

DIT 与 BOLD-fMRI 技术对屈光不正性弱视皮层损害机制的研究

郭明霞 张云亭 张权 李威

【摘要】 目的 基于大脑各皮层区的功能动力学特征受到皮层间及皮层外解剖结构连接制约的观点,探讨屈光不正性弱视视觉皮层功能损害与胼胝体、视辐射发育不良的关系。方法 利用弥散张量成像(DTI)及纤维跟踪技术(DTT)比较30例屈光不正性弱视患者与30例正常人胼胝体、视辐射各向异性分数(FA)值和平均弥散系数(DCavg)值,及神经纤维投射方式;并对屈光不正性弱视组和正常组各10例例行血氧水平依赖的功能性磁共振成像(BOLD-fMRI),分别在平面与立体图刺激下比较视皮层激活水平。结果 与正常组比较,屈光不正性弱视组背侧视皮层区域激活范围与强度显著低于正常组,胼胝体体部DCavg值显著高于正常组,视辐射FA值显著低于正常组,连接枕叶与顶枕联合皮层的胼胝体纤维数与视辐射纤维数明显减少。结论 胼胝体后部和视辐射发育不良,视皮层神经元活动减少或神经元同步化活动减少可能是弱视视觉皮层功能损害的主要机制。

【关键词】 屈光不正性弱视, 功能磁共振成像, 弥散张量成像, 纤维跟踪技术, 皮层激活

Study on the mechanism of cortical deficit in people with ametropic amblyopia by DTI and BOLD-fMRI GUO Ming-xia¹, ZHANG Yun-ting^{1,2}, ZHANG Quan², et al. 1. Department of Medical Imaging, Tianjin Medical University, Tianjin 300203, China. 2. Department of Radiology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

【Abstract】 Objective The functional dynamics within segregated cortical areas are believed to be constrained by both intrinsic and extrinsic anatomical connections. The objective of this study was to investigate the relationship between functional deficit of visual cortex and disruption in callosal and optic radiation development in human ametropic amblyopia. Methods The fractional anisotropy (FA), average diffusion coefficient (DCavg), neural fiber tracts of corpus callosum and optic radiations between 30 persons with ametropic amblyopia and 30 healthy ones were compared by diffusion tensor imaging (DTI) with tractography (DTT); The visual cortical activity induced by plane-and stereo-figure in 10 of the 30 ametropic amblyopic persons and 10 of the 30 healthy ones were compared by use of blood oxygenation level dependent-functional magnetic resonance imaging (BOLD-fMRI). Results The activation in the regions of dorsal visual cortex decreased or disappeared in ametropic amblyopic group compared with the normal group, DCavg values in the body of corpus callosum was higher, and FA values in bilateral optic radiations were lower. All these results have statistical significance and coincide with the decreased neural fibers of the optic radiations, body and splenium of corpus callosum. Conclusions The disruption in the development of corpus callosum, optic radiations and the reduced activity of the neurons or reduce synchronization among activity neurons in visual cortex may be major causes of visual cortical deficit in people with ametropic amblyopia.

【Key words】 Ametropic amblyopia; Functional Magnetic Resonance Imaging; Diffusion Tensor Imaging; Tractography; Cortical activation

血氧水平依赖的功能磁共振成像(Blood Oxygenation Level Dependent-functional Magnetic

Resonance Imaging, BOLD-fMRI) 技术是近十余年来发展的一种成像技术,可以反映人脑在受到某种刺激或执行某种任务时大脑皮层功能区的激活情况^[1]。和弥散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)和弥散张量纤维跟踪(Diffusion Tensor

作者单位: 300203 天津, 天津医科大学医学影像学系(郭明霞, 张云亭); 天津医科大学总医院放射科(张云亭, 张权, 李威)
通讯作者: 郭明霞

Tractography, DTT) 技术是近几年 MRI 技术的一项重大进展, 是利用弥散张量数据在活体上三维显示脑白质纤维束的一种无创性成像方法^[2]。这两种技术在大脑的联合应用, 有利于揭示神经解剖与神经功能间的关系。但 DTI 与 BOLD-fMRI 联合应用的报道不多, 也未见关于弱视患者皮层功能损害与胼胝体、视辐射纤维束间相关性研究的报道。本研究初步将 DTI 与 BOLD-fMRI 联合应用于屈光不正性弱视患者和正常人视觉皮层功能与胼胝体、视辐射发育状况及神经纤维投射方式的相关性研究, 以阐明屈光不正性弱视皮层功能损害的神经机制。

材料与方法

1. 受试对象

屈光不正性弱视 30 例, 年龄 5~31 岁, 其中男 14 例, 女 16 例; 正常对照 30 例, 年龄 6~28 岁, 其中男 17 例, 女 13 例。正常对照组裸眼或矫正视力为 1.0 或以上。屈光不正性弱视组在充分矫正后弱视眼视力为 0.7 或以下, 无其它眼部异常及全身疾患。弱视组与对照组所有受试者行 DTI, 弱视组及对照组各 10 例行 BOLD-fMRI。

2. BOLD-fMRI 成像过程的视觉刺激程序

视觉刺激程序采用编程软件“presentation”编写, 受试者通过 google 眼镜可看到刺激内容。google 眼镜加上立体视觉测试专用红蓝滤光片, 刺激任务为图案相同的平面图与立体图。实验采用组块任务模式的刺激过程如图 1 所示: 适应期 4 个时相, 视野中央提示“准备 8 秒”; 对照 40 个时相, 视野中央显示“+”字; 任务刺激 40 个时相, 分别采用平面图、立体图刺激。该实验共 84 个时相, 时间为 2 分 48 秒。实验过程中要求受试者注视屏幕, 保持头部静止不动。



图 1 平面、立体图的视觉刺激过程

3. 成像设备及成像参数

采用 GE 公司 1.5T Twin Speed Infinity with Excite I 磁共振全身扫描仪及头部正交线圈, 对受试者行高分辨 T₁WI、BOLD-fMRI 及 DTI 扫描。

轴位 T₁WI 选用 FLAIR 序列, 参数如下: 重复时间 (TR) 2250ms, 回波时间 (TE) 11.6ms, 反转恢复时间 (TI) 760ms。视野 24cm × 18cm, 矩阵 320 × 240。层厚 7mm, 层间距 0mm, 共 21 层, 包

括从头顶至小脑下缘的全脑范围。采集次数为 2, 扫描时间为 3 分 29 秒。

BOLD-fMRI 扫描采用梯度回波 (gradient echo, GRE) 单次激发回波平面成像技术 (echo planar imaging, EPI)。参数如下: TR 2000ms, TE 40ms, 反转角 90 度。视野 24cm × 24cm, 矩阵 64 × 64。层厚 7mm, 层间距 0mm, 扫描层面与 T1WI 完全一致, 共 21 层。扫描时间与视觉刺激内容相对应。

DTI 扫描采用弥散加权 (diffusion weighted) 回波平面成像技术 (echo planar imaging, EPI) 参数如下: TR 8300ms, TE 79.7ms, 反转角 90°。视野 24cm × 24cm, 矩阵 128 × 128, 2NEX。层厚 4mm, 层间距 0mm, 共 22 层。b 值为 0, 1000s/m², 13 个弥散敏感梯度方向。扫描范围包括胼胝体、视辐射及枕叶, 扫描时间 4 分 09 秒。

4. 数据预处理及统计分析

BOLD-fMRI 实验数据采用 SPM99 软件进行预处理和统计分析。数据预处理包括运动校正、空间标准化和空间平滑处理。统计分析过程: 对弱视组和对照组受试者 BOLD-fMRI 扫描数据分别链接, 进行组间分析, 获得各组脑区激活图; 再将弱视组和对照组 fMRI 扫描数据链接, 进行组间分析, 获得对照组与弱视组脑区激活差异图。激活图叠加于 Talairach 标准三维模板脑, 统计激活范围 (用像素数表示) 及激活强度 (用 t 检验的统计值 T 表示), 激活范围阈值设定为 10 个像素, 统计阈值设定为 $p < 0.001$ 。

DTI 数据采用 Volume 1.66 软件进行处理, 获得 DTI 伪彩图, 分别取胼胝体压部、膝部、体部以及两侧视辐射等兴趣区, 测量 FA 值及 DCavg 值; 分别取胼胝体、视辐射进行神经纤维跟踪, 生成 DTT 图像。阈值设定: $FA \geq 0.18$, $DCavg (\times 10^3) \leq 3.00$, $Angle (degree) \leq 30.00$ 。统计分析过程: 测得弱视组与对照组各 30 例相应兴趣区的 FA 值及 DCavg 值采用 SPSS10.1 软件进行统计学处理, 正态和方差齐性检验, 独立样本 t 检验, 统计结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. BOLD-fMRI 功能成像结果

在平面与立体图刺激下, 屈光不正性弱视组与正常对照组脑功能区激活情况及其差异如图 2 (a) ~ (f) 所示。在平面图刺激下, 屈光不正性弱视组与正常对照组主要为舌回 (BA 17)、枕下回

(BA18) 等视皮层激活, 但弱视组激活范围与激活强度均显著低于对照组; 在立体图刺激下, 弱视组舌回 (BA17)、楔前叶 (BA19) 有小范围激活, 对照组与空间位置、立体视觉信息加工有关的背侧通路: 枕下回 (BA18)、舌回 (BA17)、枕中回 (BA18、19)、顶上小叶 (BA7) 及小脑等区有明显激活, 弱视组与对照组激活范围与激活强度均存在显著差异。屈光不正性弱视组与对照组脑功能区激活的组分析结果如表 1、2 所示。在平面图刺激下, 激活差异显著脑区为舌回与枕下回 (BA18); 在立体图刺激下, 激活差异显著脑区为枕下回 (BA18)、顶上小叶 (BA7)、顶上小叶 (BA40) 及小脑等。

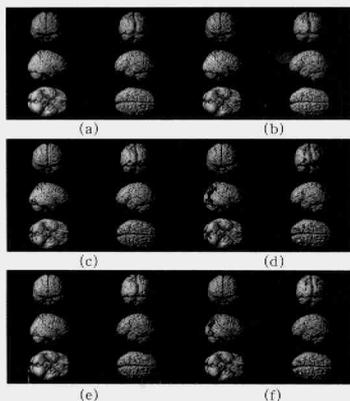


图 2 平面与立体图刺激下弱视组与对照组脑功能区激活情况

(a) 平面图刺激下弱视组脑功能区激活情况; (b) 立体图刺激下弱视组脑功能区激活情况; (c) 平面图刺激下对照组脑功能区激活情况; (d) 立体图刺激下对照组脑功能区激活情况; (e) 平面图刺激下弱视组与对照组脑功能区激活差异; (f) 立体图刺激下弱视组与对照组脑功能区激活差异。

表 1 平面图刺激下弱视组与对照组脑功能区激活差异

差异最大点坐标			差异所在部位	差异强度
x	y	z		
34	-84	-2	右侧枕下回, BA18	5.21
-4	22	48	左侧额上回, BA8	4.43
16	-86	-8	右侧舌回, BA18	4.35

2. DTI 检测结果

屈光不正性弱视组与正常对照组胼胝体和视辐射 FA 值及 DCavg 值测量结果如表 3 所示。

检测结果显示屈光不正性弱视组胼胝体压部、体部 DCavg 值高于正常对照组, 其中体部差异有统

表 2 立体图刺激下弱视组与对照组脑功能区激活差异

差异最大点坐标			差异所在部位	差异强度
x	y	z		
30	-88	-4	右侧枕下回, BA18	8.26
32	-70	42	右侧顶上小叶, BA7	6.09
-30	-48	34	左侧顶上小叶, BA40	5.64
-20	-72	42	左侧顶上小叶, BA7	5.38
16	-78	-26	右侧小脑	4.46

表 3 弱视组与对照组胼胝体及视辐射 FA 值及 DCavg 值测量结果

	正常对照		屈光不正性弱视	
	FA	DCavg × 10 ³	FA	DCavg × 10 ³
胼胝体压部	0.7583 ± 0.0630	0.7663 ± 0.0724	0.7463 ± 0.0786	0.7901 ± 0.0864
胼胝体膝部	0.7045 ± 0.0526	0.8191 ± 0.0576	0.7195 ± 0.0903	0.7925 ± 0.0461
胼胝体体部	0.5214 ± 0.0596	0.8914 ± 0.0802	0.4983 ± 0.0977	0.9529 ± 0.1051*
左侧视辐射	0.5411 ± 0.0526	0.7759 ± 0.0460	0.4756 ± 0.0728**	0.8092 ± 0.0600*
右侧视辐射	0.5373 ± 0.0360	0.8140 ± 0.0438	0.4848 ± 0.0891**	0.8362 ± 0.0477

* 表示 P < 0.05, ** 表示 P < 0.01

计学意义, 胼胝体压部、体部 FA 值低于对照组, 无统计学意义; 弱视组两侧视辐射 FA 值低于对照组, 差异均有统计学意义, DCavg 值高于对照组, 其中左侧差异有统计学意义。

3. DTT 纤维跟踪结果

屈光不正性弱视组中 21 例穿过胼胝体连接两侧大脑枕叶及顶枕联合区神经纤维出现部分缺失, 对照组 3 例出现部分缺失; 弱视组 23 例出现单侧或双侧视辐射纤维减少, 且完整性和平行性降低, 对照组 5 例单侧或双侧视辐射纤维数量相对较少。屈光不正性弱视组与正常对照组胼胝体及视辐射纤维跟踪结果与大脑正中矢状切面弥散加权像的重叠如图 3 (a) ~ (d) 所示。

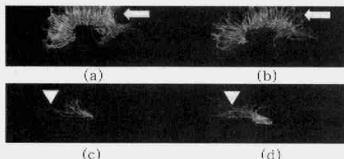


图 3 屈光不正性弱视患者与正常人群胼胝体、视辐射纤维

(a) 弱视患者胼胝体纤维部分缺失; (b) 正常人群胼胝体纤维; (c) 弱视患者视辐射纤维数减少; (d) 正常人群视辐射纤维。

讨论

DTI 与 DTT 的基本原理: 弥散为自由水分子的不规则随机运动, 水分子在自由无限制状态下, 向

各个方向运动的程度几乎相同,称为弥散各向同性。人体内水分子运动受到各种结构的限制,各个方向上弥散程度不同,如脑组织的有髓神经纤维,垂直于轴突方向比沿着轴突方向弥散所受的限制更大,这种现象称为弥散各向异性。DTI可通过DCavg等指标反映弥散运动的快慢,DCavg值高表示组织中水分子弥散运动快,可通过FA值等指标量化水分子各向异性程度来反映纤维束的完整性和方向一致性,FA值在0~1之间变动,弥散各向异性程度增加,FA值升高。DTT可利用水分子在三维空间不同方向上弥散运动的不同进行成像,显示神经纤维的走行,获得常规MRI所无法显示的神经纤维解剖细节。fMRI技术具有无损伤、直观及精确反映活体视皮层功能,并可通过改变刺激条件观察各脑区功能等优势,越来越受到国内外学者的重视^[3, 4]。DTI与fMRI的应用可同时显示脑功能与结构的信息,为研究神经功能与解剖结构间关系提供了新的方法。

本文利用BOLD-fMRI和DTI技术研究了屈光不正性弱视患者视功能损害与胼胝体、视辐射发育及神经纤维投射间的关系,结果显示:在平面图与立体图刺激下,屈光不正性弱视组比对照组初级皮层的激活范围与激活强度均存在显著差异;立体图刺激下,与对照组比较弱视组在与空间位置、立体视觉信息加工有关的背侧通路激活范围与强度显著下降,表明屈光不正性弱视患者初级视皮层及与处理立体视觉信息有关的背侧通路均功能异常。屈光不正性弱视组胼胝体压部、体部DCavg值高于对照组,FA值低于对照组,及穿过胼胝体连接两侧枕叶及顶枕联合区的神经纤维出现部分缺失,说明弱视患者胼胝体压部、体部发育及纤维投射方式异常,造成两侧大脑视信息传递与整合异常。BOLD-fMRI结果与DTI结果相关。John等^[5]用心理物理学方法分别采用需要单侧,双侧大脑整合视觉信息的目标进行视觉刺激,发现在同时需要双侧脑参与的过程中,弱视患者两侧大脑半球间的视觉信息传递与整合异常,并推测这与胼胝体压部发育异常有关。Marzi等^[6]发现Siamese猫视皮层后中部上雪氏回(PMLS)神经元的双眼性和视差敏感性明显依赖于胼胝体投射。因此,胼胝体压部、体部发育及纤维投射方式异常,可能是弱视患者立体视觉功能异常的主要原因之一。

本文结果还显示,屈光不正性弱视组两侧视辐射FA值比对照组下降有统计意义,并且视辐射纤维

的致密性、方向一致性下降,说明其视辐射投射异常,导致视觉刺激信息不能正常输入视皮层,该结果与弱视患者在视觉刺激下视皮层激活减少及外侧膝状核激活减少^[7]吻合,与大脑各皮层区的功能动力学特征受到皮层间及皮层外解剖结构连接制约的观点^[8]一致。邵立功^[9]等发现在视觉系统发育敏感期,单眼斜视和剥夺猫视皮层17区神经元N-甲基-D-天门冬氨酸亚基1(NMDAR-1)表达减少,提示在敏感期内调制神经递质释放、突触连接及生长分离能力减弱,可能是形成斜视和剥夺性弱视的内在因素。视觉刺激所诱发的视皮层细胞突触电位是由外侧膝核传入纤维的神经递质释放所引起的,视觉系统发育关键期异常视觉经验可导致支配视皮层的外膝核纤维(视辐射)的过度萎缩^[10],造成外侧膝核与视皮层细胞的突触连接减弱,神经递质释放减弱,影响了视皮层神经元正常发育,从而造成视觉皮层功能损害。

参 考 文 献

- 1 Logothetis NK, Pauls J, Augath M, et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001;412:150-157
- 2 Paker GJ, Stephan KE, Baker GJ, et al. Initial demonstration of in vivo tracting of axonal prjections in the mac aque brain and comparison with the human brain suing diffusion tensor imaging and fast marching tractography. *Neuro Image* 2002; 15: 797-809
- 3 Kamil U, David JD, Elizabeth JY, et al. Coupling of cerebral blood flow and oxygen consumption during physiological activation and deactivation measured with fMRI. *Neruo Image*, 2004, 23: 148-155
- 4 Goodyear BG, Nicolle DA, Humphrey GK, et al. fMRI response of early visual areas to perceived contrast in human amblyopia. *J. Neurophysiol*, 2000, 84: 1907-1913
- 5 John RS. Judgments of visual precedence by strabismics. *Behavioural Brain Res*, 1998, 90: 167
- 6 Marzi CA, Antonini M, Stecfano MD, et al. Callosum-dependent binocular interactions in the lateral suprasylvian area of Siamese cats which lack binocular neurons in areas 17 and 18. *Brain Res*, 1980, 197:230
- 7 Miki A, Liu GT, Goldsmith ZG, et al. Decreased activation of the lateral geniculate nucleus in a patient with anisometric amblyopia demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Ophthalmologica*, 2003, 217: 365-374
- 8 Ahmed TT, Olga C, Geoff JMP, et al. Characterizing function-structure relationships in the human visual system with functional MRI and diffusion tensor imaging. *Neuro Image*, 2004, 21: 1452-1463
- 9 邵立功, 郭静秋, 李婷玉. 单眼斜视和剥夺猫视皮层17区N-甲基-D-天冬氨酸受体1亚单位的表达. *眼视光学杂志*, 2002, 4 (4):211
- 10 Nicholls JG, Martin AR, Wallace BG, 等著, 杨雄里等译. *神经生物学*. 北京: 科学出版社, 2003, 656

(收稿时间: 2006-04)