

儿童屈光参差性弱视立体视觉中枢区激活的 fMRI 远期研究

李阳^{1,2}, 燕振国², 曹虹², 杨磊², 马强华³

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;(730050)中国甘肃省兰州市,兰州军区兰州总医院²眼科中心;³核磁诊断中心

作者简介:李阳,在读硕士研究生,研究方向:斜弱视。

通讯作者:燕振国,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:斜弱视. yanzhenguozy@163.com

收稿日期:2015-06-09 修回日期:2015-10-19

Forwards research about the visual cortical functional binocular stereo vision in children anisometropic amblyopia: evidence from fMRI

Yang Li^{1,2}, Zhen - Guo Yan², Hong Cao², Lei Yang², Qiang-Hua Ma³

¹Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China;²Ophthalmic Center;³Department of MR Imaging, General Hospital of Lanzhou Military Command, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Correspondence to: Zhen-Guo Yan. Ophthalmic Center, General Hospital of Lanzhou Military Command, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. yanzhenguozy@163.com

Received:2015-06-09 Accepted:2015-10-19

Abstract

• **AIM:** To periodically evaluate the anisometropia amblyopic children's activation of the visual cortex function after training normatively by blood oxygen level dependent - functional magnetic resonance imaging (BOLD-fMRI).

• **METHODS:** Thirteen children with anisometropia amblyopic from advanced research and subsequent research were collected. Self - controlled study before and after treatment and blocks - designed fMRI was performed. fMRI data were processed by using SPM8 which based on the Matlab 7.12.0.635. T test was used to compare and analyze the difference of the brain activation data before and 18, 24mo after amblyopia treatment and 6mo after stopped treatment.

• **RESULTS:** The activation ranges in all these periods are Brodmann 7, 17, 18, and 19; After normalized treatment 24mo (mean T = 1.014; P > 0.01). and after

stopped treatment 6mo (mean T = 0.9793, P > 0.01). The increasing of the activation ranges in visual cortex was unobvious.

• **CONCLUSION:** Visual cortex is basically stable after 2a of anisometropic amblyopia treatment, and continuous treatment for amblyopia has no significant effect on visual cortex function reconstruction.

• **KEYWORDS:** children; anisometropia; amblyopia; function magnetic resonance imaging; stereopsis

Citation: Li Y, Yan ZG, Cao H, et al. Forwards research about the visual cortical functional binocular stereo vision in children anisometropic amblyopia: evidence from fMRI. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(11):1980-1983

摘要

目的:运用血氧水平依赖性功能核磁共振成像技术(BOLD - functional magnetic resonance imaging, BOLD - fMRI)阶段性评价屈光参差性弱视儿童在规范弱视训练后视皮质相关功能区激活情况。

方法:收集先期研究及后续收集屈光参差性弱视儿童共13例进行任务态组块模式(Blocks)的功能磁共振(fMRI)研究,采用前后对照t检验对规范弱视治疗18mo和24mo及终止治疗6mo后的脑功能激活数据进行分析。图像处理平台为Matlab 7.12.0.635的SPM8软件。

结果:各阶段功能区激活主要集中在左枕叶(Brodman 18区)、枕中回(Brodman 19区)、边缘叶(Brodman 19区)、双侧顶上小叶(Brodman 7区)、右枕叶舌回(Brodman 17区),弱视治疗24mo激活范围无明显扩大,差异无统计学意义(mean T = 1.014, P > 0.01),终止治疗6mo后激活范围差异无统计学意义(mean T = 0.9793, P > 0.01)。

结论:屈光参差性弱视治疗2a后视中枢基本稳定,持续弱视治疗对于视中枢功能重建无显著作用。

关键词:儿童;屈光参差;弱视;功能磁共振成像;立体视觉

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.11.39

引用:李阳,燕振国,曹虹,等.儿童屈光参差性弱视立体视觉中枢区激活的fMRI远期研究.国际眼科杂志2015;15(11):1980-1983

0 引言

在神经系统发育过程中,存在一段对外界环境刺激非常敏感的阶段,此阶段称为关键期(critical period)。运用缝合幼猫单眼的方式研究得出,对于视皮层神经元改变最大的是在出生后4~8wk,随着年龄增长,这种变化会逐渐减弱。至成年时,缝合猫单眼不会对视皮层神经元造成损害^[1]。现弱视治疗集中于以遮盖疗法为主的综合治疗,但由于视觉系统发育的关键期影响,弱视治疗与患者就诊时间、治疗规范程度、治疗时间都有密切关系,但在治疗时间的终止点上并没有明确规定,本试验规律随访患儿并对其进行fMRI扫描,以期能在视中枢水平上探知弱视治疗终止点,并为业内同行提供参考。血氧水平依赖性功能核磁共振成像技术(BOLD-functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)基于血管内氧合血红蛋白浓度变化,无创、立体地反映活体大脑的功能,从整体水平了解弱视脑功能损害特点,为弱视治疗后脑功能变化提供依据^[2]。

1 对象和方法

1.1 对象 初诊年龄4~12岁屈光参差性弱视儿童13例,男6例,女7例,平均年龄 7.3 ± 2.5 岁。由于在之前先期试验研究的11例患儿中有1例失访,故在此次试验过程中新纳入3例患儿,此3例患儿均为在我院眼科门诊进行规范弱视治疗24mo时纳入的中度屈光参差性弱视患者(患儿验光及配镜均由我院眼科同一位验光师进行),依弱视诊断新标准将13例患者分为两组(4~7岁组、8~12岁组)。纳入对象均为远视性弱视,中心凹注视;右利手;屈光参差在3.00~6.00D范围内;检查所有患儿眼位、前节、眼底未见异常,中心视野无缺损;无其他严重眼部器质性病变及神经系统疾患;磁共振检查排除由视网膜至外膝体疾病,无全身其他疾病史。依据伦理委员会规定,患者监护人均签署了试验书面知情同意书。

纳入标准:按照儿童弱视诊断新标准^[3],初诊的未经配镜矫正的屈光参差性弱视,双眼视力相差不足2行,近视力 $\geq 6.00D$ 、远视力 $\geq 3.00D$ 、散光 $\geq 2.00D$,且矫正视力低于同年龄组视力参考值下限(3岁:0.5;4~5岁:0.6;6~7岁:0.7; ≥ 8 岁:0.8)。弱视分度以最佳矫正视力划分:轻度:0.5~0.8;中度:0.1~0.4;重度: < 0.1 。

1.2 方法

1.2.1 试验方法 在我院眼科门诊就诊的初诊患儿中,符合纳入标准者,在试验前分别在小瞳下、10g/L盐酸环喷托酯滴眼液散瞳、瞳孔回缩后进行验光试镜,以充分矫正屈光不正。运用综合疗法(配镜、传统遮盖、红光照射、精细视觉训练等)规范化治疗,并在治疗24mo及终止治疗后6mo进行复查。

1.2.2 试验设计 视觉刺激呈现运用脑功能视听觉刺激系统。任务设计程序采用E-Prime 2.0软件编写。磁共振扫描启动射频脉冲触发与刺激系统相连的同步系统,刺激模式运用对比度接近80%的随机点立体图像,此图像来源于颜少明编著的第2版《数字化立体视觉检查图》。患儿通过配戴红蓝眼镜以获得立体视觉,红色镜片

在右眼。控制状态为刺激屏中央固定的黑色+注视点。将图像通过控制操作间的视觉刺激仪投射至位于磁共振仪器后的高质乙烯屏幕上,以形成视觉刺激。在整个试验过程中,患者均在屈光不正矫正后平躺于MRI扫描仪内,以避免因屈光不正引起的双眼传入信息量不同导致误差。头部固定,双眼同时注视正前方15cm处的反光镜,接受距反光镜55cm的投影屏幕上的视觉刺激。投射在屏上画面面积为 $(0.4 \times 0.4) m^2$,屏幕距被检者共70cm。除显示屏光线外,患儿所处环境无其他光源。嘱咐被检者尽量在试验过程中减少瞬目。运用Blocks设计,共扫描218s,组块由激活和控制两个状态组成,每个状态持续21s,两组块交替采集,共采集7次,且每个组块重复5次。预先在控制状态下扫描8s,不记录数据以避免磁饱和和效应影响。总有效扫描时间210s,共36副功能图像。

1.2.3 BOLD-fMRI的信号采集 运用SIEMENS MAGNETOM Verio 3T磁共振扫描系统,16通道头部线圈。试验过程中患者取仰卧位,头部固定于正交线圈内。首先进三轴位定位像,沿前后联合下缘划线,以确定功能成像扫描基线,BOLD-fMRI数据采集采用回波平面成像(Echoplanar Imaging, EPI)序列轴状位扫描模式。全脑解剖像数据采集采用三维预磁化快速梯度回波(magnetization prepared rapid gradient echo, MPRAGE or 3D MPR)序列矢状位薄层扫描模式,其扫描基线平行于前后联合线(AC-PC线)且覆盖整个枕叶。功能像扫描参数:层厚3mm,间隔0.75mm,重复时间(TR)3000ms,回波时间(TE)30ms,观察野FOV:192,矩阵Matrix 64×64,空间分辨率Voxel 3.0mm×3.0mm×3.0mm;解剖像扫描参数:层厚:1mm,间隔:0.182mm,重复时间(TR)1900ms,回波时间(TE)2.52ms,观察野FOV:250,矩阵Matrix 256×256,空间分辨率Voxel 1.0mm×1.0mm×1.0mm。

1.2.4 耳保护 为避免试验过程中噪音对儿童情绪、生理心理等方面造成不良影响,故配戴磁共振专用全覆盖式耳机,以衰减噪音。

1.2.5 数据处理及分析 本研究属自身前后对照研究。将试验采集的所有数据图像导入一台Windows 8的64位操作系统工作站,离线处理。数据处理运用基于MATLAB7.12.0.635的SPM8软件包,版本号r4290。首先将图像数据进行数据转换(DICOM Import)、时间校正(slice Timing)、头动校正(Realign)、配准(Coregister)、图像分割(Segment)、标准化(Normalise)、平滑(Smooth),而后进行个体、组内、组间分析。并将头动水平超过1.5mm或旋转超过1.5°的数据舍弃。配准后的结构像在功能像空间内分割为白质、灰质和脑脊液三部分,此过程比照东亚人大脑模板进行;高斯平滑的半高宽度(full-width at half maximum, FWHM)为6mm。运用WFU-PickAtlas-3.0.3软件包将SPM内的MNI坐标系统转化为Talairach标准坐标并进行功能区定位。阈值设定: $P < 0.01$,未进行多重矫正。多重矫正保证在多重比较校正检验中出现假阳性结果的概率不大于某一值,目的是使激活区域更

加精确,但由于弱视儿童存在脑皮质功能弱化,若使用多重校正则没有激活区域,故降低检验标准,以观察弱视治疗后激活区域变化。将被检者治疗 18mo 和 24mo 及终止治疗后 6mo 时大脑皮层激活范围差异做前后配对 *t* 检验。

2 结果

在数据处理过程中,所有患者数据均符合纳入标准。根据患者检查过程中按键反馈反应及监控设备证明患儿在整个检查过程中均处于清醒状态。对各治疗阶段激活数据进行前后对照 *t* 检验,各阶段功能区激活主要集中在左枕叶 (Brodmann 18 区)、枕中回 (Brodmann 19 区)、边缘叶 (Brodmann 19 区)、双侧顶上小叶 (Brodmann 7 区)、右枕叶舌回 (Brodmann 17 区),弱视治疗 24mo 激活范围无明显扩大,差异无统计学意义 (mean *T*=1.054, *P*>0.01),终止治疗 6mo 后激活范围差异无统计学意义 (mean *T*=1.9793, *P*>0.01; 图 1, 表 1、2)。由于本试验属于延续性试验,从整个试验过程中看,儿童屈光参差性弱视运用综合疗法规范化治疗后大脑皮质激活区较治疗前激活面积显著扩大(依据于本课题前期实验结果)。

3 讨论

弱视是一种以不能矫正的视敏度下降为特点的、没有明显眼部结构及视路异常的疾病。立体视觉是辨别物体之间距离、深浅、凹凸等的的能力,是双眼视功能最高级的表现。双眼与物体间距离不同及视角不同,故所看到的物体影像也会有差异,这种差异被传入大脑后可感觉到立体景象。故双眼的相互作用及是否能形成清晰物像对立体视觉的形成至关重要。在视觉发育敏感期内,若双眼视觉输入不相等,弱视眼所对应的立体视觉相关大脑皮质如背侧通道等所受的刺激减小,最终导致相关部位体积的缩小,最终导致立体视功能缺乏^[4]。

研究发现^[5],屈光参差性弱视患病率明显高于其他弱视病因,这是由于屈光参差可长时间持续作用于双眼,并致弱视形成。患者双侧枕叶 (BA17、18、19) 及顶叶激活明显,BA19 区上侧及枕叶舌回 (BA17 区) 均为背侧视觉区域的组成成分,这个区域的主要功能是空间运动和空间定位,又被称为“where 通道”或“how 通道”。而枕外侧部属于腹侧视觉区域,称“what 通道”,主要识别物体的表明特征^[6]。这些区域均与立体视觉的激活有密切的联系。顶叶为视觉性语言中枢所在区域,顶叶损伤可导致失认、视觉变形、立体视消失等症状,故顶叶对于立体视建立意义重大。Georgieva 等^[7]发现,顶叶、枕叶皮质区、颞下回脑区、运动前皮质区均参与了复杂的立体视觉形成,这也支持了我们的试验结果。

在规范治疗 2a 及终止治疗 6mo 后,患者上述部位脑区激活无明显扩大,我们分析,原因有以下几点:(1) 由于治疗时间较长,患儿对于传统训练方式已经乏味,不能很好坚持;(2) 由于患儿视皮质损害严重,重建困难;(3) 由于试验中所选患儿均为 4 岁以上,已错过视中枢恢复的关键期,视皮层可塑性损害,恢复困难。Horton 等^[8]运用动物实验研究发现,弱视眼所对应的纹状区,眼优势柱较正常眼数目明显减少。这就提示弱视患者视皮质激活

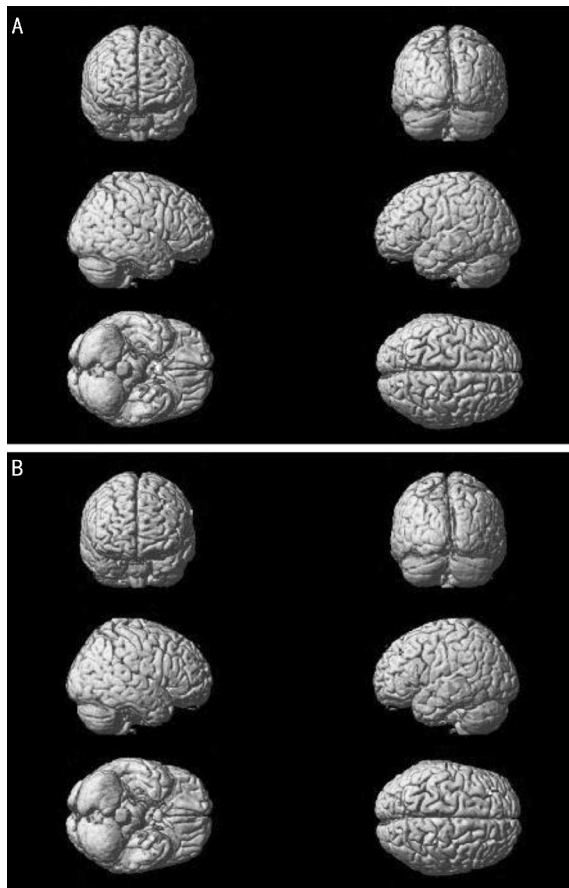


图 1 弱视治疗 18mo 和 24mo 及终止治疗 6mo 后视皮层的
 功能激活差异 A: 弱视治疗 24mo 与 18mo 的 *t* 检验激活图,
 mean *T*=1.014, *P*>0.01; B: 为弱视治疗终止 6mo 与治疗终止时
 的 *t* 检验激活图, mean *T*=0.9793, *P*>0.01。

表 1 治疗 24mo 与 18mo 主要激活脑区 *t* 检验结果

部位	Brodmann 分区	Mean <i>T</i>
左枕叶	BA18	0.1302
枕中回	BA9	1.0250
边缘叶	BA19	0.2184
双侧顶上小叶	BA7	0.3287
右枕叶舌回	BA17	0.1637

注:取 *P*<0.01 时(未多重校正),以上各区激活差异均无统计学意义;mean *T* 表示功能区激活体素水平 *t* 检验的平均统计值,代表激活强度,数值越大,说明激活越强烈(总的 mean *T* 并非上述 mean *T* 的平均值),mean *T* 的计算是基于 MATLAB spm 软件假设驱动得出的。

表 2 终止治疗 6mo 与终止治疗时主要激活脑区 *t* 检验结果

部位	Brodmann 分区	Mean <i>T</i>
左枕叶	BA18	0.5378
枕中回	BA9	0.3217
边缘叶	BA19	1.1302
双侧顶上小叶	BA7	1.0054
右枕叶舌回	BA17	0.9035

注:取 *P*<0.01 时(未多重校正),以上各区激活差异均无统计学意义。

的减弱不仅是功能状态的降低,而且是神经元数目的绝对减少。且在弱视患儿长期低视力影响下,视中枢长期废用也会使大脑皮质出现功能甚至是结构变化。谢晟等^[9]发现弱视儿童视觉相关脑灰质区与正常儿童相比发育异常,且相关视皮质区域皮层厚度均小于正常。Pitito等^[10]研究发现,先天性失明患者的视皮质体积大大减少,且这种体积减少主要是由于萎缩引起。由此可推出,长期废用的大脑皮质的主要变化趋势以萎缩为主。而大脑细胞为永久细胞,是不可再生的。王天月^[11]运用静息态 fMRI 研究屈光参差性儿童脑功能连接密度发现,患儿腹侧、背侧通路、额叶、前运动皮层、背侧顶下小叶及额岛的功能连接密度显著减少。由此试验可知屈光参差性弱视患儿视中枢内神经元及连接各神经元的纤维均受到不可逆性损害。不论是细胞数目的绝对减少、细胞的萎缩,还是神经功能连接密度减少,都使得弱视患者的视皮质功能恢复困难重重。

基于为期 30mo 的三期试验研究,我们发现患儿在规范治疗 24mo 及终止治疗 6mo 后,视中枢激活范围保持稳定,既无明显扩大也未缩小。在治疗 24mo 后,视中枢的恢复终止,并在终止治疗 6mo 后,视中枢激活也一直处在稳定状态。故可以认为在 4~12 岁中度屈光参差性患儿在规范治疗 2a 后视中枢恢复终止,继续治疗对于视中枢的恢复无明显作用,可认为 24mo 是此阶段弱视患儿治疗的终止点。

由于本研究是针对儿童屈光参差性弱视研究,对于正常儿童对照组收集困难,故本试验中并未设立正常对照组进行研究。本试验为四维试验数据,暂没有正常儿童的研究数据可采用。本试验对象为儿童,试验中配合度较成人差,因无法配合试验剔除病例较多,故只研究了 4~12 岁的 13 例患者,且均为中度屈光参差性弱视,未能

收集轻度及重度患者进行比较、观察。本研究结果中患儿 fMRI 图中激活点较小,故未进行多重校正。本研究采用随机点立体视觉检查图,只进行了近立体视刺激,未行远立体视刺激。希望今后能继续丰富病例,扩展此研究,弥补本次研究的不足。后续对于患儿静息态 fMRI 试验仍在继续,通过此试验以研究较小年龄患儿治疗后视中枢恢复是否一致。

参考文献

- 1 李少敏. 弱视的实验研究及临床治疗展望. 中国斜视与小儿眼科杂志 2014;22(2):40-41-45
- 2 安喜艳,赵堪兴. 功能磁共振成像在弱视中的应用. 国际眼科纵览 2006;30(4):273-276
- 3 赵堪兴,郑曰忠. 目前我国弱视临床防治中亟待解决的问题. 中华眼科杂志 2009;45(11):961-962
- 4 Li Q, Jiang Q, Guo M, et al. Grey and white matter changes in children with monocular amblyopia: voxel - based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Br J Ophthalmol* 2013;97(4):524-529
- 5 Joly O, Franko E. Neuroimaging of amblyopia and binocular vision: a review. *Front Integr Neurosci* 2014;8:62
- 6 刘佳佳,王飞,洪炜,等. 立体视觉下人类大脑激活的功能核磁共振初步研究. 北京师范大学学报(自然科学版) 2013;49(6):640-644
- 7 Georgieva S, Peeters R, Kolster H, et al. The processing of three-dimensional shape from disparity in the human brain. *J Neurosci* 2009;29(3):727-742
- 8 Horton JC, Hocking DR. Timing of the critical period for plasticity of ocular dominance columns in macaque striate cortex. *J Neurosci* 1997;17(10):3684-3709
- 9 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
- 10 Pitito M, Schneider FC, Paulson OB, et al. Alterations of the visual pathways in congenital blindness. *Exp Brain Res* 2008;187(1):41-49
- 11 王天月. 基于静息态 fMRI 的屈光参差性弱视儿童脑功能连接密度的研究. 天津医科大学 2014 年