

BRAIN AND CORRITS 28, 240258(1995) 乙酰胆碱和幻觉:与药物引起的人类意识改变相比,疾病相关改变 EK PERRY AND RHPERRY
MRC Nru^rhemical P^{ri}iology Llitit unâ Neu ro^guitholog Deyartment, Nri . . . ri.s lle Generil Ho.sylul, New C uste
uy^oiT yne, United KingJom 路易体痴呆症的新诊断标准包括意识改变。路易体痴呆也与胆碱能传递紊乱有关;这种疾病中的新皮质胆碱能诱发比阿尔茨海默病中的更广泛,并且与以下因素相关:

伴有通常与谵妄有关的症状,如视觉幻觉。传统观点认为,阿尔茨海默病中基底前脑胆碱能系统紊乱与记忆障碍密切相关,这种观点是从大脑皮层乙酰胆碱在意识中更普遍的作用来评估的。这延伸了皮质乙酰胆碱增强神经元信噪比的概念,有人认为皮质中的毒蕈碱受体激活参与了限制离散自我报告意识“流”的内容。在没有皮质乙酰胆碱的情况下,当前无关的内在和感官信息(在潜意识层面不断并行处理)会产生意识。这与通过医疗、娱乐或仪式方式施用的抗毒蕈碱药物能够诱发幻觉和其他知觉障碍相一致。通过比较毒蕈碱受体和烟碱受体精神药理学以及基底前脑病理学与影响意识和认知的人类大脑疾病中的足桥胆碱系统之间的差异,探索了这一假设。毒蕈碱受体阻断剂诱发幻觉和REM睡眠相关丘脑胆碱能激活诱发做梦的矛盾作用可能与毒蕈碱受体亚型的差异分布和活性有关,这些亚型与皮质和丘脑中的内在GABA神经元的不同反应有关。^c 1995 acadenc Press。 Inc. 引言 随着意识这一主题进入受人尊敬的神经科学领域,目前尚未就单一或统一的定义达成共识。这可能非常感谢 Rosalind Ridley 和 Thomas Steckler 的批评性评论,以及 Maureen Middlemist 和 Dawn Hinds

供稿件准备。重印请求请寄至 EK Perry,MRC 神经化学病理学组和神经病理学系,纽卡斯尔总医院,Westgate Road,纽卡斯尔 NE4 6BE,英国 240 0278-262G/95\$1 2.00 版权所有@ 1995 b\ Académie Press。 Inc. All rights reserved. 幻觉与乙酰胆碱 241 反映了意识的个人、主观性质,或者像记忆一样(Baddeley,1988),它“不是一个单一的功能,而是一个相互作用的系统的联盟,服务于不同的功能。”可以对唤醒和内容进行简单但有用的细分,这可能适用于人类大脑的疾病。唤醒部分(在机械术语中类似于“音量”控制)指的是广义心理活动的强度,范围从无意识到潜意识到有意识状态。内容部分(可能类似于“频道”选择)包括单一的、自我报告的当前意识流

意识到一些非特定事物,如感官输入、记忆、情感、思想、自我等。后者只是心理活动的一小部分。

尽管阿尔茨海默氏症或帕金森氏症等认知障碍并不

通常从意识的角度考虑,1980 年的 DSM III 标准包括了诸如妄想症 (不同于精神分裂症) 之类的类别。最近提出的路易体痴呆症的操作性临床标准 (Perry,Irving,Blessed,Fairbairn 和 Perry,1990b;McKeith,Perry、Fairbairn,Jabeen 和 Perry,1992) 包括意识改变,例如幻觉和周期性意识模糊甚至意识丧失。这种疾病的症状波动很大,与形态变化 (例如路易体密度) 没有明显关联,尽管幻觉与皮质胆碱能缺陷的程度有关 (Perry 等人,1990a)。通过研究大脑递质 (如乙酰胆碱) 在疾病中的作用,我们或许可以对意识的本质有新的认识,路易体痴呆的神经化学病理学相关症状与正常人因胆碱能化合物拮抗毒蕈碱受体而引起的意识改变之间存在着有趣的相似之处。路易体痴呆是一种罕见的疾病,最初在 20 世纪 60 年代被描述为弥漫性路易体疾病,其中路易体 (帕金森病的标志) 在皮质中明显可见,最近已成为一种独特的临床和神经病理学实体。据报道,它是继阿尔茨海默病之后老年人中第二常见的退行性痴呆形式 (有关最新综述,请参阅 Hansen& Galasko,1992 年)。临床标准是根据尸检病例回顾性分析而确定的 (Perry 等,1990b,McKeith 等,1992), 包括影响记忆和高级皮质功能 (如语言、视觉空间能力、实践或推理能力) 的波动性认知障碍。波动性明显,既有阵发性意识混乱,也有清醒间隔 (如谵妄),持续数月甚至数年 (与谵妄不同)。意识改变包括主要出现视觉或偶尔出现听觉幻觉,在某些情况下伴有继发性偏执妄想。在某些情况下,会出现短暂的意识丧失和轻微的自发性锥体外系症状,后者因标准抗精神病治疗而加剧。虽然阿尔茨海默病最初的病例描述包括偏执妄想,以及后来在病程中出现的幻听、错误识别和错误感知,但这些症状只发生在 5-

309c 例 AD 病例,但高达 709c 例 LBD 病例。通常,出现幻觉的 LBD 患者报告看到当时看起来很真实的人或动物的综合图像。

从神经病理学角度来看,皮质路易体和老年斑 (后者在大多数但并非所有病例中都很明显) 与 LBD 的临床症状 (如幻觉) 没有明显关联 (表 1)。症状的波动性表明根本原因可能不在形态学层面 例如,神经元损失是不可逆的。相反,神经化学证据表明,LBD 的一些精神症状与广泛的新诺尔胆碱能缺陷有关,其特点是合成乙酰胆碱的酶 胆碱乙酰转移酶的缺失 (Perry et al.,1990a,1993)。与阿尔茨海默病相比,这些在路易体痴呆中更为明显,阿尔茨海默病的皮质 (例如海马) 胆碱能缺陷最为严重。这与阿尔茨海默病的记忆受损相一致。在最近对 LBD 患者进行的神经化学分析中,颞叶和顶叶皮质中的胆碱能酶活性在出现正常幻觉的病人中降低至 20~7r 以下,而未出现幻觉的病人中则约为 50~fr (Perry 等人,1993 年)。

虽然也会出现其他神经递质紊乱,例如皮质 5-

HT 生长抑素和纹状体多巴胺能活性,在 LBD 中,这些活性与幻觉的关联并不明显 (表 1)。5-HT 系统的相对保留可能导致单胺能胆碱能失衡,而乙酰胆碱耗尽则导致高单胺能活性。有趣的是,幻觉与 LBD 中出现的幻觉类似,即主要由人或动物的完整图像组成的视觉幻觉,与帕金森病中高剂量左旋多巴有关,并随着剂量减少而消失。这些幻觉可能是由于相对低胆碱能活性引起的,因为它们在表现为痴呆而非锥体外系症状的弥漫性路易体病病例中更常见 (Byrne、Lennox、Lowe 和 Godwin,1989),大概反映了后者皮质胆碱能活性相对保留。

尽管一部分帕金森患者患有痴呆症,但人们经常会注意到更细微的认知障碍,尤其是与额叶功能有关的障碍。

这些包括认知转换困难,这可以在威斯康星卡片分类测试中监测到。该测试要求受试者检测并响应所需分类策略的特定变化,这些变化是在密切相关但就该策略而言无关紧要的信息背景下出现的。能力受损在 Par- 幻觉和乙酰胆碱表 1 神经化学活动

路易体痴呆症患者幻觉与非幻觉年龄智力测试分数新皮质老年斑内嗅路易体黑质神经元迈纳特 (Ch4) 神经元蓝斑神经元纹状体尾状体) 递质多巴胺高香草酸 5-羟色胺 (5-HT) 5-羟基吲哚乙酸 (5-HIAA)

胆碱乙酰转移酶 (ChAT) 皮质 (颞叶) 递质 胆碱能 胆碱乙酰转移酶 毒蕈碱受体结合 烟碱受体结合 单胺类 5-HIAA HVA
.5-HT: 受体 5-HIAA: ChATratio 神经肽 生长抑素 CRF 加压素 (精氨酸) 幻觉 79 * 6 19) 14* 10 (8) 14* 10 (9) 57 139 (9)
350 171 (9)

33* 11 (3) 24 * 22 (S) 7.3 65 (5) 161 * 36 (5) 15 * 10 (5) 30 * 21 (5) 124 * 1 t4 (4) * 1.5* 1.6 (6) 201 *
37 (I) 3.7* 2.2 (6) 17.3* 1 1.2 (6) 24.6* 14.5 (5) 33.1* 20.1 (4) **9.3* 3.5 (5) 457^ 146 (5) 552* 202
(.5) 10.7 1.7 (5) 243 未产生幻觉 81* 6 (5) 21 * 10 (4) 13* 8 (.5) 4.3* 31 (5) 283 * 111 (51 53 * 15 (3)
2f* 12 (6) 56 * 67 (4) 223 * 31 (4) 12 * 5 (4) 33 * 15 (4)
222*135 (4) 4.0*1.7 (5) 192*29 (5) 5.2*1.5 (5) 9.7*6.0 (5) 3.2*9.1 (5) 6.4*2.4 (4)
3.1* 2.2 (5) 525* 208 (5) 395* 134 (5) 9.5* 0.8 (5) 注:单位如下:智力测试分数 (Blessed) 最佳值 37,斑块/毫米,路易体/厘米,神经元计数 (以整个核冠状切片的含核仁细胞计),单胺和代谢物 pmol/mg 蛋白质,胆碱乙酰转移酶 nmol/h/mg 蛋白质,毒蕈碱受体通过 [H]N 甲基东莨菪碱结合和烟碱结合 ([H]尼古丁结合) 评估为 fmol/mg 蛋白质,5-HT 受体通过 [H] 酪色林结合 (fmol/mg 组织) 评估为 pmol/mg 组织,神经肽 pmol/mg 蛋白质。** 两组之间的差异 (学生 / 检验) 显著 ($p < .05$ 和 $p < .02$) ; 数据为平均值 \pm SD。使用抗胆碱能药物治疗以改善锥体外系控制的金森病患者 (Van Spaendonck, Berger, Horstink, Buytenhuijs 和 Cools, 1993 年)。在最近的尸检调查中,帕金森患者的额叶胆碱能活动比其他皮质区域更弱 (Perry 等人, 1993 年)。在阿尔茨海默病和帕金森病中,认知功能,尤其是检索依赖性功能受东莨菪碱的影响比

在年龄匹配的对照组中 (Sunderland、Tariot 和 Newhouse,1988 年;Dubois et al.,244 PERRY AND PERRY 1987 年)。迄今为止,阿尔茨海默病、帕金森病和路易体痴呆症中的认知障碍范围与胆碱能功能下降有关,包括记忆 (主要是外显的)、认知转移和感官知觉。从解剖学上讲,这些障碍可能与受影响最严重的皮质区域有关。然而,可能存在一种单一的递质功能,可以解释这些症状的共同特征。

乙酰胆碱在大脑皮层中的作用。^x 乙酰胆碱在人类认知中的作用更多的是来自于抗胆碱能药物如东莨菪碱对正常人的影响,而不是对阿尔茨海默氏症等复杂病理疾病的观察。Sahakian (1988) 指出,“对东莨菪碱影响的最简洁解释可能是它影响辨别过程,无论这些过程涉及警觉、选择性注意、巩固还是检索。”

基于这种抗毒蕈碱药物对人类认知的影响,Drachman 和 Sahakian (1979) 最初提出正常的胆碱能传递可产生最佳的信号与迹线可检测性或“噪声”比。Warburton (1981) 在进一步观察药物对人类认知的影响的基础上扩展了这一想法,提出皮质中乙酰胆碱的释放会增加突触后电位的大小,并增加其与背景皮质活动区分开来的概率。最近,Rusted 和 Warburton (1988) 提供的证据表明东莨菪碱会降低聚焦于两个通道之一的能力,这与乙酰胆碱改善信噪比一致。自 20 世纪 70 年代中期以来,将实验中紊乱的胆碱能活动后果与阿尔茨海默病的后果联系起来一直很有吸引力,阿尔茨海默病有明显的皮质特别是原皮质胆碱能缺陷。由此产生的“胆碱能假说”尚未根据住院患者胆碱能治疗的结果得到证实。在最近对乙酰胆碱和记忆的回顾中,Hasselmo 和 Bower (1993) 讨论了神经生理学证据,即乙酰胆碱可能“将皮质网络的动态设置为学习模式”。毒蕈碱阻断可阻止习得,而不是回忆效应,当呈现多个或不相关的线索时,或在呈现低对比度而非正常对比度的辨别模式的任务中,回忆效应更为突出 (Hasselmo & Bower,1993)。这一重要概念显然可以扩展到记忆领域之外。由于胆碱能传递受损而产生的幻觉可能是由于无法抑制感知过程中的内在皮质活动。回到神经生理学层面,Metherate、Tremblay 和 Dykes (1987) 报告称,通过离子电渗疗法应用乙酰胆碱,20-307c 的体感神经元的放电增加,而 929c 的神经元对视觉刺激的反应因乙酰胆碱而改变。尽管少数神经元在单独接触乙酰胆碱时会改变其静息电位,但大多数神经元 (75%) 在同时接触乙酰胆碱和谷氨酸时会改变其静息电位。这些作者提出,乙酰胆碱可以增强以前效率较低的突触连接。这些不同的实验方法使生理学家和心理学家得出了关于乙酰胆碱在皮层中的作用的非常相似的结论。乙酰胆碱产生的信号 (至少在毒蕈碱受体处)似乎比

启动器,这有助于区分主导神经网络或通路与紧密竞争(或类似活跃)的神经网络或通路。就行为而言,可以合理地推断选择性注意力机制参与其中。将这一场景扩展到主观意识,一个合乎逻辑的(即使只是假设的)扩展是,皮质乙酰胆碱参与从潜意识层面发生的大量并行信息处理中选择当前最相关的信息进入意识流。发射器会通过抑制不相关的材料来限制自我报告的心理活动的内容。在人类大脑疾病中,皮质胆碱能输入减少,根据这一假设,主要问题是无法专注于最相关的信息并保持适当的意识流,而当前不相关的信息会从潜意识侵入到这一最高层次的意识中。与胆碱能紊乱有关的三种神经精神特征 阿尔茨海默病的工作记忆障碍、帕金森病的认知转移缺陷和路易体痴呆的视觉幻觉,与受影响的大脑区域一起,都可以根据这一共同基础进行解释。尽管乙酰胆碱通常被认为特别参与记忆机制,但值得注意的是,尽管存在胆碱能功能障碍,但阿尔茨海默病中的某些形式的内隐记忆(与外显记忆相反,内隐记忆不依赖于意识觉知)仍然完好无损(Heindel, Salmon, Schultz, Walicke 和 Butters, 1989 年)。AD 和其他疾病中的胆碱能紊乱可以被视为由于噪声信号比增加而导致的意识障碍。该假设的进一步延伸是,增强皮质乙酰胆碱的药物应该会限制意识流,从而提高注意力,而胆碱能阻断应该具有相反的效果。胆碱能药物和致幻剂的产生 幻觉一词源于拉丁语 *alucinari* (意为游荡)和希腊语 *alvein* (意为心烦意乱)。这凸显了精神病患者的负面体验与使用致幻剂进行娱乐或仪式

(神圣或其他)目的所追求的正面体验之间的情感二分法。在皮质乙酰胆碱抑制当前无关的潜意识心理活动的假设背景下,使用抗胆碱能药物寻求快乐的个体可能认为自愿的抗胆碱能体验很有趣,因为可以探索潜意识的内容,因为它们被释放到意识中。相比之下,非自愿的疾病情况通常(尽管并非总是)被视为不愉快的,并且可以通过适当的支持来减少负面反应。人类在寻求“启蒙”体验或“扩展”意识的过程中使用的各种致幻化学物质包括作用于 5-HT(例如 LSD)、儿茶酚胺(麦司卡林、可卡因)、GABA(蝇蕈醇、β-咔啉)、谷氨酸(PCP)和胆碱能系统(例如东莨菪碱、奥拉托品)的化学物质。在一篇名为《众神的植物》的引人入胜的致幻药物描述中,舒尔茨和霍夫曼(1992 年)指出,在大多数已鉴定的致幻化学物质植物中都存在抗毒蕈碱剂(莨菪碱和阿托品等莨菪烷生物碱)。具有专门作用于其他递质系统的致幻化合物的植物较少。现代行为药理学中最好的复制结局之一可能是用

东莨菪碱会损害记忆力。然而,自古以来,最广泛描述的宗教或魔法体验之一是茄科植物(颠茄、天仙子或曼陀罗)成员引起的意识改变和幻觉(主要是视觉幻觉),这些植物含有东莨菪碱、阿托品和其他密切相关的莨菪烷生物碱。在大多数意外诱发谵妄的常用处方药清单中,首当其冲的是那些具有抗胆碱能活性的药物。这种现象如此普遍,以至于有人建议(Thienhaus等人,1992年),安全的精神药物治疗应包括通过毒蕈碱受体测定监测血清抗胆碱能活性。年轻人和老年人特别容易受到抗胆碱能药物的医源性反应。这与发育中的皮质和衰老中胆碱能活性低于成熟的成年人皮质相一致(Perry等人,1992年)。其他关于抗胆碱能药物引起意识改变的报告(表2)包括青少年滥用迷幻药、正常人对眼科或抗晕动病药物的不良反应以及预防有机磷酸酯中毒时使用阿托品。也许最不寻常的例子是曼陀罗提取物中的抗胆碱能药物被犯罪分子用来诱发失忆症和顺从行为或“服从受害者”,据说这些行为是由胆碱能区域介导的(1991年)。

杏仁核 (阿迪拉& 莫雷诺,

抗胆碱能药物使个体更容易受到暗示,并且使他们无法记住外部控制的行为,这种例子让人想起催眠。甚至有人认为海地的“僵尸”处于混乱和实际上的奴役状态。quinine cr atropine e} edrugs ium in normal adults in tipthalmic practice Jim.son Iraci 杂草(Diitura) 2fi/29 病例入院 Sherveite 等人(1979) 青少年滥用曼陀罗(unTel s trumpet) 毒性,最常见的是视觉毒性,无意中摄入植物 Hunna 等人(1992) rock lolltiwed by delirium. 包括视觉幻觉。美国直升机 pt- 视觉障碍记录 Caldwell 等(1992年)大量 setf 注射预防性联合使用有机磷酸盐 ptioning Scopolamine 摻杂 cti-挫伤和幻觉 Nuguc ctat.II 99II 成年移动药物滥用者的 ciiine 嗜探(没有可卡因准备。仅引用最近的报告。大量文献报道了意识的改变,包括幻觉。ex ists 与抗胆碱能药物引起的谵妄和(可追溯到早期)仪式性使用抗胆碱能药物有关。通过使用曼陀罗(Davis, 1988年))。

催眠作为意识的一种扩展状态,很可能含有胆碱能成分。

毒蕈碱阻断引起的幻觉体验的性质(表2)是

通常是视觉幻觉,一些描述与路易体痴呆症患者的描述非常相似。例如,在因娱乐性摄入曼陀罗草(含有阿托品和东莨菪碱)而住院的29名青少年中,有2人出现视觉幻觉。

这些体验包括“墙上的昆虫”、“被鲨鱼追赶”和“四楼窗外的自行车”(Shervette等人,1979年)。一位老人误将曼陀罗(*Datura innoxia*)当作辣根,在服用后“无法识别家人并啄食空中的想象物体”(Hanna等人,1992年)。使用阿托品治疗心动过缓的患者看到了动物、汽车、街景、乡村景色、死去的亲人、贝壳、运动场景、“数百名行军的英国士兵”等等(Fischer,1991年)。许多这些体验在闭上眼睛时会得到增强,并通过视觉输入得到缓解。在这方面,它们可能类似于许多正常人在入睡或从睡眠中醒来时经历的入睡前或入睡后幻觉。由实验引起的感觉条件反射或剥夺所导致的幻觉在内容上也类似,并被东莨菪碱增强(Warburton等,1985)。一种称为幻觉症的病症,即辨别出墙纸、窗帘或云朵中的脸或动物等图像,在谵妄症中也很常见,据报道在路易体痴呆症患者和一些阿尔茨海默病患者中都有出现,在这些患者中,它被称为错误识别综合征。由于与路易体痴呆症患者报告的经历非常相似,因此在本次讨论中重点介绍了毒蕈碱胆碱能受体阻滞剂的致幻作用。关于递质的记忆效应的文献要广泛得多,毫无疑问,不同的心理焦点会揭示一系列认知功能中的胆碱能机制。皮质毒蕈碱机制参与选定项目的转移的假设

从平行、潜意识体验的巨大潜力到人类意识暂时受限的空间的信息与抗胆碱能药物和疾病引起的视觉幻觉的体验是一致的。

至于毒蕈碱或其他胆碱能激动剂是否可能对痴呆症中的幻觉具有治疗作用,有初步报告称,毒扁豆碱可改善阿尔茨海默病中的妄想(包括一例幻觉)(Cummings et al.,1993)。不同胆碱能通路对意识状态改变的影响任何对系统性抗胆碱能药物作用的解释都是复杂的,因为大脑中有许多不同的胆碱能通路可能会受到影响。尽管毒蕈碱受体在大脑中呈从头侧到尾侧递减的梯度分布,前脑系统中的密度最高,但一些(特别是非M亚型)也存在于尾部区域(Monferini,1992)。没有先验理由认为抗毒蕈碱幻觉主要是皮质而非皮质下(或可能皮质和皮质下)现象。与主要的M毒蕈碱受体亚型相比,烟碱受体至少是包含 α , β , γ 单位的主要CNS形式(对乙酰胆碱、尼古丁、金雀花碱或甲基氨基甲酰胆碱等激动剂具有最大的亲和力)更集中于尾部,特别是在脚桥外侧背盖胆碱能核的丘脑靶点中。然而,据报道,烟碱拮抗剂(如美卡拉明)不会诱发幻觉。胆碱能细胞群投射到

哺乳动物大脑的不同区域幻觉和乙酰胆碱 249

最近,该脑区被划分为八个部分,Ch1—Ch8 (Mesulam, 1988; Semba and Fibiger, 1989)。Ch1 和 2, 内侧隔核和布罗卡对角带主要投射到海马。Ch3, 布罗卡水平带的核投射到嗅球, Ch4, Meynert 核投射到杏仁核和皮质, 特别是边缘和旁边缘, 而不是感觉区, 另外 Ch4 还投射到选定的丘脑 (网状核和内侧背核)、纹状体和脚间核。Ch1—4 的主要目标区域具有相对较高的毒蕈碱受体和较低的烟碱受体。这与 Ch5—6 形成对比, 后者投射到烟碱密度高且毒蕈碱 (尤其是 M₁) 位点相对较低的区域。脑干脚桥区的 Ch5 投射到所有丘脑核, 背外侧被盖区的 Ch6 投射到选定的丘脑核。Ch5 和 6 也有少量投射到大脑皮层、上丘和下丘脑外侧, Ch5 支配内侧前额叶皮层、外侧隔膜、对角带以及缝核。

Meynert 基底核的胆碱能元素可能代表脑干等树突状网状核心的端脑延伸。这种双重胆碱能网状激活系统的概念与意识的唤醒和内容成分一致。脑干核可能包含“定量”或唤醒成分, 而前脑核可能包含“定性”或内容成分。Ch4、5 和 6 据说在灵长类动物大脑中特别广泛, 并且根据人脑中的胆碱乙酰转移酶免疫细胞化学, Mesulam 等人 (1992 年) 指出, 所有皮质区域和细胞层都含有胆碱能轴突和末端, 并且胆碱能神经支配可能构成大脑皮层中最大的调节传入系统。大量的皮质胆碱能投射, 特别是在边缘系统和旁边缘系统区域, 被描述为“真正令人印象深刻”

(Mesulam 等, 1992)。除了这些投射系统之外, 尾状核壳核中还有内在胆碱能系统。据说腹侧纹状体区域 (如伏隔核) 中约 1% 的局部回路神经元含有整个大脑中最高水平的胆碱能酶活性。啮齿动物大脑皮层中也发现了内在胆碱能神经元, 但灵长类动物大脑皮层中却没有。这一差异敲响了警钟, 提醒我们, 不要根据啮齿动物大脑的解剖和药理操作结果对人类大脑功能和意识主题进行推断。McCormick (1989) 指出, 乙酰胆碱在大脑皮层 (其中含有 GABA 和谷氨酸的内在神经元均受到刺激) 中纯粹具有兴奋性, 而在丘脑中, 烟碱相互作用可能具有兴奋性, 而毒蕈碱激活介导墨水传导降低, 从而抑制局部电路 GABA 神经元。乙酰胆碱通过毒蕈碱作用抑制皮层下但兴奋皮层 GABA 神经元的这种矛盾作用表明, 尽管基底前脑投射增强了 GABA 在皮层中的抑制作用, 但它们在受脑干胆碱能投射支配的皮层下区域中受到抑制。根据目前的胆碱能“意识”假说, 皮层乙酰胆碱可以通过增强 GABA 的抑制作用来限制意识的内容。通过对丘脑等皮质下区域的去抑制, 它可能产生相反的效果, 就像脚桥胆碱能系统所发生的情况一样。

REM 睡眠期间的神经元激活。阿托品或东莨菪碱诱发幻觉和丘脑胆碱能激活诱发做梦的矛盾作用的另一种解释可能是药物对毒蕈碱受体亚型的选择性。在细胞模型中表达的克隆毒蕈碱受体中,亚型 m1、m2 和 m3 对阿托品的亲和力高于 m4 (Buckley 等人,1989 年) 后者在皮质中的比例较低,在丘脑中的比例较高。与 m2 相比,m3 受体抑制乙酰胆碱释放,这可能解释了乙酰胆碱突触作用的差异。中枢神经系统中主要的毒蕈碱亚型 (M) 和烟碱亚型 (n,b) 在脑中以交互方式分布的趋势引发了关于这些不同胆碱能受体类型的作用的进一步问题,以及是否可以在此基础上区分脑干和前脑中的两种主要胆碱能投射系统的作用。与毒蕈碱拮抗剂一样,烟碱拮抗剂 (如美加明) 也会损害动物和人类的记忆表现 (Levin,1992;Newhouse 等,1992) ,尽管一般认为激动剂 (如尼古丁) 可提高评估注意力而非编码任务的表现。例如,Rusted 和 Eaton-Williams (1991) 指出,尼古丁可改善接受东莨菪碱治疗的正常个体对超长单词表 (30) 的回忆,而不是短单词表 (10) 。对于患有阿尔茨海默病的患者,皮下注射尼古丁 (高达 0.8 毫克) 可以改善持续的视觉注意力和反应时间,但没有改善听觉或视觉记忆 (Jones 等人,1992 年) 。

这些作者偶然发现,与对照组相比,阿尔茨海默病患者除了记忆力缺陷外,还存在注意力障碍。与大多数其他脑区 (尤其是皮层) 相比,人类大脑丘脑核 (如外侧膝状体) 中烟碱受体的密度较高,这与烟碱胆碱能传递在优化注意力方面的作用相一致,烟碱胆碱能传递通过刺激丘脑神经元将感觉输入信息传递到皮层。烟碱受体是一种相对简单的阳离子 (Na^+ 和 Ca^{2+}) 通道,其开放会导致快速去极化,随后脱敏。这与大多数毒蕈碱受体亚型的激活所提供的较慢开始和较长持续时间的 G 蛋白偶联第二信使生成形成对比。脑干胆碱能投射通过主要作用于烟碱受体来激活全身唤醒机制的简单观点可能与选择性注意机制形成对比。幻觉与乙酰胆碱 251

通过主要毒蕈碱机制。这为人类意识的活动和内容成分提供了进一步的潜在对应物。虽然对潜意识心理活动的反应非常迅速,但在意识层面的记录却需要更长的时间。一个很好的例子是跑步者对发令枪的近乎即时的反应,但他听到信号时报告的时间却有延迟。基底前脑胆碱能通路与多种与痴呆相关的人类大脑疾病有关 (Perry,1988 年评论)。这些疾病除了包括阿尔茨海默病、帕金森病和路易体病外,还包括唐氏综合症、进行性核上性麻痹、克雅氏病、橄榄脑桥小脑萎缩和酒精性痴呆。在所有这些疾病中,皮质胆碱能酶的神经化学减少和/或迈纳特核神经元的损失都是显而易见的。该系统不受亨廷顿舞蹈症、多发性硬化症、运动神经元病、抑郁症和

精神分裂症。鉴于各种疾病中复杂的额外神经病理学或功能障碍,很难评估这种通路是否具有与保留相关的疾病共同的临床特征。然而,现有的临床病理相关数据表明,前脑胆碱能病理与认知障碍有关,类似于目前在意识觉知方面考虑的认知障碍。脑干胆碱能神经元最近才在人类大脑疾病中进行神经病理学研究。帕金森病和进行性核上性麻痹中的数量减少(在Steckler等,1994年审查)并且路易体痴呆中仍有待研究。PSNP中未发现幻觉,神经化学数据也表明,路易体痴呆中的幻觉解剖起源不在脑干中。可以想象,路易体痴呆症中明显的认知功能波动或意识丧失的周期性发作(意识觉醒成分的方面)与该区域的神经病理学有关。阿尔茨海默病的一致特征也并非如此,因为Ch5/6胆碱能神经元的数量没有减少。尽管阿尔茨海默病患者的整体睡眠模式受到干扰(Bliwse等,1989),但REM睡眠的正常性与该疾病中这些神经元的完整性相一致(Woolf等,1989)。

路易体痴呆、精神分裂症和REM睡眠之间的比较 研究路易体痴呆等痴呆症的幻觉体验自然会导致与最常见的与幻觉相关的人类疾病——精神分裂症进行比较。据各方面报道,精神分裂症的幻觉体验比路易体痴呆复杂得多,主要涉及听觉而非视觉幻觉,并且思维障碍和个人参与程度很高。尽管最近对精神分裂症的神经病理学分析主要集中在颞叶的萎缩性变化上,但有一份报告称,脚桥NADPH阳性胆碱能神经元数量增加(Karson等,1991年)。这可能反映了发育引起的神经元死亡异常。它与清醒状态下REM型梦境机制的可能恶化有关,因此可以解释这种疾病的幻觉。精神分裂症患者的幻觉可能比路易体痴呆症患者的幻觉更接近梦境体验,路易体痴呆患者通常是幻觉的观察者,而不是主观叙述的参与者,妄想更多是幻觉的结果。脑干病理学对精神分裂症的影响仍然不明确。然而,如果不提及这种递质在促进REM睡眠中的作用,那么关于乙酰胆碱在意识中可能发挥的作用的讨论将是不完整的(Hobson,1990年和1992年评论)。20世纪60年代,将卡巴胆碱(一种联合的毒蕈碱-烟碱激动剂)晶体插入内侧前脑、中脑、脑桥或延髓,可诱发猫的REM睡眠。据报道,单独使用贝坦胆碱(毒蕈碱)和尼古丁(烟碱)激动剂也会产生类似的效果。已知毒扁豆碱、增加乙酰胆碱水平或槟榔碱(一种毒蕈碱激动剂)可减少正常志愿者的REM潜伏期并增加REM密度和持续时间(Jewett和Norton,1986年;Valazquez-Moctezuma等,1990年)。臂部周围胆碱能REM触发区接收来自足脑桥神经元的胆碱能终端,缺乏m,但m毒蕈碱受体含量高

分子亚型 (Monferini,1992)和烟碱 (尼古丁)结合 (Perry et al.,1989)。

不同的受体反应 (通过烟碱阳离子通道的快速去极化和兴奋,以及依赖于 G 蛋白偶联毒蕈碱诱导的第二信使反应的更长时间的活动)很可能在控制丘脑皮质投射神经元方面相互作用 (Curro Dossi 等,1991 年)。无论是在猫等动物中,还是在人类脑桥病变中,REM 睡眠都会消失 (Lavie 等,1984 年)。

Webster 和 Jones (1988 年)证明,实验动物脑干中兴奋毒性损伤可使胆碱乙酰转移酶减少 60%,使脑桥膝枕波 (预示和伴随 REM 睡眠)减少 70%。Steriade 等人 (1990 年)证明了长期植入的猫中与 REM 睡眠相关的臂部周围和外侧背侧被盖神经元的复杂性和异质性,其中四类神经元在 PGO 波之前被激活,一类在 REM 期间放电,一类在 PGO 之后放电。这些神经元是全部还是只有部分是胆碱能的,它们是否以及如何受去甲肾上腺素能和 5-HT 神经元的控制,与胆碱能神经元相反,去甲肾上腺素能和 5-HT 神经元在 REM 开始时停止放电,这些神经元的控制方式仍有待确定。尽管如此,脑干胆碱能神经元在启动做梦时激活显然与幻觉意识体验的改变有关。抑郁症中的胆碱能系统虽然 REM 幻觉状态与精神分裂症之间的联系仍然只是推测,但 REM 睡眠中的改变

特别是增加的潜伏期、强度和持续时间 在抑郁症中是有据可查的,并且可以通过抗抑郁药物逆转;事实上,据报道,内源性抑郁症可以通过 REM 睡眠剥夺得到改善 (Vogel 等,1990)。早在阿尔茨海默病认知障碍的胆碱能假说提出之前,就有研究表明抑郁症与胆碱能为主有关,而躁狂症则与单胺能活动为主有关。因此,胆碱酯酶抑制剂会引起无力、嗜睡和烦躁,而胆碱能拮抗剂可以诱发躁狂症 (尽管它们不是抗抑郁药)。存在几个不一致之处:抑郁症中皮质胆碱乙酰转移酶不会降低;抑郁症可以与阿尔茨海默病共存 (这涉及胆碱能活动减退);并且 (与皮质胆碱能活动的下降相反)老年时抑郁症的发病率会增加。

这些可能与单胺能-胆碱能递质平衡异常有关,这是由于单胺能活性过低造成的。抑郁症中的 REM 异常表明,脚桥胆碱能通路存在直接或间接的胆碱能功能障碍。鉴于该通路靶区 (例如丘脑)的烟碱受体密度较高,有趣的是,与正常人相比,抑郁症患者吸烟率更高,反之亦然,吸烟者患抑郁症的几率也高于非吸烟者。据说,尼古丁 (烟草)戒断会模仿早期抑郁症,并可能诱发有抑郁症病史的人患上抑郁症 (Newhouse& Hughes,1991;Glassman,1993)。同样引人注目的统计数字是,60~70 的精神分裂症患者吸烟,而且他们的烟草总消费量和吸烟强度明显高于“正常”吸烟者。

这可能是有药理学原因的,因为尼古丁促进多巴胺的释放,因此可能抵消了神经阻滞剂对多巴胺能传递的不利影响。尼古丁诱导受体数量增加 (相比之下)

对几乎所有其他因激动剂作用而下调的递质受体)

大概是脱敏的结果。在抑郁症高胆碱能假说的背景下,对烟草的偏爱可能是为了减少过度的烟碱受体功能。这种可能性与阿尔茨海默病治疗的当前趋势不一致,即通过尼古丁给药逆转与疾病相关的皮质烟碱受体减少来刺激认知功能。 254 PERRY AND PERRY 在乙酰胆碱和人类意识的当前背景下,可以说情绪紊乱与此无关。然而,在抑郁症中,意识的内容发生了根本性的改变。就负面价值判断的侵入而言。本讨论不打算提出简单的意识传递假说。相反,皮质乙酰胆碱在控制意识中的拟议作用可以为人类大脑疾病的胆碱能研究提供更全面的基础。胆碱能药物的应用也可以在更广泛的背景下看待。目前正在开发和测试胆碱能药物(毒蕈碱和烟碱类),以治疗阿尔茨海默病,以期治疗记忆障碍。

临床结果通常并不显著,但对胆碱酯酶抑制有显著反应的亚组患者除外。这些亚组可能包括路易体痴呆症患者,这种患者的皮质内神经病理学不如阿尔茨海默氏症严重(Perry 等人,1993 年)。在一项抗胆碱酯酶他克林的临床试验中(Egger 等人,1991 年),最初进行尸检时有反应的患者在神经病理学上被确认为皮质路易体的存在,在神经化学上被确认为极低的新皮质胆碱能活动(Perry 等人,1994 年)。

未来对胆碱能治疗的评估可能受益于对一系列症状的评估,包括幻觉和其他主观报告的意识改变。此外,鉴于乙酰胆碱对 GABA 神经元的矛盾作用以及皮层和皮层下区域(如丘脑)中毒蕈碱受体亚型的差异分布,选择性地针对皮层进行治疗可能具有特别重要的意义。胆碱酯酶抑制剂(如他克林)可增加整个大脑的乙酰胆碱,而皮层功能的直接增强可能会被从脑干传递到丘脑的矛盾作用所抵消。

对患有痴呆症的病人进行尸检组织和脑部扫描的神经病理学或神经化学分析,可以有效地扩展到测量皮质和皮质下区域,并研究更广泛的临床症状,包括意识障碍。由于在痴呆症或帕金森病研究中,路易体被发现与正常的“对照”相反(Perry 等人,1990c),患有精神分裂症或精神错乱等精神综合症的病人亚群可能患有路易体疾病。在最近对精神分裂症病人的尸检调查中,在 17 例中的 2 例中发现了路易体(Perry RH,未发表的观察)。在神经递质功能方面,这里对乙酰胆碱在影响意识的精神障碍和药物幻觉逻辑操作之间的比较扩展了之前基于 LSD 或 PCP 药物体验与精神分裂症之间的相似性对 5-HT 或谷氨酸所做的比较。与 5-HT 受体亚型特异性相互作用的药物释放抑制信息与

抗胆碱能药物的作用。从进化的角度来看，值得注意的是，与非人类（例如啮齿动物）大脑相比，人类大脑皮层的胆碱能输入相对密度（根据胆碱能酶（如胆碱乙酰转移酶）评估）较低。人类皮层的扩张反映在与胆碱能神经支配相比内在（可能主要是 GABA 和谷氨酸）神经元数量的相对增加。基于目前

乙酰胆碱和意识的假设，人类意识在内容上的扩展以及在意识流中保存与外部事件无关的信息的能力，可能与正常人脑中内在过度输入（如胆碱能）系统占主导地位的出现有关。

进一步探索人类大脑紊乱的神经化学病理学可能有助于揭开意识之谜。参考文献 Ardila, A., & Moreno, C. 1991. 东莨菪碱中毒作为短暂性全面遗忘症的模型。Bruin and Cognition, 15, 236-245. Baddeley, A. 1988. 认知心理学和人类记忆。Trends in Neuroscience, 11, 176-181. Blawie, DL, Tinklenberg, J., Yesavage, J.

A. Davies, H. Pursley, AM, Petta, DE, Widrow, L., Guilleminault, C., Zarcone, VP 和 Dement, WC 1989. REM Latency in Alzheimer's disease. Biological Psychiatry, 25, 320-328. Buckley, NJ, Bonner, T., Buckley, CM, & Braun, MR 1989. 抗胆碱能结合 CHO-k1 cells 中表达的五种克隆毒蕈碱受体的特性。药理学与分子生物学杂志, 35, 469-479. Byrne, EJ, Lennox, G., Lowe, J., & Godwin, RB 1989. 弥漫性路易体疾病：15 例临床特征。神经病学、神经外科和精神病学杂志, 52, 709-717. Caldwell, JA, Stephens, RL, Caner, DJ, & Jones, HD 1992.

2mg 和 4mg 硫酸阿托品对美国陆军直升机飞行员表现的影响。

很快。Sf, 冰这个王座。维维德, 63, 857-864. 卡明斯, JL, 戈尔曼, DG 和夏皮拉, J.

1993. 毒扁豆碱可改善阿尔茨海默病的妄想。生物心理学, 33, 536-541. Curró Dossi, R., Paré, D., & Steriade, M. 1991. 丘脑皮质神经元对中脑桥胆碱能核刺激的短暂烟碱和长效毒蕈碱去极化反应。神经心理学杂志, 65, 393

406. Davis, W. 1988. 通往黑暗之路：以色列津巴布韦的民族文化第五卷。

北卡罗来纳州教堂山：北卡罗来纳大学出版社。Drachman, DA, & Sahakian, BJ 1979 年。

胆碱能药物对人类学习和记忆的影响。In A. Barbare, JH

Growdon 和 RY Wurtman (编辑)。营养和营养。乌鸦出版社, 纽约, 页。 351-366. 杜布瓦, B., 丹泽, F., 皮隆, B., 库西马诺, G., 莱尔米特, F., & 阿吉德, Y. 1987。

帕金森病中的胆碱能依赖性认知缺陷。神经病学年鉴, 22, 2630. 256 PERRY AND PERRY Eagger, S., Levy, R. 和 Sahakian, B. 1991. 他克林在阿茨海默病中的作用。Writri, 337, 989-992. Fisher, CM 1991. 闭眼时视觉幻觉与阿托品毒性有关。神经病学杂志, 18, 1827. Glassman, AH 1993. 吸烟对精神疾病的影响。

Glassman, A. H. 美国精神病学杂志, 150, 546-553. Greenberg, MS, & Farah, MJ 1986. 梦的侧面性。Bruijne, mud Cognition, 5, 307-321. Hanna, J.

P., Schmidley, JW 和 Braselton, WE 1992. 曼陀罗谵妄症。临床神经病学杂志, 15, 109-113. Hansen, LA 和 Galasko, D. 1992. 路易体疾病。Current Opinions in Neurology, 5, 50-55. Neurology, 5, 50-55, 989-994. Hasselmo, ME 和 Bower, JM 1993.

乙酰胆碱和记忆。神经科学趋势, 16, 219-222. Heindel, WC.

Sulmon, DP. Schultz, CW. Walicke, PA & Butters, N. 1989. 多种内隐记忆系统的神经心理学证据:阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病和帕金森氏病的比较。Jrnimint o/Neurosci-ience, 9, 582557。

Hobson, JA 1990. 睡眠和做梦。《神经科学杂志》, 10, 371-382。

Hobson, JA 1992. 睡眠与做梦:胆碱能机制诱导和介导快速眼动睡眠。Cirretit O*z*iiniun iii Neurohiol&g>, 2, 759-763.

Holland, MS

1992. 儿科患者在放置经皮塞那波胺贴片后出现中枢抗胆碱能综合征。Ntir.se Arte.sth., 3, 12 | 1 24. Jewett, RE. & Norton, S.

1986. 一些兴奋剂和镇静剂对猫睡眠眼部损伤的影响。E.; erinieatal Neurologx . 15, 463-474. Jones, GMM, Sahakian, BJ, Levy, R., Warbarton, DM, & Gray, JA 1992. 皮肤吸入尼古丁对阿尔茨海默病患者的注意力,信息处理和短期记忆的影响。Psxc hufiharma ology, 108, 485-494.

Carson, CN, Garcia-Rill, E., Biedermann, J., Mrali, RE, Husain, MM 和 Skinner, RD

1991. 精神分裂症中的脑干网状结构。Psj < hiatrn Re.scumit. 40, Ketchum, JS, Sidell, FR, Cromwell, AB, Aghanjanian, GK, & Hayes, AH 1973. 阿托品、东莨菪碱和地特兰:人类的比较药理学和拮抗剂。

P>x<hofhnrmocoligin, 28, 121 - 133. Lavie, P., Pratt, H., Scharf, B., Peled, R. & Brown, J.

1984. 局限性脑桥病变:几乎完全丧失快速眼动睡眠。《神经病学》34, 118

120. Levin, ED 1992. N 烟碱系统和认知功能。P.sj < hoph<irm< olog> 。

108, 417 - 443. McCormick, DA 1989. 丘脑皮质处理的胆碱能和去甲肾上腺素能调节。神经科学趋势, 12, 215 - 231. McKeith, I. G., Perry, RH, Fairbairn, AF, Jabeen, S. 和 Perry, EK 1992. 路易体型老年性痴呆 (SDLT) 的操作标准。P.sx 全脑医学, 22, 911 - 922. Mesulam, M.-M. 1998. 中枢胆碱能通路:神经解剖学和短期行为意义。在 M. A voli 等人 (Eds.) 中, 神经传导物质对大脑功能的影响。纽约, Plenum。第 2372G0 页。Mesulam, M.-M., Hersh, LB, Mash, DC, & Geula, C. 1992.

人类大脑皮层功能和分区内的差异性胆碱能神经支配:胆碱乙酰转移酶。Jourttnl < o> 综合神经病学, 318, 31632S。

Metherate, R., Tremblay, N., & Dykes, RW 1987. 乙酰胆碱可以长期增强猫初级躯体感觉皮层的神经元反应性。

Neuroscien'e, 22, 75-81. Monferini, E. 1992. 神经元毒蕈碱亚型。见 TW Stone Ed.) 。 A.sfe< 是 oJ .ivnrip/i< tran. Mini.s.s i>ii. 泰勒和弗朗西斯. 伦敦。第 317 页。

幻觉和乙酰胆碱 257 Newhouse, PA, & Hughes, JR 1991. 尼古丁和尼古丁机制在神经精神疾病中的作用。Journal of Addiction, 86, 521-528. Newhouse, PA, Potter, A., Corwin, J., & Lenox, R. 1992.

急性烟碱阻断会导致正常人的认知障碍。

Ps5 chopharmaculopy, 108, 480484. Nogue, S., Sanz, P., Munne, P. 和 de la Torre, R.

1991. 吸食掺假可卡因后发生急性东莨菪碱中毒。药物和酒精依赖性, 27, 115-116. 佩里, EK 1988. 阿尔茨海默病和乙酰胆碱。

英国神经病学杂志, 152, 737-740. 佩里, EK. 史密斯, CJ, 佩里, RH, 惠特福德, CA, 约翰逊, M., 和伯德萨尔, NJM 1959. 人脑中毒蕈碱和烟碱胆碱受体结合活性的区域分布。化学神经解剖学杂志, 2, 189-199. 佩里, EK, 马歇尔, E., 克尔温, JM, 史密斯, DJ, 贾宾, S., 程, AV, 和佩里, RH 1990a. 单胺类:胆碱能失衡的证据

与路易体痴呆的幻视有关。《神经化学杂志》,55(4),1454-1456。Perry, RH, Irving, D., Blessed, G., Fairbairn, AF, & Perry, EK 1990b。路易体型老年性痴呆。一种临床和神经病学上不同的老年路易体痴呆形式。《神经科学杂志》,95,119-139。Perry, RH, Irving, D., & Tomlinson, BE 1990c。路易体在老年脑中的流行:与神经精神疾病、阿尔茨海默病型病理和儿茶酚胺能核的关系。

神经科学杂志,100,223-233。Perry, EK, Johnson, M., Kerwin, JM, Piggott, MA, Court, JA, Shaw, PJ, Luce, PG, Brown, A., & Perry, RH 1992。衰老和阿尔茨海默病中的收敛胆碱能活动。Neurobiology of Aging, 13, 393-

400. EK 佩里、D. 欧文、JM 克尔温、IG 麦基思、P. 汤普森、V. 科勒顿。

Fairbairn, AF, Luce, PG, Morris, CM, Cheng, AV, & Perry, RH 1997。路易体痴呆中的胆碱能递质和神经营养活性:与帕金森病的相似性以及阿尔茨海默病的分布。阿尔茨海默病和环境疾病,1,69-79。Perry, EK, Haroutunian, V., Davis, KL, Levy, R., Lantos, P., Eagger, S., Honavar, M., Dean, A., Cirlin, M., McKeith, IG, & Perry, RH 1994。新皮质胆碱能活性将路易体痴呆与经典阿尔茨海默病区分开来。

NeuroReport, 5, 747-749。Rusted, JM, 和 Eaton-Williams, P. 1991。区分信息处理中的注意力和遗忘效应:东莨菪碱和尼古丁对言语自由回忆的单独和联合作用。Psychopharmacology, 104, 36-3372。Rusted, JM, 和 Warburton, DM 1988。东莨菪碱对健康年轻志愿者工作记忆的影响。Psychopharmacology, 96, 1451-152。

Sahakian, B. 1988. 胆碱能药物和人类认知能力。在 *Handbook of Psychology* 中。第 20 卷, 第 393-424 页。Schultes, RE 和 Hofmann, A. 1992. 神的植物。Healing Arts Press, 罗切斯特。Semba, K. 和 Fibiger, HC 1989. 中枢胆碱能系统的组织。Proceedings of the National Research Council, 79, 37-63。Shervette, RE.

Schydlower, M., Lampe, RM, & Feamster, RG 1979. Jimson "loco" 杂草滥用在青少年中。儿科, 63, 520-523。Steckler, T., Inglis, W., Winn, P., & Sahgal, A. 1994。脚桥被盖核:在认知中的作用?英国研究评论, 19, 298-318。Steriade, M., Paré, D., Datta, S., Oakson, G., 和 Curró-Dossi, R. 1990。与脑桥膝枕波相关的脑桥胆碱能核中的不同细胞类型。Journal of Neuroscience, 10, 2560-2579。Sunderland, T., Tariot, PN, 和 Newhouse, PA 1988。老年神经精神病人群对胆碱能药物的情绪、行为和认知的不同反应。英国研究评论, 13, 371-389。Thienhaus, O. J., Allen, A., Bennett, J., Chopra, YM 和 Zembla, FP 1992。

抗胆碱能血清水平和认知表现。欧洲 Psychiatry Netwok, 24, 28-33, 258。PERRY AND PERRY
Tune, L., Carr, S., Hoag, E., & Cooper, T. 1992. 常用处方药对老年人的抗胆碱能作用:评估谵妄风险的潜在方法。美国 Psychiatry 年鉴。

149, 1393-1394。Van Spaendonck, KP, Berger, HJ, Horstink, MW, Buytenhuijs, EL, & Cools, AR 1993. 接受抗胆碱能治疗的帕金森病患者的认知转移受损。Neurology, 41, 407-411。Velazquez-Moctezuma, J., Shiromani, P., & Gillin, JC 1990. REM 睡眠生成中的乙酰胆碱和乙酰胆碱受体亚型。Bruin Research, 84, 407-413。Vogel, GW, Buffenstein, A., Minter, K., & Hennessey, A. 1990. 药物对 REM 睡眠和内源性

抑郁症。神经科学与生物行为评论,14,4963。Warburttin,DM 19b1。

神经化学基础的行为。英国医学公报,37,121-125。Warburton,DM,Wesnes,K.,Edwards,J.,& Larrad,D. 1985。东莨菪碱和幻觉的感觉条件作用。Neurofisiologia,14,1 98-202。Webster,HH,& Jones,BE 1988。

猫背外侧脑桥脑盖胆碱细胞区的神经毒性损伤。11. 对睡眠和清醒状态的影响。神经学研究,458,285-302。Wilkinson,JA 1987。透皮注射东莨菪碱的副作用。新英格兰医学杂志,315,389-393。Woolf,NJ,Jacobs,RW,& Butcher,LL (1989)。脑桥脑盖胆碱系统在阿尔茨海默病中不会退化。神经科学通讯,96,277-282。