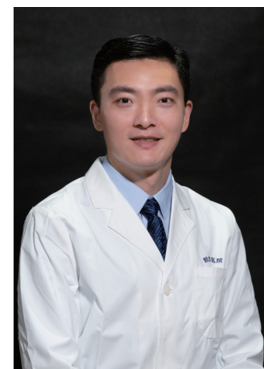


认知障碍与中枢生物标志物关系研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002905



阿尔茨海默病患者的视觉环路损害特征及其临床应用的研究进展

王莲莲¹, 柏 峰²

(1. 江苏大学鼓楼临床医学院神经内科, 南京 210008;

2. 南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科, 南京 210008)

【摘要】阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年人中最常见的痴呆类型,表现为进展性、不可逆转的多维度认知功能障碍。视觉功能障碍是 AD 及其高风险人群轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)的认知损害特征之一,视觉环路功能障碍是其视觉症状的主要机制。利用神经影像学可以揭示 AD 谱系患者视觉环路的损害模式,有助于早期识别并干预 AD 的进展。本文将对 AD 谱系患者的视觉环路损害特征及其临床应用的研究进展进行综述。

【关键词】阿尔茨海默病;视觉环路;神经影像学

【中图分类号】R741

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-07-25

Research progress of the characteristics of abnormal visual pathway and its clinical application in patients with Alzheimer's disease

Wang Lianlian¹, Bai Feng²

(1. Department of Neurology, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Jiangsu University; 2. Department of Neurology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School)

【Abstract】Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia in the elderly who is characterized by progressive and irreversible loss of multidimensional cognitive function. Visual impairment is one of the features in AD and its high-risk population mild cognitive impairment (MCI) patients, and visual pathway dysfunction is associated with the underlying mechanism. Neuroimaging can reveal subtle changes in visual pathway in AD spectrum patients, which could help to early recognize and intervene in the progress of AD. In this article, we will review the progress of characteristics of abnormal visual pathway and its clinical application in AD spectrum patients.

【Key words】Alzheimer's disease; visual pathway; neuroimaging

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的神经退行性疾病^[1],也是全球痴呆的主要原因^[2]。目前估计全球

作者介绍:王莲莲, Email: wanglianlian610@163.com,

研究方向:神经认知与神经影像学。

通信作者:柏 峰,教授、博导。国家优青、教育部新世纪优秀人才、中国杰出青年神经内科医师、江苏省医学重点人才、江苏省“六大人才高峰”、江苏省“333 工程”人才、江苏省优青、南京市有突出贡献中青年专家、南京市中青年拔尖人才。中国卒中学会脑血管病分会副主任委员、中国医促会神经病学分会青委会副主任委员、阿尔茨海默病防治协会神经认知专业委员会秘书长、江苏省卒中学会青委会主任委员、江苏省老年医学会神经病学分会副主任委员等学术兼职。发表 SCI 收录论文 90 篇,主持 5 项国家自然科学基金以及 7 项省部级科研项目,研究成果作为重要组成部分获得省部级科技奖一等奖 4 项。Email: baifeng515@126.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:82071186)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211112.1522.002.html>
(2021-11-15)

有 4 700 万人患有痴呆症,预计到 2050 年,患者人数将达 1.31 亿^[3]。AD 患者主要表现为情节记忆、执行功能及注意功能等多维度的认知功能障碍。然而,AD 早期阶段以及其高风险人群轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)常伴有视觉功能损害^[4],特别是在对比度敏感性、视觉空间能力以及对人脸、物体、场景和颜色的感知等方面表现出障碍^[4-6]。这些研究进一步提示了 AD 谱系患者的视觉损害特征有助于早期识别、进展监控以及预后判断^[7]。因此,本文主要从视觉环路基础、AD 谱系患者视觉环路损害特征及其应用价值等方面的研究进展进行综述。

1 认知功能的视觉环路基础

视觉功能的维持与神经环路的完整性密不可分,涉及 2 个主要的皮层视觉环路:腹侧环路和背侧环路。腹侧环路由

外侧颞区和枕颞区组成,尤其是外侧颞区下极是腹侧环路的一个重要区域,参与物体、面孔和场景的识别^[8]。同时,功能影像学进一步发现梭状回区域参与面部识别,纹状体区域涉及身体部位的感知以及海马旁回处理视觉信息记忆的空间和时间情境^[9]。背侧环路的主要区域包括从顶叶区域投射到前额叶、中央前回和内侧颞叶区,参与空间工作记忆、视觉引导行动和导航以及视觉空间处理^[10-12];通过后扣带皮层(尤其是脾后皮层)、顶叶皮层与内侧颞叶区域密切相连。虽然这 2 个环路在解剖学上独立、功能上亦有区别,但视觉系统的新模型表明,这 2 个环路之间存在反馈机制^[13-14]。其在视觉处理微调方面相互作用,即早期 AD 患者仅通过激活背侧环路(顶叶区)是不够的,还需要腹侧环路(外侧和内侧颞区)等其他区域的代偿性激活。此外,影像学进一步发现这 2 条通路存在复杂的结构与功能联系。例如,垂直枕骨束连接背侧和腹侧通路的中间视觉区域来交换视觉信息,而在后顶叶皮层和枕叶外侧复合体等区域,发现了这 2 种通路之间的功能连接^[14]。

2 视觉环路损害与阿尔茨海默病

2.1 AD 中视觉环路损害的机制与特征

腹侧和背侧视觉环路损害是 AD 谱系患者视觉症状的主要原因^[13]。在 AD 患者中已出现腹侧和背侧视觉环路的损害^[4],例如颜色、运动结构和对比敏感性等方面的损害^[4-6]。具体而言,腹侧环路损害表现为对象识别、面部识别、颜色和图案处理等多方面的障碍^[5,11,15-16],另外因颞下皮层较顶叶皮层的神经纤维缠结密度更高^[5,10],由腹侧环路处理的低时间频率对比敏感性与痴呆严重程度高度相关^[17];背侧环路损害表现为视觉空间处理、视觉-运动协调和运动知觉的障碍^[11-12],因此运动结构(背侧环路相关任务)表现与 AD 严重程度密切相关^[11]。目前关于 2 个通路损害的严重性存在矛盾结果,比如有研究发现在 AD 疾病进展过程中,背侧环路损伤比腹侧损伤往往发生得晚^[5-6];也有研究提示 AD 早期患者的背侧环路受损更严重^[10]。此外,视觉通路研究的新进展提示腹侧和背侧环路之间的横向连接更值得关注^[5]。也有研究提示垂直的白质束,包括弓状束的背面和垂直的枕叶束前部,在连接背侧和腹侧通路的视觉反应中亦发挥重要作用^[18]。这些矛盾的结果与不同研究中使用各异的视觉评估工具、影像数据分析策略以及 AD 本身的异质性等有关。

2.2 视觉环路损害与神经影像学

在 AD 患者中已有视觉环路的神经影像学研究报告。在神经成像技术中,功能和结构连接是高度相关的概念,结合这 2 种模态的信息可更好地揭示视觉环路损害的潜在机制^[9]。功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)提供了与灰质神经元活动相关联的血氧合反应信息,而弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)则在微观结构水平上观察脑白质纤维的空间方向性及完整性^[20-22]。因此, fMRI 和 DTI 融合研究可阐明 AD 患者脑功能与结构的损害与重塑

机制。

在 AD 早期患者的研究中,功能代偿机制主要表现为背侧和腹侧环路的局部脑区功能活性增高^[13]。活化增加或失活增加被解释为去分化或代偿机制,而活化减少或失活减少被认为是功能丧失的迹象^[23]。AD 早期患者仅通过激活背侧环路(顶叶区)是不够的,还需腹侧环路(外侧和内侧颞区)等其他区域的代偿反应^[12,19]。此外,这种代偿与扣带束等纤维束的白质完整性有关,比如选择性视觉感知和视觉空间缺陷并不是单独由皮质损伤引起,而是由视觉通路中白质网络障碍所引起的^[24]。通过 fMRI 联合 DTI 的研究发现,AD 早期患者表现为背侧和腹侧环路区域激活增加。其中,颞叶、顶叶代偿性的功能激活增强与颞顶叶失连接有关^[12];顶下小叶和楔前叶的激活增强表明特殊视觉空间处理区域的代偿能力增加;颞中回和颞上回的激活增强与任务困难程度的增加或对语义过程的依赖增加有关;丘脑和中线皮层的激活增强,反映了完成任务所需的注意力增加。值得注意的是,视觉环路功能连接性取决于白质区结构连接的完整性^[25]。AD 早期的腹侧和背侧通路功能失连接,与海马、扣带的白质完整性下降有关,表明内侧颞叶结构与皮质分离^[26-27]。大脑通过可塑性神经元和突触重构进行自我重组^[28],比如 AD 早期患者常需招募额外的区域来尝试弥补其功能障碍。因此,连接内侧颞区和顶叶区的海马、扣带白质完整性的破坏,影响背侧和腹侧环路的相互作用,进而通过环路中局部脑区活性增加可部分代偿其功能损害。

3 视觉环路应用价值

AD 患者视觉环路结构和功能变化引起了科学界的极大关注^[29]。研究证据表明,视觉障碍可在 AD 患者早期出现,如视觉敏锐度、空间对比度敏感性、色彩敏感性和视力模糊。在主要视觉通路,视觉皮层变化特征对 AD 早期诊断和病情进展监控具有重要价值^[29]。此外,腹侧视觉通路(枕叶至颞下回和梭状回)的早期失连接被证实与 MCI 痴呆转化有关,并且该通路的皮质萎缩可预测淀粉样蛋白阴性的 MCI 患者疾病进展^[7]。既往研究已将 fMRI 和 DTI 技术联合应用于 AD 早期神经环路损害的识别^[10-13]。例如, MCI 患者在物体识别时,其额叶、颞叶和顶叶可出现功能性代偿,而连接 2 条环路的海马扣带束白质结构完整性破坏^[10]。重要的是,从正常衰老到 AD 进展的视觉系统功能网络变化可作为预测 AD 进展的生物标志物^[30]。因此,利用 fMRI 技术评估视觉通路的损害特征及其随着病情进展的演变规律将成为 AD 领域的研究热点^[31]。然而,需要指出的是现有研究也存在诸多不足:关于视觉通路相关的研究主要涉及早期 AD 患者,缺少疾病进展的随访研究;神经影像学常见的问题,如样本量偏少、缺乏数据统计分析的金标准可能导致假阳性或阴性结果;受试患者通常是老年人,视觉环路特征性损害的研究常受到衰老和其他基础疾病的影响。

总之,神经影像学技术在 AD 谱系患者的早期筛查和认

知水平监测,尤其是与视觉环路损害特征相关联具有较大的应用前景,未来可用于临床,通过纵向随访和大样本量的研究可揭示 AD 谱系患者视觉环路损害的潜在机制,将对 AD 的早期识别、疾病进展监控以及疗效判断提供重要的参考依据。

参 考 文 献

- [1] Villain N, Dubois B. Alzheimer's disease including focal presentations[J]. *Semin Neurol*, 2019, 39(2): 213–226.
- [2] Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(1): 59–70.
- [3] Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, et al. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 5541–5554.
- [4] Lenoir H, Siéoff É. Visual perceptual disorders in Alzheimer's disease[J]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2019, 17(3): 307–316.
- [5] Oishi Y, Imamura T, Shimomura T, et al. Visual texture *Agnosia* in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease[J]. *Cortex*, 2018, 103: 277–290.
- [6] Salobrar-García E, de Hoz R, Ramírez AI, et al. Changes in visual function and retinal structure in the progression of Alzheimer's disease[J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0220535.
- [7] Kim HJ, Cheong EN, Jo S, et al. Early impairment in the ventral visual pathway can predict conversion to dementia in patients with amyloid-negative amnesic mild cognitive impairment[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2021, 35(4): 298–305.
- [8] Sasaki H, Fujimoto Y, Ima H, et al. Visualization of hypermetabolism in the ventral visual pathway by FDG-PET in the Charles Bonnet syndrome[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 208: 106832.
- [9] McLachlan E, Bousfield J, Howard R, et al. Reduced parahippocampal volume and psychosis symptoms in Alzheimer's disease[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2018, 33(2): 389–395.
- [10] Jacobs HI, Gronenschild EH, Evers EA, et al. Visuospatial processing in early Alzheimer's disease: a multimodal neuroimaging study[J]. *Cortex*, 2015, 64: 394–406.
- [11] Gallivan JP, Goodale MA. The dorsal “action” pathway[J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 151: 449–466.
- [12] Gilaie-Dotan S. Visual motion serves but is not under the purview of the dorsal pathway[J]. *Neuropsychologia*, 2016, 89: 378–392.
- [13] Yamasaki T, Horie S, Muranaka H, et al. Relevance of *in vivo* neurophysiological biomarkers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 31(S 3): 137–154.
- [14] Freud E, Plaut DC, Behrmann M. ‘What’ is happening in the dorsal visual pathway[J]. *Trends Cogn Sci*, 2016, 20(10): 773–784.
- [15] Verhoef BE, Vogels R, Janssen P. Binocular depth processing in the ventral visual pathway[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2016, 371(1697): 20150259.
- [16] Bracci S, Ritchie JB, de Beeck HO. On the partnership between neural representations of object categories and visual features in the ventral visual pathway[J]. *Neuropsychologia*, 2017, 105: 153–164.
- [17] Vaziri-Pashkam M, Xu YD. Goal-directed visual processing differentially impacts human ventral and dorsal visual representations[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(36): 8767–8782.
- [18] Babo-Rebelo M, Puce A, Bullock D, et al. Visual information routes in the posterior dorsal and ventral face network studied with intracranial neurophysiology and white matter tract endpoints[J]. *Cereb Cortex*, 2021, 1991: bhab212.
- [19] Han SD, Bangen KJ, Bondi MW. Functional magnetic resonance imaging of compensatory neural recruitment in aging and risk for Alzheimer's disease: review and recommendations[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009, 27(1): 1–10.
- [20] Mayo CD, García-Barrera MA, Mazerolle EL, et al. Relationship between DTI metrics and cognitive function in Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 10: 436.
- [21] Finsterwalder S, Vlegels N, Gesierich B, et al. Small vessel disease more than Alzheimer's disease determines diffusion MRI alterations in memory clinic patients[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(11): 1504–1514.
- [22] Chandra A, Dervenoulas G, Politis M, et al. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *J Neurol*, 2019, 266(6): 1293–1302.
- [23] Arkin SC, Ruiz-Betancourt D, Jamerson EC, et al. Deficits and compensation: attentional control cortical networks in schizophrenia[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 27: 102348.
- [24] Migliaccio R, Gallea C, Kas A, et al. Functional connectivity of ventral and dorsal visual streams in posterior cortical atrophy[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 51(4): 1119–1130.
- [25] Bullock D, Takemura H, Caiafa CF, et al. Associative white matter connecting the dorsal and ventral posterior human cortex[J]. *Brain Struct Funct*, 2019, 224(8): 2631–2660.
- [26] Salat DH, Tuch DS, van der Kouwe AJ, et al. White matter pathology isolates the hippocampal formation in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2010, 31(2): 244–256.
- [27] Villain N, Chételat G, Desgranges B, et al. Neuroimaging in Alzheimer's disease: a synthesis and a contribution to the understanding of physiopathological mechanisms[J]. *Biol Aujourd'hui*, 2010, 204(2): 145–158.
- [28] Wermke M, Sorg C, Wohlschläger AM, et al. A new integrative model of cerebral activation, deactivation and default mode function in Alzheimer's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(1): 12–24.
- [29] Zhao AN, Fang F, Li BY, et al. Visual abnormalities associate with *Hippocampus* in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 597491.
- [30] Huang J, Beach P, Bozoki A, et al. Alzheimer's disease progressively alters the face-evoked visual-processing network[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 77(3): 1025–1042.
- [31] Brown HD, Woodall RL, Kitching RE, et al. Using magnetic resonance imaging to assess visual deficits: a review[J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2016, 36(3): 240–265.

(责任编辑:冉明会)