

诊断早期阿尔茨海默病的眼部临床检查

李欣,张黎

基金项目:重庆市科学技术委员会资助项目(No. cstc2015jcsf10012-2)

作者单位:(400016) 中国重庆市,重庆医科大学附属第一医院眼科 眼科学重庆市重点实验室 重庆市眼科研究所

作者简介:李欣,在读硕士研究生,研究方向:眼科学。

通讯作者:张黎,博士,副教授,副主任医师,研究方向:眼科学。

zhangli298@hotmail.com

收稿日期:2017-09-09 修回日期:2018-01-24

Ophthalmic examination in early diagnosis of Alzheimer's disease

Xin Li, Li Zhang

Foundation item: Project Supported by Chongqing Science and Technology Committee (No. cstc2015jcsf10012-2)

Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; Chongqing Key Laboratory of Ophthalmology; Chongqing Institute of Ophthalmology, Chongqing 400016, China

Correspondence to: Li Zhang. Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; Chongqing Key Laboratory of Ophthalmology; Chongqing Institute of Ophthalmology, Chongqing 400016, China. zhangli298@hotmail.com

Received:2017-09-09 Accepted:2018-01-24

Abstract

• Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder causing irreversible deterioration in memory and loss of self-care ability, which is seriously affecting the quality of life. There is no cure for Alzheimer's disease. Medication only can control the progression of the disease. Early diagnosis and control of disease progress is of great significance in improving the quality of life of the patients and reducing the burden of family and society. Ophthalmic examination is seen as a window which can "see" brain directly, and some changes in the eye can reflect the changes of the brain most directly. This paper reviews the ophthalmic examination of Alzheimer's disease, including optical coherence tomography(OCT), visual field, contrast sensitivity and eye movements, *et al.* We hope to provide a new idea for the early diagnosis of Alzheimer's disease.

• **KEYWORDS:** Alzheimer's disease; early diagnosis; ophthalmic examination

Citation: Li X, Zhang L. Ophthalmic examination in early diagnosis of Alzheimer's disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(3):475-477

摘要

阿尔茨海默病(AD)是一种神经系统退行性疾病,以痴呆为主要表现,常伴有记忆力进行性减退及个人自理能力的丧失,严重影响生活质量。AD目前尚无治愈的方法,用药仅能控制疾病的进展。早期诊断并控制疾病进展,对于提高患者的生活质量,减轻家庭及社会负担意义重大。眼科检查被视为可以直接“看到”大脑病变的窗口,眼部的一些改变能够最直接地反映大脑的变化。本文梳理了眼科关于AD的相关检查,包括光学相干断层扫描仪(OCT)、视野、对比敏感度和眼球运动等,以期AD的早期诊断提供新的思路。

关键词:阿尔茨海默病;早期诊断;眼科检查

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.3.16

引用:李欣,张黎. 诊断早期阿尔茨海默病的眼部临床检查. 国际眼科杂志 2018;18(3):475-477

0 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种起病隐匿、进行性发展的神经系统退行性疾病。临床上以记忆障碍、失语、失用、失认、视空间功能损害、执行功能障碍以及人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征,伴有社会功能下降,严重影响生活质量。随着我国社会老龄化的加剧,AD已成为一种困扰全社会的高致残性疾病。迄今为止,治疗AD的主要目的是延缓病程进展,提高生活质量,但尚无治愈方法。AD的病理学研究提示该疾病是由于大脑特定部位大量细胞死亡影响了身体的某些功能。研究证明,早在临床症状出现前约20a,与AD相关的病理改变就已出现,表明早期发现疾病,早期进行干预,能够有效延缓该病的进程^[1-2]。因此,AD的早期诊断成为影响该病预后的关键因素。目前认为源于AD的轻度认知障碍(MCI)和AD是一个连续的过程,二者具有相似的病理改变,故临床诊断可能向AD进展的MCI具有重要意义。但是,早期AD和MCI诊断困难,往往需要通过神经心理学测验、脑脊液生物标记物(如A β 、Tau)检测、神经影像学检查或基因检查确诊,而这些检查手段因主观性较强、技术不成熟、创伤性、价格昂贵等原因临床应用受限。因此,寻找早期诊断AD的方法具有重大的科研意义、临床意义和社会意义。

由于眼睛的特殊性,眼科检查被视为可以直接“看到”大脑病变的窗口,眼睛的一些改变能够最直接地反映大脑的变化,且更加便捷,不具有侵袭性。临床发现,早期AD患者常有视觉方面的主诉。AD患者的生理病理改变不只是在于大脑的某个特定部位,与同龄健康老年人相比,AD患者的视网膜、晶状体及眼部的微循环系统也存在着不同程度的特异性改变,这可能是早期AD患者出

现眼部症状的原因^[3-4]。近期有研究表明,在AD患者和实验小鼠的视网膜中均检测到 β 淀粉样蛋白(A β)蛋白^[5],这可能与AD发生时大脑此类蛋白的沉积有关。在临床上,AD患者视网膜A β 蛋白可以通过视网膜活体成像技术被早期发现。但是,A β 蛋白是否与眼部其它疾病有关尚不清楚^[6]。综上考虑,眼科检查作为早期诊断AD的一个新的研究方向是十分有价值的。

1 光学相干断层扫描仪检查

视网膜与中枢神经系统通过视神经连接,视网膜被认为是中枢神经系统的延续,因此有学者认为可以通过视网膜检查诊断AD^[7]。1990年,Hinton等^[8]首次报道AD患者的视网膜及视神经乳头存在异常,在对4例AD患者的视网膜及视神经检查中发现,AD患者均出现视网膜神经纤维层变薄以及神经细胞丢失。den Haan等^[9]对302例AD患者和241例同龄健康人黄斑厚度的测量数据进行Meta分析发现,AD患者中心凹、内环和外环视网膜纤维层的厚度均变薄,差异有统计学意义。Danesh-Meyer等^[10]使用眼底镜及激光检眼镜对40例AD患者和50例同龄健康人进行检查,证明AD患者视网膜异常,视网膜神经节轴突细胞数量明显下降,且与健康人相比,杯盘比变大。

光学相干断层扫描仪(optical coherence tomography, OCT)检查能够快速获得视网膜影像,为视网膜神经纤维层的改变提供大量信息。2007年,Paquet等^[11]首次运用OCT观察发现,与相同年龄段的健康老年人相比,MCI患者、轻度AD患者、中重度AD患者的视网膜神经纤维层均变薄。OCT检查因其操作简单、快速、无创等优点,已被用于帕金森病等神经系统疾病的诊断中。尽管已有大量研究证明,AD或MCI患者的视网膜与正常人相比有一定程度差异,如视网膜神经纤维层变薄或视网膜神经节细胞数量减少,但这些表现并没有特异性,在其它退行性病变(如青光眼)、高度近视中也会出现^[11-12]。因此,仅通过OCT检查结果进行早期AD诊断,可能会造成误诊,故而在通过OCT诊断早期AD方面仍需要进行大数据、多对照的研究,或是进行联合诊断以提高诊断的准确性。

2 视敏度检查

视敏度取决于许多因素,包括折射率、瞳孔大小、屈光介质的质量、背景的光亮度等,最重要的是取决于视网膜上视觉最敏感的部位——黄斑中心凹。因此,视敏度下降最明显的原因是视网膜的退行性变,特别是黄斑部的退变。AD患者寻找目标并定位的功能一般是存在的,说明可能直到AD晚期视敏度也并不能作为诊断AD的指标。采用Sloan字母视力表对43例AD患者和22例同龄健康人的视敏度进行测定发现并没有显著差异^[13]。事实上对视敏度的测量方法也会影响检测结果,特别是当检查对象为AD患者时,患者的配合及理解能力会极大地影响检查结果。用于儿童视敏度检查的HOTV字母视力表相对于其它视敏度检查表更具有优势,其不需要测试者回忆检查表上的字符。此外,亮度也影响视敏度的测定,在低亮度的情况下视敏度会下降。总之,到目前为止还没有证据证明AD患者的视敏度有所下降。尽管如此,该检查方法可以协助OCT进行早期AD的诊断,当患者的眼前节情况较

好时,视敏度下降往往可以直接定位于患者视网膜甚至黄斑病变。

3 对比敏感度检查

对比敏感度是指在一定的空间频率内识别物体的能力,其取决于适当的视觉和神经信息的传递。使用E视标检测发现,晚期AD患者的对比敏感度下降,患者主诉有一种“雾”的感觉,而这种模糊的雾状感觉在相同年龄段健康人中并没有出现,表明AD患者的一系列病理改变可能会对对比敏感度有一定程度的影响。健康的老年人可能会出现高空间频率对比敏感度下降^[14],但是AD患者的对比敏感度是在整个空间频率均下降。AD患者的视敏度水平正常,但对比敏感度的下降可能会导致患者出现阅读方面的问题。为了研究AD患者对比敏感度的缺陷,Gilmore等^[15]简单展现了一些不同空间频率和对比水平的单个字母给AD患者和同龄健康人,研究发现AD患者可以和同龄健康人一样快速识别出高对比敏感度的单个字母,但当减少对比敏感度刺激时,AD患者受到的影响要比同龄健康人受到的影响大得多,表明神经退行性病变影响了患者的对比敏感度,这是可以通过眼科检查而被察觉的。

4 视野检查

视网膜神经细胞的轴突是以弓形延伸至视乳头的,视神经节细胞则对应在视网膜颞上及颞下弓形曲线的周围。当发生青光眼时,视神经的受损常发生于弓形的上下颞侧,从而导致特征性的视野缺损。Trick等^[16]研究发现,AD患者常常会表现出视野缺损的症状,但检查却并没有发现视神经显著性病变。对AD患者的视野测量还需要考虑一些其它问题,如需要较慢的目标显示、较大的固定目标、临床上更易形容的目标等。目前并没有研究表明MCI患者有视野缺损的问题,但视野检查在早期AD诊断中的意义还需要进一步的研究。

5 眼球运动

眼动系统主要是由大脑皮层负责的,但是其中有一部分视觉信息是由视网膜层面控制的。有研究表明,AD患者的眼球运动在进行“朝向眼跳”和“反向眼跳”时执行力不佳。另有研究显示眼球运动的执行力与简易精神状态检查表(MMSE)的评分有关^[17]。2014年,欧洲学者进行了一项关于AD患者、MCI患者及正常老年人的眼球运动的研究,结果发现与正常老年人对比,AD和MCI患者的眼球扫视能力都有相似程度的下降,他们在开始任务时反应均较慢,且会犯更多方向性的错误,这在一定程度上说明AD和MCI患者有相似的大脑功能下降。同时,研究进行了Stroop任务,AD患者、MCI患者及正常老年人没有显著差异^[18]。此外,AD患者常常会出现难以控制眼球使其固定注视静止或是运动物体的症状。AD患者不仅会失去注视目标的能力,而且他们眼球转动都较为生涩,因为他们扫视“捕捉”的精确度下降了^[19]。与正常老年人相比,AD患者视觉注意力较差,但这种情况不仅仅出现在AD患者中,也会出现在部分健康的老年人以及其它神经系统疾病(如帕金森病)的患者中。

6 双眼视功能检查

视功能的检查完全是一种主观感受,无客观依据,因此,AD患者的视功能是否受到影响仍存在争议。

Thiyagesh 等^[20] 研究发现 AD 患者并未发现立体视缺陷,但采用头颅核磁共振检查可以观察到 AD 患者和健康老年人掌控视功能的脑组织形态有所不同,分析功能和解剖学上的差异可能是由于检查方法不同所致。目前,有运用随机的点来测量立体视觉的方法,其优点在于该方法不需要一种命名式的回答,也不需要区分一些很复杂的特征,故该方法更适合某些认知障碍的患者。然而,尚没有证据显示 AD 患者的大脑皮层视功能部分有任何损害。

7 瞳孔反应

研究发现,部分 AD 患者的脑脊液中 A β 蛋白发生改变的,这种类型的 AD 患者瞳孔对光反射引起的瞳孔大小改变与正常人相比,差异有统计学意义^[21]。有研究提出,携带 APPGLU693GLN 基因的 AD 患者的瞳孔在进行光照刺激后,其瞳孔的恢复时间比正常人增加 75%,而在光刺激后的第 3.5s,携带有该基因的 AD 患者比未携带者瞳孔恢复的范围更小,且这种特殊类型的 AD 患者瞳孔对光反射的改变会早于临床表现,这仍有待于更进一步研究^[22]。临床检查中托吡卡胺常起扩大瞳孔的作用。波士顿研究小组在早期研究中发现,与正常人比较,唐氏综合征患者使用胆碱能拮抗剂类药物时对药物的反应更加明显,称之为唐氏综合征患者对胆碱能拮抗剂的过度自主反应。由于唐氏综合征与 AD 的神经病理学改变有一定的相似性,故推测 AD 患者对胆碱能拮抗剂类药物也可能有类似的过度自主反应。随后他们进行相关研究发现,32 例正常对照者中 30 例在使用托吡卡胺后第 29min 时,瞳孔直径较用药前增大约 5%,而 14 例 AD 患者中,13 例在使用托吡卡胺后瞳孔直径较用药前增大达 23.4%,表明 AD 患者对托吡卡胺的扩瞳作用有更加显著的反应,故研究者认为托吡卡胺可以作为 AD 确定性诊断的实验依据^[23]。Loupe 等^[24] 的研究发现在使用托吡卡胺第 19min 时,该诊断实验效果最理想,即 AD 患者瞳孔得到了最大限度的扩大反应,这个结论与波士顿研究小组的研究结果稍有差异。在 AD 早期诊断的研究中,瞳孔对光反射和其对托吡卡胺的反应是目前仅次于 OCT 诊断早期 AD 的研究热点,且在迄今为止的研究中,大部分结果都支持将瞳孔反应作为早期 AD 的诊断标准之一。

8 小结

中晚期 AD 结合各种临床表现、影像学检查等资料多已可基本明确诊断,但治疗却十分棘手,所以寻找诊断早期 AD 的方法,取得治疗的先机,在临床中显得尤为重要。早期诊断并控制疾病进展,对于提高患者的生活质量,减轻家庭及社会负担意义重大。已有大量国内外研究证实,OCT 检查、瞳孔反应等在早期 AD 的诊断中占有重要地位。此外,敏感性高、特异性高、创伤小、简便、重复性强的诊断方法也是我们关注的焦点。

参考文献

- Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Sci Transl Med* 2011;3(77):77sr1
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;367(9):795-804
- Berisha F, Fekete GT, Trempe CL, et al. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(5):2285-2289

- Ikram MK, Cheung CY, Lorenzi M, et al. Retinal vascular caliber as a biomarker for diabetes microvascular complications. *Diabetes Care* 2013;36(3):750-759
- Koronyo-Hamaoui M, Koronyo Y, Ljubimov AV, et al. Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive *in vivo* optical imaging of retinal plaques in a mouse model. *Neuroimage* 2011;54(Suppl 1):S204-217
- Beta-amyloid Shah TM, Gupta SM, Chatterjee P, et al. Sequelae in the eye: a critical review on its diagnostic significance and clinical relevance in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 2017;22(3):353-363
- Guo L, Duggan J, Cordeiro MF. Alzheimer's disease and retinal neurodegeneration. *Curr Alzheimer Res* 2010;7(1):3-14
- Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, et al. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1986;315(8):485-487
- den Haan J, Verbraak FD, Visser PJ, et al. Retinal thickness in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dement (Amst)* 2017;6:162-170
- Danesh-Meyer HV, Birch H, Ku JY, et al. Reduction of optic nerve fibers in patients with Alzheimer disease identified by laser imaging. *Neurology* 2006;67(10):1852-1854
- Paquet C, Boissonnot M, Roger F, et al. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2007;420(2):97-99
- Berisha F, Fekete GT, Trempe CL, et al. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(5):2285-2289
- Rizzo M, Anderson SW, Dawson J, et al. Vision and cognition in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2000;38(8):1157-1169
- Scialfa CT, Kline DW, Wood PK. Structural modeling of contrast sensitivity in adulthood. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 2002;19(1):158-165
- Gilmore GC, Groth KE, Thomas CW. Stimulus contrast and word reading speed in Alzheimer's disease. *Exp Aging Res* 2005;31(1):15-33
- Trick GL, Trick LR, Morris P, et al. Visual field loss in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurology* 1995;45(1):68-74
- Noiret N, Carvalho N, Laurent É, et al. Saccadic Eye Movements and Attentional Control in Alzheimer's Disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2017;19:1-13
- Peltsch A, Hemraj A, Garcia A, et al. Munoz DP Saccade deficits in amnesic mild cognitive impairment resemble mild Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci* 2014;39(11):2000-2013
- Pelak VS. Ocular motility of aging and dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10(6):440-447
- Thiyagesh SN, Farrow TF, Parks RW, et al. The neural basis of visuospatial perception in Alzheimer's disease and healthy elderly comparison subjects: an fMRI study. *Psychiatry Res* 2009;172(2):109-116
- Fotiou DF, Brozou CG, Haidich AB, et al. Pupil reaction to light in Alzheimer's disease: evaluation of pupil size changes and mobility. *Aging Clin Exp Res* 2007;19(5):364-371
- Frost SM, Kanagasigam Y, Sohrabi HR, et al. Pupil response biomarkers distinguish amyloid precursor protein mutation carriers from non-carriers. *Curr Alzheimer Res* 2013;10(8):790-796
- Scinto LFM, Daffner KR, Dressler D, et al. A potential noninvasive neurobiological test for Alzheimer's disease. *Science* 1994;266(5187):1051-1054
- Loupe DN, Newman NJ, Green RC, et al. Pupillary response to tropicamide in patients with Alzheimer disease. *Ophthalmology* 1996;103(3):495-503