

脑器质性病变导致淡漠的研究进展*

霍速¹ 宋为群^{1,2,3,4}

1 研究背景

淡漠(apathy)的特征主要包括:与意识水平、认知和运动障碍无关的①缺乏目标指向性行为;②目标指向性思想内容减少,即动机缺乏;③情感贫乏^[1-2]。脑部器质性病变后淡漠非常常见,占皮质下缺血性脑血管病患者的18.2%^[3],首次脑卒中(缺血性和出血性)亚急性期患者的21%^[4],占脑外伤(trumatic brain injury,TBI)患者的50%—70%^[5-6]。这类患者最主要的问题是缺乏主动参与康复训练的动机,而主动性训练是脑损伤后促进运动、认知等功能恢复的主要途径。患者本人不能主动参与训练将会大大影响其康复效果,同时给家属造成身体和精神上沉重的负担。他人的好意劝说和激励常引起患者失去控制的暴力侵犯行为。

动机(motivation)是指促使有机体去寻找一个目的或满足一种需要的能量,或指激励人去行动的主观原因,常以愿望、兴趣、理想等形式表现出来。这是个体产生和维持其行动的一种心理状态。动机缺乏则会失去主动性,即使日常生活中最简单、最基本的活动也不愿完成。

脑部器质性病变患者的淡漠从临床诊断角度应属于器质性人格障碍的一种类型,其特点是病前行为的习惯模式发生显著改变,尤其是情感,需要和冲动的表露受到影响。诊断要点:除具备脑疾病、损害或功能紊乱的病史或其他依据外,坚持目标指向性活动的能力持续地减退,特别是对耗费时间较长且不能当时就获得满足的活动;情绪性行为的改变,淡漠更为突出(引自《国际疾病分类第十次修订文本》(ICD-10)精神与行为障碍类别目录F07.0)。

2 基础研究

2.1 神经递质与解剖结构

与动机有关的主要神经递质是多巴胺^[7-9]。多巴胺属于单胺类兴奋性神经递质,在大脑的运动控制、情感思维和神经内分泌方面发挥重要的生理作用,当多巴胺系统被人为激活时(采用电刺激或药物),动物表现为对周围环境探索的兴趣和好奇。多巴胺功能失调可造成多种身心异常。帕金森病

(多巴胺能神经元退化)患者就很少有探索行为,对完成认知能力检查中的各种任务缺乏兴趣;而过高的多巴胺活性则可导致Tourette综合征儿童不能控制的言语和运动、强迫症、欣快、躁狂以及精神分裂症患者的异常行为。此外,可卡因、安非他明等成瘾性药物所致的行为异常也与多巴胺系统的功能失调有关。

与动机有关的神经解剖学基础主要包括前额叶皮质、下丘脑、杏仁核、海马、尾状核、内嗅区(海马旁回前部)和扣带回皮质、中脑腹侧被盖区和前脑内侧束等结构。这些结构相互联络组成奖赏回路(reward circuit)。这里的奖赏是指诱导人或动物去学习状态,是一种积极的影响。奖赏并不等同于愉悦,但愉悦的反应可作为奖赏的一个组成部分。更重要的是,奖赏还是一种能使动物为之主动做出反应的刺激。例如,药物精神依赖性实验研究中较成熟的方法——自身给药试验。在此类试验中,动物能主动尝试并学会程序所设计的动作,自行完成静脉注射(或以其他方式服用)一定量的成瘾性药物。在这里,成瘾性药物就是奖赏性刺激^[10-11]。奖赏回路的上行通路和下行通路的具体结构如下。

上行通路即中脑-边缘多巴胺系统和腹侧-皮质多巴胺系统,为一条从中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area,VTA)、黑质、乳头体上核及中缝核背侧投射至基底核、伏隔核、嗅结节,并有少量神经纤维分布到隔区、海马、杏仁核、前额叶皮质的上行多巴胺投射系统。该系统还可进一步细分为中脑-腹内侧纹状体多巴胺投射系统(meso-ventromedial striatal dopamine system)、中脑-腹外侧纹状体多巴胺投射系统(meso-ventrolateral striatal dopamine system)和中脑-背侧纹状体投射系统(meso-dorsal striatal dopamine system)。其中大多数多巴胺能神经纤维(从VTA的后内侧和线形中间核投射到伏隔核和嗅结节)的投射角度为:从后内侧至前外侧,与矢状位中轴呈45°夹角^[12]。

下行多巴胺系统的细胞体位于前额叶皮质,发出下行轴突至下丘脑外侧,再从下丘脑外侧经前脑内侧束(medial forebrain bundle,MFB)至被盖部腹侧^[13]。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2010.04.024

* 基金项目:国家自然科学基金(30540058, 30770714);北京市自然科学基金(7052030);北京市委组织部优秀人才基金;北京市科技计划项目(Z0005187040191-1);首都医学发展科研基金(2007-2068)

1 首都医科大学宣武医院康复医学科,北京,100053; 2 教育部神经变性病重点实验室; 3 认知神经科学与学习国家重点实验室,认知功能障碍临床研究康复基地; 4 通讯作者

作者简介:霍速,女,主治医师; 收稿日期:2009-08-26

位于下丘脑外侧的从中脑被盖部腹侧到伏隔核的前脑内侧束是主要的多巴胺传导通路,可称为一个行为易化系统 (behavioral facilitation system),是人保持好奇心和兴趣的关键部位,对该部位给与刺激时,人的反应是:“一些有趣、让人兴奋的事情正在发生”——这是对内源性动机的主观感受。

目前对奖赏回路的研究多与药物成瘾有关^[10-11,14-15]。对该系统经深部电极给予电刺激或药物注射可使动物产生条件位置性偏爱 (conditioned place preference, CPP) 以及自我给药 (self-administration) 行为等药物强化作用的表现。

2.2 多巴胺系统的工作方式

多巴胺神经元本身并不负责学习,而是负责对学习来的信息进行编码、反馈 (学习产生了好结果就继续释放多巴胺以加强学习) 和预测^[8]。

多巴胺以两种方式分别影响人的行为:时相反应 (phasic responses, 爆发或暂停释放) 方式和以持续水平发放 (tonic levels) 的方式。时相反应用来预报错误,持续发放的作用是激活反应。时相反应的机制是:与行为相关的刺激使多巴胺神经元激活,在突触间隙形成多巴胺的浓度高峰,但很快会被再摄取而失活;持续的,低水平的,“背景式”的多巴胺释放受前额叶皮质传入纤维调控,可以通过对细胞外多巴胺水平的调节来控制短暂释放所产生的反应强度^[12]。

精神分裂症患者的前额叶皮质持续多巴胺释放减少,使其对短暂多巴胺释放的调控能力降低,从而使得反应性释放的多巴胺产生非正常的巨大效应^[16-17]。可见,就如同无机化学中用弱酸或弱碱配制的缓冲液可在加入强酸或强碱时阻碍溶液 pH 值的剧烈变化那样,持续性、低水平的多巴胺释放所起到作用的是使脑中多巴胺总的水平不致过高或过低。

通过实验的方法,如短促的电刺激 ($\geq 10\text{Hz}$) 或注射安非他明和可卡因可激活多巴胺神经元产生短暂的多巴胺释放,同时利用循环电压计和计时电流计的快速扫描来进行检测多巴胺的时相性水平;通过微透析技术可检测到多巴胺的持续发放,但不适用于短暂释放^[12]。

2.3 对动机的行为学研究

多巴胺回路负责产生兴奋性和创造性以及战斗和探索世界的愿望,也就是各种动机。动机是与生俱来的好奇心、兴趣和探索精神^[7]。探索的范围与动物或人的机体结构和功能的发育相适应,逐步扩大并加深,各种动机的不断产生使得运动、感知和认知能力不断达到更高的水平。

动机可分为内源性 (intrinsic) 和外源性 (extrinsic) 两大类,前者使动物或人直接从实践的过程中获得快乐,最有效的激励是发现介于已经熟悉的和完全不了解的情境之间的新奇事物,而不是外在的奖励 (如食物、金钱和性)。此类动机所产生的活动有:与商业活动或其他外在奖励无关的游戏、爱好 (歌唱、绘画及体育运动)、探险活动等。对于个体的生存

和发育,内源性动机的积极作用是使头脑保持一种理想水平的唤醒状态——毫无刺激或太过刺激都会使人恐惧。行为-唤醒 (action-arousal) 是由中脑-纹状体腹内侧多巴胺系统调控的意识-机体互动状态。高度的行为-唤醒状态可以激励动物去探索、挑战生存环境^[12]。内源性动机还可使可以预见的错误有效减少,使个体通过后天学习而获得的各项能力进步得更快。外源性动机是与可预见的外部奖励有关的动机。外部奖励 (食物、金钱、提高等级等) 可加强动物或人做出相应行动的动机,而过多的外源性奖励实际上会破坏内在动机。但目前对脑和动机的行为学研究大多采用外部奖赏 (食物、性等) 的方法,这些研究发现:多巴胺系统可以被各种新奇刺激和可预期的奖赏所引起的激励事件激活,也可以在激励减退,如可预见的奖赏刺激减弱 (食物持续堆积) 或没有得到应有奖赏时被抑制^[7]。

3 临床研究

3.1 淡漠的诊断标准

到目前为止,被各国研究者广为采用^[18-19]的淡漠的诊断标准是由 Marin 在 1990 年提出的,即淡漠就是非因意识、智力障碍和精神伤害 (emotional distress) 所致的原发性动机缺乏。具有下列特征之一的患者就可称为淡漠综合征:①精神分裂症 II 型,或阴性症状;②额叶损伤;③精神病后抑郁;④右半球额颞部脑梗死;⑤扣带回/辅助运动区梗死;⑥安非他明或可卡因戒断;⑦其他原因的儿茶酚胺缺乏,尤其是多巴胺缺乏,例如抗精神病药物所致运动不能,环境诱导或奖赏丧失,就像角色丧失,体制化以及其他环境方面的不足;⑧主要感觉、运动功能的丧失,包括听力及视力;⑨淡漠型甲状腺功能亢进^[20]。

3.2 淡漠与脑部器质性病变性质和部位的关系

在日本的一项调查中,67 例首次发作的缺血性或出血性脑卒中患者,发病 21—90 天,年龄 45—90 岁,没有明显的痴呆或失语,其中有淡漠表现的共 14 例,占 21%,其年龄和认知障碍程度均高于无淡漠表现患者,而神经受损程度、抑郁程度和入院时各项评定均与非淡漠患者无显著差异,但经过康复训练,在出院时的 Barthel 指数和功能独立性评定 (functional independence measures, FIM) 两项日常生活活动能力评估中,成绩均低于无淡漠表现的患者。而另一项同样来自日本的研究显示:237 例卒中患者中,有 95 例 (40.1%) 的患者淡漠评分 (apathy scale, AS) 显示为淡漠,42 例 (19.2%) 达到神经精神症状问卷 (neuropsychiatric inventory, NPI) 的淡漠标准^[4]。

对皮质下缺血性脑血管病 (subcortical ischemic vascular disease, SIVD) 患者多中心的临床研究表明,270 例 55 岁以上的患者中,49 例 (18.2%) 出现淡漠,淡漠的发生与受教育时间

($P=0.002$)、认知障碍程度($P=0.003$),有无痴呆($P=0.0001$)以及 MRI 检查中脑灰质、白质体积、白质腔隙性梗死体积(均为 $P=0.0001$)、海马体积($P=0.001$)、壳核腔隙性梗死体积($P=0.003$)相关,而与性别、年龄、MRI 中脑白质区高信号、尾状核、苍白球及丘脑中腔隙性梗死的体积无明显相关性^[9]。

对于脑外伤患者,一项临床研究^[10]将研究对象分为两组,一组只有前额叶外侧皮质损伤,另一组只有前额叶内侧皮质损伤。经过筛选,每组中各有 8 例在年龄(相差 ± 5 岁),性别,受教育时间(相差 ± 2 年),种族,社会经济条件(相差 ± 1 个社会级别),左脑或右脑损伤以及受伤原因等方面条件最为接近,将他们作为入选样本,分别在其脑外伤 2 周及 3 个月后进行症状和行为进行评价。先后两次评价均显示:前额叶外侧皮质损伤的患者更易出现动机缺乏。此前大部分研究显示,淡漠也常见于涉及前扣带回皮质的前额叶内侧的大面积损伤。

3.3 淡漠与其他神经心理障碍间的关系

脑器质性病变患者的淡漠常被误认为是懒惰、抑郁或痴呆。淡漠可以是抑郁或痴呆的症状之一,也可以在没有抑郁、认知功能正常时独立存在。Marin 在他的文章中提出了谵妄、痴呆、抑郁、运动和运动不能性缄默症、意志力丧失、悲观和堕落等精神行为异常与淡漠的鉴别方法^[10]。

3.3.1 淡漠与认知障碍的关系:淡漠与痴呆同时存在的情况十分常见^[22]。前文所述的对 270 例年龄 55 岁以上 SIVD 患者进行的研究中,认知障碍和淡漠在发生人数方面的对应关系见表 1^[9]。可见,认知功能减退与淡漠的发生关系密切。

3.3.2 淡漠与抑郁的关系:淡漠与抑郁的鉴别要点是患者本人有无精神痛苦和情绪低落。有研究显示,83 例脑外伤患者,10.84%有淡漠,无抑郁;另有 10.84%有抑郁,无淡漠;60%淡漠和抑郁并存。年轻患者较年老者更易表现为淡漠和抑郁并存,而损伤严重者更易表现为仅有淡漠^[9]。

抑郁是脑内 5-HT 缺乏和(或)乙酰胆碱过多造成的,而 5-HT 和乙酰胆碱以及乙酰胆碱和多巴胺均可产生相互抑制。高水平的 5-HT 可抑制乙酰胆碱的释放,从而提高多巴胺的活性,故对抑郁症的治疗常缓解其伴发的淡漠。但是,有研究显示:服用氟西汀、帕罗西汀等选择性 5-HT 再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors,SSRIs)可使抑郁症患者出现淡漠表现或原有的淡漠加重,其原因可能是:SSRIs 导致前额叶功能受损(突触间过多的 5-HT 使前额叶多巴胺的传递减少)或长期服用帕罗西汀使 5-HT 受体敏感性减低^[23]。

3.4 对淡漠程度的评价

3.4.1 对淡漠程度的量表评价:对于脑器质性病变导致人格障碍的患者,由于其认知功能或情绪状态很有可能存在异常,导致其不能配合调查问卷式的评测,常常需根据看护人员或主管医生提供的资料进行评估。常用评定方法如下:

3.4.1.1 定性-半定量评定方法:可用于对患者的筛选。如在

表 1 不同认知水平的患者中淡漠患者的分布

	认知功能正常 (n=103)		认知功能轻度受损 (n=74)		痴呆 (n=93)		P 值
	例	%	例	%	例	%	
淡漠人数	2	1.9	12	16.4	35	37.6	<0.0001

上述多中心 SIVD 患者所做的研究中,根据患者本人及看护者的报告和直接的临床检查,对患者有无淡漠及其大致程度进行分级:0=无;1=可疑;2=有,但较轻,在阈限下;3=有且较重,在阈限上水平;4=不好说。将 0、1 级者纳入“无淡漠”组,将 2、3 级者纳入“淡漠”组,以便进一步探讨各种因素与淡漠发生的关系。

3.4.1.2 淡漠评分(Apathy Evaluation Scale,AES):AES 由美国 Marin(1991)编制,可用于评价脑部病变患者的淡漠程度。问卷共有三个版本,分别由患者本人(self-rated,AES-S)、看护人员(informant-rated,AES-I)和医生(clinician-rated,AES-C)回答完成,其主要内容基本相同,只是对一些问题的描述方式有所不同。其中,AES-C 需要与其主管医生进行半结构访谈(semi-structured interview)来完成^[24]。

该量表在临床使用较为广泛,但 Glenn 等^[25]认为 AES-S 和 AES-I 对脑外伤患者不能制定出有足够敏感性和特异性的划界线来预测出医生是否会将会患者评价为淡漠。脑外伤患者来自家庭成员的评分高于患者本人。

3.4.1.3 额叶系统行为评分(Frontal Systems Behavior Scale,FrSBe):FrSBe 是一项由负责看护患者的家属完成的有 46 个题目的行为等级评分,用来评价与脑部额叶和额叶系统损伤有关的行为异常。其中包括 3 个方面的评价:执行功能,抑制解除和淡漠。采用 5 点式评分。由患者家属分别评价患者在发病之前和当前的状况。最后得到总分和三个分项评分。原始评分经年龄和教育程度校正后得到可用于数据分析的 T-分值^[25-26]。

3.4.1.4 神经精神症状问卷^[27-28](Neuropsychiatric Inventory,NPI):NPI 评价 12 个常见痴呆的精神行为症状,包括妄想、幻觉、激越、抑郁、焦虑、淡漠、欣快、脱抑制行为、异常动作、夜间行为紊乱、饮食异常。NPI 的评分要根据对照料者的一系列提问来评分,而且既要评定症状的发生频率,也要评定严重程度。病情严重程度按 3 级评分,即轻、中、重度分别评为 1、2、3;发生频率按 4 级评分。另外,该量表还要求评定照料者的心理痛苦,按 6 级评分评定。

3.4.1.5 阴性症状量表(Scale for the Assessment of Negative Symptoms,SANS):Andreasson 因研究阴性和阳性症状为主的精神分裂症的需要,于 1982 年编制了阴性症状量表(SANS)和阳性症状量表(Scale for the Assessment of Positive Symptoms,SAPS)。由量表协作研究组(费立鹏、夏梅兰等)于 1990 年修订中国常模。该量表的主要内容分为情感平淡、言

语障碍、意志缺乏、兴趣/社交缺乏、注意障碍等五个分项目,共 24 项评分内容。其中意志缺乏和兴趣/社交缺乏两个分项目与动机缺乏关系最为密切。量表要求根据最近一个月病人的实际情况在①无、正常或相反;②可疑;③轻度;④中度;⑤重度;⑥极重等六个级别中进行选择。一般采用自然的临床精神检查方式进行交谈,如患者由于病情和缺乏自知力等原因,使量表中某些项目评定发生困难,则需要借助别人报告或其他资料提供信息。虽然此量表一般用于精神疾病,特别是精神分裂症患者,但由于其评定内容较接近淡漠的相关表现,且根据 Marin 的淡漠诊断依据,具有阴性症状的精神分裂症患者亦被认为属于淡漠之列,故本文作者考虑,是否也可将其用于脑部器质性病变患者的淡漠的评定。

3.4.1.6 其他:对于抑郁症患者的动机缺乏问题,可用抑郁评价量表,如汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)和老年抑郁量表(Geriatric Depression Scale, GDS)中的与淡漠有关的分项目进行评分^[21];对于帕金森病并发的淡漠,可采用帕金森病统一评分量表(unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS)中的淡漠分项进行测评^[20]。

3.4.2 利用仪器设备的客观评价方法。

3.4.2.1 功能磁共振成像的应用:对于没有明显认知和交流障碍的患者,可采用功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)的研究方法,对任务状态的 fMRI 数据进行分析,可得到较为客观的评价结果。

在这类评价中,应用较多的是钱币激励延迟任务(Monetary Incentive Delay Task, MID)^[30];被试在了解操作方法后首先进行练习(对照任务),然后开始去完成奖赏类任务与惩罚类任务。每一类由 100 项任务组成,每项任务耗时 6 秒,共 10 分钟。每一项任务中, fMRI 扫描两次,每次持续 3 秒,用血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)方法测定脑部的激活区的范围。该范式首先由 Brian Knutson 等人用于研究正常人在可以预见的潜在奖励或惩罚的活动中脑部的激活区, fMRI 结果显示:在对照任务中,所有被试在选定的兴趣区中并未出现明显的激活现象。而潜在奖励任务中,尾状核、丘脑、前脑中部区域和左侧运动皮质有激活现象;在潜在惩罚任务中,除上述区域外,壳核和前扣带回也有激活现象。这一结果以及其他在正常人群中所做的试验结果可以作为正常参考来对淡漠患者任务状态 fMRI 激活区域范围的改变进行分析。

除上述范式以外,还有其他一些类似的研究方法,例如将任务的奖励设为不同档次^[29]等。

3.4.2.2 事件相关电位技术的应用:事件相关电位(event-related potential, ERP)技术在认知科学领域有广泛的应用,但用于对淡漠问题的研究还很少。日本学者 Yamagata 等人通过对 29 例皮质和皮质下区域卒中患者采用 oddball 范式进行听觉 ERPs 测试,发现与无淡漠的患者相比,淡漠患者在新

异刺激发生时 P3 潜伏期显著延长,额叶 P3 波幅明显降低,且与改良 AES 评分明显相关。无淡漠的患者新奇刺激 P3 波幅最高的区域是 Cz 区,而淡漠患者则在 Pz 区波幅最高。淡漠患者 Cz 区的新奇刺激 P3 潜伏期明显延长,而两组在 Pz 区的靶刺激 P3 潜伏期的差异则无显著性。在 Fz 区,淡漠患者的新奇刺激 P3 波幅显著降低($P<0.01$),靶刺激 P3 也较无淡漠患者也有临界性降低($P<0.1$)。该临床试验的优点是:被试不需对新奇刺激做出任何行为输出,这种范式非常适合淡漠患者^[32]。

另一研究中,23 例精神病(包括精神分裂症及情感性精神病)患者为实验组,25 名正常人为对照组,头戴阻隔声音的耳机进行按键操作。正常人按键前 150—75ms 的 γ 波(反映与任务相关的唤醒)同步化与对侧体感 ERPs 呈显著正相关($r=0.40, P<0.05$),而精神病患者无此相关性($r=0.05, P=0.81$)。正常人 β 波同步化与体感 ERP 无明显相关性。精神病患者左侧半球 FC5 区按键前 β 波同步化与意志力缺乏(avolition)/淡漠程度负相关($r=-0.44, P<0.04$),而 γ 波同步化与意志力缺乏/淡漠无明显相关性,提示异常的运动觉和其他本体感觉可能是导致此类患者缺乏运动主动性的原因之一^[33]。

3.5 对淡漠的治疗

动机缺乏患者由于其淡漠并常伴有认知障碍甚至痴呆,对一般的认知训练及心理、行为治疗的依从性差,故往往疗效欠佳。

3.5.1 药物治疗:理论上,能够提高动机水平的药物,如刺激剂[右旋苯异丙胺(dextroamphetamine), 哌甲酯(methylphenidate)], 兴奋性抗抑郁药(安非他酮(bupropion), 普罗替林(protriptyline), tranilcipromine, 文拉法辛(venlafaxin)), 拟多巴胺类药[金刚烷胺(amantadine), 溴隐停(bromocriptine), 左旋多巴/卡比多巴(levodopa-carbidopa), 司来吉兰(selegiline), 普拉克索(pergolide)或胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐(donepezil), 加兰他敏(galantamine), 利凡斯的明(rivastigmine)]均应有效^[34]。其中,哌甲酯[哌醋甲酯, 利他林(Ritalin)]最为引人注目。其作用机制是通过阻断纹状体对传导递质的再摄取来提高突触间隙和细胞外的多巴胺和去甲肾上腺素浓度^[35],目前主要用于对儿童注意力缺陷多动症的治疗,在减轻各类人群的淡漠表现方面亦取得一定疗效,证实额叶皮质下回路在淡漠发病机制中的作用^[34-36]。此外,胆碱酯酶抑制剂(acetylcholinesterase inhibitors)如多奈哌齐、利凡斯的明等为特异的不可逆性乙酰胆碱酯酶抑制剂,主要存在于脑部,通过延缓功能完整的胆碱能神经元对释放乙酰胆碱的降解而促进胆碱能神经传导。据报道此类药物可以减轻痴呆、脑卒中及脑外伤患者的淡漠程度^[37]。利凡斯的明在脑部病变所致的行为控制障碍中,对淡漠、焦虑、妄想和幻觉的疗效最为明显^[38]。但到目前为止,对于动机缺乏(淡漠)的药物治疗还缺乏很有说服力的对照研究^[39]。

3.5.2 心理治疗:一般认为,对于仍具有一定认知和交流能力的患者,在其所熟悉的环境中,逐渐增加外部刺激和能引起其兴趣的事物,在看护者的支持和帮助下促进患者尽量运用其未丧失的能力应该能产生一定效果^[40]。已有的报道包括小组讨论、音乐疗法和认知刺激等主动参与性治疗方法,在减轻淡漠方面取得了一定效果。但到目前为止,关于用心理干预方法专门治疗淡漠问题的研究还很少。还有一些对患有帕金森、阿尔茨海默病等疾病的淡漠患者的心理治疗的研究,但大多仅针对老年患者,且病例数量也比较少^[39]。

4 小结

脑部器质性病变后的淡漠是很多患者康复训练效果不佳的主要原因,但目前对这一问题的临床研究还很少,尤其是对该类患者脑部处理问题过程的特点尚缺乏了解,现有的药物及心理治疗亦无肯定的有说服力的疗效。因此,有必要开展对脑部器质性病变后淡漠问题的进一步研究。如能为这类问题找到简便有效的治疗方法,将会使更多的脑部器质性病变患者积极主动地参与康复训练,从而提高其生存质量,减轻家庭和社会负担。

参考文献

- [1] Marin RS. Apathy: Concept, Syndrome, Neural Mechanisms, and Treatment [J]. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 1996,1(4):304—314.
- [2] Glenn MB, Burke DT, O'Neil-Pirozzi T, et al. Cutoff score on the apathy evaluation scale in subjects with traumatic brain injury [J]. *Brain Inj*, 2002,16(6):509—516.
- [3] Lavretsky H, Zheng L, Weiner MW, et al. The MRI brain correlates of depressed mood, anhedonia, apathy, and anergia in older adults with and without cognitive impairment or dementia [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2008,23(10): 1040—1050.
- [4] Santa N, Sugimori H, Kusuda K, et al. Apathy and functional recovery following first-ever stroke [J]. *Int J Rehabil Res*, 2008,31(4):321—326.
- [5] McAllister TW. Neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury: evaluation and management [J]. *World Psychiatry*, 2008,7(1): 3—10.
- [6] Kant R, Duffy JD, Pivovarnik A. Prevalence of apathy following head injury [J]. *Brain Inj*, 1998,12(1):87—92.
- [7] Kaplan F, Oudeyer PY. In search of the neural circuits of intrinsic motivation[J]. *Front Neurosci*, 2007,1(1): 225—236.
- [8] Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007,191(3):391—431.
- [9] Jentsch JD, Roth RH, Taylor JR. Role for dopamine in the behavioral functions of the prefrontal corticostriatal system: implications for mental disorders and psychotropic drug action [J]. *Prog Brain Res*, 2000,126:433—453.
- [10] Vassoler FM, Schmidt HD, Gerard ME, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell attenuates cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking in rats [J]. *J*

- Neurosci*, 2008,28(35):8735—8739.
- [11] Park WK, Bari AA, Jey AR, et al. Cocaine administered into the medial prefrontal cortex reinstates cocaine-seeking behavior by increasing AMPA receptor-mediated glutamate transmission in the nucleus accumbens [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(7):2916—2925.
- [12] Ikemoto S. Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex [J]. *Brain Res Rev*, 2007, 56(1): 27—78.
- [13] Bielajew C, Shizgal P. Evidence implicating descending fibers in self-stimulation of the medial forebrain bundle [J]. *J Neurosci*, 1986,6(4):919—929.
- [14] Dreher JC, Kohn P, Kolachana B, et al. Variation in dopamine genes influences responsivity of the human reward system[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(2): 617—622.
- [15] Kenny PJ, Chartoff E, Roberto M, et al. NMDA receptors regulate nicotine-enhanced brain reward function and intravenous nicotine self-administration: role of the ventral tegmental area and central nucleus of the amygdale [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(2): 266—281.
- [16] Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia [J]. *Neuroscience*, 1991, 41(1): 1—24.
- [17] Grace AA. The tonic/phasic model of dopamine system regulation: its relevance for understanding how stimulant abuse can alter basal ganglia function [J]. *Drug Alcohol Depend*, 1995, 37(2):111—129.
- [18] Starkstein SE, Leentjens AF. The nosological position of apathy in clinical practice [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(10):1088—1092.
- [19] Clarke DE, Reekum R, Simard M, et al. Apathy in dementia: an examination of the psychometric properties of the apathy evaluation scale [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2007, 19(1):57—64.
- [20] Marin RS. Differential diagnosis and classification of apathy [J]. *Am J Psychiatry*, 1990, 147(1):22—30.
- [21] Paradiso S, Chemerinski E, Yazici KM, et al. Frontal lobe syndrome reassessed: comparison of patients with lateral or medial frontal brain damage [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 67(5):664—667.
- [22] Clarke DE, van Reekum R, Simard M, et al. Apathy in dementia: clinical and sociodemographic correlates [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2008, 20(3):337—347.
- [23] Wongpakaran N, van Reekum R, Wongpakaran T, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use associates with apathy among depressed elderly: a case-control study [J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2007, 6: 7.
- [24] Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale [J]. *Psychiatry Res*, 1991, 38(2):143—162.
- [25] Davis JD, Tremont G. Impact of frontal systems behavioral functioning in dementia on caregiver burden [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2007, 19(1): 43—49.
- [26] Grace J, Malloy P. Frontal Systems Behavior Scale (FrSBs): Professional Manual. Psychological Assessment Resources; Lutz, Florida: 2001.

- [27] Liu W, Miller BL, Kramer JH, et al. Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia [J]. *Neurology*, 2004, 62(5):742—748.
- [28] Knutson KM, Zamboni G, Tierney MC, et al. Neural correlates of caregiver burden in cortical basal syndrome and frontotemporal dementia [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 26(5): 467—474.
- [29] Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, et al. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations [J]. *Mov Disord*, 2008, 23(14):2004—2014.
- [30] Knutson B, Westdorp A, Kaiser E, et al. fMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task [J]. *Neuroimage*, 2000, 12(1):20—27.
- [31] Goldstein RZ, Alia-Klein N, Tomasi D, et al. Is decreased prefrontal cortical sensitivity to monetary reward associated with impaired motivation and self-control in cocaine addiction [J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(1):43—51.
- [32] Yamagata S, Yamaguchi S, Kobayashi S. Impaired novelty processing in apathy after subcortical stroke [J]. *Stroke*, 2004, 35(8):1935—1940.
- [33] Ford JM, Roach BJ, Faustman WO, et al. Out-of-synch and out-of-sorts: dysfunction of motor-sensory communication in schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(8):736—743.
- [34] Marin RS, Wilkosz PA. Disorders of diminished motivation [J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2005, 20:377—88.
- [35] Rahman S, Robbins TW, Hodges JR, et al. Methylphenidate ('Ritalin') can ameliorate abnormal risk-taking behavior in the frontal variant of frontotemporal dementia [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(3): 651—658.
- [36] Chatterjee A, Fahn S. Methylphenidate treats apathy in Parkinson's disease [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2002, 14(4):461—462.
- [37] Whyte EM, Lenze EJ, Butters M, et al. An open-label pilot study of acetylcholinesterase inhibitors to promote functional recovery in elderly cognitively impaired stroke patients [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 26(3):317—321.
- [38] Figiel G, Sadowsky C. A systematic review of the effectiveness of rivastigmine for the treatment of behavioral disturbances in dementia and other neurological disorders [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(1):157—166.
- [39] Roth RM, Flashman LA, McAllister TW. Apathy and its treatment [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2007, 9(5):363—70.
- [40] Schwarzbald M, Diaz A, Martins ET, et al. Psychiatric disorders and traumatic brain injury [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, 4(4): 797—816.

· 综述 ·

皮质下失语症产生机制的研究现状

李素梅¹ 崔成立² 高凤霞¹

传统的研究认为,失语的原因主要与优势半球位于额叶下后部的前语言皮质(Broca)和颞上回的后语言皮质(Wernicke)及额叶内侧面的运动辅区的上语言皮质的损害有关。80年代以来,随着临床诊断技术的发展,包括CT、功能磁共振成像(fMRI)、单光子发射计算机断层成像术(SPECT)、局部脑血流量(rCBF)、正电子发射断层成像术(PET)的应用,人们发现,皮质下结构(核团或纤维)损害也可产生一系列的失语综合征^[4-5,12],其机制并不十分清楚。甚至有作者发现,皮质下病变时可出现相应语言功能区皮质的血流灌注下降,并伴有相应的失语综合征,二者是否相关,也越来越引起人们关注。同时对于如何能有效的使其恢复也是人们广泛研究的内容。

1 皮质下结构及联系通路

1.1 解剖结构

皮质下结构主要包括基底神经核-内囊、丘脑、脑室旁白质及放射冠区,脑室及脑干、小脑等。皮质下失语症是指病变部位局限于丘脑、基底核-内囊区、脑室周围白质的失语症。基底核是锥体外系统的一个组成部分,是位于皮质下的神经核团,主要由壳核、尾状核、苍白球等组成。尾状核与壳核、苍白球之间有灰白质相间的条纹,故又称之为纹状体。在哺乳类以下的动物,基底神经核是控制运动的最高级中枢;在人类,由于大脑皮质的充分发展,基底神经核的功能退居从属地位。基底神经核与内囊、丘脑在解剖上相比邻,关系密切。内囊位于尾状核、背侧丘脑与豆状核之间,是锥体束纤维的走行通路。丘脑是间脑中的最大部分,约占间脑的4/5,对称性分布于第三脑室两侧,为卵圆形的灰色复合体,包含有多个核团,是重要的感觉及运动中继站^[6]。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2010.04.025

1 内蒙古包头市铁路医院神经内科,014040; 2 内蒙古包头医学院
作者简介:李素梅,女,副主任医师; 收稿日期:2009-05-12