

- matoma: precipitating factors and postoperative outcomes. *J Trauma*, 2010, 68(3): 571-575.
- [25] Pripp AH, Stanišić M. The correlation between pro-and anti-inflammatory cytokines in chronic subdural hematoma patients assessed with factor analysis. *PloS one*, 2014, 9(2): e90149.
- [26] Valadka AB, James ER. Preventing recurrence of chronic subdural hematomas. *World Neurosurg*, 2012, 78(1-2): 64-65.
- [27] Abouzari M, Rashidi A, Rezaii J, et al. The role of postoperative patient posture in the recurrence of traumatic chronic subdural hematoma after burr-hole surgery. *Neurosurgery*, 2007, 61(4): 794-797.
- [28] Nakajima H, Yasui T, Nishikawa M, et al. The role of postoperative patient posture in the recurrence of chronic subdural hematoma: a prospective randomized trial. *Surg Neurol*, 2002, 58(6): 385-387.

视空间功能与阿尔茨海默病

邹默 综述 曹云鹏 审校

中国医科大学附属第一医院神经内科 辽宁省沈阳市 110001

摘要: 视空间功能有着丰富的内涵和复杂的传导过程,它在阿尔茨海默病及轻度认知障碍的诊断和鉴别中起着日益重要的作用。文章从视空间功能的概念和分类、视空间功能与阿尔茨海默病的关系及检测视空间功能的方法等方面进行综述。

关键词: 视空间功能; 阿尔茨海默病; 量表

痴呆是获得性、全面性、常常是进展性的认知功能受损,影响的是意识的内容而非水平。随着人口老龄化和平均寿命的延长,老年性痴呆发病率迅速攀升^[1]。在老年性痴呆中阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)占55%左右,主要表现为慢性进展性较高皮质功能的紊乱。高级皮质功能主要包括认知领域和非认知领域,前者主要指记忆、语言、视空间功能(visuospatial function)及执行功能等^[2]。目前有很多研究发现视空间功能的减退在AD早期,甚至轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)阶段即出现^[3-5],这也使得应用视空间功能辅助诊断MCI和AD成为可能。

1 视空间功能的概念及分类

视空间功能在人类日常生活中发挥着重要的作用,如寻找路线、定位地点及目标、使用地图导航等,是在环境中独立活动的必要条件。它的内容丰富,主要包括视空间感知功能(visuospatial perception, VSP)、视空间结构能力(visuospatial construction)、视空间记忆/视空间工作记忆(visuospatial

working memory, VWM)、视空间执行能力(visuospatial executive function, VEF)及视空间注意力(visuospatial attention)等^[6]。VSP是其中的基础和第一要素,它的减退会影响视空间功能中的其他内容,造成视空间功能整体的减退。也可以说,视空间功能狭义上就是指VSP^[7]。

1.1 视空间感知功能

VSP是对视觉信号包含的空间信息进行提取和阐释的认知过程。它整合多种神经生理机制,经过复杂的神经传导通路,将视觉信号转换成物体具体位置的3D立体图像^[8]。

VSP主要涉及以下4个子内容:实体映像(steropsis)、运动知觉(motion perception)、角度解析(clock processing and angle discrimination)以及空间定位和导航(spatial localization and navigation)。实体映像是视觉系统中最基础的认知功能,主要是指对环境中立体的物体及其深度进行感知,也包括对自我身体移动距离的精确辨析。研究发现,实体映像所需的神经基础包括:双眼视差、运动视差、直线透

收稿日期:2014-06-09;修回日期:2014-08-25

作者简介:邹默(1990-),女,在读硕士,主要从事阿尔茨海默病的诊断与治疗研究。

通讯作者:曹云鹏(1963-),男,教授,博士,主任医师,博士生导师,主要从事阿尔茨海默病的研究。E-mail: ypengcao@yahoo.com。

视以及纹理梯度等^[9]。运动知觉是指对环境中物体移动速度及运动方向的感知过程,如编码3D图形、估计相向运动碰撞所需时间、将物体与其背景区分开来、控制眼球的运动等。Mapstone等^[10]的研究发现,五分之一的健康老年人、三分之一的MCI患者、二分之一的AD患者表现出运动知觉的缺失。角度解析则体现在对平面角度和立体角度的分析和估计。而空间定位和导航是利用空间信息找到指定路线所需的至关重要的感知能力。Kirasac等^[11]通过对比年轻人和老年人的空间导航能力时发现,在熟悉环境中,老年人往往有着更好的定位表现。

1.2 视空间工作记忆

VWM既是视空间功能的一部分,也是工作记忆的重要组成部分,主要功能是产生、操作和存贮视觉信息,是一个短时存储系统。Baddeley等^[12]通过研究认为工作记忆包括一个中央执行器(the central executive)和语音环路(phonological loop)、情景缓冲系统(episodic buffer)以及视空间处理器(visuospatial sketch pad)三个子系统,它主要涉及知觉组织、扫描、编码、储存、抑制无关或干扰信息,对知觉任务进行保持注意等方面,每个方面在个体之间都可能存在差异。人类的学习、语言以及社会认知等复杂认知的完成都需要VWM的参与。Olsen等^[13]的通过一系列物体方位的测试发现通过眼球的移动实现注意力的转换可能与视空间记忆产生的机制相关。

1.3 视空间执行能力

VEF是执行能力的重要组成部分,它是很多管理日常生活与思维的高级认知过程(如工作记忆、注意力、策划能力等)的辅助条件^[14]。Brown等^[15]利用多组视空间功能测试方法的实验中发现,能够通过处理任务的速度及执行能力预测老年人工作记忆的水平。Martyn等^[16]的meta分析证实,VEF的减退在AD早期就会出现,而且只有当VEF受损时,MCI才开始发展为AD。

1.4 视空间注意力

视空间注意力包括视觉搜索策略、视觉注意力的分离、对复杂新鲜视觉刺激的反应等。它的障碍是指对视觉刺激定位能力的减退,常见于脑损伤后,可分为单侧注意障碍和非单侧注意障碍,前者也称视觉忽视(visuospatial neglect)。Balslev等^[17]在1例中央后回受损的患者的研究中发现,由脑内的

躯体感觉皮质(the somatosensory cortex)管理着视空间注意力的分配。Walter^[18]及他的同事应用稳态视觉诱发电位(the steady-state visual evoked potential, SSVEP)完成的试验发现,视空间注意力中存在半视野优势(the different-hemifield advantage)。另一方面,Rosen等^[19]的研究认为工作记忆,特别是长时记忆会影响视空间注意力。

2 视空间功能的传导过程

大量研究证实,视空间功能的传导由两套皮质系统支持,即腹侧通路和背侧通路,其中腹侧通路实现对物体的辨别(“是什么”),背侧通路实现对地点的定位(“在哪里”)。它们协同执行对空间环境和物体移动的感知,是目前描述最为详细的视觉神经传导网络^[20]。

背侧通路起始于枕叶V1区(Brodmann area 17, BA),经视皮质V3、V4区(部分BA19)、V5/MT+(包括颞中叶和内侧颞叶)、V6和V7,投射至顶叶、前额叶、皮质前运动区、内侧颞叶及枕叶,参与视空间工作记忆的形成、视觉导航以及视空间功能的后续加工处理过程。

腹侧通路起始于枕叶V1区,经V2(BA18),传至V4和V8(颜色辨别部位),投射至颞叶下部皮质,主要负责感知和鉴别肉眼看到的物体,以及视空间记忆在内侧颞叶及海马的储存^[21]。

视觉信息在背侧通路的顶叶后部皮质进行物体和环境之间空间关系的分析,在腹侧通路的颞叶下部皮质进行物体特征信息(如形状和颜色)的辨别^[22]。有研究表明,在早期AD及MCI患者看到陌生的影像时两条通路都激活,随着病情加重,其他区域的代偿活动会逐渐增多^[23]。

最近的研究发现,视空的传导过程还有第三条通路存在。Dwight等^[24]以灵长类动物为对象的研究中发现,背侧通路除了有对地点的定位外,还包括非意识视觉支配的活动(“怎么办”),主要经丘脑腹后内侧核和皮质脊髓束直接或间接地投射至前额叶和内侧颞叶。

3 视空间功能与AD和MCI的关系

在过去的临床实践中,我们总是把AD与记忆力减退联系在一起,其实视空间功能的受累在AD和MCI等认知障碍疾病中也十分显著。有很多研究证实,大部分MCI和AD早期患者有视空间功能的减退,而记忆力减退一般在AD中晚期阶段才出现。Johnson等^[3]的研究考查了健康老年人群的整体

体认知水平及特殊的认知领域,包括语言、工作记忆、视空间功能等,经过6年的随访,将逐步进展为痴呆的人群与认知功能保持正常的人群进行比较后发现,相对其他认知领域,最早出现的是视空间功能的减退。而一项涵盖了5个主要的认知领域(定向力、注意力、记忆力、语言和视空间功能)的大型研究也发现,视空间功能的缺损能够在AD早期(甚至可能是临床症状出现65个月前)被检测到^[4]。在另一项主要针对视空间感知功能的试验中发现,AD患者在完成VSP相关的测试时得分显著低于对照组^[5]。研究证实,视空间功能的减退会随着疾病的进展而加重,即可以通过检测视空间功能水平来评估AD病情的严重程度^[25]。同时,通过视空间功能来早期诊断AD或MCI还有着病理学方面的支持,Katz等^[26]病理学家经研究发现,很多AD和MCI患者最初的病变部位并不是我们所熟知的海马区域,而是在视觉联系皮质区,这也说明视空间功能的缺失可能先于海马受累症状(如记忆力减退)出现。在用AD模型鼠做的实验中发现AD鼠与正常对照鼠在执行嗅觉任务时表现无明显差异,然而无论是表达 β 淀粉样蛋白鼠还是表达tau蛋白的鼠(模拟AD),他们的视空间功能都要显著差于对照鼠^[27]。

除此之外,视空间功能还可用于AD与其他类型的痴呆相鉴别。有回顾性研究发现,AD患者与皮质下认知功能障碍患者在考查额叶功能的测试中(如词汇测试、用词流利度)差异不显著,但在记忆力及视空间功能上,前者的得分明显低于后者^[28]。Boeve^[29]发现VSP在路易体痴呆、帕金森综合征、AD等变性病的鉴别方面也可以发挥作用。最近,Schmid等^[30]经过8年的随访研究发现,AD患者的前驱症状中视空间功能,特别是VWM的减退十分显著。

以上的诸多证据说明我们可以利用视空间功能辅助诊断和鉴别认知障碍相关性疾病。而运用标准化和量化的测试量表可对不同的认知域进行全方位评估。人们在选择和制定新量表时也增加了对视空间功能的考查,并出现了很多新颖的利用先进工具操作的量表,它们的敏感度和特异度相对较高。

4 视空间功能的检测方法

根据3大检索系统PubMed、Medline和PsychInf的最新检索词,专门用于痴呆的各类量表总数达

100种之多。其中大多数量表为综合考查受试者的认知功能,涉及语言、记忆力、定向力、注意力、视空间等多个方面,不同量表中上述各个方面所占比例和测试手段各有不同,它们的信度、效度也有很大差异,在应用上测试者要根据受试对象的不同来选择合适的量表。常用的综合考查认知功能的量表包括,简易精神状态评价量表(mini-mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、长谷川痴呆量表(Hasegawa dementia scale, HDS)、临床痴呆评定量表(CDR)等^[31]。

相对于MMSE、MoCA这样的综合评估认知功能的量表,一些强调视空间功能的量表的也受到越来越多的关注。这些量表很好地完善和补充了综合性量表,有研究发现联合应用综合性量表及视空间功能专项量表能够提高诊断的敏感度和特异度。国内外常用于评估视空间功能的量表有:画钟试验(clock drawing test, CDT)、功能性空间能力问卷(functional spatial abilities questionnaire, FSAQ)、12幅读钟实验(12-item clock reading test, 12-item CRT)、韦氏智力测试中的木块试验(block test)、金钱-道路测试(money-road-test)、阿尔兹海默病评价量表认知分表中的结构测试(ADAS-Cog construction praxis test)、本顿线方向试验(Benton line orientation)、点计算(dot counting)、Corsi木块敲击试验(Corsi block tapping test)、Jigsaw迷宫试验、雷伊-奥斯特里特测试(Rey-Osterrieth)等,不同的量表侧重视空间功能的不同内容^[32,33]。

近年来fMRI、PET、SPECT、DTI等影像学手段与视空间功能量表的联合应用在AD和MCI的诊断中也越来越受到重视,但这些手段因其昂贵、费时、技术性要求高等原因在我国仍主要用于科学研究,有待进一步实践和推广^[34]。

5 展望

AD引起的认知功能障碍危害着众多的老年人和他们的家庭,目前的很多研究集中在寻找早期诊断AD的敏感的方法。众多研究表明,视空间功能在AD和MCI的诊断中有着重要的意义。量表目前仍是发展中国家诊断AD时应用最多的工具,考查视空间功能的量表也受到越来越多的重视。应用时需要根据不同的需求选择合适的量表,单一或联合应用,达到合理检测视空间功能的目的。同时,我们期望能通过不断改进现有的量表,或者制定出新的、敏感度、效应度都较高的量表,在AD及

MCI 诊断中获得更有效、更加适合我国患者的方法,从而实现 AD 及 MCI 的早诊断、早干预。

参 考 文 献

- [1] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *J Lacent Neurol*, 2014, 13(6): 614-629.
- [2] Morris JK, Honea RA, Vidoni ED, et al. Is Alzheimer's disease a systemic disease? *J Biochim Biophys Acta*, 2014, 4439(14): 4-9.
- [3] Robitaille A, Muniz G, Piccinin AM, et al. Multivariate longitudinal modeling of cognitive aging: associations among change and variation in processing speed and visuospatial ability. *J Gero Psych (Bern)*, 2012, 25(1): 15-24.
- [4] Rizzo M, Anderson SW, Dawson J, et al. Vision and cognition in Alzheimer's disease. *J Neuropsychol*, 2000, 38: 1157-1169.
- [5] Jacobson MW, Delis DC, Peavy GM, et al. The emergence of cognitive discrepancies in preclinical Alzheimer's disease: a six-year case study. *J Neurocase*, 2009, 15(4): 278-293.
- [6] Van Braeckel KN, Taylor HG. Visuospatial and visuomotor deficits in preterm children: the involvement of cerebellar dysfunctioning. *J Dev Med Child Neurol*, 2013, Suppl 4: 19-22.
- [7] Mandala PK, Joshia J, Saharan S. Visuospatial perception: an emerging biomarker for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2012, 31(Supp 31): S117-S135.
- [8] Kravitz DJ, Saleem KS, Baker CI, et al. A new neural framework for visuospatial processing. *J Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(1): 217-230.
- [9] Backus BT, Fleet DJ, Parker AJ, et al. Human cortical activity correlates with stereoscopic depth perception. *J Neurophysiol*, 2001, 86: 2054-2068.
- [10] Schmidtke K, Olbrich S. The clock reading test: validation of an instrument for the diagnosis of dementia and disorders of visuo-spatial cognition. *J Int Psychogeriatr*, 2007, 19: 307-321.
- [11] De Beni R, Pazzaglia F, Gardini S. The role of mental rotation and age in spatial perspective-taking tasks: when age does not impair perspective-taking performance. *J Appl Cogn Psychol*, 2006, 20(6): 807-821.
- [12] Klingberg T. Development of a superior fronto-l intraparietal network for visuospatial working memory. *J Neuropsychol*, 2006, 44(11): 2171-2177.
- [13] Olsen RK, Chiew M, Buchsbaum BR, et al. The relationship between delay period eye movements and visuospatial memory. *J Vis*, 2014, 14(1): 21-28.
- [14] Papp KV, Snyder PJ, Maruff P, et al. Detecting subtle changes in visuospatial executive function and learning in the amnesic variant of mild cognitive impairment. *J PLoS One*, 2011, 6(7): e21688.
- [15] Brown LA, Brockmole JR, Gow AJ, et al. Processing speed and visuospatial executive function predict visual working memory ability in older adults. *J Exp Aging Res*, 2012, 38(1): 1-19.
- [16] Martyr A, Clare L. Executive function and activities of daily living in Alzheimer's disease: a correlational meta-analysis. *J Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 33: 189-203.
- [17] Balslev D, Odoj B, Karnath HO. Role of somatosensory cortex in visuospatial attention. *J Neurosci*, 2013, 33(46): 18311-18318.
- [18] Walter S, Quigley C, Mueller MM. Competitive interactions of attentional resources in early visual cortex during sustained visuospatial attention within or between visual hemifields: evidence for the different-hemifield advantage. *J Cogn Neurosci*, 2014, 26(5): 938-954.
- [19] Rosen ML, Stern CE, Somers DC. Long-term memory guidance of visuospatial attention in a change-detection paradigm. *J Front Psychol*, 2014, 5: 266.
- [20] Lehmann M, Madison CM, Ghosh PM, et al. Intrinsic connectivity networks in healthy subjects explain clinical variability in Alzheimer's disease. *J Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(28): 11606-11611.
- [21] Watson CE, Chatterjee AA. Bilateral frontoparietal network underlies visuospatial analogical reasoning. *J Neuroimage*, 2012, 59(3): 2831-2838.
- [22] Chatterjee S, Callaway EM. Parallel colour-opponent pathways to primary visual cortex. *J Nature*, 2003, 426: 668-671.
- [23] Sahyoun CP, Belliveau JW, Soulières I, et al. Neuroimaging of the functional and structural networks underlying visuospatial versus linguistic reasoning in high-functioning autism. *J Neuropsychol*, 2010, 48(1): 86-95.
- [24] Kravitz DJ, Saleem KS, Baker CI, et al. A new neural framework for visuospatial processing. *J Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(4): 217-230.
- [25] Yamasaki T, Horie S, Muranaka H. Relevance of in vivo neurophysiological biomarkers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2012, 3: S137-S154.
- [26] Carrasquillo MM, Khan Qu, Murray ME, et al. Late-onset Alzheimer disease genetic variants in posterior cortical atrophy and posterior AD. *J Neurol*, 2014, 82(16): 1455-1462.
- [27] Phillips M, Boman E, österman H. Olfactory and visuospatial learning and memory performance in two strains of Alzheimer's disease model mice—a longitudinal study. *J PLoS One*, 2011, 6(5): e19567.
- [28] Fukui T, Lee E, Kitamura M, et al. Visuospatial dysfunction

- tion may be a key in the differentiation between Alzheimer's disease and subcortical cognitive impairment in moderate to severe stages. *J Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009, 28: 288-294.
- [29] Boeve BF. Mild cognitive impairment associated with underlying Alzheimer's disease versus Lewy body disease. *J Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(Suppl 1): S41-S44.
- [30] Schmid NS, Taylor KI, Foldi NS, et al. Neuropsychological signs of Alzheimer's disease 8 years prior to diagnosis. *J Alzheimers Dis*, 2013, 34(2): 537-546.
- [31] Kobayakawa M, Kawamura M. Assessment scales for Alzheimer's disease. *J Brain Nerve*, 2010, 62(7): 737-741.
- [32] Wilson RS, Leurgans SE, Boyle PA, et al. Cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Arch Neurol*, 2011, 68(3): 351-356.
- [33] Rikkert MG, Tona KD, Janssen L. Validity, reliability, and feasibility of clinical staging scales in dementia: a systematic review. *J Am Alzheimers Dis Other Dement*, 2011, 26(5): 357-365.
- [34] Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: a review of papers published since its inception. *J Alzheimers Dement*, 2012, 8(10): S1-S68.

正常老化与临床前阿尔茨海默病

李芳 综述 曹云鹏 审校

中国医科大学附属第一医院神经内科 辽宁省沈阳市 110001

摘要: 正常认知老化和临床前阿尔茨海默病患者主要表现均为记忆减退,但是二者在神经心理测验、影像学表现、生物标记及神经病理等方面有很大区别。

关键词: 正常老化; 临床前阿尔茨海默病; 认知功能; 鉴别

伴随年龄的增长,人的认知能力逐渐减退,多数人在50岁或60岁主诉记忆减退。临床上对于上述老年人,神经科医师很难区分其认知功能损害是属于正常老化还是由阿尔茨海默病相关的病理过程所致。本文就正常老年人和临床前阿尔茨海默病患者在神经心理测验、影像学表现、生物标记及神经病理等方面的鉴别做一综述。

1 概述

1.1 正常老化

正常老化的认知领域减退不一致,大量关于老化对认知功能影响的研究发现年龄相关的认知改变至少有3种不同的模式^[1]: ①随年龄增长逐渐下降的认知功能,如信息加工速度、工作记忆、情景记忆中的信息编码和提取。②晚年出现的认知功能减退,如短时记忆。③终生稳定的认知功能,如词汇、语义知识、自传体记忆、情感加工、自动记忆

过程和内隐记忆等。

1.2 痴呆

痴呆是指器质性疾病引起的一组严重认知功能缺陷或衰退的临床综合征,如进行性思维、记忆、行为和人格障碍等,损害须达到影响患者的职业、社会功能或日常生活能力的程度。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆中最常见类型。记忆损害在AD患者中出现最早,且常伴随其他认知功能损害,如语义记忆、执行功能、注意、视空间能力等等。大量证据表明AD相关的病理改变在临床诊断为AD的数年前就已经存在,这一时期称为临床前阿尔茨海默病(preclinical Alzheimer's disease),大致分为3个阶段: ①无症状的脑淀粉样变性: 脑内有淀粉样蛋白沉积,脑脊液中 β 淀粉样蛋白1-42(A β 1-42)水平降低,无提示神经变性的额外大脑改变,认知功能无下降。②脑淀粉样变性+

收稿日期: 2014-06-06; 修回日期: 2014-09-09

作者简介: 李芳(1989-),女,在读硕士,主要从事老年中枢神经系统退行性疾病的研究。

通讯作者: 曹云鹏 教授。电子邮箱: ypengcao@yahoo.com。