评述

失眠障碍与过度觉醒: 来自静息态脑电和睡眠脑电的证据

赵文瑞¹, 李陈渝², 陈军君², 雷旭^{1*}

1. 西南大学心理学部, 睡眠神经影像中心, 重庆 400715;

2. 重庆市中医院脑病科睡眠中心, 重庆 400021

* 联系人, E-mail: xlei@swu.edu.cn

收稿日期: 2019-10-30; 接受日期: 2019-12-18; 网络版发表日期: 2020-01-08

国家自然科学基金(批准号: 31971028)资助

摘要 失眠障碍已成为仅次于抑郁症的全球第二大流行性精神疾病。过度觉醒模型是解释失眠障碍维持机制的重要理论之一, 而静息态脑电和睡眠脑电则为这一模型提供了最重要的证据支持。本文首先归纳了进行静息态和睡眠脑电分析的方法, 并提出从清醒静息态、入睡到不同睡眠期的系统分析框架。通过分析前人的研究发现, 失眠障碍过度觉醒的静息态和睡眠脑电证据主要有: 睡眠连续性和宏观结构受损、觉醒增加、日间睡眠潜伏期延长、清醒和非快速眼动睡眠期脑电 β 活动的升高等。失眠的认知行为治疗、部分非苯二氮类药物、睡眠期的经颅直流电刺激等治疗手段, 可显著降低患者的过度觉醒。脑电功率谱分析有助于区分不同的失眠障碍亚型, 评估药物和非药物干预疗效, 但在应用中应充分考虑年龄、性别、脑电频段划分等影响。未来的研究应进一步关注不同失眠障碍亚型的皮层过度觉醒, 统一脑电频段划分标准, 严格控制年龄、性别等因素的干扰。应在睡眠分期判读和功率谱分析的基础上, 逐步推进源定位、时频、无标度等介观和微观结构的脑电分析, 促进静息态脑电和睡眠脑电在失眠障碍诊断和治疗评估中的应用。

关键词 失眠障碍, 过度觉醒, 功率谱分析, 静息态脑电, 睡眠脑电

失眠是最为常见的睡眠问题之一, 其中慢性失眠的发病率约为10%, 急性失眠的发病率约为30%~35%^[1]。一项元分析研究发现, 我国普通人群失眠障碍的患病率约为15%^[2]。失眠障碍已成为全球第二大流行性精神疾病, 并且是抑郁、焦虑、痴呆等疾病的高风险因素之一^[3,4]。前人提出了大量模型用于解释失眠障碍的发病和维持机制, 包括失眠的3P(predisposing, precipitating and perpetuating)模型^[5]、认知模

型^[6]、心理生理模型^[7]和神经认知模型^[8]等。其中, 3P模型和神经认知模型都强调维持因素在失眠发生和持续中的作用, 而条件性觉醒就是重要的维持因素之一。条件性觉醒包括: 躯体觉醒(比如心率、体温等升高)、皮层觉醒(睡眠期脑电高频功率升高)和认知觉醒(扭曲的认知、反刍等)。Perlis等人^[8]认为, 正是这些条件性觉醒, 尤其是大脑皮层过度觉醒, 导致患者在入睡和睡眠阶段感觉和信息加工异常, 干扰了正常的入睡

引用格式: 赵文瑞, 李陈渝, 陈军君, 等. 失眠障碍与过度觉醒: 来自静息态脑电和睡眠脑电的证据. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 270–286
Zhao W R, Li C Y, Chen J J, et al. Insomnia disorder and hyperarousal: evidence from resting-state and sleeping EEG (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2020, 50: 270–286, doi: 10.1360/SSV-2019-0234

和睡眠感知。

研究者使用了多种研究技术探讨失眠障碍的皮层过度觉醒。研究工具包括: 功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)、脑电(electroencephalography, EEG)及多导睡眠监测(poly-somnography, PSG)等。Tahmasian等人^[9]对失眠障碍的神经影像研究进行元分析, 结果并未发现长期失眠会造成特定脑区的结构萎缩或功能受损。究其原因, 研究者认为, 失眠群体的异质性、神经影像数据预处理的多样性、分析方法的复杂性等都可能是重要的影响因素。相较于神经影像技术, 脑电具有无创性、便携性、经济实惠、高时间分辨率的优势, 其衍生技术PSG(polysomnographic)更是被称为睡眠障碍诊断的“金标准”。

目前, 已有大量的脑电分析方法被用于失眠障碍的过度觉醒机制研究, 包括功能连接分析、功率谱分析(power spectrum analysis, PSA)、觉醒分析、循环交替模式分析(cycling alternating pattern, CAP)、事件相关电位分析(event-related potential, ERP)等。由于ERP研究涉及复杂的实验设计和数据处理流程, 因此, 本文主要从静息态脑电和睡眠脑电的角度, 探讨失眠障碍过度觉醒的证据。前人研究指出, 失眠障碍的大脑过度觉醒表现为入睡或睡眠期高频活动(β/γ)的升高^[8,10], 但尚不清楚这种过度觉醒是否覆盖了所有睡眠时相并延伸到清醒阶段; 除高频活动升高外, 是否还有其他静息态和睡眠脑电的证据能够验证失眠障碍的过度觉醒假设; 这些证据又与哪些失眠症状有关。基于以上问题, 本文系统总结了开展失眠障碍过度觉醒研究的静息态和睡眠脑电分析方法, 探讨这些方法的可靠性及存在的问题, 挖掘能降低大脑过度觉醒的药物和非药物疗法。希望本文有助于推动失眠障碍的电生理机制研究, 推动失眠障碍的精准化诊断、治疗和干预效果评估。

1 静息态脑电和睡眠脑电的分析方法

由于失眠障碍诊断对脑电监测的依赖, 大量研究将清醒期的静息态脑电和各睡眠期脑电作为关注的重点。分析这些数据的方法包括: 睡眠分期判读、日间多次睡眠潜伏期判读、觉醒分析、循环交替模式分析、

PSA、连通性分析等。睡眠分期判读是由睡眠技师根据《美国睡眠医学会睡眠及其相关事件判读手册》(*The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*, 简称AASM判读手册)^[11], 对整夜睡眠数据按30 s一帧进行逐帧睡眠分期判读, 分离出清醒期、非快速眼动睡眠期(non-rapid eye movement, NREM)和快速眼动睡眠期(rapid eye movement, REM)。其中NREM期又可以分为N1(非快速眼动睡眠1期)、N2(非快速眼动睡眠2期)、慢波睡眠期(slow wave sleep, SWS)。然后统计出睡眠效率、睡眠潜伏期等睡眠连续性参数和N1, N2, SWS, REM期的持续时间、百分比等睡眠宏观结构参数。前人认为, 日间睡眠潜伏期的延长也是失眠障碍过度觉醒的表现^[12]。因此, 多次睡眠潜伏期测试(multiple sleep latency test, MSLT)也常用于评估失眠患者的日间睡眠倾向。多次睡眠潜伏期测试是在夜间睡眠记录结束1.5~3 h之后, 由睡眠技师记录5次、每次约20 min的小睡(9:00, 11:00, 13:00, 15:00, 17:00), 然后计算到N1, N2, REM的潜伏期^[13]。觉醒分析由睡眠技师根据觉醒判读指南^[14], 识别出在N1, N2, N3或REM期突发的EEG频率转换。该转换持续时间为3~15 s, 构成一次觉醒。之后可计算出总觉醒次数、觉醒指数及各睡眠期的觉醒次数。循环交替模式分析是NREM睡眠期的一种周期性EEG活动, 是突显在背景EEG中短暂的脑电皮层序列事件。该事件最多1 min就重复出现一次。统计指标包括持续时间和比率、周期数量等^[15]。PSA定义了EEG信号或者时间序列的功率如何随频率分布, 一般采用快速傅里叶变换或韦尔奇估计(welch), 将信号从时域转换到频域, 分离出典型的频段或节律, 比如慢波活动(slow wave activity, SWA), δ , θ , α 等^[16]。头表脑电信号除了包括上述节律性活动外, 也包括无主导频率、无标度性的电活动^[17]。脑电的无标度性是指随着频率的增加, 功率往往会按幂律指数的程度下降(即 $P \propto 1/f^\beta$, 其中 P 是功率, f 是频段, β 是幂律指数)。无标度大脑活动不完全是噪音, 部分信号和感觉刺激或任务表现等大脑功能有关^[18]。然而, 就目前所知, 尚无关于失眠障碍脑电无标度性的分析。连通性分析通过计算不同频段电极或脑区间的功能连接强度, 来确定大脑的同步性。分析方法包括基于相位的连接、基于功率的连接等^[19]。此外, 纺锤波(spindle)和K复合波(K-complex)等其他自发睡眠事件分析^[20,21]、皮层不对称性^[22]、时频分

析^[23]、源定位、图论分析等都是探讨失眠障碍过度觉醒颇具潜力的分析方法。

本文从3个维度对这些分析方法进行分类(图1): (i) 描述的大脑状态: 可分为清醒期的静息状态、入睡状态(包括采用MSLT引起的入睡状态)和睡眠状态(包括NREM和REM等时相); (ii) 时间和空间分辨率: 可分为宏观(min/全脑)、介观(s/cm)、微观(ms/mm); (iii) 计算复杂度: 可分为简单分析和复杂分析。睡眠分期判读(30 s)、觉醒分析(3~15 s)和日间睡眠潜伏期判读(30 s)是对脑电数据的整体分析, 时间分辨率为3~30 s, 整体上处于宏观层面, 是对EEG数据的初步简单分析; CAP是一种专门针对NREM期的分析方法, 也是一种基于整体的数据分析方法, 时间分辨率为2~60 s, 介于宏观和微观之间, 但CAP需要建立在睡眠分期的基础上, 因此分析难度加大; PSA是目前失眠障碍过度觉醒研究中应用较多的方法之一, 其时空分辨率依赖于导联数、采样率和数据分析时的分段长度

(一般为2~4 s), 总体上处于介观层面; 顶尖波属于N1期的标志性事件, 纺锤波和K复合波属于N2期的标志性事件, 分析区域一般位于该脑电事件特征最明显的脑区, 时间分辨率为0.1~3 s, 处于介观和微观之间。但这一研究也需要建立在睡眠分期的基础上, 定量地识别顶尖波、纺锤波和K复合波也具有一定难度; 连通性、大脑不对称性和网络分析是对跨越多个脑区甚至全脑EEG活动的分析, 时间分辨率较高但空间分析更偏整体, 分析难度较大, 整体处于宏观和介观之间。此外, 源定位、时频、无标度和跨频段耦合等需要建立在睡眠分期判读和PSA的基础上, 时空分辨率进一步提高, 分析难度进一步加大。Marzano等人^[24]认为, 定量脑电(PSA、连通性等)是揭示失眠障碍病理生理机制的“新窗口”。本文认为, 若要探讨失眠障碍的过度觉醒, 对静息态和睡眠脑电数据的分析不应仅停留在宏观层面, 建立在宏观基础上的介观和微观脑电分析应成为未来研究者关注的焦点。

图1 静息态脑电和睡眠脑电分析方法, 可以从大脑状态、时空分辨率和计算复杂度对这些方法进行分类

Figure 1 The methods of analyzing resting-state and sleeping EEG data, and these methods can be classified according to the brain states, temporal and spatial resolutions, and computational complexity

2 失眠障碍过度觉醒的静息态和睡眠脑电证据

过度觉醒假说是当前解释失眠障碍发生和维持的重要理论模型之一。该假说认为,失眠表现为生理和精神的紧张性增高,其证据涉及分子遗传学、电生理、神经内分泌、神经免疫等方面,其中电生理方面的证据较多且结论较为收敛^[25]。但前人研究并未清晰地指出失眠障碍过度觉醒的静息态和睡眠脑电指标有哪些;在这些指标中,各个研究间具有较高一致性的指标有哪些。失眠障碍的过度觉醒是发生在清醒或特定睡眠阶段,还是横跨24 h的日周期。下文主要针对上述问题展开讨论。

2.1 睡眠连续性和宏观结构、觉醒指标、日间睡眠潜伏期

根据AASM判读手册^[11]对PSG数据进行睡眠分期判读,可以得到睡眠连续性(总睡眠时间、睡眠效率、睡眠潜伏期、睡眠后清醒时间等)和睡眠结构(N1, N2, SWS, REM的持续时间和百分比)参数,这些参数是进行失眠障碍诊断的客观依据。Baglioni等人^[26]对23篇失眠障碍的PSG研究进行元分析,结果发现,失眠患者相较于对照组,主要表现为睡眠连续性的中断(睡眠效率降低、睡眠潜伏期延长、睡后清醒次数和时间增加等),SWS和REM期的显著减少,这些均被认为和失眠患者的过度觉醒有关。但这些传统的PSG指标具有较大的局限性。首先,单纯依据这些指标并不能可靠地区分出所有失眠患者和正常人。不是所有患者的失眠障碍症状都会反映在这些指标上,比如主观性失眠患者(subjective insomnia)就没有明显的PSG指标降低。有研究者认为,传统的PSG指标只能识别出50%~60%的失眠患者,另有40%~50%的患者难以单纯依靠这些指标进行诊断^[27]。其次,个体每晚睡眠质量具有较大的变异性,1~2晚的实验室睡眠不足以代表受试者日常的睡眠状况。前人研究发现,有无适应性睡眠对传统PSG指标影响较大^[28],但遗憾的是,很多研究并没有进行适应性睡眠实验。此外,由于陌生的睡眠环境和PSG佩戴的不舒适性,正常人的睡眠质量会降低,产生“首夜效应”(first-night effect);但失眠患者的睡眠质量往往会提高,产生“反首夜效应”(reverse first-night effect)^[29]。

美国睡眠障碍协会(American Sleep Disorders

Association)于1992年提出了觉醒判读规则,“一次觉醒事件”可以界定为在N1, N2, N3或REM期的突发EEG频率转换,包括 θ , α 和(或)大于16 Hz频率(但不是睡眠梭形波),持续时间 ≥ 3 s,并且此前至少有10 s的稳定睡眠。REM期判读觉醒需要同时存在持续至少1 s的下颌肌电增高^[11,14]。觉醒次数和觉醒指数是衡量失眠患者夜间是否存在过度觉醒的重要指标之一。有研究发现,失眠患者在NREM和REM期均表现为觉醒次数的增加,但REM期更为明显,该表现是患者主观报告睡后觉醒时间增加的主要原因^[30]。但觉醒是否具有睡眠周期的特定性,以及觉醒和睡眠内稳态、昼夜节律的关系,是失眠障碍觉醒分析应该关注的重点。

多次睡眠潜伏期测试主要用于诊断发作性睡眠、嗜睡症等睡眠障碍,同时也是判断失眠障碍日间过度觉醒的重要方法之一。Bonnet和Arand^[31]研究发现,尽管经历夜间睡眠紊乱,失眠患者在日间小睡中依然表现为睡眠潜伏期延长,日间睡眠倾向和觉醒水平过高的矛盾是出现这种症状的主要原因之一。Espie等人^[7]在其“注意-意图-努力”模型(attention-intention-effort)中指出,“试图入睡”的需求特征与睡眠潜伏期的延长有关:失眠患者意图采取一些行动以缓解夜间失眠的痛苦,但这些意图和努力会引起焦虑,导致大脑过度觉醒。前人研究仅采用睡眠潜伏期作为衡量失眠障碍过度觉醒的指标,属于对脑电数据的简单分析。未来的研究应综合采用PSA、连通性、源定位等更为精细的分析方法,进一步寻找患者在日间试图入睡时过度觉醒的证据。

2.2 循环交替模式

意大利帕尔马大学Terzano等人于1985年首次提出CAP的概念,认为其是NREM期的生理成分之一^[32],并于2001年提出了CAP的判读规则^[15]。CAP作为NREM期一种周期性EEG活动,特征为短暂的同步脑电活动事件,突显在背景脑电中,并以最多1 min的时间间隔重复出现。一个CAP序列可以包含多个CAP周期。一个CAP周期可分为阶段A(突出在背景EEG中的高振幅慢波同步脑电活动)和阶段B(作为背景EEG的低振幅快波去同步脑电活动)。每个CAP序列均开始于阶段A,结束于阶段B。如果两个阶段A之间的间隔时间超过60 s,那么要将此阶段判读为非CAP(non-CAP)。基于同步和去同步化脑电活动的比例,又可以将阶段

A又分为A1, A2和A3. A1以同步化脑电活动为主, 包括 δ 爆发、K复合波序列、顶尖波序列、多相波爆发, 且去同步化脑电活动小于20%; A2以慢波和快波混合的多相波爆发为特征, 且去同步化活动在20%~50%之间; 而A3则以低电压快波为主, 包括觉醒相关K复合波、EEG觉醒、多相波爆发, 且脑电去同步化活动大于50%^[15]. CAP参数包括: CAP时间(NREM睡眠期内CAP的总持续时间)、CAP比率(CAP持续时间占总NREM时间的百分比)、CAP序列和周期的数量、持续时间等. Parrino等人^[33]认为, CAP与睡眠不稳定性及觉醒有关. 前人研究发现, 失眠患者阶段A的持续时间、CAP比率显著高于对照组, 阶段B的持续时间则显著缩短^[34,35]. Parrino等人^[36]对比了20位主观性失眠和20位正常睡眠人群的CAP指标发现, 主观性失眠患者CAP总比率、N1和N2期CAP比率、A2出现的概率等都显著高于对照组, 但SWS阶段CAP比率差异不明显. 可以认为, CAP是在睡眠分期判读的基础上, 对NREM期的进一步细分. CAP参数是评估失眠障碍过度觉醒的重要电生理指标, 特别是对主观性失眠的评估. 但目前睡眠障碍的CAP研究多数来自Terzano教授团队, 因此需要更多的研究者参与验证, 并推动CAP的临床应用.

2.3 功率谱

PSA是目前失眠障碍研究中最常见的分析方法之一. 通常采用快速傅里叶变换提取波形的频率成分, 将不同状态下EEG信号从时域转换到频域, 划分出典型的频段或节律, 包括SWA(0.5~2 Hz), δ (2~4 Hz), θ (4~8 Hz), α (8~13 Hz), β (13~30 Hz), γ (>30 Hz)等. 统计指标包括每个频段的绝对功率(absolute power)和相对功率(relative power), 后者是指每个频段功率占总频段功率的百分比.

有研究者指出, 失眠障碍皮层过度觉醒主要表现为入睡和睡眠期 β 活动的升高^[10]. 但皮层过度觉醒是否还存在于其他大脑状态和频段; 各频段之间具有相互依赖性, 高频的升高是否与低频的降低有关; 这些频段的改变是否具有脑区或时间特定性. 基于这些问题, 本团队以“insomnia”“sleep disorders”“quantitative electroencephalograph”“qEEG”“EEG”“spectral power”为关键词, 在PubMed, Web of Science, EBSCO, ScienceDirect等数据库检索了1980年1月~2019年10月发表

的关于失眠障碍PSA分析的研究(表1). 如表中所示, 共检索到了24篇随机对照研究^[28,37~60](序号6中的两篇文章, 由于研究团队、研究对象、被试人口学变量等信息基本相同, 推测属于同一个研究^[42,43]).

这些研究主要分析了清醒静息态、入睡、NREM和REM四个阶段的功率谱, 患者的平均年龄在20~60岁之间, EEG导联集中在中央区 and 枕区, 其中最近的研究将导联数扩展到256导. 在14篇探讨NREM的研究中^[28,37,41~46,49~51,54,55,58,59], 有9篇发现了失眠患者 β 功率的升高^[28,37,41~44,46,49,55,58], 其中3篇同时发现了 γ 功率的升高^[42,43,46,58]; 除了 β 和 γ 的升高外, 有5篇研究还发现了SWA和 δ 的降低^[41,44,45,54,55]. 在7篇探讨REM睡眠的研究中^[37,41~44,49,50,55], 有3篇发现了 β 功率的升高^[37,41~43]. 在5篇探讨入睡期(sleep onset period, SOP)的研究中^[38,40,45,52,53], 有4篇发现了 δ 的降低^[38,40,45,53]. 在12篇探讨清醒静息态的研究中^[37,39,40,42,43,47,48,51~53,56,57,60], 有7篇发现了 β 的升高^[37,40,47,48,56,57,60], 有3篇发现了 γ 的升高^[48,57,60], 有2篇研究发现高频/低频比率的升高^[53,56]. 可以发现, 失眠患者高频升高并非横跨24 h日周期, 而是集中在清醒和NREM阶段. SOP阶段则以 δ 的降低为主要特征, 这和失眠患者睡前内稳态失调或睡眠驱动力不足有关. 此外, 高频的升高并非仅仅局限在 β 频段, 有向 γ 频段延伸的趋势, 并且 β 的升高和 δ 的降低关系密切. 因此, 有研究者提出, β/δ 的比率(活动指数)或许是评价失眠患者皮层觉醒更为恰当的指标^[38,53].

从表中可以看出, 这些研究间的结论并非完全一致. 在本团队看来, 影响因素主要包括: 各个研究纳入的患者群体异质性较大而样本量较小; 缺乏考虑患者的年龄和性别因素对不同频段功率的影响; 功率谱分析时导联选取差别较大; EEG频段划分不一致; 适应性睡眠采用与否不够明确; 功率谱分析指标不统一(绝对功率vs.相对功率)和分析时间点不统一(不同睡眠阶段vs.不同睡眠周期); 清醒阶段采集状态的不同(睁眼vs.闭眼)等. 未来研究需要扩大样本量, 关注不同的失眠亚型, 平衡实验组和对照组的性别、年龄, 提高EEG导联密度, 采用合理的脑电频段划分, 加入适应性睡眠, 这样才能保证失眠的PSA研究更具可比性, 研究结论也更具说服力和推广性.

2.4 其他分析方法

目前, EEG分析方法既有时频分析、无标度分析

表 1 近年来有关失眠障碍功率谱分析的研究总结

Table 1 Studies on power spectral analysis in insomnia disorder as compared to healthy sleepers

序号	作者/年份	被试(ID/HC)	年龄 (ID/HC)	EEG导联	有无适应性 睡眠	清醒 静息态	SOP	NREM	REM
1	Freedman et al., 1986 ^[37]	ID n=12 HC n=12	ID: 31.8±11.4 HC: 27.8±9.7	C3-A2; O1-A2	有	$\beta\uparrow$ $\alpha\downarrow$	—	$\beta(N1)\uparrow$	$\beta\uparrow$
2	Merica et al., 1992 ^[38]	ID n=12 HC n=23	ID: 35.9±11.3 HC: 30.0±9.5	T3-Cz; T4-Cz	有	—	$\delta\downarrow$	—	—
3	Regestein et al., 1993 ^[39]	ID n=20 HC n=20	ID: 37±11 HC: 31±11	O1-A2; O2-A1	—	$\alpha\uparrow$ non- $\alpha\uparrow$	—	—	—
4	Lamarche et al., 1997 ^[40]	ID n=6 HC n=6	ID: 27.8±10.3 HC: 27.8±9.6	C3-A2; C4-A1; O2-A1	有	$\beta\uparrow$	$\delta, \alpha\downarrow$	—	—
5	Merica et al., 1998 ^[41]	ID n=20 HC n=19	ID: 30.2±10.9 HC: 25.3±4	F4-Cz	有	—	—	$\delta, \theta, \alpha\downarrow$ $\beta\uparrow$	$\delta, \theta\downarrow$ $\alpha, \sigma, \beta\uparrow$
6	Perlis et al., 2001 ^[42,43]	ID n=9 HC n=9	ID: 36.5±10.8 HC: 38.1±11.2	C3-A2; C4-A1; (C3/A2+C4/A1)/2	有	N.S.	—	$\beta1, \beta2, \gamma\uparrow$	$\beta2\uparrow$
7	Krystal et al., 2002 ^[44]	SID n=12 OID n=18 HC n=20	SID: 56.1±11.7 OID: 54.3±9.9 HC: 53.5±10.4	C3-A2;	无	—	—	SID: $\delta\downarrow$; $\alpha, \sigma, \beta\uparrow$; OID: $\sigma\uparrow$	N.S.
8	Staner et al., 2003 ^[45]	ID n=21 HC n=21	ID: 40.5±10.3 HC: 44.3±13.2	C3-A2	有	—	$\delta, \alpha, \beta1\downarrow$	SWA $\downarrow$	—
9	Buyse et al., 2008 ^[46]	ID n=48 HC n=25	ID: 30.8±7.2 HC: 30.6±7.4	C3-A2; C4-A1	有	—	—	$\beta, \gamma\uparrow$ $\gamma: \delta, \theta, \beta, \gamma\uparrow$	—
10	Wolynicz- Gmaj et al., 2011 ^[47]	ID n=36 HC n=29	ID: 36±12.3 HC: 38±11.5	Fp1, Fp2, Fpz, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, O2, Oz	—	$\theta\downarrow$ $\beta3, \beta4\uparrow$	—	—	—
11	Corsi-Cabrera et al., 2012 ^[48]	ID n=10 HC n=10	ID: 25.9±4.3 HC: 25.6±4.6	Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, P3, P4, Pz	无	$\beta, \gamma\uparrow$	—	—	—
12	Israel et al., 2012 ^[28]	ID n=54 HC n=22	ID: 34.6±9.7 HC: 26.5±7.3	C3-(A1+A2)/2; C4-(A1+A2)/2	有	—	—	$\alpha, \beta\uparrow$	—
13	Spiegelhalder et al., 2012 ^[49]	ID n=25 HC n=29	ID: 47.8±7.2 HC: 46.5±5.0	C3-A2; C4-A1	无	—	—	$\alpha, \beta1, \beta2$ (N2) $\uparrow$	N.S.
14	St-Jean et al., 2013 ^[50]	SID n=20 OID n=26 HC n=21	SID: 40.6±9.29 OID: 41.23±9.65 HC: 38.57±9.35	F3, F4, Fz, C3, C4, Cz, P3, P4, Pz	有	—	—	SID: $\delta\uparrow$	SID: SWA, $\delta, \alpha, \sigma\downarrow$ OID: $\delta\uparrow, \theta\downarrow$
15	Wu et al., 2013 ^[51]	ID n=50 HC n=32	ID: 36.3±8.9 HC: 32.7±9.3	C3-A2; C4-A1	有	N.S.	—	N.S.	—
16	Cervena et al., 2014 ^[52]	SOI n=10 SMI n=10 HC n=10	SOI: 34.2±10.4 SMI: 41.6±9.3 HC: 41.4±13.1	C3-A2	有	N.S.	SOI: $\beta2\downarrow$ SMI: $\alpha\uparrow$	—	—
17	Ferri et al., 2014 ^[53]	ID n=11 HC n=14	ID: 58.9±13.4 HC: 50.3±15.83	C3-A2; C4-A1	有	$\alpha, \beta/\delta\uparrow$; $\delta\downarrow$	SOP-1: α, σ , $\beta, \beta/\delta\uparrow$; $\delta\downarrow$ SOP-2: α, β , $\beta/\delta\uparrow$; $\delta\downarrow$	—	—
18	Neu et al., 2015 ^[54]	ID n=15 HC n=22	ID: 40.87±10.9 HC: 38.45±14.2	FP2-A1; C4-A1; O2-A1	—	—	—	$\delta, \theta, \alpha, \sigma$ (N3) $\uparrow$; US $\downarrow$	—
19	Perrier et al., 2015 ^[55]	ID n=14 HC n=10	ID: 47±17 HC: 46±15	FP1, FP2, C3, C4, O1, O2, T3, T4 ((A1+A2)/2)	无	—	—	$\alpha, \sigma, \beta\uparrow$; $\delta\downarrow$	N.S.

(续表1)

序号	作者/年份	被试(ID/HC)	年龄 (ID/HC)	EEG导联	有无适应性 睡眠	清醒 静息态	SOP	NREM	REM
20	Colombo et al., 2016 ^[56]	ID <i>n</i> =51 HC <i>n</i> =43	ID: 50.0±13.4 HC: 46.1±14.9	256导(平均参考)	—	LO/HI (EC&EO), $\alpha 2$ (EO)↓; β (EC)↑	—	—	—
21	Corsi-Cabrera et al., 2016 ^[57]	ID <i>n</i> =10 HC <i>n</i> =10	ID: 25.8±1.7 HC: 26.6±1.6	Fp1, F7, F3, P3, Pz, T5, O1	无	β , γ (AM)↑	—	—	—
22	Riedner et al., 2016 ^[58]	ID <i>n</i> =8 HC <i>n</i> =8	ID: 41.5±4.7 HC: 41.6±4.8	256导(平均参考)	无	—	—	α , β , γ ↑	—
23	Kang et al., 2018 ^[59]	ID <i>n</i> =19 HC <i>n</i> =23	ID: 37.6±14.9 HC: 33.5±14.2	C3-A2	有	—	—	N.S.	—
24	Kwan et al., 2018 ^[60]	ID <i>n</i> =15 HC <i>n</i> =15	ID: 22.67±2.9 HC: 22.07±2.15	FP1, FP2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, O2	—	$\beta 2$, γ (LC)↑	—	—	—

ID: insomnia disorder, 失眠障碍; HC: healthy control, 健康对照; SOP: sleep onset period, 入睡期; SID: subjective insomnia disorder, 主观性失眠; OID: objective insomnia disorder, 客观性失眠; SOI: sleep onset insomnia, 入睡困难性失眠; SMI: sleep maintenance insomnia, 睡眠维持困难性失眠; EC: eye close, 闭眼; EO: eye open, 睁眼; LC: left central, 左侧中央区; N.S., not significant, 不显著; ♀: 女性; ↑↓, 和对照组相比, 失眠组特定频段功率的升高或降低

等单电极方法, 也有连通性、大脑不对称性、网络分析等多电极方法。既有基于头表的活动和连接分析, 也有基于源定位后的皮层活动和连接分析。但总体来说, 以上这些更为精细和复杂的分析在失眠障碍的研究中应用尚少。Aydın^[61]对比了心理生理性失眠、矛盾性失眠和正常人在清醒和睡眠期大脑两半球间EEG的相干性发现, 失眠患者的相干性显著高于控制组。但该研究仅仅计算了C3和C4导联的频域互相关, 且被试样本量较小。本文认为, 失眠患者在不同状态下的连通性异常或许是失眠障碍过度觉醒的重要标记之一, 但需要更大样本量和更高导联密度的研究来验证该假设。源定位的应用有助于进一步探讨失眠障碍皮层过度觉醒的空间分布特征, 比如Colombo等人^[56]通过源定位发现, 失眠患者在静息闭眼状态下 β 功率的升高呈全脑分布; 而Riedner等人^[58]则发现, 失眠患者N3期 α 功率的升高主要位于感觉运动皮层。但皮层源估计的精确度高度依赖于导联密度, 上述两项研究也都采用了256导的高密度脑电。因此, 国际临床神经生理学联合会(International Federation of Clinical Neurophysiology, IFCN)建议, 进行静息态EEG节律的皮层源估计时, 导联数需要在48导以上^[62]。有研究将时频分析应用于失眠患者的静息态脑电和睡眠脑电分析, 比如Hamida等人^[23]探讨了原发性失眠患者清醒和睡眠阶段

的EEG时频域特征, 其中时域参数包括标准差、过零率、Hjorth参数(流动性和复杂度)、峰-峰振幅、均方根振幅, 频域参数即各频段的相对功率。研究发现, 相较于对照组, 失眠组表现为清醒和N1期Hjorth参数和过零率的升高, 以及所有睡眠期 γ 功率的升高。相较于PSA, 时频分析加入了更多时域参数, 分析也更加复杂和精细, 是未来研究重点考虑的方法之一。大脑不对称性主要用于描述大脑左右半球EEG各频段功率的不对称性。St-Jean等人^[63]研究发现, 相较于对照组, 矛盾性失眠患者存在左前额叶的活动下降和右前额叶的活动升高; 相较于矛盾性失眠患者, 心理生理性失眠患者则表现为右侧顶叶活动升高, 这表明不同的失眠障碍亚型有不同的大脑不对称性特征。此外, 大脑不对称性已经应用于抑郁、焦虑等情绪障碍的识别。在应用于失眠障碍研究时, 需特别注意和情绪障碍共病的可能。目前该领域尚缺乏无标度和网络分析的研究, 失眠障碍的无标度、网络特征和过度觉醒的关系也亟待挖掘。

总之, 这些分析方法尚处于初步应用之中, 方法的可靠性和研究结果的稳定性都亟需更多研究者去验证。Gudmundsson等人^[64]研究了静息闭眼状态下PSA、相干性、熵(entropy)等多项定量脑电特征的可靠性发现, PSA可靠性最高, 其次是基于熵和复杂性的

正则性度量, 而相干性可靠性最低. 因此, 本文认为, 失眠障碍的静息态和睡眠电生理研究应该以睡眠分期判读、PSA等传统分析方法为基础, 同时扩大样本量, 增加导联密度, 积极推动连通性、网络分析等新方法的应用.

3 失眠障碍大脑过度觉醒的临床相关性

上文详细探讨了失眠障碍过度觉醒的静息态和睡眠脑电指标, 但这些指标会和哪些失眠症状有关, 药物和非药物干预会对这些指标产生怎样的影响, 何种干预治疗能显著降低患者的这种过度觉醒. 下文将着重针对这些问题进行论述.

3.1 失眠的临床症状和大脑过度觉醒

失眠障碍大脑过度觉醒和哪些失眠症状有关? 有研究者发现, 各频段功率与睡眠连续性指标的主观报告和客观记录间的差异关系密切. Perlis等人^[43]研究发现, NREM期 β_1 , β_2 活动与主观报告的总睡眠时间和PSG记录的总睡眠时间之差成反相关. Krystal等人^[44]进一步区分了主客观失眠患者发现, 主观性失眠患者NREM期 α 相对功率和总睡眠时间呈反相关, δ 相对功率和睡眠质量呈正相关; 而NREM睡眠期 δ 功率降低能够预测失眠患者对总睡眠时间的主观估计异常. Crenshaw等人^[65]研究发现, SWS期 δ 功率和老年失眠患者的反应时降低有关. Wilckens等人^[66]则发现, 老年失眠患者NREM期 δ 相对功率与推理、工作记忆呈正相关, 而 σ 绝对和相对功率均与推理、工作记忆呈负相关. Hall等人研究发现, 主观压力负担和NREM睡眠期的 δ 功率成反比, 亚临床抑郁症状和 α 功率成正比^[67]. 其进一步研究发现, 心理压力感知水平的升高会伴随着NREM睡眠阶段 δ 功率的降低和 β 功率的升高^[68]. 总的来说, 失眠患者睡眠质量的主观报告和客观记录间的差异、反应时降低、抽象推理和工作记忆受损、压力感知等都会反映在PSA指标上, 但注意、抑制等认知功能和PSA指标的关系, 以及CAP、连通性等指标与失眠症状的关系, 应是下一步研究工作的重点.

3.2 药物干预与失眠障碍的大脑过度觉醒

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的用于治疗失眠的药物主要包括:

苯二氮类药物、非苯二氮类药物、褪黑素受体激动剂、食欲素受体拮抗剂等. 已有研究表明, 苯二氮类药物(三唑仑、氟西洋、替马西洋等)能够增加睡眠期纺锤波数量, 增加总睡眠时间和N2期睡眠, 减少 δ 的数量和N1期睡眠^[69~72]. 但长期服用苯二氮类药物会使患者产生耐药性, 减少总睡眠时间和CAP比率, 增加在床时间、睡眠潜伏期、REM潜伏期、N1期比例. 相较于戒断期, 服用药物会增加长期失眠患者N2/N3/REM期睡眠纺锤波的数量, 降低 δ 相对功率^[73,74]. 而非苯二氮类药物, 如唑吡坦, 则会缩短睡眠潜伏期和睡眠后清醒时间, 增加总睡眠时间和睡眠效率; 在功率谱分析方面, 唑吡坦能显著增加NREM期0.25~1 Hz的功率^[75], 而Benoit等人^[76]则发现了REM期2~4 Hz功率的增加, 以及NREM期4~8 Hz和睡眠的前3 h内>12 Hz高频活动的降低. 食欲素受体拮抗剂苏沃雷生(Suvorexant)对失眠患者的功率谱密度无显著影响^[77]. 此外, 其他药物对脑电活动也有一定影响, 比如抗抑郁药帕罗西汀会同时降低NREM期 δ 和 α 的功率^[78]; 抗癫痫药加巴喷丁会增加N1期1.5~3 Hz和3~8 Hz的功率, 并降低N2/N3期12~14 Hz的功率^[79].

总的来说, 苯二氮类药物不能降低患者的过度觉醒, 长期服用可能会加重其夜间过度觉醒, 而唑吡坦等非苯二氮类药物、加巴喷丁等抗癫痫药物或许可以提高NREM期低频活动, 降低高频活动, 缓解夜间过度觉醒症状. 目前, 尚无研究深入探讨这些药物干预对清醒静息态和入睡期脑电、NREM期CAP比率等指标的影响, 这应该成为未来临床研究关注的重点.

3.3 非药物干预与失眠障碍的皮层过度觉醒

失眠的非药物干预疗法包括失眠的认知行为疗法(cognitive behavioral therapy for insomnia, CBT-I)、正念、神经反馈、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)等, 但这些治疗能否降低失眠障碍的过度觉醒, 尚未有研究进行系统论述. Cervenka等人^[80]研究发现, CBT-I能显著增加N2, REM和SWS的持续时间, 并增加NREM期SWA相对功率, 降低 θ , α , σ , β 的相对功率. Jacobs等人^[81]则证明, CBT-I能显著降低失眠患者在睡前闭眼静息状态下的 β 相对功率. Krystal和Edinger^[82]研究发现, 相较于安慰剂, 接受CBT-I治疗的患者整夜 δ 功率下降更快, δ 功率的下降

速度和CBT-I治疗效果呈正相关。神经反馈常被用于失眠障碍的干预治疗, 但是否有助于缓解失眠患者的过度觉醒症状, 目前尚存争议。Hammer等人^[83]采用了两种不同的神经反馈方案: 改进的感觉运动方案和序列定量EEG引导的个性化方案, 结果发现, 两种神经反馈都能显著降低清醒状态下 δ 和 β 的功率, 但该研究样本量较小。Schabus等人^[84]扩大了被试量, 采用双盲安慰剂控制的方法进行了进一步验证。结果发现, 感觉运动神经反馈和安慰剂一样, 只能改善失眠患者的主观睡眠质量, 并未发现睡眠连续性、睡眠结构、功率谱等客观睡眠参数改变。因此, 研究者认为, 感觉运动神经反馈带来的失眠症状的主观缓解和安慰剂一样, 是源于被试对实验的信任、得到照顾和对主试的共情。tDCS干预效果则与在清醒或特定睡眠阶段施加刺激有关。Saebipour等人^[85]研究发现, 在N2期对失眠患者施加0.75 Hz的tDCS能够显著增加睡眠效率和N3期持续时间, 减少N1期和睡眠后清醒的持续时间, 促进N2期向N3期过渡。但Frase等人^[86]在睡前清醒状态下进行双侧额叶tDCS刺激, 并未发现睡眠连续性、睡眠结构、NREM期各频段功率的变化。有研究者将高分辨率关联性共振脑镜像(high-resolution relational resonance-based electroencephalic mirroring, HIRREM)应用于失眠障碍的干预研究, 发现HTRREM能显著降低清醒状态下双侧额叶的高频功率(23~36 Hz)^[87], 但正念冥想干预却显著增加了NREM期的 β 功率^[88]。此外, 也有研究者将TMS应用于脑部和中医穴位刺激^[89,90], 探讨TMS干预对失眠障碍脑电功能网络连接的影响, 但研究者多数从失眠障碍功能网络失调而非过度觉醒的角度予以解释。

综上, 在这些非药物干预方法中可以发现, CBT-I能显著降低失眠障碍患者的过度觉醒, 增加睡眠驱动力。神经反馈被证明可能存在安慰剂效应, 只能改善患者的主观睡眠质量, 缺乏对应的客观证据。在睡前清醒阶段进行tDCS刺激, 似乎不能改善失眠障碍的夜间过度觉醒症状; 在N2期进行慢波振荡tDCS可以增强睡眠连续性, 改善宏观睡眠结构, 但能不能同时降低清醒静息态和NREM睡眠期的高频功率, 尚未有研究者予以论证。正念冥想会加重失眠患者的过度觉醒症状, 而TMS和HIRREM等新技术与失眠障碍过度觉醒的关系尚需进一步探讨。此外, 这些研究多数在集中探讨各种干预治疗对失眠障碍患者睡眠连续性和宏观结构、功

率谱等的影响, 较少有研究探讨这些治疗对纺锤波/K复合波、连通性等介观和微观指标的影响。

4 讨论与展望

失眠障碍过度觉醒的静息态和睡眠脑电研究也存在诸多问题, 比如不同的PSA指标、频段划分标准的不统一、失眠群体的异质性等, 正是这些因素导致诸多研究结论间的分歧。因此, 本部分将系统论述这些研究存在的问题, 探讨这些问题的解决办法, 并分析这一领域未来的研究方向。

4.1 失眠亚型、年龄、性别对失眠障碍大脑过度觉醒指标的影响

《国际睡眠障碍诊断分类》(第三版)(International Classification of Sleep Disorders 3, ICSD-3)将失眠障碍分为长期失眠、短期失眠和其他失眠障碍, 并指出长期失眠包含不同的临床亚型, 如心理生理性失眠、特发性失眠、矛盾性失眠等^[1]。这些亚型划分的神经生理意义逐渐被证实, 比如Cervena^[52]和La-marche^[40]等人研究发现, 入睡困难和睡眠维持困难、心理生理性失眠和精神病性失眠患者在入睡阶段有着不同的功率谱特征; St-Jean等人^[50]则发现, 心理生理性失眠和矛盾性失眠在NREM和REM阶段的功率谱特征不同。因此, 未来的研究应将失眠亚型纳入到研究框架中, 采用更精细的失眠亚型划分^[91], 并从介观和微观角度进一步探讨不同失眠亚型患者的电生理特征。

年龄和性别也是影响睡眠期脑电的重要因素。随着年龄的增长, 睡眠连续性、宏观结构、不同睡眠期各频段功率等都会发生变化。Svetnik等人^[92]通过大样本数据分析发现, δ , θ , σ 频段的绝对功率会随着年龄的增长逐渐下降, 并且各个年龄段女性在各个频段的绝对功率均大于男性; 性别间的功率谱差异甚至超过了失眠组和对照组之间的差异。女性在夜间主要表现为 β_2 功率的升高, 而男性则表现为 α 功率的降低。Buysse等人^[46]也证实, 女性失眠患者在NREM期表现为高频(16~44 Hz)活动的升高, 这表明失眠的大脑过度觉醒或许具有性别特异性。因此, 未来的研究应严格匹配失眠患者和对照组的人口学变量, 并将年龄、性别等因素作为协变量进行回归。目前, 老年人、青少年、儿童的失眠问题越发突出, 这种皮层过度觉醒现象是

否向老年延伸, 以及相关过度觉醒特征是否可以追溯到儿童青少年时期, 也是亟需探讨的问题。

4.2 EEG频段划分、分析指标、SOP的界定等对PSA、连通性等分析的影响

从表2中可以看出, 各个研究者对EEG频段的划分存在较大分歧: 有的研究者将 β 界定为14.7~30 Hz^[38], 有的认为 β 是15~25 Hz^[40], 有的则将 β 分为 β_1 和 β_2 ^[42,43]。尽管研究者在不断推动频段划分标准的统一, 但短期内很难实现。AASM判读手册2.5版^[11]中提出的划分标准为: SWA(0.5~2 Hz), δ (0~3.99 Hz), θ (4~7.99 Hz), α (8~13 Hz), spindle/ σ (11~16 Hz), β (13~35 Hz), 这与IFCN提出的划分标准类似^[62]。但AASM判读手册并未进一步给出 γ , ω , α_1/α_2 , β_1/β_2 等频段的范围, 这是未来的AASM判读手册修订版应该考虑的问题。除频段划分外, EEG导联的选择也具有较大随意性。AASM判读手册2.5版推荐的导联包括F4-A1, C4-A1, O2-A1以及备用导联F3-A2, C3-A2, O1-A2。本文认为, 未来的失眠障碍电生理研究中应最少具备F4, C4, O2三个导联, 并逐步增加至32/64/128/256导等高密度脑电, 这样有助于获得特定脑区内多个电极的平均功率, 增加PSA结果的可靠性。此外, 高密度脑电的应用, 也有助于探讨失眠障碍大脑过度觉醒的空间分布和皮层分布源。

PSA的分析指标包括绝对功率和相对功率, 分析时间段则包括不同的清醒静息状态(睁眼和闭眼)、不同的睡眠时段(N1/N2/N3/REM、整夜NREM/REM、第1/2/3个NREM周期、SOP等)。正是这些因素导致诸多研究结论的分歧。绝对功率是测量特定频带内的实际功率(μV^2), 是广泛意义上的功率谱概念。相对功率是指特定频段功率占总频段功率的比例。这两种方法是从不同角度测量频段活动, 但相对功率的优势体现在: (i) 最大程度降低由大脑解剖结构、体积传导等导致的总功率间的个体差异; (ii) 主要强调特定频段的活动在频段间的变化程度; (iii) 相对功率的变异性显著小于绝对功率^[16]。但相对功率最大的问题是频段间的相互影响, 一个频段的相对功率高度依赖于其他频段功率。因此, 未来的研究应该同时给出不同频段的绝对功率和相对功率、活动指数(β/δ)等统计参数。此外, 前人对SOP的界定也存在分歧。在探讨失眠障碍SOP的5篇研究中, 采用了4种界定方法: (i) 首个睡眠纺锤波出现前后5 min^[52,53]; (ii) 首个N1期前360 s和后

1000 s^[38]; (iii) 从关灯到N2后的5 min^[40]; (iv) 关灯到第一个N2期^[45]。本文认为, 纺锤波或K复合波的出现(第一个N2期)代表睡眠的开始, 可以作为SOP结束的标记, 而关灯则预示着开始入睡。因此, 第4种界定方法或许更为合适。

除了上述影响因素之外, 复杂的数据分析和统计方法、是否进行过适应性睡眠、是否严格控制镇静催眠类药物服用等也对分析结果有重要影响。要想在失眠障碍大脑过度觉醒的研究中获得更高的一致性, 未来的研究亟需严格规范频段划分和导联配置, 呈现多种分析指标, 清楚界定SOP等术语。

4.3 PSA指标等在失眠障碍大脑过度觉醒诊断和治疗评估中的应用

上文指出, 失眠障碍大脑过度觉醒的证据包括: 睡眠连续性和宏观结构、觉醒指标、CAP指标、各频段功率等, 其中PSA的应用较为广泛, 相关证据也比较收敛。如图2所示, 长期失眠会造成睡眠连续性和宏观结构受损(睡眠效率降低、睡眠潜伏期延长、SWS和REM的持续时间减少等)、睡眠期觉醒增加、日间睡眠潜伏期延长、清醒静息态和NREM期 β 功率的升高、CAP比率升高等; 过高的压力感知水平或许是失眠患者大脑过度觉醒的诱因之一, 但长期过度觉醒也会导致患者记忆、推理等功能受损。目前证明能显著降低失眠患者过度觉醒的药物包括非苯二氮类药物唑吡坦和抗癫痫药加巴喷丁, 而有效的非药物干预方法主要包括CBT-I和N2期的慢波振荡tDCS。经过有效治疗后, 患者的睡眠连续性增强(缩短睡眠潜伏期和睡眠后清醒时间、增加总睡眠时间和睡眠效率等), 睡眠宏观结构得到改善(增加N2, SWS, REM等的持续时间; 减少N1期和睡眠后清醒的持续时间), 清醒静息态和NREM期 β 活动降低, REM期 δ 活动升高。但这些药物和非药物干预方法能否提高入睡期的 δ 功率, 以及这些治疗对CAP、连通性等介观和微观指标有何影响, 尚需进一步证明。此外, Wu等人^[51]研究发现, 失眠患者在清醒静息态的各频段功率和在NREM期的各频段功率呈显著正相关, 这表明其在清醒阶段和NREM睡眠期有相似的脑电活动模式。相较于睡眠期, 清醒静息态的数据记录和分析都较为简单。因此, 清醒静息态功率谱指标, 或许是评估失眠障碍大脑过度觉醒的最佳指标之一。综上, 本文认为, 睡眠连续性和宏观结构

表 2 失眠障碍的功率谱分析研究对 EEG 频段的划分

Table 2 EEG band subdivision of the studies on power spectral analysis in adults with insomnia

序号	作者/年份	SWS/US (Hz)	δ (Hz)	θ (Hz)	α (Hz)	σ (Hz)	β (Hz)	γ (Hz)	ω (Hz)
1	Freedman et al., 1986 ^[37]				0.5~35 Hz, 1 Hz分辨率				
2	Merica et al., 1992 ^[38]	—	0.4~3.9	3.9~6.7	6.7~12.5	12.5~14.7	14.7~30	—	—
3	Regestein et al., 1993 ^[39]		non- α (1~<8)		8~12		non- α (>12~75)		
4	Lamarche et al., 1997 ^[40]	—	0.5~4	4~8	8~12	12~15	15~25	—	—
5	Merica et al., 1998 ^[41]	—	0.5~3.75	3.75~6.75	6.75~12.5	12.5~14.75	14.75~30	—	—
6	Perlis et al., 2001 ^[42,43]	—	0.5~2.5	2.5~7.5	7.5~12	12~14	β 1: 14~20 β 2: 20~35	35~45	45~125
7	Krystal et al., 2002 ^[44]	—	0.5~3.5	4~8	8.5~12	12.5~16	16.5~30	30.5~60	—
8	Staner et al., 2003 ^[45]	—	0.5~3.5	4~7.5	8~12.5	11.5~15	β 1: 13~21.5 β 2: 22~30	—	—
9	Buyssse et al., 2008 ^[46]	—	0.5~4	4~8	8~12	12~16	16~32	32~50	—
10	Wolyniczuk-Gmaj et al., 2011 ^[47]	—	1~4	4~8	8~12	—	β 1: 12~15 β 2: 15~18 β 3: 18~25 β 4: 25~30	—	—
11	Corsi-Cabrera et al., 2012 ^[48]	—	—	—	—	—	17~30	31~45	—
12	Israel et al., 2012 ^[28]	—	0.5~4	4~8	8~2	12~16	16~32	—	—
13	Spiegelhalter et al., 2012 ^[49]	—	δ 1: 0.1~1 δ 2: 1~3.5	3.5~8	8~12	12~16	β 1: 16~24 β 2: 24~32	32~48	—
14	St-Jean et al., 2013 ^[50]	0~1	1~4	4~7	7~11	11~14	β 1: 14~20 β 2: 20~35	35~60	60~125
15	Wu et al., 2013 ^[51]	—	0.5~4	4~8	8~12	12~16	β 1: 16~20 β 2: 20~30	32~48	—
16	Cervena et al., 2014 ^[52]	—	1~3.75	4~7.75	8~11.75	12~14.75	β 1: 15~17.75 β 2: 18~29.75 β 3: 30~39.75	—	—
17	Ferri et al., 2014 ^[53]	—	0.5~3.75	4~7.75	8~11.5	11.75~14.75	15~32	—	—
18	Neu et al., 2015 ^[54]	0.3~0.79	0.8~3.9	4~7.4	7.5~12.4	12.5~17.9	18~25	—	—
19	Perrier et al., 2015 ^[55]	—	1.5~4	4~7.5	7.5~12.5	12.5~14	14~30	—	—
20	Colombo et al., 2016 ^[56]				LO(1.5~16), HI(16~40)				
21	Corsi-Cabrera et al., 2016 ^[57]	—	—	—	—	—	13~30	31~50	—
22	Riedner et al., 2016 ^[58]	—	1~4	4~8	8~12	12~15	15~20	—	—
23	Kang et al., 2018 ^[59]	0.5~1	1~4	4~8	8~12	12~15	15~20	—	—
24	Kwan et al., 2018 ^[60]	—	—	4~8	8~12	12~15	β 1: 15~20 β 2: 25~30	—	—
25	AASM判读手册2.5 版 ^[11]	0.5~2	0~3.99	4~7.99	8~13	11~16	13~35	—	—
26	IFCN专家共识 ^[62]	—	0.1~4	4~<8	8~13	14~30	>30~80	—	—

US: ultra slow, 超慢波; SWA: slow wave activity, 慢波活动; LO: low frequency, 低频; HI: high frequency, 高频; AASM: American Academy of Sleep Medicine, 美国睡眠医学会; IFCN: International Federation of Clinical Neurophysiology, 国际临床神经生理学联合会

图 2 失眠障碍大脑过度觉醒的静息态脑电和睡眠脑电表现、治疗选择和治理后的皮层反应

Figure 2 The resting-state and sleeping electrophysiological indices of cerebral hyperarousal in insomniacs, treatment options that could reduce this kind of hyperarousal, and the cortical response after treatment

受损, 清醒状态和NREM睡眠期 β 功率的升高可以作为失眠障碍大脑过度觉醒的诊断标记, 这些参数的改变是评价药物和非药物干预能否缓解失眠障碍过度觉醒症状的有效证据。

5 结论

失眠障碍过度觉醒的证据涉及分子遗传学、神经影像、神经内分泌、电生理等方面, 其中静息态脑电和睡眠脑电提供了最重要的证据支持。本文将涉及到的分析方法, 从时空分辨率角度分为宏观、介观和微观3个方面, 并从清醒静息态、入睡和不同睡眠时期来理解大脑过度觉醒。失眠患者过度觉醒的静息态和睡眠脑电证据包括: 睡眠连续性和宏观结构受损、

CAP比率升高、清醒和NREM期高频活动的升高等。功率谱分析在失眠障碍大脑过度觉醒研究中得到了广泛应用, 但该方法也存在诸如EEG频段划分不一致、分析指标不统一、年龄和性别因素干扰等问题。失眠障碍的大脑过度觉醒和睡眠质量的主观感知和客观记录间的差异、反应时降低、压力感知等关系密切。目前, 唑吡坦、加巴喷丁等药物和CBT-I、N2期慢波振荡tDCS等非药物干预, 被证明能降低失眠障碍的大脑过度觉醒。未来的研究需要在统一频段划分、厘清SOP概念、规范导联配置、扩大样本量等基础上, 充分考虑到年龄和性别因素的干扰。在分析方法方面, 需要在宏观分析的基础上, 逐步开展介观和微观分析, 从而推动失眠障碍的电生理机制研究, 实现其精准化的诊断治疗和干预效果评估。

参考文献

- 1 American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine,

- 2014, 30
- 2 Cao X L, Wang S B, Zhong B L, et al. The prevalence of insomnia in the general population in China: A meta-analysis. *PLoS ONE*, 2017, 12: e0170772
 - 3 Shi L, Chen S J, Ma M Y, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 2018, 40: 4–16
 - 4 Hertenstein E, Feige B, Gmeiner T, et al. Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 2019, 43: 96–105
 - 5 Spielman A J, Caruso L S, Glovinsky P B. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am*, 1988, 10: 541–553
 - 6 Harvey A G. A cognitive model of insomnia. *Behav Res Ther*, 2002, 40: 869–893
 - 7 Espie C A, Broomfield N M, MacMahon K M A, et al. The attention-intention-effort pathway in the development of psychophysiological insomnia: A theoretical review. *Sleep Med Rev*, 2006, 10: 215–245
 - 8 Perlis M L, Giles D E, Mendelson W B, et al. Psychophysiological insomnia: The behavioural model and a neurocognitive perspective. *J Sleep Res*, 1997, 6: 179–188
 - 9 Tahmasian M, Noori K, Samea F, et al. A Lack of consistent brain alterations in insomnia disorder: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 2018, 42: 111–118
 - 10 Perlis M L, Merica H, Smith M T, et al. Beta EEG activity and insomnia. *Sleep Med Rev*, 2001, 5: 365–376
 - 11 Berry R B, Albertario C L, Harding S M, et al. For the American Academy of Sleep Medicine. In: The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.5. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2018
 - 12 Feige B, Baglioni C, Spiegelhalder K, et al. The microstructure of sleep in primary insomnia: An overview and extension. *Int J Psychophysiol*, 2013, 89: 171–180
 - 13 Littner M R, Kushida C, Wise M, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*, 2005, 28: 113–121
 - 14 Scoring E A. EEG arousals: Scoring rules and examples: A preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*, 1992, 15: 173–184
 - 15 Terzano M G, Parrino L, Smerieri A, et al. Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Med*, 2001, 3: 187–199
 - 16 Kropotov J D. Quantitative EEG, Event-Related Potentials and Neurotherapy. Burlington: Academic Press, 2010. 125
 - 17 Lei X, Zhao Z, Chen H. Extraversion is encoded by scale-free dynamics of default mode network. *NeuroImage*, 2013, 74: 52–57
 - 18 He B J. Scale-free brain activity: Past, present, and future. *Trends Cogn Sci*, 2014, 18: 480–487
 - 19 Cohen M X. Analyzing Neural Time Series Data: Theory and Practice. Cambridge: MIT Press, 2014. 319
 - 20 Bastien C H, St-Jean G, Turcotte I, et al. Sleep spindles in chronic psychophysiological insomnia. *J Psychosom Res*, 2009, 66: 59–65
 - 21 Bastien C H, St-Jean G, Turcotte I, et al. Spontaneous K-complexes in chronic psychophysiological insomnia. *J Psychosom Res*, 2009, 67: 117–125
 - 22 Kovrov G V, Posokhov S I, Strygin K N. Interhemispheric EEG asymmetry in patients with insomnia during nocturnal sleep. *Bull Exp Biol Med*, 2006, 141: 197–199
 - 23 Hamida S T, Penzel T, Ahmed B. EEG time and frequency domain analyses of primary insomnia. In: 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). Milan, 2015. Piscataway: IEEE, 2015. 6206–6209
 - 24 Marzano C, Ferrara M, Sforza E, et al. Quantitative electroencephalogram (EEG) in insomnia: A new window on pathophysiological mechanisms. *Curr Pharm Des*, 2008, 14: 3446–3455
 - 25 Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, et al. The hyperarousal model of insomnia: A review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev*, 2010, 14: 19–31
 - 26 Baglioni C, Regen W, Teghen A, et al. Sleep changes in the disorder of insomnia: A meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev*, 2014, 18: 195–213
 - 27 Krystal A D. Non-REM sleep EEG spectral analysis in insomnia. *Psychiat Ann*, 2008, 38: 615–620
 - 28 Israel B, Buysse D J, Krafty R T, et al. Short-term stability of sleep and heart rate variability in good sleepers and patients with insomnia: For some measures, one night is enough. *Sleep*, 2012, 35: 1285–1291

- 29 Hauri P J, Olmstead E M. Reverse first night effect in insomnia. *Sleep*, 1989, 12: 97–105
- 30 Feige B, Al-Shajlawi A, Nissen C, et al. Does REM sleep contribute to subjective wake time in primary insomnia? A comparison of polysomnographic and subjective sleep in 100 patients. *J Sleep Res*, 2008, 17: 180–190
- 31 Bonnet M H, Arand D L. Hyperarousal and insomnia: State of the science. *Sleep Med Rev*, 2010, 14: 9–15
- 32 Terzano M G, Mancina D, Salati M R, et al. The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. *Sleep*, 1985, 8: 137–145
- 33 Parrino L, Ferri R, Bruni O, et al. Cyclic alternating pattern (CAP): The marker of sleep instability. *Sleep Med Rev*, 2012, 16: 27–45
- 34 Terzano M G, Parrino L, Spaggiari M C, et al. CAP variables and arousals as sleep electroencephalogram markers for primary insomnia. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114: 1715–1723
- 35 Chouvarda I, Mendez M O, Rosso V, et al. Cyclic alternating patterns in normal sleep and insomnia: Structure and content differences. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2012, 20: 642–652
- 36 Parrino L, Milioli G, De Paolis F, et al. Paradoxical insomnia: The role of CAP and arousals in sleep misperception. *Sleep Med*, 2009, 10: 1139–1145
- 37 Freedman R R. EEG power spectra in sleep-onset insomnia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1986, 63: 408–413
- 38 Merica H, Gaillard J M. The EEG of the sleep onset period in insomnia: A discriminant analysis. *Physiol Behav*, 1992, 52: 199–204
- 39 Regestein Q R, Dambrosia J, Hallett M, et al. Daytime alertness in patients with primary insomnia. *Am J Psychiatry*, 1993, 150: 1529–1534
- 40 Lamarche C H, Ogilvie R D. Electrophysiological changes during the sleep onset period of psychophysiological insomniacs. Psychiatric insomniacs, and normal sleepers. *Sleep*, 1997, 20: 726–733
- 41 Merica H, Blois R, Gaillard J M. Spectral characteristics of sleep EEG in chronic insomnia. *Eur J Neurosci*, 1998, 10: 1826–1834
- 42 Perlis M L, Kehr E L, Smith M T, et al. Temporal and stagewise distribution of high frequency EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and in good sleeper controls. *J Sleep Res*, 2001, 10: 93–104
- 43 Perlis M L, Smith M T, Andrews P J, et al. Beta/gamma EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and good sleeper controls. *Sleep*, 2001, 24: 110–117
- 44 Krystal A D, Edinger J D, Wohlgemuth W K, et al. NREM sleep EEG frequency spectral correlates of sleep complaints in primary insomnia subtypes. *Sleep*, 2002, 25: 626–636
- 45 Staner L, Cornette F, Maurice D, et al. Sleep microstructure around sleep onset differentiates major depressive insomnia from primary insomnia. *J Sleep Res*, 2003, 12: 319–330
- 46 Buysse D J, Germain A, Hall M L, et al. EEG spectral analysis in primary insomnia: NREM period effects and sex differences. *Sleep*, 2008, 31: 1673–1682
- 47 Wolyńczyk-Gmaj D, Szelenberger W. Waking EEG in primary insomnia. *Acta Neurobiol Exp*, 2011, 71: 387–392
- 48 Corsi-Cabrera M, Figueredo-Rodríguez P, del Río-Portilla Y, et al. Enhanced frontoparietal synchronized activation during the wake-sleep transition in patients with primary insomnia. *Sleep*, 2012, 35: 501–511
- 49 Spiegelhalder K, Regen W, Feige B, et al. Increased EEG sigma and beta power during NREM sleep in primary insomnia. *Biol Psychol*, 2012, 91: 329–333
- 50 St-Jean G, Turcotte I, Pélusé A D, et al. REM and NREM power spectral analysis on two consecutive nights in psychophysiological and paradoxical insomnia sufferers. *Int J Psychophysiol*, 2013, 89: 181–194
- 51 Wu Y M, Pietrone R, Cashmere J D, et al. EEG power during waking and NREM sleep in primary insomnia. *J Clin Sleep Med*, 2013, 9: 1031–1037
- 52 Cervena K, Espa F, Perogamvros L, et al. Spectral analysis of the sleep onset period in primary insomnia. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125: 979–987
- 53 Ferri R, Cosentino F I I, Manconi M, et al. Increased electroencephalographic high frequencies during the sleep onset period in patients with restless legs syndrome. *Sleep*, 2014, 37: 1375–1381
- 54 Neu D, Mairesse O, Verbanck P, et al. Slow wave sleep in the chronically fatigued: Power spectra distribution patterns in chronic fatigue syndrome and primary insomnia. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126: 1926–1933
- 55 Perrier J, Clochon P, Bertran F, et al. Specific EEG sleep pattern in the prefrontal cortex in primary insomnia. *PLoS ONE*, 2015, 10: e0116864
- 56 Colombo M A, Ramautar J R, Wei Y, et al. Wake high-density electroencephalographic spatio-spectral signatures of insomnia. *Sleep*, 2016, 39: 1015–1027

- 57 Corsi-Cabrera M, Rojas-Ramos O A, del Rio-Portilla Y. Waking EEG signs of non-restoring sleep in primary insomnia patients. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127: 1813–1821
- 58 Riedner B A, Goldstein M R, Plante D T, et al. Regional patterns of elevated alpha and high-frequency electroencephalographic activity during nonrapid eye movement sleep in chronic insomnia: A pilot study. *Sleep*, 2016, 39: 801–812
- 59 Kang S G, Mariani S, Marvin S A, et al. Sleep EEG spectral power is correlated with subjective-objective discrepancy of sleep onset latency in major depressive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 85: 122–127
- 60 Kwan Y, Baek C, Chung S, et al. Resting-state quantitative EEG characteristics of insomniac patients with depression. *Int J Psychophysiol*, 2018, 124: 26–32
- 61 Aydın S. Computer based synchronization analysis on sleep EEG in insomnia. *J Med Syst*, 2011, 35: 517–520
- 62 Babiloni C, Barry R J, Başar E, et al. International federation of clinical neurophysiology (IFCN)—EEG research workgroup: Recommendations on frequency and topographic analysis of resting state EEG rhythms. Part 1: applications in clinical research studies. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131: 285–307
- 63 St-Jean G, Turcotte I, Bastien C H. Cerebral asymmetry in insomnia sufferers. *Front Neur*, 2012, 3: 47
- 64 Gudmundsson S, Runarsson T P, Sigurdsson S, et al. Reliability of quantitative EEG features. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118: 2162–2171
- 65 Crenshaw M C, Edinger J D. Slow-wave sleep and waking cognitive performance among older adults with and without insomnia complaints. *Physiol Behav*, 1999, 66: 485–492
- 66 Wilckens K A, Hall M H, Nebes R D, et al. Changes in cognitive performance are associated with changes in sleep in older adults with insomnia. *Behav Sleep Med*, 2016, 14: 295–310
- 67 Hall M, Buysse D J, Nowell P D, et al. Symptoms of stress and depression as correlates of sleep in primary insomnia. *Psychosom Med*, 2000, 62: 227–230
- 68 Hall M, Thayer J F, Germain A, et al. Psychological stress is associated with heightened physiological arousal during NREM sleep in primary insomnia. *Behav Sleep Med*, 2007, 5: 178–193
- 69 Johnson L C, Hanson K, Bickford R G. Effect of flurazepam on sleep spindles and K-complexes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1976, 40: 67–77
- 70 Johnson L C, Seales D M, Naitoh P, et al. The effects of flurazepam hydrochloride on brain electrical activity during sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1979, 47: 309–321
- 71 Johnson L C, Spinweber C L, Seidel W F, et al. Sleep spindle and delta changes during chronic use of a short-acting and a long-acting benzodiazepine hypnotic. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1983, 55: 662–667
- 72 Tuk B, Oberyé J J L, Pieters M S M, et al. Pharmacodynamics of temazepam in primary insomnia: Assessment of the value of quantitative electroencephalography and saccadic eye movements in predicting improvement of sleep. *Clin Pharmacol Ther*, 1997, 62: 444–452
- 73 Poyares D, Guilleminault C, Ohayon M M, et al. Chronic benzodiazepine usage and withdrawal in insomnia patients. *J Psychiatr Res*, 2004, 38: 327–334
- 74 Manconi M, Ferri R, Miano S, et al. Sleep architecture in insomniacs with severe benzodiazepine abuse. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128: 875–881
- 75 Monti J M, Alvarino F, Monti D. Conventional and power spectrum analysis of the effects of zolpidem on sleep EEG in patients with chronic primary insomnia. *Sleep*, 2000, 23: 1075–1084
- 76 Benoit O, Bouard G, Payan C, et al. Effect of a single dose (10 mg) of zolpidem on visual and spectral analysis of sleep in young poor sleepers. *Psychopharmacology*, 1994, 116: 297–303
- 77 Ma J, Svetnik V, Snyder E, et al. Electroencephalographic power spectral density profile of the orexin receptor antagonist suvorexant in patients with primary insomnia and healthy subjects. *Sleep*, 2014, 37: 1609–1619
- 78 Nowell P D, Reynolds Iii C F, Buysse D J, et al. Paroxetine in the treatment of primary insomnia. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60: 89–95
- 79 Lo H S, Yang C M, Lo H G, et al. Treatment effects of gabapentin for primary insomnia. *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33: 84–90
- 80 Cervena K, Dauvilliers Y, Espa F, et al. Effect of cognitive behavioural therapy for insomnia on sleep architecture and sleep EEG power spectra in psychophysiological insomnia. *J Sleep Res*, 2004, 13: 385–393
- 81 Jacobs G D, Benson H, Friedman R. Home-based central nervous system assessment of a multifactor behavioral intervention for chronic sleep-onset insomnia. *Behav Ther*, 1993, 24: 159–174
- 82 Krystal A D, Edinger J D. Sleep EEG predictors and correlates of the response to cognitive behavioral therapy for insomnia. *Sleep*, 2010, 33:

669–677

- 83 Hammer B U, Colbert A P, Brown K A, et al. Neurofeedback for insomnia: A pilot study of Z-score SMR and individualized protocols. [Appl Psychophysiol Biofeedback](#), 2011, 36: 251–264
- 84 Schabus M, Griessenberger H, Gnjezda M T, et al. Better than sham? A double-blind placebo-controlled neurofeedback study in primary insomnia. [Brain](#), 2017, 140: 1041–1052
- 85 Saeipour M R, Joghataei M T, Yoonessi A, et al. Slow oscillating transcranial direct current stimulation during sleep has a sleep-stabilizing effect in chronic insomnia: A pilot study. [J Sleep Res](#), 2015, 24: 518–525
- 86 Frase L, Selhausen P, Krone L, et al. Differential effects of bifrontal tDCS on arousal and sleep duration in insomnia patients and healthy controls. [Brain Stimul](#), 2019, 12: 674–683
- 87 Tegeler C H, Kumar S R, Conklin D, et al. Open label, randomized, crossover pilot trial of high-resolution, relational, resonance-based, electroencephalic mirroring to relieve insomnia. [Brain Behav](#), 2012, 2: 814–824
- 88 Goldstein M R, Turner A D, Dawson S C, et al. Increased high-frequency NREM EEG power associated with mindfulness-based interventions for chronic insomnia: Preliminary findings from spectral analysis. [J Psychosom Res](#), 2019, 120: 12–19
- 89 Yu H, Zheng W, Liu M, et al. Effects of magnetic stimulation on insomnia based on brain functional networks. [IEEE Trans Magn](#), 2018, 54: 1–4
- 90 Song P, Lin H, Li S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates time-varying electroencephalography (EEG) network in primary insomnia patients: A TMS-EEG study. [Sleep Med](#), 2019, 56: 157–163
- 91 Blanken T F, Benjamins J S, Borsboom D, et al. Insomnia disorder subtypes derived from life history and traits of affect and personality. [Lancet Psychiatry](#), 2019, 6: 151–163
- 92 Svetnik V, Snyder E S, Ma J, et al. EEG spectral analysis of NREM sleep in a large sample of patients with insomnia and good sleepers: Effects of age, sex and part of the night. [J Sleep Res](#), 2017, 26: 92–104

Insomnia disorder and hyperarousal: evidence from resting-state and sleeping EEG

ZHAO WenRui¹, LI ChenYu², CHEN JunJun² & LEI Xu¹

1 Sleep and Neuroimaging Center, Faculty of Psychology, Southwest University, Chongqing 400715, China;

2 Sleep Center, Department of Brain Disease, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China

Insomnia has become the second highly prevalent mental illness, secondary only to depression. The hyperarousal model of insomnia is one of the theories dedicated to clarifying the pathophysiological mechanism of insomnia disorder. The resting-state and sleeping EEG provide substantial evidence for this model. The current review firstly summarizes the analytic methods of the resting-state and sleeping EEG, and these methods can be mainly used to analyze the EEG data during wakefulness, sleep onset period and all sleep stages. Through literature review, we found that the EEG evidence of hyperarousal in insomniacs included impaired sleep continuity and architecture, enhanced frequency of arousal, delayed daytime sleep latency, and increased β activity during wakefulness and non-rapid eye movement sleep. Some interventions, such as cognitive behavioral therapy for insomnia, non-benzodiazepine hypnotics and slow oscillating transcranial direct current stimulation during sleep, turned out to be the effective therapies that could reduce the cortical hyperarousal in patients with insomnia. Power spectral analysis might aid in differentiating some insomnia subtypes, and could be used in the diagnosis and evaluation of the treatment response in patients with insomnia, but the confounding factors such as age, gender, and EEG band subdivision, should be considered. Future studies should focus on different insomnia subtypes, adopt a unified EEG band subdivision, and consider the possible interferences of patients' age and gender. Based on the polysomnography derived sleep scoring, some meso/micro-analyses such as EEG source imaging and EEG time-frequency analysis should also be our primary concerns.

insomnia disorder, hyperarousal, power spectrum analysis, resting-state EEG, sleeping EEG

doi: [10.1360/SSV-2019-0234](https://doi.org/10.1360/SSV-2019-0234)