

OCTA 在检测阿尔茨海默症临床前期视网膜微血管改变中的应用

唐玉玲^{1,2}, 廖莹^{1,2}, 兰长骏^{1,2}

引用:唐玉玲,廖莹,兰长骏. OCTA 在检测阿尔茨海默症临床前期视网膜微血管改变中的应用. 国际眼科杂志 2020;20(7):1179-1182

作者单位:¹(637000)中国四川省南充市,川北医学院附属医院眼科;²(637000)中国四川省南充市,川北医学院眼视光学系
作者简介:唐玉玲,在读硕士研究生,研究方向:白内障、视觉科学。

通讯作者:兰长骏,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:白内障、视觉科学. eyelanchangjun@163.com

收稿日期:2019-09-27 修回日期:2020-05-29

摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年痴呆症最常见的病因之一,症状往往在大脑退化性改变数年后才出现,早期诊断困难,既往诊断方法一般为侵入性的检查。大部分 AD 患者伴有视觉障碍,利用近年来兴起的光学相干断层扫描血管成像技术(optical coherence tomography angiography, OCTA),可以无创、快速地评估视网膜和脉络膜不同血管丛内的结构,将视网膜作为观察大脑的窗口以提高我们对神经系统疾病的认识,可能有助于 AD 患者的早期诊断。本文将对 OCTA 应用于神经系统疾病研究的特点,以及在 AD 患者大脑和视网膜结构、功能研究的相关文献进行综述。

关键词:阿尔茨海默病;光学相干断层扫描血管成像技术;视觉障碍;视网膜微血管损伤

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.7.14

Application of OCTA in the detection of retinal microvascular changes in Alzheimer's disease in preclinical stage

Yu-Ling Tang^{1,2}, Xuan Liao^{1,2}, Chang-Jun Lan^{1,2}

¹Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China;

²Department of Ophthalmology & Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Chang-Jun Lan. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China; Department of Ophthalmology & Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. eyelanchangjun@163.com

Received:2019-09-27 Accepted:2020-05-29

Abstract

• Alzheimer's disease (AD) is one of the most common

causes of Dementia in the world, with symptoms often appearing years after the degenerative changes in the brain. Therefore, the early diagnosis of AD is difficult and the previous diagnostic methods are generally invasive. Considering that most patients with AD are accompanied by visual impairment, the retina can be regarded as a window into the brain. Recently, optical coherence tomography (OCTA) can be used for noninvasive and rapid assessment of structure within different vascular plexuses in the retina and choroid. This improves our understanding of neurological diseases, and more likely contributes to the early diagnosis of AD patients. This paper reviewed the relevant literatures on the application of OCTA in the study of neurological diseases, as well as the structure and function of the brain and retina in patients with AD.

• **KEYWORDS:** Alzheimer's disease; optical coherence tomography angiography; visual impairment; retinal microvascular damage

Citation: Tang YL, Liao X, Lan CJ. Application of OCTA in the detection of retinal microvascular changes in Alzheimer's disease in preclinical stage. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(7):1179-1182

0 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是老年痴呆症最常见的病因之一,该病严重影响患者的生活质量并给社会和家庭带来巨大的负担。AD 的早期诊断困难,症状往往在大脑退化性改变数年后才出现,诊断方法一般采用侵入性的检查,故迫切需要寻找新的早期诊断技术。大部分 AD 患者伴有视觉障碍,甚至早于 AD 症状之前。越来越多的学者认为视网膜是大脑的延伸,因此将视网膜作为观察大脑的窗口的概念受到关注^[1]。解剖形态学研究显示近半数 AD 患者脑内存在血管结构的改变,且与认知功能障碍有一定关系^[2]。光学相干断层扫描血管成像技术(optical coherence tomography angiography, OCTA)是一种无创、快速的技术,能够生成高分辨率的视网膜血管信息,去除静止的组织信号后,剩余的信号反映了动脉和静脉血管内血液的运动,可以用于评估视网膜和脉络膜不同血管丛内的血管结构^[3]。在 AD 患者眼后段血管系统的不同区域, OCTA 显示的血流和血管密度测量值发生改变,这些改变可能与临床相关^[4]。本文将 OCTA 在神经系统疾病领域研究的特点,以及在 AD 患者大脑和视网膜结构功能研究的相关文献进行综述。

1 OCTA 的特点

OCTA 通过对组织的光反射差异进行深度分析评估,

产生相应的三维信息。通过血流运动对比成像,静止的组织产生几乎恒定的反射或散射,而移动的组织产生的 OCT 信号随时间变化,从而可以有选择性地观察视网膜和脉络膜的血管。OCTA 的优点是不需要注射荧光造影剂,避免造影剂的副作用,患者每次复诊均可无创地进行检查,评估病情动态变化。并且,OCTA 得到的图像不会因渗漏而模糊,因此可以清晰地显示病变血管。视网膜血管内丛产生的图像与荧光血管造影早期的图像非常相似,但 OCTA 的分辨率更高,而且可以分辨特定层次和深度的血管层,上覆血管并不掩盖下层的血管,故荧光血管造影无法显示的视网膜较深的血管层在 OCTA 上很容易看到。尽管 OCTA 已经开发出了广角软件,但更大范围地检查视网膜周边血管的变化仍然存在一定的困难,用血管对位技术拼接多个图像,是目前生成大范围视网膜血管造影的一种替代方法^[5]。

OCTA 的缺点是不能像注射荧光或吲哚菁绿造影那样评估血管通透性,血管造影检测到的渗漏是一个扩散过程,而渗漏的存在会提供有助于疾病分析的生理信息。另外,OCTA 是在一个过于简化的基本假设下进行的,即血液是视网膜中唯一流动的液体,会重复比较 OCT 图像中各个区域的像素会随着时间的推移而变化,显示变化或波动的像素会显示为明亮,而显示变化不大或没有变化的区域的像素则显示为黑色。这也意味着 OCTA 可能无法检测到缓慢的血液流动,而流动敏感性同时也会受到患者眼动、扫描间隔、处理技术和为流动设置的阈值的限制。故由于其固有的复杂性,OCTA 可能存在伪影,需要仔细观察^[6]。

2 AD 的临床特点

AD 是一种退行性脑疾病,是痴呆最常见的病因。痴呆的特征是记忆力、语言能力、解决问题能力和其他认知能力的下降,这些都会影响日常活动能力。这种能力的下降是由于大脑中与认知功能有关的部分神经细胞(神经元)受到了损伤或破坏。

AD 的病理生理变化涉及神经元缺失、脑萎缩、 β -淀粉样蛋白细胞外沉积等。临床前期 AD 是公认的一个疾病时期,是一个神经病理变化逐渐积累,但认知功能正常的休眠阶段。在此时期,大脑内正在发生重要的病理生理变化,但患者并未表现出任何临床症状。许多学者认为轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是一种从正常状态过渡到 AD 的前驱症状。通过预防措施可将 AD 的发病时间推迟 2~5a,每年可显著降低 20%~50% 的新发病例^[7]。

3 AD 全身血管改变及早期检查方法

目前,AD 的临床诊断依赖于 β -淀粉样蛋白(β -amyloid- β , A β) 正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)影像学检查和脑脊液内 A β 检查,确诊需要尸体解剖或活体组织切片中发现明确的 A β 沉积斑块或神经纤维的缠结。AD 被认为是脑内一系列病理变化的结果,如淀粉样变、神经变性、突触功能障碍、神经信号和神经膜的破坏、氧化应激和线粒体功能障碍,这些变化导致 AD 由临床前期向 AD 发展。研究发现,由反映神经退行性变、轴索损伤和突触功能障碍的生物标志物 T-tau、神经纤维轻链蛋白(neurofilament light chain protein, NFL)、神经颗粒蛋白组成的生物标志物模型在 AD 和对照组的分类比较中具有更高的诊断准确率^[8]。

脑脊液生物标志物在老年认知功能障碍的鉴别诊断中具有重要价值。新的指南将分子、遗传和神经影像学生物标志物纳入临床标准,以提高诊断的准确性,增加了 AD 病理存在的确定性,并且是痴呆的最可能原因。而在疾病的早期阶段,可能是从轻度损伤向痴呆发展,分析 ab142、T-tau 和 P-tau 的脑脊液浓度将提高诊断准确性,特别是在两者同时分析时^[9]。

4 AD 的眼底改变

在胚胎学上,视网膜是间脑的延伸,两个器官在发育过程中有相似的血管形成机制,视网膜微血管的变化可反映大脑微血管的变化^[10]。大部分 AD 患者都有视觉异常,包括视力的改变、色觉灵敏度下降、对比敏感度下降、视野损害,动物实验和临床研究发现 PERG 振幅降低。视觉异常与 AD 患者视网膜变化有关,Polo 等^[11]认为 AD 患者会出现视网膜变薄、视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)减少和视神经损伤,而 RGC 是一种将视觉信息从视网膜传递到大脑的神经元。大多数评估视网膜结构变化的研究都是基于简易智力状态检查量表(Mini-Mental State Exam, MMSE)分数,根据病情严重程度将认知障碍分为 MCI、轻度、中度和重度 AD。已有报道指出,MCI 患者、轻度及中度 AD 患者均有视网膜神经纤维层(retinal nerve fibre layer, RNFL)变薄。尽管基于 MMSE 评分的疾病分类存在差异,但大多数研究表明,MCI 或 AD 患者 RNFL 的厚度均可能会随着疾病进展而减少^[12-13]。有 Meta 分析显示 AD 患者的 RNFL 变薄和 RGC 减少是 AD 病理改变的关键^[14-15]。Parisi 等^[16]通过异常的图形视网膜电图反映发现 RNFL 变薄与视网膜功能障碍有关。Iseri 等^[17]则发现 AD 患者黄斑区视网膜变薄与认知障碍的严重程度有关。

Tau 蛋白是一种富含轴突的蛋白,能与微管结合并稳定微管,在神经功能中起着至关重要的作用。AD 患者病理性 Tau 蛋白积累与认知功能下降相关,Tau 蛋白的异常积累、磷酸化及异常表达都会导致 RGCs 功能障碍甚至死亡,检测视网膜 Tau 蛋白也可能是早期检测出 AD 病变的方法之一^[18]。然而,在其他痴呆类型如额颞叶痴呆、路易体痴呆和帕金森病相关的痴呆患者中也出现 RNFL 变薄^[19-20],这表明视网膜上述变化并不是 AD 独有的。大多数研究只涉及视网膜的结构变化,不能把视网膜和大脑结构变化之间建立相关性。Golzan 等^[21]、Jentsch 等^[22]同时评估了视网膜和大脑,发现随着患者的大脑皮层 A β 和脑脊液中 P-tau 含量的增加,RNFL 厚度均会减少。AD 患者 RNFL 变薄,甚至发生在 AD 疾病早期或 MCI 患者中。

在 AD 小鼠的视网膜研究中,可见视网膜微血管的 A β 沉积增加、神经胶质细胞增生,导致视网膜损害及视功能下降^[23-24]。AD 患者与正常同龄人相比,视网膜血管变得狭窄、稀疏、弯曲^[25]。在 AD 的早期也发现 RNFL 变薄、视网膜静脉狭窄和血流减少^[26]。Frost 等^[27]研究也表明,眼底照相结合视网膜血管分析有助于临床前 AD 的检测、疾病进展的监测和治疗。

5 OCTA 预测 AD

目前,临床前期 AD 只能采用昂贵又耗时的 PET 或侵入性的脑脊液检测来诊断。而 OCTA 是一种新型的快速无创的能够生成高分辨率的视网膜血管信息图像的技术,van de Kreek 等^[28]利用 OCTA 发现临床前期 AD 患者视网膜血管密度较高,但黄斑中心凹无血管区(foveal avascular

zone,FAZ)大小却没有显著差异。也有其他研究利用OCT证明了RNFL变薄,这些变化被证明是按一定的分级发生的,与MCI患者相比,AD患者双眼的RNFL厚度均明显变薄^[29]。Zabel等^[30]的研究则发现AD患者视网膜深血管丛血管密度最低,pRNFL也明显变薄,而AD患者和健康人之间毛细血管的密度则无显著差异,视网膜浅血管丛、视网膜深血管丛血管密度及FAZ区血管密度也无明显相关性。O'Bryhim等^[4]的研究报告了FAZ面积的增加,认为OCTA可根据FAZ扩大对临床前期AD患者进行快速、廉价、无创的筛查。但其他研究未能在他们的临床前期AD患者中观察到类似的变化^[28,31]。阳性结果的一个可能解释是FAZ扩大是由其他混淆因素造成的,另一种解释则是FAZ的扩大可能预示着AD的后期阶段,还需要进一步研究以确定这一改变在识别临床前期的AD方面是否有价值。Jiang等^[32]研究发现AD患者的视网膜微血管减少与黄斑区神经节细胞内丛状层(macular ganglion cell-inner plexiform layer,GC-IPL)变薄有相关性。

Zhang等^[31]采用OCTA观察早期AD患者发现视网膜旁中心凹血管的血流密度明显下降,证明了这些参数可以作为发现AD早期生物标志物的效用。相反,视乳头周围可能会因大血管的存在掩盖该区域毛细血管的细微变化。Lahme等^[33]也通过OCTA证实了AD患者视乳头周围毛细血管层和视网膜表层血管中血流密度的降低,然而脑脊液中已建立的AD生物标志物(A β)或认知筛选试验(MMSE),与血流密度之间没有显著相关性。患者术后视网膜血管血流密度降低与AD病理改变无关,但与AD的血管性脑损伤有关。

以上研究通过OCTA观察到了AD患者视网膜的很多改变,同时存在着相互矛盾的结论,使利用OCTA检测到视网膜血管密度的下降、RNFL变薄及FAZ的扩大等以预测临床前期AD存在争议。出现矛盾结论的原因:(1)考虑为样本量的不足,进一步的研究需加大样本量,且由于AD为慢性疾病,需增加随访时间以长时间分析AD患者视网膜变化,比较疾病进展情况;(2)考虑为视网膜的其他病变和衰老,同样会使视网膜血管发生改变,进一步的研究应该着重考虑测量正常老年人视网膜微血管系统、血流密度、RNFL及FAZ,与AD患者的视网膜情况相对比,评估以上相应指标检测临床前期AD的价值。

综上,越来越多的证据支持了与AD相关的眼部变化,但要找到一个足够敏感和特异的眼部生物标志物仍是一个重大挑战。AD临床前期认知功能正常的患者除了大脑病理改变外,还有视网膜微血管的异常,并且这些变化发生在AD的早期阶段,比之前的研究证明要更早。而OCTA通过无创和快速的技术,可提供视乳头周围高分辨率图像,包括不同的视网膜分层、玻璃体视盘连接处,及视网膜神经纤维层和脉络膜厚度的定量信息,获取视网膜及脉络膜的分层信息,并对组织血管准确定位。OCTA为诊断临床前期的AD提供了一个经济有效的新方法,可有助于描述这些神经疾病的特征,为神经系统疾病的诊断提供一个新思路,有望为患者提供更积极具有前瞻性的治疗方法。

参考文献

1 Chiquita S, Rodrigues-Neves AC, Baptista FI, et al. The Retina as a Window or Mirror of the Brain Changes Detected in Alzheimer's Disease: Critical Aspects to Unravel. *Mol Neurobiol* 2019;56(8):5416-5435

2 Farkas E, Luiten PG. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 2001;64(6):575-611

3 Feucht N, Maier M, Lepenmetier G, et al. Optical coherence tomography angiography indicates associations of the retinal vascular network and disease activity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2019;25(2):224-234

4 O'Bryhim BE, Apte RS, Kung N, et al. Association of Preclinical Alzheimer Disease With Optical Coherence Tomographic Angiography Findings. *JAMA Ophthalmol* 2018;136(11):1242-1248

5 Guo Y, Camino A, Zhang M, et al. Automated segmentation of retinal layer boundaries and capillary plexuses in wide-field optical coherence tomographic angiography. *Biomedical Optics Express* 2018;9(9):4429-4442

6 Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, et al. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retinal Eye Res* 2018;64:1-55

7 Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health* 1998;88(9):1337-1342

8 Dhiman K, Blennow K, Zetterberg H, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for understanding multiple aspects of Alzheimer's disease pathogenesis. *Cell Mol Life Sci* 2019;76(10):1833-1863

9 Forlenza OV, Radanovic M, Talib LL, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease; Diagnostic accuracy and prediction of dementia. *Alzheimers Dement* 2015;1(4):455-463

10 Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina; Roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(5):1217-1228

11 Polo V, Rodrigo MJ, Garcia-Martin E, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Alzheimer's disease. *Eye (Lond)* 2017;31(7):1034-1041

12 Paquet C, Boissonnot M, Roger F, et al. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Letters* 2007;420(2):97-99

13 Trebbastoni A, D'Antonio F, Bruscolini A, et al. Retinal nerve fibre layer thickness changes in Alzheimer's disease; Results from a 12-month prospective case series. *Neurosci Letters* 2016;629:165-170

14 Coppola G, Di Renzo A, Ziccardi L, et al. Optical Coherence Tomography in Alzheimer's Disease; A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(8):e0134750

15 Thomson KL, Yeo JM, Waddell B, et al. A systematic review and meta-analysis of retinal nerve fiber layer change in dementia, using optical coherence tomography. *Alzheimers Dement (Amst)* 2015;1(2):136-143

16 Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, et al. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol* 2001;112(10):1860-1867

17 Iseri PK, Altinaş O, Tokay T, et al. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuro Ophthalmol* 2006;26(1):18-24

18 Chiassou M, Alarcon - Martinez L, Belforte N, et al. Tau accumulation in the retina promotes early neuronal dysfunction and precedes brain pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2017;12(1):58

19 Ferrari L, Huang SC, Magnani G, et al. Optical Coherence Tomography Reveals Retinal Neuroaxonal Thinning in Frontotemporal Dementia as in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2017;56(3):1101-1107

20 Moschos MM, Markopoulos I, Chatziralli I, et al. Structural and functional impairment of the retina and optic nerve in Alzheimer disease. *Curr Alzheimer Res* 2012;9(7):782-788

21 Golzan SM, Goozee K, Georgevsky D, et al. Retinal vascular and

structural changes are associated with amyloid burden in the elderly: Ophthalmic biomarkers of preclinical Alzheimers disease. *Alzheimers Res Ther* 2017;9(1):13

22 Jentsch S, Schweitzer D, Schmidtke KU, *et al.* Retinal fluorescence lifetime imaging ophthalmoscopy measures depend on the severity of Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol* 2015;93(4):e241-247

23 Liu B, Rasool S, Yang Z, *et al.* Amyloid-peptide vaccinations reduce β -amyloid plaques but exacerbate vascular deposition and inflammation in the retina of Alzheimer's transgenic mice. *Am J Pathol* 2009;175(5):2099-2110

24 Perez SE, Lumayag S, Kovacs B, *et al.* Beta-amyloid deposition and functional impairment in the retina of the APP^{swe}/PS1^{DeltaE9} transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(2):793-800

25 Cheung CY, Ong YT, Ikram MK, *et al.* Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10(2):135-142

26 Berisha F, Fekete GT, Trempe CL, *et al.* Retinal Abnormalities in Early Alzheimer's Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(5): 2285-2289

27 Frost S, Kanagasingam Y, Sohrabi H, *et al.* Retinal vascular biomarkers for early detection and monitoring of Alzheimer's disease.

Transl Psychiatry 2013;3:e233

28 van de Kreeke JA, Nguyen HT, Konijnenberg E, *et al.* Optical coherence tomography angiography in preclinical Alzheimer's disease. *Br J Ophthalmol* 2019;2019:314127

29 Ascaso FJ, Cruz N, Modrego PJ, *et al.* Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: An optical coherence tomography study. *J Neurol* 2014;261(8):1522-1530

30 Zabel P, Kaluzny JJ, Wilkosc-Debczynska M, *et al.* Comparison of Retinal Microvasculature in Patients With Alzheimer's Disease and Primary Open - Angle Glaucoma by Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(10):3447-3455

31 Zhang YS, Zhou N, Knoll BM, *et al.* Parafoveal vessel loss and correlation between peripapillary vessel density and cognitive performance in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's Disease on optical coherence tomography angiography. *PLoS One* 2019; 14(4):e0214685

32 Jiang H, Wei Y, Shi Y, *et al.* Altered Macular Microvasculature in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *J Neuroophthalmol* 2018;38(3):292-298

33 Lahme L, Esser EL, Mihailovic N, *et al.* Evaluation of Ocular Perfusion in Alzheimer's Disease Using Optical Coherence Tomography Angiography. *J Alzheimers Dis* 2018;66(4):1745-1752