

青光眼中枢视觉通路的改变及磁共振诊断技术的应用

· 综述 ·

陈秀玉, 张雪林

【中图分类号】R445.2; R775 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2011)04-0453-03

青光眼以进行性视网膜神经节细胞丢失、视乳头损伤及视野缺损为特征,是全球第2位不可逆性致盲性眼病,所致双眼失明者占盲人总数的50%^[1]。我国青光眼发病率在一般人群中是0.68%,随着年龄的增长而升高^[2]。视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGC)的死亡,是导致青光眼视神经损害的最终通路,高眼压是最主要和最稳定的危险因素^[3],也是当前治疗的主要靶点,降低眼压可以有效延缓病情进展,但合理控制眼压,青光眼性损害依然在继续,提示除高眼压外,还存在其它损害机制。近研究发发现,一些中枢神经系统变性疾病如老年性痴呆、多发性硬化及帕金森氏病在发病机制及特征方面与青光眼相似,且此类群体青光眼发病率增高^[4-7];同时,大量研究证明,青光眼不仅会造成RGC的凋亡,还会引起中枢视觉系统损伤,自视网膜神经节细胞到枕叶视皮质均存在形态学和功能学改变,提示青光眼可能是整个视觉系统的一种神经退变性疾病。

青光眼中枢视觉通路损伤的机制

眼压升高可直接压迫导致视网膜神经节细胞死亡^[8]。眼压升高时,直接挤压经筛孔的神经纤维,轴浆运输阻滞,致使细胞正常代谢受损而死亡。Calandrella等^[9]通过高眼压作用于离体神经纤维的实验证实,高眼压本身具有影响神经功能的直接作用;Yucel等^[10]通过灵长类动物试验表明,高眼压可直接诱导外侧膝状体神经元萎缩,而RGC细胞未见明显异常,提示高眼压可先于RGC损伤导致脑内病变;此外部分正常眼压型青光眼患者,可以通过降低眼压延缓病情进展,从而反证了眼压在青光眼发病过程中的重要地位。

血流异常至少是部分青光眼的发病原因。视网膜缺血可引起RGC原位死亡。眼科检查发现原发性开角型青光眼和正常眼压性青光眼患者视乳头血流下降、红细胞黏度升高、血管痉挛的发病率增高,提示血流异常可能是青光眼发病的重要因素。RGC及其轴突丧失不一定引起血管损害,而血管损害却可导致RGC及其轴突死亡。Siesky等^[11]通过对15例慢性开角型青光眼患者研究发现,受试者的视锐度、对比敏感度、中心视野平均缺损及视网膜电图的振幅与大脑中动脉的血流平均速率密切相关。另有研究表明低眼压型青光眼患者脑内小缺血灶更常见,提示血流异常可能是低眼压型青光眼发病的重要因素。

高眼压与血流异常有协同作用,单一或共同损伤神经细胞及其轴索,导致逆行及顺行性运输阻滞,继发各种生长因子及营养因子缺乏、缺血缺氧、氧化应激状态下一氧化氮自由基及各种炎性细胞因子堆积、免疫异常及谷氨酸盐毒性等进一步损伤视路神经元及神经纤维^[12-15],神经元损伤可引起与其解剖或功能上相连的神经元继发性变性,即跨突触损害。青光眼引起的外侧膝状体、视皮质损害均属于该范畴。由此推测高眼压与血

流异常可能是始动因素,而氧化损伤及谷氨酸的兴奋性毒性等作为激动因素导致全视路损伤恶性循环,因此即便眼压得到良好控制或血流恢复正常,视力损害依然在继续。

青光眼中枢视觉通路的改变

1. 青光眼性损伤在前视路(RGC、视神经及视交叉)的表现
青光眼的病理改变主要是RGC及其轴突的变性、萎缩、丧失,最终导致青光眼视功能的永久性损害,Quigley等^[16]研究发现,青光眼患者神经纤维数目较正常人明显减少,视网膜神经纤维层明显变薄。动物实验研究证实青光眼RGC丢失属于程序性细胞死亡即凋亡。

RGC轴突汇聚成视神经进入颅脑,在视交叉位置鼻侧纤维交叉到对侧,与该侧颞侧纤维共同构成视束到达外侧膝状体,因此RGC病变必然影响到视神经及视交叉。研究表明,青光眼患者视神经最早期的损害发生部位是在视乳头筛板水平,此处易受高眼压的影响而损害,且视神经筛板前血管没有血-脑屏障,在青光眼患者该部位屏障功能的缺陷更为明显^[17]。人类尸检病理研究发现,青光眼患者视神经直径减小,神经胶质细胞增生^[8,18]。人类活体MRI发现青光眼性视神经直径及视交叉厚度缩减,且与视野缺损程度呈正相关^[19]。Garaci等^[20]利用磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)发现青光眼患者视神经的部分各向异性比值(fractional anisotropy, FA)降低,平均弥散率(mean diffusivity, MD)升高,变化幅度与青光眼病程相关,证明视神经存在与病程相关的变性。

2. 青光眼性损伤在后视路(外侧膝状体、视放射及枕叶视中枢)的表现

外侧膝状体是视路上直接接受视神经纤维投射的重要中转核团,约90%的视网膜神经节细胞轴突将到达外侧膝状体交换神经元,约10%投射到上丘和顶盖前区。青光眼动物模型出现外侧膝状体神经元的皱缩和缺失,且神经元变性程度与视神经损害程度呈正相关,在神经元变性的同时,伴随有胶质细胞的增生^[21,22];人体尸检证明了青光眼患者外侧膝状体较年龄匹配的正常人体积减小^[18];人类活体MRI检测结果也证实了在青光眼患者外侧膝状体厚度明显小于年龄匹配的正常人^[23]。

视神经纤维经外侧膝状体换元后发出视放射投射到枕叶视中枢,青光眼引起外侧膝状体神经元数目减少及功能的损害必然对应视放射的改变。磁共振扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)发现青光眼患者视放射的各向异性比值(fractional anisotropy, FA)降低,平均扩散率(mean diffusivity, MD)升高,证明了视放射神经纤维的损害^[20]。

人类尸检证明青光眼患者视皮质萎缩变薄,出现退行性的病理变化,与视神经和外侧膝状体(lateral geniculate nucleus, LGN)的损害程度密切相关,且这些改变与患者的视盘形态、视野及神经放射学改变相符^[18,24]。Chan等^[25]利用磁共振波谱技术(magnetic resonance spectroscopy, MRS)发现在慢性青光眼小鼠视皮质代谢物中胆碱/肌酸比值降低;Kitsos等^[26]利用磁

化传递成像(magnetization transfer imaging, MTI)技术显示青光眼患者视中枢灰质和白质的磁化传递率(magnetization transfer ratio, MTR)较健康对照组低,提供了青光眼视皮质损害的证据。

3. 其他中枢部位青光眼性损害

动物实验显示,青光眼不仅全视路可以发生改变,还存在视交叉上核损害,在人类该核团与昼夜节律的同步化相关,可能起于传导至该核团的视网膜神经节细胞死亡引起的跨突触损害,说明青光眼也损伤非形觉传导通路^[27,28]。

青光眼中枢视路改变的临床诊断

以往研究证明,青光眼患者在视野丢失被检测出之前已有约 40% 的 RGC 死亡^[29],因此早期青光眼患者常常被忽略。据调查,在发达国家约 50% 的患者并不知晓自己患有青光眼而贻误治疗,在发展中国家则高达 90%,可一旦发现视功能损害,便已无法挽回^[2],因此早期诊断、早期治疗极为重要。

1. 眼科检查

视野检查是用来评价青光眼视功能损害的金标准。以往研究表明青光眼患者在视野缺损前已有蓝色色觉缺陷,故将色觉检查和视野检查相结合将能更早期发现青光眼视功能损害。

眼压与血流监测相结合,当眼压高于 21 mmHg 时,要积极降低眼压治疗,警惕青光眼的发生;彩色多普勒超声成像、激光多普勒测流仪和测速仪可用于眼血流检测,观察是否存在视乳头血流异常。

视觉电生理技术能客观地评价青光眼的视功能损害,反映了视网膜神经节细胞到视觉中枢的信息传递,是评价视路功能的一个重要客观指标。

2. MRI 神经影像学检查

早期青光眼患者在视野损害之前即已出现脑部异常,因此利用 MRI 神经影像技术探测到中枢视觉通路改变,对早期诊断、早期治疗青光眼有巨大价值。包括普通的颅脑 MRI 检查,观察中枢视路的形态改变,测量视神经、视交叉、外侧膝状体及视皮质的直径或厚度;以及特殊的影像技术 DTI/DTT、MTI、MRS,可间接证明中枢视路的损伤,下面对这些特殊的影像技术简要介绍。

DTI 是从多个方向获取扩散加权图像,得到每一个体素的扩散张量的成像过程。由于生物体组织的复杂性,人体内水分子的扩散运动受神经纤维排列方式、白质纤维髓鞘化程度、细胞膜结构及组织内大分子的相互作用等因素影响,在各个方向上扩散强度不一致,呈各向异性扩散。DTI 可通过测量水分子扩散各向异性特征的改变来反映脑组织的病理生理过程,主要有 FA 和 MD 两个重要参数。视放射属于有髓鞘纤维,走行规律,方向性强,因此其各向异性程度较高^[30]。当视放射轴突破坏,细胞肿胀,可引起视放射的各向异性降低,FA 值下降、MD 值增高。基于 DTI 技术发展的扩散张量纤维束成像(diffusion tensor tractography, DTT)能提供人脑白质纤维束结构位置和走行特点。Garaci 等^[20]首次利用 DTI/DTT 技术,发现青光眼患者视神经及视放射的 FA 降低,MD 升高,且变化幅度与青光眼病程相关,证明视神经纤维存在与病程相关的变性。

MTI 能改变组织器官的对比度,产生新的图像对比,又称为磁化传递对比(magnetization transfer contrast, MTC)。MTI

是基于大分子结合水质子与自由水质子之间存在相互作用,若在距离水的中心频率 1.5 kHz 处施加一个饱和脉冲,可以选择性饱和大分子结合的水质子,这种饱和效应被传递到自由水质子,就引起 MR 信号强度降低,磁化传递率(magnetization transfer ratio, MTR)是衡量磁化传递效应的指标, $MTR = (\text{不附加 MT 脉冲时的信号强度} - \text{附加 MT 脉冲的信号强度}) / \text{附加 MT 脉冲的信号强度}$ 。尸检结果证明^[31], MTR 与髓鞘含量高度相关, MTR 明显降低能反映病理上的髓鞘脱失及轴突破坏,而炎症水肿病灶仅引起 MTR 值的轻度减低。Kitsos 等^[26]研究发现青光眼患者活体 MRI 检查大脑白质高信号强于健康对照组, MTI 显示青光眼患者视中枢灰质和白质的 MTR 较健康对照组低,提供了青光眼视皮质损害的证据。

磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)技术是基于 MRI 设备上利用磁共振显像和化学位移作用对特定原子核及其化合物进行分析,检测活体组织能量代谢、生化改变及化合物定量分析的一种无创性影像技术,可在 MRI 形态学改变之前即以谱线形式显示组织的代谢异常。目前以氢质子波谱(¹H-MRS)应用最多,可用于检测 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、含胆碱化合物(Cho)、肌酸(Cr)、乳酸(Lac)、谷氨酰胺(Gln)和谷氨酸(Glx)等代谢物水平。NAA 是神经元和轴索生存能力与密度的标志物,通过检测 NAA 的浓度水平可敏感精确地反映神经元和轴索脱失情况, NAA 的波峰约位于 2.02 ppm 处; Cho 反映脑内总胆碱量,包括磷酸胆碱、甘油磷酸胆碱、磷脂酰胆碱等,参与细胞膜的合成及降解,是髓鞘崩解的标志物,其波峰约位于 3.22 ppm 处; Cr 主要由肌酸及磷酸肌酸构成,参与人体基本代谢过程-磷酸肌酶反应,波峰位于 3.02 ppm 处,根据以往的大量研究发现 Cr 在正常脑组织及各种病理变化状态下其浓度保持相对稳定,故常用作对照值衡量其他代谢物的含量^[32]。Lac 是葡萄糖无氧酵解的终产物,以其特有的双峰波谱出现于 1.33 ppm 处, TE 为 135 ms 或 144 ms 时反转。Lac 的增加是炎性细胞代谢的结果。Glx 为哺乳动物脑组织内最重要的兴奋性神经递质,以大脑皮质、海马和小脑的含量最高。青光眼患者从视网膜到达视中枢的传入冲动减少,可引起中枢视路神经元的废用性萎缩及变性^[33];在跨突触损害中,氧化损伤及谷氨酸兴奋性毒性可造成轴突损伤、神经元变性及神经胶质细胞增生^[21,22]。Chan 等^[25]利用 MRS 发现在慢性青光眼小鼠视皮质代谢物中 Cho/Cr 值明显低于健康对照组,且 Glx 含量增高,提示视中枢存在代谢异常,间接证明了青光眼的中枢损伤机制。

总结和展望

青光眼的发病机制尚存在许多争论,但可以确定的是,青光眼性损害累及全视路,其中 RGC 死亡是青光眼视神经损害、患者视力受损的最终通路,因此除了合理控制眼压,如何保护视神经、有效减缓其进行性损害成为近年来青光眼治疗的热点。目前该方面的研究主要集中在谷氨酸拮抗剂、钙离子拮抗剂、NO 合酶抑制剂及神经营养因子等方面;此外基因诊断及基因治疗也纳入当前研究的热点,然而青光眼最主要的分子基础尚未明了,仍需进一步研究。

MRI 神经影像技术有助于更好的认识青光眼并不是单一眼部疾病,而是眼和脑部神经变性疾病,并对其所造成的中

枢视路损伤进行定性、定量分析,有希望在 RGC 丧失前即有效诊断并及时采取干预治疗,由此有可能终止青光眼的发病进展,故而在青光眼发病机制及治疗方面的研究具有巨大潜力。

(注:1 mmHg=0.133 kPa)

参考文献:

- [1] Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020[J]. Br J Ophthalmol, 2006, 90(3): 262-267.
- [2] 刘冠禹, 杨炜. 青光眼视神经损伤发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(8): 1223-1226.
- [3] Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma[J]. Lancet, 2004, 363(9442): 1711-1720.
- [4] Bayer AU, Ferrari F, Erb C. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease[J]. Eur Neurol, 2002, 47(3): 165-168.
- [5] Tamura H, Kawakami H, Kanamoto T, et al. High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease[J]. J Neurol Sci, 2006, 246(1-2): 79-83.
- [6] Bayer AU, Keller ON, Ferrari F, et al. Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death; Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. Am J Ophthalmol, 2002, 133(1): 135-137.
- [7] Jankowska-Lech I, Terelak-Borys B, Grabska-Liberek I, et al. Glaucoma neuropathy and neuropathy in multiple sclerosis-common elements of pathogenesis[J]. Klin Oczna, 2007, 109(7-9): 317-320.
- [8] Pache M, Meyer P. Morphological changes of the retrobulbar optic nerve and its meningeal sheaths in glaucoma[J]. Ophthalmologica, 2006, 220(6): 393-396.
- [9] Calandrella N, Searsella G, Pescosolido N, et al. Degenerative and apoptotic events at retinal and optic nerve level after experimental induction of ocular hypertension[J]. Mol Cell Biochem, 2007, 301(1): 55-163.
- [10] Yucel YH, Zhang Q, Weinreb RN, et al. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma[J]. Prog Retin Eye Res, 2003, 22(4): 465-481.
- [11] Siesky B, Siesky B, Zarfati D, et al. Relationship of cerebral blood flow and central visual function in primary open-angle glaucoma[J]. J Glaucoma, 2007, 16(1): 159-163.
- [12] Boucard CC, Hoogduin JM, van der Grond J, et al. Occipital proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) reveals normal metabolite concentrations in retinal visual field defects[J]. PLoS One, 2007, 21(2): e222.
- [13] Yucel YH, Gupta N, Zhang Q, et al. Memantine protects neurons from shrinkage in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma[J]. Arch Ophthalmol, 2006, 124(2): 217-225.
- [14] Sposato V, Parisi V, Manni L, et al. Glaucoma alters the expression of NGF and NGF receptors in visual cortex and geniculate nucleus of rats; effect of eye NGF application[J]. Vision Res, 2009, 49(1): 54-63.
- [15] Crawford ML, Harwerth RS, Smith EL, et al. Experimental glaucoma in primates; changes in cytochrome oxidase blobs in V1 cortex[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(2): 358-364.
- [16] Quigley HA. Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers[J]. Ophthalmology, 1988, 95(3): 357-363.
- [17] 刘旭阳, 王宁利, 陈晓明. 青光眼是一种中枢神经系统疾病吗[J]. 眼科, 2010, 19(1): 4-7.
- [18] Gupta N, Ang LC, Noel de Tilly L, et al. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex[J]. Br J Ophthalmol, 2006, 90(6): 674-678.
- [19] Kashiwagi K, Okubo T, Tsukahara S. Association of magnetic resonance imaging of anterior optic pathway with glaucomatous visual field damage and optic disc cupping[J]. J Glaucoma, 2004, 13(3): 189-195.
- [20] Garaci FG, Bolacchi F, Cerulli A, et al. Optic nerve and optic radiation neurodegeneration in patients with glaucoma: in vivo analysis with 3T diffusion-tensor MR imaging[J]. Radiology, 2009, 252(2): 496-501.
- [21] Xu Wang, Samuel, Yee-Kong Ng. Nitric oxide, microglial activities and neuronal cell death in the lateral geniculate nucleus of glaucomatous rats[J]. Brain Res, 2000, 878(1-2): 136-147.
- [22] Zhang S, Wang H, Lu Q, et al. Detection of early neuron degeneration and accompanying glial responses in the visual pathway in a rat model of acute intraocular hypertension[J]. Brain Res, 2009, 1303(1): 131-143.
- [23] Gupta N, Greenberg G, de Tilly LN, et al. Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma detected by magnetic resonance imaging[J]. Br J Ophthalmol, 2009, 93(1): 56-60.
- [24] Gupta N, Yucel YH. Brain changes in glaucoma[J]. Eur J Ophthalmol, 2003, 13(suppl 3): s32-s35.
- [25] Chan KC, So KF, Wu EX. Proton magnetic resonance spectroscopy revealed choline reduction in the visual cortex in an experimental model of chronic glaucoma[J]. Exp Eye Res, 2009, 88(1): 65-70.
- [26] Kitsos G, Zikou AK, Bagli E, et al. Conventional MRI and magnetization transfer imaging of the brain and optic pathway in primary open-angle glaucoma[J]. Br J Radiol, 2009, 82(983): 896-900.
- [27] Chiquet C, Drouyer E, Woldemussie E, et al. Consequences of glaucoma on circadian and central visual system[J]. J Fr Ophtalmol, 2006, 29(7): 847-851.
- [28] 王怀洲, 洪洁, 王宁利. 急性高眼压对大鼠包含黑视素的视网膜神经节细胞的影响[J]. 眼科研究, 2009, 27(7): 558-562.
- [29] Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy[J]. Arch Ophthalmol, 1982, 100(1): 135-146.
- [30] 宛四海, 张雪林, 孙鑫, 等. 成人视放射磁共振 DTI 和 DTT 研究及初步临床应用[J]. 临床放射学杂志, 2007, 26(11): 1076-1079.
- [31] Cercignani M, Iannucci G, Rocca MA, et al. Pathologic damage in MS assessed by diffusion-weighted and magnetization transfer MRI[J]. Neurology, 2000, 54(5): 1139-1144.
- [32] Gujar SK, Maheshwari S, Bjorkman-Burtscher I, et al. Magnetic resonance spectroscopy[J]. J Neuroophthalmol, 2005, 25(3): 217-226.
- [33] Johansson BB. Brain plasticity in health and disease[J]. Keio J Med, 2004, 53(4): 231-246.

(收稿日期: 2010-08-30)