

无动性缄默的研究进展*

宋迪¹ 吴军发^{1,2} 吴毅¹

无动性缄默(akinetic mutism, AM)也称醒状昏迷(co-ma vigil),是意识障碍的一种特殊类型,主要表现为表面清醒,眼睑开闭自如,双眼球能向各方转动或向前注视,但呼之不应,睡眠觉醒周期不规律,无自发言语、情绪反应和随意运动,仅对刺激有反射性的四肢动作和声音定向,存在部分生理反射,四肢肌张力明显增高,双侧病理征阳性,大小便失禁,生活上完全依靠护理^[1]。临床上可见于任何原因所致的脑外伤、脑血管病、脑内肿瘤、脑代谢性疾病、脑中毒性疾病,以及各种原因引起的脑水肿和缺血缺氧性脑病等^[2]。AM的主要发病机制尚无定论,病损位置各不相同,主要以脑干、小脑、前额叶皮质、扣带回、丘脑等损害较为常见。

AM的临床表现与植物状态(vegetative state, VS)、微弱意识状态(minimally conscious state, MCS)的临床表现往往界限模糊,鉴别困难。在诊断标准中,VS是有觉醒但是没有意识内容,MCS是有觉醒和有限的、肯定的自我或环境意识活动,AM是意识障碍的一种特殊类型,临床表现与MCS和VS均有相同和不同之处。AM患者可以如同VS患者一样睁眼或者在声音刺激下睁眼,眼球凝视或随物体运动,完全或几乎完全丧失自发性和主动性,导致动作、思想、言语和情绪的一致减少,但AM患者可以表现出有限的行为启动,甚至偶尔也有复杂的认知调节行为^[3]。AM和MCS都具有弥漫性和严重的运动缺陷、服从简单指令的波动和存在眼动轨迹的特征,但AM患者缺乏MCS患者所具有的自发性运动活动^[4]。

近年来关于AM的研究并不多,大部分为一些病例报道和临床观察性研究。本文现结合相关的研究成果,对其涉及的发生机制、临床表现以及康复治疗进行总结,以期对未来AM患者的早期推断和康复方案提供有价值的参考。

1 AM的发生机制

目前临床上能观察到的AM的病损位置各不相同,多分别见于小脑附近、丘脑以及大脑前动脉支配区域(部分前额叶和基底节等)的病损,因此我们先以病损位置来对AM进行分别阐述,以期找到上述不同位置病损引发AM的特点和

它们之间的不同之处。

1.1 小脑缄默综合征(cerebellar mutism syndrome, CMS)

CMS是AM的主要类型之一,最常见于儿童后颅窝肿瘤广泛切除术后,由1985年Rekate等^[5]观察了6例后颅窝术后发生缄默的儿童后首次提出。其临床特点是以缄默为主要表现,可伴有吞咽障碍、共济失调、构音障碍、情绪异常等症状,儿童还伴有哭闹、拒食和精神行为异常^[6]。病程主要分为三期:术后首先有数小时到2天的潜伏期^[7],后出现持续数日至数月不等的缄默期^[8],后自发进入2—3周的缄默后期,此期大部分患者首先恢复的是小脑半球的肢体运动功能,随后口咽肌功能好转,进食增加,最后是言语功能逐渐好转(仍不连贯),但认知、情绪以及部分行为障碍仍持续存在^[9],部分患者会遗留有构音障碍^[10]。

大部分学者认同CMS是一种器质性疾病,而对其发病机制和解剖学基础尚有争议。目前比较认同的假说为小脑发出的小脑齿状核—脑干—丘脑—前额叶皮质通路中断^[11-12]。该通路主要为小脑齿状核发出,从小脑上脚离开小脑后交叉至对侧前回和中央旁小叶前部,与锥体系和锥体外系发生联系,在运动功能和非运动功能(如语言生成、言语协调、工作记忆、执行控制能力)等方面发挥协调作用。例如有学者通过弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)研究证实了齿状核—小脑上脚—对侧中脑—丘脑外侧核—背外侧前额皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)终止于DLPFC附近的额上回或者进入额叶白质纤维,可影响工作记忆^[13]。也有研究发现大脑与小脑之间的部分通路可能不是单向的,而是闭合性环路来进行交互^[14],如前额叶皮质(前额叶的上部8区及下部Broca区的44区和45区)—内囊—脑桥核—小脑中脚—齿状核—小脑上脚—红核,部分进入红核脊髓束到达脊髓前脚,部分经丘脑再到前额叶皮质,通过该环路小脑将接受的信息整合后再影响大脑皮质和脊髓,从而参与对认知和语言功能的调节^[10,15]。如果存在双侧小脑病变或病变影响到可调节双侧小脑一致活动的小脑蚓部则可能会引发言语肌肉协调功能下降,从而产生言语功能的障碍^[10]。结合以上研究所述,有学者猜想齿状核—脑干—丘脑

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.10.022

*基金项目:上海市科学技术委员会项目(16411955400,17411953900)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,上海市,200040; 2 通讯作者
第一作者简介:宋迪,女,住院医师; 收稿日期:2018-08-12

一前额叶皮质通路是AM的解剖学基础,而在这基础上从小脑至额叶皮质有很多分管不同作用的通路可能在更加细化的层面上进行融合、分支,从而形成复杂的网络结构,以起到小脑对大脑运动、认知、言语等功能的协调作用,因此能够导致齿状核—脑干—丘脑—前额叶皮质通路中断的原发病都有可能引起CMS的产生。

在病因方面,有研究表明尽管手术可能直接损伤小脑齿状核,切断其传出神经通路直接造成CMS(术后立即出现,但此现象较为少见),但大部分患者主要是由于术后继发性小脑水肿、小脑血管痉挛缺血、脑干受压、脑积水累及并影响到齿状核及其传出神经通路所致(因此有1—2天的潜伏期)^[16-17]。

1.2 丘脑相关缄默

丘脑是人脑重要的上下行传导纤维投射区域,是各种通路和环路的重要中继站,丘脑可接受来自脑干的纤维,与边缘系统(包括扣带回、海马等)、内侧和外侧前额叶皮质有着密集的相互连接,属于小脑齿状核—脑干—丘脑—前额叶通路的重要组成部分。

丘脑相关缄默的发病机制可能与丘脑和边缘系统以及前额叶皮质的联系中断有关。单侧丘脑病变时可以由另一侧来代偿,而双侧病变会导致相关的功能丧失,例如意识障碍、情绪改变、眼球运动、Korsakoff遗忘综合征等^[18]。

与CMS相对较为明确的临床特点不同,双侧丘脑病变引起的缄默病例报道较少且散发,尚未统计出明确的危险因素和易发人群。目前已报道过的病因有丘脑出血^[19]、脑外伤^[20]、克雅病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)^[21]、双侧丘脑梗死^[18, 22-23]等。目前丘脑病变大部分以丘脑性失语为主要表现,例如有明显的命名障碍、找词困难、听力理解好但执行口头指令较差,还可伴有感觉障碍、体温变化等其他表现,偶尔伴有部分AM表现^[24]。目前仅有1例丘脑病变导致完全缄默而无其他临床表现的病例报道^[25],但仍不可忽视AM是丘脑病变临床表现中的重要成分(尤其是在双侧丘脑病变的患者中)。

1.3 大脑前动脉支配区域相关缄默

大脑前动脉是颈内动脉主要分支之一,主要供应大脑半球内侧面3/4和额顶叶背侧面上1/4部灰质及皮质下白质。单侧大脑前动脉病变可表现为对侧面舌瘫、对侧下肢轻瘫、小便失禁、对侧强握反射等,双侧大脑前动脉病变可有情绪淡漠、双下肢轻瘫、小便障碍、强握摸索反射等症状。近几年出现多例大脑前动脉闭塞患者在原发病基础上出现AM的报道,尤其是双侧大脑前动脉缺血或闭塞^[26-27],影像学上往往表现为双侧扣带回、辅助运动区、基底节梗死,也有双侧前额叶皮质的梗死引起AM的报道。

大脑前动脉供血区域相关缄默的解剖学基础尚未明朗,

其中1967年Divac等^[28]通过动物模型证实新纹状体特殊部位的损伤和/或额叶到这些部位的投射损伤都可产生丧失动力性失语(avolitional aphasia),表现为描述自发口语减少,词语启动困难,缄默不语,情绪淡漠。1986年Alexander^[29]提出了额叶皮质与皮质下结构连接构成的5个环路,其中“前额叶背外侧环路”(从Brodmann 9区和10区投射到尾状核背外侧然后到黑质和苍白球,再到丘脑的腹前核,最后回到前额叶皮质)的损伤可以阻止语义系统的激活,导致概念信息生成困难,词汇/语义网络搜索不能,从而产生丧失动力性失语。而另一条环路“前扣带回环路”是从前扣带回皮质投射纤维至腹侧纹状体(包括伏隔核、嗅觉纤维、尾状核腹内侧和壳核),从腹侧纹状体投射纤维至苍白球腹侧和黑质、再投射至丘脑背内侧核,最后再回到前扣带回皮质^[29],有研究结果显示该环路的完整与人的主动性和驱动力有密切关系,其破坏与情绪淡漠、主动运动减少和缄默状态有关^[30]。

扣带回也属于齿状核—脑干—丘脑—额叶通路的一部分,接受来自丘脑的投射纤维,参与到额叶本身的环路,与额叶的驱动力、语义搜索等基本功能有关,并且曾报道过的大脑前动脉供血区域相关缄默多为双侧受累,推测单侧受累后,额叶自身的环路也可能通过胼胝体实现的双侧相互交叉和支配而代偿。

2 AM的相关检查及诊断

AM是意识障碍的特殊类型,产生AM往往有相关原发病和比较明确的解剖学部位损害。除了可通过相关病史和其他症状来初步判定外,也需要一些检查来辅助诊断。可通过头颅核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)进行定位,通过MRI也可以根据病灶大小进行趋向性考虑,例如既往研究也提示CMS的发生与病灶体积有关,有学者认为肿瘤如侵犯脑干或脑干受压,或者肿瘤直径>5cm则提示发生术后CMS的可能性较大^[1, 31-32]。定性检查可通过CT血管造影(CT angiography, CTA)、脑脊液检查、脑电图以及其他相关检查明确是否为血管性、代谢性、感染性、免疫性、肿瘤性疾病以及脑内异常放电所致。

在与其他类型的意识障碍进行鉴别时可借助神经电生理检查。例如在与VS或MCS鉴别时,可以借助体感诱发电位(somatosensory evoked potential, SEP)和听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potential, BAEP)来判断。例如若双侧SEP均未引出提示VS和MCS可能性大,而AM的SEP表现与原发病相关,有研究发现在脑白质病变表现为AM的患者中存在SEP的中枢传导时间延长或SEP正常表现的现象^[33]。鉴于研究有限,目前关于神经电生理检查鉴别意识障碍的具体指标还尚无定论,仍需继续研究。

AM的脑内通路损害可通过一些特殊的成像手段来明

确。例如弥散张量纤维束成像(diffusion tensor tachygraphy, DTT)可以用于辨认并可视化检查脑白质纤维的完整性和破坏程度。曾有学者发现临床表现为AM的脑外伤患者有前额叶—尾状核通路的受损^[34],也有学者用弥散张量成像发现后颅窝肿瘤术后患者的小脑和桥—小脑脚的各向异性分数(fractional anisotropy, FA)值均下降,提示以上部位存在髓鞘脱失和轴突损伤^[35]。AM是通路损害相关的临床表现,可通过以上检查手段追踪脑白质纤维的损害,帮助确认AM患者脑白质通路损害的定位和程度,但关于AM患者是否存在有特异性定位的通路,仍需大量的研究来探索。

AM作为意识障碍类型的一种,也可通过单光子发射计算机断层显像(single-photon emission computed tomography, SPECT)来检查脑血流灌注和多巴胺的摄取情况。有研究表明AM患者在^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT显像中双侧纹状体的多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)放射性摄取率均显著降低(排除了其他影响多巴胺摄取的可能因素),经治疗后当AM症状几乎消失时,DAT仍在纹状体内储存,鉴于患者在MRI上唯一显示出的病灶为大脑前动脉支配区域的梗死,可初步考虑是该病灶导致额叶—皮质下环路的损害引起患者的多巴胺转运活性下降和多巴胺能缺乏^[36]。另1例氰化物中毒所致AM患者的SPECT也显示DAT摄取率在发病后1个月内持续进行性下降,空间分布异常以及黑质神经元凋亡^[37]。目前,尽管关于SPECT用于AM诊断和评估的病例报道不多,但多显示多巴胺摄取降低,且随病程的进展有所变化。因此SPECT可能可以在病程中用于早期评估、监测病情进展和指导用药。

3 治疗

3.1 药物治疗

药物治疗首先以治疗原发病为主,辅助以对症支持治疗。在针对AM的药物治疗方面尚无有效的办法。很多国内外研究发现应用左旋多巴和/或联合使用多巴胺受体激动剂对AM治疗有效,症状好转时程在数周至数月不等,格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome score, GOS)在治疗前、后对比差异有显著性意义^[36,38-39]。例如溴隐亭是多巴胺受体激动剂,可以选择性作用于脑内多巴胺D2受体突触后膜,增加多巴胺的敏感性,多巴丝肼能直接提高中枢系统内多巴胺的水平,二者联合可以起到协同作用。该经验主要依据基于AM症状具有刻板性,临床特点与帕金森病(Parkinson's disease, PD)较为相似,且多例患者经SPECT检查后显示有多巴胺摄取率降低等特点^[37-38]。但有学者认为如果多巴胺能缺陷是AM的主要病理生理学机制,使用多巴胺能药物后就应得到更快的良性反馈,且患者在SPECT中TRODAT-1显像特征与PD不同(PD接受腹外侧黑质多巴胺能投射纤维的

壳核较尾状核头更受影响,在AM中这两部分均受到同等的影响),因此AM与PD虽然有一些共同的临床特征,但多巴胺能缺乏不一定是导致AM发展的原因^[36]。因此在多巴胺能药物的使用上仍需要进一步探讨其机制,收集更多的病例、设计更加合理的临床试验来指导治疗。

另外,酒石酸唑吡坦在CMS患者中也有有效的个案报道(其中1例为成年人),但机制不明^[40-41]。目前没有持续性CMS的报道,因此该药的应用仍需进一步探究。

3.2 康复治疗

目前关于该病症的临床康复治疗相关研究很少,故缺乏有力证据支持何种康复治疗适合该类患者,需要临床上加以关注和深入研究。有研究显示在多巴胺摄取率明显低的患者中,单纯使用药物治疗对患者的改善意义不大,需结合言语认知治疗和物理治疗才能取得最大的效果,同时家庭和社会对患者的心理支持也非常重要^[37]。

大部分AM患者临床表现中存在认知障碍和情绪障碍,认知和情绪障碍一方面是患者的临床表现,另一方面也会对言语治疗等过程造成影响,因此大部分AM患者的康复治疗以先改善认知为首要目的。例如作业治疗,可通过视听触温觉辨别、认物辨别等改善理解、判断能力的训练,简单游戏、练习手工制作、参与户外活动等改善患者心理状态训练,时间感、数目顺序等改善注意力的训练等。大部分AM患者在早期较难配合,但仍可以在该阶段尽量通过早期介入、早期刺激,丰富患者周围环境等来进行认知功能的改善。在此基础上也可通过经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)来进一步改善认知和情绪障碍。TMS是一种非侵入性、安全的皮质神经元刺激方法,基于电磁感应原理在大脑中形成足够的电场,从而调控神经元去极化等神经电活动。目前已有研究证实,TMS可通过调节局部脑区血流量、葡萄糖代谢及神经元兴奋性等促进皮质相互作用平衡,从而改善脑卒中患者认知功能^[42],在轻度认知障碍、记忆力、执行力、注意力、定向力等方面均有一定疗效^[43]。TMS主要通过调整参数和部位来产生不同的疗效,对于认知障碍目前临床上多采用重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)DLPFC的方案。DLPFC在认知功能中起到很重要作用,定位于DLPFC的TMS可以通过影响脑功能连接来达到改善认知的目的。已有纳入随机对照研究的循证医学研究表示定位于DLPFC的rTMS可以显著提高轻度认知功能损害患者的总体认知水平、情境记忆、词语流畅性等单一认知域的神经心理学检测评分^[44]。也有研究显示,对于阿尔兹海默病患者(以认知障碍为主的一种神经退行性病变)来说,每日刺激多个部位(DLPFC、Broca区、Wernicke区等)的高频TMS结合认知训练可以显著提高其多个临床认知量表的评分。在情绪障碍的TMS治疗方面,作用于左

DLPFC的高频rTMS是目前被广泛认可的治疗方案,对于抑郁、焦虑状态都有治疗作用^[45]。因此我们认为,TMS在缄默的患者中可以作为主要的康复方案之一,可针对缄默患者的认知和情绪障碍,同时也可以为言语治疗、作业治疗等其他需要配合的康复训练做好辅助,但对此仍需更高级别的研究证据支持。

4 小结

AM作为特殊类型的意识障碍,近年来得到越来越多的重视。该病征到目前为止还有很多方面仍有待进一步研究,如涉及的相关通路以及指标,发病后的评估工具以及预后评价,药物治疗的机制、康复方案的制定等。因此,仍需要设计合理的临床试验,在机制上明确相关通路,在临床上制定评定量表,并明确发病以及进展的生物标志,优化药物以及康复治疗方案,使更多的患者受益。

参考文献

- [1] Wells EM, Khademian ZP, Walsh KS, et al. Postoperative cerebellar mutism syndrome following treatment of medulloblastoma: neuroradiographic features and origin[J]. Journal of Neurosurgery Pediatrics, 2010, 5(4): 329.
- [2] Herklots MW, Oldenbeuving A, Beute GN, et al. Lack of motivation: Akinetic mutism after subarachnoid haemorrhage [J]. Netherlands Journal of Critical Care, 2016, 24(3): 29—32.
- [3] Burke WJ. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria[J]. Neurology, 2002, 59(9): 1473; author reply 1473—4.
- [4] Hodelin-Tablada R. Minimally Conscious State: Evolution of concept, diagnosis and treatment[J]. MEDICC Rev, 2016, 18(4): 43—46.
- [5] Rekaté HL, Grubb RL, Aram DM, et al. Muteness of cerebellar origin[J]. Archives of Neurology, 1985, 42(7): 697—698.
- [6] van Baarsen K.M, Grotenhuis JA. The anatomical substrate of cerebellar mutism[J]. Medical Hypotheses, 2014, 82(6): 774.
- [7] Wells EM, Walsh KS, Khademian ZP, et al. The cerebellar mutism syndrome and its relation to cerebellar cognitive function and the cerebellar cognitive affective disorder [J]. Developmental Disabilities Research Reviews, 2008, 14(3): 221.
- [8] İldan F, Tuna M, Erman T, et al. The evaluation and comparison of cerebellar mutism in children and adults after posterior fossa surgery: report of two adult cases and review of the literature [J]. Acta Neurochirurgica, 2002, 144(5): 463—473.
- [9] Küper M, Timmann D. Cerebellar mutism [J]. Brain & Language, 2013, 127(3): 327—333.
- [10] 戎宏涛, 岳树源, 惠旭辉. 小脑性缄默症[J]. 中华神经外科杂志, 2015, 31(1): 101—103.
- [11] 张锐, 刘宏毅, 邹元杰, 等. 儿童后颅凹术后缄默综合征[J]. 临床神经外科杂志, 2004, 1(3): 109—110.
- [12] Law N, Greenberg M, Bouffet E, et al. Clinical and neuroanatomical predictors of cerebellar mutism syndrome [J]. Neuro Oncol, 2012, 14(10): 1294—1303.
- [13] Law N, Bouffet E, Laughlin S, et al. Cerebello-thalamo-cerebral connections in pediatric brain tumor patients: impact on working memory[J]. Neuroimage, 2011, 56(4): 2238.
- [14] Strick PL, Dum RP, Fiez JA. Cerebellum and nonmotor function[J]. Annual Review of Neuroscience, 2009, 32(32): 413.
- [15] 朱长庚. 神经解剖学[M]. 北京: 人民卫生出版社. 2009.
- [16] Wibroe M, Cappelen J, Castor C, et al. Cerebellar mutism syndrome in children with brain tumours of the posterior fossa[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 439.
- [17] Gelabertgonzalez M, Aranechabe E. Cerebellar mutism[J]. Brain & Language, 2017, 127(3): 327.
- [18] Carota A, Pop AI, Dueron N, et al. Akinetic mutism and utilization behavior after bilateral thalamo-polar artery stroke [J]. Acta Neurologica Belgica, 2014, 114(2): 153—155.
- [19] 邓文. 丘脑出血破入脑室与无动性缄默症3例分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2007, 10(9): 85—87.
- [20] Jang SH, Kwon HG. Akinetic mutism in a patient with mild traumatic brain injury: A diffusion tensor tractography study[J]. Brain Inj, 2017, 31(8): 1159—1163.
- [21] Hayashi Y, Iwasaki Y, Takekoshi A, et al. An autopsy-verified case of FTLD-TDP type A with upper motor neuron-predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. Prion, 2016, 10(6): 492—501.
- [22] van Domburg PH, ten Donkelaar HJ, Notermans SL. Akinetic mutism with bithalamic infarction. Neurophysiological correlates[J]. Journal of the Neurological Sciences, 1996, 139(1): 58—65.
- [23] Cavanna AE, Bertero L, Cavanna S, et al. Persistent akinetic mutism after bilateral paramedian thalamic infarction [J]. Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences, 2009, 21(3): 351.
- [24] Ghika-Schmid F, Bogousslavsky J. The acute behavioral syndrome of anterior thalamic infarction: A prospective study of 12 cases[J]. Annals of Neurology, 2000, 48(2): 220.

- [25] Pluchon C, Jaafari N, Loiseau-corvez MN, et al. A child with mutism after bilateral thalamic infarction [J]. Neurosurgical Society of Australasia, 2011, 18(12): 1738.
- [26] Kotchoubey B, Schneck M, Lang S, et al. Event-related brain potentials in a patient with akinetic mutism[J]. Neurophysiologie Clinique/clinical Neurophysiology, 2003, 33(1): 23—30.
- [27] Jeon DG, Kim YW, Kim NY, et al. Serotonin syndrome following combined administration of dopaminergic and noradrenergic agents in a patient with akinetic mutism after frontal intracerebral hemorrhage: a case report[J]. Clin Neuropharmacol, 2017, 40(4):180—182.
- [28] Divac I, Rosvold HE, Szwarcbart MK. Behavioral effects of selective ablation of the caudate nucleus[J]. Journal of Comparative & Physiological Psychology, 1967, 63(2): 184.
- [29] Alexander GE, And DL, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex [J]. Annual Review of Neuroscience, 1986, 9(9): 357.
- [30] Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior[J]. Journal of Psychosomatic Research, 1998, 44(6): 627—628.
- [31] Korah MP, Esiashvili N. Incidence, risks, and sequelae of posterior fossa syndrome in pediatric medulloblastoma[J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2010, 77(1): 106—112.
- [32] Catsmanberrevoets CE, Dongen HRV, Mulder PGH, et al. Tumour type and size are high risk factors for the syndrome of “cerebellar” mutism and subsequent dysarthria [J]. Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry, 1999, 67(6): 755.
- [33] Carrai R, Grippo A, Fossi S, et al. Transient post-traumatic locked-in syndrome: a case report and a literature review [J]. Neurophysiol Clin, 2009, 39(2): 95—100.
- [34] Jang SH, Kim SH, Lee HD. Akinetic mutism following prefrontal injury by an electrical grinder a case report: A diffusion tensor tractography study[J]. Medicine, 2018, 97(6): e9845.
- [35] Lee A, Chen ML, Abeshaus S, et al. Posterior fossa tumors and their impact on sleep and ventilatory control: a clinical perspective[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2013, 189(2): 261—271.
- [36] Yang CP, Huang WS, Shih HT, et al. Diminution of basal ganglia dopaminergic function may play an important role in the generation of akinetic mutism in a patient with anterior cerebral arterial infarct[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2007, 109(7): 602—606.
- [37] Zaknun JJ, Stieglbauer K, Trenkler J, et al. Cyanide-induced akinetic rigid syndrome: clinical, MRI, FDG-PET, beta-CIT and HMPAO SPECT findings[J]. Parkinsonism & Related Disorders, 2005, 11(2): 125—129.
- [38] Black LE, Mhatre PV. Poster 35 Use of bromocriptine in akinetic mutism after superior sagittal sinus thrombosis with hemorrhagic venous infarcts: A case report [J]. PM & R, 2015, 7(9): S103.
- [39] Combarros O, Infante J, Berciano J. Akinetic mutism from frontal lobe damage responding to levodopa[J]. Journal of Neurology, 2000, 247(7): 568—569.
- [40] Shyu C, Burke K, Souweidane MM, et al. Novel use of zolpidem in cerebellar mutism syndrome[J]. Journal of Pediatric Hematology/oncology, 2011, 33(2): 148—149.
- [41] Arevalo-Saenz A, Pedrosa-Sanchez M, Sola RG. Bromocriptine: could it be the cure for post-surgical akinetic mutism?[J]. Revista De Neurologia, 2017, 64(2): 70.
- [42] Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review[J]. Journal of Neural Transmission, 2010, 117(1): 105—122.
- [43] Cotelli M, Calabria M, Manenti R, et al. Brain stimulation improves associative memory in an individual with amnesic mild cognitive impairment[J]. Neurocase, 2012, 18(3): 217—223.
- [44] 王梦, 潘小平, 邓伟华, 等. 重复经颅磁刺激治疗轻度认知功能损害的系统评价与Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2015, (12): 1393—1400.
- [45] Lefaucheur JP, Andréobadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. Clinical Neurophysiology, 2014, 125(11): 2150—2206.