

共同性斜视患者视皮层的血氧水平依赖性 功能磁共振成像特征

王小琴 谢青 鲁宏 王雄

【摘要】 目的 观察共同性斜视患者接受不同视差的立体图刺激下大脑皮层激活区域,比较共同性斜视患者与正常人的兴奋体素差异。**方法** 系列病例研究。选取共同性斜视患者 12 例为斜视组,平均年龄(16.9±3.9)岁;立体视觉正常者 10 例为正常组,平均年龄(21.2±2.7)岁。对研究对象行组块设计的血氧水平依赖性功能磁共振成像研究,刺激任务为非交叉视差的随机点立体图,分别为 1 200"、2 400"、3 600",静止状态为白底黑色"+"号,采用 SPM5 软件及 *t* 检验对数据进行预处理及分析。**结果** 在视差 1 200"刺激下,正常组显示右侧枕下回和左侧枕中回(BA18)激活,共同性斜视组激活区域显示左侧枕中回(BA18)激活;在视差 2 400"刺激下,正常组显示双侧枕中回(BA18)和右侧颞下回(BA37)激活,共同性斜视组激活区域显示双侧枕中回(BA18)激活;在视差 3 600"刺激下,正常组显示双侧枕中回(BA18)激活,共同性斜视组无激活区。在 3 种不同视差刺激下,正常组的平均兴奋体素均高于共同性斜视组,2 组差异有统计学意义($t=-3.16, -3.38, -2.47, P<0.05$)。**结论** 共同性斜视患者与正常人接受随机点立体图刺激后都出现枕叶激活,正常人还可见右侧颞叶激活;不同视差刺激条件下共同性斜视患者平均兴奋体素均低于正常人。

【关键词】 斜视; 大脑皮质; 功能磁共振

A BOLD-fMRI study on cortex activation intensity in comitant strabismus Wang Xiaoqin*, Xie Qing, Lu Hong, Wang Xiong. * Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China
Corresponding author: Xie Qing, Email: doc_xq@163.com

【Abstract】 Objective To observe cortical activation areas in comitant strabismus patients in response to different disparity stereogram stimuli and to compare average activation voxels in comitant strabismus patients and normal subjects. **Methods** This was a case series study. Twelve subjects (mean age 16.9±3.9 years) with comitant strabismus and 10 healthy volunteers (mean age 21.2±2.7 years) were enrolled. The experiment was a block design. Three uncrossed disparity (1 200", 2 400" and 3 600") random-dot stereograms (RDS) were presented during the on-stimulus phase, and a black cross line fixed in the center of a white screen was displayed during the off-stimulus phase. Functional MRI data were processed with the statistical parametric mapping 5 software and *t* test. **Results** During the disparity of 1 200" RDS stimulus, the right inferior occipital gyrus and left middle occipital gyrus (BA18) showed activation in the healthy group, and the left middle occipital gyrus (BA18) showed activation in the strabismus group. During the disparity of 2 400" RDS stimulus, and bilateral middle occipital gyri (BA18) and the right inferior temporal gyrus (BA37) showed activation in the healthy group, and bilateral middle occipital gyri (BA18) showed activation in the strabismus group. During the disparity of 3 600" RDS stimulus, bilateral middle occipital gyri (BA18) showed activation in the healthy group, but no significant activation area was observed in the strabismus group. Under three different disparity stimuli, the average activation voxels in the comitant strabismus group were significantly lower than in the healthy group ($t=-3.16, -3.38, -2.47,$

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2015.04.010

基金项目:海南省自然科学基金项目(811154);海口市重点科技计划项目(2010-170)

作者单位:610500 成都医学院第一附属医院眼科(王小琴);570208 海南省海口市人民医院暨中南大学湘雅医学院附属海口医院眼科(谢青),放射科(鲁宏、王雄)

通信作者:谢青,Email:doc_xq@163.com

$P < 0.05$). **Conclusion** During RDS stimuli, bilateral occipital lobes showed activation in comitant strabismus and normal subjects. In addition, the right temporal lobe showed activation in the healthy subjects. Under different disparity stimuli, average activation voxels in comitant strabismus patients are lower than in healthy subjects.

【Key words】 Strabismus; Cerebral cortex; Functional magnetic resonance imaging

共同性斜视是指斜视角不随注视方向的改变而变化,左右眼分别作为注视眼时的斜视角相等。其病因仍不清楚,有人认为眼外肌发育异常或附着点异常、眼眶的发育及眶筋膜的结构异常等因素导致眼外肌力量不平衡从而产生斜视^[1]。主要危险因素包括妊娠期吸烟、分娩异常、早产及低体重儿等。屈光不正也是发生共同性斜视的主要原因,大于 3.00 D 以上的远视或屈光参差者发生斜视的概率较大^[2]。斜视不仅影响外观,而且由于眼位偏斜引起复视和混淆视,产生单眼抑制、视网膜异常对应及旁中心凹注视等,导致纹状区大脑皮层中双眼视觉细胞明显减少,从而对双眼视功能造成严重影响^[3]。本研究采用血氧水平依赖性功能磁共振成像 (blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI) 观察共同性斜视患者接受不同视差的立体视图刺激下大脑皮层激活区域,比较共同性斜视患者与正常人的平均兴奋体素。

1 对象与方法

1.1 入选标准和排除标准

入选标准:共同性斜视组:①明确诊断为共同性斜视,水平斜视度 $\geq 15^\Delta$,第一斜视角等于第二斜视角,无 A-V 综合征及垂直偏斜 $\leq 5^\Delta$,注视 6 m 目标(视远)与注视 33 cm 目标(视近)时斜视度变化 $\leq 10^\Delta$ 。②近立体视锐度 $> 60''$ 或无近立体视功能。③UCVA 或 BCVA ≥ 1.0 ,无屈光参差。④双眼球各方向运动正常,无复视。⑤能理解并配合检查,右利手。正常组:①近立体视锐度 $\leq 60''$ 。②UCVA 或 BCVA ≥ 1.0 ,无屈光参差。③能理解并配合检查,右利手。排除标准:①器质性眼病,既往眼部手术史;②神经系统疾病、头部外伤史及全身疾病史;③体内存在金属异物。入选对象均签署知情同意书。

1.2 对象

选取共同性斜视患者 14 例,舍弃头部三维平移超过 2 mm、三维旋转超过 2°的病例后,共 12 例入选,其中男 5 例,女 7 例,平均年龄(16.9 \pm 3.9)岁。三棱镜法检查斜视度:33 cm 为 65.8 \pm 25.2 $^\Delta$,6 m 为 61.7 \pm 23.8 $^\Delta$ 。11 例无近立体视锐度,1 例近立体视锐度为 100''。立体视觉正常志愿者 13 例,舍弃头部三维

平移超过 2 mm、三维旋转超过 2°的病例后,共 10 例入选,其中男 5 例,女 5 例,平均年龄(21.2 \pm 2.7)岁。10 例眼位均为正位,近立体视锐度为 40''。所有受检者均被告知实验内容,并签订知情同意书。

1.3 视觉刺激

刺激程序采用 E-Prime 2.0 编写,刺激任务为非交叉视差的随机点立体图(选自颜少明主编的《数字化立体视觉检查图》第 2 版),分别为 1 200''、2 400''、3 600'',静止状态为注视固定于刺激屏中央的白底黑色“+”号,每个刺激和静止状态的任务重复 3 次。采用组块设计模式,实验共 3 个组块,由刺激与静止交替进行,依次为刺激-静止-刺激-静止-刺激-静止,刺激状态和静止状态各持续 20 s。实验中受检者屈光不正全矫,配戴随机点图配套的红蓝眼镜。视觉刺激通过笔记本电脑播放,投影到投影屏上。受检者平卧于磁共振检查床内,头固定在正交头线圈上,通过注视额前方固定的反光平面镜观察投影屏上的刺激图像。投影屏为正方形,直径为 50 cm,投影的图像为正方形,直径约为 40 cm,投影屏距离反光平面镜约 150 cm。在任务状态之前预扫描 10 s,为适应期,提示受检者做好准备,舍弃这部分数据。一次功能成像扫描时间为 6 min 10 s,总共 185 个时相。

1.4 fMRI 采集

采用 GE 的 Signa HDx 3.0T 磁共振成像系统扫描图像获取数据。实验共采集 2 部分数据:①三维全脑解剖图像采用三维磁化准备快速梯度回波(three dimensional magnetization prepared rapid gradient echo, 3D MPRAGE) 进行扫描;具体参数如下:TR 5.6 ms, TE 1.7 ms, 翻转角 15°, 视野 24 cm \times 24 cm, 矩阵 320 \times 256, 层厚 1.2 mm, 层距为 0, 层数 128 层, 扫描时间为 3 min 40 s, 获得图像 248 幅。②BOLD 数据采集使用梯度回波-回波平面成像(gradient-echo echo planar imaging, GE-EPI)序列扫描, TR 2 000 ms, TE 40 ms, 翻转角 90°, FOV 24 cm \times 24 cm, 矩阵 128 \times 128, 层厚 4 mm, 层距为 0, 层数 25 层, 扫描时间为 6 min 10 s, 获得图像 4 625 幅。

1.5 数据处理及统计学方法

系列病例研究。使用 MRIcron 软件对采集的 fMRI 图像进行格式转换,删除前 5 个时相的预扫描

图像,剩下的 180 个时相进行处理及分析。在 MATLAB7.14 (R2012a) 中运行 SPM5 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5/>) 对数据进行预处理及分析,包括时间点校正、头动校正、配准、空间标准化和平滑处理。运动校正时舍弃头部三维平移超过 2 mm、三维旋转超过 2° 的受试者数据;空间标准化的 fMRI 数据像素值设定为 3 mm×3 mm×3 mm,解剖像设定为 1 mm×1 mm×1 mm;以 6 mm×6 mm×6 mm 半宽全高的高斯函数对标准化图像进行空间平滑处理,降低空间噪声。将预处理后数据通过个体水平分析,得到每个研究对象的激活图。然后进行组水平分析,将统计阈值概率设定为 $P<0.05$,激活范围阈值设定为 10 个体素;记录每个激活区的激活体积与激活强度,激活体积用体素数目表示,激活强度用 t 检验的统计值 t 表示, t 值越大,激活强度越高。组水平分析包括:①将个体水平分析后数据的每个体素采用单样本 t 检验,所有体素逐个进行计算,得到正常组与共同性斜视组在接受不同立体图刺激条件下激活范围及激活强度 (AlphaSim 校正)。②2 组在不同视差刺激条件下平均兴奋体素的比较采用成组设计的两样本 t 检验 (AlphaSim 校正)。检验水准取 $\alpha=0.05$ 。最后,将组水平分析后的功能像数据经坐标转换重叠于 MNI 标准三维模板

脑上,对脑激活区进行空间定位。采用 Xjview 软件 (<http://www.alivelearn.net/xjview8/>) 和 MRIcron (http://www.McCauleycenter.sc.edu/micro/mri_cron/) 软件显示结果,将组水平分析所得功能像数据导入 Xjview 软件,得到相应的激活区域;将组水平分析所得功能像数据导入 MRIcron 软件,得到相应的全脑 BOLD-fMRI 图像。

2 结果

2.1 2 组接受 1 200" 视差刺激的激活区域

正常组大脑皮质激活区在双侧 BA18,表现为右侧枕下回与左侧枕中回激活,全脑 BOLD-fMRI 图像见图 1。共同性斜视组大脑皮质激活区表现为左侧 BA18,即左侧枕中回的激活,全脑 BOLD-fMRI 图像见图 2。具体数据见表 1。

2.2 2 组接受 2 400" 视差刺激的激活区域

正常组大脑皮质激活区在双侧 BA18,以双侧枕中回强烈,还可见右侧颞下回 (BA37) 的激活,全脑 BOLD-fMRI 图像见图 3。共同性斜视组大脑皮质激活区表现为双侧 BA18,即双侧枕中回的激活,全脑 BOLD-fMRI 图像见图 4。具体数据见表 2。

2.3 2 组接受 3 600" 视差刺激的激活区域

正常组大脑皮质激活区在双侧 BA18,表现为双

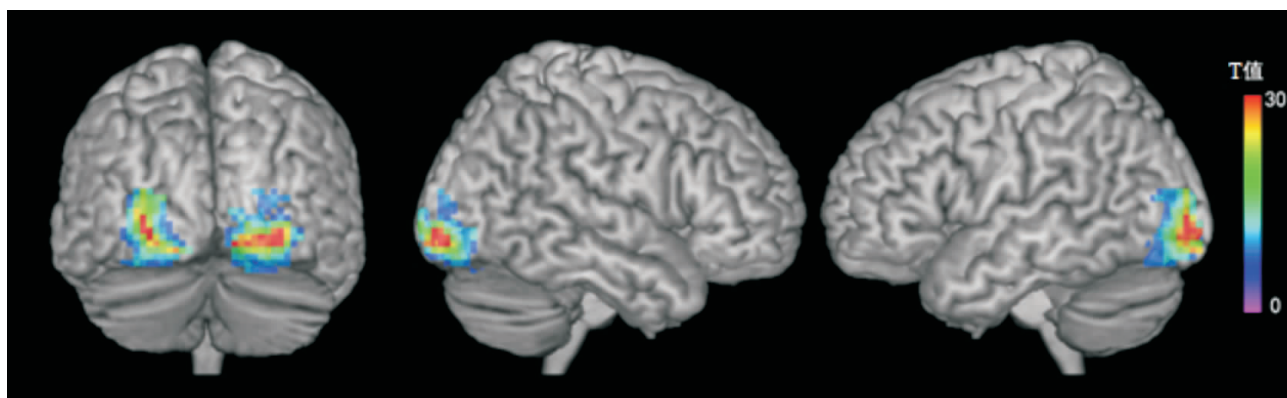


图 1 正常组接受 1 200" 视差刺激的激活区域,右侧枕下回 (BA18) 与左侧枕中回 (BA18) 激活

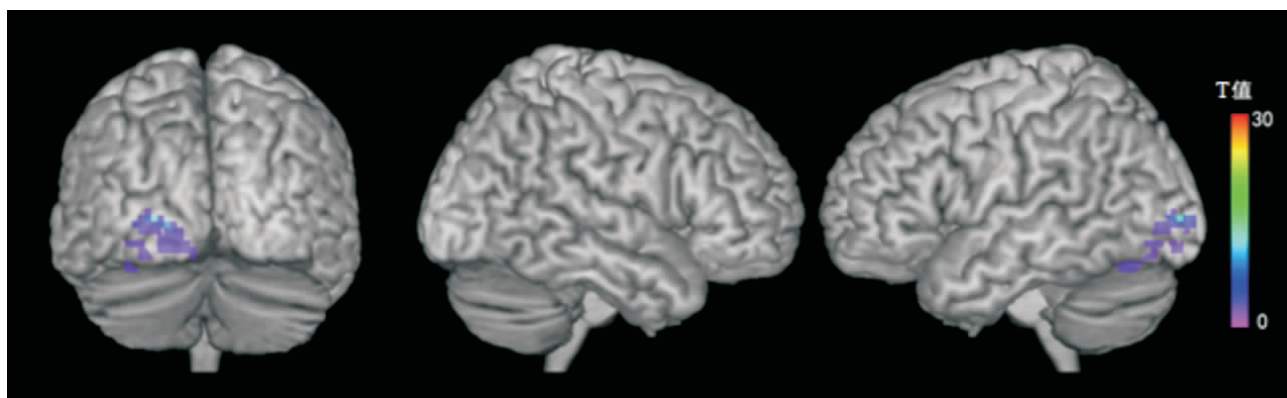


图 2 共同性斜视组接受 1 200" 视差刺激的激活区域,左侧枕中回 (BA18) 激活

表 1 2 组接受 1 200"视差刺激的激活区域

组别	体素数目	脑区	BA 分区	t 值	MNI 坐标		
					X	Y	Z
正常组							
1	445	右侧枕下回	18	23.23	33	-96	-3
2	430	左侧枕中回	18	19.96	-30	-93	0
共同性斜视组							
1	227	左侧枕中回	18	10.30	-24	-93	3

注: $P < 0.05$, AlphaSim 校正, t 值表示激活强度, t 值越大, 激活强度越高

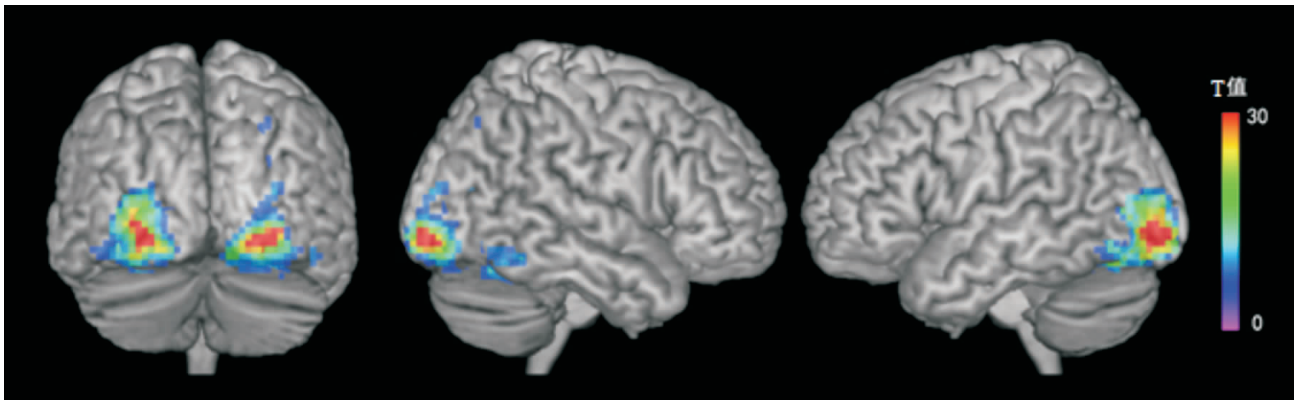


图 3 正常组接受 2 400"视差刺激的激活区域, 双侧枕中回(BA18)、右侧颞下回(BA37)激活

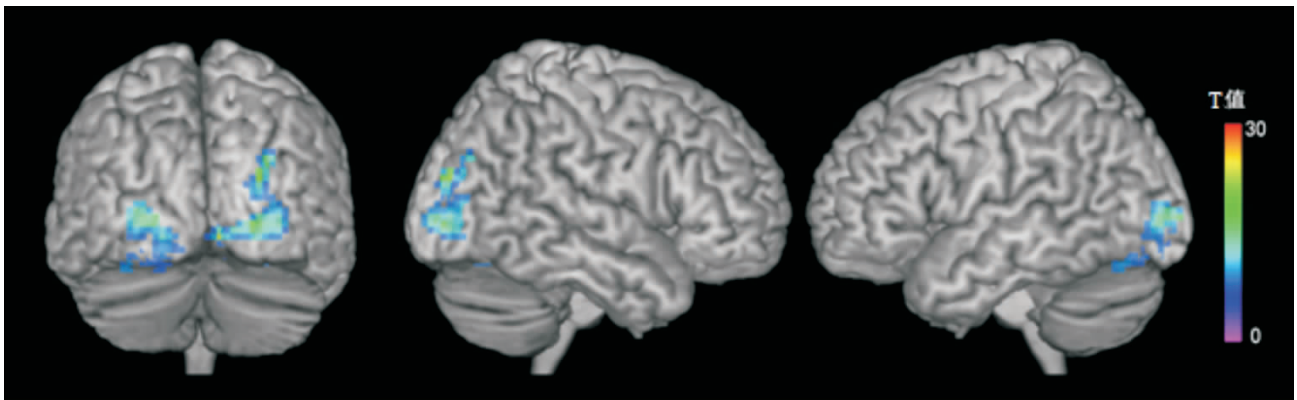


图 4 共同性斜视组接受 2 400"视差刺激的激活区域, 双侧枕中回(BA18)激活

表 2 2 组接受 2 400"视差刺激的激活区域

组别	体素数目	脑区	BA 分区	t 值	MNI 坐标		
					X	Y	Z
正常组							
1	708	左侧枕中回	18	23.84	-27	-90	-6
2	502	右侧枕中回	18	25.31	24	-93	-9
3	203	右侧颞下回	37	9.53	39	-45	-15
共同性斜视组							
1	320	右侧枕中回	18	16.98	24	-87	-3
2	191	左侧枕中回	18	12.33	-30	-90	6

注: $P < 0.05$, AlphaSim 校正, t 值表示激活强度, t 值越大, 激活强度越高

侧枕中回的激活。全脑 BOLD-fMRI 图像见图 5, 具体数据见表 3。共同性斜视组接受 3 600"视差刺激无激活区域, 全脑 BOLD-fMRI 图像见图 6。

2.4 2 组在不同视差刺激条件下平均兴奋体素的比

较结果

在 3 种不同视差刺激下, 共同性斜视组的平均兴奋体素均低于正常组, 两者的差异有统计学意义 ($P < 0.05$, AlphaSim 校正), 见表 4。

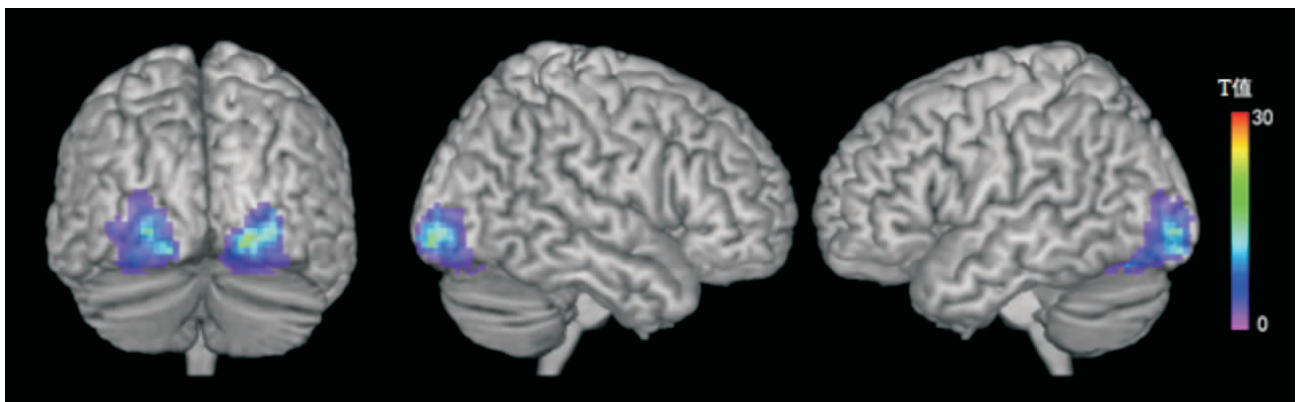


图 5 正常组接受 3 600'' 视差刺激的激活区域, 双侧枕中回(BA18)激活



图 6 共同性斜视组接受 3 600'' 视差刺激无激活区域

表 3 正常组接受 3 600'' 视差刺激的激活区域

簇	体素数目	脑区	BA 分区	t 值	MNI 坐标		
					X	Y	Z
1	497	左侧枕中回	18	11.25	-24	-93	-3
2	406	右侧枕中回	18	16.02	21	-93	-6

注: $P < 0.05$, AlphaSim 校正, t 值表示激活强度, t 值越大, 激活强度越高

表 4 不同视差刺激条件下 2 组平均兴奋体素的比较结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	1 200''	2 400''	3 600''
正常组	10	0.79±0.22	0.98±0.29	1.08±0.39
共同性斜视组	12	0.24±0.39	0.37±0.30	0.50±0.47
t		-3.16	-3.38	-2.47
P		<0.01	<0.01	<0.05

3 讨论

BOLD-fMRI 是通过血流量的变化与血氧含量间接反映神经元的活动, 该技术操作相对容易, 逐渐应用于脑功能的基础及临床研究。

3.1 视觉刺激设计

fMRI 实验的刺激任务分为组块设计和事件相关设计, 组块设计由多个相同性质的实验任务组成一个刺激序列, 反复呈现, 引起相关脑区的重复激活, 从而诱发较强的 BOLD 信号变化。组块设计具有设计简单, 数据处理容易等优点, 因此本实验采用组块设计。刺激持续时间为 20 s, 与以往 fMRI 研究所选择的时间一致^[4]。在刺激任务的设计方面, 我们使用了不同非交叉视差的随机点立体视图, 它是由 2 张互补的红蓝颜色随机点图重叠组成的一张复合图

片, 通过配套的补色红蓝眼镜来观察, 相对外移形成的立体像凹陷于平面, 从而产生立体视觉效应。这种随机点立体视图没有单眼线索, 可以产生整体立体视觉。目前可以通过计算机软件生成特定水平视差的随机点立体视图, 通过调整随机点的密度和像素大小, 可以达到良好的稳定性。非交叉视差是注视点之后的另一点的物像落在黄斑中心凹鼻侧, 偏离中心凹鼻侧的水平相位差。随视差递增, 凹陷越深, 远细胞对其反应。研究发现非交叉视差对图像的反相关更敏感, 可能由于近细胞与远细胞的视差敏感度不同所致^[4]。

3.2 BOLD-fMRI 采集及处理

关于 BOLD-fMRI 数据采集序列及参数方面, 本实验结合视觉刺激时间及参考了 Gonzalez-Castillo 等^[5]的研究进行设置。SPM 是目前应用最广泛的脑

功能成像分析软件,具有强大的数据处理功能。采用蒙特利尔神经学研究所的 152 例标准脑图谱,它是基于体素值进行图形处理的,用标准的统计检验分析每一个体素,利用统计参数分析的结果重建图像。因此本实验选择 SPM 软件处理及分析 BOLD-fMRI 数据。结果分析时,我们将激活区统计阈值概率设定为 $P < 0.05$,连续激活体素数目 > 10 的激活区域为有意义的激活区,与 Schraa-Tam 等^[4]的研究相同。与 1.5T MRI 相比,我们选择 3.0T MRI 采集图像,可以增加空间分辨率和获得质量更好的图像。BOLD-fMRI 对实验环境依赖性较强,轻微的头动也可破坏其精确定位,降低信噪比,产生伪激活区域。所以在实验过程中需要严格限制头动,数据处理时对头部三维平移超过 2 mm、三维旋转超过 2° 的实验数据进行舍弃。

3.3 共同性斜视患者大脑皮层激活情况

通过 BOLD-fMRI 结果可以看出,共同性斜视与正常人接受随机点立体图刺激后都出现枕叶(BA18)激活,正常人还可见右侧颞叶(BA37)激活。我们还比较了共同性斜视与正常人接受随机点立体图刺激后平均兴奋体素的差异,结果显示共同性斜视者较正常人明显降低,且随着视差增大,平均兴奋体素越大。Rutschmann 和 Greenlee^[6]发现处理相对视差的大脑皮层位于纹外区,背侧通路的枕顶叶和额前叶皮层的 BOLD 信号随着视差的增大而增加。我们实验的视觉刺激采用的是非交叉视差的随机点立体图,视差越大,凹陷越深。共同性斜视组接受视差 3 600" 刺激无显著激活区域,可能由于大脑皮层对长时间相似图形的刺激产生适应或习惯化,大脑皮层对刺激反应降低,从而导致共同性斜视患者视皮层激活效应并没有明显改变。

本实验中没有明显的 V1 区(BA17)激活,这个和 Mendola 研究的结果一致^[7]。有人认为 V1 区的视皮层细胞把来自双眼的视觉信息整合在一起,是形成立体视觉的必要条件,而并不是充分条件,V1 区中的某些神经元对水平视差有选择性反应。立体视要求来自双眼的视觉信息存在轻微差异,当初级视皮层接受双眼视网膜有轻微差异的 2 个物像后,按照该物体的大小、方向、形状等特征,勾勒出物像的轮廓,但对该物体的完整深度感知则需要更高级

的中枢来完成^[8]。然而,本实验与部分研究结果不相符^[9]。随机点立体图被认为是二级刺激,其形状并不是由亮度决定的。关于未发现 V1 区与立体视觉关系,可能与不同研究中使用的视觉刺激图例和刺激参数不同有关^[10]。

3.4 展望

本实验仍处于探索阶段,还有许多值得完善和改进的地方,在刺激的设计、方式、装置的选择及扫描方法等方面有待进一步改进。我们选择的刺激任务是随机点立体图,实验过程中需要受检者一直观看刺激图像,激活区可能涉及到眼球运动所对应的中枢,如何排除这些干扰,有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Gralak M, Krawczyk T. Pathomorphological evaluation of the extraocular muscles during strabismus[J]. *Klin Oczna*, 1998, 100(6):373-375.
- [2] Cotter SA, Varma R, Tarczy-Hornoch K, et al. Risk factors associated with childhood strabismus: the multi-ethnic pediatric eye disease and Baltimore pediatric eye disease studies[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(11):2251-2261.
- [3] Oystreck DT, Lyons CJ. Comitant strabismus: Perspectives, present and future[J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2012, 26(3):265-270.
- [4] Schraa-Tam CK, van der Lugt A, Frens MA, et al. An fMRI study on smooth pursuit and fixation suppression of the optokinetic reflex using similar visual stimulation[J]. *Exp Brain Res*, 2008, 185(4):535-544.
- [5] Gonzalez-Castillo J, Roopchansingh V, Bandettini PA, et al. Physiological noise effects on the flip angle selection in BOLD fMRI[J]. *Neuroimage*, 2011, 54(4):2764-2778.
- [6] Rutschmann RM, Greenlee MW. BOLD response in dorsal areas varies with relative disparity level[J]. *Neuroreport*, 2004, 15(4):615-619.
- [7] Mendola JD, Dale AM, Fischl B, et al. The representation of illusory and real contours in human cortical visual areas revealed by functional magnetic resonance imaging[J]. *J Neurosci*, 1999, 19(19):8560-8572.
- [8] Fang F, Boyaci H, Kersten D, et al. Attention-dependent representation of a size illusion in human V1[J]. *Curr Biol*, 2008, 18(21):1707-1712.
- [9] Pito A, Zatorre RJ, Petrides M, et al. Localization and lateralization of stereoscopic processing in the human brain[J]. *Neuroreport*, 1993, 4(10):1155-1158.
- [10] Sereno MI, Dale AM, Reppas JB, et al. Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging[J]. *Science*, 1995, 268(5212):889-893.

(收稿日期:2014-11-18)

(本文编辑:季魏红)