

帕金森病淡漠解剖学及神经生化学机制

王昊天 杨婷婷 何屹 郑鹏 余刚

【摘要】 淡漠系动机减少导致目标导向动作减少的综合征,是帕金森病常见的非运动症状。帕金森病淡漠的发生机制尚未阐明,主流观点认为是前额叶-基底神经节环路损害所致,不同区域前额叶-基底神经节环路损害导致不同类型淡漠,其机制与基底神经节及相关皮质区域的解剖学和神经生化学密切相关。

【关键词】 帕金森病; 情绪障碍; 神经解剖学; 生物化学; 综述

Anatomical and neurochemical mechanisms of apathy in Parkinson's disease

WANG Hao-tian, YANG Ting-ting, HE Yi, ZHENG Peng, YU Gang

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; Chongqing Key Laboratory of Neurology, Chongqing 400010, China

Corresponding author: YU Gang (Email: gangyuw2013@126.com)

【Abstract】 Apathy is one of the common non-motor symptoms (NMS) in Parkinson's disease (PD), which can be defined as a syndrome of decreased motivation that manifests as a decrease in goal-directed behaviors. The mechanism of apathy in PD is undetermined, however, the mainstream opinion is that apathy is caused by prefrontal cortex-basal ganglia circuits damage. Prefrontal cortex-basal ganglia circuits damage in different regions lead to different subtypes of apathy, and the mechanism is associated with the anatomy and neurochemical of basal ganglia and related cortical regions.

【Key words】 Parkinson disease; Mood disorders; Neuroanatomy; Biochemistry; Review

This study was supported by Chongqing Science and Technology Plan Project (No. cstc2016jcyjA1406).

帕金森病(PD)是常见的神经变性病,其病理学机制是 α -突触核蛋白(α -Syn)聚集形成路易小体(LB),累及以多巴胺能细胞为主的神经元,导致其凋亡。典型患者存在黑质致密部大量多巴胺能神经元缺失,使新纹状体(striatum)多巴胺能神经递质减少,导致基底神经节功能障碍。此外,中脑-皮质(mesocortical)环路和中脑-边缘系统(mesolimbic)环路也存在多巴胺能神经元缺失。患者通常以运动障碍、震颤等运动症状就诊,但合并甚至以非运动症状(NMS)为首表现的患者也不在少数。淡漠(apathy)是帕金森病的重要非运动症状。根据不同的诊断标准,有20%~36%的帕金森病患者出现淡

漠,并可发生于运动症状前。合并淡漠的帕金森病患者较不合并淡漠的患者具有更严重的运动障碍和执行功能障碍及更高的痴呆风险^[1]。因此,淡漠对帕金森病疾病进展、恶化、预后有一定预测意义。淡漠既影响患者生活质量,又增加照料者和家人身心负担,是一种需要干预的病理状态^[1]。与认知功能障碍和抑郁症状相比,关于淡漠的研究相对较少,其发生机制、诊断标准、治疗原则尚未统一。目前普遍认为,淡漠的病理学机制是前额叶-基底神经节(prefrontal cortex-basal ganglia)环路功能障碍。前额叶-基底神经节环路理论作为基底神经节功能的理论模型可以较好地解释帕金森病患者包括淡漠在内的行为障碍。通过对前额叶-基底神经节环路和基底神经节功能的进一步研究,可以揭示帕金森病淡漠的可能机制,有助于更好地探寻帕金森病淡漠的诊断与治疗策略。

一、淡漠的定义及分类

淡漠系指对外界漠不关心,缺少情绪波动的一

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.10.013

基金项目:重庆市科技计划项目(项目编号:cstc2016jcyjA1406)

作者单位:400010 重庆医科大学附属第一医院神经内科 重庆市神经病学重点实验室

通讯作者:余刚(Email: gangyuw2013@126.com)

种状态。经过多年研究,淡漠的定义不断更新,尽管不同学者的描述存有差异,但均认为淡漠是一种因动机减少而导致目标导向运动减少的综合征^[2-4]。

目前,淡漠的主流分类方法主要有两种:根据淡漠的临床特点,Stuss 等^[3]将其分为情感型、认知型和行为型共 3 种亚型;根据淡漠的神经环路机制,Levy 和 Dubois^[4]将其分为情感型(emotional-affective)、认知型(cognitive)、自动激活型(auto-activation)3 种亚型,涉及特定的前额叶-基底神经节环路。情感型淡漠是最先被认识的淡漠亚型,主要表现为奖励缺失,即对奖赏不敏感、情感迟钝和情感共鸣缺失;此种类型的皮质区域病变定位于前额叶眶面和内侧面,皮质下区域病变定位于边缘系统其他部位,如杏仁核、海马、腹侧被盖区(VTA)、腹侧新纹状体等。认知型淡漠是最普遍的淡漠亚型,主要表现为执行功能障碍,导致目标导向行为质量和数量下降,病变部位位于前额叶背外侧与尾状核形成的环路。自动激活型淡漠是最严重的淡漠亚型,同时累及情感型和认知型两条神经环路,主要表现为自发性思维和行为障碍,但保留相对完好的对外界刺激的反应,病变主要位于前额叶内侧面和基底神经节^[5](图 1)。

最新的淡漠诊断标准基于欧洲精神病学会(European Psychiatric Association)、欧洲阿尔茨海默病联合会(European Alzheimer's Disease Consortium)和法国生物精神病学协会(Association Française de Psychiatrie Biologique)共同提出的专家共识。该项诊断标准基于 Stuss 等^[3]提出的情感型、认知型和行为型淡漠分型标准,同时具备 3 种亚型主要表现中的 2 种,至少持续 4 周,导致人格、职业、社会功能障碍,排除药物、残疾和性格经历的影响。该项诊断标准业已在包括帕金森病在内的多种神经变性病中证实具有良好的一致性^[6]。

二、前额叶-基底神经节环路功能

淡漠可见于包括神经变性病在内的多种疾病,不同病因导致相似临床表现提示,淡漠并非某种疾病的产物,而是具有独立的病理学机制。研究显示,不同神经变性病出现的淡漠,其解剖学和病理学机制均相似,病变主要定位于前额叶-基底神经节环路^[7]。因此,了解前额叶-基底神经节环路结构和功能对理解淡漠至关重要。

1. 前额叶-基底神经节环路的的行为控制功能作为锥体外系的重要组成部分,基底神经节曾认为

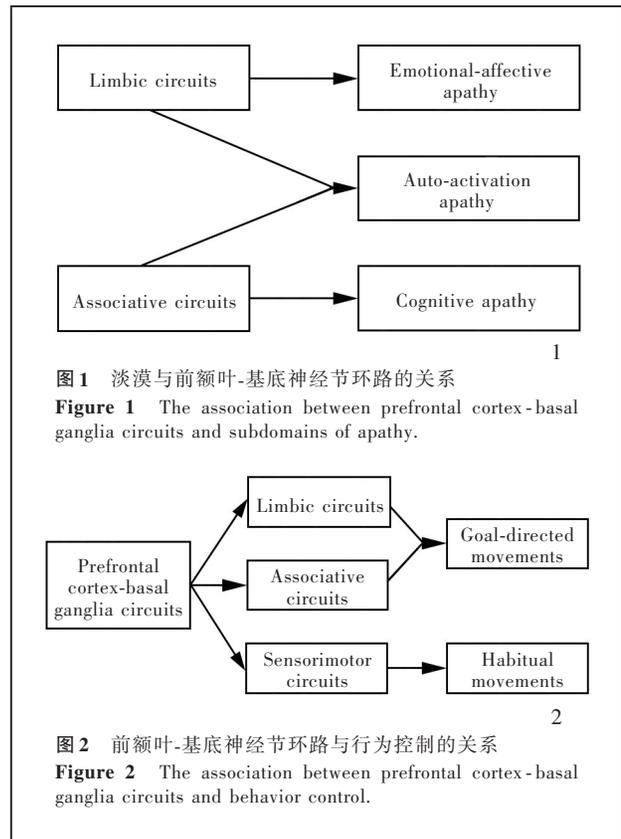
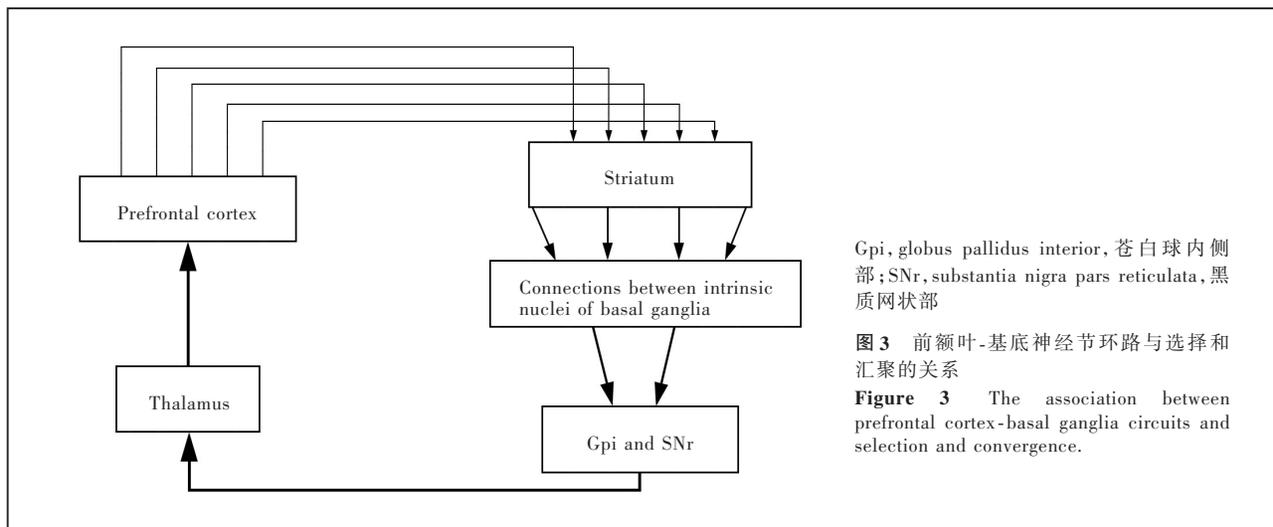


图 1 淡漠与前额叶-基底神经节环路的关系
Figure 1 The association between prefrontal cortex-basal ganglia circuits and subdomains of apathy.

图 2 前额叶-基底神经节环路与行为控制的关系
Figure 2 The association between prefrontal cortex-basal ganglia circuits and behavior control.

仅与运动功能相关,直至 20 世纪 90 年代末,基底神经节的动机调控功能和认知功能方被认识。目标导向(goal-directed)和习惯(habitual)是行为的两大控制系统。习惯系简单地将刺激与行为相结合的行动方式,日常生活中的简单活动,如刷牙、洗脸、系纽扣均属习惯动作;目标导向则指行为具有目的性,有短期需求或长期目标,执行目标导向行为需相关知识、注意力评价行动与结果之间的关系,从而采取适宜行动。相对于习惯控制,目标导向控制更灵活,但需消耗更多的认知和注意力,执行速度也相对较慢。前额叶-基底神经节环路分为边缘(limbic)环路、认知(associative)环路和感觉运动(sensorimotor)环路,3 条环路在基底神经节的输入区域相对分离且有一定秩序,在新纹状体上传入纤维的分布为,边缘系统投射至新纹状体的腹内侧区,感觉运动系统投射至新纹状体的背外侧区,认知系统投射至新纹状体的背外侧区与腹内侧区之间;3 条环路均是行为控制的解剖学基础,边缘环路与认知环路调控目标导向动作,感觉运动环路调控习惯动作^[8](图 2)。

2. 前额叶-基底神经节环路的选择和汇聚功能 前额叶-基底神经节环路同时是一种平行环路



(parallel circuits), 尽管解剖学上基底神经节各神经核团之间的内在小环路确实存在数量差异, 但不同功能区(边缘环路、认知环路、感觉运动环路)的神经细胞类型和局部连接方式相似。研究显示, 基底神经节的这种平行环状结构是信号选择功能的理想结构^[4]。前额叶-基底神经节环路除平行环路结构的信号选择功能外, 还具有汇聚功能。新纹状体的多棘神经元接受来自皮质的谷氨酸能传入纤维(每个多棘神经元约有 10×10^3 个突触), 同时约 100 个多棘神经元传入至 1 个苍白球细胞。这一巨大的输入与输出差异提示前额叶-基底神经节环路存在收敛作用^[9]。Levy 和 Dubois^[4] 据此提出基底神经节工作模型: 思想或行为的信号自前额叶产生, 经基底神经节处理, 确定最相关的信号, 并将其选择出来, 返回前额叶执行。这一过程认为是将相关信号自干扰信号中提取出来。此功能通过基底神经节的收敛和(或)增幅以及相对分离的平行结构(选择功能)来实现。前额叶检测到清晰信号, 再做出决定和行动。淡漠情况下, 基底神经节存在认知-情感损害, 基底神经节筛选出的信号减弱, 要执行的行动信号在前额叶不被强化, 便不会产生行动。如果大部分基底神经节损害, 则无信号输出至前额叶, 相当于“关闭”前额叶功能(图 3)。

三、帕金森病淡漠的前额叶-基底神经节环路机制

帕金森病早期即影响基底神经节功能, 可以作为研究基底神经节功能的理想模型。帕金森病患者基底神经节多巴胺能通路通常以感觉运动区(调控习惯动作)损害更早、更严重, 而认知区和边缘区(调控目标导向动作)相对保留, 导致大多数患者疾

病早期以习惯动作损害为主, 而目标导向动作相对保留, 表现为日常生活中摆手、洗脸、刷牙、系纽扣等习惯动作障碍。但同样存在小部分患者, 基底神经节的认知域和边缘区早期受累, 这些患者可以以认知精神症状, 如执行功能障碍、抑郁和淡漠为首发表现^[8]。

帕金森病淡漠作为广义淡漠的一种类型, 具有 3 种亚型的特点, 可以用前额叶-基底神经节环路机制解释。

1. 情感型淡漠 此种亚型在帕金森病淡漠中占较大比例, Martinez-Horta 等^[10] 对 12 例帕金森病患者和 6 例正常对照者进行赌博测验, 记录事件相关电位(ERP), 结果显示, 帕金森病患者存在动机处理过程损害, 而动机处理是边缘环路的功能之一, 故将帕金森病淡漠的病损部位定位于边缘环路。多项影像学研究探讨帕金森病淡漠累及的神经核团及其皮质区域, Carriere 等^[11] 对 10 例拟多巴胺类药物治疗欠佳的帕金森病淡漠患者、10 例帕金森病非淡漠患者和 10 例正常对照者进行头部 MRI 检查, 结果显示, 淡漠严重程度与左侧伏隔核萎缩程度呈正相关; 与正常对照组相比, 淡漠组患者双侧伏隔核萎缩更明显。功能影像学进一步证实这一结论, Nirenberg^[12] 对 44 例行丘脑底核脑深部电刺激术(STN-DBS)的帕金森病患者进行术前 PET-CT 显像, 术后采用情感淡漠评价量表(AES)评价淡漠症状, 结果显示, 丘脑底核脑深部电刺激术后发生淡漠的风险与术前右侧腹侧新纹状体(伏隔核)代谢降低显著相关。情感型淡漠患者亦存在相应皮质功能损害, Robert 等^[13] 对 36 例帕金森病患者行 PET-CT 显像, 同时采用 AES 量表评价淡漠症状, 其结果显

示,右侧辅助运动区(BA6区)、右侧前额叶眶面(BA10区)、左侧前额叶中回(BA8区)和左侧扣带回前部(BA31区)代谢降低与淡漠相关,并提出上述部位代谢降低同时与表情识别障碍相关。由此可见,帕金森病淡漠可以累及边缘环路不同结构,从而导致情感型淡漠和情感识别障碍的发生。

2. 认知型淡漠 此种亚型在帕金森病早期尚未发生痴呆时即已出现。帕金森病早期可能存在执行功能障碍,这种执行功能障碍成为帕金森病淡漠的一部分。Martínez-Horta 等^[14]对以淡漠为唯一神经精神症状的帕金森病患者进行认知功能评价,结果显示,与不伴淡漠的帕金森病患者相比,伴淡漠的帕金森病患者存在显著的执行功能障碍;此外,淡漠患者还存在其他类型的认知功能障碍,如命名测验和画钟测验(CDT)评分减少。由此可见,认知型淡漠与帕金森病认知功能障碍之间存在一定程度的重叠。Santangelo 等^[15]的研究佐证这一观点,他们对 62 例早期帕金森病患者进行 2 次相隔 2 年的情感淡漠评价量表和多种认知功能量表评价,发现淡漠患者较无淡漠患者出现更严重的认知功能障碍,且认知功能障碍可以预测淡漠的发生。影像学研究显示,非痴呆的帕金森病淡漠患者前额叶背外侧和腹外侧皮质及尾状核在执行任务时出现激活障碍^[1]。MRI 显示,与不伴淡漠的帕金森病患者相比,伴淡漠的帕金森病患者左侧尾状核头部背外侧萎缩显著,提示前额叶-基底神经节环路的认知环路受累。¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET 显像显示,淡漠严重程度与包括额下回内侧、扣带回、岛叶、楔叶、颞顶叶在内的不同认知域的代谢相关^[1,11]。由此可见,认知型淡漠系前额叶-基底神经节环路的认知环路损害所致,主要表现为执行功能障碍,而其他皮质部位功能障碍是参与认知型淡漠的发生机制,还是仅在帕金森病进展中与淡漠平行发展,尚待进一步研究。

3. 自动激活型淡漠 目前尚无关于此种亚型在帕金森病淡漠中的深入研究。阿尔茨海默病和抑郁症患者扣带回和辅助运动区皮质受累可能导致自动激活障碍,帕金森病患者亦可能存在类似情况,但尚无相关研究证明这一观点。

四、神经递质的作用

多巴胺在淡漠中扮演重要角色,通常认为,边缘环路多巴胺受体激活与动机的产生相关。帕金森病早期,可以通过拟多巴胺类药物减轻淡漠症状。

Chong 等^[16]认为,早期帕金森病患者尚未出现淡漠症状时,即对程度较低的奖励事件的选择表现出动机减少,而拟多巴胺类药物可以改善这种情况。Muhammed 等^[17]通过测量帕金森病患者眼球扫视速度和瞳孔大小以评价动机水平,结果显示,拟多巴胺类药物通过增加患者对奖励的敏感性,可以有效改善淡漠。帕金森病患者基底神经节多巴胺能缺失是其特征性表现,但造成帕金森病淡漠的具体多巴胺能缺失区域尚存争议。Santangelo 等^[18]的研究显示,帕金森病淡漠与新纹状体多巴胺转运体(DAT)水平降低相关,认为新纹状体特别是尾状核多巴胺能纤维分布异常与早期帕金森病淡漠相关。但 Chung 等^[19]进行的早期帕金森病 DAT-PET 显像显示,新纹状体外结构如中脑-边缘环路和中脑-皮质环路多巴胺能缺失可能导致淡漠。多巴胺对目标导向动作的调控机制尚未明确,目前假说认为,多巴胺可以非特异性地设置新纹状体多棘神经元激活阈值,协助基底神经节筛选相关信号。多巴胺能缺失将导致目标信号不能在前额叶皮质强化,同时,过度激活的 γ -氨基丁酸(GABA)能神经元可以抑制丘脑-皮质环路,导致产生自发性行为的前额叶皮质功能损害。动物实验显示,多巴胺能缺失可以导致前额叶投射至基底神经节的信号扩散且减弱,基底神经节返回前额叶的信号同样扩散且强度下降,使要执行的信号在前额叶不被强化,导致目标导向动作减少^[4]。帕金森病患者行拟多巴胺类药物治疗后可以发生冲动控制障碍,而冲动控制障碍被认为是淡漠的对立面,进一步证实多巴胺在帕金森病淡漠中的作用^[20]。

多项研究显示,除多巴胺外的其他神经递质也在帕金森病淡漠的发生机制中占据重要地位。帕金森病患者的淡漠与认知功能障碍显著相关,提示淡漠与非多巴胺能环路可能存在联系^[21]。晚近研究显示,帕金森病和阿尔茨海默病淡漠与认知功能障碍的关系可能与基底前脑神经核团-大脑皮质胆碱能通路有关^[22]。除拟多巴胺类药物外,多种药物对淡漠有益,包括 5-羟色胺能、儿茶酚胺能、胆碱能、谷氨酸能药物等。可能机制是,上述药物作用于前额叶-基底神经节环路,例如从前额叶发出的谷氨酸能纤维,基底神经节至前额叶的单胺能和胆碱能纤维,从而改善环路功能^[23]。

帕金森病淡漠可能存在多种神经递质异常,相

关研究虽然提供多种可能的治疗策略,但总体而言,现有研究尚不能提供有效治疗方法,尚待进一步深入研究。

五、小结

淡漠是帕金森病常见的非运动症状,病变定位于前额叶-基底神经节环路。目前对帕金森病淡漠发生机制的研究较少,制备啮齿类或灵长类动物模型可能成为有效突破口。对帕金森病淡漠发生机制的认识有助于临床诊断帕金森病淡漠以及探寻治疗方法,从而提高患者生活质量。同时,以帕金森病淡漠为模型,可以更深入地研究前额叶-基底神经节环路功能和行为的调控。

参 考 文 献

- [1] Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14:518-531.
- [2] Brown RG, Pluck G. Negative symptoms: the 'pathology' of motivation and goal-directed behavior[J]. *Trends Neurosci*, 2000, 23:412-417.
- [3] Stuss DT, Van Reekum R, Murphy KJ. Differentiation of states and causes of apathy[J]. *Neuropsychol Emotion*, 2000, 36:340-363.
- [4] Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits[J]. *Cereb Cortex*, 2006, 16:916-928.
- [5] Levy R. Apathy: a pathology of goal-directed behaviour. A new concept of the clinic and pathophysiology of apathy[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2012, 168:585-597.
- [6] Robert P, Onyike CU, Leentjens AF, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, Verhey FR, Yessavage J, Clement JP, Drapier D, Bayle F, Benoit M, Boyer P, Lorca PM, Thibaut F, Gauthier S, Grossberg G, Vellas B, Byrne J. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders[J]. *Eur Psychiatry*, 2009, 24:98-104.
- [7] Huey ED, Lee S, Cheran G, Grafman J, Devanand DP. Brain regions involved in arousal and reward processing are associated with apathy in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55:551-558.
- [8] Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, Rodriguez-Oroz MC, Lehericy C, Bergman H, Agid Y, Delong MR, Obeso JA. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11:760-772.
- [9] Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, Obeso JA. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8:1128-1139.
- [10] Martinez-Horta S, Riba J, de Bobadilla RF, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Antonijoan RM, Romero S, Mananas MA, Garcia-Sanchez C, Kulisevsky J. Apathy in Parkinson's disease: neurophysiological evidence of impaired incentive processing[J]. *J Neurosci*, 2014, 34:5918-5926.
- [11] Carriere N, Besson P, Dujardin K, Duhamel A, Defebvre L, Delmaire C, Devos D. Apathy in Parkinson's disease is associated with nucleus accumbens atrophy: a magnetic resonance imaging shape analysis[J]. *Mov Disord*, 2014, 29:897-903.
- [12] Nirenberg MJ. Preoperative factors of apathy in subthalamic stimulated Parkinson disease: a PET study[J]. *Neurology*, 2015, 85:483.
- [13] Robert G, Le Jeune F, Dondaine T, Drapier S, Péron J, Lozachmeur C, Sauleau P, Houvenaghel JF, Travers D, Millet B, Vérin M, Drapier D. Apathy and impaired emotional facial recognition networks overlap in Parkinson's disease: a PET study with conjunction analyses[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85:1153-1158.
- [14] Martínez-Horta S, Pagonabarraga J, Fernández de Bobadilla R, García-Sánchez C, Kulisevsky J. Apathy in Parkinson's disease: more than just executive dysfunction[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2013, 19:571-582.
- [15] Santangelo G, Vitale C, Trojano L, Picillo M, Moccia M, Pisano G, Pezzella D, Cuoco S, Erro R, Longo K, Pellecchia MT, Amboni M, De Rosa A, De Michele G, Barone P. Relationship between apathy and cognitive dysfunctions in de novo untreated Parkinson's disease: a prospective longitudinal study[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22:253-260.
- [16] Chong TT, Bonnelle V, Manohar S, Veromann KR, Muhammed K, Tofaris GK, Hu M, Husain M. Dopamine enhances willingness to exert effort for reward in Parkinson's disease[J]. *Cortex*, 2015, 69:40-46.
- [17] Muhammed K, Manohar S, Husain M. Mechanisms underlying apathy in Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2015, 385:S71.
- [18] Santangelo G, Vitale C, Picillo M, Cuoco S, Moccia M, Pezzella D, Erro R, Longo K, Vicidomini C, Pellecchia MT, Amboni M, Brunetti A, Salvatore M, Barone P, Pappatà S. Apathy and striatal dopamine transporter levels in de novo, untreated Parkinson's disease patients[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21:489-493.
- [19] Chung SJ, Lee JJ, Ham JH, Lee PH, Sohn YH. Apathy and striatal dopamine defects in non-demented patients with Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 23:62-65.
- [20] Sierra M, Carnicella S, Strafella AP, Bichon A, Lhommée E, Castrioto A, Chabardes S, Thobois S, Krack P. Apathy and impulse control disorders: Yin & Yang of dopamine dependent behaviors[J]. *J Parkinsons Dis*, 2015, 5:625-636.
- [21] Starkstein SE. Apathy in Parkinson's disease: diagnostic and etiological dilemmas[J]. *Mov Disord*, 2012, 27:174-178.
- [22] Santangelo G, Trojano L, Barone P, Errico D, Grossi D, Vitale C. Apathy in Parkinson's disease: diagnosis, neuropsychological correlates, pathophysiology and treatment[J]. *Behav Neurol*, 2013, 27:501-513.
- [23] Chase TN. Apathy in neuropsychiatric disease: diagnosis, pathophysiology, and treatment[J]. *Neurotox Res*, 2011, 19:266-278.

(收稿日期:2018-07-12)