的电生理机制, 未来研究还需要关注以下问题。

a. 脑区特异性。首先需要明确睡眠稳态是在所有脑区进行调节还是有特定的调节中心。虽然睡眠的行为状态是全局性的: 要么醒着, 要么睡着, 在清醒和睡眠间来回切换, 但其大脑活动模式却不一定是全局性的^[69]。例如, 研究发现, 海豚并不在两个半球同时表现出深度慢波睡眠^[70], 在灵长类研究中发现, 入睡过程可能不会在整个大脑中同步发生^[71], 这些说明睡眠活动可以发生在局部。那么睡眠稳态也是局部的吗? 目前相关研究已经证实, 前额叶皮层^[72]、感觉运动皮层和海马都会参与睡眠稳态^[54-55, 59], 似乎说明睡眠稳态在全脑普遍存在。但研究也发现, 啮齿类动物初级视觉皮层 (V1) 的放电率在睡眠和清醒时并没有显著差异^[73-74]。并且睡眠稳态具有额部优势: 无论是人类^[75] 还是大鼠^[76], 在睡眠剥夺后前额叶脑区的慢波活动都最为强烈。前额叶是负责认知活动的高级脑区, 在清醒时参与了大量认知活动, 因此在前额叶观察到强烈的慢波活动或许说明了睡眠稳态可能具有层级加工模式, 优先涉及那些在清醒时被激活最多的高级脑区^[40]。前额叶是否承担了调节中心或启动脑区的角色, 如何与其他脑区协同, 对这些问题的探讨仍然需要大量的实验证据。

b. 睡眠阶段。由于睡眠稳态与NREM期间的慢波活动紧密相关, 可能会认为NREM在睡眠稳态中发挥了重要的作用。但也有研究发现, REM也参与了稳态过程调节^[55-56, 59], 说明睡眠稳态可能需要较长的时间甚至是整个睡眠过程才能完成。此外, NREM期间的纺锤波和尖波涟漪能够预测REM睡眠放电率的下降程度^[56], 说明睡眠阶段并不是孤立的, 而是存在某种协同机制, 仍然需要进一步厘清。

c. 学习记忆。清醒时的theta活动(4~8 Hz)被认为是睡眠稳态的电生理标志物。研究发现, 长时间处于清醒状态会增强个体头皮脑电的theta活动, 并且该活动的增加与第1个NREM期间的慢波活动之间存在正相关关系^[75], 在啮齿类动物中也有类似的发现^[77-78]。而theta活动同时也与学习记忆等认知任务息息相关, 最近的研究发现, 虽然学习记忆引发的theta活动与睡眠剥夺产生的theta活动在脑区上存在差异, 但二者在功能上并没有明显的区别^[79]。学习记忆与睡眠稳态或许有着共同的神经机制, 但这需要更直接的证据。

d. 种间差异和个体差异。虽然生物体都有睡眠的需求, 但不同物种甚至同一物种不同个体间睡眠模式仍然存在明显的差异。啮齿类动物的睡眠比较破碎化, 整个睡眠时长较短, 且睡眠时相切换频繁, 而人类的睡眠阶段可以稳定持续较长时间, 并且前后半夜的睡眠模式有明显的差异, 在电生理活动模式上也不尽相同^[80]。虽然果蝇与啮齿类动物的睡眠稳态在分子机制上存在一致性^[34], 但需要注意的是, 人类是极为特殊的单相睡眠模式, 即1 d中只发生1次长时间的睡眠, 而自然界大多数动物都为多相睡眠^[81], 动物研究结果能否推广到人类睡眠上仍然需要进一步证据。此外, 个体间的脑电活动也不尽相同, 例如PER2基因变体携带者相比于非携带者会减少约22%的慢波活动^[82]。这些差异都需要谨慎对待。

1/3人群患有睡眠障碍, 睡眠稳态的破坏不仅是各类精神疾病(例如精神分裂症^[12]、抑郁症^[83]等)的临床行为症状, 也可能是其内在诱因。早在公元前6世纪, 睡眠便已成为一种治疗方式^[84]。现代科技的发展有望通过无创脑刺激诱导或增强类似睡眠的慢波活动^[85-86], 维持睡眠稳态, 促进睡眠健康。阐明睡眠稳态的电生理机制, 对于睡眠障碍及其相关精神疾病的干预具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Deboer T. Sleep homeostasis and the circadian clock: do the circadian pacemaker and the sleep homeostat influence each other's functioning?. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*, 2018, **5**: 68-77
- [2] Van Someren E J W. Brain mechanisms of insomnia: new perspectives on causes and consequences. *Physiol Rev*, 2021, **101**(3): 995-1046
- [3] Bass J, Takahashi J S. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science*, 2010, **330**(6009): 1349-1354
- [4] Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiol Rev*, 2019, **99**(3): 1325-1380
- [5] Xie L, Kang H, Xu Q, *et al.* Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*, 2013, **342**(6156): 373-377
- [6] Reynolds A C, Banks S. Total sleep deprivation, chronic sleep restriction and sleep disruption. *Prog Brain Res*, 2010, **185**: 91-103
- [7] Lanza G, Delrosso L M, Ferri R. Sleep and homeostatic control of plasticity. *Handb Clin Neurol*, 2022, **184**: 53-72
- [8] Leong R L F, Chee M W L. Understanding the need for sleep to improve cognition. *Annu Rev Psychol*, 2023, **74**: 27-57
- [9] Ross J J. Neurological findings after prolonged sleep deprivation. *Arch Neurol*, 1965, **12**(4): 399-403
- [10] Åkerstedt T, Kecklund G, Ingre M, *et al.* Sleep homeostasis during repeated sleep restriction and recovery: support from EEG dynamics. *Sleep*, 2009, **32**(2): 217-222
- [11] Cirelli C, Tononi G. Is sleep essential?. *PLoS Biol*, 2008, **6**(8): e216
- [12] Zanini M, Castro J, Coelho F M, *et al.* Do sleep abnormalities and misaligned sleep/circadian rhythm patterns represent early clinical characteristics for developing psychosis in high risk populations?. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, **37**(10): 2631-2637
- [13] Gold A K, Sylvia L G. The role of sleep in bipolar disorder. *Nat Sci Sleep*, 2016, **8**: 207-214
- [14] Goldschmied J R, Gehrman P. An integrated model of slow-wave activity and neuroplasticity impairments in major depressive disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 2019, **21**(5): 30
- [15] Sharma R, Parikh M, Mishra V, *et al.* Sleep, sleep homeostasis and arousal disturbances in alcoholism. *Brain Res Bull*, 2022, **182**: 30-43
- [16] Arazi A, Meiri G, Danan D, *et al.* Reduced sleep pressure in young children with autism. *Sleep*, 2020, **43**(6): zsz309
- [17] Riemann D, Krone L B, Wulff K, *et al.* Sleep, insomnia, and depression. *Neuropsychopharmacology*, 2020, **45**(1): 74-89
- [18] Vallières A, Cklic T, Bastien C H, *et al.* A preliminary evaluation of the physiological mechanisms of action for sleep restriction therapy. *Sleep Disord*, 2013, **2013**: 726372
- [19] Nikolin S, Huggins C, Martin D, *et al.* Safety of repeated sessions of transcranial direct current stimulation: a systematic review. *Brain Stimul*, 2018, **11**(2): 278-288
- [20] Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev*, 2013, **93**(2): 681-766

- [21] Adamantidis A R, Gutierrez Herrera C, Gent T C. Oscillating circuitries in the sleeping brain. *Nat Rev Neurosci*, 2019, **20**(12): 746-762
- [22] Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, *et al.* Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science*, 2005, **309**(5744): 2228-2232
- [23] Pigorini A, Sarasso S, Proserpio P, *et al.* Bistability breaks-off deterministic responses to intracortical stimulation during non-REM sleep. *NeuroImage*, 2015, **112**: 105-113
- [24] Ferrara M, De Gennaro L, Casagrande M, *et al.* Auditory arousal thresholds after selective slow-wave sleep deprivation. *Clin Neurophysiol*, 1999, **110**(12): 2148-2152
- [25] Blake H, Gerard R W. Brain potentials during sleep. *Am J Physiol*, 1937, **119**: 692-703
- [26] Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1957, **9**(4): 673-690
- [27] Webb W B, Agnew H W. Stage 4 sleep: influence of time course variables. *Science*, 1971, **174**(4016): 1354-1356
- [28] Williams H L, Hammack J T, Daly R L, *et al.* Responses to auditory stimulation, sleep loss and the EEG stages of sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1964, **16**(3): 269-279
- [29] Borbély A A, Baumann F, Brandeis D, *et al.* Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1981, **51**(5): 483-493
- [30] Werth E, Dijk D J, Achermann P, *et al.* Dynamics of the sleep EEG after an early evening nap: experimental data and simulations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 1996, **271**(3): R501-R510
- [31] Guillemin M C C, Mckillop L E, Cui N, *et al.* Cortical region-specific sleep homeostasis in mice: effects of time of day and waking experience. *Sleep*, 2018, **41**(7): zsy079
- [32] Rusterholz T, Dürr R, Achermann P. Inter-individual differences in the dynamics of sleep homeostasis. *Sleep*, 2010, **33**(4): 491-498
- [33] Thomas C W, Guillemin M C, Mckillop L E, *et al.* Global sleep homeostasis reflects temporally and spatially integrated local cortical neuronal activity. *Elife*, 2020, **9**: e54148
- [34] Allada R, Cirelli C, Sehgal A. Molecular mechanisms of sleep homeostasis in flies and mammals. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, **9**(8): a027730
- [35] Vyazovskiy V V, Harris K D. Sleep and the single neuron: the role of global slow oscillations in individual cell rest. *Nat Rev Neurosci*, 2013, **14**(6): 443-451
- [36] Rodriguez A V, Funk C M, Vyazovskiy V V, *et al.* Why does sleep slow-wave activity increase after extended wake? Assessing the effects of increased cortical firing during wake and sleep. *J Neurosci*, 2016, **36**(49): 12436-12447
- [37] Milinski L, Fisher S P, Cui N, *et al.* Waking experience modulates sleep need in mice. *BMC Biol*, 2021, **19**(1): 65
- [38] Kattler H, Dijk D J, Borbély A A. Effect of unilateral somatosensory stimulation prior to sleep on the sleep EEG in humans. *J Sleep Res*, 1994, **3**(3): 159-164
- [39] Huber R, Tononi G, Cirelli C. Exploratory behavior, cortical BDNF expression, and sleep homeostasis. *Sleep*, 2007, **30**(2): 129-139
- [40] Huber R, Ghilardi M F, Massimini M, *et al.* Local sleep and learning. *Nature*, 2004, **430**(6995): 78-81
- [41] Huber R, Ghilardi M F, Massimini M, *et al.* Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity. *Nat Neurosci*, 2006, **9**(9): 1169-1176
- [42] Hanlon E C, Faraguna U, Vyazovskiy V V, *et al.* Effects of skilled training on sleep slow wave activity and cortical gene expression in the rat. *Sleep*, 2009, **32**(6): 719-729
- [43] Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*, 2014, **81**(1): 12-34
- [44] Carroll C M, Hsiang H, Snyder S, *et al.* Cortical zeta-inhibitory peptide injection reduces local sleep need. *Sleep*, 2019, **42**(5): zsz028
- [45] Northeast R C, Huang Y, Mckillop L E, *et al.* Sleep homeostasis during daytime food entrainment in mice. *Sleep*, 2019, **42**(11): zsz157
- [46] Lunsford-Avery J R, Edinger J D, Krystal A D. Optimizing computation of overnight decline in delta power: evidence for slower rate of decline in delta power in insomnia patients. *Clin Neurophysiol*, 2021, **132**(2): 545-553
- [47] Valomon A, Riedner B A, Jones S G, *et al.* A high-density electroencephalography study reveals abnormal sleep homeostasis in patients with rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sci Rep*, 2021, **11**(1): 4758
- [48] Shi S, Ueda H R. Ca²⁺-dependent hyperpolarization pathways in sleep homeostasis and mental disorders. *Bioessays*, 2018, **40**(1): 1700105
- [49] Boly M, Jones B, Findlay G, *et al.* Altered sleep homeostasis correlates with cognitive impairment in patients with focal epilepsy. *Brain*, 2017, **140**(4): 1026-1040
- [50] Eriksson M H, Baldeweg T, Pressler R, *et al.* Sleep homeostasis, seizures, and cognition in children with focal epilepsy. *Dev Med Child Neurol*, 2023, **65**(5): 701-711
- [51] Borbély A A, Baumann F, Brandeis D, *et al.* Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1981, **51**(5): 483-493
- [52] Greene R W, Bjorness T E, Suzuki A. The adenosine-mediated, neuronal-glial, homeostatic sleep response. *Curr Opin Neurobiol*, 2017, **44**: 236-242
- [53] Landolt H P. Sleep homeostasis: a role for adenosine in humans?. *Biochem Pharmacol*, 2008, **75**(11): 2070-2079
- [54] Vyazovskiy V V, Olcese U, Lazimy Y M, *et al.* Cortical firing and sleep homeostasis. *Neuron*, 2009, **63**(6): 865-878
- [55] Grosmark Andres d, Mizuseki K, Pastalkova E, *et al.* REM sleep reorganizes hippocampal excitability. *Neuron*, 2012, **75**(6): 1001-1007
- [56] Miyawaki H, Diba K. Regulation of hippocampal firing by network oscillations during sleep. *Curr Biol*, 2016, **26**(7): 893-902
- [57] Buzsáki G, Mizuseki K. The log-dynamic brain: how skewed

- distributions affect network operations. *Nat Rev Neurosci*, 2014, **15**(4): 264-278
- [58] Levenstein D, Watson B O, Rinzel J, *et al.* Sleep regulation of the distribution of cortical firing rates. *Curr Opin Neurobiol*, 2017, **44**: 34-42
- [59] Watson Brendon o, Levenstein D, Greene J P, *et al.* Network homeostasis and state dynamics of neocortical sleep. *Neuron*, 2016, **90**(4): 839-852
- [60] Beggs J M. The criticality hypothesis: how local cortical networks might optimize information processing. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 2008, **366**(1864): 329-343
- [61] Shew W L, Plenz D. The functional benefits of criticality in the cortex. *Neuroscientist*, 2013, **19**(1): 88-100
- [62] Zimmern V. Why brain criticality is clinically relevant: a scoping review. *Front Neural Circuits*, 2020, **14**: 54
- [63] Priesemann V, Valderrama M, Wibral M, *et al.* Neuronal avalanches differ from wakefulness to deep sleep--evidence from intracranial depth recordings in humans. *PLoS Comput Biol*, 2013, **9**(3): e1002985
- [64] Ribeiro T L, Copelli M, Caixeta F, *et al.* Spike avalanches exhibit universal dynamics across the sleep-wake cycle. *PLoS One*, 2010, **5**(11): e14129
- [65] Hobbs J P, Smith J L, Beggs J M. Aberrant neuronal avalanches in cortical tissue removed from juvenile epilepsy patients. *J Clin Neurophysiol*, 2010, **27**(6): 380-386
- [66] Meisel C, Olbrich E, Shriki O, *et al.* Fading signatures of critical brain dynamics during sustained wakefulness in humans. *J Neurosci*, 2013, **33**(44): 17363-17372
- [67] Meisel C, Klaus A, Vyazovskiy V V, *et al.* The interplay between long- and short-range temporal correlations shapes cortex dynamics across vigilance states. *J Neurosci*, 2017, **37**(42): 10114-10124
- [68] Bocaccio H, Pallavicini C, Castro M N, *et al.* The avalanche-like behaviour of large-scale haemodynamic activity from wakefulness to deep sleep. *J R Soc Interface*, 2019, **16**(158): 20190262
- [69] Avvenuti G, Bernardi G. Local sleep: a new concept in brain plasticity. *Handb Clin Neurol*, 2022, **184**: 35-52
- [70] Oleksenko A I, Mukhametov L M, Polyakova I G, *et al.* Unihemispheric sleep deprivation in bottlenose dolphins. *J Sleep Res*, 1992, **1**(1): 40-44
- [71] Pigarev I N, Nothdurft H-C, Kastner S. Evidence for asynchronous development of sleep in cortical areas. *Neuroreport*, 1997, **8**(11): 2557-2560
- [72] Krone L B, Yamagata T, Blanco-Duque C, *et al.* A role for the cortex in sleep-wake regulation. *Nat Neurosci*, 2021, **24**(9): 1210-1215
- [73] Hengen K B, Pacheco A T, McGregor J N, *et al.* Neuronal firing rate homeostasis is inhibited by sleep and promoted by wake. *Cell*, 2016, **165**(1): 180-191
- [74] Pacheco A T, Bottorff J, Gao Y, *et al.* Sleep promotes downward firing rate homeostasis. *Neuron*, 2021, **109**(3): 530-544
- [75] Finelli L A, Baumann H, Borbély A A, *et al.* Dual electroencephalogram markers of human sleep homeostasis: correlation between theta activity in waking and slow-wave activity in sleep. *Neuroscience*, 2000, **101**(3): 523-529
- [76] Schwierin B, Achermann P, Deboer T, *et al.* Regional differences in the dynamics of the cortical EEG in the rat after sleep deprivation. *Clin Neurophysiol*, 1999, **110**(5): 869-875
- [77] Vyazovskiy V V, Tobler I. Theta activity in the waking EEG is a marker of sleep propensity in the rat. *Brain Res*, 2005, **1050**(1): 64-71
- [78] Wigren H K, Schepens M, Matto V, *et al.* Glutamatergic stimulation of the basal forebrain elevates extracellular adenosine and increases the subsequent sleep. *Neuroscience*, 2007, **147**(3): 811-823
- [79] Snipes S, Krugliakova E, Meier E, *et al.* The theta paradox: 4-8 Hz EEG oscillations reflect both sleep pressure and cognitive control. *J Neurosci*, 2022, **42**(45): 8569-8586
- [80] Campos-Beltrán D, Marshall L. Changes in sleep EEG with aging in humans and rodents. *Pflugers Arch*, 2021, **473**(5): 841-851
- [81] Rayan A, Agarwal A, Samanta A, *et al.* Sleep scoring in rodents: criteria, automatic approaches and outstanding issues. *Eur J Neurosci*, 2022. doi:10.1111/ejn.15884
- [82] Ashbrook L H, Krystal A D, Fu Y H, *et al.* Genetics of the human circadian clock and sleep homeostat. *Neuropsychopharmacology*, 2020, **45**(1): 45-54
- [83] Zhang M M, Ma Y, Du L T, *et al.* Sleep disorders and non-sleep circadian disorders predict depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, **134**: 104532
- [84] Schulz H, Salzarulo P. The development of sleep medicine: a historical sketch. *J Clin Sleep Med*, 2016, **12**(07): 1041-1052
- [85] Dinuzzo M, Mangia S, Giove F. Manipulations of sleep-like slow-wave activity by noninvasive brain stimulation. *J Neurosci Res*, 2022, **100**(5): 1218-1225
- [86] Fehér K D, Wunderlin M, Maier J G, *et al.* Shaping the slow waves of sleep: a systematic and integrative review of sleep slow wave modulation in humans using non-invasive brain stimulation. *Sleep Med Rev*, 2021, **58**: 101438

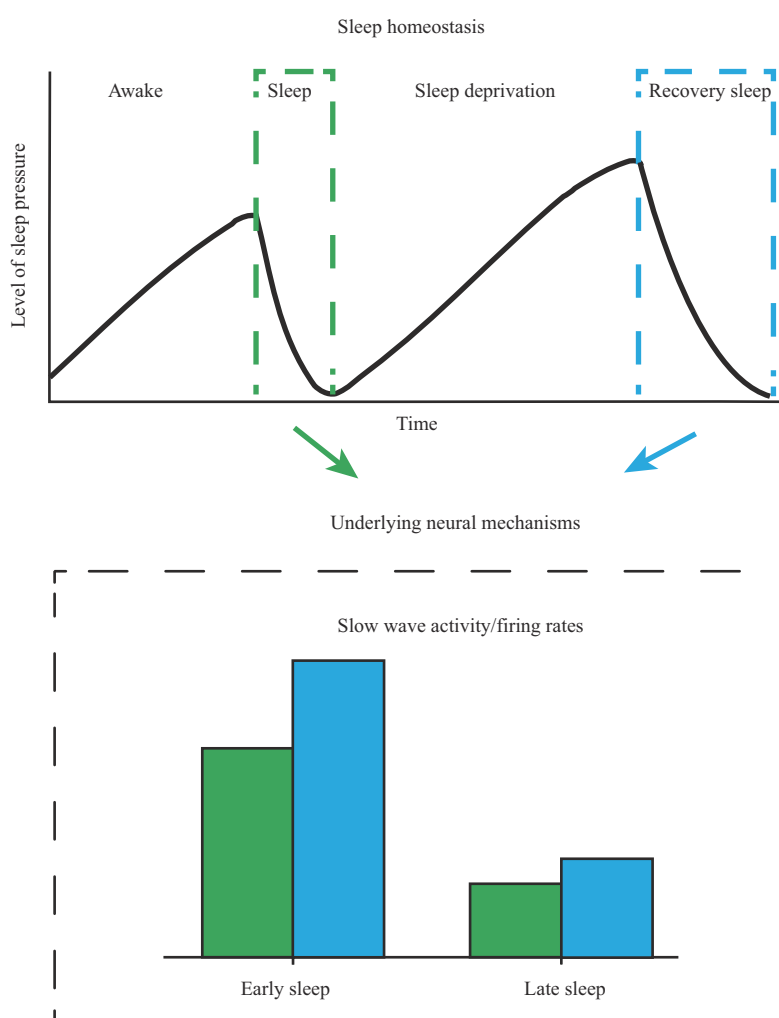
Electrophysiological Mechanisms of Sleep Homeostasis*

XIAO Xue^{1,2)}, CHEN Dong¹⁾, LIU Jia-Li^{1,2)}, WANG Liang^{1,2)**}

⁽¹⁾CAS Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

⁽²⁾Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Graphical abstract



Abstract The brain's neural circuits consist of a large number of highly unstable networks. Despite the existence of many internal and external factors that continuously disturb the balance, our brains employ an array

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32020103009), STI2030-Major Projects (2022ZD0205000), and the Scientific Foundation of the Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences (E2CX4215CX).

** Corresponding author.

Tel: 86-10-64888632, E-mail: lwang@psych.ac.cn

Received: February 8, 2023 Accepted: April 27, 2023

of homeostatic mechanisms that allow neurons or neural circuits to sense how active they are, and when they deviate from a target value, whereby a force must be generated to move neuronal activity back toward this target. Sleep is one of the well-known physiological states in the regulation of homeostasis. Sleep pressure increases during wakefulness and decreases during sleep. When sleep is lost (*e. g.*, sleep deprivation), this loss is compensated by extending or strengthening subsequent sleep. These phenomena are known as sleep homeostasis. The dysregulation of sleep homeostasis accompanies brain-related diseases such as schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, and autism spectrum disorder. More importantly, it can significantly undermine the basis of traditional sleep hygiene practices for these diseases. Therefore, clarifying the mechanisms of sleep homeostasis is important for therapy, but it remains an unsolved mystery. In addition to pharmacological treatment, non-invasive brain stimulation has become one of the most promising tools for clinical treatment in recent years due to its low cost, portability and low incidence of side effects. In order to promote relevant technologies, this review will focus on the electrophysiological mechanisms of sleep homeostasis. We first discuss the electrophysiological marker of sleep homeostasis, slow-wave activity, then move to the neuronal firing rates, finally discuss more aspects of sleep homeostasis, including differences in brain area, sleep stages, learning and individual differences.

Key words sleep homeostasis, slow-wave activity, firing rates, electrophysiology

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0036