

乙酰胆碱和幻觉：与药物引起的人类意识改变相比，疾病引起的意识改变

E. K. PERRY AND R. H. PERRY

C 1995 academic Press. Inc.

路易体痴呆症的新诊断标准包括意识改变。路易体痴呆症还与胆碱能传递障碍有关；这种疾病中的新皮质胆碱能缺陷比阿尔茨海默病中的更广泛，并且与通常与谵妄有关的症状相关，例如视觉幻觉。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特别相关，这种观点是根据大脑乙酰胆碱在意识中更普遍的作用来评估的。这暗示了皮质乙酰胆碱增强神经元信噪比的概念，这表明皮质中的毒蕈碱受体激活参与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，当前不相关的内在和感官信息在潜意识层面不断并行处理，从而产生意识。这与通过医疗、娱乐或仪式方式施用抗毒蕈碱药物来诱发幻觉和其他感知障碍的能力一致。通过比较毒蕈碱受体和烟碱受体精神药理学，以及影响意识和认知的不同人类大脑疾病中基底前脑与脚桥胆碱系统的病理学，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酸诱发梦的矛盾作用可能与毒蕈碱受体亚型的差异分布和活性或皮质和丘脑中内在 GABA 神经元的不同反应有关。

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，而是服务于不同功能的相互作用系统的联盟。”可以在唤醒和内容之间进行简单但有用的细分，这可能适用于人类大脑的疾病。唤醒成分——在机械术语中类似于“音量”控制——是指广义心理活动的强度，从无意识到潜意识再到有意识状态。内容成分——可能类似于“通道”选择——包括单一的、自我报告的当前意识流——意识到某些特定的东西，如感官输入、记忆、情感、思想、自我等等。后者只是一次性心理活动的一小部分。

虽然认知障碍（例如阿尔茨海默病或帕金森病）通常不从意识的角度考虑，但 1980 年的 DSM III 标准包括了诸如妄想障碍（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）。通过考虑大脑递质（如乙酰胆碱）在疾病中的作用，我们可能会对意识的本质产生新的认识，而且，路易体痴呆的神经化学病理相关症状与拮抗毒蕈碱受体的胆碱能化合物引起的正常个体意识改变之间存在有趣的相似之处。

### LBD 痴呆症

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解实体。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症（有关最近的评论，请参阅 Hansen& Galasko, 1992 年）。临床标准是根据对尸检病例的回顾性审查而确定的（Perry 等人, 1990b, McKeith 等人, 1992 年），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。波动明显，既有间歇性意识混乱，也有清醒间歇

(如谵妄)，持续时间长达数月甚至数年（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，后来在疾病过程中出现听觉幻觉、错误识别和错误感知，但这些症状仅出现在 5-309c 的 AD 病例中，但在多达 709c 的 LBD 病例中出现。通常，幻觉的 LBD 患者报告看到当时看起来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）没有明确的关联（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皮质胆碱能缺陷有关，其特点是合成乙酰胆碱的酶——胆碱乙酰转移酶的缺失

(Perry 等人, 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。这与阿尔茨海默氏症患者的记忆力受损相一致。在最近对 LBD 患者的神经化学分析中，幻觉患者的颞叶和顶叶皮质胆碱能酶活性降低到正常值的 20'7r 以下，而未出现幻觉的患者则约为 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 或生长抑素和纹状体多巴胺能活动，但在 LBD 中，这些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，通过耗尽乙酰胆碱，引起高单胺能活动。有趣的是，幻觉类似于路易体痴呆症中出现的幻觉，即主要由人或动物的完整图像组成的视觉幻觉，与帕金森病患者服用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的胆碱能活性降低，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减少。

尽管一部分帕金森患者患有痴呆症，但人们经常注意到更细微的认知障碍，尤其是与额叶功能有关的认知障碍。这些障碍包括认知转移困难，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中的特定变化，这些变化明显与密切相关但就策略而言无关的信息有关。使用抗胆碱能药物治疗以改善锥体外系控制的帕金森患者的认知能力受损会加剧 (Van Spaendonck、Berger、Horstink、Buytenhuijs 和 Cools, 1993 年)。在最近的尸检调查中，帕金森病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，受到东莨菪碱的不利影响比年龄匹配的对照组更大 (Sunderland、Tariot 和 Newhouse, 1988 年；Dubois 等人, 1987 年)。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迄今为止与胆碱能功能下降有关，包括记忆（主要是外显的）、认知转移和感觉知觉。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神经递质功能，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。

乙酰胆碱在人类认知中的作用更多的是来自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病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，正常的胆碱能传递产生最佳信号与跟踪可检测性或“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，提出乙酰胆碱在皮质中的释放会增加突触后电位的大小，并增加将其与背景皮质活动区分开来的可能性。最近，Rusted 和 Warburton (1988) 提供了证据，表明东莨菪碱会降低将注意力集中在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，将实验中错乱的胆碱能活动的后果与阿尔茨海默病中发生的后果联系起来一直很有吸引力，阿尔茨海默病具有显著的皮质，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综述中，Hasselmo 和 Bower (1993) 讨论了神经生理学证据，表明乙酰胆碱可能“将皮质网络的动态设置为学习模式”。毒蕈碱阻断可防止习得，而与回忆效应相反，回忆效应在呈现多个或不相关线索的辨别学习中更为突出，或者在呈现低对比度而非正常对比度的辨别模式的任务中更为突出 (Hasselmo & Bower, 1993)。这个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发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 (75%) 神经元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）似乎更像是一种促进剂而不是启动剂，这有助于区分主导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。

将这种情景扩展到主观意识的逻辑（即使只是假设）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。发射器将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。

根据这一假说，在大脑皮层胆碱能输入减少的疾病中，主要问题在于无法集中注意力于最相关的信息，无法保持适当的意识流，而潜意识中当前不相关的信息会侵入到意识的最高层。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，以及受影响的大脑区域，都可以用这个共同的基础来解释。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，尽管胆碱能功能障碍，但某些形式的内隐记忆（与外显记忆相反，它不依赖于意识）在阿尔茨海默病中仍然完好无损

(Heindel、Salmon、Schultz、Walicke 和 Butters, 1989 年)。AD 和其他疾病的胆碱能紊乱可以被视为意识障碍由于噪声与信号比的增加，意识会有所减弱。

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，而胆碱能阻断剂应该具有相反的效果。胆碱能药物和 Hallucinogenesis 幻觉这个词源于拉丁语 *alucinari*，意为徘徊和希腊语 *alvein*，意为心烦意乱。这突出了精神病患者的负面体验与使用致幻药物进行娱乐或仪式（神圣或其他）目的所追求的积极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人

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）被认为是不愉快的，并且可能存在通过适当的支持减少负面反应的空间。人类在寻求“启蒙”体验或意识“扩展”时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、 $\beta$ -咔啉）、谷氨酸（PCP）和胆碱能系统（例如东莨菪碱或阿托品）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，Schultes 和 Hofman (1992) 指出，在大多数已鉴定出致幻化学物质的植物中都存在抗毒蕈碱剂（莨菪烷生物碱，如东莨菪碱和阿托品）。含有专门作用于其他递质系统的致幻化合物的植物较少。现代行为药理学中复制效果最好的结果之一可能是用东莨菪碱阻断毒蕈碱会损害记忆力。然而，最广泛描述的宗教或魔法体验之一可以追溯到古代，即茄科植物（颠茄、天仙子或曼陀罗）的成员通过诱导幻觉（主要是视觉幻觉）来改变意识，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。最常开的意外诱发谵妄的药物清单中，最突出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的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性使用阿托品治疗有机磷酸酯中毒。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“受害者的服从”，据说这是由杏仁核的胆碱能区域介导的（Ardila & Moreno, 1991）。抗胆碱能药物使个体更容易受到暗示，并使他们对外部控制的行为失去记忆，这种例子让人想起了催眠。甚至有人认为，海地的“僵尸”是通过使用曼陀罗（Davis, 1988）维持混乱和几乎被奴役的状态的。催眠作为一种扩展的意识状态，很可能具有胆碱能成分。

由毒蕈碱阻断引起的幻觉体验的性质（表 2）通常是视觉性的，一些描述与路易体痴呆症患者的描述非常相似。例如，在 29 名因娱乐性摄入曼陀罗（曼陀罗）而住院的青少年中，视觉幻觉最为常见，曼陀罗含有阿托品和东莨菪碱。这些幻觉包括“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*) 误认为辣根，在服用了辣根后“无法识别家人，并开始啄食空中的想象物体”（Hanna 等人，1992 年）。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、“数百名行进的英国士兵”等等（Fischer, 1991 年）。许多这些幻觉在闭眼时会得到增强，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。实验性感觉调节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）。一种称为错觉幻觉的病症，即辨别出墙纸、窗帘或云朵中的脸或动物等图像，在谵妄中也很常见，据报道，路易体痴呆症患者和一些阿尔茨海默病患者都有这种症状，在这些患者中，它被称为错误识别综合征。毒蕈碱胆碱能受体阻滞剂的致幻作用在本次讨论中被重点强调，因为它与路易体痴呆症患者报告的经历非常相似。关于递质的记忆效应的文献要广泛得多，毫无疑问，不同的心理焦点将揭示一系列认知功能中的胆碱能机制。假设皮质毒蕈碱机制参与将选定的信息从平行潜意识的巨大潜力转移到人类意识的暂时受限空间，这与抗胆碱能药物和疾病引起的视觉幻觉的

体验一致。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，毒扁豆碱可以改善阿尔茨海默病中的妄想（包括一种情况下的幻觉）（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效果的解释都是复杂的，因为大脑中有许多不同的胆碱能通路可能会受到影响。虽然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，但一些受体（特别是非 M 亚型）也存在于尾部区域（Monferini, 1992 年）。没有先验理由假设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  $\alpha_1, \alpha_2$  亚单位的主要中枢神经系统形式（对乙酰胆碱、烟碱、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，特别是在丘脑的脚桥外侧背侧被盖胆碱能核靶点中。然而，据报道，烟碱拮抗剂（如美卡拉明）不会诱发幻觉。

最近，投射到哺乳动物大脑不同区域的胆碱能细胞群被分为八个部分，Ch 1 – 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，迈纳特核投射到杏仁核和皮质，特别是边缘和旁边缘，而不是感觉区域，另外还有来自 Ch4 的较小投射到选定的丘脑（网状和内侧背核）、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 M<sub>1</sub>）位点相对较低的区域。脑干脚桥区中的 Ch5 投射到所有丘脑核，背外侧被盖中的 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网状核心的端脑延伸。这种双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。脑干核可能包括“定量”或唤醒成分，前脑核可能包括“定性”或内容成分。据称，Ch4、5 和 6 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很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，特别是在边缘和旁边缘区域，被描述为“真正令人印象深刻”（Mesulam 等人，1992 年）。除了这些投射系统外，尾壳核中还有内在的胆碱能系统。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。啮齿类动物大脑皮层中也发现了内在胆碱能神经元，但灵长类动物的大脑皮层中却没有发现——这种差异为基于啮齿类动物大脑解剖和药理学操作结果对人类大脑功能和意识主题的推断敲响了警钟。McCormick (1989) 指出，乙酰胆碱在大脑皮层中纯粹是兴奋性的（其中含有 GABA 和谷氨酸的内在神经元都受到刺激），而在丘脑中，烟碱相互作用可能是兴奋性的，而毒蕈碱激活介导  $K^+$  电导的降低，从而抑制局部回路 GABA 神经元。乙酰胆碱通过毒蕈碱作用抑制皮层下但刺激皮层 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。通过皮层下区域（如丘脑）的去抑制，它可能产生相反的效果——正如在 REM 睡眠期间脚桥胆碱能神经元激活时发生的情况一样。阿托品或东莨

若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这些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， $m_1$ 、 $m_3$  和  $m_4$  对阿托品的亲和力高于  $m_2$  (Buckley 等人, 1989) ——后者在皮质中的比例较低，而在丘脑中的比例较高。与  $m_1$ 、 $m_3$  受体相反，它们抑制乙酰胆碱的释放，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 ( $n, b,$ ) 倾向于以相互的方式分布在大脑中，这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力 (Levin, 1992 年; Newhouse 等, 1992 年)，尽管人们通常认为激动剂（如尼古丁）可以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，尼古丁改善了接受东莨菪碱治疗的正常个体对超长单词表 (30) 的记忆，而对短单词表 (10) 的记忆则没有改善。对于阿尔茨海默病患者，皮下注射尼古丁（最高 0.8 毫克）可以改善持续视觉注意力和反应时间，但不能改善听觉或视觉记忆 (Jones 等人, 1992)。

这些作者顺便指出，与对照组相比，阿尔茨海默病患者除了记忆缺陷外，还存在注意力障碍。与大多数其他脑区（尤其是大脑皮层）相比，人类大脑的丘脑核（例如外侧膝状体）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大脑皮层。

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激活全身唤醒机制的简单观点可能与通过主要毒蕈碱机制的选择性注意机制形成对比。这提供了人类意识的活动和内容成分的进一步潜在对应物。尽管对潜意识心理活动的反应非常迅速，但在意识层面的记录需要更长的时间。一个很好的例子是跑步者对发令枪的近乎即时的反应，但他听到信号的报告却延迟了。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，还包括唐氏综合征、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丢失都是显而易见的。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均未影响该系统。由于各种疾病中存在复杂的额外神经病理学或功能障碍，因此很难评估涉及该途径（而不是保留该途径）的疾病是否有共同的临床特征。尽管如此，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，类似于目前在意识方面考虑的认知障碍。

直到最近，人们才开始从神经病理学角度研究脑干胆碱能神经元在人类大脑疾病中的作用。帕金森病和进行性核上性麻痹中胆碱能神经元的数量有所减少 (Steckler 等人, 1994 年进行了综述)，路易体痴呆症中胆碱能神经元的数量仍有待研究。PSNP 中未发现幻觉，神经化学数据也表明路易体痴呆症中幻觉的解剖起源不在脑干。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。这两者都不是阿尔茨海默病的一致特征，其中 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总体睡眠模式受到干扰 (Bliwse et al., 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 et al., 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。总而言之，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 等人, 1991 年)。这可能反映了发育引起的神经元死亡的异常。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更像是幻觉的观察者，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不明确。

然而，如果不提及这种递质在促进 REM 睡眠中的作用 (Hobson 于 1990 年和 1992 年进行了评论)，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。20 世纪 60 年代，将卡巴胆碱晶体（一种联合的毒蕈碱-烟碱激动剂）插入内侧前脑、中脑、脑桥或延髓，可诱发猫的 REM 睡眠。

据报道，单独使用贝他胆碱（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)。

臂部胆碱能 REM 触发区接收来自脚桥神经元的胆碱能终端，缺乏 m<sub>1</sub>，但 m<sub>2</sub>、毒蕈碱受体分子亚型 (Monferini, 1992 年) 和烟碱（尼古丁）结合 (Perry 等, 1989 年) 含量较高。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 蛋白偶联的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是相互作用的 (Curro Dossi 等, 1991)。

无论是在猫等动物中，还是在人类中，脑桥病变都会消除 REM 睡眠 (Lavie 等, 1984)。Webster 和 Jones (1988) 已经证明，实验动物脑干中的兴奋毒性损伤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) 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。这些神经元是否全部或只有部分是胆碱能的，以及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，它们在 REM 开始时停止放电，这些还有待确定。然而，在启动做梦时脑干胆碱能神经元的激活显然与改变的幻觉意识体验有关。

### 抑郁症中的胆碱能系统

尽管 REM 幻觉状态与精神分裂症之间的联系仍只是推测，但抑郁症中 REM 睡眠的改变（特别是潜伏期、强度和持续时间的增加）已得到充分证实，并且可以通过抗抑郁药物逆转；据报道，内源性抑郁症确实会随着 REM 睡眠剥夺而改善 (Vogel 等, 1990 年)。

早在阿尔茨海默病认知障碍的胆碱能假说提出之前，人们就认为抑郁症与胆碱能和躁狂症有关，其中单胺能活动占主导地位。因此，胆碱酯酶抑制剂会诱发无力、嗜睡和烦躁不安，而胆碱能

拮抗剂会诱发躁狂症（尽管它们不是抗抑郁药）。存在一些不一致之处：抑郁症患者的皮质胆碱乙酰转移酶水平并未降低；抑郁症可以与阿尔茨海默病（涉及胆碱能活性减退）共存；并且（与皮质胆碱能活性下降相反）抑郁症的发病率在老年时会增加。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减退导致的。抑郁症中的 REM 异常表明，脚桥胆碱能通路中存在直接或间接的胆碱能功能障碍。鉴于此通路靶区（例如丘脑）上烟碱受体的密度较高，有趣的是，与正常人相比，抑郁症患者的吸烟率更高，反之亦然，吸烟者的抑郁症发病率也高于非吸烟者。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）。同样引人注目的是，60% 的精神分裂症患者吸烟，他们的总烟草消费量和吸烟强度明显高于“正常”吸烟者。这可能有药理学原因，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（与几乎所有其他递质受体相比，它们受激动剂作用下调）——大概是脱敏的结果。在抑郁症的高胆碱能假说中，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。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。

本讨论不打算讨论意识的简单传递假说。相反，皮质乙酰胆碱在控制意识方面的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从更广泛的角度来看待。胆碱能药物（包括毒蕈碱和烟碱）目前正在阿尔茨海默病中开发和测试，以治疗记忆障碍。临床结果通常并不显著，除了对胆碱酯酶抑制有显著反应的患者亚组。这些亚组可能包括路易体痴呆症患者，其中皮质中的内在神经元病理并不像阿尔茨海默病那样严重（Perry et al., 1993）。在一项抗胆碱酯酶他克林的临床试验中（Eagger 等, 1991），最初进行尸检时，反应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皮质胆碱能活动（Perry 等, 1994）。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）可增加整个大脑中的乙酰胆碱，而皮层功能的直接增强可能会被从脑干通过丘脑传递的矛盾效应所抵消。对痴呆症患者的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益地扩展到皮层和皮层下区域的测量和相关性，从而具有更广泛的临床症状，包括意识障碍。由于路易氏体在精神病患者中被发现，而不是在正常人中被发现，因此，在精神病患者中，路易氏体在正常人中被发现，而路易氏体在精神疾病患者 ... 痴呆症或帕金森病研究中采用的“对照”（Perry 等人, 1990c）。患有精神分裂症或妄想症等精神综合征的患者亚群可能患有路易体疾病。在最近对精神分裂症患者的尸检调查中，17 例中有 2 例发现了路易体（Perry RH, 未发表的观察）。

就神经递质功能而言，本文对影响意识的精神障碍和药物幻觉与乙酰胆碱 255 之间的乙酰胆碱进行了比较，扩展了先前基于 LSD 或 PCP 药物体验与精神分裂症之间的相似性对 5-HT 或谷氨酸进行的比较。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有明显的相似性。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（根据胆碱乙酰转移酶等胆碱能酶的活性评估）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。根据目前关于乙酰胆碱和意识的假设，人类意识在内容方面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输入系统（如胆碱能系统）的主导地位有关。进一步探索紊乱的人脑的神经化学病理学可能有助于解开意识之谜。