文章编号:1000-5404(2006)09-0987-03

论著

屈光参差性弱视Brodmann17、18、19区的功能磁共振研究

李传明[1],王 健[1],余琼武[2],汪 辉[2],周 杨[1],谢 兵[1],邱明国[3] (第三军医大学:[1]西南医院放射科;[2]西南医院全军眼科中心;[3]基础医学部解剖学教研室,重庆市计算医学研究所,重庆 400038)

提 要:目的 利用血氧水平依赖性功能性磁共振成像(blood oxygen level dependent-functional magnetic resonance imaging, bold-fMRI)技术,探索屈光参差性弱视对不同级别大脑视觉皮层功能的影响。**方法** 以1.5 T磁共振成像系统采集10例屈光参差性弱视及8例正常志愿者枕叶视皮层兴趣区BOLD-fMRI数据,比较屈光参差性弱视组弱视眼与对侧眼,及弱视眼屈光矫正前后皮层神经元活动范围的不同,并与正常组对比,分析其改变特点及机制。**结果** 弱视眼皮层神经元的活动范围在Brodmann17、18、19区均明显小于对侧眼。弱视眼矫正屈光不正后皮层活动水平明显增高,激活范围明显增大。**结论** 屈光参差性弱视矫正屈光不正可部分提高弱视眼所属视觉皮层的活动能力,但其应高级别纹周皮层、纹旁皮层及低级别纹状皮层仍存在明显的功能损害。

关键词: 屈光参差性弱视;Brodmann17、18、19区;皮层损害;功能磁共振

中图法分类号: R338.3; R445.2; R777.44 **文献标识码:** A

Blood oxygen level dependent-fMRI study of Brodmann 17, 18, 19 in anisometropic amblyopia patients

LI Chuan-ming[1], WANG Jian[1], YU Qiong-wu[2], WANG Hui[2], ZHOU Yang[1], XIE Bing[1], QIU Ming-guo[3] ([1]Department of Radiology, [2]Department of Ophthalmology, Southwest Hospital, [3]Department of Anatomy, College of Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To assess the influence of anisometropic amblyopia on different level of visual cortex with blood oxygen level dependent-fMRI techniques (bold-fMRI). Methods 1.5T SIMENS SONATA MRI was used. The amblyopic eyes and the fellow sound eyes before and after ametropia correction on 10 anisometropic amblyopes and 8 normal subjects ware studied respectively. The activation on different levels of visual cortex were observed. Results The cortex activaion area of the amblyopic eyes was less than that of the fellow sound eyes on Brodmann 17, 18, 19. The cortex activation of amblyopic eyes increased greatly when the diopter was corrected. However, there was not distinct difference between two eyes of the 8 normal subjects. Conclusion Although ametropia correction can increase the cortex activity of amblyopic eye partly, there is still distinct function lesion in brodmann 17, 18, 19 area for anisometropic amblyopic eyes.

Key words: anisometropic amblyopia; Brodmann 17,18,19; cortical lesion; function magnetic resonance

屈光参差性弱视是一种儿童常见病,主要是由于屈光参差造成双眼物像清晰度与大小不等,屈光度较深一眼不能得到正常的清晰图像刺激,影响视觉发育,从而导致远视力小于等于0.8且不能矫正[1]。目前认为,其发病本质在于视通路及视皮层的长期废用导致其功能及结构发生改变,影响视觉信号的传导和处理。血氧依赖性功能磁共振成像技术(Bold-fMRI)能实时、无创、直观的显示视皮层神经元的活动,本试验采用这一技术对屈光参差性弱视对不同级别视觉皮层功能及结构的影响作一探索。

1 材料与方法

1.1 试验对象

屈光参差性弱视10例,其中男性3例,女性7例,年龄5~28岁,平均(12.5±8.15)岁;正常对照8例,其中男3例,女5例,年龄18~28(22±3.16)。试验前均在我院眼科进行小瞳验光及试镜,入选标准:试验组:单眼弱视,弱视眼矫正视力为0.6或0.6以下,对侧眼矫正视力1.0以上,双眼屈光差值大于等于3.00 D。正常对照组:双眼裸眼视力为0.5或0.5以上,矫

作者简介:李传明(1979-),男,山东省莱芜市人,硕士研究生,主要从事视觉脑功能成像及神经影像学方面研究。电话:13594131728

通讯作者:王 健,电话:(023)68754419,E-mail: wangjian@mail.tmmu.com.cn

收稿日期:2005-09-19;修回日期:2006-01-12

正视力为1.0以上，双眼屈光差值小于等于0.50 D。试验组与对照组均无其他严重眼部疾病及神经系统疾患，无全身疾病病史。

1.2 试验设计

视觉刺激采用SA-8800任务软件包，通过位于磁共振操作间的任务控制电脑控制。刺激源为闪烁频率为8空间频率为1 cycle/degree的圆形黑白棋盘格，对照刺激为固定于刺激屏中央的白色+点。受试者通过注视额前方固定的反光平面镜观察毛玻璃屏上的刺激图像，刺激源距受试者双眼约0.6 m。试验获取数据时，除了来自显示屏的光线外，被试所处环境中无其他光源，尽量减少试验过程中眼球眨动的影响。试验设计采用组块(BLOCKS)设计模式。试验中受试者患眼裸眼、患眼矫正及对侧眼分别注视接受刺激。组块由激活状态(activation state)与控制状态(control state)交替组成，每个状态2个周期，共采集40组数据；每个周期持续30 s，采集10次数据；舍弃每1个周期前2次采集的数据。

1.3 磁共振(MRI)信号采集

西门子1.5T磁共振仪采集。试验时，受试者取仰卧位，由海绵枕及头盔将头固定在正交头线圈上。先使用快速自旋回波(FSE)序列采集20层结构图像，扫描基线平行于前后联合连线，第8层通过枕极。BOLD数据采集采用EPI序列采集，复制T1WI定位像，层厚及位置与T1WI完全相同，TR：3 000 ms，TE：40 ms，矩阵64×64，平面像素3.75 mm×3.75 mm，反转角：90°。

1.4 图像处理及数据分析

试验所采集到的图像数据经光盘取出，进行离线处理。图像及数据处理采用AFNI软件，首先进行头动矫正及三维空间平滑。采用相关分析法，阈值设定为0.001，获取时间-信号强度动态曲线图及功能激活图像。将功能激活图像及3 D解剖图像Talairach标准化后，进行相关测量及分析。

1.5 研究指标及统计方法

采用AFNI自带软件，选择Brodmann17、18、及19区作为兴趣区(region of interest，ROI)，取ROI总激活的体素数为视觉皮层激活范围；对Brodmann17、18、19区激活体素数分别进行计算测量，各区激活的像素数为各区激活范围。采用SPSS 12.0统计软件，对同一受试者弱视眼屈光矫正前后、弱视眼与对侧眼皮层激活范围的差异进行两样本配对t检验。

2 结果

2.1 f-MRI功能定位结果

所有受试者弱视眼、对侧眼的兴奋区域均位于以枕极为中心的视觉皮层，主要兴奋区域位于距状裂周围的Brodmann17、18、19区。部分受试者颞下回、后顶叶、额叶及外侧膝状体有不同程度的兴奋。

2.2 皮层神经元活动情况

本试验选择屈光参差性弱视10例，其中8例完成了弱视眼与对侧眼的对比试验，7例完成了弱视眼戴眼镜前后对比的试验，5例既完成了弱视眼与对侧眼的对比试验，又完成了弱视眼戴眼镜前后的对比试验。弱视眼戴眼镜矫正前后、对侧眼、正常对照组双眼接受刺激时皮层神经元活动情况如表1、2。分别对正常组双眼视觉皮层激活情况的统计分析中显示，两眼间没有明显的差异($P>0.05$)。

表1 弱视眼裸眼及矫正后激活范围对比（单位：万体素）

编号	1	2	3	4	5	6	7
弱视眼矫正前	3.92	3.63	3.81	3.53	4.05	4.04	2.80
矫正后	4.64	4.25	4.21	4.21	4.24	3.80	3.18[a]

a：$P<0.05$，与对比

表2 弱视眼及对侧眼矫正视力激活情况对比（单位：万体素）

编号	1	2	3	4	5	6	7	8
弱视眼								
Brodmann17区	0.30	0.47	0.48	0.45	0.51	0.48	0.44	0.43[a]
Brodmann18,19区	2.92	3.34	3.38	3.76	3.70	2.70	3.36	3.81[a]
总和	3.22	3.81	3.86	4.21	4.21	3.18	3.70	4.24[a]
对侧眼								
Brodmann17区	0.28	0.52	0.52	0.47	0.53	0.48	0.48	0.48
Brodmann18,19区	3.46	4.19	3.49	3.86	4.14	3.29	3.53	3.91
总和	3.74	4.71	4.01	4.33	4.67	3.77	4.01	4.39

a：$P<0.05$，与对侧眼比较

结果显示，弱视眼矫正屈光不正后皮层神经元活动水平明显增加，激活范围明显增大，但仍明显小于对侧眼。而在正常组，无论两眼间视力有无差异，双眼之间激活范围并没有明显差异。进行分区比较时，统计学上弱视眼Brodmann17区(纹状区)激活范围明显小于对侧眼，Brodmann18、19区(纹旁区、纹周区)激活范围亦明显小于对侧眼。可见，弱视眼所属皮层在纹状区、纹旁区、纹周区均发生了明显的功能改变。

3 讨论

BOLD-fMRI是近年来兴起的具有高空间分辨力及无创伤性的脑功能研究方法，其以血氧水平依赖效应为核心检测和定位脑功能。其基本原理是：神经元活动对局部氧耗量和脑血流影响程度不匹配，血液中氧合血红蛋白/脱氧血红蛋白比例不同导致局部磁场性质发生改变。根据脑激活区与未激活区局部血流中氧合血红蛋白/脱氧血红蛋白比例不同所导致的MRI信号的差别，通过计算机应用相关分析软件绘制大脑皮层功能图，从而达到无创地直观的反映相关皮层的功能变化。

闪烁棋盘格能够提供复杂的视觉刺激，包括光学信息，图形信息，及运动信息等，使受试眼的各级皮层均能明显激活。为了观察分析晶状体屈光度对弱视眼视皮层功能是否有影响，及这种影响有多大，我们将弱视眼配镜矫正前后皮层的活动情况进行了比较。结果表明，弱视眼配镜矫正后，皮层神经元活动水平及活动范围明显增加，虽然其仍明显小于对侧眼。显然，矫正

弱视眼屈光不正，提高其视力，会明显增加视网膜及视神经后传的视觉信息量，激活了更大范围的皮层神经元。这说明，弱视眼所属视皮层可能存在一个特殊区域，裸眼条件下这些皮层神经元并不激活，矫正屈光不正后，它们又重新活动起来。显然，在视觉发育敏感期，这部分神经元处于一个交界区，若屈光不正长期得不到纠正，其功能甚至结构可能将逐渐退变。若及时进行屈光手术，它们将能够与其他神经元一样正常发育。因此，屈光参差性弱视患者应尽早进行屈光手术或配镜，以保护这个区域的神经元，避免其进一步转化。另一方面，在利用 BOLD 技术进行视觉系统尤其是弱视的研究时，应先矫正屈光不正，以避免由于双眼传入信息量不同而引起误差。

研究结果表明，弱视眼即使矫正屈光不正，兴趣区（Brodmann17、18、19 区）的活动水平及范围仍明显小于对侧眼。这提示双眼驱使皮层神经元活动不均衡[2]，患眼所属视通路及各级皮层神经元功能可能发生了明显改变。以往的研究表明，屈光参差性弱视 Brodmann17 区有明显的功能改变，激活强度及激活范围小于对侧眼[3,4]。本研究我们发现，这种改变同样发生在 Brodmann18 及 19 区，Brodmann18 及 19 区的改变甚至同等严重。Brodmann17 区也叫纹状区，为直接接受视觉刺激的原始感觉区，其功能是识别物像的立体结构，即形觉、深觉、色觉等。Brodmann18、19 区即纹旁区及纹周区，又叫视联合区，其功能是综合视觉信息，形成有意识的知觉，且与同侧及对侧大脑的运动、感觉、听觉、嗅觉、语言中枢等相连[5]。理论上，屈光较差眼由于长期无法形成清晰图像，视觉信息明显减少，同时双眼由于成像清晰度不同，视觉信号不能融合，弱视眼可能受到对侧眼的抑制，明显减少了视觉信号向初级视皮层的传导及初级视皮层对视觉信息的处理，导致视通路及初级视皮层无法得到足够视觉信号刺激。视通路及初级视皮层在长期发育中逐渐发生功能性改变。而较高级别的纹外皮层负责对复杂视觉信息进行综合处理获得整体知觉，视觉信息传入的减少也会明显影响其神经元的正常活动，由于纹外皮层在组织学上更加精密，功能上更加复杂，因此在视觉发育敏感期弱视眼长期屈光不正时，在长期废用中 Brodmann18 区、19 区等高级别纹外皮层可能更加容易受到损害，发生功能甚至结构的明显改变。

目前 fMRI 在视觉领域的研究已较广泛。以往的研究主要集中在分析弱视眼所属初级视皮层、外侧膝状体功能改变情况，及在接受不同空间频率及时间频率刺激时皮层激活的特点[6-8]。本试验着重分析了在高空间频率刺激时，不同部位及级别视觉皮层的损害情况，发现纹外皮层比纹状皮层功能损害更加明显，与弱视更加相关，并且发现弱视皮层功能损害情况与视力损害情况并没有相关性，对屈光参差性弱视的治疗、研究及加深对弱视本质的理解可能更有意义。

定位方面，本试验中视觉皮层的激活区域除枕叶 Brodmann17、18、19 区外，部分受试者颞下回、后顶叶、额叶及外侧膝状体有不同程度的兴奋。与以往的研究结果一致[2]。颞下回 MT 区属运动觉皮层，闪烁棋盘格不能提供有效的运动信息刺激，因此只有部分受试者激活。额叶的激活可能与情绪有关。外侧膝状体由于位置较深，体积较小，信号较弱，较易受到干扰，因此即使在正常眼，也不能完全激活。但据文[6]献报道，弱视眼的外侧膝状体激活强度明显小于正常眼。

BOLD-fMRI 目前在视觉研究中的应用日益广泛，但也存在诸多限制，如它不能研究到分子水平，因此难以揭示弱视的本质。个体差异较大，对试验环境依赖较强等。但它可以实时无创监测不同视觉刺激时不同部位大脑皮层的活动情况，为临床的研究提供一些线索。它使我们能直观的观察到皮层的工作状态，打破了在以前的研究中大脑作为“黑箱子”的局面。相信在未来的视觉研究中，BOLD-fMRI 能给视觉系统的生理、病理、神经机制研究带来新的希望。

参考文献：

[1] 刘家琦. 弱视[M]//李凤鸣. 眼科全书(下册). 北京：人民卫生出版社，1996：2955.

[2] 张志强，卢光明，梁　平，等. 屈光不正型弱视的功能磁共振成像研究[J]. 医学研究生学报，2004，17(5)：439-442.

[3] 刘　虎，赵堪兴，陈　敏，等. 斜视性弱视皮层损害的功能性磁共振成像研究[J]. 中华眼底病杂志，2004，20(1)：19-22.

[4] GOODYEAR B G, NICOLLE D A, HUMPHREY G K, *et al*. BOLD fMRI response of early visual areas to perceived contrast in human amblyopia[J]. J Neurophysiol, 2000, 84(4): 1907-1913.

[5] 李秋明，雷　方，李援东. 视路[M]//李秋明，郑广英. 眼科应用解剖学. 郑州：郑州大学出版社，2002：183-210.

[6] MIKI A, LIU G T, GOLDSMITH Z G, *et al*. Decreased activation of the lateral geniculate nucleus in a patient with anisometropic amblyopia demonstrated by functional magnetic resonance imaging[J]. Ophthalmologica, 2003, 217(5): 365-369.

[7] CHOI M Y, LEE K M, WANG J M, *et al*. Comparison between anisometropic and strabismic amblyopia using functional magnetic resonance imaging[J]. Br J Ophthalmol, 2001, 85(9): 1052-1056.

[8] ALGAZE A, ROBERTS C, LEGUIRE L, *et al*. Functional magnetic resonance imaging as a tool for investigating amblyopia in the human visual cortex: a pilot study[J]. J AAPOS, 2002, 6(5): 300-308.

（编辑　栾　嘉）