

丘脑损伤与认知功能的研究进展

袁斌 闫中瑞

272067 济宁医学院研究生院(袁斌); 272011 济宁市第一人民医院神经内科(袁斌、闫中瑞)

通信作者: 闫中瑞, Email: zhongruiy@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.08.020

【摘要】 丘脑对于人体功能至关重要,对机体边缘系统、上行网状系统、感觉运动系统以及大脑皮质的活动都有着广泛及深入的影响,多项研究表明丘脑在认知活动的过程中发挥极其重要的作用。当丘脑损伤时,机体会呈现出不同程度的认知功能障碍,另外丘脑不同核群产生的损伤所导致的认知功能障碍的特点也并不一致。现就丘脑不同核群的损伤所导致的认知功能障碍作一系统综述,提高相关认识。

【关键词】 认知功能; 丘脑损伤; 核群; 综述

Research progress on thalamic injury and cognitive function Yuan Bin, Yan Zhongrui

Graduate School, Ji'ning Medical University, Ji'ning 272067, China (Yuan B); Neurology Department, the First People's Hospital of Ji'ning City, Ji'ning 272011, China (Yuan B, Yan ZR)

Corresponding author: Yan Zhongrui, Email: zhongruiy@163.com

【Abstract】 Thalamus is essential for human function. It has extensive and in-depth effects on limbic system, ascending reticular system, sensorimotor system, and cerebral cortex. Many studies had shown that thalamus plays an extremely important role in the process of cognitive activities. When the thalamus is damaged, the body will exhibit different degrees of cognitive dysfunction, and the characteristics of cognitive dysfunction caused by the damage of different nuclear groups in the thalamus are also inconsistent. This paper reviews the cognitive dysfunction caused by the damage of different nuclear groups in thalamus to improve the relevant understand.

【Key words】 Cognitive function; Thalamic injury; Nuclear group; Review

丘脑是皮质-基底神经节-丘脑回路的重要组成部分,作为传导中继站,与机体许多系统有广泛的联系并产生作用,可以促进并协调大脑的认知功能,例如计划、动机、情绪、目标、行为等的表达^[1]。

一、丘脑概述

1. 丘脑解剖: 丘脑位于第三脑室的两侧,主要由外侧核群、内侧核群以及前核群组成,是间脑中最大的灰质团块。其中前核群分为前内侧核、前背侧核、前腹侧核^[1]; 内侧核群由腹内侧核和背内侧核组成; 外侧核群由腹侧核群和背侧核群组成,而腹侧核群又由腹外侧核、腹前核、腹后外侧核和腹后内侧核四个核团组成; 此外,外侧膝状体和内侧膝状体被视为腹侧核群的绵延部分,二者构成了丘脑特异性投射核群的主要部分。

2. 丘脑功能: 丘脑作为中继站,负责接收、处理和发送各种信息到相关的大脑皮质区域。丘脑在功能上主要包括五点: (1) 处理唤醒和调节疼痛; (2) 除

嗅觉外调节其他所有感觉域; (3) 控制运动和语言; (4) 促进认知功能; (5) 调节情绪和动机^[2]。

二、各核群与认知功能的联系

认知是指人的大脑接纳外界的信息,经过一系列复杂的整合处理转换为个体内在的心理活动,从而达到获取、运用知识的目的;其包括语言、视空间、执行、学习、记忆、计算和理解判断等方面。认知障碍是上述某一方面的整合过程出现异常所导致的病理过程。由于认知障碍的不同类型彼此关联,即某一方面的认知异常可以导致另一方面或多个方面的认知发生异样,加之人脑功用的复杂性,使认知障碍的相关临床表现更加多样,诊断难度亦加大。因此,明确各核群与认知功能之间的关联变得尤其重要。

1. 丘脑前核群: 丘脑前核群作为海马系统延伸的一部分,对于学习和记忆的过程十分重要^[3]。研究发现,丘脑前核群可与前扣带回及前额皮质相联系,通过海马-前额叶在失神和局灶性癫痫发作时

起作用,影响机体的情感和执行功能,在临床上多表现为执行功能障碍、情绪不稳定以及强哭强笑^[4-5]。另有报道提出刺激丘脑前核群可以激活扣带回、岛叶皮质和外侧颞叶新皮层活动,从而影响杏仁核参与启动情绪反应^[6-7]。

丘脑前核群是Papez回路的重要组成部分,而Papez回路与顺行记忆缺陷相关联,在情景记忆中起作用,其构造受损可导致Korsakoff综合征^[4,8]。有实验表明对丘脑前核群的高频电刺激可能会降低记忆力^[9-10],这可能与Papez电路受损及广泛的额叶新皮层网络产生有关。

丘脑前核群梗死时,常常出现矛盾突出的记忆和语言障碍,并且可能伴有冷漠、健忘症和持续性执行功能障碍^[1,11]。其发生的可能机制为:(1)乳头丘脑束损坏引起Papez电路终止;(2)由中胚层核出现损害所导致;(3)穿过内髓板的神经纤维损伤导致中胚层核-脊髓皮层回路的破坏^[12]。

另有国内文献报道,丘脑前核群存在氨基丁酸受体,说明在参与记忆的过程中还可能受到氨基丁酸的调节,但氨基丁酸是否可以单独调节记忆过程尚无明确定论^[13]。

2. 丘脑内侧核群:丘脑内侧核群通常被认为是躯体和内脏感觉的整合中枢,但研究发现其与记忆功能和情感变化亦有密切关联。在灵长类动物实验中发现丘脑内侧核群与前额叶皮质区域直接连接,在短期和长期记忆的维持中起着重要作用^[14]。

在大鼠实验中,发现背内侧核接收来自中脑、脑干的神经调节信号,并将接收的信号发送到广泛的额叶皮质层和对应投射区域,影响额叶皮质功能,继而通过皮层、背侧皮质-纹状体反馈环及中脑、脑干之间的连接进行调节,对学习、记忆和适应性决策的进程产生不同的影响^[15]。

灵长类动物的病变和电生理学研究都表明背内侧核可能在记忆识别中发挥作用^[16-17],有研究证实了背内侧核在召回和回忆中起重要作用,其病变会导致延迟回忆损伤^[18]。Aggleton等^[19]报道表明背内侧核参与记忆过程并发挥作用,这可能与前海马旁结构直接相关。Edelstyn等^[20]分析描述了背内侧核损伤的患者对事物的熟悉度比记忆力下降更显著。Danet等^[21]研究表明丘脑背内侧核梗死的患者表现出回忆及轻微熟悉度受损,间接表明背内侧核维持熟悉度并且对回忆具有间接影响。

有报道显示背内侧核有助于学习、记忆、决策、恐惧条件反射及社交互动,在大鼠实验中,双侧背

内侧核损伤表现出识别记忆障碍、转变反应缺陷、显著的活动减少、焦虑样行为增加、学习能力缺陷以及社交互动减少;这些实验表明背内侧核在情感行为的成熟中起重要作用^[22-25]。

另有实验表明背内侧核神经元丢失或有代谢改变可能导致精神分裂症,主要是由于其与前额皮质的密集兴奋性相互关联所致^[22,26]。

若背内侧核持续发生损伤,会出现认知缺陷、严重的焦虑行为、社交行为和学习缺陷以及运动活动的变化,可能是背内侧核与扣带皮层和额叶皮质的背外侧和下边缘的联系受损,使其锥体细胞密度显著降低所导致。另外背内侧核病变也会影响邻近的丘脑前核,对内分泌应激反应产生影响,两处损伤相结合可能表现出运动活动的增加^[22,27-28]。

3. 丘脑外侧核群:丘脑外侧核群主要与躯体协调运动及感觉有关,近几年研究表明其与认知功能也有密切联系。Clark和Harvey^[29]指出丘脑外侧核群在建立与空间目标相关的空间定向和行为中与起重要作用,并与近端定位或直接标记空间目标的视觉和体感相关联。丘脑外侧核群可能在海马位置细胞的局部线索处理中产生作用,这表明其与顶叶皮质损伤的表现一致,而顶叶皮质与外侧丘脑之间相互关联,与近端线索相关的空间受损也有一定联系^[30]。

背侧丘脑与记忆形成和联想记忆有关,尤其是编码功能,虽然背侧丘脑与海马之间没有直接结构联系,但它可通过海马外回路促进记忆活动^[31-32],背侧丘脑可能与新皮质网络相互作用以促进编码时的持久记忆形成。

Linley等^[33]研究者报道啮齿类动物腹外侧丘脑的不可逆损伤会产生注意力和逆向学习方面的损害,而在辨别学习上并没有表现出缺陷。腹外侧丘脑是皮质-皮层下回路的重要组成部分,也与前额皮质中的认知功能控制密切相关,能够控制眼球运动和隐蔽注意力,通过该途径,腹外侧丘脑可能与触发注意力偏向信号相关^[34-35]。腹外侧丘脑与上额叶皮质和前额皮质相连接,其损伤可导致注意力回路的广泛损害,腹外侧丘脑还与海马和后皮质相连接,其受损可导致记忆回路的广泛损害,这些是导致注意力受损的潜在机制^[34,36]。

外侧膝状体和内侧膝状体作为腹侧核群的延续,在学习、阅读及感知等方面起重要作用。Yu等^[37]提出外侧膝状体可在感知学习中起作用,并且和其他丘脑结构共同主动调节皮质和皮质区域之间的信息传递,从而促进感知和认知活动。外侧膝状体活

动受空间场景的调节,可以检测到可靠的方向信息,并反馈及选择性地改变这些方向的响应^[38-39]。内侧膝状体与听觉皮层、杏仁核及小脑顶端核之间相互关联,可能在耳鸣和注意力缺陷障碍中产生作用^[40]。Tschantcher等^[41]在研究中指出内侧膝状体与颞平面之间存在皮质-丘脑听觉通路,当此通路受损或连通性降低时可产生与阅读障碍及语音感知相关的缺陷。

三、总结

丘脑是位于大脑深处的一种异质结构,传统上被视为一个简单的通道,是将信息从感觉外围传递到皮质末端的通路^[42]。近几年越来越多的研究报道表明丘脑损伤与认知功能障碍密切相关,可导致包括记忆、学习、情感、执行能力、注意力、阅读能力等多个认知领域障碍。但丘脑左侧或右侧损伤所导致的认知障碍是否有所不同尚无明确报道。目前大多数研究只表明了某一核群与认知的关联,但丘脑损伤引起的认知障碍不能简单地归结于某一核群,也可能是由多个核群共同作用导致。尤其是记忆方面,几乎每个核群都与其相关,多是丘脑与各脑区及皮质的联系受损或中断所导致。

认知功能障碍在临床上主要表现为广泛的神经心理的变化,不同程度影响患者的生活质量。目前临床上尚无针对此类疾病的特殊治疗方法,多是采用药物及康复训练延缓疾病进程,但是由于个体的差异性,需对患者采取有针对性的、反复性的训练,在训练中应注意目的性和趣味性,最大程度地改善或延缓症状进展。

综上所述,认知障碍作为临床疾病,在了解个体和人群的丘脑损伤方面具有重要作用,但目前对丘脑损伤导致认知障碍的机制探索并不完善,未来需要进行更多的基础与临床研究来提高认识。同时,要尝试将可靠的临床检验学、影像学与认知障碍的诊断标准结合起来,以追求更精确的诊断。尽早识别与丘脑损伤相关的认知障碍更有助于疾病的早期干预,并为更好的临床试验及结果提供有利条件,改善患者预后。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章设计为袁斌、闫中瑞,资料收集、文章撰写、文章修订为袁斌,审校为闫中瑞

参 考 文 献

[1] Kraft A, Irlbacher K, Finke K, et al. Dissociable spatial and non-spatial attentional deficits after circumscribed thalamic stroke[J]. *Cortex*, 2015, 64: 327-342. DOI: 10.1016/

j.cortex.2014.12.005.

[2] Tyler J. *Neuroanatomy, Thalamus*[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019.

[3] Żakowski W. Neurochemistry of the Anterior Thalamic Nucleus[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(7): 5248-5263. DOI: 10.1007/s12035-016-0077-y.

[4] Weininger J, Roman E, Tierney P, et al. Papez's Forgotten Tract: 80 Years of Unreconciled Findings Concerning the Thalamocingulate Tract[J]. *Front Neuroanat*, 2019, 13: 14. DOI: 10.3389/fnana.2019.00014.

[5] Järvenpää S, Peltola J, Rainesalo S, et al. Reversible psychiatric adverse effects related to deep brain stimulation of the anterior thalamus in patients with refractory epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 88: 373-379. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.09.006.

[6] Zumsteg D, Lozano AM, Wieser HG, et al. Cortical activation with deep brain stimulation of the anterior thalamus for epilepsy[J]. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117(1): 192-207. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.09.015.

[7] Löfblad KO, Schaller K, Vargas MI. The fornix and limbic system[J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2014, 35(5): 459-473. DOI: 10.1053/j.sult.2014.06.005.

[8] Kril JJ, Harper CG. Neuroanatomy and neuropathology associated with Korsakoff's syndrome[J]. *Neuropsychol Rev*, 2012, 22(2): 72-80. DOI: 10.1007/s11065-012-9195-0.

[9] Bočková M, Chládek J, Jurák P, et al. Complex motor-cognitive factors processed in the anterior nucleus of the thalamus: an intracerebral recording study[J]. *Brain Topogr*, 2015, 28(2): 269-278. DOI: 10.1007/s10548-014-0373-7.

[10] Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(5): 899-908. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x.

[11] Nishio Y, Hashimoto M, Ishii K, et al. Multiple thalamo-cortical disconnections in anterior thalamic infarction: implications for thalamic mechanisms of memory and language[J]. *Neuropsychologia*, 2014, 53: 264-273. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2013.11.025.

[12] Graff-Radford NR, Tranel D, Van Hoesen GW, et al. Diencephalic amnesia[J]. *Brain*, 1990, 113(Pt 1): 1-25. DOI: 10.1093/brain/113.1.1.

[13] 陈志伟,李月春.丘脑病变与认知障碍研究现状[J].*中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(9): 1001-1003. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.09.032.

Chen ZW, Li YC. Current status of research on thalamic lesions and cognitive impairment[J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2015, 17(9): 1001-1003.

[14] Yasuda M, Hikosaka O. Medial thalamus in the territory of oculomotor basal ganglia represents stable object value[J]. *Eur J Neurosci*, 2019, 49(5): 672-686. DOI: 10.1111/ejn.14202.

[15] Kuramoto E, Pan S, Furuta T, et al. Individual mediodorsal thalamic neurons project to multiple areas of the rat prefrontal cortex: A single neuron-tracing study using virus vectors[J]. *J Comp Neurol*, 2017, 525(1): 166-185. DOI: 10.1002/cne.24054.

[16] Parker A, Eacott MJ, Gaffan D. The recognition memory deficit caused by mediodorsal thalamic lesion in non-human primates: a comparison with rhinal cortex lesion[J]. *Eur J Neurosci*, 1997, 9(11): 2423-2431. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1997.tb01659.x.

- [17] Aggleton JP, Mishkin M. Visual recognition impairment following medial thalamic lesions in monkeys [J]. *Neuropsychologia*, 1983, 21(3): 189-197. DOI: 10.1016/0028-3932(83)90037-4.
- [18] Tu S, Miller L, Piguet O, et al. Accelerated forgetting of contextual details due to focal medio-dorsal thalamic lesion [J]. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8: 320. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00320.
- [19] Aggleton JP, Dumont JR, Warburton EC. Unraveling the contributions of the diencephalon to recognition memory: a review [J]. *Learn Mem*, 2011, 18(6): 384-400. DOI: 10.1101/lm.1884611.
- [20] Edelstyn NM, Grange JA, Ellis SJ, et al. A deficit in familiarity-driven recognition in a right-sided mediadorsal thalamic lesion patient [J]. *Neuropsychologia*, 2016, 30(2): 213-224. DOI: 10.1037/neu0000226.
- [21] Danet L, Pariente J, Eustache P, et al. Medial thalamic stroke and its impact on familiarity and recollection [J]. *Elife*, 2017, 6. DOI: 10.7554/eLife.28141.
- [22] Ouhaz Z, Ba-M'hamed S, Mitchell AS, et al. Behavioral and cognitive changes after early postnatal lesions of the rat mediadorsal thalamus [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 292(6): 219-232. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.06.017.
- [23] Parnaudeau S, O'Neill PK, Bolkan SS, et al. Inhibition of mediadorsal thalamus disrupts thalamofrontal connectivity and cognition [J]. *Neuron*, 2013, 77(6): 1151-1162. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.01.038.
- [24] Parnaudeau S, Taylor K, Bolkan SS, et al. Mediodorsal thalamus hypofunction impairs flexible goal-directed behavior [J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(5): 445-453. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.03.020.
- [25] Jodo E, Katayama T, Okamoto M, et al. Differences in responsiveness of mediadorsal thalamic and medial prefrontal cortical neurons to social interaction and systemically administered phencyclidine in rats [J]. *Neuroscience*, 2010, 170(4): 1153-1164. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.017.
- [26] Danos P, Schmidt A, Baumann B, et al. Volume and neuron number of the mediadorsal thalamic nucleus in schizophrenia: a replication study [J]. *Psychiatry Res*, 2005, 140(3): 281-289. DOI: 10.1016/j.psychres.2005.09.005.
- [27] Dalley JW, Cardinal RN, Robbins TW. Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2004, 28(7): 771-784. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2004.09.006.
- [28] Wolff M, Vann SD. The Cognitive Thalamus as a Gateway to Mental Representations [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(1): 3-14. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0479-18.2018.
- [29] Clark BJ, Harvey RE. Do the anterior and lateral thalamic nuclei make distinct contributions to spatial representation and memory [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2016, 133(6): 69-78. DOI: 10.1016/j.nlm.2016.06.002.
- [30] Save E, Paz-Villagran V, Alexinsky T, et al. Functional interaction between the associative parietal cortex and hippocampal place cell firing in the rat [J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 21(2): 522-530. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.03882.x.
- [31] Wagner IC, van Buuren M, Fernández G. Thalamo-cortical coupling during encoding and consolidation is linked to durable memory formation [J]. *Neuroimage*, 2019, 197(4): 80-92. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.04.055.
- [32] Ketz NA, Jensen O, O'Reilly RC. Thalamic pathways underlying prefrontal cortex-medial temporal lobe oscillatory interactions [J]. *Trends Neurosci*, 2015, 38(1): 3-12. DOI: 10.1016/j.tins.2014.09.007.
- [33] Linley SB, Gallo MM, Vertes RP. Lesions of the ventral midline thalamus produce deficits in reversal learning and attention on an odor texture set shifting task [J]. *Brain Res*, 2016, 1649(Pt A): 110-122. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.08.022.
- [34] de Bourbon-Teles J, Bentley P, Koshino S, et al. Thalamic control of human attention driven by memory and learning [J]. *Curr Biol*, 2014, 24(9): 993-999. DOI: 10.1016/j.cub.2014.03.024.
- [35] Tanaka M, Kunimatsu J. Contribution of the central thalamus to the generation of volitional saccades [J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 33(11): 2046-2057. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07699.x.
- [36] Aggleton JP, O'Mara SM, Vann SD, et al. Hippocampal-anterior thalamic pathways for memory: uncovering a network of direct and indirect actions [J]. *Eur J Neurosci*, 2010, 31(12): 2292-2307. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07251.x.
- [37] Yu Q, Zhang P, Qiu J, et al. Perceptual Learning of Contrast Detection in the Human Lateral Geniculate Nucleus [J]. *Curr Biol*, 2016, 26(23): 3176-3182. DOI: 10.1016/j.cub.2016.09.034.
- [38] Ling S, Pratte MS, Tong F. Attention alters orientation processing in the human lateral geniculate nucleus [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(4): 496-498. DOI: 10.1038/nn.3967.
- [39] Self MW, Roelfsema PR. Scene perception in early vision: Figure-ground organization in the lateral geniculate nucleus [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(22): 6784-6785. DOI: 10.1073/pnas.1507097112.
- [40] Keifer OP Jr, Gutman DA, Hecht EE, et al. A comparative analysis of mouse and human medial geniculate nucleus connectivity: a DTI and anterograde tracing study [J]. *Neuroimage*, 2015, 105: 53-66. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.10.047.
- [41] Tschentscher N, Ruisinger A, Blank H, et al. Reduced Structural Connectivity Between Left Auditory Thalamus and the Motion-Sensitive Planum Temporale in Developmental Dyslexia [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(9): 1720-1732. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1435-18.2018.
- [42] Parnaudeau S, Bolkan SS, Kellendonk C. The Mediodorsal Thalamus: An Essential Partner of the Prefrontal Cortex for Cognition [J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(8): 648-656. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.11.008.

(收稿日期: 2019-06-10)

(本文编辑: 戚红丹)