

儿童屈光不正性弱视视中枢功能激活的功能磁共振成像研究

蔺波 燕振国 李军 李辰 杨侃

【摘要】 目的 采用 3.0 T 功能磁共振成像 (fMRI) 技术, 评价屈光不正性弱视儿童在规范弱视训练后, 脑皮层视觉运动觉功能区的恢复情况。方法 前瞻性研究。初诊屈光不正性弱视患儿 9 例, 组块式设计, 弱视治疗 1 周、2 周及 4 周时复查 fMRI。视觉刺激选择对比度接近 100% 的 8 Hz 圆环旋转棋盘格。采用基于 Matlab 7.12 的 SPM8 软件包对数据进行离线处理, 利用假设驱动法获得每个治疗阶段的矩阵数据, 采用配对 t 检验对治疗前后各组视皮层功能区激活的程度进行比较。结果 弱视训练 2 周后, 双侧枕叶 (右侧 BA18 区 Mean $t=1.2361$; 左侧 BA18 区 Mean $t=1.5211$; 右侧 BA19 区 Mean $t=1.6845$; 左侧 BA19 区 Mean $t=1.5917$, $P<0.005$) 较 1 周时激活强度增加; 视觉联合区, 即 V5 区 (右侧 BA37 区 Mean $t=1.2014$; 右侧 BA21 区 Mean $t=1.1450$, $P<0.005$) 开始激活, 至第 4 周时, 激活范围及程度较 2 周时下降 (右侧 BA18 区 Mean $t=1.0024$; 左侧 BA18 区 Mean $t=1.7431$; 右侧 BA19 区 Mean $t=1.2253$; 左侧 BA19 区 Mean $t=1.1813$, $P<0.005$)。结论 大龄儿童屈光不正性弱视功能训练早期, 重建视中枢视觉运动觉的功能较困难, 且不稳定。

【关键词】 儿童; 弱视; 大脑皮质; 磁共振成像

The functional MRI study of the visual cortical function's rebuilding in children ametropic amblyopia Lin Bo*, Yan Zhenguo, Li jun, Li chen, Yang kan. * Department of Ophthalmology,

Lanzhou City First People's Hospital, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: Yan Zhenguo, Email: yanzhenguozy@163.com

【Abstract】 **Objective** To research the recovery of the visual cortical function mediating visual motion perception in ametropic amblyopia after regular amblyopia treatment using 3.0 Tesla functional MRI (fMRI). **Methods** In this prospective study, blocks-designed fMRI experiment was performed on nine children with first was diagnosed as ametropic amblyopia, and review fMRI after one week, two weeks and one month. During the study, the patients were asked to view stimuli through rotating the checkerboard, which contrast ratio approach to 100% and frequency approach to 8 Hz, Functional MRI data were processed by using SPM8 which based on the Matlab 7.12. The matrix data of each treatment stage were acquired by hypothesisdriven research, and before and after self-control study (matched t -test) was performed in each group to acquire average cerebral cortex activated functional images data. The different mapping between each group during visual motion stimulus was also acquired. **Results** The functional area that is bilateral occipital lobe (Mean t of the right BA18=1.2361; Mean t of the left BA18=1.5211; Mean t of the right BA19=1.6845; Mean t of the left BA19=1.5917, $P<0.005$) and the visual association area (V5) (The right BA37 was activated and Mean $T=1.2014$; The right BA21 was activated and Mean $t=1.1450$, $P<0.005$) expanded in different levels after amblyopia treatment two weeks; After four weeks, the bilateral occipital lobe (Mean t of the right BA18=1.0024; Mean t of the left BA18=1.7431; Mean t of the right BA19=1.2253; Mean t of the left BA19=1.1813, $P<0.005$) showed activation on the small area compare with two weeks ago. **Conclusion** In the early functional training of the older children's ametropic amblyopia, reconstruction the visual cortical function mediating visual motion perception was more difficulty and unstable.

【Key words】 Children; Amblyopia; Cerebral cortex; Magnetic resonance imaging

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2014.12.009

作者单位:730050 甘肃省兰州市第一人民医院眼科(蔺波、李军、李辰、杨侃);730050 兰州军区兰州总医院眼科中心(燕振国)

通信作者:燕振国,Email:yanzhenguozy@163.com

视觉运动觉作为人类的高级视功能,对人眼从复杂背景中准确分离、提取目标物体起着至关重要的作用。儿童屈光不正性弱视已成为影响这一高级视觉活动的主要因素之一。功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术在探测活体大脑皮层对视觉运动刺激的激活方面具有无创、准确、快速等优点,能很好地评价弱视治疗过程中大脑视觉中枢对运动性视觉刺激的反应差异,从而探索出屈光不正性弱视在规范化视功能训练后,大脑皮层视觉中枢的重建情况。

1 对象与方法

1.1 对象

弱视标准:按照赵堪兴 2009 年关于儿童弱视诊断的新标准^[1],未经配镜矫正的初诊屈光不正性弱视,双眼视力相差不足 2 行,球镜度 $\geq +3.00$ D 或 ≤ -6.00 D、散光 ≥ 2.00 D 及 BCVA 低于同年龄组视力参考值的下限:3 岁为 0.5、4~5 岁为 0.6、6~7 岁为 0.7、8 岁以上为 0.8。BCVA 0.5~0.8 者为轻度弱视、0.4~0.1 者为中度弱视、 <0.1 者为重度弱视。

初诊屈光不正性弱视患儿 9 例(男 5 例,女 4 例),年龄 7~11 岁,平均(9.1 \pm 1.9)岁。均为中度屈光不正性弱视,按照球镜度范围为 -6.50 ~ -7.75 D、 $+4.00$ ~ 5.00 D,柱镜度为 -2.25 ~ -3.00 D 进行筛查。所有被检者眼位、眼前节、眼底检查无异常,中心注视,无视野缺损;无其他严重眼部疾病及神经系统疾患;MRI 检查时排除由视网膜至外侧膝状体核间的疾病,无全身疾病史,无头部撞击史。所有被检者均为远视性弱视,中心凹注视;右利手;被检者监护人均按规定签署了实验书面知情同意书,并且通过了甘肃省伦理委员会的审批。

1.2 实验方法

实验前均在我科门诊分别在小瞳、1%盐酸环喷托酯滴眼液扩瞳及缩瞳后验光试镜^[2],充分矫正屈光不正;采用配镜、红光照射及精细视觉训练等综合疗法进行规范化弱视治疗,1 周、2 周及 4 周时复查^[3]。视觉刺激呈现采用脑功能视听觉刺激系统(SAMRTEC, SA-9900, 深圳美德医疗)。任务设计程序均采用 E-Prime 2.0 (Psychology Software Tools Inc.)软件编写。MRI 扫描启动的射频脉冲触发与刺激系统相连的同步系统,刺激模式采用对比度接近 100%的旋转圆环黑白棋盘格,频率为 8 Hz,背景为棋盘格的平均亮度。通过控制操作间的视觉刺激仪将图像投射在磁共振检查仪后方的高质乙烯屏幕上而形成视觉刺激。实验过程中,被检者平躺于磁

共振扫描仪内,头部固定,双眼同时注视位于正前方 0.15 m 的反光镜,接受距反光镜 0.55 m 外投影屏幕上的视觉刺激;屏幕距被检者双眼共 0.7 m,投射到屏上的图像面积 0.4 m \times 0.4 m。

实验过程中为避免噪音对患儿心理、生理方面的影响,配戴 MRI 专用全覆式耳机衰减噪音。

实验数据获取时,除了来自显示屏的光线外,所处环境中无其他光源,被检者尽量减少实验过程中眼球眨动的影响。实验中被检者双眼屈光矫正后接受视觉刺激。采用 Block 设计方案,共扫描 3 min 38 s,分 2 个组块:激活状态和控制状态,每个状态组块持续时间为 21 s,此期间共有 7 次采集,2 种组块交替进行,每个组块共重复 5 次。为避免磁饱和效应的影响,先用控制状态预扫描 8 s,不记录其数据,总有效扫描时间 210 s,得到 36 幅功能图像。

1.3 BOLD-fMRI 信号采集

采用 SIEMENS MAGNETOM Verio 3T 磁共振扫描系统,头部线圈为 16 通道。实验时被检者取仰卧位,将头部固定在正交线圈内。首先作三轴位定位像,确定功能成像扫描基线,BOLD-fMRI 数据采用回波平面成像(echoplanar imaging, EPI)序列行轴状位扫描采集,时间 3 min 30 s。全脑解剖像数据采用三维预磁化快速梯度回波(magnetization prepared rapid gradient echo, MPRAGE or 3D MPR)序列行矢状位薄层扫描采集,时间 4 min 18 s。功能像扫描参数:层厚 3 mm,间隔 0.75 mm;重复时间 TR:3 000 ms;回波时间 TE:30 ms;观察野 FOV:192;矩阵 Matrix:64 \times 64;空间分辨率 Voxel:3.0 mm \times 3.0 mm \times 3.0 mm。解剖像扫描参数:层厚 1 mm,间隔 0.182 mm;重复时间 TR:1 900 ms;回波时间 TE:2.52 ms;观察野 FOV:250;矩阵 Matrix:256 \times 256;空间分辨率 Voxel:1.0 mm \times 1.0 mm \times 1.0 mm。

1.4 数据处理及分析

前瞻性研究。将所采集到的数据导入一台 64 位 Windows 7 操作系统工作站。采用基于 Matlab 7.12 (The MathWorks, Inc.)的 SPM8 (Statistical Parametric Mapping)软件包进行离线处理,版本号 r4290。首先进行头动矫正、配准、分割、标准化及高斯空间平滑处理,然后进行个体、组内及组间分析。

对于头部运动平移超过 1.5 mm 或三维旋转超过 1.5°的数据舍弃;图像的分割与配准选择东亚人大脑模板;高斯平滑的半高宽度(full-width at half maximum, FWHM)为 6 mm。采用 WFU_PickAtlas_3.0.3 软件包将 SPM 的 MNI 坐标系统转换为 Talairach 标准坐标,进行功能区的定位。阈值设定为

$P < 0.005$, 未多重矫正; 对被检者在治疗前及治疗后 1 周、2 周及 4 周时相关脑皮层激活范围的差异进行自身前后配对 t 检验。以 $P < 0.005$ 为差异有统计学意义(脑图分析时, 对于激活的定义是十分严苛的, 通常是要进行 2 次以上的差异分析, P 值往往都在 0.005 或 0.001 取值, 这样才能有实际激活意义, 否则变为噪声的伪激活)。

2 结果

根据位于磁共振后方的监控设备, 保证所有被检者均处于清醒状态; 所有数据头动范围均在设定

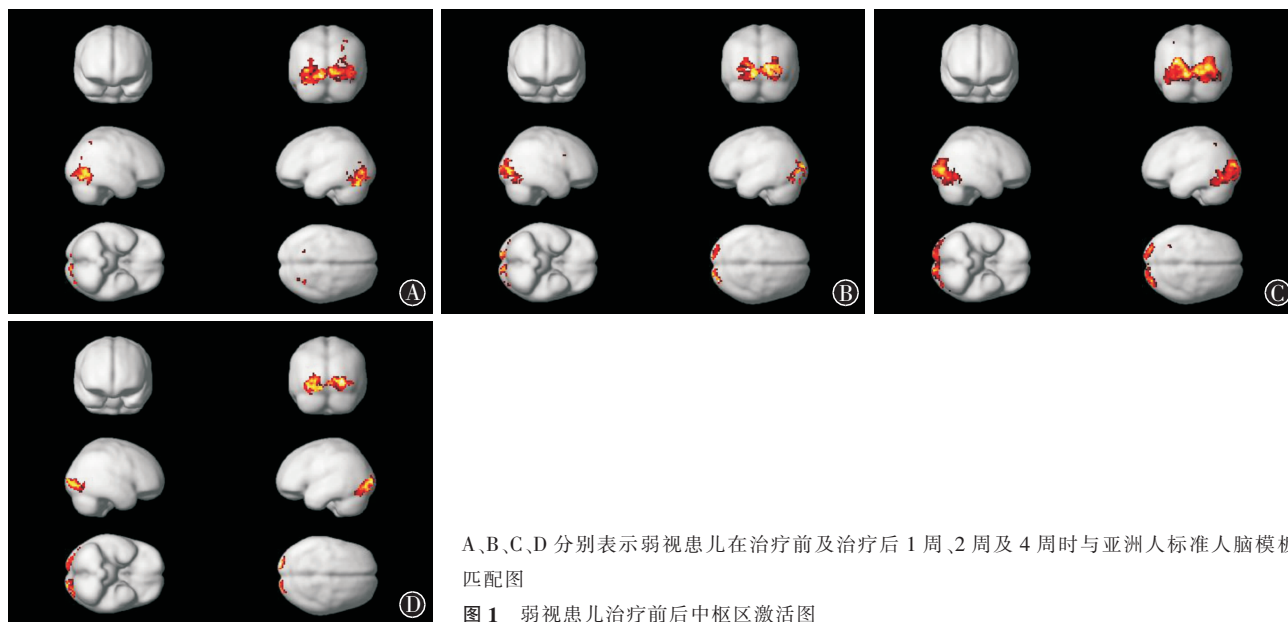
范围内, 可进入下一步统计分析。

2.1 组内分析结果

治疗前脑皮层功能区主要集中在双侧枕叶 BA17、BA18、BA19 区; 1 周后双侧枕叶 BA18、BA19 区激活范围扩大, 并且向中颞区(MT 区) 小面积延伸; 2 周后双侧枕叶 BA18、BA19 及 MT 区激活范围及强度继续扩大; 4 周后双侧枕叶 BA18、BA19 及 MT 区激活范围较前缩小(见图 1)。

2.2 自身治疗前后对照分析结果

在规范弱视治疗后的 1~2 周, 枕叶激活范围及强度稳步增长, 且中颞区开始小面积激活; 4 周后激



A、B、C、D 分别表示弱视患儿在治疗前及治疗后 1 周、2 周及 4 周时与亚洲人标准人脑模板匹配图

图 1 弱视患儿治疗前后中枢区激活图

表 1 弱视治疗 1 周与治疗前脑部激活差异

定位	Broadmman 分区	坐标			Mean t
		X	Y	Z	
右侧枕叶	BA18	8	-43	68	1.541 1
左眼枕叶	BA18	-3	-44	67	2.002 1
右侧枕中回	BA19	-17	-43	-6	1.362 5
左侧枕中回	BA19	29	-33	62	1.672 9

注: $P < 0.005$, 未多重校正, 治疗后 > 治疗前; 表中坐标系统为 Talairach; Mean t 表示功能区激活体素水平 t 检验的平均统计值

表 3 弱视治疗 4 周与 2 周时的脑部激活差异

定位	Broadmman 分区	坐标			Mean t
		X	Y	Z	
右侧枕叶	BA18	9	-44	66	1.002 4
左眼枕叶	BA18	-3	-43	66	1.743 1
右侧枕中回	BA19	-18	-43	-5	1.225 3
左侧枕中回	BA19	30	-31	61	1.181 3

注: $P < 0.005$, 未多重矫正, 治疗 4 周 < 治疗 2 周; 表中坐标系统为 Talairach; Mean t 表示功能区激活体素水平 t 检验的平均统计值

表 2 弱视治疗 2 周与 1 周时的脑部激活差异

定位	Broadmman 分区	坐标			Mean t
		X	Y	Z	
右侧枕叶	BA18	9	-43	67	1.236 1
左眼枕叶	BA18	-4	-45	67	1.521 1
右侧枕中回	BA19	-17	-43	-5	1.684 5
左侧枕中回	BA19	27	-31	61	1.591 7
右侧中颞区	BA37	55	-64	3	1.201 4
左侧中颞区	BA21	-49	-63	3	1.145 0

注: $P < 0.005$, 未多重矫正, 治疗 2 周 > 治疗 1 周; 表中坐标系统为 Talairach; Mean t 表示功能区激活体素水平 t 检验的平均统计值

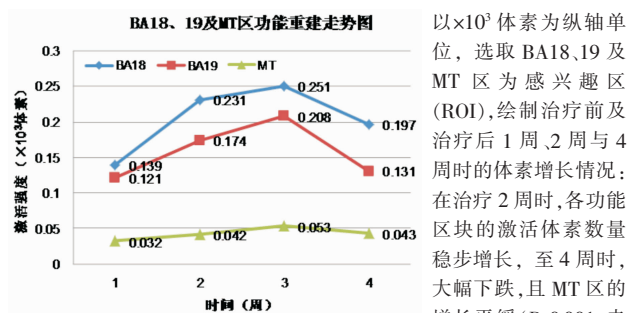


图 2 BA18、BA19 及 MT 功能区激活趋势

以 $\times 10^4$ 体素为纵轴单位, 选取 BA18、BA19 及 MT 区为感兴趣区 (ROI), 绘制治疗前及治疗后 1 周、2 周与 4 周时的体素增长情况: 在治疗 2 周时, 各功能区块的激活体素数量稳步增长, 至 4 周时, 大幅下跌, 且 MT 区的增长平缓 ($P < 0.001$, 未进行多重校正检验)

活范围及强度小幅下降。见表 1-4、图 2。

3 讨论

研究表明, 屈光不正性弱视儿童在治疗前脑皮层功能区主要集中在双侧枕叶 BA17、18、19 区。本试验中, 被检者双眼同时接受来自屏幕的旋转棋盘格的运动视觉刺激, 光觉在视网膜光感受器里转化为电信号, 神经冲动经视路投射到 V1 区, BA17(属 V1 区)利用其双眼性细胞把来自双眼的视觉信息综合起来, 并对信息进行初步的计算, 勾画出物体的大概外貌等较粗的初步加工^[4]; BA18(属于 V2 区)主要接受来自 V1 区的前馈联系, 将 V1 区粗加工过的视信息再次进行分析、加工及整合, 配合高级视中枢完成复杂图形等精神神经活动, 同时对 V1 区也有较强的反馈作用, 用以沟通初级、高级视中枢^[5]; BA19 是高级视觉皮质联合区域, 对物体的定向、空间频率和颜色等刺激进行调制^[6]。1 周后双侧枕叶 BA18、19 区激活范围扩大, 且中颞区开始小面积激活。中颞区位于 BA19 与 BA37、39 交界处, 正是处理视觉运动信息的 V5 区所在(又称 MT 区)^[7-8]。

BA17 区未见明显改善, 我们分析认为: ①对单纯白光的反应主要集中在枕叶中央区域的初级视觉皮层, 如 V1 区, 屈光不正性弱视儿童的光觉系统并未受到严重的损害; ②由于高一级的视中枢(如 BA18 区)的反馈作用减弱, 导致 V1 区功能代偿性增加。所以, 在治疗过程中没有明显的变化。而对旋转引起的运动刺激敏感的 MT 区却受到了较为严重的损害。卢光明等^[9]采用旋转/静止光栅作为视觉运动刺激源, 对 7 例屈光不正性弱视患者在单眼刺激下行功能磁共振检查, 发现双侧枕叶视觉运动功能区有不同程度的反应, 弱视眼刺激较正常眼有额外的额叶激活, 尤以中颞区反应最为明显。

在治疗初期, 可以见到一个突发的增进行, 随着治疗的继续进行, MT 区的增幅会逐渐慢下来, 进入一个稳步恢复阶段, 这在治疗进行到 2 周后得到了验证; 2 周后双侧枕叶 BA18、BA19 及 MT 区激活范围及强度继续扩大, 但幅度减缓; 4 周后双侧枕叶及 MT 区激活范围较前缩小。我们推断其原因可能是: ①弱视患儿的高级视中枢处在功能重建的初期, 极不稳定; ②被检者在后 2 周的治疗过程中, 对传统的弱视训练感到乏味, 失去兴趣, 导致训练效果下降。

本研究中屈光不正性弱视儿童在治疗前未发现明显的 MT 区激活, 可见屈光不正性弱视儿童存在视觉运动功能的严重受损。在随后的研究中, MT 区

的增幅远远落后于 BA18、BA19 区, 可见其功能重建相对于初级视功能区更困难, 存在一定的惰性。BA18、BA19 及 MT 区在治疗第 4 周时均有不同程度的回退, 以 BA19 及 MT 区最为显著。这表明, 对于高级视中枢, 早期重建的中枢功能不稳定。

实验结果证实, 弱视儿童不仅仅是早年的异常视觉经验所致的视功能低下, 更有可能是视觉中枢的异常发育造成的下行性视功能损害。多数情况下, 2 种情况可能交叠存在, 异常的视觉经验使进入双眼的影像模糊, 阻碍视觉中枢的正常发育, 发育受阻的视中枢又下行抑制了周围神经网络的健康发育, 从而形成恶性循环。2008 年 Pfito 等^[10]对 11 例先天性失明(congenital blindness)者的视觉通路进行了研究, 结果显示: 所有被检者视神经、视交叉、视辐射以及初级视觉皮层(BA17)都有不同程度的容积改变, BA17 在 2 个半球的体积减少达到 25%; 枕叶和其关联的视觉区域也大大改变, BA18、19 和中颞叶皮层量减少高达 20%; 数据表明, CB 在视觉皮层的主要改变是萎缩。这项研究也说明了功能受损的脑功能区重建是困难的, 因为脑皮层的主要改变方向是萎缩, 而萎缩是很难逆转的。

参考文献:

- [1] 赵堪兴, 郑日忠. 目前我国弱视临床防治中亟待解决的问题[J]. 中华眼科杂志, 2009, 45: 961-962.
- [2] 姚润莲, 艾育德, 阿拉腾其木格. 盐酸环喷托酯对儿童睫状肌麻痹效果的观察[J]. 国际眼科杂志, 2010, 10: 153-154.
- [3] 李凤鸣. 中华眼科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 2826-2831.
- [4] 李秋明, 郑广英. 眼科应用解剖学[M]. 河南: 郑州大学出版社, 2001: 183.
- [5] Waberski TD, Gobbele R, Lamberty K, et al. Timing of visuo-spatial information processing: electrical source imaging related to line bisection judgements[J]. Neuropsychologia, 2008, 46: 1201-1210.
- [6] Kikuchi M, Naito Y, Senda M, et al. Cortical activation during optokinetic stimulation-an fMRI study[J]. Acta Otolaryngol, 2009, 129: 440-443.
- [7] Zeki S, Watson JD, Lueck CJ, et al. A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex[J]. J Neurosci, 1991, 11: 641-649.
- [8] Tootell RB, Taylor JB. Anatomical evidence for MT and additional cortical visual areas in humans[J]. Cereb Cortex, 1995, 5: 39-55.
- [9] 卢光明, 张志强, 梁平, 等. 弱视视觉运动功能的功能磁共振研究[J]. 2006, 40: 494-497.
- [10] Pfito M, Schneider FC, Paulson OB, et al. Alterations of the visual pathways in congenital blindness[J]. Exp Brain Res, 2008, 187: 41-49.

(收稿日期: 2014-05-03)

(本文编辑: 季魏红, 毛文明)