

小儿弱视视觉皮层的 BOLD-fMRI 研究进展

张惠芳¹, 燕振国¹, 蔺波²

作者单位:¹(730000)中国甘肃省兰州市,兰州大学第二临床医学院 兰州军区总医院眼科中心;²(730000)中国甘肃省兰州市第一人民医院眼科

作者简介:张惠芳,硕士,研究方向:斜弱视。

通讯作者:燕振国,副教授,主任,研究方向:眼屈光学、眼底病。
yanzhenguozy@163.com

收稿日期:2013-01-29 修回日期:2013-04-16

关键词:弱视;BOLD-fMRI;神经机制;眼优势柱;视觉运动觉;色觉

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.05.22

引用:张惠芳,燕振国,蔺波.小儿弱视视觉皮层的 BOLD-fMRI 研究进展.国际眼科杂志 2013;13(5):918-920

Study of visual cortex of children amblyopia with blood oxygen level dependent - functional magnetic resonance imaging

Hui-Fang Zhang¹, Zhen-Guo Yan¹, Bo Lin²

¹ Eye Center, General Hospital of Lanzhou Military Area Command, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; ² Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Lanzhou, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Zhen - Guo Yan. Eye Center, General Hospital of Lanzhou Military Area Command, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. yanzhenguozy@163.com

Received:2013-01-29 Accepted:2013-04-16

Abstract

• Blood oxygen level dependence - functional magnetic resonance imaging (BOLD-fMRI) utilizing the endogenous paramagnetic material - deoxygenated hemoglobin as a contrast agent gains signal changes of MRI in cortical intravascular and obtains images of the active area. Due to accurate location, intuitive and noninvasive, BOLD-fMRI is applied widely and provides objective evidence for amblyopia neurogenesis mechanism, ocular dominance column, motion perception and color vision.

• **KEYWORDS:** amblyopia; BOLD-fMRI; neural mechanism; ocular dominance column; motion perception; color vision

Citation: Zhang HF, Yan ZG, Lin B. Study of visual cortex of children amblyopia with blood oxygen level dependent - functional magnetic resonance imaging. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(5):918-920

摘要

血氧饱和度水平依赖性功能性核磁共振(BOLD-fMRI)利用血液中脱氧血红蛋白这一内源性顺磁物质作为对比剂,获得大脑皮层血管内MRI信号变化,从而得到大脑激活区域的图像,由于其定位精确、直观,属无创性检查,应用领域广泛,为弱视神经发生机制、眼优势柱、视觉运动觉及色觉等方面的研究提供了可视和客观的依据。

0 引言

弱视是指在视觉发育期内异常视觉经验引起的单眼或双眼最佳矫正视力下降(≤ 0.8),眼部检查无器质性病变。在视觉发育关键时期,正常视觉经验受到破坏导致视皮质组织和功能改变^[1],从而产生弱视。弱视在总体人群中的发病率约1.6%~3.6%^[2],除了对患儿视力影响较大,同时也引起患儿立体视障碍^[3]及视物出现拥挤现象^[4],使患者将来无法从事司机、显微外科医生、现代化机械操作等需要敏锐立体视觉的职业。因此,对于弱视需要早发现、早治疗,有学者对3~13岁弱视儿童治疗后文献进行Meta分析后,发现3~7岁^[5]这一年龄段弱视患儿疗效较好;早期对儿童视觉异常筛查并予以干预可以明显提高患儿弱视治愈率^[6]。血氧水平依赖性功能性核磁共振(BOLD-fMRI)因具有高分辨率、精确定位、无创性及客观性等特性而更加适用于弱视视觉皮层的研究。

1 对弱视发生原因的 BOLD-fMRI 研究

弱视是异常视觉经验导致的单眼或双眼最佳矫正视力降低,而没有视觉通路上的器质性病变^[7],可由眼位不正(斜视)、双眼屈光不同(屈光参差)或形觉剥夺(如白内障)引起^[8],为此对弱视的研究我们提出几个问题,由视网膜传导的异常视觉经验是否由视网膜本身器质性病变引起的?弱视的发生是否与视觉皮层神经元结构及功能异常有关?

1.1 对弱视视网膜有无器质性病变的探讨 将利用BOLD-fMRI获得的弱视患儿大脑皮层的功能图像与利用视网膜电图(ERG)及光学相干断层成像术(OCT)获得的视网膜反应及结构图相结合,可以详细分析视网膜结构及大脑皮层变化的联系,为进一步探讨弱视视网膜有无器质性病变提供证据。黄斑发育有其特殊性,在胚胎3mo后其发育迟缓,Chievitz纤维层核分散变薄的现象不如后极部其他部分视网膜明显,至胚胎6mo时,黄斑部较其他部分视网膜厚,直到胚胎7~8mo才开始再次发育变薄。出生后在视觉信息的刺激作用下黄斑继续发育,到出生后4mo Chievitz纤维层完全消失,黄斑部才发育完成。然而弱视患儿黄斑区未得到正常的视觉经验,因此可以推断弱视患儿黄斑区 Chievitz纤维层发育障碍可致其黄斑部变厚。AL-Haddad等^[9]利用谱域光学相干断层成像术(SD-OCT)分析了45例弱视患者黄斑中心

凹厚度后发现,弱视眼平均中心凹厚度为 $228.56\mu\text{m}$,而健眼平均中心凹厚度为 $221.72\mu\text{m}$ ($P=0.03$)。这一研究说明,黄斑区因异常视觉经验而发育迟缓,致 Chievitz 纤维层较多保留而变厚。但是 Brown 等^[10]对比分析了 5 例弱视患者健眼及弱视眼, fMRI 显示和健眼相比弱视眼所对应的外侧膝状体核激活范围减小,慢闪光多焦点视网膜电图(mfERG)显示弱视眼中央及旁中央视网膜振幅密度较小,而光学相干断层成像术(OCT)测量视网膜厚度时发现弱视眼及健眼视网膜厚度无差异。这说明弱视眼视网膜在接受到视觉刺激后感光细胞、双极细胞及色素细胞产生异常的感受器电位,致传导至外侧膝状体核的神经冲动减少,造成其释放的神经递质减少,且视觉皮层功能性改变早于视网膜结构异常变化。

1.2 弱视发生神经机制的 BOLD-fMRI 研究 近年来一些研究表明,弱视的发生与视觉皮层神经元空间特性异常有关,神经元结构及功能异常主要表现为异常感受野特性、异常神经元反应、低下的同步反应。应用 BOLD-fMRI 可以从整体水平上反应弱视视觉皮层损害的特点,为进一步认识弱视发生神经机制奠定了基础。Li 等^[11]以黑白棋盘格作为刺激源,发现和健眼相比弱视眼的纹状及纹外皮层启动均降低。朱娟等^[12]对 18 例屈光不正弱视儿童 BOLD-fMRI 扫描后的数据进行分析后得出,弱视眼各级视觉皮层激活范围均小于正常视力儿童,说明弱视眼视网膜接受到模糊不清的视觉信息,致视觉皮层神经元因得不到足够视觉信号刺激而出现结构及功能异常,不能对视觉信息正常采样和编码。谢兵等^[13]对屈光参差性弱视儿童的枕叶视觉皮层区域进行研究,发现弱视眼枕叶视觉皮层神经元的反应水平及启动范围均明显小于健眼,且这种差别在 Brodmann18,19 区尤其明显。这表明弱视眼黄斑区的异常视觉经验导致传递至视觉皮层的神经冲动减少,影响各级视觉皮层神经元的正常发育,且高级别的纹外皮层神经元比低级别的纹状皮层神经元损害更明显,这可能是弱视发生神经机制的关键所在。

除了对视觉皮层启动范围的研究,有些学者也利用 fMRI 对视觉皮层的厚度做了相关研究并取得了新进展。大脑皮层发育过程中神经突触经过修剪后,才可以使神经元正常进行冲动传导。1 岁时人类视觉皮层厚度达到高峰,随着年龄增长在受到视觉信息刺激后进行突触修剪,皮层厚度逐渐变薄,5 岁时发育结束^[14]。由于弱视患儿无法传导足够的视觉信息,致使突触修剪障碍,视觉皮层得到较大保留。谢晟等^[15]对弱视儿童视觉皮层厚度研究发现,左侧距状回前部、双侧中央前回、左侧颞上回等初级视觉皮层厚度较正常儿童厚,而双侧舌回、枕颞外侧回等高级视觉皮层厚度小于正常儿童。这说明弱视儿童初级视觉皮层功能障碍,致高级视觉皮层厚度降低,部分代偿了初级视觉皮层的功能障碍,反应出弱视患儿视觉神经系统可塑性较强。这也从另一侧面说明,治疗弱视应该抓住这一可塑性较强的时期,达到神经基础上根本治愈弱视的目的。

2 不同类型弱视发生机制的 BOLD-fMRI 研究

屈光参差性弱视与斜视性弱视均由黄斑区在视觉发育关键时期接受的视觉刺激受到不同程度抑制引起,通

过改变视觉刺激条件,利用 BOLD-fMRI 观察视觉皮层激活的部位、强度及范围,可以进一步探讨不同类型弱视发生的神经机制。Choi 等^[16]等用不同时间频率和空间频率的棋盘格作为视觉刺激信号,发现屈光参差性弱视在高空间频率刺激时视觉皮层激活范围较小,而斜视性弱视在低空间频率刺激时视觉皮层激活范围较小。这可能是因为和斜视性弱视相比,屈光参差性弱视的空间分辨能力较低,不能准确分辨高空间频率信号,致传导至视觉皮层的冲动信号减少。Wang 等^[2]对比研究了 17 例斜视性弱视与 20 例屈光参差性弱视患者的视觉皮层发现:(1)斜视性弱视患者在 Brodmann17,18 区的启动范围明显小于屈光参差性弱视患者;(2)在较高的空间-时间频率刺激下,屈光参差性弱视患者激活减少的视觉皮层主要有 Brodmann17,18 及 19 区,而斜视性弱视患者减少的视觉皮层则主要在 Brodmann18,19 区。贾传海等^[17]研究发现,斜视性弱视的弱视眼引起的视觉皮层启动抑制受主视眼影响。这些研究提示,斜视性弱视与屈光参差性弱视的发生可能有不同的神经机制,斜视性弱视主要与双眼眼轴不平行造成视觉皮层主动抑制由斜视眼黄斑输入的视觉冲动有关,而屈光参差性弱视则主要与视觉皮层选择性减少对高空间频率视觉冲动信号的采集及编码有关。

3 视觉皮层优势现象的 BOLD-fMRI 研究

双眼视网膜接受视觉刺激后产生的视觉冲动经神经逐级传导最终激活初级视觉皮层及纹外等高级皮层神经元,利用 BOLD-fMRI 获取大脑皮层功能图像,通过脑图分析软件将其定位于标准化下结构像,以获得精确的视觉皮层激活图像,为深入研究视觉皮层优势现象提供了新技术。宋修峰^[18]对正常受试者进行全屏幕黑白翻转棋盘格刺激发现:(1)启动最明显的区域为初级视觉皮层;(2)其次被启动的区域在纹外及纹周区;(3)右侧大脑半球是引起视觉皮层启动的优势侧。王志等^[19]采用组块设计对健康被试者进行 fMRI 检查,发现视觉刺激后启动最强点位于右侧距状回。这说明在健康人群中,右侧及初级视觉皮层神经元能够更多地采集并编码处理视觉信号,存在右侧眼优势柱现象。但弱视眼对应的视觉皮层活动减少,可能会导致眼优势柱转移,利用 BOLD-fMRI 可以直观地观察到眼优势柱变化的幅度。在弱视患者中眼优势指数的计算方法是双眼顶点启动之差除以双眼顶点启动之和,即(健眼-弱视眼)/(健眼+弱视眼)。Conner 等^[1]研究发现在弱视患者中眼优势指数为正数,说明由于弱视眼所对应的视觉皮层激活减少,与健眼相比弱视眼初级视觉皮层空间敏感度低,出现了眼优势柱转移。

4 视觉运动觉的 BOLD-fMRI 研究

视觉系统能否辨别运动物体的状态及物体的准确位置,能否将物体从模糊背景中分辨出来,都有赖于视觉中枢是否具备正常的视觉运动觉功能,因此视觉系统对运动目标的分辨力可以很好地评价视觉运动觉。梁平等^[20]以旋转光栅(顺时针旋转,速度为 $5\text{r}/\text{min}$)作为视觉运动刺激,经过数据采集与处理后发现:(1)单纯白光刺激时枕叶中央区的初级视觉皮层明显启动;(2)旋转运动刺激时中颞区明显启动;(3)条纹刺激时枕叶中央区

域有较弱的启动。说明处理运动视觉信息的视觉皮层区域主要是中颞区,而枕叶中央区域与处理形状觉察信息有关。利用 BOLD-fMRI 对中颞区进行分析,可以客观说明弱视患者视觉运动觉有何缺陷。Secen^[21]以运动目标刺激被试时弱视眼中颞区激活范围较健眼小。卢光明等^[22]采用旋转光栅/静止光栅作为视觉运动刺激源时,弱视眼中颞区的反应水平低于健眼。这提示视觉运动觉中枢神经元结构及功能异常,可能是导致弱视患者视觉运动觉功能障碍的神经机制之一。

5 色觉的 BOLD-fMRI 研究

人类大脑视觉皮层对色觉的加工是一系列复杂的过程,色觉信息首先刺激视锥细胞,通过初级视中枢分析、整合编码,最终传导至高级视觉皮层被大脑视觉神经网络感知。黄斑部对颜色刺激最敏感,越到周边视网膜对色觉的分辨力越低直至消失为光感。王岩等^[23]以静止的彩色小球作为色觉刺激信号,发现双侧大脑皮层枕颞交界处的 V4 区(梭状回及舌回)兴奋性及激活范围最高。而中颞区亦有轻微激活,可见对运动视觉敏感的中颞区对色觉亦有反应。王俊等^[24]以红、绿、蓝三种颜色作为色觉刺激,发现右侧枕叶视皮层兴奋性最高。说明右侧视觉皮层对色觉信息采集、编码占主导作用。王敏君^[25]以红、绿、蓝三种光刺激被检者,研究后得到了与王俊等相同的结果,同时还说明了识别颜色的脑功能定位过程,V1 及 V2 区对颜色变化最敏感、最先被激活,然后激活的区域为 V4 区,最后激活颞下回及额叶,此研究结果说明人类获取颜色信息后大脑皮层对其加工的过程是从低级皮层到高级皮层逐级进行的,由此我们可以推断弱视患儿视觉皮层对色觉信息的编码异常,可能导致色觉功能障碍。Hess^[26]利用高分辨率 fMRI 对弱视患者研究后发现,对于颜色刺激外侧膝状体激活范围减少。这一研究说明,弱视眼经黄斑区或黄斑旁视网膜接收并传导至视觉皮层的色觉信息减少,视觉皮层对颜色信息的编码及整合异常,导致患者色弱或者色觉缺失。但目前关于弱视患儿色觉的研究相对较少,是研究相对薄弱的区域。

6 展望

BOLD-fMRI 的出现为弱视研究提供了更加客观、精确的技术,通过脑图分析软件将利用其获得的功能图像定位于标准化下结构图像,可获得精确的视觉皮层激活图,使对大脑皮层激活区域的分析更加清晰可视,避免了组织学研究所带来的创伤,同时与 PET, VEP, OCT 等技术联合应用,可以完善、改进并且验证以往的研究。但 BOLD-fMRI 在弱视的一些研究上并没有趋近于成熟,比如弱视视觉运动觉功能降低、色觉功能降低具体是哪些神经机制引起的,仍没有明确的答案,尚需要进一步研究。

参考文献

- 1 Conner IP, Odom JV, Schwartz TL, et al. Monocular activation of V1 and V2 amblyopic adults measured with fMRI. *J AAPOS* 2007;11(4):341-350
- 2 Wang X, Cui D, Zheng L, et al. Combination of blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging and visual evoked potential recordings for abnormal visual cortex in two types of

- amblyopia. *Mol Vis* 2012;8:909-919
- 3 Wallace DK. Stereoacuity in children with anisometropic amblyopia. *J AAPOS* 2011;15(5):455-461
- 4 Hussain Z. Perceptual Learning Reduces Crowding in Amblyopia and in the Normal Periphery. *J Neurosci* 2012;32(2):474-480
- 5 Holmes JM. Effect of age on response to amblyopia treatment in children. *Arch Ophthalmol* 2011;129(11):1451-1457
- 6 Bois C, Binot MC. Early visual screening appears essential to detect complete amblyopia risk and to treat strabismus earlier. *J Fr Ophthalmol* 2009;32(9):629-639
- 7 Pineles SL. Bilateral abnormalities of Optic Nerve Size and Eye Shape in Unilateral Amblyopia. *Am J Ophthalmol* 2009;148(4):551-557
- 8 Hess RF, Thompson B, Gole G, et al. Deficient responses from the lateral geniculate nucleus in humans with amblyopia. *Eur J Neurosci* 2009;29(5):1064-1070
- 9 Al-Haddad CE, EIMollayess GM, Mahfoud ZR, et al. Macular ultrastructural features in amblyopia using high-definition optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2013;97(3):318-322
- 10 Brown B, Feigl B, Gole GA, et al. Assessment of neuroretinal function in a group of functional amblyopia with documented LGN deficits. *Ophthalmic Physiol Opt* 2013;33(2):138-149
- 11 Li C, Cheng L, Yu Q, et al. Relationship of Visual Cortex Function and Visual Acuity in Anisometropic Amblyopic Children. *Int J Med Sci* 2012;9(1):115-120
- 12 朱娟, 燕振国, 张文文. 屈光不正性弱视儿童皮层功能与弱视程度关系的功能磁共振研究. *中国斜视与小儿眼科杂志* 2011;19(1):1-5
- 13 谢兵, 王健, 李传明, 等. 儿童屈光参差性弱视的 fMRI 研究. *中国放射学杂志* 2006;25(11):1055-1058
- 14 Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(49):19649-19654
- 15 谢晟, 江界峰, 叶锦棠, 等. 弱视儿童的 MRI 全脑皮层厚度分析. *中国医学影像技术* 2009;25(4):588-590
- 16 Choi MY, Lee KM, Hwang JM, et al. Comparison between anisometropic and strabismic amblyopia using functional magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1052-1056
- 17 贾传海, 卢光明, 张志强, 等. 屈光参差性与斜视性弱视皮层损害的功能磁共振视网膜脑图对比研究. *中华医学杂志* 2010;90(21):1446-1452
- 18 宋修峰. 健康人视觉刺激的 fMRI 研究. *放射学实践* 2010;25(9):986-989
- 19 王志, 陈敏, 周诚. 视觉皮层对视觉刺激反应的研究—脑功能磁共振成像及磁共振波普的联合应用. *中国医学影像技术* 2006;22(1):19-21
- 20 梁平, 丁新生, 张志强, 等. 视觉皮层功能检测中旋转光栅作为刺激方式的临床研究. *国际眼科杂志* 2007;7(5):1423-1424
- 21 Secen J. Neural correlates of the multiple-object tracking deficit in amblyopia. *Vision Res* 2011;51(23-24):2517-2527
- 22 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. *中华放射学杂志* 2006;40(5):494-497
- 23 王岩, 马林, 贾富仓, 等. 人类颜色和运动知觉的事件相关功能磁共振成像. *中国医学影像学杂志* 2003;11(1):47-50
- 24 王俊, 卢环. 不同颜色光刺激视皮层脑功能成像研究. *中国临床医学影像杂志* 2010;21(8):536-539
- 25 王敏君. 人脑视皮层定位、定量脑功能成像研究. *中枢神经放射学* 2007;26(6):543-547
- 26 Hess RF. The amblyopic deficit and its relationship to geniculocortical processing streams. *J Neurophysiol* 2010;104(1):475-483