

屈光参差性弱视儿童色觉中枢激活范围的 BOLD-fMRI 初步研究

张惠芳, 燕振国

作者单位: (730050) 中国甘肃省兰州市, 兰州军区兰州总医院眼科中心

作者简介: 张惠芳, 硕士研究生, 研究方向: 斜弱视。

通讯作者: 燕振国, 硕士研究生导师, 教授, 主任医师, 研究方向: 眼屈光学、眼底病. yanzhenguozy@163.com

收稿日期: 2014-03-08 修回日期: 2014-07-04

Visual cortex activation range of color vision with BOLD-fMRI in anisometropia amblyopia children

Hui-Fang Zhang, Zhen-Guo Yan

Ophthalmic Center, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Region, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

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

Received: 2014-03-08 Accepted: 2014-07-04

Abstract

• **AIM:** To analyze the recovery of visual cortex activation range of color vision in anisometropia amblyopia children after treatment by using blood oxygen level dependence-functional magnetic resonance imaging (BOLD-fMRI) and SPM8 software.

• **METHODS:** Self-control study. This fMRI study directly compared activity in visual cortex produced by color monocular stimulation in 13 monocular anisometropia amblyopia children. The project of study was blocked design. The data of functions and anatomical MRI was stimulated by three-primary colors and was preprocessed and analyzed by SPM8 that based on MATLAB software. According to the data, we compared the change of the central area of color vision when first visit and 1, 2, 4wk after treatment.

• **RESULTS:** The BA17, BA18, BA19 and BA37 of amblyopia children were different activated after they accepted the three-primary colors stimulation ($P < 0.01$). After 4wk treatment, amblyopia children accepted red stimulation, the visual cortex activation range without expanding; after accepting green stimulus, on the left side of the visual cortex BA37, BA19, BA20, the average t value were 3.5210, 3.2716, 3.1534 ($P < 0.01$); after accepting blue stimulation, the scope of the right side of visual cortex at BA19, BA18 were expanded to different extent, the average t value were 3.7345, 3.2701 ($P < 0.01$).

• **CONCLUSION:** After 4wk treatment, visual cortex

activation of color vision of anisometropia amblyopic children is expanded, but with low extent, after the short-term treatment of amblyopia, visual cortex activation of color vision has a certain degree of recovery but not obvious.

• **KEYWORDS:** anisometropia; amblyopic children; color vision; blood oxygen level dependence - functional magnetic resonance imaging

Citation: Zhang HF, Yan ZG. Visual cortex activation range of color vision with BOLD-fMRI in anisometropia amblyopia children. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(8):1484-1487

摘要

目的: 利用血氧水平依赖性功能磁共振成像 (blood oxygen level dependence - functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI) 及 SPM8 软件研究分析经过系统治疗后屈光参差性弱视儿童色觉中枢激活区域的恢复情况。

方法: 自身前后对照研究。利用 3.0T 超导磁共振采集 13 例屈光参差性弱视儿童色觉中枢激活区域的试验数据, 采用组块设计方案, 以三原色作为刺激源获取色觉皮层激活区功能核磁共振数据, 应用基于 MATLAB 软件下的运行的 SPM8 对数据进行预处理及分析, 对比初诊、治疗 1, 2, 4wk 后色觉中枢激活区域的变化。

结果: 弱视初诊患儿接受三原色刺激后, BA17, BA18, BA19, BA37 均有不同范围的激活 ($P < 0.01$)。经过 4wk 治疗后, 弱视患儿接受红色刺激后, 视觉皮层激活范围无扩大; 接受绿色刺激后, 视觉皮层左侧 BA37、左侧 BA19、左侧 BA20 激活范围均有不同程度扩大, 平均 t 值分别为 3.5210, 3.2716, 3.1534 ($P < 0.01$); 接受蓝色刺激后, 视觉皮层右侧 BA19、右侧 BA18 激活范围有不同程度扩大, 平均 t 值分别为 3.7345, 3.2701 ($P < 0.01$)。

结论: 经过 4wk 的系统治疗后屈光参差性弱视儿童色觉中枢激活范围较初诊时增大但幅度较低, 经短期治疗弱视患儿色觉中枢有一定程度的恢复但不明显。

关键词: 屈光参差性; 弱视儿童; 色觉; 血氧水平依赖性功能磁共振成像

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.08.32

引用: 张惠芳, 燕振国. 屈光参差性弱视儿童色觉中枢激活范围的 BOLD-fMRI 初步研究. *国际眼科杂志* 2014;14(8):1484-1487

0 引言

弱视是异常视觉经验引起的单眼或双眼最佳矫正视力降低 (≤ 0.8), 而没有视觉通路上的器质性病变^[1], 两种最常见的病因学是屈光参差性弱视和斜视性弱视^[2]。

弱视对患儿影响较大,除了导致视力下降,也可引起多种视觉功能障碍,其中就包括立体视觉障碍^[3]、视觉运动觉障碍^[4]、色觉异常^[5]等。随着 BOLD-fMRI 这一先进技术的出现,对弱视的研究正逐渐从较为表象、主观的研究转变为从神经机制上进一步客观研究弱视患儿的大脑视觉中枢。目前以闪烁棋盘格、颜少明立体图、颜色等作为刺激源、利用功能磁共振对弱视的研究已经比较成熟。有学者研究发现弱视患儿色觉神经传导通路异常^[6],本次试验我们以三原色作为刺激源使用 BOLD-fMRI 对治疗过程中弱视患儿视觉中枢进行前后对比研究,以期发现经过 4wk 的治疗弱视患儿色觉中枢的恢复状况。

1 对象和方法

1.1 对象

2013-06/08 于兰州军区总医院眼科门诊筛选视力低下、经 10g/L 盐酸环喷托酯滴眼液快速散瞳后验光,对不同年龄患儿采用不同的年龄下限^[7],诊断为屈光参差性弱视患儿共 13 例(男 8 例、女 5 例),年龄 5~10 (平均 7.2 ± 1.6) 岁,根据弱视诊断新标准^[7],分为 5~7 岁组(7 例)和 8~10 岁组(6 例)。双眼屈光相差球镜 $\geq 1.5D$,柱镜 $\geq 1.0D$,均为单眼弱视。其监护人均签订知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 设计刺激源

利用 Photoshop CS5 软件中 RGB 模式建立 1024 像素 \times 1028 像素的三原色矢量图(红绿蓝, R=红、G=绿、B=蓝),空白设计为灰白底中间黑色十字交叉。采用组块设计。利用 E-Prime 2.0 (Psychology Software Tools Inc.) 软件编写设计好的色觉刺激源。6 次任务循环,每次任务为 36s,共 216s。每一次任务包括刺激与控制两种状态,每种状态分别持续 18s,如图 1 所示。采用脑功能视觉刺激系统(SAMRTEC, SA-9900)通过控制操作间的视觉刺激仪将图相投射在磁共振检查仪后方的高质乙烯屏幕上而形成色觉刺激,每种颜色正好填满所投射的屏幕。当进行功能像扫描进行时,功能性核磁共振扫描与色觉刺激是同步进行的。

1.2.2 采集数据

采用德国 SIEMENS MAGNETOM Verio 3.0T 超导磁共振成像系统获取扫描数据。

1.2.3 获取功能像数据

关闭扫描间内照明设备,被试者平躺于磁共振扫描仪内,头部固定,配戴 MR 专用全覆盖式耳机,告知患儿扫描过程中保持头不要动,遮盖健眼后,患儿自行调整前方 15cm 处反光镜直至能完全看到整个屏幕。采用回波平面成像(echoplanar imaging, EPI)序列轴状位扫描模式采集数据。扫描参数为: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 \times 64,空间分辨率 Voxel:3.0mm \times 3.0mm \times 3.0mm。

1.2.4 获取结构像数据

被试者平躺于磁共振扫描仪内,头部固定。采用三维预磁化快速梯度回波(3D MPR)序列矢状位薄层扫描模式采集数据。扫描参数为: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 \times 256,空间分辨率 Voxel:1.0mm \times 1.0mm \times 1.0mm。

1.2.5 数据的预处理及分析

预处理数据:应用基于 MATLAB 软件下运行的 SPM8 对数据进行预处理,具体步骤为:(1)结构像与功能像数据的 DICOM 形式转换(DICOM Import):将扫描后功能像及解剖像数据格式转变为 SPM 解析格式,以供随后的数据预处理;(2)头动校正(realign):将上一步生成的功能像数据予以头动校正处

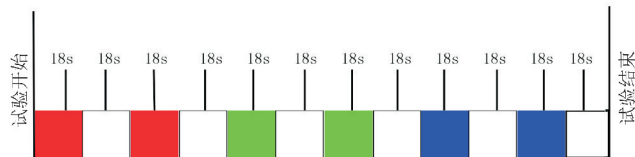


图 1 红绿蓝三种颜色方块代表刺激状态,白色方块代表控制状态。

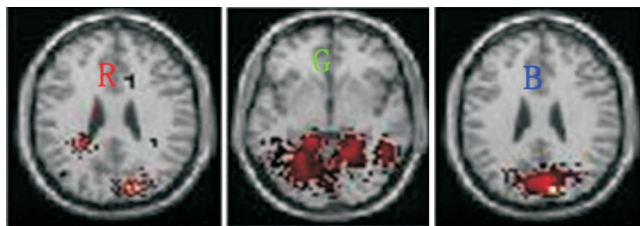


图 2 初诊时被试视觉皮层激活区 ($P < 0.01$), R, G, B 作为刺激源。

表 1 初诊时患儿大脑皮层激活区域(红色作为刺激源, $P < 0.01$)

脑区	坐标			体素	平均 t 值
	X	Y	Z		
左侧 BA37	-47	-33	-12	7	3.6314
右侧 BA19	20	-72	23	5	3.7179
右侧 BA18	20	-72	23	2	3.8723
左侧 BA19	-33	-45	-20	2	3.6244

理,去除平动 $> 2.0\text{mm}$,旋转 $> 2.0\text{degree}$ 的数据;(3)配准(coregister):将功能像与结构像数据进行匹配,对功能像与结构像做一个信息的变换;(4)分割(segment):对配准后的数据,按照大脑灰质、白质及脑脊液三部分进行分割,分割时我们所选择的标准是东亚大脑模板;(5)第一次标准化(normalise):结构像数据标准化处理;(6)第二次标准化(normalise):功能像数据标准化处理;(7)平滑(smooth):对标准化后的功能像数据予以平滑处理。第一次分析:对每个被试所获取的数据予以统计学分析后获得三原色作为刺激源时分别在色觉中枢激活的范围及所对应的数据。依次进行 specify 1st-level, estimate, results 即可获得结果及大脑皮层激活区域的图像 ($P < 0.01$)。第二次分析:目的为对比治疗后 1wk 与初诊、治疗后 2wk 与治疗 1wk、治疗后 4wk 与治疗 2wk、治疗后 4wk 与初诊视觉中枢激活范围有无变化。采用两独立样本 t 检验, $P < 0.01$ 。

统计学分析:应用基于 MATLAB (版本 R2010a) 软件下运行的 SPM8 对预处理后的数据进行统计学分析。采用 t 检验, P 值设定为 0.01,体素阈值设定为 6。

2 结果

2.1 初诊患儿单样本 t 检验

当 P 值设定为 0.01,大脑皮层被激活范围体素阈值设定为 6,接受三原色刺激后弱视患儿激活的大脑皮层范围主要集中在 BA18, BA19,同时 BA17, BA20 及 BA37 亦有部分激活(brodmann 缩写为 BA)(图 2)。BA17 为初级视觉皮层(V1), BA18, 19 为视觉联合皮层亦即视觉联合区(V2), BA37 为梭状回亦即高级视觉皮层(V4),见表 1~3。

2.2 两年龄组两样本 t 检验

当 P 值设定为 0.01,大脑皮层被激活范围体素阈值设定为 6,两年龄组对比后发现大

表2 初诊时患儿大脑皮层激活区域(绿色作为刺激源, $P < 0.01$)

脑区	坐标			体素	平均 t 值
	X	Y	Z		
左侧 BA18	-12	-40	34	255	4.6365
左侧 BA19	-12	-40	34	112	4.4754
左侧 BA37	-12	-40	34	24	4.1006
右侧 BA37	45	-28	8	35	4.0382
右侧 BA19	45	-28	8	30	4.1501
右侧 BA18	45	-28	8	19	4.3835
左侧 BA20	-12	-72	19	12	3.9912
右侧 BA20	45	-28	8	4	3.5421

表3 初诊时患儿大脑皮层激活区域(蓝色作为刺激源, $P < 0.01$)

脑区	坐标			体素	平均 t 值
	X	Y	Z		
右侧 BA18	15	-79	33	98	5.9957
右侧 BA19	15	-79	25	34	6.0197
右侧 BA37	15	-79	25	14	6.8395
右侧 BA17	15	-79	25	4	4.3329
右侧 BA19	13	-66	-12	22	5.6163
右侧 BA18	13	-66	-12	23	6.3292
右侧 BA19	18	-63	-27	17	5.3824
左侧 BA37	-45	-64	-23	6	4.6412

表4 治疗4wk与初诊时患儿相比大脑皮层激活区域的差异($P < 0.01$)

颜色	脑区	坐标			体素	平均 t 值
		X	Y	Z		
红色	无扩大激活范围					
绿色	左侧 BA37	-36	-45	-13	6	3.5210
	左侧 BA19	-36	-45	-13	5	3.2716
	左侧 BA20	-36	-45	-13	4	3.1534
蓝色	右侧 BA19	24	-83	-30	8	3.7345
	右侧 BA18	24	-83	-30	1	3.2701

脑皮层激活区域范围差异无统计学意义。

2.3 治疗前后自身对照 t 检验 经过统计学检验分析后,发现治疗1wk与初诊相比、治疗2wk与治疗1wk相比、治疗4wk与治疗2wk相比,大脑视觉皮层激活区域无差异。治疗4wk与初诊相比大脑皮层在BA18, BA19, BA20及BA37激活范围有不同程度的扩大,其中在BA19, BA37范围扩大较明显($P < 0.01$),而在BA17激活范围基本无扩大(表4)。

3 讨论

BOLD-fMRI是一种新兴的神经影像学方式,利用磁共振成像反映神经元活动所引发的血液动力改变,从而得到活体大脑皮层激活区域明确的结构与功能关系。任何活体组织在活动时均要消耗能量、氧气,由于神经元不能储存能量及氧气,大脑活动时必须即刻由血液循环带来大量的氧气(由HbO₂脱氧提供),血液供氧量大于神经元耗氧量(HbO₂>Hb),Hb属于顺磁性物质,可缩短T2(横向弛豫时间),由于此时Hb含量相对减少,T2延长导致局部信号增强。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,无需注入对比剂,属于无创性检查,且定位精确,为从神经机制上进一步研究弱视提供了客观、无创的新技术。

弱视的形成主要是由于一眼被主视眼长期压抑而导致的不能正常发育所致,在其形成过程中弱视眼是无法得到正常的色觉信号刺激的,因此由其传导至大脑色觉皮层的信息减少,而引起相应大脑皮层色觉中枢发育异常^[8]。导致弱视发生的原因很多,比如眼位不正(斜视,尤其是内斜视)、双眼屈光参差存在较大差异(屈光参差)、形觉剥夺(先天性白内障)等引起,在诸多原因当中尤以屈光参差为最常见的原因。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^[9]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^[10]。采用合理的方法对弱视进行系统治疗是保护儿童是觉功能、提高弱视患儿视力的重点。

色觉是外界物体的各种颜色对人眼视网膜视细胞的刺激与人的神经系统相互作用的结果。有研究表明人类识别颜色的脑功能定位起始于初级视觉皮层而后逐渐将信号传导至高级视觉皮层,V1及V2区最先被激活,信号传导至V4区,最后激活颞下回及额叶^[11]。以往有报道^[12]称V1位于两侧大脑半球枕叶后部内侧面,其功能的完整对于大多数视觉功能的实现是不可或缺的,它是直接接受视觉刺激的原始感受区,具有形觉、色觉、深觉的功能,对获取的视觉信号进行初步加工。V2作为视觉联合区综合自V1传导过来的视觉信息,将与运动相关的信息传至MT区,与颜色相关的信息传至V4区^[13]。已有试验证明对于颜色刺激,大脑中枢激活区域主要在V₄^[14],这与我们此次试验所得到的结果一致,额叶在加工形状或运动方向信息时起主要调节作用。本次试验利用三原色作为刺激源,我们发现屈光参差性弱视患儿大脑皮层在V1, V2, V4(BA17, BA18, BA19, BA37)均有不同程度激活,而额叶、MT区基本无激活。这一发现与大脑皮层各功能区的功能基本一致。研究亦发现接受三原色刺激后弱视患儿在V1的激活范围较V2, V4的激活范围小,与高级视觉皮层相较初级视觉皮层的功能损伤较为明显,这与谢晨等^[15]的研究结果一致。初诊时,弱视患儿接受三原色刺激后,对于红色,色觉中枢激活范围相对于蓝色及绿色较小,经过4wk治疗,弱视患儿在接受红色刺激后,色觉皮层激活范围无统计学意义上的扩大,这主要是由于黄斑中心凹区富含视锥细胞其对所有颜色均敏感,但越到中心凹周边视锥细胞含量越少,视杆细胞含量逐渐增加,中心凹周边的视杆细胞对红色极度不敏感,而对绿色、蓝色有一定的识别功能,对红色的传导只有中心凹视锥细胞参与,而绿色

蓝色信号的传导则同时有视锥细胞及中心凹周边的视杆细胞,因而传导至视觉中枢的红色信号相对于蓝色及绿色信号较少。

在本次试验中,治疗前3wk弱视患儿视觉皮层激活范围并无扩大,可见短期治疗对弱视患儿视觉中枢影响较小。而经过4wk治疗后,弱视患儿在BA19,BA37激活范围扩大明显,BA19是高级视觉联合皮层对BA17初步处理的色觉信息将其进一步整合后传导至BA37。对视觉皮层进行功能核磁共振的监测虽然可以客观反映弱视治疗效果,但是需要较长时间治疗后才能发现大脑视觉皮层激活范围的差异。研究发现初诊时及各个治疗阶段,两年龄组(5~7岁组、8~10岁组)大脑皮层激活范围无差异性,经系统治疗4wk后患儿大脑皮层激活区均有不同程度的扩大,对于5~10岁这一年龄段弱视患儿,年龄对视觉皮层的激活范围影响较小。

此次试验对象为屈光参差性弱视患儿,在试验过程中要求被试患儿头部不动,由于患儿配合满意度较差,所以最终被选择作为试验对象的患儿数量有限。目前并无利用BOLD-fMRI对正常患儿视觉皮层的系统大样本研究,且在试验过程中很难收集正常病例接受BOLD-fMRI检查,故本次试验只是采用弱视患儿治疗后自身前后对照,而未设置正常对照组。后续随访研究仍在继续,因此可对上述患儿继续监测,从而进一步了解屈光参差性弱视患儿接受三原色刺激后视觉皮层激活区的恢复情况。

参考文献

1 Pineles SL. Bilateral abnormalities of optic nerve size and eye shape in unilateral amblyopia. *Am J Ophthalmol* 2009; 148(4):551-557

2 Conner IP, Odom JV. Monocular activation of V1 and V2 in amblyopic adults measured with fMRI. *J AAPOS* ;11(4):341-350

3 Wallace DK. Stereoacuity in children with anisometropic amblyopia. *J AAPOS* 2011;15(5):455-461

4 Liang P. Study about visual motion of amblyopia in cortex. *Chin J Optometry & Ophthalmol* 2005; 7(3):152-154

5 沈苓. 弱视眼颜色视觉诱发电位的研究. *中国斜视与小儿眼科杂志* 2007;15(2):54-56

6 Hess RF. The amblyopic deficit and its relationship to geniculocortical processing streams. *J Neurophysiol* 2010;104(1):475-483

7 赵堪兴. 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

8 Lehmann M. Basic visual function and cortical thickness patterns in posterior cortical atrophy. *Cerebral Cortex* 2011;21(9):2122-2132

9 Holmes JM, Lazar EL, Melia BM, et al. Effect of age on response to amblyopia treatment in children. *Arch Ophthalmol* 2011; 129(11):1451-1457

10 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

11 王敏君. 人脑视觉皮层定位、定量脑功能成像研究. *中枢神经放射学* 2007;26(6):543-547

12 Qiu LL, Tian L. Neuroanatomical circuitry associated with exploratory eye movement in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *PLoS One* 2011;6(10):1-9

13 李凤鸣. *中华眼科学*. 第2版. 北京:人民卫生出版社 2011;368-369

14 王岩,马林,贾富仓. 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

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