

斜视患者脑功能与结构异常的研究进展

毛柯力¹, 刘俐², 陈力菲³, 林小铭¹

引用:毛柯力,刘俐,陈力菲,等.斜视患者脑功能与结构异常的研究进展.国际眼科杂志 2021;21(5):843-846

作者单位:¹(510060)中国广东省广州市,中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室;²(528308)中国广东省佛山市,南方医科大学顺德医院 佛山市顺德区第一人民医院;³(518040)中国广东省深圳市眼科医院

作者简介:毛柯力,中山大学中山眼科中心在读硕士研究生,研究方向:斜视、弱视。

通讯作者:林小铭,毕业于中山大学,硕士,主任医师,硕士研究生导师,中山大学中山眼科中心综合门诊科主任,研究方向:斜视、弱视. 13902257999@139.com

收稿日期:2020-05-11 修回日期:2021-03-29

摘要

斜视是一种常见的眼球运动障碍,表现为眼位偏斜,常伴双眼视觉功能受损。正常眼位有赖于参与视觉系统和眼球运动系统的各脑区的正常功能和它们之间的协调配合,其中任一层次的受损都可能引起斜视。早期神经电生理和免疫自显影技术应用于动物实验,发现初级视觉皮层功能损伤,包括双眼视神经元减少、眼优势柱代谢改变。近年来,功能磁共振的发展促进了对人脑皮层功能变化的认识。研究发现斜视患者不仅存在与眼球运动及双眼视觉功能障碍相关的脑皮层及皮层间联系的损伤,还存在与代偿相关的可塑性改变。而基于体素的形态计量学和弥散张量成像技术的应用为斜视患者大脑异常提供了解剖学依据。本文从脑功能与结构异常角度对近几年有关斜视神经机制的研究进展进行综述,以期为进一步研究提供参考。

关键词:斜视;视皮质;眼球运动;双眼视觉;神经网络

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.5.20

Research progress on the abnormal brain structure and function of patients with strabismus

Ke - Li Mao¹, Li Liu², Li - Fei Chen³, Xiao - Ming Lin¹

¹State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat - sen University, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China; ²Shunde Hospital of Southern Medical University, the First People's Hospital of Shunde, Foshan 528308, Guangdong Province, China; ³Shenzhen Eye Hospital, Shenzhen 518040, Guangdong Province, China

Correspondence to: Xiao - Ming Lin. State Key Laboratory of

Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat - sen University, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China. 13902257999@139.com

Received:2020-05-11 Accepted:2021-03-29

Abstract

• Strabismus is a common type of eye movement disorders, which is characterized by ocular misalignment and binocular visual dysfunction. Alignment relies on the normal structure and function of the visual and oculomotor systems. Any abnormalities of these regions may lead to strabismus. With the application of neurophysiological techniques and radioautography in the early years, the impairment of primary visual cortex was found, including decreased number of binocular neurons and metabolic changes of ocular dominant column. In recent years, the progress of functional magnetic resonance imaging has promoted to find more functional changes in human strabismic brains, especially in extrastriate cortex. In addition to the structural impairment of cerebral cortex and intercortical connections, functional remodeling of cerebral cortex was also observed in patients with strabismus. Besides, studies based on voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging provided more precise anatomical evidence for human brain abnormalities. To provide reference for further studies, we review the current literature on functional and morphological deficits within brain regions in strabismus.

• KEYWORDS: strabismus; visual cortex; eye movement; binocular vision; neural network

Citation: Mao KL, Liu L, Chen LF, et al. Research progress on the abnormal brain structure and function of patients with strabismus. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021;21(5):843-846

0 引言

斜视是一种以眼球运动和双眼视觉功能障碍为特征的常见眼病^[1],我国儿童斜视发病率在 1.93% ~ 5.65%^[2-4]。斜视不仅存在眼位偏斜影响外观,还会损害双眼视觉,并对患者心理健康产生不良影响^[5]。目前,主要通过眼外肌手术矫正异常眼位,多数患者术后眼位可得到矫正,但双眼视觉恢复程度存在差异^[6],而持续存在的双眼视功能障碍对患者的生活和工作造成影响。因此研究斜视的发病机制和对神经的损害机制,有利于指导临床防治,改善患者视功能预后。目前普遍认为,斜视是由外周和/或脑本身的感觉和/或运动系统异常所引起,受到遗传因素和获得性因素的影响。近年来,得益于神经影像学

技术的发展,斜视患者脑部神经损害机制的研究也有了很大的进展。本文从脑结构和功能异常角度对斜视神经机制的研究进展进行综述,以期加深对疾病的认识,从而更好地指导临床开展斜视防治工作。

1 斜视患者脑功能异常

视觉系统包括眼睛和大脑的多个部分。来自眼的视觉信息由视网膜-膝状体-皮质通路到达初级视觉皮层V1区(纹状体区/BA17)。随后,两条平行且相互关联的视觉信息处理通路起源于V1和V2(纹状旁区/BA18)区。腹侧通路负责识别物体/刺激(“what”路径),对特定的物体或刺激类别做出反应,如人脸和物体等^[7];背侧通路负责定位对象/刺激(“Where”路径)并参与同对象/刺激的交互作用^[8],视觉系统其中任一结构的异常都会影响视功能^[9]。另一方面,协调的眼球运动不仅与眼外肌和眼球运动神经核团有关,还受到复杂神经网络的支持,其中包含五种特殊的核上控制系统(如扫视系统),涉及视皮层,额叶眼动区(frontal eye field, FEF),小脑中后部等多个脑区^[10]。

视觉系统和眼球运动系统之间及系统内部各脑区之间都存在相互作用,只有各脑区协调配合才能确保正常的眼位和视功能^[1]。视觉发育的关键期内,任何异常视觉体验和/或眼球运动改变都会导致大脑各结构在解剖学和功能上的异常发育。

1.1 纹状体区功能异常 纹状体区(V1)是双眼融合的第一站,汇集来自双眼的视觉信息引起视觉和深度感知。动物实验显示斜视猫和斜视猴V1区双眼细胞数目减少^[11-12],且双眼细胞一旦丢失,即使后期有广泛的双眼视觉体验也不能恢复^[12]。对斜视猴大脑进行细胞色素氧化酶染色显示V1区明显的代谢活动异常,即出现代谢活动强弱交替排列的眼优势柱^[13],在双眼斜视猴中各半球代谢活性降低的眼优势柱由同侧眼的颞侧视网膜驱动,在单眼斜视猴中由主斜眼驱动^[14],提示斜视引起的双眼视觉信号对应中断会造成V1功能异常^[1]。眼优势柱间的连接也受到影响,水平连接在正常猴中通过连接双眼优势柱来介导双眼融合,在斜视猴中则优先连接同一眼优势柱^[15],双眼间连接的缺乏可能会损害双眼融合和视差敏感性,有助于解释眼球运动和知觉缺陷。

近年来,对斜视的脑研究多采用功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)和磁脑图进行脑功能活动区的定位和量化^[16]。Anderson等^[17]将这两种方法联合应用于斜视性弱视患者的检测,结果显示V1区活动减少,即使后期排除弱视的影响,这种抑制仍然存在^[18]。

1.2 纹外皮层功能异常 所有视觉相关脑区在立体视觉中都扮演重要角色^[19],斜视患者易表现立体视觉异常,即使眼位矫正后这种立体视异常仍可持续,故推测斜视患者纹外皮层功能也存在异常。

研究最早在动物中开展,在斜视猫V2区发现了同V1区相似的表现:双眼驱动细胞明显减少^[20],水平连接优先连接同一眼优势柱^[21]。近年来,fMRI的发展极大促进了对人脑纹外皮层功能变化的研究,其中任务态fMRI在刺激状态下获得视觉通路特定部分的信息,静息态fMRI则是在静息状态下观察BOLD信号,获得皮层区域和功能连

通性的信息^[22]。多项研究利用此技术观察到共同性斜视患者脑区功能及连接发生改变,以枕叶、顶叶、额叶的改变更常见。

枕叶包括多个视觉相关脑区:腹侧通路的舌回和梭形回,背侧通路的枕中回,及同时参与两条通路、负责视觉运动协调的楔前叶^[23]。多项静息态fMRI研究发现斜视患者舌回^[24-26]和右楔前叶^[23,27]自发活动增强,推测此代偿机制帮助视觉缺陷个体进行感觉引导的运动。对于伴有融合功能障碍的婴儿型内斜视患者,功能态fMRI研究显示楔前叶等脑区出现代偿^[28]。

位于顶叶的初级躯体感觉皮层(S1)含有传递眼位信号的神经元,而后顶叶皮质与角回一起将视觉信息传输到额叶控制视觉-运动整合^[29]。静息态fMRI研究发现共同性外斜视患者S1^[25]和后顶叶皮质功能受损,推测是患者眼位感觉系统损害和眼球运动障碍的原因^[30]。而融合刺激下,不同类型斜视患者后顶叶皮质^[31]和角回^[28]激活强度增高,推测这两个脑区与融合功能障碍时的脑部代偿有关。

FEF位于额中回后部和额上回构成的前运动皮层,参与眼球运动执行^[9],在斜视患者^[23,26,30,32]中表现为功能损伤。而另外两个与眼球运动有关的区域:中央前回及补充眼区,在斜视弱视患者中均表现为自发活动增强,反映了出现斜视弱视相关缺陷时大脑代偿的可塑性^[23,27]。

其他脑区也受到影响。研究发现参与视觉注意及眼球运动控制的颞上回,扣带回^[33]在多种类型斜视患者中均表现为自发活动增加^[26,30],可能参与代偿融合障碍^[28]。而与运动协调相关的小脑后叶表现为功能障碍^[30]或自发活动增强^[32],研究结果差异可能和各研究纳入的斜视类型不同或代偿机制有关。

1.3 功能连接异常 视觉系统和眼球运动系统都包含连接了多个脑区的复杂神经网络,研究发现斜视不仅影响多个脑区功能,还影响它们之间的联系。Schmidt等^[21]对斜视猫的研究发现,斜视引起的异常视觉体验不仅改变了BA18区内部固有联系,也影响了BA17区到BA18区的投射,表现为纤维连接优先投射到同一眼优势柱。在斜视患者的研究中,V1与其他脑区之间的功能连接性存在争议。Zhu等^[34]利用静息态fMRI研究发现共同性内斜视患者V1和舌回、右顶下小叶、枕中回功能连接降低,由于这三个脑区在立体视中扮演重要的角色^[35],它们与V1功能连接的降低可能是患者的立体视觉缺陷的原因;V1与中央前回的功能连接同样降低,提示存在眼球运动功能障碍。Yan等^[36]报道了相反的结果:V1与其他脑区之间的功能连接性增加,尤其是纹外皮层和其他眼球运动相关脑区如FEF。他们认为V1与FEF的功能连通性增强可能反映眼球运动区的异常活动是由代偿机制产生,是斜视的结果而非原因。上述研究表明,斜视患者大脑功能的改变涉及多部位大脑皮层及它们之间的连接性,这些改变包括损伤性的功能障碍及可能与代偿相关的异常活动,而功能的异常是否伴随结构异常成为了另外一些研究的主题。

2 斜视患者脑结构异常

2.1 大脑皮层形态学异常 Chan等^[37]将基于体素的形态计量学(voxel-based morphometry, VBM)应用于外斜视患者MRI图像以检测人脑解剖结构的异常。他们发现斜视

成人视皮层包括 V1 区和 V2 区灰质体积小于正常人,与斜视患者视觉缺陷从 V1 延伸到纹外区的功能学研究结果相符^[20,31];在右顶下小叶也观察到灰质体积减少,与右半球在由运动线索提取深度信息中占优势的功能学研究结果相符^[38]。与此相反,眼球运动相关脑区灰质体积增大,包括 FEF、补充眼区、前额叶皮质、扣带回和皮质下区域(如左侧丘脑和基底神经节),这些形态学改变支持脑功能研究结果^[26,28]。最近,更大样本量研究同样发现共同性外斜视患者中央前回灰质体积增大^[39],以上两项研究均认为斜视患者通过增加眼球运动相关脑区灰质体积以代偿视觉系统的萎缩。Ouyang 等^[40]的研究得到不同结果:与眼球运动有关的右前运动皮层、小脑后叶和右后扣带回皮层灰质体积缩小。该团队在纳入研究对象时排除了弱视的影响,这可能是造成与其他研究结果差异的原因。

2.2 脑白质形态学异常 Ouyang 等^[40]利用 VBM 方法发现共同性斜视患者左颞中回,右颞中回,右楔前叶和右运动前区的白质体积显著降低,结合对灰质结构的研究,他们认为颞中叶和运动前区的整体萎缩是由斜视导致,分别反映了患者视觉融合功能和动眼功能受损。

弥散张量成像(DTI)是一种研究脑白质纤维结构的方法,其评价参数平均扩散系数(MD)和分数各向异性(FA)分别反映细胞膜和白质纤维连通的完整性^[41]。Huang 等^[42]基于 DTI 分析了斜视患者全脑显微结构的变化。双眼视觉方面,控制三维结构表征的颞上回 FA 值降低,反映了白质纤维异常,与患者融合和立体视功能障碍有关;眼球运动方面,他们发现右额中回 MD 值明显升高,双侧小脑后叶脑区的 MD 值明显降低,推测共同性斜视损害脑白质结构,从而引起患者眼球运动障碍。而双侧额中回 FA 值明显增高,可能提示 FEF 功能重组。最近几项基于 DTI 的研究同样发现了共同性外斜视患者脑白质结构网络连接的破坏。与既往研究相比,他们报道了更多的异常连接的节点,除舌回、楔前叶等视觉相关脑区,还包括海马、后扣带回等涉及情感、认知的相关责任脑区。提示斜视不仅是一种眼科疾病,更能对全脑的结构造成影响^[39,43]。

Yan 等^[44]将 VBM 和 DTI 方法联合应用于共同性外斜视患者的脑白质结构研究,与 Ouyang 等^[40]的研究相似,他们也发现脑损伤主要位于右半球,尤其是背侧通路。其中 DTI 结果显示右侧大脑半球 FA 值均降低,VBM 结果显示包括右枕中回在内的多个右侧大脑半球区域白质萎缩。

3 总结与展望

综上所述,斜视患者大脑结构和功能的改变涉及视觉系统和眼球运动系统的多个脑区,同时这些结构之间的联系也发生改变。一方面,脑区结构和功能的损害可能反映了斜视患者眼球运动和双眼视觉功能的障碍,另一方面,部分脑区活动及脑区之间正向联系的增强可能是对斜视造成的功能缺陷产生的代偿改变。

斜视患者容易受到双眼视功能障碍的影响,而斜视术后立体视的恢复与发病年龄^[45]、斜视病程^[46]及斜视类别^[47]等有关。因此,研究哪些区域更容易受到斜视的影响、脑区代偿改变是何时发生和如何发生、不同种类斜视的脑区改变的差异及潜在原因将加深我们对斜视发病机

制及视功能障碍机制的认识,从而指导临床工作。已有 fMRI 研究发现弱视患者遮盖治疗后视力改善与血流动力学活动改变有关^[48],而患者临床症状改善与大脑改变的相关性是否同样出现在眼位矫正的斜视患者中尚未得到研究。另一方面在实验诱导的斜视动物模型中,我们发现斜视导致了脑区的改变,那在自然发生的斜视患者中,脑区的改变是斜视发生的原因还是产生的结果,抑或两者互为因果仍需要更深入的探讨。

综合应用多种研究方法,将自然发生和实验诱导斜视的研究相结合,斜视眼位矫正前后大脑改变的研究相结合,同时排除弱视等其他眼病的影响将有助于更深入地理解斜视的发病机制和代偿机制,为更好地指导斜视的临床防治,寻找更有效改善双眼视功能进而恢复立体视的治疗方法提供可靠的依据。

参考文献

- Bui Quoc E, Milleret C. Origins of strabismus and loss of binocular vision. *Front Integr Neurosci* 2014;8:71
- Pan CW, Chen XJ, Zhu H, et al. School-based assessment of amblyopia and strabismus among multiethnic children in rural China. *Sci Rep* 2017;7(1):13410
- Zhu H, Pan CW, Sun QG, et al. Prevalence of amblyopia and strabismus in Hani school children in rural southwest China: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2019;9(2):e025441
- Chen X, Fu Z, Yu J, et al. Prevalence of amblyopia and strabismus in Eastern China: results from screening of preschool children aged 36-72 months. *Br J Ophthalmol* 2016;100(4):515-519
- Wallace DK, Christiansen SP, Sprunger DT, et al. Esotropia and exotropia preferred practice pattern®. *Ophthalmology* 2018;125(1):143-183
- Dickmann A, Aliberti S, Rebecchi MT, et al. Improved sensory status and quality-of-life measures in adult patients after strabismus surgery. *J AAPOS* 2013;17(1):25-28
- Katzner S, Weigelt S. Visual cortical networks: of mice and men. *Curr Opin Neurobiol* 2013;23(2):202-206
- Goodale MA, Milner AD. Two visual pathways - Where have they taken us and where will they lead in future? *Cortex* 2018;98:283-292
- Berlucchi G. Visual interhemispheric communication and callosal connections of the occipital lobes. *Cortex* 2014;56:1-13
- 林琪, 秦允, 顾欣祖, 等. 眼球运动系统神经解剖生理学特点. 国外医学·眼科学分册 2001;2:111-114
- Hubel DH, Wiesel TN. Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J Neurophysiol* 1965;28(6):1041-1059
- Crawford ML, Smith EL, Harwerth RS, et al. Stereoblind monkeys have few binocular neurons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25(7):779-781
- Fenstermaker SB, Kiorpes L, Movshon JA. Effects of experimental strabismus on the architecture of macaque monkey striate cortex. *J Comp Neurol* 2001;438(3):300-317
- Wong AM, Burkhalter A, Tychsen L. Suppression of metabolic activity caused by infantile strabismus and strabismic amblyopia in striate visual cortex of macaque monkeys. *J AAPOS* 2005;9(1):37-47
- Tychsen L, Wong AM, Burkhalter A. Paucity of horizontal connections for binocular vision in V1 of naturally strabismic macaques: Cytochrome oxidase compartment specificity. *J Comp Neurol* 2004;474(2):261-275
- Sagar S, Rick J, Chandra A, et al. Functional brain mapping: overview of techniques and their application to neurosurgery. *Neurosurg Rev* 2019;42(3):639-647

- 17 Anderson SJ, Holliday IE, Harding GF. Assessment of cortical dysfunction in human strabismic amblyopia using magnetoencephalography (MEG). *Vision Res* 1999;39(9):1723-1738
- 18 Chen VJ, Tarczy-Hornoch K. Functional magnetic resonance imaging of binocular interactions in visual cortex in strabismus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2011;48(6):366-374
- 19 Parker AJ, Smith JET, Krug K. Neural architectures for stereo vision. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2016;371(1697):20150261
- 20 Cynader M, Gardner JC, Mustari M. Effects of neonatally induced strabismus on binocular responses in cat area 18. *Exp Brain Res* 1984;53(2):384-399
- 21 Schmidt KF, Löwel S. Strabismus modifies intrinsic and inter-areal connections in cat area 18. *Neuroscience* 2008;152(1):128-137
- 22 Buchbinder BR. Functional magnetic resonance imaging. *Handb Clin Neurol* 2016;135:61-92
- 23 Min YL, Su T, Shu YQ, et al. Altered spontaneous brain activity patterns in strabismus with amblyopia patients using amplitude of low-frequency fluctuation; a resting-state fMRI study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:2351-2359
- 24 石红梅. 恒定性外斜视静息状态功能磁共振成像研究. 安徽医科大学 2019
- 25 张颖. 成人共同性外斜视脑功能连接网络的静息状态功能磁共振成像研究. 南昌大学 2017
- 26 Huang X, Li SH, Zhou FQ, et al. Altered intrinsic regional brain spontaneous activity in patients with comitant strabismus; a resting-state functional MRI study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:1303-1308
- 27 Shao Y, Li QH, Li B, et al. Altered brain activity in patients with strabismus and amblyopia detected by analysis of regional homogeneity: A resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Mol Med Rep* 2019;19(6):4832-4840
- 28 Yang X, Zhang J, Lang L, et al. Assessment of cortical dysfunction in infantile esotropia using fMRI. *Eur J Ophthalmol* 2014;24(3):409-416
- 29 Iacuboni M, Zaidel E. Interhemispheric visuo-motor integration in humans; the role of the superior parietal cortex. *Neuropsychologia* 2004;42(4):419-425
- 30 Tan G, Dan ZR, Zhang Y, et al. Altered brain network centrality in patients with adult comitant exotropia strabismus; A resting-state fMRI study. *J Int Med Res* 2018;46(1):392-402
- 31 Li Q, Bai JX, Zhang JR, et al. Assessment of cortical dysfunction in patients with intermittent exotropia; an fMRI study. *PLoS One* 2016;11(8):e0160806
- 32 Tan G, Huang X, Zhang Y, et al. A functional MRI study of altered spontaneous brain activity pattern in patients with congenital comitant strabismus using amplitude of low-frequency fluctuation. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:1243-1250
- 33 Sawamura H, Gillebert CR, Todd JT, et al. Binocular stereo acuity affects monocular three-dimensional shape perception in patients with strabismus. *Br J Ophthalmol* 2018;102(10):1413-1418
- 34 Zhu PW, Huang X, Ye L, et al. Altered intrinsic functional connectivity of the primary visual cortex in youth patients with comitant exotropia; a resting state fMRI study. *Int J Ophthalmol* 2018;11(4):668-673
- 35 Backus BT, Fleet DJ, Parker AJ, et al. Human cortical activity correlates with stereoscopic depth perception. *J Neurophysiol* 2001;86(4):2054-2068
- 36 Yan X, Wang Y, Xu L, et al. Altered Functional Connectivity of the Primary Visual Cortex in Adult Comitant Strabismus: A Resting-State Functional MRI Study. *Curr Eye Res* 2019;44(3):316-323
- 37 Chan ST, Tang KW, Lam KC, et al. Neuroanatomy of adult strabismus; a voxel-based morphometric analysis of magnetic resonance structural scans. *Neuroimage* 2004;22(2):986-994
- 38 Grossman E, Donnelly M, Price R, et al. Brain areas involved in perception of biological motion. *J Cogn Neurosci* 2000;12(5):711-720
- 39 蒋婷婷. 基于共同性外斜视患者 VBM 和脑结构网络分析. 天津医科大学 2019
- 40 Ouyang J, Yang L, Huang X, et al. The atrophy of white and gray matter volume in patients with comitant strabismus; Evidence from a voxel-based morphometry study. *Mol Med Report* 2017; 16(3):3276-3282
- 41 Rossini PM, Di Iorio R, Bentivoglio M, et al. Methods for analysis of brain connectivity; An IFCN-sponsored review. *Clin Neurophysiol* 2019;130(10):1833-1858
- 42 Huang X, Li HJ, Zhang Y, et al. Microstructural changes of the whole brain in patients with comitant strabismus; evidence from a diffusion tensor imaging study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:2007-2014
- 43 张立斌. 基于 DTI 的共同性外斜视患者脑结构网络分析. 天津医科大学 2019
- 44 Yan XH, Lin XM, Wang QF, et al. Dorsal visual pathway changes in patients with comitant exotropia. *PLoS One* 2010;5(6):e10931
- 45 Iordanous Y, Mao A, Makar I. Preoperative factors affecting *Stereopsis* after surgical alignment of acquired partially accommodative esotropia. *Strabismus* 2015;23(4):151-158
- 46 Koç F, Sefi-Yurdakul N. Predictors of stereoacuity outcome in visually mature subjects with exotropia. *Eye(Lond)* 2016;30(8):1154
- 47 Chen YW, Lin SA, Lin PW, et al. The difference of surgical outcomes between manifest exotropia and esotropia. *Int Ophthalmol* 2019;39(7):1427-1436
- 48 Gupta S, Kumaran SS, Saxena R, et al. BOLD fMRI and DTI in strabismic amblyopes following occlusion therapy. *Int Ophthalmol* 2016;36(4):557-568