

# 原发性开角型青光眼的视觉皮层激活及与临床检查结果的相关分析

戴慧 刘运练 胡春洪 李勇刚 漆剑频 夏黎明 郭亮

**【摘要】 目的** 评价原发性开角型青光眼 (POAG) 患者视觉皮层的激活情况, 探讨视觉皮层激活与临床检查结果——视网膜神经纤维层 (RNFL) 厚度和杯盘比 (C/D) 是否存在相关性。**方法** 收集 25 例 POAG 患者和 25 名性别、年龄匹配的健康志愿者, 对被试者的左、右眼分别进行单眼刺激组块设计的功能 MRI (fMRI) 试验, 视觉刺激采用全屏幕黑白翻转棋盘格, 运用 3.0 T MR 采集 BOLD-fMRI 功能序列和 BRAVO 结构像序列。数据处理与分析由统计参数映射 (SPM5) 完成, 获得病变组和对照组的组内平均激活图和组间差异图, 记录激活区的体素数目、激活强度和 MNI 坐标。用 Xjviewer 软件记录病变组个体的激活体素数目, 并将之与 RNFL 值、C/D 值及临床分期进行 Pearson 相关分析, 采用两样本 *t* 检验方法分析病变组和对照组的 RNFL 和 C/D 差异是否有统计学意义。**结果** 病变组和对照组的组内平均激活图显示双侧枕叶明显激活; 组间差异图提示病变组双侧枕叶、左侧海马及左侧小脑半球的激活强度弱于对照组; 病变组 RNFL 均值为  $(71.56 \pm 21.54) \mu\text{m}$ , 对照组为  $(111.88 \pm 9.96) \mu\text{m}$ , 病变组 C/D 均值为  $0.71 \pm 0.18$ , 对照组为  $0.36 \pm 0.08$ , 差异均有统计学意义 (*t* 值分别为  $-10.901$  和  $11.643$ ,  $P < 0.05$ ); 病变组枕叶激活体素数目与 RNFL、C/D 及临床分期无相关性 (*r* 值分别为  $0.157$ 、 $-0.113$  和  $-0.242$ ,  $P > 0.05$ )。**结论** fMRI 能显示 POAG 患者和健康志愿者接受视觉刺激时视觉皮层激活的差异, 可作为临床诊断青光眼的补充检查手段。但 fMRI 的结果分析与 RNFL 和 C/D 差异无统计学意义, 因此 fMRI 不能取代疾病严重性评估的临床检查。

**【关键词】** 青光眼; 磁共振成像; 光刺激

**Analysis of occipital lobe activation during functional MRI in patients with open-angle glaucoma and correlation with clinical results** DAI Hui\*, LIU Yun-lian, HU Chun-hong, LI Yong-gang, QI Jian-pin, XIA Li-ming, GUO Liang. \* Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: GUO Liang, Email: ilguoliang@sohu.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the activation of the visual cortex in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) and to explore whether the neuronal activity corresponds with retinal nerve fiber layer (RNFL) and cup-to-disc (C/D) values. **Methods** Twenty-five patients and 25 gender- and age-matched healthy volunteers were studied. Blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging (BOLD-fMRI) and three-dimensional brain volume imaging (3D BRAVO) sequences were obtained using 3 T MR imaging system. A full-screen black-white shift checkerboard was used for visual stimulus during the fMRI experiment and was performed on each eye of all subjects using a visual-acoustical system. All acquired data were postprocessed and analyzed by statistical parametric mapping (SPM). After analysis, individual activated mapping, intra-group mean activated mapping, and inter-group variant mapping were observed. The voxel number, intensity, and Montreal Neurological Institute (MNI) coordinate of the activated clusters were recorded. The Xjviewer software was utilized to obtain activated voxel numbers in occipital lobe. A Pearson correlated test was performed to test the correlation between the number of activated voxels and RNFL, C/D and Hodapp-Anderson-Parrish (HAP) clinical stage. **Results** Intra-group mean activated mappings of both patients and volunteers showed obvious activation in bilateral occipital lobes. As

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2013.04.009

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81201079, 81171392)

作者单位: 215006 苏州大学附属第一医院放射科 (戴慧、刘运练、胡春洪、李勇刚、郭亮); 华中科技大学附属同济医院放射科 (漆剑频、夏黎明)

通信作者: 郭亮, Email: ilguoliang@sohu.com

compared with healthy volunteers, the POAG patients exhibited statistically significantly decreased activation in bilateral occipital lobes, left hippocampus, and left cerebellum, along with lower mean RNFL [ $(71.56 \pm 21.54) \mu\text{m}$  versus  $(111.88 \pm 9.96) \mu\text{m}$ ] and higher C/D values ( $0.71 \pm 0.18$  versus  $0.36 \pm 0.08$ ;  $t$  value was respectively  $-10.901$  and  $11.643$ ,  $P < 0.05$ ). The number of activated voxels in the occipital lobes of POAG patients did not correlate with RNFL, C/D and HAP clinical stage of the corresponding eye ( $r$  value was respectively  $0.157$ ,  $-0.113$  and  $-0.242$ ,  $P > 0.05$ ). **Conclusions** fMRI demonstrated differences in visual cortex activation in POAG patients relative to healthy volunteers, suggesting it might be a promising complementary method for diagnosing glaucoma. However, fMRI findings did not correlate with POAG extent, as measured by RNFL and C/D values. Ophthalmological examination remains to play an important role in the evaluation of open-angle glaucoma.

**【Key words】** Glaucoma; Magnetic resonance imaging; Photostimulus

原发性开角型青光眼 (primary open-angle glaucoma, POAG) 是一组以慢性视网膜神经节细胞及其轴突进行性丢失为共同特征的视神经病变, 导致视盘的改变和视野的缺失, 青光眼引起的视野缺失是不可逆性的, 是世界上第二大致盲原因。视觉通路和 (或) 初级视觉皮层神经元数目减少、生物活性减弱<sup>[1]</sup>。笔者采用高分辨率、无放射性、无侵入性的血氧水平依赖功能 MRI (blood oxygenation level-dependent functional MRI, BOLD-fMRI) 方法来反映任务相关的神经元激活。临床上青光眼的诊断及其严重程度的判断主要依赖临床检查手段, 目前对于青光眼损伤的评价主要依赖视觉功能的检测, 主观性较强; 较为客观的视觉电生理检查又存在特异性不高、变异性较大、易受其他眼疾影响的缺点。而目前应用较多且敏感性较好的是视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 厚度的测量。本研究中笔者通过 POAG 患者视觉皮层 BOLD 信号的改变及分析 BOLD 信号与临床检查指标之间是否存在相关性, 探讨 fMRI 在青光眼的诊断及疾病严重性评估方面的作用。

## 资料与方法

### 一、临床资料

对 POAG 患者进行前瞻性研究, 收集 POAG 患者 25 例。经视力检查选取中心视野矫正视力 0.5 以上的患者共 19 例 (27 侧眼) 入组。男 14 例、女 5 例, 年龄 21 ~ 54 岁, 平均  $(36 \pm 11)$  岁。入组标准: (1) 经眼科临床检查确诊为原发性开角型青光眼, 并排除其他眼科疾病; (2) 中心视野矫正视力 0.5 以上; (3) 有不同程度的视野缺损; (4) 常规 MR 扫描后视觉通路及其余脑实质未见异常信号灶。

对照组 25 名正常健康志愿者, 性别与年龄和病变组相匹配。男 19 名、女 6 名, 年龄 21 ~ 55 岁, 平均  $(35 \pm 11)$  岁。对照组和病变组的年龄和性别差

异均无统计学意义 (分别  $t = 0.12$ 、 $\chi^2 = 0.03$ , 均  $P > 0.05$ )。对照组先采集常规病史, 排除高血压、糖尿病、心血管疾病, 再经门诊眼科检查排除眼科疾病并除外神经内外科常见疾病。25 名健康志愿者 50 侧眼因 1 侧眼功能 MR 检查数据丢失而摒弃, 共 49 侧眼入组。

所有被试者经眼科门诊检查记录 RNFL 厚度和杯盘比 (cup/disc, C/D) 值, 并根据改良的青光眼 HAP (Hodapp-Anderson-Parrish) 分期系统将青光眼分为 6 期<sup>[2]</sup>: 0 期, 眼内压升高, 无视野缺损, 平均离散分数 (mean deviation score, MDS)  $> 0$  分贝 (decibel, dB); 1 期 (早期), MDS  $-0.01 \sim -6.00$  dB; 2 期 (中期), MDS  $-6.01 \sim -12.00$  dB; 3 期 (进展期), MDS  $-12.01 \sim -20.00$  dB; 4 期 (严重期), MDS 为  $-20.01$  dB; 5 期 (终末期), Humphrey 视野检测未检测到归因于中央暗点的视野或者与 POAG 相关的视敏度小于 20/200。

### 二、功能 MR 检查

所有被试者均采用美国 GE 公司生产的 Signa HDXT 3.0 T MR 扫描仪进行 BOLD-fMRI 以及三维结构像 (3D-BRAVO) 的采集, 采用 8 通道相控阵头颅线圈且被试者均为头先进仰卧位, 在头两侧置入对称海绵垫以最大程度地减少头动。3D-BRAVO 扫描参数如下: TR 6 ms, TE 2 ms, TI 380 ms, FOV 24 cm  $\times$  24 cm, 层厚 1.2 mm, 无间隔扫描, 矩阵 192  $\times$  192, NEX 1, 反转角 15°, 带宽 41.67 Hz, 扫描时间 1 min 40 s。BOLD-fMRI 扫描参数如下: TR 2000 ms, TE 30 ms, FOV 24 cm  $\times$  24 cm, 层厚 5 mm, 无间隔扫描, 矩阵 64  $\times$  64, NEX 1, 反转角 90°, 共采集 32 层包括全脑, 扫描时间为 2 min 48 s。对被试者的左、右眼分别进行单眼刺激组块设计的 fMRI 实验, 刺激内容为全屏幕黑白翻转棋盘格, 翻转频率为 8 Hz。对照内容为中心带静止白色圆点的黑色屏幕, 中央圆点为固视点。刺激组块 (20 s) 与对照组块 (20 s) 交替进行, 共重复 4 次, 历时 160 s。

### 三、数据处理与分析

将 BOLD 扫描所获得的数据传输至离线工作站,经数据格式转换后,用 SPM5 进行数据预处理。SPM 数据预处理首先进行头动校正,对头部 X、Y、Z 轴方向平移超过 1.0 mm、三维旋转超过 1.0°的数据进行舍弃;结构像与功能像配准后,将功能像标准化到 SPM 的标准模板脑;采用 6 mm 半高带宽的高斯平滑核函数对功能图像进行空间平滑处理。数据分析的统计阈值概率设定为  $P < 0.05$  (FWE 校正),激活范围阈值设定为 10 个像素(即连续激活像素数目达到 10 以上的区域考虑为有意义激活区)。获取个体激活图、组内平均激活图及组间差异图,并记录激活区的解剖部位、激活强度和蒙特利尔神经学研究所(montreal neurological institute, MNI)坐标。用 Xjviewer 软件(设定簇最少含 20 个体素,  $P$  值为 0.05)记录病变组每个被试者的激活体素数目。

### 四、统计学分析

采用 SPSS 13.0 版本两样本  $t$  检验方法分析病变组和对照组的 RNFL 和 C/D 差异是否有统计学意义;运用 Pearson 相关分析方法,分析病变组 RNFL 和 C/D 的变化与临床分期是否具有相关性,分析病变组个体的激活体素数目与该患者临床检查结果(临床分期、RNFL 值、C/D 值)是否具有相关性。 $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 结 果

病变组 27 侧眼和对照组 49 侧眼的组内平均激活图均显示双侧枕叶明显激活(图 1,2)。病变组平均激活图显示主要激活区的 MNI 中心坐标位于(-15, -90, -12),激活的平均体素数目为 1120、激活强度为 13.23,而对照组平均激活图显示主要激活区的 MNI 中心坐标位于(9, -84, -6),激活的平均体素数目为 1909、激活强度为 14.51。

病变组和对照组的组间差异图(图 3)显示病变组的激活强度明显弱于对照组,2 组间的差异脑区主要分布于双侧枕叶、左侧海马及左侧小脑半球,相应激活区的解剖部位、激活强度和 MNI 坐标,具体显示如下(表 1)。

病变组 27 侧眼,对照组 49 侧眼(2 例对照组未行光学相干断层扫描检查),病变组 RNFL 值为  $(71.56 \pm 21.54) \mu\text{m}$ ,对照组为  $(111.88 \pm 9.96) \mu\text{m}$ ,经两样本  $t$  检验,示病变组的 RNFL 值明显小于对照组( $t = -10.901, P < 0.01$ ),病变组 C/D 值为  $0.71 \pm 0.18$ ,对照组为  $0.36 \pm 0.08$ ,病变组的 C/D

值明显大于对照组( $t = 11.643, P < 0.01$ )。

表 1 病变组和对照组的组间差异分布  
脑区、激活强度和 MNI 坐标

脑区	BA 分区	体素数目	MNI 坐标			激活强度
			X	Y	Z	
左枕叶	17	123	-3	-102	-3	-4.6535
右枕叶	18	67	36	-90	0	-3.7814
左侧海马	28	38	-18	-12	-24	-3.2260
左侧小脑半球	—	32	-9	-87	-27	-3.0022

注:BA: Brodmann 脑功能分区; MNI: 蒙特利尔神经学研究所;—:无具体数据

依次记录病变组 27 侧眼视觉刺激后的脑功能枕叶激活体素数目与相应眼的 RNFL 值、C/D 值及 HAP 分期。Pearson 相关分析提示 RNFL 值与 HAP 分期呈负相关( $r = -0.851, P < 0.01$ ),C/D 值与 HAP 分期呈正相关( $r = 0.668, P < 0.001$ )。RNFL 和 C/D 值之间具有良好的相关性( $r = -0.691, P < 0.01$ );枕叶激活体素数目与 RNFL 值、C/D 值及 HAP 分期之间均无相关性( $r$  值分别为 0.157、-0.113、-0.242,  $P$  值均  $> 0.05$ )。

## 讨 论

原发性开角型青光眼是青光眼中最常见的类型<sup>[3]</sup>。目前 RNFL 的厚度是临床常用的评价青光眼的敏感客观指标,在原发性开角型青光眼早期即可检测到 RNFL 比健康志愿者明显变薄<sup>[4]</sup>。RNFL 厚度改变在评价青光眼的疾病严重程度方面灵敏度较高。青光眼的致病原因尚未研究清楚,但学者公认高眼压是青光眼的重要致病因素<sup>[5]</sup>,眼压较高的青光眼患者在随访中 RNFL 的进行性丢失比率升高,表明 RNFL 在青光眼疾病进展的监控中起重要作用<sup>[6]</sup>。C/D 在青光眼的诊断中也是非常重要的临床检查客观指标。在视盘盘像检查的所有指标中,C/D 值在早期、中期、进展期青光眼的诊断中具有很高的敏感性和特异性,它对于青光眼的正确诊断至关重要<sup>[7]</sup>。C/D 在临床应用方面与 RNFL 的厚度有良好的一致性,在青光眼患者中 RNFL 厚度变小,而 C/D 值升高,两者呈显著负相关,在青光眼诊断及随访中二者紧密相关<sup>[8]</sup>。RNFL 厚度和 C/D 值的变化在一定程度上反映了疾病的严重性,与疾病分期明显相关。

研究表明青光眼患者视神经形态、RNFL 厚度、C/D 比值与视野缺损之间有很强的关联性<sup>[9]</sup>。青光眼的功能研究发展是从一级神经元视网膜功能到

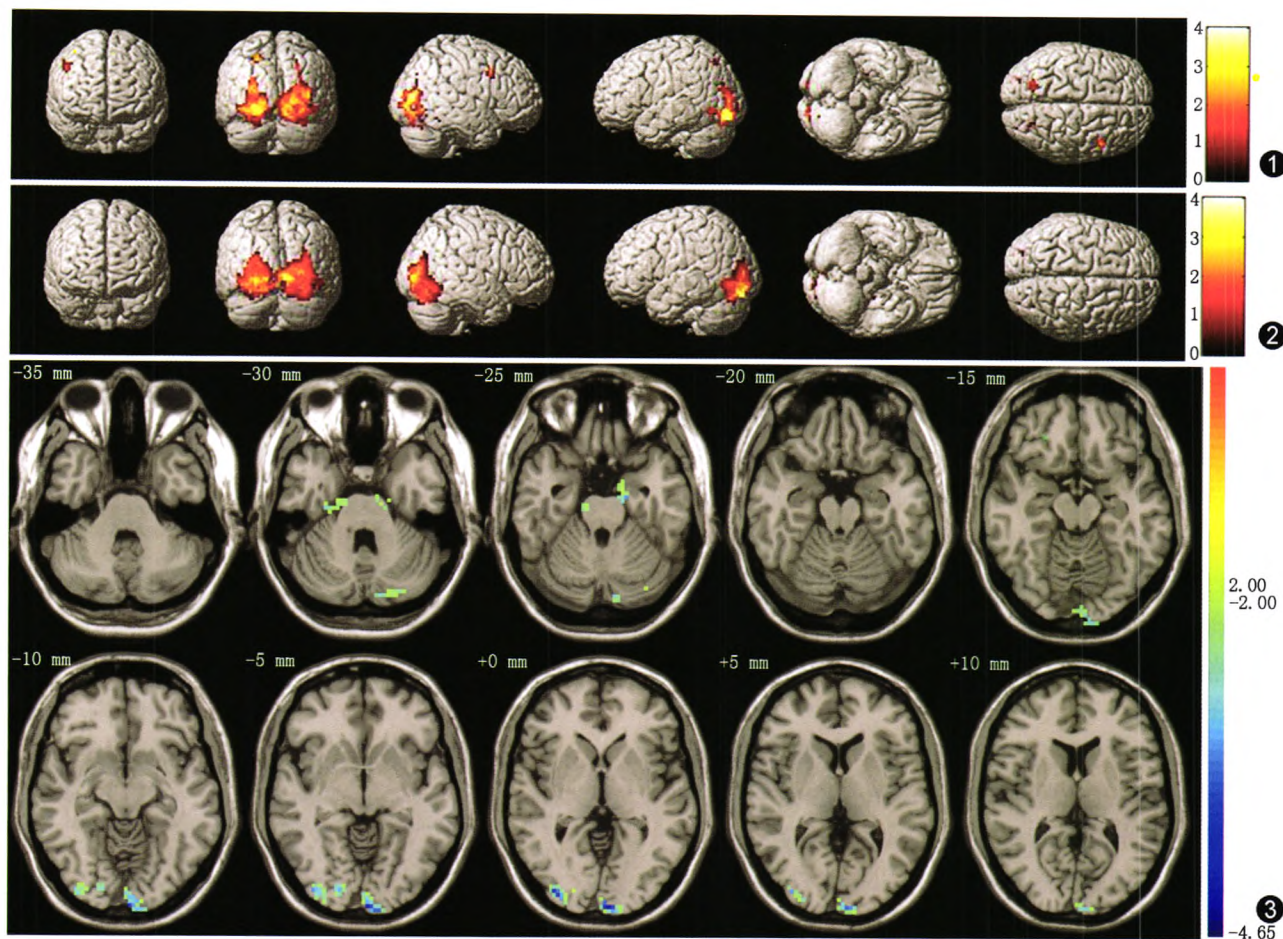


图 1 病变组平均激活图显示双侧枕叶区域明显激活 图 2 对照组平均激活图显示双侧枕叶区域明显激活 图 3 病变组和对照组激活有差异的脑区分布于双侧枕叶、左侧海马及左侧小脑半球;断面图右上角的数值为 Z 值,表示在 Z 轴上的位置;彩条表示激活强度,激活强度的绝对值越大,组间差异越明显

二级神经元外侧膝状体、三级神经元视觉皮层功能显示的历程。很多学者采用正电子发射断层显像、单光子发射计算机断层成像、视觉诱发电位等方法来研究青光眼患者二级及三级神经元的功能及代谢改变<sup>[10]</sup>,但这些研究方法空间分辨率低或者具有放射性,因此 BOLD-fMRI 凭借其高空间分辨率、无放射性、无侵入性、可反映任务相关的神经元激活等优点被广泛应用于脑功能研究。

本研究结果与最近 Qing 等<sup>[11]</sup>的研究发现相符,都认为青光眼患者的视觉皮层激活减弱,但视觉皮层功能的改变与 RNFL 无显著相关。笔者推测青光眼患者视觉皮层的激活减弱与其结构和代谢的改变有关,大量的研究证实青光眼在其高眼压的作用下,视网膜神经节细胞进行性丢失,整个视觉通路上的二级神经元外侧膝状体和三级神经元视觉皮层的神经元也发生结构及形态的改变,外侧膝状体和视觉皮层神经元数目减少、体积减小<sup>[11]</sup>。不仅如此,外侧膝状体和视觉皮层神经元的代谢活性也发生改

变,并且特定类型蛋白受体的表达水平也有所改变<sup>[12]</sup>。正是大量的实验研究结果证实了青光眼患者或者青光眼模型动物的视觉通路在结构方面发生改变,为视觉皮层功能的改变奠定了结构学基础。

本研究中还发现视觉皮层功能的改变与 RNFL 无显著相关,这与 Qing 等<sup>[11]</sup>的研究一致,但是与 Duncan 等<sup>[13]</sup>的研究结果相反,他们认为视觉皮层 BOLD 信号的改变与 RNFL 明显相关。RNFL 反映视网膜神经纤维层的厚度,在青光眼高眼压的诱发因素下,视网膜神经节细胞的进行性丢失,会引起 RNFL 厚度变小,并且 RNFL 的大小在一定程度上反映了疾病的严重程度。也有学者利用 fMRI 视网膜皮层映射技术研究视觉皮层的功能损害,认为青光眼皮层功能损害与视觉功能的损害存在相关一致性<sup>[14]</sup>。但在研究中视觉皮层功能的改变与 RNFL 不相关的原因可能有以下几点:(1)在 fMRI 任务模式下,不同的个体视网膜接受图像刺激时引起的皮层反应存在个体差异,缺乏参考标准,与 RNFL 进行

组间比较时容易引起误差。(2) fMRI 在实施过程中不管从主观方面还是客观环境来说,都可能会对实验结果产生影响,而 RNFL 是一种客观的临床检查,因此 fMRI 结果相对于 RNFL 重复性较差。(3) 按照常理,视网膜神经节细胞及轴突丢失越厉害、视野损失越严重的患者, RNFL 越小,局部视觉信息输入越少,引起的 BOLD 反映也应该越小,但一方面残余的神经元可能存在重塑或者补偿机制而提升了视觉信息的输入;另一方面神经元丢失、视觉信息输入的减少也可能引起视觉皮层的神重塑或者补偿机制而提高视觉皮层对于信息的处理和整合能力,这两方面最终可能导致青光眼患者视觉功能的相对提高。(4) RNFL 反映的是一级神经元视网膜的单纯的结构信息,而 fMRI 反映的是视觉信息从视网膜经视觉通路传递到视皮层后所引起的局部脑功能改变,整个视觉通路都存在退行性改变,视皮层也发生复杂的功能整合。

总之,本试验展示了青光眼患者和健康志愿者在接受视觉刺激时视觉皮层的激活存在差异,说明 fMRI 可为青光眼患者提供深层次视觉通路的额外信息,有一定的临床参考价值,可以作为青光眼临床诊断的补充检查手段。本研究 fMRI 的结果与临床分期、RNFL 和 C/D 无显著相关性,提示临床检查手段对疾病的严重性的评估是非常重要的, fMRI 只能作为补充检查。

#### 参 考 文 献

- [1] Gupta N, Ang LC, Noël de Tilly L, et al. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90:674-678.
- [2] Brusini P, Johnson CA. Staging functional damage in glaucoma: review of different classification methods. *Surv Ophthalmol*, 2007, 52:156-179.
- [3] Hernández R, Rabindranath K, Fraser C, et al. Screening for open angle glaucoma: systematic review of cost-effectiveness studies. *J Glaucoma*, 2008, 17:159-168.
- [4] Berisha F, Fekete GT, Hirose T, et al. Retinal blood flow and nerve fiber layer measurements in early-stage open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 2008, 146:466-472.
- [5] Aihara M. The use of mice in glaucoma research: to clarify the mechanism of intraocular pressure regulation and retinal ganglion cell damage. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2010, 114:217-246.
- [6] Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, et al. The Relationship between intraocular pressure and progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma. *Ophthalmology*, 2009, 116:1125-1133.
- [7] 王晓贞, 李树宁, 吴葛玮, 等. 频域 OCT 检测视乳头形态及视网膜神经纤维层厚度在青光眼诊断中的作用. *中华眼科杂志*, 2010, 46:702-708.
- [8] Kaushik S, Pandav SS, Ichhpujani P, et al. Correlation of frequency-doubling perimetry with retinal nerve fiber layer thickness and optic disc size in ocular hypertensives and glaucoma suspects. *J Glaucoma*, 2011, 20:366-370.
- [9] Johnson CA, Cioffi GA, Liebmann JR, et al. The relationship between structural and functional alterations in glaucoma: a review. *Semin Ophthalmol*, 2000, 15:221-233.
- [10] Yoshida Y, Sugiyama T, Utsunomiya K, et al. A pilot study for the effects of donepezil therapy on cerebral and optic nerve head blood flow, visual field defect in normal-tension glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2010, 26:187-192.
- [11] Qing G, Zhang S, Wang B, et al. Functional MRI signal changes in primary visual cortex corresponding to the central normal visual field of patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51:4627-4634.
- [12] Lam DY, Kaufman PL, Gabelt BT, et al. Neurochemical correlates of cortical plasticity after unilateral elevated intraocular pressure in a primate model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44:2573-2581.
- [13] Duncan RO, Sample PA, Weinreb RN, et al. Retinotopic organization of primary visual cortex in glaucoma: a method for comparing cortical function with damage to the optic disk. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48:733-744.
- [14] 石林平, 蔡萍, 李长英, 等. 原发性开角型青光眼 V1 区皮层功能变化的功能 MRI 研究. *中华放射学杂志*, 2011, 45:613-717.

(收稿日期 2012-12-16)

(本文编辑:姬广茜)