

功能磁共振成像在弱视研究中的新进展

宋琳琳 综述 张 伟 审校

Recent advances of fMRI in amblyopia study

Song Linlin, Zhang Wei. Tianjin Medical University, Tianjin Eye Hospital, Tianjin 300070, China

Abstract Functional magnetic resonance imaging (fMRI), which is an useful technique for non-invasive mapping of brain function, have a rapidly development in visual system study, especially in amblyopia study. It makes ophthalmologist to have a chance to study the neural mechanism of amblyopia. This review highlights current clinical applications and research involving patients with amblyopia. FMRI has been used for mapping of visual cortical deficit due to amblyopia in worldwide, observing the shift of eye dominance and functional deficit in visual motion area of cortex, comparing the pathogenesis in different types of amblyopia, especially anisometric amblyopia and strabismic amblyopia, and studying the medicine treatment of amblyopia. This article reviewed the advances of fMRI in amblyopia study in recent years.

Key words functional magnetic resonance imaging; amblyopia; visual cortex

摘要 近年来功能磁共振成像(FMRI)技术基于血管内血氧浓度的变化,可以无损伤地反映活体大脑功能,在视觉系统的研究中得到了迅速的发展,尤其在弱视的研究中已取得重要成果。FMRI 可用来从整体水平研究弱视患者的皮层损害特点,还能通过它观察眼优势柱转移、视觉运动觉能力的缺陷,比较不同类型弱视的脑功能变化,尤其屈光参差性弱视和斜视性弱视。就 FMRI 在弱视研究中的新进展进行综述。

关键词 功能性磁共振成像; 弱视; 视皮层

分类号 R 777.404 R 770.4 文献标识码 A 文章编号 1003-0808(2009)02-0153-04

功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术是近年在磁共振成像(MRI)技术基础上发展起来的一种研究脑功能的新技术。FMRI 以血氧水平相关效应(blood oxygenation level dependent, BOLD)为核心,利用 MRI 检测血液中的含氧浓度(BOLD 对比度),对脑组织进行实时功能成像并观测大脑某一部分的特定功能变化。自 Belliveau 等^[1]将其引入视觉研究以来,FMRI 在视觉系统研究中已取得重要成果,对研究弱视神经的机制产生了深远影响。

1 皮层损害的整体水平研究

弱视的脑成像可以定位皮层损害的位置,其优势是不需要中间动物模型阶段就可以反映人类的皮层功能。但其主要的不足为,它是一种特殊的、间接的反映神经功能的方法。早期的 FMRI 研究发现弱视眼驱

使的视皮层活动主要在 V1 区。一些研究表明 V1 区功能是正常的,只是纹外皮质的功能障碍^[2-3]。而另一些 FMRI 研究结果表明弱视视功能损害可能与 V1 区神经元功能特性的改变有关,发现 V1 区活动减少^[4-7],其中一些人认为失活模式与弱视心理物理学功能的丧失是相关的^[6]。Barnes 等^[5]应用 FMRI 对 10 例斜视性弱视患者进行研究,选用不同空间频率刺激,发现弱视眼对应皮层激活区 V1、V2 区活动均较正常眼减少,高空间频率刺激时更为显著。这表明斜视性弱视与双眼异常的相互作用有关,而 V1 区活动减少与对比敏感度降低并不相关。在其他成像研究中发现纹外皮层也受一定程度的影响^[2-5],只是损害的程度不同。Zhang 等^[8]研究发现双侧顶叶后部激活下降或消失是屈光参差性弱视患者立体视觉障碍的神经机制。Li 等^[9]用 FMRI 对 6 例正常眼和 11 例弱视者的视皮层活动进行了研究,发现大多数受试者中 V1 区明显受到影响,并且大脑成像损害涉及到纹外皮层的扩展区域,和 V1 区的活动减少密切相关,但是无论在高频率或低频率刺激下,纹状皮层和纹外皮层的损害

与心理物理学的对比阈均不相关。黄伟等^[10]研究表明弱视患者初级、高级视觉皮层均存在功能损害,但两者之间无明显因果关系。提示弱视是视觉神经通路多方面、多层次损害的综合结果。

弱视患者中,儿童与成人的视皮层损害存在差异。Conner等^[11]使用FMRI来研究15例7~12岁的儿童皮层视网膜定位结构,发现儿童在视皮层V1、V2、V3、V3A、VP、V4V的视网膜定位信号与成人是基本相同的。但是,定量分析表明儿童与成人在枕叶皮层的顶侧和颞侧区有显著差异,这些结果对研究儿童更高级的认知功能及弱视方面有重要作用。Mendola等^[7]用优化的像素形态测定法定量分析高分辨率大脑成像,结果表明弱视儿童和成人视皮层区的灰质容积有所减少,包括距状裂和初级视皮层;弱视儿童还有枕叶顶部皮层区和颞侧腹部皮层区的减少,弱视患者的对比敏感度有行为学缺陷。这和最近的研究弱视能导致空间定位和物体加工处理能力的损害相一致。以上结果为弱视儿童和成人的双眼视和视敏度降低均提供了神经解剖学基础。

Lerner等^[12]对14例弱视患者进行FMRI研究,显示刺激弱视眼时,大脑皮层对小图片的反应性显著下降,并且在初级视皮层和与中心凹相关的高级视皮层活动都明显减少。当用大图片刺激时,皮层反应无明显变化。但需要注意的是图形增大会产生两种相关的效应:(1)视网膜定位的偏心度向更周边的代表区转移;(2)空间频率下降。研究还发现在高级视皮层枕颞区,弱视眼对精细分析相关的区域有选择性损害,而大体轮廓相关区不受影响,说明高级视皮层的选择性异常与弱视眼的中心凹视力下降有关。Lerner等^[2]的早期研究发现,弱视在初级视皮层和高级视皮层都有选择性损害,而对精细分析相关的区域损害只在高级视皮层,以上研究结果均符合精细分析相关区域“下-上”的中心视觉效应,中心凹相关皮层重组的功能性选择和弱视的视觉发展异常相关。

2 眼优势柱转移的研究

哺乳动物的初级视皮层神经元具有眼优势,左右眼优势的双眼细胞是按垂直于皮层表面的柱状交替排列的,即形成眼优势柱。在可塑性关键期内,初级视皮层对视觉输入的变化非常敏感,单眼剥夺将导致眼优势柱由被剥夺眼向开放眼移动^[13]。

Liu等^[14]研究了2例屈光参差性弱视和1例单眼抑制者,结果发现在屈光参差性弱视中,眼优势柱向健眼转移,并且发现视力越差转移越明显,而单眼抑制者

并未有明显变化,说明转移和视力有关。在Liu等^[15]的早期研究中发现单纯的视力模糊(模拟屈光不正)并未发现眼优势柱的明显转移。但通过研究右眼戴滤光片而使进入右眼的光线减弱的受试者,发现优势柱明显向左眼转移。说明弱视一定存在其他的病理生理学机制,而不仅仅是视力低下导致的眼优势柱转移,但这一机制尚不十分清楚。其他研究者使用FMRI技术研究弱视患者视皮层的异常,结果均表明V1区有一定程度的异常。Algaze等^[4]发现弱视眼驱使的活动范围及活动水平均有所下降,刺激弱视眼时单眼和双眼间反应与对照组相比差异更显著。利用高空间分辨率的FMRI研究早发弱视的患者发现,弱视眼驱使的视皮层活动像素明显减少,而迟发弱视患者(2岁以后发病)对侧眼眼优势转移不明显^[16],说明早发和迟发弱视对眼优势柱转移的作用是不同的,弱视的发病时间可影响优势柱的转移,神经活动的眼优势转移仅在大脑发育的关键期产生。Conner等^[17]用FMRI研究19例成人(7例内斜视,6例屈光参差性弱视和6例对照者)的视皮层,发现与对侧眼相比,弱视眼的皮层BOLD信号强度明显减少,使用眼优势度指数来评估弱视的空间损害程度,斜视性弱视和屈光参差性弱视与对照组相比,两眼间的优势度指数有明显的差异,并且在V1、V2和中心凹代表区更为明显,与以前的PET、SPECT、MEG等结果一致。Conner等^[18]用相似的方法发现兴奋区位于枕极的V1区、V2区和中心凹代表区,与对侧眼相比,部分受试者弱视眼的BOLD信号明显减少,但在无双眼视的早发斜视性弱视,健眼的中心凹代表区范围较弱视眼明显增大,说明出现了皮层的重新定位,即出现了眼优势柱的转移。

Mendola等^[19]对9例正常受试者进行视敏度及FMRI研究,发现通过视敏度检查确定的主导眼皮层BOLD信号比对侧眼明显增强,尤其在V1V、V2V、VP和V4V,说明正常受试者两眼间存在BOLD信号差异。FMRI具有无创伤、无辐射、高的空间和时间分辨率的优点,可以通过刺激患者左眼或右眼皮层活动的方法更好地研究弱视患者小范围视皮层眼优势柱转移现象。

3 视觉运动觉的研究

视觉运动觉是一种基本视功能,它反映的是视觉系统对运动物体的分辨能力,能帮助判定物体的准确位置,从模糊的背景中将物体辨别出来。主管视觉运动的皮层区位于19与37、39交界处的V5区又称中颞区、MT区。弱视患者是否存在视觉运动觉能力的

缺陷,以往的试验结果结论不一。BOLD-FMRI 技术的出现为弱视视觉运动觉的研究提供了新的手段。Gabrielle 等^[20]用 FMRI 研究 2 例屈光参差性弱视患者,1 例单眼抑制者(调节性内斜视)和 4 例对照者,结果表明弱视眼受刺激时,皮层运动敏感区 V5、V3A 的活动减少,而视模糊或单纯的视力损害并不能减少皮层运动敏感区的活动,说明异常的运动知觉和皮层运动敏感区活动的明显下降很可能是弱视的一个特点,这和以往的心理物理学、实验研究及电生理学研究结果相一致^[21]。另外,动物模型也表明猴子的运动敏感区(MT 区)在实验性的弱视中也存在一定程度的异常^[22]。梁平等^[23]采用 FMRI 技术对 9 例弱视患者与 8 例健康志愿者分别进行两侧单眼的旋转光栅刺激、1.5 T 磁共振扫描和 SPM 软件离线处理,发现弱视患者弱视眼 V5 区的反应体素数目及反应强度均较正常眼低,正常人双眼间差异无显著性,弱视患者视皮层视觉运动觉功能下降。但是,究竟何种机制导致弱视患者视觉运动觉能力的下降有待进一步研究。

4 屈光参差性弱视和斜视性弱视的对比研究

很多影像学研究把弱视作为一种独立的疾病来研究,但事实上表明屈光参差性弱视和斜视性弱视的视皮层损害特点是不同的。Chio 等^[6]使用光栅模式证实了屈光参差性弱视在高空间频率刺激时,其弱视眼的大脑皮层神经元平均活动水平明显降低,而斜视性弱视却表现在低空间频率刺激时降低明显。Lee 等^[24]做了相似的研究,也发现屈光参差性弱视在高空间频率时 FMRI 反应降低,而斜视性弱视并无此反应。但刘虎等^[25]研究表明斜视性弱视患者的双眼像素指数较屈光参差性弱视明显减少,选用任一空间频率刺激,屈光参差性弱视患者弱视眼驱使大脑皮层神经元平均活动水平较对侧眼降低,而斜视性弱视患者仅在高空间频率刺激下有所降低。以上的研究均支持这样的假说,即高空间频率视信息的采集和编码可能是形成屈光参差性弱视的基础,而斜视性弱视可能与双眼异常的相互作用有关。Sireteanu 等^[26]用 FMRI 研究弱视者视觉的空间异常和时间的不稳定性,发现斜视性弱视比屈光参差性弱视的空间异常更明显,时间不稳定性也主要发生在斜视性弱视,并主要影响高级空间频率,说明与背侧的更高级的纹外皮层有关。因此,空间异常和时间的不稳定性能解释一些弱视患者初级视皮层活动发生的变化。总之,两种不同类型的弱视不仅双眼异常相互作用的程度不同,而且对视觉系统不同空间频率神经通路的损害也不同。

5 对弱视治疗的研究

左旋多巴是多巴胺的前体,视网膜的神经递质,其代谢产物多巴胺可以影响视网膜及视皮层水平的视觉系统。多巴胺是神经递质抑制剂,主要在突触水平起作用,动作电位的产生引起多巴胺释放,并与突触后神经元上的多巴胺受体结合起作用。FMRI 主要反映突触活动而不是神经元活动,弱视患者的视皮层多巴胺减少,其抑制作用降低,外源性多巴胺或左旋多巴能增加突触水平的多巴胺量,使抑制作用增强,从而引起信噪比和视敏度增强。

Pandey 等^[27]的弱视治疗研究认为左旋多巴是卡比多巴的复合体,是外周脱羧酶抑制剂,可以改进弱视儿童和成人的对比敏感度功能。Yang 等^[28]用棋盘方格刺激模式对 5 例单眼弱视者口服左旋多巴加遮盖治疗,7 周前后进行了 FMRI 研究,发现刺激健眼的皮层活动范围与服药前无明显变化,但是刺激弱视眼的视觉皮层激活强度及范围较服药前有所增加,因此认为左旋多巴改善弱视的视功能可能与治疗后的视皮层活动的增加有关。研究^[29]也表明长期口服左旋多巴加部分时间的遮盖治疗对视功能有明显改善,但是并不能排除是遮盖治疗引起的皮层活动增强。此外,一些 FMRI 研究表明在服用左旋多巴后弱视眼总的皮层活动趋向于减少。Algaze 等^[30]研究 6 例弱视患者和 9 例对照者服用左旋多巴前后的 FMRI 图像,发现弱视患者治疗后两眼间皮层活动的绝对差异增大,服药后弱视眼对应的皮层活动总量减少,但视敏度有所改善,而主导眼和对照眼未发现左旋多巴相关的皮层活动变化,表明左旋多巴对 FMRI 图像影响有人群特异性。Rogers^[31]的研究结果也表明弱视患者在服药前弱视眼的皮层活动面积及水平低于主导眼,服药后弱视眼皮层活动水平明显下降。

以上研究表明左旋多巴能改善弱视者视力,但在视皮层 FMRI 图像上却表现为活动增加和减少两种变化。可能与以下原因有关:(1)实验设计不同会得出不同的结论;(2)左旋多巴对脑血流及代谢的复杂影响所致。尽管我们发现治疗前后弱视眼的视敏度有所增加,但多巴胺在视路的准确定位效应还不清楚,随着超高空间分辨率功能影像学技术的发展,我们会更多地了解左旋多巴对脑功能的效应。

FMRI 也被用来评价接受过斜视治疗的弱视患者的大脑皮层反应。Nguyen 等^[32]用 FMRI 研究了在儿童时期接受过斜视治疗的弱视患者,发现弱视眼的视力低于 0.7 的受试者,刺激弱视眼引起的 V1、V3、V5

区的皮层活动减少,而视力正常或略低于正常的受试者,弱视眼产生的反应与健眼相当或反应有所增加,甚至在次级视皮层、楔叶、舌回、顶叶、额叶及眶额皮层区发现额外的反应活动,表明皮层反应随着疗效的不同而改变。已经治愈的弱视眼,即使视力仍低于对侧眼,但对视觉刺激的皮层敏感性增强。次级视皮层在成像认知和分析过程中起重要作用,皮层可塑性在弱视治疗很多年后仍可以存在。从而可以认为功能性弱视早期有效的治疗可提高视知觉的敏感性,加强皮层的可塑性。Mirzajani 等^[33]的研究发现视皮层区神经元有空间和时间频率的选择性,给弱视治疗研究提供了新的途径。

综上所述,FMRI 可直观显示弱视形成相关的皮层功能区,使人们能够全面、准确地理解弱视的神经机制。关于弱视的研究还需要解决很多问题,如神经元采样的重要性如何,弱视的形觉和运动处理过程是怎样的,皮层活动的空间依赖性如何,眼优势柱转移的中枢机制是什么,以上诸多问题均有待进一步深入研究。

参考文献

- Belliveau JW, Kennedy DNJ, McKinstry RC, et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging [J]. *Science*, 1991, 254: 716 - 719
- Lerner Y, Pianka P, Azmon B, et al. Area-specific amblyopic occipitotemporal object effects in human representations [J]. *Neuron*, 2003, 40 (5): 1023 - 1029
- Muckli L, Kiess S, Tonhausen N, et al. Cerebral correlates of impaired grating perception in individual, psychophysically assessed human amblyopes [J]. *Vision Res*, 2006, 46 (4): 506 - 526
- 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: 300 - 308
- Barnes GR, Hess RF, Dumoulin SO, et al. The cortical deficit in humans with strabismic amblyopia [J]. *J Physiol*, 2001, 533 (1): 281 - 297
- Choi MY, Lee KM, Hwang JM, et al. Comparison between anisometric and strabismic amblyopia using functional magnetic resonance imaging [J]. *Br J Ophthalmol*, 2001, 85 (9): 1052 - 1056
- Mendola JD, Conner IP, Roy A, et al. Voxel-based analysis of MRI detects abnormal visual cortex in children and adults with amblyopia [J]. *Hum Brain Mapp*, 2005, 25: 222 - 236
- Zhang Quan, Zhang Yun ting, Guo Ming xia, et al. Visual cortex related to stereopsis in patients with anisometric amblyopia; functional MRI evaluation [J]. *Chin J Med Imag Tech*, 2008, 24 (4): 493 - 495
- Li XF, Dumoulin SO, Mahsouri B, et al. Cortical deficits in human amblyopia: Their regional distribution and their relationship to the contrast detection deficit [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48 (4): 1575 - 1591
- 黄伟, 卢光明, 张志强, 等. 屈光参差性弱视皮层功能损害 fMRI 视网膜脑图研究 [J]. *临床放射学杂志*, 2008, 27 (6): 721 - 725
- Conner IP, Sharma S, Lemieux SK, et al. Retinotopic organization in children measured with fMRI [J]. *J Vision*, 2004, 4 (6): 509 - 523
- Lerner Y, Hendler T, Malach R, et al. Selective fovea-related deprived activation in retinotopic and high-order visual cortex of human amblyopes [J]. *Neuroimag*, 2006, 33 (1): 169 - 179
- 姚军平, 阴正勤, 王仕军. 蛋白质组学技术分析 Long Evans 大鼠眼优势柱可塑性终止相关蛋白 [J]. *眼科新进展*, 2006, 26 (6): 413 - 417
- Liu GT, Miki A, Francis E, et al. Eye dominance in visual cortex in amblyopia using functional magnetic resonance imaging [J]. *J AAPOS*, 2004, 8 (2): 184 - 186
- Liu GT, Miki A, Goldsmith Z, et al. Eye dominance in the visual cortex using functional MRI at 1.5 T: An alternative method [J]. *J AAPOS*, 2002, 6 (1): 40 - 48
- Goodyear BG, Nicolle DA, Menon RS. High resolution fMRI of ocular dominance columns within the visual cortex of human amblyopes [J]. *Strabismus*, 2002, 10 (2): 129 - 136
- Conner IP, Odom JV, Schwartz TL, et al. Monocular activation of V1 and V2 in amblyopic adults measured with functional magnetic resonance imaging [J]. *J AAPOS*, 2007, 11 (4): 341 - 350
- Conner IP, Odom JV, Schwartz TL, et al. Retinotopic maps and foveal suppression in the visual cortex of amblyopic adults [J]. *J Physiol*, 2007, 583 (1): 159 - 173
- Mendola JD, Conner IP. Eye dominance predicts fMRI signals in human retinotopic cortex [J]. *Neurosci Lett*, 2007, 414 (1): 30 - 34
- Gabrielle R, Bonhomme MD, Grant T, et al. Decreased cortical activation in response to a motion stimulus in anisometric amblyopic eyes using functional magnetic resonance imaging [J]. *J AAPOS*, 2006, 10 (6): 540 - 546
- Simmers AJ, Ledgeway T, Hess RF, et al. Deficits to global motion processing in human amblyopia [J]. *Vision Res*, 2003, 43 (6): 729 - 738
- Kiorpes L, Tang C, Movshon JA. Sensitivity to visual motion in amblyopic macaque monkeys [J]. *Vis Neurosci*, 2006, 23 (2): 247 - 256
- 梁平, 张志强, 卢光明, 等. 弱视患者的皮层视觉运动觉 [J]. *眼视光学杂志*, 2005, 7 (3): 152 - 154
- Lee KM, Lee SH, Kim NY, et al. Binocularity and spatial frequency dependence of calcarine activation in two types of amblyopia [J]. *Neurosci Res*, 2001, 40 (2): 147 - 153
- 刘虎, 赵堪兴, 陈敏, 等. 斜视性和屈光参差性弱视患者的功能磁共振成像研究 [J]. *中华眼科杂志*, 2006, 42 (10): 873 - 877
- Sireteanu R, Baumer C, Sarbu L, et al. Spatial misperceptions in amblyopic vision; Abnormal activation of the primary visual cortex [J]? *Klinische Monatsblätter für*, 2007, 224 (10): 780 - 786
- Pandey PK, Chaudhuri Z, Kumar M, et al. Effect of levodopa and carbidopa in human amblyopia [J]. *J Pediatr Ophthalmol Strab*, 2002, 39 (2): 81 - 89
- Yang CI, Yang ML, Huang JC, et al. Functional MRI of amblyopia before and after levodopa [J]. *Neurosci Lett*, 2003, 339 (1): 49 - 52
- Leguire LE, Komaromy KL, Nairus TM, et al. Long-term follow-up of L-dopa treatment in amblyopic children [J]. *J Pediatr Ophthalmol Strab*, 2002, 39 (6): 326 - 330
- Algaze A, Leguire LE, Roberts C, et al. The effects of L-dopa on the functional magnetic resonance imaging response of patients with amblyopia; a pilot study [J]. *J AAPOS*, 2005, 9 (3): 216 - 223
- Rogers GL. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) and effects of L-dopa on visual function in normal and amblyopic subjects [J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2003, 101: 401 - 415
- Nguyen TH, Stievenart JL, Le Gargasson JF, et al. Cortical response in treated functional amblyopia; a functional MRI evaluation [J]. *J Fr Ophthalmol*, 2006, 29 (10): 1129 - 1142
- Mirzajani A, Riyahi-Alam N, Oghabian MA, et al. Spatial frequency modulates visual cortical response to temporal frequency variation of visual stimuli: an fMRI study [J]. *Physiol Measure*, 2007, 28 (5): 547 - 554

(收稿:2008-02-26 修回:2008-12-20)

(本文编辑:高红)