

研究表明循环血液中的皮质醇和 ACTH 水平增高造成抑制性反馈系统功能下降, Sapolsky 等 (2000) 证实皮质功能亢进导致了海马神经细胞分支生长和容积可塑性的减少, 并且认知缺损应是其可能的结果之一^[15]。HPA 轴抑制缺乏特异性, 但均与海马或杏仁核相关, 类似抑郁症的 HPA 轴抑制诊断缺乏特异性, 亦与海马或杏仁核相关, 类似抑郁症的 HPA 调控紊乱也在其它的心理疾病中被观察到, 如: 躁狂性癫痫、精神分裂症、焦虑障碍、神经性厌食症、酒精戒断期间等, 甚至在 Alzheimer's 病和神经变性病、多发性硬化症等均可见到控制 HPA 系统的海马或杏仁核变性及其可能是其后果的 HPA 功能紊乱, 反复的或慢性的应激事件可导致 HPA 系统抑制性控制缺失。因此有人推断 HPA 功能紊乱在癫痫发病中可能是具有定位作用的独立因素。

综上所述, 糖皮质激素皮质醇是通过增加海马神经元的 AHP, 增加脑内 GABA 水平并减少 MGLUR1 表达, 抑制兴奋性神经肽 CRH 的分泌, 从而抑制海马、大脑皮层神经元的兴奋性。而下丘脑—垂体—肾上腺皮质通过反馈调节 (尤其是抑制性控制) 机制使神经系统与内分泌系统紧密联系在一起, 其功能的改变与诸多神经—精神疾病的关系为我们提供了新的研究思路。

参 考 文 献

1. Joels M. Steroid hormones and excitability in the mammalian brain. *Front Neuroendocrinol.* 1997; 18(1): 248.
2. Astrid Zobet. Impairment of inhibitory control of the HPAS in epilepsy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004; 254: 303–311.
3. 姚泰, 主编. 生理学. 北京: 人民卫生出版社, 1999.
4. Martha M. Hormones and epilepsy through the lifetime. *Epilepsia.* 1992; 33(Suppl4): S. 49.

5. Baram TZ. Pathophysiology of massive infantile spasms—Perspective on the putative role of the brain adrenal axis. *Ann Neurol.* 1993; 33: 231.
6. Holmes GL. Effect of non-sex hormones on neuronal excitability, seizures and the electroencephalogram. *Epilepsia.* 1991; 32(Suppl6): 118.
7. 徐仁宝, 卢建, 蒋左遮. 受体的基础与临床. 上海, 上海科技出版社, 1992; P1.
8. Joes M, de Kloet ER. Control of neuronal excitability by corticosteroid hormones. *TINS.* 1992; 15(1): 25.
9. Baram TZ, Hatalski CG. Neuropeptide-mediated excitability: a key triggering mechanism for seizure generation in the developing brain. *Trends Neurosci.* 1998; 21(11): 471–476.
10. Oischocka J, Odonohue TL, Meller GP, et al. Hypothalamic and extra-hypothalamic distribution of CRF-like immunoreactive neurons in the rat brain. *Neuroendocrinology.* 1982; 35(2): 305–308.
11. Bower BJ, Bosy TZ, Wehner JM, et al. Adrenalectomy increases bicuculline induced seizure sensitivity in long-sleep and short-sleep mice. *Pharmacol - Biotech - Behav.* 1991; 38(3): 593.
12. Magarinos AM, Ferrim M, De Nicola AF, et al. Corticosteroid receptor and glucocorticoid content in microdissected brain regions: correlative aspects.
13. Francesconi M, Marcello G, Gian LG, et al. Cloidine prevents corticotropin releasing factor-induced epileptogenic activity in rats. *Epilepsia.* 1992; 33(3): 435.
14. Zhang H, Yang HS, Erdjument-Bromage H, et al. The transcriptional activity of NF- κ B is regulated by the I κ B-associated PKA ϵ subunit through a cyclic AMP-independent mechanism. *Cell.* 1997; 89(3): 413–424.
15. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol. Psychiatry.* 2000; 48: 813–829.

(收稿日期: 2011 年 9 月 26 日)

幻觉的机理

李天骄

【摘要】中枢的三高 (5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺升高) 和三低 (乙酰胆碱、谷氨酸和 γ -氨基丁酸低下) 可引起幻觉, 幻觉的定位在颞上回。

【关键词】幻觉; 定性; 定位; 知觉释放理论

【中图分类号】R749 【文献标识码】A 【文章编号】1673-2952 (2012) 03-0198-02

(作者工作单位) 中国人民解放军第三军医大学学员旅十队 (重庆, 400038)。

(第一作者简介) 李天骄 (1992.1-), 男, 河北赵县人, 现就读于第三军医大学, 研究方向: 精神医学。

就精神科医生而言,幻觉的现象较近而机理较远,就机理而言,幻觉的定性较近而定位较远,因为定性涉及幻觉的神经递质改变,可以解释精神药物通过什么途径而引起或治疗幻觉,而定位只能为重复经颅磁刺激提供刺激部位。本文将系统综述幻觉的机理。

一、定性

1. 三高

(1) 5-羟色胺(5-HT) ↑: 氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明和西酞普兰拟5-HT能,当5-HT能过盛时,色氨酸不能再向5-HT转化,转而向N,N-二羟色胺转化,而N,N-二羟色胺可引起幻觉^[1],故选择性5-HT回收抑制剂(SSRIs)量大时可引起幻觉。

(2) 去甲肾上腺素(NE) ↑: 文拉法辛和瑞波西汀拟NE能,NE能激动中脑腹侧被盖部的 α_1 受体,激动中脑一边缘通路,导致边缘系统的多巴胺D₂受体激活,诱发精神分裂症的幻听。氯丙嗪和氯氮平抗 α_1 受体,可强化抗多巴胺能,治疗幻听。

(3) 多巴胺(DA) ↑: 舍曲林和金刚烷胺拟DA能,安非他酮和利他林拟DA和NE能,这些药物均可诱发精神分裂症的幻听。抗精神病药阻断多巴胺D₂受体,治疗精神分裂症的幻听。阿立哌唑为DA部分阻断剂/部分激动剂,当背景DA能较高时,阿立哌唑作为部分阻断剂起作用,改善幻听;当背景DA能较低时,阿立哌唑作为部分激动剂起作用,恶化幻听。

Yasui-Furukori等(2011)报告2例病人骤停帕罗西汀时,分别引起幻听和幻视,当时意识清晰,定向正常,故不是谵妄性幻觉^[2]。机制可能是原来长期服帕罗西汀,长期增加5-HT能,导致5-HT_{2A}受体低敏;当突然停用帕罗西汀时,5-HT水平骤降,低敏的5-HT_{2A}受体功能低于疗前,引起DA脱抑制性释放,激动边缘系统的D₂受体,引起幻觉。

2. 三低

(1) 乙酰胆碱(Ach) ↓: 路易体痴呆比阿尔茨海默痴呆的新皮质胆碱能低下,如伴幻视,则胆碱能降低更明显。有人证明,路易体痴呆的幻视与新皮质的Ach不足和5-HT过盛有关。这可解释,抗胆碱药可致复杂性幻视^[1]。而多奈哌齐拟胆碱能,可治疗路易体痴呆的幻视,氯氮平激动毒蕈碱M₄受体,也治疗幻视。

(2) 谷氨酸 ↓: N-甲基-D-天门冬氨酸受体拮抗剂通过抑制 γ -氨基丁酸中间神经元,引起

边缘系统的DA脱抑制性兴奋,在正常人引起阳性症状(包括幻觉)、阴性症状和认知缺损,类似精神分裂症症状^[3]。氯氮平和奥氮平拟谷氨酸能,治疗幻觉效果优于其他D₂受体拮抗剂。

(3) γ -氨基丁酸(GABA) ↓: 精神分裂症的GABA中间神经元功能低下。证据是:①谷氨酸脱羧化酶是GABA的合成酶,精神分裂症的谷氨酸脱羧化酶减少,导致GABA合成不足;②尸检证明,精神分裂症的GABA中间神经元数量下降^[4]。GABA中间神经元能抑制DA能,而GABA中间神经元功能低下导致DA脱抑制性兴奋,引起幻觉;丙戊酸钠和苯二氮草类药物拟GABA能,强化不典型抗精神病药治疗精神分裂症,但苯二氮草类药物需超量才有效,且易发生耐受,故不能普遍而长期地用于治疗幻觉。

二、定位

1. 颞横回缩小: 核磁共振研究报告,精神分裂症病人的颞横回体积缩小,这在首发精神分裂症就已明显,以后进行性加重^[3]。颞横回体积缩小与幻听严重度相关^[4]。

2. 颞上回激活: 脑成像研究显示,精神分裂症病人体验幻听期间,主要激活颞上部皮质,特别是优势半球的颞上部皮质,包括Wernicke's区(位于颞上回后部,在优势半球的Wernicke's区为听觉语言中枢)。

听觉连接皮质。听音乐时听觉主要皮质激活,而回忆音乐时听觉连接皮质激活,音乐性幻听与回忆音乐类似,也是听觉连接皮质激活^[5]。

对外界说话的反应性降低。精神分裂症病人在幻听和非幻听期间,颞上回后部对外界言语的反应降低,幻听严重度与颞上回后部对外界言语的反应性呈负相关^[6],提示幻听与对外界言语的反应性是竞争性的^[6]。这可解释,临床上幻听越重,病人对外界言语的反应越迟钝,即使在幻听间歇期也是如此。

3. 额叶功能下降: 额叶经皮质-边缘谷氨酸-GABA通路抑制听觉中枢,额叶功能损害可引起听觉中枢脱抑制性兴奋,引发幻听^[6]。

4. 桥脑功能损害: Cascino和Adams报告2例桥脑被盖出血和1例中脑肿瘤病例,3例均有听力减退,此后几天内出现钢琴声、钟声和机器声的幻听^[5]。Murata等报告1例中耳炎后遗症引起长期左耳听力减退的病人,桥脑出血又导致右耳听力减退,引发音乐性幻听,右耳听力恢复后,音乐性幻听消失^[5]。10例音乐性幻听病人有9例是桥脑损害。机制可能是听力剥夺引发的音乐性幻听。

5. 胼胝体功能增强: 听皮质纤维在胼胝体后1/3处相交叉, 有幻听比无幻听的精神分裂症病人胼胝体后1/3处联系增强^[4]。

三、知觉释放理论

幻觉是把内部的感觉、表象和思维解释为外源性的^[9]。知觉释放理论认为, 当内部警醒过高和外部感觉刺激减少时, 可引起或恶化幻觉。

(1) 内部警醒过高: 警醒过高的因素包括应激、紧张、抑郁和失眠; 也包括关注、动脑和月经前, 还包括过度运动和喝兴奋性饮料(如可可饮料和绿茶)。

(2) 外部刺激减少: 外界感觉刺激减少的因素包括后天性失明和失聪, 也包括过度安静、疲劳、晚间和天阴下雨。

(3) 精神分裂症: 精神分裂症的丘脑闸门滤过信息的能力减退, 导致大量无关信息进入皮质, 引起内部警醒过高(如烦躁、激惹和失眠), 精神分裂症的阴性症状导致对外不关心, 引起外部感觉刺激减少, 故70%的精神分裂症病人有幻觉^[6]。

(4) 躁狂症: 躁狂症病人的内部警醒过高(睡眠需要量减少、易激惹), 对外部过度关心(好管闲事), 导致外部感觉刺激增加, 故幻觉率比精神分裂症低, 仅约20%。

(5) 抑郁症: 抑郁症分为迟滞性抑郁症和焦虑性抑郁症, 迟滞性抑郁症的内部警醒过低(如思维迟缓和思睡), 对外注意迟缓, 外部感觉刺激减少, 故不易引起幻觉; 焦虑性抑郁症病人的内部警醒过高(焦虑和失眠), 外部感觉刺激也不少(对周围事物关注和担心), 也不易感幻觉, 故抑郁症的幻觉率不足10%^[9]。

(6) 癫痫: 癫痫发作是脑局部放电所致, 引起内部警醒过高, 表现幻觉, 如闪光或复杂性图像^[9]。

(7) 偏头痛: 偏头痛初期是脑血管痉挛, 缺氧引起脑兴奋, 导致一过性内部警醒过高, 引起幻觉。约50%的偏头痛病人有幻觉, 多为简单的几何图形性幻视, 也可有充分成形的幻视, 有时伴矮小幻视和巨大幻视^[9]。

(8) 听力减退: Griffiths将颞叶知觉分为3个等级: 第一级是孤立的声音知觉, 第二级是短暂的声音联合构成的知觉表象, 第三级是回忆。耳蜗、中脑或桥脑损害引起听力减退, 导致第一级只有零散的声音传入, 第二级传入随之减少, 第三级回忆自发性激活, 表现音乐性幻听。音乐性幻听可在听力突然减退1~14天内发生^[5], 也可在几年后发生。

基底节钙化。Wodarz等描述一例基底节钙化的音乐性幻听病人, 该病人也患甲状旁腺功能减退症, 当纠正这些疾病时, 音乐性幻听减轻^[5]。机制可能是基底节钙化点刺激周边神经, 引起异常放电, 导致内部警醒过高, 引起音乐性幻听; 当基底节钙化点消退时, 音乐性幻听减轻。

(9) Charles Bonnet综合征: 该征是眼病导致视觉剥夺, 视觉剥夺导致视觉记忆环路脱抑制性兴奋, 引起复杂性幻视^[5]。

参 考 文 献

1. Mowla A, Khosravizadegan F, Ebrahimi AA, et al. Citalopram associated with complex visual hallucination, a case report. *Progress in neuro - psychopharmacology & biological psychiatry*, 2009, 33: 575 - 576.
2. Yasui - Furukori N, Kaneko S. Hallucination induced by paroxetine discontinuation in patients with major depressive disorders. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2011, 65: 384 - 385.
3. Spencer KM, Niznikiewicz MA, Nestor PG, et al. Left auditory cortex gamma synchronization and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *BMC Neuroscience*, 2009, 10: 85 - 97.
4. Mulert C, Kirsch V, Pascual - Marqui R, et al. Long - range synchrony of gamma oscillation and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *Int J Psychophysiology*, 2011, 79: 55 - 63.
5. Sanchez TG, Rocha SCM, Knobel KAB, et al. Musical hallucination associated with hearing loss. *Arq Neuropsychiatr*, 2011, 69(2 - B): 395 - 400.
6. Plaze M, Bartres - Faz D, Martinot JL, et al. Left superior temporal gyrus activation during sentence perception negatively correlates with auditory hallucination severity in schizophrenia patients. *Schizophrenia Res*, 2006, 87: 109 - 115.
6. Satoh M, Ishikawa H, Meguro K, et al. Improved visual hallucination by donepezil and occipital glucose metabolism in dementia with Lewy bodies: the osaki - tajiri project. *Eur Neurol*, 2010, 64: 337 - 344.
8. Nemoto K, Mizukami K, Hori T, et al. Hyperperfusion in primary somatosensory region related to somatic hallucination in the elderly. *Psychiatry and clinical Neurosciences*, 2010, 64: 421 - 425.
9. Kaplan & Sadock's. *Comprehensive textbook of psychiatry*. Vol eighth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins, 2005: 964 - 1002.

(收稿日期: 2011年10月8日)