

青光眼患者视路磁共振改变研究新进展

王丽茹, 马翔

作者单位: (116011) 中国辽宁省大连市, 大连医科大学附属第一医院眼科

作者简介: 王丽茹, 硕士。

通讯作者: 马翔, 主任医师, 眼科学博士, 眼科主任. xma9467@vip.sina.com

收稿日期: 2009-09-01 修回日期: 2009-12-19

Current research advance of MRI changes in visual pathway of glaucoma

Li-Ru Wang, Xiang Ma

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Correspondence to: Xiang Ma. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China. xma9467@vip.sina.com

Received: 2009-09-01 Accepted: 2009-12-19

Abstract

• Magnetic resonance imaging (MRI) has been widely used in the optic nerve change of anatomy and function in glaucoma. MRI is a new and stable technology in assessing the injury of optic nerve. Now there are some kinds of method used widely: diffusion tensor imaging (DTI); functional magnetic resonance imaging (fMRI); manganese enhanced magnetic resonance imaging (MeMRI) and proton magnetic resonance spectroscopy (MRS). This article reviewed about the application of MRI in glaucoma.

• KEYWORDS: glaucoma; magnetic resonance imaging; optic nerve

Wang LR, Ma X. Current research advance of MRI changes in visual pathway of glaucoma. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2010;10(1):93-96

摘要

磁共振成像技术在青光眼患者视神经的解剖改变及功能变化方面得到广泛的应用。利用磁共振技术评估视神经的损伤是一种新型的、稳定的技术。目前在临床上应用较多的磁共振技术有: 弥散张量成像、功能性磁共振、锰离子增强性磁共振、质子磁共振光谱法。我们就磁共振在青光眼的应用方面作一综述。

关键词: 青光眼; 磁共振; 视神经

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.01.030

王丽茹, 马翔. 青光眼患者视路磁共振改变研究新进展. 国际眼科杂志 2010;10(1):93-96

0 引言

青光眼是一组以视神经凹陷性萎缩和视野缺损为共同特征的疾病。临床上通常将青光眼分为原发性青光眼、继发性青光眼、发育性青光眼。原发性青光眼是青光眼的主要类型, 在我国约占 86.7%, 发生在成年以后人群^[1]。青光眼是世界上第二位致盲性眼病, 影响全世界 7 960 万人的生活^[2]。

原发性青光眼根据房角的形态可分为原发性开角型青光眼和原发性闭角型青光眼。视网膜神经节细胞的进行性丢失和视神经的不可逆性损害最终导致视力下降甚至盲眼。眼内压是青光眼患者中的首要危险因素, 目前对于神经损害的病理生理并不清楚。正常眼内压的原发性开角型青光眼 (POAG) 患者最终视力丧失, 表明存在着其他的危险因素^[3]。原发性开角型青光眼除损害视网膜神经节细胞之外, 损伤视网膜后机制, 包括丘脑的外侧膝状体 (LGN) 和初级视觉皮质。有研究提出视网膜神经节细胞、LGN 和视皮质之间存在相互影响, 即跨神经元变性^[3]。Gupta 等^[4]发现青光眼皮质功能改变要早于视野的改变, 早于形态学的改变。比如, 当用视野计测出视野缺损时, 已有 50% ~ 60% 的神经节细胞死亡^[5]。后来 Gupta 等^[6]通过对青光眼患者和正常人的外侧膝状体进行磁共振成像分析, 发现青光眼患者的外侧膝状体体积明显减小, 高度降低, 即存在 LGN 萎缩变性。因此, 青光眼的早期功能性的改变已成为目前研究的重点。这就推动了影像学技术在青光眼方面的应用, 监测青光眼对中枢神经系统损害的发展及评估神经保护性药物的治疗效果。磁共振成像在青光眼病理生理的研究方面应用越来越广泛。传统的磁共振能够发现视神经萎缩及视神经鞘的扩张, 而不能准确的评估在不可逆的结构变化之前出现的潜在的病理生理改变^[7]。目前临床常用的几种磁共振方法包括: 弥散张量成像技术 (Diffusion Tensor Imaging, DTI)、功能性磁共振 (fMRI)、锰离子增强性磁共振 (Manganese-Enhanced MRI)、质子磁共振光谱法 (Proton Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS)。下面就这几种方法的临床应用及原理作一简单概括。

1 弥散张量成像

弥散张量成像 (DTI) 技术是一种广泛应用于研究中枢神经系统白质的连续性 & 完整性的成像技术^[8,9]。定向扩散, 弥散张量成像技术的参数, 已经作为准确的评估轴突和髓鞘病变的生物标记^[10,11]。

1.1 弥散张量成像技术的基本原理 一种弥散方式是在完全均质的溶质中, 分子向各方向的运动是相等的, 此种弥散方式为各向同性 (isotropic), 其向量分布轨迹成一球

形;而另一种弥散方式是在非均一状态中,分子向各方向运动具有方向依赖性,分子向各方向弥散的距离不相等,称为各向异性(anisotropic),其向量分布轨迹成一椭圆形;如在大脑白质分子的弥散表现为各向异性,分子沿白质纤维通道方向的弥散速度快于垂直方向。平均弥散率(mean diffusivity, MD):即反映分子整体弥散水平和弥散阻力的整体情况,他只表示弥散的大小,而与弥散的方向无关,也即表现弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)。各向异性分数(fractional anisotropy FA):即反映水分子各向异性成分占整个弥散张量的比例,其范围从0-1,自由水为0,对于非常规则的大脑白质纤维FA值接近1。

1.2 弥散张量成像眼科的临床应用及结果分析 FA值越高,视神经纤维的功能越好。Yamamoto等^[12]通过弥散张量白质束成像技术显现出视放射的解剖长度,纤维数量及环绕形态。后来Garaci等^[13]通过对16例开角型青光眼患者进行视神经DTI检查,并根据视野损害程度分为6级,结果发现:青光眼患者的视放射和视神经的FA值明显降低,MD值明显升高,并且参数的变化与疾病的严重程度相关连;还得出相关结论:FA值的降低比MD值的升高对于青光眼视神经损害的评估更具有可靠性。青光眼是一种复杂的神经系统的病变,不同程度的影响视神经纤维,FA值和MD值在DTI中起到疾病指示物的作用,在青光眼的疾病研究中,需要更大样本的纵向研究来评估这些参数的准确性。DTI为组织的显微结构和病理状态提供了有价值的信息,提供了一种定量的和有益的描述各向异性弥散特征的方法。尽管DTI的参数测量及其图像目前并不能作为临床诊断的可靠标准,对某些器官的检查受到客观条件的制约,随着扫描技术和数学方法的改进,DTI会更加广泛、深入地应用于临床工作中。

2 功能性磁共振

功能性磁共振(fMRI)已经迅速成为推断神经元活动的标准。首先,它是无创性的;其次,它具有可靠的反射定位;第三,和以前的成熟技术相比,它具有优异的空间分辨率。在测量青光眼的神经活动变化方面,功能性磁共振比传统的磁共振有两方面的优点。首先,功能性磁共振能够测量视觉区域的退化,这种退化在鉴别个体视觉区域的变异方面至关重要,只能通过功能标准定义^[14];其次,功能性磁共振能够测量与视觉通路相关的功能性活动。比如,解剖磁共振方法只能测量外侧膝状体的总体积,而功能性磁共振能够区分与特定视觉通路相关的功能性活动^[15]。

2.1 fMRI 视网膜皮质映射成像的基本方法 fMRI 视网膜皮质映射成像技术(fMRI-retinotopic mapping)是近年来发展起来的脑功能成像技术,主要用于研究视网膜与视皮质拓扑对应的关系,是fMRI和视网膜皮质映射成像两种技术的结合。视网膜皮质映射成像可由多种方法完成,目前认为BOLD-fMRI是视网膜皮质映射成像的首选技术^[16]。根据刺激源及分析处理的方法不同可分为3种:(1)传统相位编码方式;(2)视野征分区法;(3)共形映射技术。

2.2 fMRI 视网膜皮质映射成像的临床应用 视网膜接受视觉刺激,信号通过视神经、视交叉、视束、LGN、视放射传

到视皮质,形成一个视觉中枢通路。青光眼中枢神经损伤机制的理论认为:损害从视网膜神经节细胞向中枢延伸,视神经、外侧膝状体(lateral geniculate nucleus)、V1等结构都存在神经变性和形态学改变^[17],这在灵长类动物的青光眼模型上和人类青光眼尸检研究中得到了证实,但在人类青光眼病变的活体研究方面的证据尚不足。青光眼患者的整个视觉系统功能变化及其相互作用的研究是明确其发病机制的关键环节之一。fMRI 视网膜皮质映射成像技术可明确视网膜与视皮质之间的功能拓扑映射关系,并结合青光眼视野缺损特征,该映射成像技术可对视野缺损区在相应视皮质代表区或感兴趣区(ROI)进行准确定位,还可定量分析青光眼视野缺失与视皮质ROI功能受损的关系^[18]。Duncan等^[19]采用共形映射技术与模板适配方法分析青光眼患者,发现视野缺损程度及视网膜神经纤维层厚度变化与V1区内的ROI激活信号强度降低率呈强相关性,即视野缺损最明显区视神经纤维层最薄,对应的视皮质区信号强度最低,与尸检发现V1区神经元损伤结果一致。此模板匹配技术敏感度高,可以评估初级皮质区域与视野的关系,证明了该技术在青光眼功能研究中的可行性。但青光眼的视路结构变化是如何进展的,相互之间如何作用,至今仍无确凿证据。fMRI 视网膜皮质映射技术可为探讨人类活体青光眼皮质功能重组提供高新技术支持,超高磁场磁共振可提供更小像素、高分辨率,具有很大的潜在应用价值,为寻找并显示出受损的视路及相应的视皮质结构,明确发病机制,为寻找新的治疗靶点提供影像学技术支持。

3 锰离子增强性磁共振

3.1 锰离子功能简介 锰离子增强性磁共振(Manganese-Enhanced MRI)用于研究中枢神经系统的结构与功能性变化。异常离子活动的调节导致钙超载凋亡触发事件,与视网膜神经纤维细胞凋亡相关联^[20]。锰离子是顺磁性物质,能够缩短水质子周围的T1弛豫时间。锰离子与钙离子相似,在神经激活中通过L型电压门控性钙离子通道进入细胞间隙内^[21]。一小部分离子停留在内质网或高尔基体内,并沿微管通过快速轴浆运输^[22]。锰离子增强性磁共振已经在多方面得到广泛应用,比如,研究缺血性脑损伤^[23],加强神经元结构的对比研究^[24],追踪视觉通路^[25]。

3.2 锰离子增强性磁共振眼科应用 在眼科主要应用锰离子在青光眼大鼠体内注射后,研究健眼与患眼的离子运输及眼内分布。这或许能够帮助研究视觉系统的完整性和青光眼的眼内用药。Calkins等^[25]通过锰离子增强性磁共振研究与青光眼大鼠年龄相关的眼部解剖和视网膜生理的变化。结果发现:在青光眼老年组大鼠中,锰离子摄入量显著低于青年组,而对照组无明显变化;在实验组中,随着年龄的增长,眼周长变长,这与全层视网膜厚度、睫状体区、视乳头宽度和前房角的变化相关联。如同其他的神经退化条件,年龄是青光眼的最大危险因素^[26]。因此,解密青光眼视网膜神经纤维细胞退化的发病机制,首先要辨别与年龄相关的作用因素。Chan等^[27]通过向青光眼大鼠双眼玻璃体腔注射氯化锰,并于注射后2,5h分别进行锰离子增强性磁共振成像,结果发现,6wk时的青光眼视神经显示迟缓的T1加权信号密度,考虑三方面的原因:(1)

神经纤维细胞的丢失能够造成锰离子摄入减少,从而造成视网膜神经纤维层轴突整体运输的降低;(2)视神经轴突密度的降低会降低锰离子每单位时间在视神经束的转运;(3)在青光眼的视神经中可能存在轴浆运输阻滞。已有文献报道,在放射性物质运动研究中,青光眼的视神经中快速轴浆运输受阻^[28]。此外,发现青光眼的玻璃体腔内积聚大量锰离子,尤其在视乳头和视网膜上积聚较高浓度的锰离子。锰离子增强性磁共振应用能帮助理解青光眼疾病发病机制,监测药物治疗的疗效,并在研究青光眼视路结构方面作为一种对传统技术的补充。

4 质子磁共振光谱法

4.1 质子磁共振光谱法简介 质子磁共振光谱法(MRS)是一种非创伤性技术,它能够检测和量化大脑中的某些生化化合物,如:N-乙酰天门冬氨酸,肌酸,胆碱,脂质^[29];在人体中枢神经系统含有高浓度的N-乙酰天门冬氨酸,并且大部分都位于神经元并参与其形成过程。N-乙酰天门冬氨酸浓度的降低已经作为神经元丢失和功能失调的指示物^[30],大部分是在疾病进展过程中发现它的降低。肌酸,在能量代谢中起着非常重要的作用,有文献报道它在大脑中稳定存在,在一些退行性大脑病变中仍能够保持不变^[31]。

4.2 质子磁共振光谱法眼科应用 青光眼是以进行性视野缺损为表现的疾病。根据初级视皮质组织,当双眼同时发生视野损害并叠加时,相应部分的视皮质不再接受视觉刺激。已证实长时间的视觉刺激的消失会导致皮质变化^[32]。Boucard等^[33]应用质子磁共振光谱法比较青光眼患者,黄斑变性和正常人的脑组织代谢产物变化,结果并未发现3组有明显的差异,考虑可能与样本量小或代谢变化太小无法检测。Chan等^[34]在青光眼大鼠试验中,发现视皮质中胆碱含量显著降低,谷氨酸盐含量明显升高。这些结果表明,青光眼进展伴随着视皮质中胆碱复合物的代谢变化,这或许与青光眼视路中类胆碱能系统机能失条这一病理生理机制相关。质子磁共振光谱法是研究活体青光眼代谢变化一个潜在的工具,可直接作为人体青光眼前临床应用的工具。目前可能由于光谱分辨率磁场强度低,或代谢物敏感性低,临床用于研究青光眼的代谢变化仍有局限性。

5 磁共振技术未来展望

目前青光眼的临床治疗仍主要致力于降低眼内压,延缓病情的发展,而最近研究指出应用脑源性营养因子比单一治疗眼部能更明显的促进神经纤维细胞成活和功能水平的提高^[35]。因此,未来研究方向将致力于发现青光眼患者脑部的早期细微改变,明确其病理生理,在其出现形态学变化之前进行可逆性治疗。随着磁共振技术的广泛应用及不断进展,对青光眼的发病机制将更加详尽,将为我们提供有力的影像学支持,成为青光眼患者早发现,早诊断,早治疗更敏感的方法之一。

参考文献

- 1 葛坚. 眼科学. 北京:人民卫生出版社 2005
- 2 Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90(3):262-267
- 3 Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet* 2004;363(9422):1711-1720

- 4 Gupta N, Ang LC, Noël de Tilly L, et al. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, Lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol* 2006;90(6):674-678
- 5 Harwerth RS, Quigley HA. Visual field defects and retinal ganglion cell losses in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2006;124(6):853-859
- 6 Gupta N, Greenberg G, Noël de Tilly L, et al. Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma detected by magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol* 2009;93(1):56-60
- 7 Hickman SJ, Miszkil KA, Plant GT, et al. The optic nerve sheath on MRI in acute optic neuritis. *Neuroradiology* 2005;47(1):51-55
- 8 Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001;13(4):534-546
- 9 Huppi PS, Dubois J. Diffusion tensor imaging of brain development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11(6):489-497
- 10 Song SK, Sun SW, Ju WK, et al. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage* 2003;20(3):1714-1722
- 11 Kim JH, Budde MD, Liang HF, et al. Detecting axon damage in spinal cord from a mouse model of multiple sclerosis. *Neurobiol Dis* 2006;21(3):626-632
- 12 Yamamoto A, Miki Y, Urayama S, et al. Diffusion tensor fiber tractography of the optic radiation: analysis with 6-, 12-, 40-, and 81-directional motion probing gradients-a preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28(1):92-96
- 13 Garaci FG, Bolacchi F, Cerulli A, et al. Optic nerve and optic radiation neurodegeneration in patients with glaucoma: *in vivo* analysis with 3-T diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2009;252(2):496-501
- 14 Duncan RO, Boynton GM. Cortical magnification within human primary visual cortex correlates with acuity thresholds. *Neuron* 2003;38(4):659-671
- 15 Schneider KA, Richter MC, Kastner S. Retinotopic organization and functional subdivisions of the human lateral geniculate nucleus: a high-resolution functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2004;24(41):8975-8985
- 16 Duncan RO, Sample PA, Weinreb RN, et al. Retinotopic organization of primary visual cortex in glaucoma: comparing fMRI measurements of cortical function with visual field loss. *Prog Retin Eye Res* 2007;26(1):38-56
- 17 惠延年. 眼科学. 北京:人民卫生出版社 2006
- 18 李长英,石林平,王建. fMRI 视网膜皮质映射成像及其在青光眼中枢机制研究中的应用. *国际医学放射学杂志* 2009;32(4):350-353,357
- 19 Duncan RO, Sample PA, Weinreb RN, et al. Retinotopic organization of primary visual cortex in glaucoma: a method for comparing cortical function with damage to the optic disk. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(2):733-744
- 20 Osborne NN, Wood JPM, Chidlow G, et al. Effectiveness of levobetaxolol and timolol at blunting retinal ischaemia is related to their calcium and sodium blocking activities: relevance to glaucoma. *Brain Res Bull* 2004;62(6):525-528
- 21 Pautler RG. Biological applications of manganese-enhanced magnetic resonance imaging. *Methods Mol Med* 2006;124:365-386
- 22 Pautler RG. *In vivo*, trans-synaptic tract-tracing utilizing manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). *NMR Biomed* 2004;17(8):595-601
- 23 Aoki I, Naruse S, Tanaka C. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI) of brain activity and applications to early detection of brain ischemia. *NMR Biomed* 2004;17(8):569-580
- 24 Aoki I, Wu YJ, Silva AC, et al. *In vivo* detection of neuroarchitec-

ture in the rodent brain using manganese-enhanced MRI. *NeuroImage* 2004;22(3):1046-1059

25 Calkins DJ, Horner PH, Roberts R, et al. Manganese-enhanced MRI of the DBA/2J mouse model of hereditary glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(11):5083-5088

26 Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The ocular hypertension treatment study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):714-720

27 Chan KC, Fu QL, Hui ES, et al. Evaluation of the retina and optic nerve in a rat model of chronic glaucoma using *in vivo* manganese-enhanced magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 2008; 40(3):1166-1174

28 Dandona L, Hendrickson A, Quigley HA. Selective effects of experimental glaucoma on axonal transport by retinal ganglion cells to the dorsal lateral geniculate nucleus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(5):1593-1599

29 Gujar SK, Maheshwari S, Bjorkman-Burtscher I, et al. Magnetic resonance spectroscopy. *J Neuroophthalmol* 2005;25(3):217-226

30 Block W, Traber F, Flacke S, et al. *In vivo* proton MR-spectroscopy

of the human brain; assessment of N-acetylaspartate (NAA) reduction as a marker for neurodegeneration. *Amino Acids* 2002;23(1-3):317-323

31 Chan YL, Yeung DK, Leung SF, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of late delayed radiation-induced injury of the brain. *J Magn Reson Imaging* 1999;10(2):130-137

32 Johansson BB. Brain plasticity in health and disease. *Keio J Med* 2004;53(4):231-246

33 Boucard CC, Hoogduin JM, Grond J, et al. Occipital proton magnetic resonance spectroscopy (H-MRS) reveals normal metabolite concentrations in retinal visual field defects. *PLoS ONE* 2007;2(2):e222

34 Chan KC, So KF, Wu EX. Proton magnetic resonance spectroscopy revealed choline reduction in the visual cortex in an experimental model of chronic glaucoma. *Experimental Eye Research* 2009;88(1):65-70

35 Weber AJ, Harman CD, Viswanathan S. Effects of optic nerve injury, glaucoma, and neuroprotection on the survival, structure, and function of ganglion cells in the mammalian retina. *J Physiol* 2008; 586(Pt18):4393-4400

第十一届陕西省眼科学术年会在西安成功召开

由陕西省医学会主办、陕西省医学会眼科学分会承办、第四军医大学西京医院眼科协办的第十一届陕西省眼科学术年会于2009-12-11/13在西安西北饭店成功举行。开幕式上,陕西省医学会眼科学分会主任委员,西京医院眼科全军眼科研究所王雨生主任致开幕词,西京医院副院长熊利泽教授代表协办方致词,并向与会代表介绍了近年来西京医院在精品战略指导下医教研各方面取得的令人瞩目的成绩。陕西省卫生厅党组成员、陕西省保健局局长、陕西省医学会副会长刘元琳女士代表医学会讲话,对近年来我省眼科学事业的进步给予高度赞赏,并为眼科学分会未来的工作提出了指导性的意见。来自全省眼科界的专家学者、临床及基础工作者逾400人齐聚一堂,相互切磋、互通有无、共商陕西省眼科发展大计。

自第十届陕西省眼科学术大会以来,国内外眼科学及视觉科学领域在基础及临床各方面均有长足进展。在这样的大背景下,本次大会以“交流、学新”为方式,“论疑、展新”为特色,“共进、创新”为目标,结合陕西省眼科工作实际情况,努力营造开放民主的学术氛围,展示国内外的学术前沿,大力推出优秀创新的学术成果,全面检阅了我省眼科学各领域的学术成就。会议除邀请省内著名眼科专家进行了专题讲座外,还邀请到国内眼科及相关学科的著名专家学者就如何规范医疗行为、努力提升眼科工作者临床科研能力等进行专题演讲,旨在全面深入研讨我省眼科学的成就和发展趋势,促进我省眼科学医疗工作规范化、提高省内眼科工作者整体实力。本次会议共收到各类稿件256篇,内容涵盖了白内障、玻璃体视网膜疾病、青光眼、眼眶整形、葡萄膜疾病、屈光手术和眼表疾病等多个主题。具体内容分别以专题讲座、大会发言、病例讨论和论文等形式进行交流,并对各种诊疗新技术、新方法、新进展予以了重点介绍。

会议期间,陕西省医学会眼科学分会举行了第七届眼科学分会第三次全体委员工作会议,对学会近两年来的工作进行了总结,并对明年的工作进行了计划展望。会上经无记名投票选举惠延年、朱秀萍和罗正蓉教授为眼科学界在陕西省医学会七十年庆典时表彰的“突出贡献的老专家”,并推荐了先进学会工作者。

本次大会秉承了及时更新、资源共享、优势互补、开源节流的理念,以丰富生动的形式,积极为省内眼科学发展搭建起互相探讨、共同进取的交流平台,更加有利于我省眼科各项新思路、新疗法和新进展的交汇融合,更好地为全省人民视觉健康做出贡献。

(姜廷帅 李晓)