

• 专论与综述 •

功能磁共振视网膜皮层映射成像在视觉系统研究中的应用

张久权 王 健

(第三军医大学第一附属医院放射科 重庆 400038)

摘要: 功能磁共振视网膜皮层映射成像能提供关于视觉皮层的丰富信息,是研究生理及病理状态下视觉皮层定位以及功能特性的强有力工具。本文就该成像技术的原理、应用及前景作一综述。

关键词: 视网膜皮层映射图; 功能磁共振成像; 视觉皮层

中图分类号: R445.2 文献标识码: A

Applications of fMRI Retinotopic Mapping in the Research of the Visual System

ZHANG Jiu-quan, WANG Jian

Radiology Department, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038

ABSTRACT: MRI retinotopic mapping provides detailed information about the visual cortex, it is a powerful tool to investigate the localization and functional properties of the visual cortex. In this paper, we reviewed its principle, applications and perspective.

Key words: Retinotopic mapping; Functional MRI; Visual cortex

前言

人类在认识外部世界的过程中,绝大部分信息是视觉系统提供的。视觉研究是认识人脑信息处理加工、学习记忆、抽象思维等高级脑功能的重要途径。传统方法,如化学通道阻断、外科解剖、损毁、单细胞反应记录、免疫组化等进行的动物实验,使我们对猴、猫等动物的大脑视觉皮层的解剖及功能特点有了一些了解,如利用单细胞技术对猴脑视皮层进行分析,定位了大约30个视觉区域。但损伤性方法显然不能运用于人类,人脑的研究因此受到极大的限制。fMRI的运用为人脑视觉皮层的研究打开了新的窗口。然而,fMRI技术的空间分辨率不是很高,传统上这项技术只用于较大范围的功能区定位及其反应特征的研究。但随着一些新的设计思想和分析技术的发展,已有越来越多的研究者开始探索应用fMRI技术研究局部脑区的功能组织。功能磁共振视网膜皮层映射成像技术(fMRI retinotopic mapping)的出现,使我们能进一步探究视觉皮层的不同功能特点。本文拟就功能磁共振视网膜皮层映射成像的基本原理、技术特点及其在视觉研究领域的应用作一综述。

1 功能磁共振视网膜皮层映射成像的基本原理

视网膜皮层映射图(retinotopy)是一种反映视觉皮层组构形式的技术,初级视皮层与视网膜之间具有很好的拓扑对应关系,视野中相邻点的视觉信息由视觉皮层中相邻的神经元

进行处理,其直接表现为感受野中相邻神经元对应的视野也是彼此相邻或重叠的。除了提供关于视觉系统功能组织的清晰功能影像定位外,它也是一个研究人类视觉皮层功能特性的强有力工具。功能磁共振视网膜皮层映射成像则是利用fMRI产生视网膜皮层映射图的方法之一。

电生理研究发现,人类初级视觉皮层不同感觉野的功能分区类似于视网膜结构^[1,2],但空间结构不完全对称,有一定的偏心性。在视觉皮层的不同功能区域,相同的光刺激引起的脑电活动空间向量不同。神经元电活动波经过不同的视觉区域交界处时会发生空间向量的翻转。以视野中心为轴,一个闪烁的线条绕着轴点缓慢旋转,从上半视野中点旋转到下半视野时,皮层神经元活动波从矩状沟的下唇向上唇移动扩展。这个波在不同的视觉区域交界处改变空间向量方向的性质,我们称之为视野征(VFS, visual field sign),如视皮层V1和V2区空间向量不同,在V1、V2交界处移动波方向会出现反转。这样利用闪烁的线性运动刺激就能区分不同的视觉区域类网膜结构的边界。基于视觉皮层的这种反应特性,如果利用fMRI技术,我们同样可以对人脑进行不同视区边界进行定位^[3,4]。

功能磁共振视网膜皮层映射成像主要能提供以下一些方面的信息:(1)可以进行个体及种间视觉系统的比较^[2];(2)促进我们对于人类视觉系统解剖及功能组织的更深入的了解^[5];(3)能定量研究视觉皮层的一些参数,如皮层放大因子^[3](cortical magnification factor)、感受野面积^[6]等等;(4)加强了我们对大量认知实验中视觉皮层不同反应的理解^[7];(5)为我们详细的研究病理视觉状态开启了一个新的临床视角^[8]。

2 功能磁共振视网膜皮层映射成像的一般过程

作者简介:张久权,(1979-),男,硕士研究生

主要研究方向:视觉fMRI研究

通讯作者:王健,E-mail:wangjian@mail.tmmu.com.cn

(收稿日期:2006-06-20 接受日期:2006-07-16)

2.1 解剖像数据的采集和脑组织的分割

为了取得二维的视网膜皮层映射图,首先需要构建一个皮层表面模型。而构建该模型的第一步是高分辨率、高对比噪声比(CNR, contrast-to-noise ratio)的解剖像的采集。随后将在该解剖像上进行不同脑组织的分割。解剖像的精确分割是取得正确的皮层代表区的关键所在。在构建皮层表面模型方面,已有几种不同的脑组织分割算法存在^[9,10]。一般按照白质、灰质和脑脊液三种组织类型进行分割。

2.2 表面模型的构建及展平

依据灰质与邻近组织间边界,分割提取皮层表面模型。这个过程中,要求表面模型的解剖对应关系必须足够的精确。如有缺陷需手工矫正,但最近有些学者尝试采用自动矫正方法^[11]。皮层展平技术(cortical flattening/unfolding)是一种利用相关软件对三维的大脑皮层进行处理,使其展平以二维方式显示出来的技术。皮层展平过程涉及到大量复杂的计算。展平过程需要做到保留本身的同拓扑关系(homeomorphic),最轻微的皮层折叠也必须避免。由于人类大脑皮层高度发达,折叠较多形成脑沟,三维显示不利于观察脑沟内皮层情况,而且,三维显示彼邻的脑区有可能在功能特点、联接、拓扑特性及组织学上相去甚远。皮层展平技术较传统的断层或三维显示具有如下优势:1) 视网膜脑图及各脑区边界均是以二维显示,展平技术有利于这些技术之间的比较、分析;2) 没有相关信息的丢失,可以很好的提供关于沟回、基于三维的Talairach坐标系等的信息;3) 有利于区分同一脑沟相对侧激活情况,是由于在标准Talairach坐标系位置相近而引起误会,还是的确是相连的激活区。

2.3 功能磁共振视网膜皮层映射成像的刺激源设计

功能磁共振视网膜皮层映射成像是通过一种特殊的短暂刺激来编码视野中的位置。刺激为慢速移动的收缩或扩张的环和顺时针或逆时针旋转的楔形,在刺激呈现时,被试需注视中心^[12,13]。血流动力学反应滞后会产生时相偏移,这可以通过比较两个相反运动方向刺激导致的视觉皮层反应来进行矫正^[3]。

2.4 功能像数据的采集和基于容积数据的分析

先取得整个枕叶的血氧水平依赖功能磁共振数据。由于磁敏感性伪影及梯度非线性等原因,解剖像通常会有某种程度的扭曲现象。然而,功能像与结构像之间的失配准会严重影响二维数据的呈现。如何在最短的采集时间内取得高水平的血氧水平依赖对比,并将磁敏感性伪影减小到最低对我们是一个挑战。由于梯度非线性造成的图像扭曲则依赖于采集序列的优化。功能磁共振视网膜皮层映射成像中基于容积的数据分析需要对每个体素进行反应时相的估计。这种时相估计的个体不确定性是可以量化的^[4]。

2.5 功能像与表面模型的融合

功能像与表面模型的融合的主要目的是将三维空间取得

的功能成像数据表达于二维的表面模型。这里需要考虑两个问题:一是功能像与表面模型的融合而产生的维度减少的问题。二是由于噪声以及体素中心与表面素(surface element)的距离而产生的个别像素与皮层反应点之间的潜在错配。

3 功能磁共振视网膜皮层映射成像的应用

在fMRI应用于视觉研究以前,人类关于视觉皮层的了解绝大部分来自于非人灵长类动物,并且是采用传统的有创性手段而取得。随着fMRI应用于视觉皮层的研究,特别是视网膜皮层映射图等无创手段的出现大大加深了我们对于人类视觉皮层功能结构及其与视知觉的理解,并逐渐将其应用于病理状态下的视皮层的研究。取得视网膜皮层映射图本身不是目的,通常将其与一般MRI结合应用。

3.1 在确定各视觉区域边界中的应用

Sereno^[3]等人应用采用相位编码刺激的fMRI精确而无创地确定了人类V1, V2, VP, V3和V4的边界。他们发现V1被距状沟分割为镜像的两部分,而V2又非镜像的腹侧和背侧两部分组成;在V2v的腹前侧还可见镜像的VP及非镜像的V4v; V2d与镜像的V3以一窄带相连,而在V3的背前侧部可见另外两个包含上下部视野代表区的非镜像视区;试验中所显示的视区与先前在非人灵长类动物中的发现极为相似。Tootell^[15]等应用视网膜皮层映射图发现人类颞中区(MT区, middle temporal area)与非人灵长类动物一样不太符合视网膜皮层映射特性;在视网膜皮层映射图上不易分辨水平或垂直子午线,也不能区分上下部视野。并且对人类V3A区进行研究发现:(1) V3A位于V3之前,在对侧半感受野有着明确而连续的边界,而且包括一个在枕上皮层的上部视野代表区;(2) 在有些被试V3A中央凹代表区从V1, V2, V3, VP汇聚中央凹代表区移位或高于它;(3) 人类的V3A推测的感受野明显大于那些较为靠后的区域,如V1。DeYoe^[16]等则发现除V1外至少有6个视区能在视网膜皮层映射图上得到确认:V2, V3, VP, V3A, V4及MT/MSI,该结果与先前Sereno等基于单个个体说得到的结果相一致。而位于顶叶的视觉反应区能检测到,但尚不能确认。更为重要的是,个体间比较发现:个体间各视区的解剖学高度一致,然而,个体间对应关系及脑回解剖标志却可能存在差异。并且提示这种个体间差异在术前准备中有着潜在的巨大的临床应用价值;同时也提醒我们在功能成像中通过个体间平均增加敏感性的方法的合理性问题。Engel^[17]等与Tootell, DeYoe等的发现基本一致。

总而言之,人类的视觉皮层的组构在低级皮层区域与猕猴相似,但仍然存在一些差异,特别是在高级皮层区域。

3.2 在视觉皮层功能特异性研究中的应用

3.2.1 颜色知觉(color perception): 颜色知觉通过视网膜上3种视锥细胞(L, M, S)不同比例地吸引光线并进行编码,再经皮

层神经元处理后产生的。神经生理学研究显示,视网膜中心区域是感知色彩信号的主要区域,其中红-绿通路接收L、M细胞的复合信号,蓝-黄通路接收来自S、L、M细胞的复合信号,亮度通路接收L、M细胞的信号。这种复合色彩假说可以解释许多视知觉现象,包括视分辨率和色彩现象。然而,颜色知觉在皮层究竟是如何处理的,甚至有没有特异的色觉处理区都尚存在争议,如果有又究竟在那里,这些都有待进一步探究。

目前对于V4v已远的视区的功能组织及命名尚存在争论。关于V4的确切定义的争议也关系到色觉中枢的定位问题。临床研究发现,全色盲与腹侧枕颞皮层的损伤相关,表明色觉中枢的存在^[18]。的确,神经功能成像发现临近V4v的腹侧视区对颜色较亮度更为敏感,这个区域即是V4、V8或VO。研究者在V4更前的区域发现了另外的区域被颜色注意所激活。关于人类V4区的功能定义的争论也提示我们应该综合采用其他研究手段,如组织学及神经纤维连接的研究等等。

3.2.2 视觉运动知觉(visual motion perception):视觉运动知觉的皮层处理包含了多种信息,如运动目标的方向、目标的运动边界、从光流信号(optic flow signals)来判断运动方向等。当被试注视运动刺激时比注视静止刺激时沿着背侧视觉通路相关视觉区域有更强的激活,包括MT、MST、V3a甚至低级区域V1、V2。然而,种种证据表明,运动处理的许多方面有着特异的定位区域。一般认为人类的视觉运动觉处理区位于颞顶枕交界区,称为hMT+。该区域可能与猕猴运动敏感区MT/V5同源。人类MT+区对运动刺激选择性激活,并且呈现较高的对比敏感度。最近,对运动后效应(MAE, motion aftereffect)的知错觉的研究发现:hMT+区可能含有方向选择性神经群^[9],这与先前在猕猴上的发现相似。此外,比较光点的同相和非同相运动发现,hMT+区的激活有着显著改变,随着同相比例的增加,hMT+区激活强度成线性增加,而在早期视觉皮层则没有这样的改变。相似的,hMT+适合于整体运动(patterned motion),而低级视区则适合于成分运动^[20](component motion)。这些结果与局部运动在低级视区进行处理,而全局运动在高级视区进行处理。并且,hMT+区在注意或运动追踪时激活加强。

除hMT+区之外尚存在一些皮层区能被不同形式的同相运动所激活。证据表明hMT+区存在一些对特殊的直线或圆周运动(而不止是简单的位移)敏感的子区域。还可能存在着另外一个特异性运动相关区域,运动枕叶(KO, kinetic-occipital area),该区域专门处理由于运动方向不连续而产生的运动边界(motion boundary)信息。

3.2.3 脸孔识别(face recognition):研究发现,梭状回(fusiform gyrus)或临近梭状回区域对脸孔具有选择性反应,以前来自电生理、PET成像等的结果也表明在颞叶的相似区域对脸孔具有选择性反应。临床上的面容失认症也支持这种观点,虽然引起面容失认症状的脑损伤范围要广泛得多,但一般都包括梭

状回的中部和前部,fMRI研究也证实该区域具有脸孔选择性激活的特性。临床和影像资料都表明脸孔选择区倾向于在右侧半球。像这样的偏侧化一般不出现在于较低级的区域。为了反映该区域的定位及功能特点,将该区域称为梭状回脸孔区(FFA, fusiform face area)。一般认为脸孔选择区不符合视网膜皮层映射特性(non-retinotopic)。

此外功能磁共振视网膜皮层映射成像还应用于其他一些对象选择性反应区(object selective response area)的研究,如建筑物、处所、汉字、英文等等。

3.3 在病理状态下视觉系统研究中的应用

作为一项新的成像手段,功能磁共振视网膜皮层映射成像及fMRI技术的应用在病理状态下视觉系统研究中方兴未艾。Lemer^[21]等应用视网膜皮层映射图及功能磁共振成像研究弱视患者发现:弱视患者高级枕颞皮层具有选择性物体相关功能障碍,特别是弱视眼的脸孔识别相关区域表现出严重的功能障碍,而建筑物相关区域则表现正常。这种选择性功能障碍表明不同的物体相关区域具有不同的处理机制,也与先前认为的脸孔识别与细节辨认相关的观点相符。Sunness^[22]等则研究了一例萎缩性黄斑变性造成中央暗点的病人,发现由于黄斑区病变造成的中央马蹄形暗点的病人相应的皮层代表区表现为刺激反应缺失。视网膜皮层映射图能成功的应用于黄斑疾病造成中央暗点的病人。该研究结果可作为未来研究视觉皮层可塑性的基础。随着功能成像技术的逐渐成熟和人类探索疾病的能力不断地增强,功能磁共振视网膜皮层映射成像及fMRI将越来越多地应用于病理状态下视觉系统研究。

4 存在的问题与前景展望

视网膜皮层映射图及功能磁共振成像提供了大量的关于视觉皮层的功能组构的信息。然而,我们对人类处理诸如颜色、运动等的大脑功能及过程认识非常有限,还有诸多高级功能如物体识别等目前尚不清楚。从技术层面来说,也尚有较多不尽如人意之处,如:虽然fMRI应用于研究已有十余年,但关于fMRI的激活区能否精确地反映神经元功能活动的问题还需进一步实验研究。另外扫描过程中所产生的磁敏感性伪影等也难以完全避免。但是,尽管存在这些困难与限制,我们探索人脑奥秘的能力却在与日俱增。随着视网膜皮层映射图及功能磁共振成像技术的不断成熟,加之与其他研究手段如DTI、VEP、MEG及心理物理学,计算建模等的综合应用,必将加深对复杂的视觉功能系统的认识水平。

参考文献

- [1] Van Essen DC, Lewis JW, Drury HA, et al. Mapping visual cortex in monkeys and humans using surface-based atlases[J]. Vision Res. 2001,41(10-11):1359-1378
- [2] Tootell RB, Mendola JD, Hadjikhani NK, et al. Functional analysis of

- V3A and related areas in human visual cortex[J]. *J. Neurosci.* 1997, 17(18): 7060-7078
- [3] Sereno MI, Dale AM, Reppas JB, et al. Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging[J]. *Science*, 1995, 268(5212): 889-893
- [4] Corouge I, Dojat M, Barillot C, et al. Statistical shape modeling of low level visual area borders[J]. *Medical Image Analysis*, 2004, (8): 353-360
- [5] Tootell RB, Hadjikhani NK. Where is 'dorsal V4' in human visual cortex? Retinotopic, topographic and functional evidence[J]. *Cereb. Cortex* 2001, 11(4): 298-311
- [6] Smith AT, Singh KD, Williams AL, et al. Estimating receptive field size from fMRI data in human striate and extrastriate visual cortex[J]. *Cereb. Cortex*, 2001, 11(12): 1182-1190
- [7] Kourtzi Z, Huberle E. Spatiotemporal characteristics of form analysis in the human visual cortex revealed by rapid event-related fMRI adaptation[J]. *NeuroImage* 2005, 28: 440-452
- [8] Morland AB, Baseler HA, Hoffmann MB, et al. Abnormal retinotopic representations in human visual cortex revealed by fMRI[J]. *Acta Psychol.* 2001, 107(1-3): 229-247
- [9] Gemond L, Dojat M, Taylor C, et al. A cooperative framework for segmentation of MRI brain scans[J]. *Artif. Intell. Med.* 2000, 20(1): 77-93
- [10] Shattuck DW, Sandor SR, Schaper KA, et al. Magnetic resonance image tissue classification using a partial volume model[J]. *NeuroImage*, 2001, 13(5): 856-876
- [11] Han X, Xu C, Braga-Neto U, et al. Topology correction in brain cortex segmentation using a multiscale, graphbased algorithm[J]. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 2002, 21(2): 109-121
- [12] Engel SA, Rumelhart DE, Wandell BA, et al. MRI of human visual cortex. *Nature*, 1994, 369(6481): 525
- [13] DeYoe EA, Bandettini P, Neitz J, et al. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) of the human brain[J]. *J. Neurosci. Methods*, 1994, 54(2): 171-187
- [14] Vanni S, Henriksson TL, Jame AC. Multifocal fMRI mapping of visual cortical areas[J]. *NeuroImage*, 2005, 27: 95-105
- [15] Tootell RB, Reppas JB, Kwong KK, et al. Functional analysis of human MT and related visual cortical areas using magnetic resonance imaging[J]. *J Neurosci.* 1995 Apr; 15(4): 3215-30
- [16] DeYoe EA, Caman GJ, Bandettini P, et al. Mapping striate and extrastriate visual areas in human cerebral cortex[J]. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996 Mar 19; 93(6): 2382-6
- [17] Engel SA, Glover GH, Wandell BA. Retinotopic organization in human visual cortex and the spatial precision of functional MRI[J]. *Cereb Cortex*, 1997 Mar; 7(2): 181-92
- [18] Zeki S. A century of cerebral achromatopsia[J]. *a. Brain*, 1990, 113(Pt. 6): 1721-1777
- [19] Huk AC, Ress D, Heeger DJ. Neuronal basis of the motion aftereffect reconsidered[J]. *Neuron*, 2001, 32: 161-72
- [20] Huk AC, Heeger DJ. Pattern-motion responses in human visual cortex[J]. *Nat. Neurosci.* 2002, 5: 72-75
- [21] Lemer Y, Pianka P, Aznon B, et al. Area-specific amblyopic effects in human occipitotemporal object representations[J]. *Neuron*. 2003 Dec 4; 40(5): 1023-1029
- [22] Sunness JS, Liu T, Yantis S. Retinotopic mapping of the visual cortex using functional magnetic resonance imaging in a patient with central scotomas from atrophic macular degeneration[J]. *Ophthalmology*. 2004 Aug; 111(8): 1595-1598

(上接第 48 页)

西平、苯妥英钠等)多为中枢抑制药物,疗效不佳,长期应用后不能耐受并有较多的不良并发症。针刺疗法只能作为辅助治疗。封闭疗法初期见效,但多在一、二年后复发,并且无水酒精和甘油对神经干周围软组织的损伤也局限了使用范围。三叉神经周围支撕脱手术创伤大并且高位病变无效果。颅内三叉神经微血管减压术因开颅不易被接受。射频温控热凝易损伤运动支造成功能障碍,并易伴发第一支损伤后引起角膜溃疡甚至失明等。所以人们一直在探索新的治疗手段来改变这些弊端。

经皮穿刺微球囊加压治疗技术汇聚了三叉神经微血管减压术、射频温控热凝术及针刺等治疗方法的优点,在极小的损伤下行神经节的微球囊加压,通过外力加压改变半月节的解剖位置,消除临近组织对神经干的影响,并且加压后降低了感觉神经的敏感性,由此对三叉神经痛产生抑制。

本实验选取患者中,分别经历过药物治疗、周围神经切断撕脱手术、神经根封闭等多种治疗手段。而通过结果分析,本课题选取的方法对其他治疗无效的患者仍然有良好的疗效,有效及显效率共达到 90%,证明该方法是目前治疗三叉神经

痛的最有效手段。

在国外临床应用中选用的是标准的肝脏穿刺针,我们将穿刺针进行改进,将针尖部分磨改成锥形钝尖,这样就减少了刺入时划伤翼状静脉丛引起血肿的可能,也使刺入卵圆孔变的容易。但刺入皮肤时需要用刀片刺一小孔。原设计入路为经口角外上方皮肤穿刺,实际应用中我们曾有 26 例患者选择了口腔内于上颌第二磨牙之龈颊移行处刺入,绕过上颌结节后亦准确刺入卵圆孔,对比口外法阻力更小且理论上更不易损伤翼状静脉丛。可在今后临床应用中推广。

此操作应在气管插管全麻下进行。在研究设计中我们曾计划逐步过度到局麻监护下操作,但通过临床检验证明不妥。主要是在治疗过程中多次出现患者的血压波动过大,甚至出现过一次患者的心跳骤停。考虑原因是颅内介入时的迷走神经反射。所以从安全上考虑一定要采取全麻。

参考文献

- [1] Taha. JM. Comparison of surgical treatment for trigeminal neuralgia: reevaluation of radiofrequency rhizotomy[J]. *Neurosurgery*, 1999, 38(5): 865-869