

引文格式:王小琴,谢青,鲁宏,王雄. 共同性斜视患者大脑皮层激活强度的功能磁共振研究[J]. 眼科新进展,2015, 35(3):258-262. doi:10.13389/j.cnki.rao.2015.0069

【应用研究】

共同性斜视患者大脑皮层激活强度的功能磁共振研究[△]

王小琴 谢青 鲁宏 王雄

作者简介:王小琴,女,1987年10月出生,四川泸州人,硕士。联系电话:028-83016216; E-mail: wangxiaozhao928@163.com

About WANG Xiao-Qin: Female, born in October, 1987. Master degree. Tel: + 86-28-83016216; E-mail: wangxiaozhao928@163.com

收稿日期:2014-09-07

修回日期:2014-10-29

本文编辑:付中静

△基金项目:海南省自然科学基金项目(编号:811154);海口市重点科技计划项目(编号:2010-170)

作者单位:610500 四川省成都市,成都医学院第一附属医院眼科(王小琴);570208 海南省海口市,海口市人民医院暨中南大学湘雅医学院附属海口医院眼科(谢青);570208 海南省海口市,海口市人民医院暨中南大学湘雅医学院附属海口医院放射科(鲁宏,王雄)

通讯作者:谢青, E-mail: doc_xq@163.com

Received date: Sep 7, 2014

Accepted date: Oct 29, 2014

Foundation item: Natural Science Foundation of Hainan Province (No: 811154); Key Science and Technology Plan Foundation of Haikou (No: 2010-170)

From the Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College (WANG Xiao-Qin), Chengdu 610500, Sichuan Province, China; Department of Ophthalmology, the Affiliated Haikou Hospital, Xiangya Medical School of Central South University/Haikou People's Hospital (XIE Qing); Department of Radiology (LU Hong, WANG Xiong), Haikou 570208, Hainan Province, China

Responsible author: XIE Qing, E-mail: doc_xq@163.com

Functional magnetic resonance imaging study on cortex activation intensity in comitant strabismus

WANG Xiao-Qin, XIE Qing, LU Hong, WANG Xiong

【Key words】 comitant strabismus; cerebral cortex; functional magnetic resonance imaging

【Abstract】 Objective To compare cortical activation areas and intensity in comitant strabismus patients and normal subjects in response to the stereogram stimuli using blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging technology.

Methods Twelve subjects with comitant strabismus and 10 normal volunteers were enrolled in the study. The experiment was a block design. Functional MRI data were processed with the statistical parametric mapping 5 software. Results The difference in cortex activation intensity between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). During the disparity of 1200" RDS stimulus, the significantly lower cortex activation intensity in the strabismus group was observed in bilateral middle occipital gyri (BA18), bilateral inferior frontal gyri (BA45/47), right inferior temporal gyrus (BA37), left inferior parietal lobule (BA40), left postcentral gyrus (BA2) and left insular lobe (BA13). During the disparity of 2400" RDS stimulus, the significantly lower cortex activation intensity in the strabismus group was observed in left middle occipital gyrus (BA18), right inferior frontal gyrus (BA18), right inferior temporal gyrus (BA37), bilateral parahippocampal gyri (BA28) and left superior temporal gyrus (BA20); The significantly higher cortex activation intensity in the strabismus group was observed in right lingual gyrus (BA18). During the disparity of 3600" RDS stimulus, the significantly lower cortex activation intensity in the strabismus group was observed in right inferior frontal gyrus (BA9/47), left middle frontal gyrus (BA18), right inferior occipital gyrus (BA18) and left insular lobe (BA13); The significantly higher cortex activation intensity in the strabismus group was observed in right middle frontal gyrus (BA8/10). Conclusion The cortex activation intensity in right lingual gyrus and middle frontal gyrus of comitant strabismus patients are higher than those of healthy subjects, cortex activation intensity of bilateral occipital lobes, temporal lobes, frontal lobes, left insular lobe and parietal lobe are lower than normal.

【关键词】 共同性斜视; 大脑皮层; 功能磁共振

【摘要】 目的 采用血氧水平依赖性功能磁共振成像(blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)技术比较共同性斜视患者与正常受试者在接受不同视差的立体图刺激下激活脑区和激活强度的差异。方法 选取共同性斜视患者12例, 立体视觉正常者10例, 进行区块设计的fMRI研究。采用SPM5对数据进行预处理及分析。结果 两组激活强度比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。在视差1200"刺激下, 共同性斜视组激活强度低于正常组的区域表现为双侧枕中回(BA18)、双侧额下回(BA45/47)、右侧额下回(BA37)、左侧顶下小叶(BA40)、左侧中央后回(BA2)、左侧岛叶(BA13)。在视差2400"刺激下, 共同性斜视组激活强度低于正常组的区域表现为双侧枕中回(BA18)、右侧额下回(BA37)、双侧海马(BA28)、左侧额上回(BA20); 共同性斜视组激活强度高于正常组的区域表现为右侧舌回(BA18)。在视差3600"刺激下, 共同性斜视组激活强度低于正常组的区域表现为右侧额下回(BA47)、左侧枕中回(BA18)、右侧枕下回(BA18)、左侧岛叶(BA13); 共同性斜视组激活强度高于正常组的区域表现为右侧额中回(BA8/10)。结论 共同性斜视患者右侧舌回、额中回的激活强度高于正常人, 双侧枕叶、颞叶、额叶及左侧岛叶、顶叶的激活强度均低于正常人。

共同性斜视(comitant strabismus)是指在所有的注视方向的视轴偏斜角度相同, 在出生后双眼建立联合的发育时期遇到知觉或运动障碍而发生的斜

视。其病因仍不清楚, 目前认为与解剖、组织病理、屈光调节异常及遗传等多种因素有关^[1]。功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)

技术在视知觉领域应用广泛,可以了解视觉信息组成在大脑皮层处理、加工情况,并探讨视觉形成的相关神经机制^[2]。目前关于共同性斜视患者视觉中枢的研究较少。本试验采用血氧水平依赖性功能磁共振成像(blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)技术比较共同性斜视患者与正常受试者在接受不同视差的立体图刺激下激活脑区和激活强度的差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料与分组 选取共同性斜视患者 14 例,舍弃头部三维平移超过 2 mm、三维旋转超过 2° 的病例后,共纳入 12 例,其中男 5 例,女 7 例,年龄(16.9±3.9)岁。立体视觉正常志愿者 13 例,舍弃头部三维平移超过 2 mm、三维旋转超过 2° 的病例后,共纳入 10 例,其中男 5 例,女 5 例,年龄(21.2±2.7)岁。入选标准:共同性斜视组:(1)明确诊断为共同性斜视,水平斜视度≥15°,第一斜视角等于第二斜视角,无 A-V 综合征及垂直偏斜≤5°,注视 33 cm 与 5 m 目标时斜视度变化≤10°;(2)近立体视锐度>60"或无近立体视;(3)裸眼或最佳矫正视力≥1.0,无屈光参差;(4)双眼球各方向运动正常,无复视;(5)能理解并配合检查,右利手。正常组:(1)近立体视锐度≤60";(2)裸眼或最佳矫正视力≥1.0,无屈光参差;(3)能理解并配合检查,右利手。排除标准:(1)器质性眼病,既往眼部手术史;(2)神经系统疾病、头部外伤史及全身疾病史;(3)全身存在金属异物。对所有研究对象行视力、验光、三棱镜检查

远近斜视度,使用颜少明《数字化立体视觉检查图》第 2 版检测立体视锐度。两组研究对象的临床资料见表 1。所有受试者均被告知试验内容,并签署知情同意书。

表 1 两组研究对象的临床资料

Group	Gender	Prism diopter		Stereopsis/°
		33 cm (φ/△)	6 m (φ/△)	
Comitant strabismus	5F/7M	65.8±25.2	61.7±23.8	None or 100°*
Normal	5F/5M	-	-	40

Note: * Eleven patients had no stereopsis and one patient's stereopsis was 100°

1.2 视觉刺激 采用 E-Prime 2.0 软件编写刺激程序,刺激状态为随机点立体图,选自颜少明主编的《数字化立体视觉检查图》第 2 版,非交叉视差分别为 1200"、2400"、3600"(图 1-图 3)。静止状态为白底黑色“+”号(图 4),每个刺激和静止状态的任务重复 3 次。采用组块设计模式,试验共 3 个组块,由刺激与静止交替进行,刺激状态和静止状态各持续 20 s。视觉刺激通过笔记本电脑播放,连接投影仪投影到投影幕上。试验中受试者完全矫正屈光不正,配戴与刺激所用随机点图配套的红蓝眼镜。受试者平卧于磁共振检查床内,头固定在正交头线圈上,通过注视额前方固定的反光平面镜观察投影屏上的刺激图像。投影屏为正方形,边长为 50 cm,投影的图像为正方形,边长约为 40 cm,投影屏距离反光平面镜约 150 cm。在任务状态之前预扫描 10 s,为适应期,提示受试者做好准备,舍弃其数据。一次功能成像扫描时间为 6 min 10 s,共 185 个时相。

Figure 1 Disparity 1200" random dot stereogram. Figure 2 Disparity 2400" random dot stereogram. Figure 3 Disparity 3600" random dot stereogram. Figure 4 Resting state 图 1 视差为 1200" 的随机点立体图。图 2 视差为 2400" 的随机点立体图。图 3 视差为 3600" 的随机点立体图。图 4 静止状态

1.3 fMRI 采集 采用 GE 的 Signa HDx 3.0T 磁共振获取数据。试验共采集两部分数据:(1)三维全脑解剖图像采用三维磁化准备快速梯度回波(three dimensional magnetization prepared rapid gradient echo, 3D MPRAGE)进行扫描;具体参数如下:重复时间(time repetition, TR)5.6 ms,回波时间(time echo, TE)1.7 ms,翻转角 15°,视野(field of view, FOV)24 cm×24 cm,矩阵 320×256,层厚 1.2 mm,层距为 0,层数 128 层,扫描时间为 3 min 40 s,获得图像 248 幅。(2)BOLD 数据采集使用梯度回波-回波平面成

像(gradient-echo echo plannar imaging, GE-EPI)序列扫描,TR 2000 ms,TE 40 ms,翻转角 90°,FOV 24 cm×24 cm,矩阵 128×128,层厚 4 mm,层距为 0,层数 25 层,扫描时间为 6 min 10 s,获得图像 4625 幅。

1.4 数据处理及分析 首先使用 MRIcron 软件对 fMRI 图像进行格式转换,删除前 5 个时相的预扫描图像,对剩下的 180 个时相进行处理及分析。在 MATLAB7.14(R2012a)中采用脑功能成像处理分析软件包 SPM5 ([http://www. fil. ion. ucl. ac. uk/spm/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/))

software/spm5/) 对数据进行预处理及分析,包括时间点校正、头动校正、配准、空间标准化和平滑处理。运动校正时对检测到的头部三维平移超过 2 mm、三维旋转超过 2°的受试者数据进行舍弃,以减少头部运动对试验结果的影响;空间标准化的 fMRI 数据像素值设定为 3 mm×3 mm×3 mm,解剖像设定为 1 mm×1 mm×1 mm;以 6 mm×6 mm×6 mm 半宽全高的高斯函数对标准化图像进行空间平滑处理,降低空间噪声。然后将预处理后数据通过个体水平分析,得到每个研究对象的激活图。采用成组设计的两样本 *t* 检验进行组水平分析,将统计阈值概率设定为 $P<0.05$,激活范围阈值设定为 10 个体素,即连续激活体素数目>10 的激活区域为有意义的激活区;记录每个激活区的激活体积与激活强度,激活体积用体素数目表示,激活强度用 *t* 检验的统计值 *T* 表示,*T* 值越大,激活强度越高。最后,将组水平分析后的功能像数据经坐标转换重叠于 MNI 标准三维模

板脑上,对脑激活区进行空间定位。采用 xjView 软件(<http://www.alivelearn.net/xjview8/>)和 MRICron(<http://www.Mccauslandcenter.sc.edu/mricron/>)软件显示结果,将组水平分析所得功能像数据导入 Xjview 软件,得到相应的激活区域;将组水平分析所得功能像数据导入 MRICron 软件,得到相应的全脑 BOLD-fMRI 图像。

2 结果

2.1 共同性斜视组与正常组接受视差 1200"刺激后激活强度比较 共同性斜视组激活强度低于正常组的大脑皮质区域主要集中在右侧 BA18,以右侧枕中回最为强烈。另外还表现为双侧额下回(BA45/47)、左侧枕中回(BA18)、右侧颞下回(BA37)、左侧顶下小叶(BA40)、左侧中央后回(BA2)、左侧岛叶(BA13)。两组激活强度图像见图 5,数据见表 2($P<0.05$,未校正)。

Figure 5 Lower cortex activation intensity in strabismus group were observed in bilateral middle occipital gyruses (BA18),bialateral inferior frontal gyruses (BA45/47),right inferior temporal gyrus (BA37),left inferior parietal lobule (BA40),left postcentral gyrus (BA2) and left insular lobe (BA13) 共同性斜视组激活强度低于正常组的区域在双侧枕中回(BA18)、双侧额下回(BA45/47)、右侧颞下回(BA37)、左侧顶下小叶(BA40)、左侧中央后回(BA2)、左侧岛叶(BA13)

表 2 两组接受视差 1200"刺激后激活强度比较

Table 2 Comparison of cortex activation intensity between two groups under disparity of 1200" stimulus

Cluster	Cluster size	Brain regions	Brodmann area	T score	MNI coordinate		
					X	Y	Z
1	121	Right middle occipital gyrus	18	-21.36	33	-96	-3
2	71	Right inferior frontal gyrus	45	-4.75	63	9	21
3	68	Left middle occipital gyrus	18	-7.22	-30	-93	0
4	51	Right inferior temporal gyrus	37	-3.17	48	-51	-15
5	33	Left inferior frontal gyrus	45	-5.29	-45	33	6
6	29	Left postcentral gyrus	2	-3.44	-51	-27	48
		Left inferior parietal lobule	40				
7	23	Left inferior frontal gyruse	47	-4.11	-36	30	-9
8	20	Left insular lobe	13	-5.68	-42	-9	9

Note: Activation intensity in concomitant strabismus group is lower than in normal group when T value is negative

2.2 共同性斜视组与正常组接受视差 2400"刺激后激活强度比较 共同性斜视组激活强度低于正常组的大脑皮质区域主要集中在双侧 BA18,以左侧枕中回和右侧枕下回最为强烈。另外还表现为右侧颞下回(BA37)、双侧海马(BA28)、左侧颞上回(BA20)。共同性斜视组激活强度高于正常组的大脑皮质区域

表现为右侧舌回(BA18)。两组比较的差异图像见图 6,数据见表 3($P<0.05$,未校正)。

2.3 共同性斜视组与正常组接受视差 3600"刺激后激活强度比较 共同性斜视组激活强度低于正常组的大脑皮质区域主要表现为右侧额下回(BA47)、左侧枕中回(BA18)、右侧枕下回(BA18)、左侧岛叶

(BA13)。共同性斜视组激活强度高于正常组的大脑皮质区域表现为右侧额中回(BA8/10)。两组比较的差异图像见图 7,数据见表 4($P < 0.05$,未校正)。

表 3 两组接受视差 2400"刺激后激活强度比较

Table 3 Comparison of cortex activation intensity between two groups under disparity of 2400" stimulus

Cluster	Cluster size	Brain regions	Brodmann area	T score	MNI coordinate		
					X	Y	Z
1	181	Left middle occipital gyruse	18	-6.04	-30	-90	0
2	123	Right inferior frontal gyrus	18	-11.64	33	-96	-3
3	40	Right inferior temporal gyrus	37	-3.21	51	-60	-12
4	32	Right parahippocampal gyruse	28	-6.47	27	-36	0
5	26	Left parahippocampal gyruse	28	-4.82	-27	18	-9
6	20	Left superior temporal gyrus	20	-4.33	-39	-24	9
7	43	Right lingual gyrus	18	4.14	9	-75	-3

Note: Activation intensity in concomitant strabismus group is lower than in normal group when T value is negative. Activation intensity in concomitant strabismus group is higher than in normal group when T value is positive

Figure 6 Lower cortex activation intensity in the strabismus group were observed in left middle occipital gyrus (BA18),right inferior frontal gyrus (BA18),right inferior temporal gyrus (BA37),bilateral parahippocampal gyruses (BA28) and left superior temporal gyrus(BA20). The significantly higher cortex activation intensity in the strabismus group was observed in right lingual gyrus (BA18) 共同性斜视组激活强度低于正常组的区域在左侧枕中回(BA18)、右侧枕下回(BA18)、右侧颞下回(BA37)、双侧海马(BA28)、左侧颞上回(BA20)。共同性斜视组激活强度高于正常组的大脑皮质区域表现为右侧舌回(BA18)

表 4 两组接受视差 3600"刺激后激活强度比较

Table 4 Comparison of cortex activation intensity between two groups under disparity of 3600" stimulus

Cluster	Cluster size	Brain regions	Brodmann area	T score	MNI coordinate		
					X	Y	Z
1	120	Right inferior frontal gyrus	47	-4.21	42	30	-3
2	107	Left middle frontal gyrus	18	-3.50	-42	-87	0
3	102	Right inferior occipital gyrus	18	-6.66	15	-102	-6
4	79	Left insular lobe	13	-4.75	-42	-6	6
5	74	Right inferior frontal gyrus	9	-4.51	45	12	18
6	119	Right middle frontal gyrus	8	6.34	48	18	51
7	104	Right middle frontal gyrus	10	13.17	33	57	33

Note: Activation intensity in concomitant strabismus group is lower than in normal group when T value is negative. Activation intensity in concomitant strabismus group is higher than in normal group when T value is positive

3 讨论

共同性斜视是斜视的一种常见类型,目前主要以手术治疗为主,此外还有肉毒杆菌局部注射及配戴三棱镜、双光镜、渐进多焦镜等非手术治疗。部分先天性共同性斜视患儿双眼视功能无异常,早期行斜视矫正手术治疗,眼位达到正位后可获得良好的黄斑中心凹立体视。Mets 等^[3]回顾性分析了 72 例成人斜视患者术前和术后双眼视觉功能情况,他们采用 Titmus 立体图和 Worth4 点灯检查双眼视觉,

随访 6 周至 79 个月(平均 16.5 个月)后,发现 51% 的患者双眼视觉功能有所改善。共同性斜视术后双眼视功能的恢复与多种因素有密切关系。有报道称斜视矫正术成功的患者,其融合及立体视功能得到恢复,手术的目的不仅是改善美观,更重要的是帮助立体视功能的重建^[4]。但 Fawcett 等^[5]认为调节性内斜视患者的眼位矫正后,75% 患者仍然不能获得正常的立体视觉,可能与高调节性集合/调节(high accommodative convergence to accommodation, AC/A)的比率和斜视病程长有关系,而高 AC/A 值是引起

Figure 7 Lower cortex activation intensity in the strabismus group were observed in right inferior frontal gyrus (BA47), left middle frontal gyrus (BA18), right inferior occipital gyrus (BA18) and left insular lobe (BA13). The significantly higher cortex activation intensity in the strabismus group was observed in right middle frontal gyrus (BA8/10). 共同性斜视组激活强度低于正常组的区域在右侧额下回 (BA47)、左侧枕中回 (BA18)、右侧枕下回 (BA18)、左侧岛叶 (BA13)。共同性斜视组激活强度高于正常组的大脑皮质区域表现为右侧额中回 (BA8/10)

融合异常的常见原因,所以术后立体视觉尤其是精细立体视功能恢复差。国外学者采用免疫放射自显影技术研究患有斜视猴的纹状区视皮层代谢活动水平,发现纹状区视皮层存在异常的代谢活动模式,代谢活动会受到抑制,从而抑制双眼与视皮层的连接,引起双眼视觉异常^[6-7]。大脑皮层存在一种双眼视觉细胞,对立体视觉的形成起着重要作用。有研究发现斜视引起的立体视觉盲患者的纹外区无优势柱转移,推测可能与高级视皮层的双眼视觉细胞减少有关^[8]。

本试验结果显示共同性斜视组激活强度高于正常组的区域表现为右侧舌回 (BA18)、右侧额中回 (BA8/10),而双侧枕叶 (BA18)、颞叶 (BA20/28/37)、额叶 (BA9/45/47)、左侧岛叶 (BA13) 及左侧顶叶 (BA2/40) 的激活强度均低于正常人。目前认为额叶的 BA8 区是眼球运动中枢,管理两眼球同时向对侧凝视^[9]。本试验中两组接受视差 3600"刺激后,共同性斜视组在右侧额中回 (BA8/10) 激活强度高于正常组,可能由于共同性斜视患者在试验过程中眼球运动比正常组剧烈所致。Yang 等^[10]采用 fMRI 研究婴幼儿型内斜视的皮层功能,他们发现正常人视觉皮层激活区域位于双侧额回和左侧舌回,起着调节融合功能的作用。而婴幼儿型内斜视者左侧扣带回、双侧楔前叶和左侧角回的 BOLD 信号高于正常人,这些视皮层可能补偿婴幼儿型内斜视的融合功能异常。本试验中共同性斜视者激活强度高于正常的区域为右侧舌回和右侧额中回,与上述研究结果不一致,可能与研究对象、视觉刺激、试验设计不同有关。

BOLD-fMRI 技术具有无创伤性、不需要注射造影剂或同位素,可以多次采集等优点。其主要优点

是高空间分辨率,它为脑科学尤其是认知领域提供了一种新的研究方法,对影像医学的研究产生了深刻的影响。其准确性和特异性较高,可实时地监测不同视觉刺激条件下不同部位大脑皮层的兴奋情况,使我们能够观察到大脑皮层工作状态,为临床的研究提供一些新思路。

参考文献

- 1 Maconachie GD, Gottlob I, Mclean RJ. Risk factors and genetics in common comitant strabismus: a systematic review of the literature [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131 (9): 1179-1186.
- 2 Maggioni E, Tana MG, Arrigoni F, Zucca C, Bianchi AM. Constructing fMRI connectivity networks: A whole brain functional parcellation method for node definition [J]. *J Neuro Met*, 2014, 228 (3): 86-99.
- 3 Mets MB, Beauchamp C, Haldi BA. Binocularity following surgical correction of strabismus in adults [J]. *J APOS*, 2004, 8 (5): 435-438.
- 4 Fatima T, Amitava AK, Siddiqui S, Ashraf M. Gains beyond cosmesis: Recovery of fusion and stereopsis in adults with long-standing strabismus following successful surgical realignment [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2009, 57 (2): 141-143.
- 5 Fawcett SL, Birch EE. Risk factors for abnormal binocular vision after successful alignment of accommodative esotropia [J]. *J AAPOS*, 2003, 7 (4): 256-262.
- 6 Horton JC, Hocking DR, Adams DL. Metabolic mapping of suppression scotomas in striate cortex of macaques with experimental strabismus [J]. *J Neurosci*, 1999, 19 (16): 7111-7129.
- 7 Wong AM, Burkhalter A, Tychsen L. Suppression of metabolic activity caused by infantile strabismus and strabismic amblyopia in striate visual cortex of macaque monkeys [J]. *J AAPOS*, 2005, 9 (1): 37-47.
- 8 Jurcoane A, Choubey B, Muckli L, Sireteanu R. A pilot study for investigating cortical binocularity in humans using fMRI adaptation [J]. *Strabismus*, 2007, 15 (1): 33-37.
- 9 Alkan Y, Biswal BB, Alvarez TL. Differentiation between vergence and saccadic functional activity within the human frontal eye fields and midbrain revealed through fMRI [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (11): e25866.
- 10 Yang X, Zhang J, Lang L, Gong Q, Liu L. Assessment of cortical dysfunction in infantile esotropia using fMRI [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2013, 9 (23): 1-8.