

Correlation between the visual cortical fMRI response and the contrast sensitivity in human amblyopia

JIA Chuan-hai¹, LU Guang-ming^{1*}, ZHANG Zhi-qiang¹, WANG Ze²,
HUANG Wei³, MA Fei⁴, YIN Jie⁴, HUANG Zhen-ping⁴, SHAO Qing⁵

(1. Department of Medical Imaging, 4. Department of Ophthalmology, PLA General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China; 2. Department of Strabismus and Amblyopia, Nanjing Southeast Ophthalmology Hospital, Nanjing 210007, China; 3. Department of Medical Imaging, Huai'an No. 1 People's Hospital, Huai'an 223300, China; 5. Department of Ophthalmology, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective** To assess the correlation between the visual cortical fMRI response and the contrast sensitivity in human amblyopia. **Methods** Ten anisometric amblyopes, 10 strabismic amblyopes and 9 normal subjects underwent fMRI with retinotopic mapping and luminous spots stimuli (spatial frequency: 6 cpd, contrast: 0.5). 1.5T MR was used to obtain functional images of visual cortex. Then the visual functional areas and the average T value were figured out. Comparing with the normal group, the functional deficits in anisometric and strabismic amblyopia were observed. The contrast sensitivity was tested. The contrast sensitivity and the average T value of the impaired visual cortical areas were analyzed regressively in the two amblyopia groups, respectively. **Results** Amblyopic eyes showed that V1, V2, V3, VP and V7 areas in anisometric amblyopia group, V1, V2 and Vp areas in strabismic amblyopia group had functional deficits compared with the dominant eyes of the normal group ($P < 0.05$). There was no statistical difference between the normalized average T value in the impaired visual cortical areas and the normalized contrast sensitivity value. **Conclusion** No correlation is found between the visual cortical fMRI response and the contrast sensitivity in human amblyopia. The causes may include that the contrast sensitivity deficit is due to the thresholds elevation of the neurons with low contrast at the higher spatial frequency, but fMRI can't detect this change effectively, as well as the technical limitations of fMRI itself and the type of stimulus.

[Key words] Amblyopia; Magnetic resonance imaging; Contrast sensitivity

人类弱视视觉皮层 fMRI 反应与对比敏感度的相关性

贾传海¹, 卢光明^{1*}, 张志强¹, 汪泽², 黄伟³,
马飞⁴, 尹婕⁴, 黄振平⁴, 邵庆⁵

(1. 南京军区南京总医院医学影像科, 4. 眼科, 江苏南京 210002; 2. 南京市东南眼科医院斜视与弱视科, 江苏南京 210007; 3. 淮安市第一人民医院医学影像科, 江苏淮安 223300; 5. 江苏省人民医院眼科, 江苏南京 210029)

[摘要] **目的** 探讨人类弱视视觉皮层 fMRI 反应与心理物理学指标对比敏感度之间的相关性。 **方法** 以 1.5T MR 采集 9 名正常人、10 例单眼屈光参差性弱视患者和 10 例单眼斜视性弱视患者对视网膜脑图刺激和 6 cpd 空间频率、50% 对比度的黑白光点刺激的视觉皮层功能数据, 划分出每个受试者的视觉皮层区, 计算各个区的平均反应 T 值, 与正常对照组主导眼对比, 观察两种类型弱视视觉皮层损害情况。检测所有受试者健眼和弱视眼对比敏感度值。对弱视眼有损害的皮层功能区平均反应 T 值及弱视眼对比敏感度值标准化后进行线性回归分析。 **结果** 屈光参差性弱视在 V1、V2、V3、Vp 及 V7

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(30670600)。

[作者简介] 贾传海(1978-), 男, 江苏邳州人, 硕士, 医师。研究方向: 弱视功能磁共振成像研究。E-mail: jialang2@163.com

[通讯作者] 卢光明, 南京军区南京总医院医学影像科, 210002。E-mail: cjr.luguangming@vip.163.com

[收稿日期] 2009-04-15 [修回日期] 2009-05-10

区,斜视性弱视在 V1、V2、Vp 区有功能损害 ($P < 0.05$),在这些损害的皮层功能区,两弱视组标准化反应 T 值及标准化对比敏感度值之间无统计学意义。结论 弱视皮层损害区的 fMRI 反应与对比敏感度之间无相关,原因可能为对比敏感度减低是由于具有感知低对比度属性的神经元阈值在高空间频率下升高,而 fMRI 不能有效检测出此种变化,也可能与 fMRI 本身技术局限性及刺激类型有关。

[关键词] 弱视;磁共振成像;对比敏感度

[中图分类号] R445.2; R77 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2009)11-1975-05

弱视是一种进行性空间视觉障碍,主要与斜视和屈光参差等原因所致双眼视觉信息输入视觉皮层的不协调有关。临床显著特点是视力和对比敏感度(contrast sensitivity, CS)损害,目前其发病机制仍不明确。研究显示弱视患者 CS 及血氧水平依赖性(blood oxygenation level dependent, BOLD)功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)信号在高空间频率下都有减退表现^[1]。CS 是眼科评价和诊断空间视觉损害的有效心理物理学指标^[2],fMRI 可用于评价皮层损害,研究二者之间的相关性有利于进一步理解弱视的机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象 单眼屈光参差性与斜视性弱视各 10 例,男女比均为 1:1。屈光参差性弱视组年龄 14~24 岁,平均 20.1 岁;斜视性弱视组年龄 17~31 岁,平均 22.2 岁。所有弱视受试者视敏度:健眼均 ≥ 1.0 (矫正),屈光参差性弱视组弱视眼为 0.01 年龄 0.60,斜视性弱视组为 0.01 年龄 0.70。正常对照组为 9 名健康志愿者,男 6 名,女 3 名,年龄 22~28 岁,平均 25.1 岁,双眼校正视力均 ≥ 1.0 ,以 Miles 法^[3]确定主导眼与非主导眼。所有受试者均无其他眼部疾病及神经系统疾病。本试验经受试者同意并通过本院医学伦理委员会批准。

1.2 实验设备及实验刺激

1.2.1 实验设备及参数 采用 GE Signa 1.5T 超导 MR 成像仪,头部以海绵头垫固定,最大限度避免头动。与距状沟平行,以轴位 T1 SE 序列采集粗精度结构像,体素 1 mm \times 1 mm \times 2 mm,TR 500 ms,TE 9 ms;以 T1 3D 序列采集高精度结构像,体素 1 mm \times 1 mm \times 1 mm,TR 8.1 ms,TE 3.2 ms;以 RTIP 采集功能像,TR 3000 ms,TE 60 ms,体素 3.75 mm \times 3.75 mm \times 4.00 mm。

刺激程序基于 Matlab Psychotoolbox 软件实现。采用 Samantic 背投式投影仪于 MR 扫描孔后方酰胺酯薄膜幕布成像,亮度经伽玛矫正。受试者平躺于扫描仪内通过双眼上方 5 cm

的镀膜平面反光镜接受刺激,双眼距屏幕 150 cm,最大视角 16°。

1.2.2 实验刺激

(1) fMRI 视网膜膜脑图刺激:双眼刺激,含极角和离心两种成分。极角刺激分逆时针与顺时针旋转两种,由 4 个 18° 小极角组成,每个 TR 时间进动一个小极角,60 s 旋转 1 周;离心刺激分发散和内聚光环两种,每 3 s 进动 1 次,每 60 s 完成 1 次。每种刺激均进行 6 个周期。所有图案均由随机产生的彩色格子组成,闪烁频率为 16 Hz。

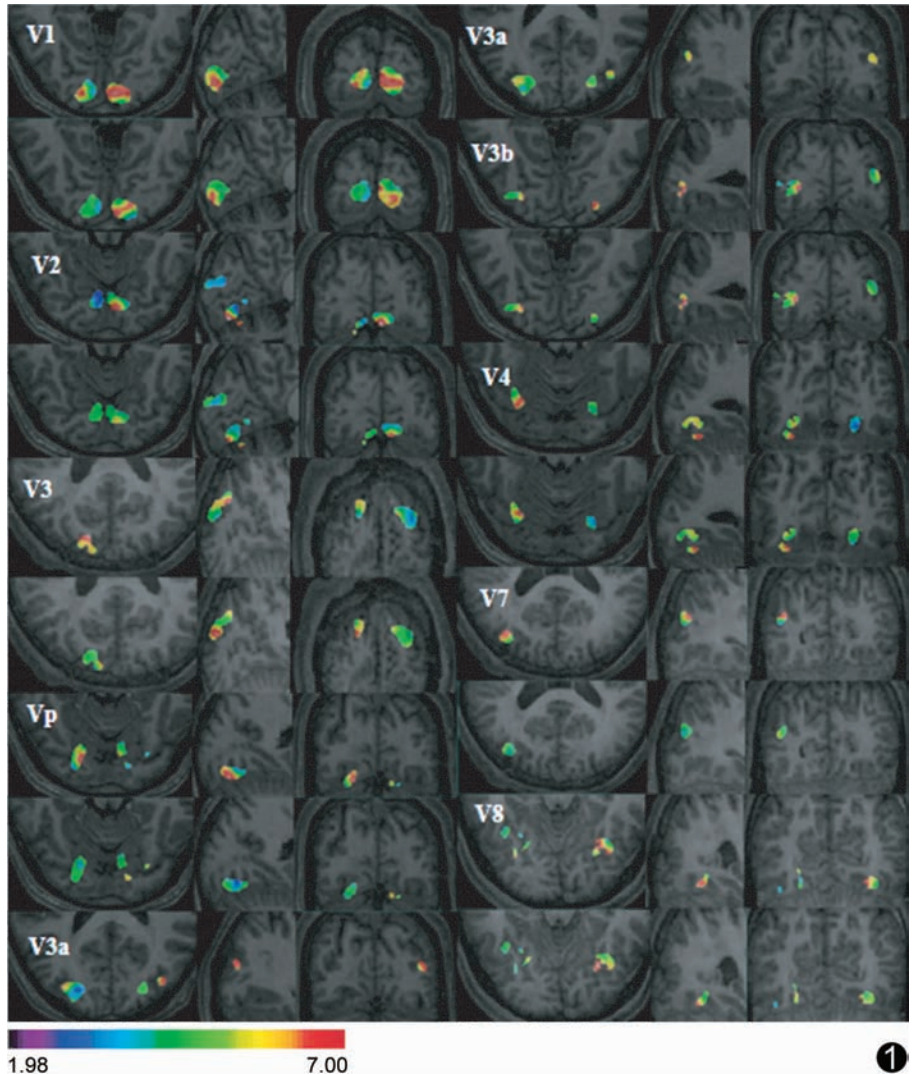


图 1 屈光参差性弱视 fMRI 视网膜膜脑图分区和黑白光点刺激结果 每一区上图为健眼结果,下图为弱视眼结果,各区健眼激活程度均强于弱视眼

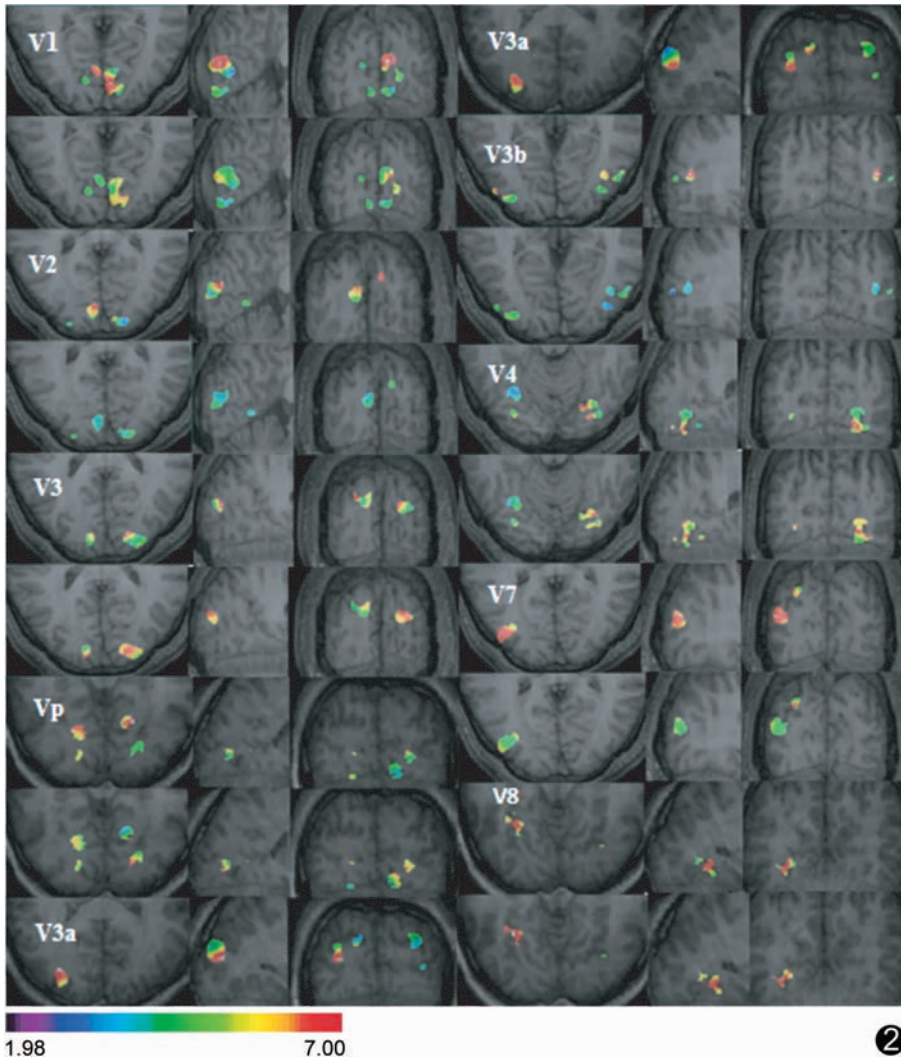


图 2 斜视性弱视 fMRI 视网膜脑图分区和黑白光点刺激结果:每一区上图为健眼结果,下图为弱视眼结果。V1、V2、Vp、V3b、V7 弱视眼激活小于健眼,在 V3、V3a、V4 及 V8 区大于健眼

(2) 光点刺激:单眼重复刺激 4 次,用黑色避光眼罩遮盖非刺激眼,以完全隔绝光线。组块设计,控制状态为灰色背景;刺激状态为交替替换、间隔排列的黑、白色圆点状图案,空间频率为 6 cpd,时间频率为 4 Hz,对比度为 50%。每一组块为 30 s,一次刺激包括 6 个控制状态和 6 个刺激状态共 6 min。

施加以上两种刺激时,受试者聚焦于刺激图像中心的黑色圆点,以最大限度避免眼动。每次刺激正式开始前 24 s 为

适应性刺激,以避免磁饱和效应。以 VECTOR VISION CSV-1000 型 CS 仪分别检测所有受试者健眼和弱视眼 CS 值,检测时遮盖非检测眼,并选取与本试验黑白光点刺激相一致的 6 cpd 高空间频率下 CS 值。

1.3 数据处理与统计分析 在 Linux 系统下进行离线后处理结构像和功能像数据,去除前 24 s 功能像数据,以避免磁饱和效应。采用 Cobra 软件 (http://white.stanford.edu/dumoulin/software.html) 对视网膜脑图刺激数据进行处理。通过计算视野标记 (visual field sign, VFS) 划分视觉皮层 V1 ~ V8 功能区 (V5 区除外)。黑白点状图像刺激的功能像数据使用 BrainVision 软件处理,通过建立通用线性模型 (general linear model, GLM) 和逐体素 *t* 检验 (采用基于错误发现率 (false discovery rate, FDR) 的多元校正方法确定其显著性水平的阈值,预期 FDR 上界 *P* 值设定为 0.05 获得视觉皮层对光点刺激的 T 值图 ($T = E/S$)^[4], 4 次刺激的 T 值图平均后得到每只单眼的平均 T 值图。将视觉皮层功能分区图与光点刺激反应的平均 T 值图融合,获得各功能区平均 T 值 ($P < 0.05$)。使用 SPSS 13.0 统计软件对弱视眼各个视觉皮层区平均 T 值与 CS 进行线性回归分析,以标准化之后的双眼间差异指数值^[5]进行回归分析 ($P < 0.05$),以减少个体差异。

2 结果

2.1 视觉皮层 fMRI 图与 CS 值 fMRI 图像上各个功能区的激活程度可直观地反映出个体各个功能区的神经反应情况。总体上,屈光参差性弱视组健眼强于患眼 (图 1),斜视性弱视组健眼与患眼相比激活表现多样,弱视眼激活可低于或高于健眼 (图 2)。两弱视组所有弱视眼 CS 均减低,且均低于对侧健眼。

2.2 统计学分析

2.2.1 对正常对照组主导眼、两弱视组弱视眼的平均反应 T 值行单因素方差分析。与对照组主导眼相比,屈光参差性弱视眼在 V1、V2、V3、Vp 及 V7 区差异有统计学意义,斜视性弱视眼在 V1、V2、Vp 区差异有统计学意义,两种类型弱视组的弱视眼除 V7 区差异有统计学意义以外 ($F = 3.37, P < 0.05$),其他各区差异均无统计学意义 (表 1)。

2.2.2 对屈光参差性弱视眼在 V1、V2、V3、Vp

表 1 屈光参差性与斜视性弱视眼与对照组主导眼各区反应 T 值单因素方差分析结果

视觉功能区	V1	V2	V3	VP	V3a	V3b	V4	V7	V8
组间 <i>F</i> 值	4.656	5.559	5.834	9.154	2.052	2.481	1.723	3.383	1.362
组间 <i>P</i> 值	0.019	0.010	0.008	0.001	0.149	0.103	0.198	0.049	0.274
Anisom 与对照组 <i>P</i> 值	0.018	0.007	0.002	0.000	0.059	0.077	0.085	0.025	0.145
Strab 与对照组 <i>P</i> 值	0.010	0.007	0.062	0.003	0.168	0.052	0.186	0.718	0.182
Anisom 与 strab 组 <i>P</i> 值	0.800	0.979	0.146	0.462	0.572	0.847	0.659	0.048	0.893

注: Anisom: 屈光参差性弱视; Strab: 斜视性弱视

及 V7 区和斜视性弱视眼在 V1、V2、Vp 区的平均反应 T 值以及相应弱视组弱视眼的 CS 值进行标准化后行线性回归分析发现两者之间差异无统计学意义 ($F_{0.05} = 5.32, P > 0.05$, 表 2、3)。

表 2 屈光参差性弱视组 CS 与 fMRI 皮层功能损害回归分析结果

回归分析	NCSD vs NFD				
	V1	V2	V3	Vp	V7
r 值	0.072	0.436	0.111	0.229	0.409
F 值	0.042	1.881	0.099	0.442	1.609

注: NCSD: 标准化 CS 差异指数; NFD: 标准化功能差异指数

表 3 斜视性弱视组 CS 与 fMRI 皮层功能损害回归分析结果

回归分析	NCSD vs NFD		
	V1	V2	Vp
r 值	0.348	0.425	0.235
F 值	1.104	1.760	0.467

注: NCSD: 标准化 CS 差异指数; NFD: 标准化功能差异指数

3 讨论

本试验采用每眼接受 4 次点状刺激的平均反应 T 值进行定量分析, 避免了偶然因素的影响。反应 T 值由各功能区所激活的体素数经逐体素 t 检验而来, 体素代表放大的 fMRI 信号, 而 fMRI 信号与神经元激活有密切的偶联关系^[6], 因此体素对神经元激活数量具有很好的代表性, 可用于定量分析。人视觉系统有主导眼和非主导眼之分, 在视物时主导眼承担更多功能^[7]。将弱视眼与主导眼进行比较可较真实地反映弱视眼的损害情况。

CS 是评价弱视空间视觉损害的有效心理物理学指标。本组对 CS 的检测及 fMRI 信号采集均在 6 cpd 高空间频率下进行, 有利于在等价的空间视觉效应及神经元激活水平进行分析。目前对弱视 CS 与 fMRI 之间的相关性研究较少, 且局限于初级视觉皮层 (V1 区)。本研究利用 fMRI 视网膜脑图技术划分出除 V5 区以外的 V1 ~ V8 视觉皮层区, 经与正常对照, 发现屈光参差性弱视在 V1、V2、V3、Vp 及 V7 区, 斜视性弱视在 V1、V2、Vp 区平均反应 T 值有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示在这些区内 fMRI 激活减低, 皮层功能受损。对皮层功能损害区的 fMRI 反应与 CS 进行线性回归分析, 发现两者在初级、高级皮层均无相关性。

CS 是指在一定空间频率下感知对比度的能力。研究显示弱视眼 CS 降低常发生于高空间频率下。视觉皮层神经元集合各自具有不同属性、不同作用。fMRI 反应与 CS 之间无相关性的可能原因是具有感知低对比度属性的神经元阈值在高空间频率下升高, 低对比度感知能力下降, 从而导致 CS 减低; 而 fMRI 信号所反映的是神经元的整体反应, 某一类属性的神经元活性的改变可能被“淹没”于神经元整体的 fMRI 信号中, 导致所测得的 fMRI 信号不能很好地表现出 CS 的减退效应; 同时提示实验所用的刺激类型也影响着实验结果。在

理论上应用有效而特异的刺激以分出视觉皮层具有不同性质和反应的神经元分别进行研究, 以观察二者是否有相关性, 但有学者使用此方法进行研究, 发现 V1 和 V2 区激活无减低也无增强, 无法对二者关系进行有效评价。有学者认为 CS 缺失是由于弱视眼所驱动的神经元数目的减少, 据此观点, 可能会得到二者之间具有相关性。但当前对 CS 的基于神经基础的理解是细胞对空间频率、方向、朝向以及对比度的反应, 并非神经元数量, 因而对此观点尚存疑问。

动物实验发现以 CS 损害与单个细胞功能损害有很强的相关性, 认为视觉皮层功能减低是由于 CS 损害所致。但本试验显示皮层激活减低和 CS 损害之间无相关性, 可能因为检测皮层损害的方法在人和动物不同。动物实验所检测的是承担信息输出的细胞的活性, 而 fMRI 信号实际为血流信号^[8-9], 与神经元突触输入和皮层间的相互作用更为密切, 并非神经元激活直接的检测方法^[10], 故人类弱视 fMRI 研究与动物实验结论不同。脑磁图描记术 (magnetoencephalography, MEG) 提供了更直接的神经元激活的测量方法, 有学者利用 MEG 研究显示二者无相关性, 但 MEG 空间分辨率低、信号容易被多种组织影响而致实验效能较低。关于二者的研究需要更新的技术支持。

综上所述, fMRI 反应与 CS 之间无相关性可能与 fMRI 不能有效检测出某一属性神经元集合的活性变化、刺激类型以及 fMRI 不是神经元激活直接的检测方法有关。另外, 本试验样本数较少, 加大样本量将有助于得到更为准确的结论。

[参考文献]

- [1] Muckli L, Kiess S, Tonhausen N, et al. Cerebral correlates of impaired grating perception in individual, psychophysically assessed human amblyopes. *Vision Res*, 2006, 46(4): 506-526.
- [2] Huang C, Tao L, Zhou Y. Treated amblyopes remain deficient in spatial vision: a contrast sensitivity and external noise study. *Vision Res*, 2007, 47(1): 22-34.
- [3] Mendola JD, Conner IP. Eye dominance predicts fMRI signals in human retinotopic cortex. *Neurosci Lett*, 2007, 414(1): 30-34.
- [4] Li X, Dumoulin SO, Mansouri B, et al. Cortical deficits in human amblyopia: their regional distribution and their relationship to the contrast detection deficit. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(4): 1575-1591.
- [5] Lu GM, Zhang ZQ, Huang W, et al. The study of human visual cortex areas using functional MRI retinotopic mapping. *Chin J Radiol*, 2007, 41(10): 1045-1048.
卢光明, 张志强, 黄伟, 等. 视觉皮层分区的功能 MRI 视网膜脑图. *中华放射学杂志*, 2007, 41(10): 1045-1048.
- [6] Pihlaja M, Henriksson L, James AC, et al. Quantitative multifocal fMRI shows active suppression in human V1. *Hum Brain Mapp*, 2008, 29(9): 1001-1014.
- [7] Huang W, Lu GM, Zhang ZQ, et al. An fMRI retinotopic mapping study of visual cortex deficit in anisometropic amblyopia. *J Clin Radiol*, 2008, 27(6): 721-725.
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. *临床放射学杂志*, 2008, 27(6): 721-725.

- [8] Zhang ZQ, Lu GM, Tan QF. Development of functional MRI in locating epileptogenic focus. Chin J Med Imaging Technol, 2006, 22(12): 1915-1918.
张志强, 卢光明, 谭启富. 功能磁共振成像对癫痫灶定位的研究进展. 中国医学影像技术, 2006, 22(12): 1915-1918.
- [9] Jia CH, Zhang ZQ, Lu GM. Basic principles of dynamic causal modeling and its application in functional magnetic resonance imaging. Chin J

Med Imaging Technol, 2009, 25(1): 149-152.

贾传海, 张志强, 卢光明. 动态因果模型的基本原理及其在脑功能磁共振成像中的应用. 中国医学影像技术, 2009, 25(1): 149-152.

- [10] Muckli L, Kiess S, Tonhausen N, et al. Cerebral correlates of impaired grating perception in individual psychophysically assessed human amblyopes. Vision Res, 2006, 46(4): 506-526.

Lymphocytic interstitial pneumonia in children: Case report 儿童淋巴细胞间质性肺炎 1 例

陈欣, 何玲

(重庆医科大学附属儿童医院放射科, 重庆 400014)

[Key words] Lung diseases, interstitial; Tomography, X-ray computed

[关键词] 肺疾病, 间质的; 体层摄影术, X 线计算机

[中图分类号] R563.13; R814.42 [文献标识码] B [文章编号] 1003-3289(2009)11-1979-01

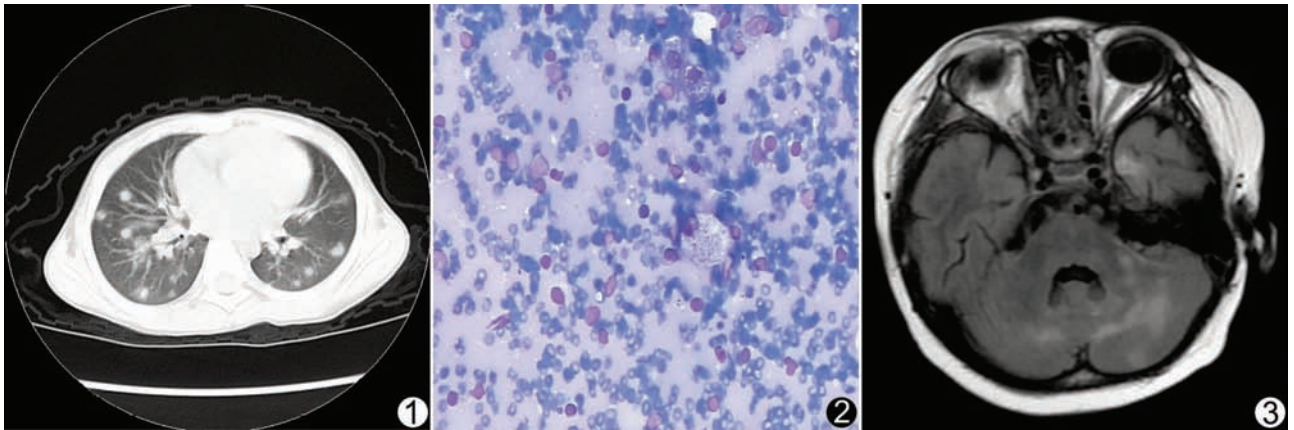


图 1 CT 平扫 双肺散在分布的结节样高密度影, 边界较清 图 2 肺组织病理图 多量中等偏小异型淋巴细胞弥漫浸润 (HE, $\times 200$) 图 3 头颅 MR 检查 T2 FLAIR 见小脑半球广泛的大小不一片状高信号

患儿男, 6 岁, 主因“反复发热, 偶轻咳 10 天”入院。体检: 体温 39°C , 肝脾增大。实验室检查: 白细胞 $2.95 \times 10^9/\text{L}$, 淋巴细胞占 60%。CSF 涂片可见少量淋巴细胞。CT: 平扫见双肺散在分布的多个结节样高密度影, 边界较清, 大小不等, 约 $0.3 \sim 0.9 \text{ cm}$ (图 1); 增强时肺内病变强化不明显, 肝脏和脾脏散在多发结节状低密度影, 尤以肝内较多, 病灶强化缓慢。入院后予以抗感染、抗真菌治疗, 效果欠佳, 仍反复发热。肺活检病理诊断: 淋巴细胞型间质性肺炎 (lymphocytic interstitial pneumonia, LIP, 图 2)。给予强的松治疗, 10 天后复查 CT 示双肺结节病变较前片明显吸收, 继续口服强的松。4 个月后患儿再次出现发热和头疼的症状, 头颅 MRI 见双侧大脑半球、基底节区、胼胝体及小

脑半球广泛的大小不一片状长 T1 长 T2 异常信号, T2 FLAIR 呈高信号 (图 3)。

讨论 LIP 是一类罕见的以淋巴细胞和浆细胞弥漫性浸润肺组织为主的疾病, 其病因及发病机制至今尚未完全明确, 大多继发于自身免疫性疾病或有潜在免疫缺陷; 主要症状是进行性咳嗽和呼吸困难, 不经治疗可好转或渐进性呼吸衰竭甚至死亡。肺部高分辨率 CT 检查最明显的改变为双肺弥漫性磨玻璃影, 边界不清的小叶中心型结节, 支气管血管壁增厚, 小叶间隔增厚, 散在蜂窝织影。

LIP 罕见, 国内外有少量文献报道, 发病率及患病率不详, 临床表现复杂, 影像学表现多样, 缺乏特异性。本例影像学上以双肺结节病变为主的肺间质性改变为特点, 但肺部影像表现特征性不强, 易漏诊、误诊, 应与结节病及真菌性感染相鉴别。

[作者简介] 陈欣 (1984 -), 女, 重庆人, 在读硕士, 医师。

E-mail: b2309@126.com

[收稿日期] 2009-07-31 [修回日期] 2009-08-31