

视神经三维结构可视化及定量测量

张迪¹, 宋丽君¹, 刘迪², 邱建峰¹

1. 泰山医学院放射学院, 山东 泰安 271016; 2. 泰山医学院附属医院, 山东 泰安 271016

【摘要】目的:定量分析眼底视神经的损伤用于青光眼的早期诊断。通过青光眼患者和正常对照组眼底视神经乳头可视化三维结构对比,研究青光眼患者眼球内部筛板、视神经束等框内视神经结构的定量形态学变化,分析青光眼下框内视神经损伤的定量评价。**方法:**采集正常对照组6例,青光眼组6例。利用光学相干断层成像获得青光眼组和对照组的视神经乳头的断层容积图像,采用三维可视化和多平面绘制对视神经乳头进行三维重建,并对可见筛板区域面积、可视筛孔数量、平均面积和总面积及可视视神经束的长度、宽度进行定量测量,并进行数据对比分析,用SPSS 19.0软件进行统计分析。**结果:**青光眼患者组和正常对照组在可视筛板面积、可视筛孔的面积及个数有明显差异,可视视神经束的长度及宽度无明显差异。**结论:**通过对青光眼患者的视神经乳头可视化结构的定量测定,获得青光眼视神经乳头部分结构的形态变化,青光眼患者筛板及筛板前组织明显变形,筛孔的可见面积和数量明显增加,视神经形态无明显差异。分析青光眼致病过程,有助于青光眼致病机理的研究,帮助获得青光眼早期诊断的依据和方法,具有一定的临床价值。

【关键词】青光眼;筛板;视神经;三维结构可视化;光学相干断层成像

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2016)06-0609-05

Three-dimensional structure visualization and quantitative measurement of optic nerve

ZHANG Di¹, SONG Li-jun¹, LIU Di², QIU Jian-feng¹

1. Department of Radiology, Taishan Medical College, Tai'an 271016, China; 2. Affiliated Hospital of Taishan Medical College, Tai'an 271016, China

Abstract: Objective Quantitative analysis of optic nerve damage can be used for the early diagnosis of glaucoma. Based on the comparison of the visualization three-dimensional (3D) structure of optic nerve head (ONH) between glaucoma group and normal group, the quantitative morphological changes can be found in the optic nerve structure of glaucoma patients, such as lamina cribrosa (LC) inside the eyeball, and optic nerve bundles. The quantitative evaluation for the optic nerve damage of glaucoma is also analyzed in the paper. **Methods** Six glaucoma patients were selected as glaucoma group, and six healthy people as normal group. The optical coherence tomography was used to obtain the tomographic volume images of ONH of glaucoma group and normal group. And the 3D visualization and multi-plane reconstruction for ONH was performed. Based on the reconstructed 3D images of ONH and LC, visible LC area, visible LC hole number, average LC hole area, total LC area, the length and width of visible optic nerve bundles were quantitatively measured and comparatively analyzed. And the SPSS 19.0 software was used for statistical analysis. **Results** Significant differences were found in the visible LC area, visible LC hole area and hole number between the glaucoma group and normal group. However, no significant differences were found in the length and width of visible optic nerve bundles. **Conclusion** The morphological changes of nerve structure of glaucoma ONH can be found by the quantitative measurement for 3D visualization structure of ONH of glaucoma patients. The glaucoma patients show obvious deformation in LC and the former nerve tissue, and remarkable increase of the visible LC hole area and hole number, without any significant morphological changes in the optic nerve. The analysis on the pathogenic processes of glaucoma is useful for the research on the glaucoma pathogenesis, and contributes to obtain the method and basis for the early diagnosis of glaucoma, with certain clinical value.

Key words: glaucoma; lamina cribrosa; optic nerve; three-dimensional visualization structure; optical coherence tomography

【收稿日期】2016-01-28

【基金项目】泰山医学院高层次研究基金(GCC003)

【作者简介】张迪, 研究生, E-mail: dzhang2016@163.com

【通信作者】邱建峰, 博士, 副教授, 主要从事生物医学工程方向的研究, E-mail: jfqi100@gmail.com

前言

青光眼是全球第一大不可逆的致盲性眼病,其对视觉造成的损伤无法恢复。虽然青光眼的损害会造成不可逆性失明,但青光眼是可以进行预防的。因此,开展对青光眼的致病机理的研究,对青光眼的早期治疗、诊断以及预防具有一定的意义。青光眼临床表现为视神经纤维的损害和视野的缺损^[1]。视神经乳头是视神经节细胞轴突在眼眶内的汇集处,是青光眼病理进程研究的重要部位。视神经乳头的筛板结构大约由8~12层的多孔胶原纤维板组成,视神经纤维束及视网膜中央血管在筛孔中通过^[2]。

视神经乳头在上下方及周边部的筛孔比较大,数量比较多,结缔组织密度比较低,而鼻颞侧相反,导致在相同外力作用下,视神经乳头上下方及周围单位面积上的受力比鼻颞侧大,高眼压的影响比较明显,相反,鼻颞侧对高眼压的耐受高于上下方,所以鼻颞侧区域内的神经纤维比上下方受累晚^[2]。

研究表明,青光眼患者在视神经乳头筛板处,容易发生形变,使穿行其中的视神经纤维束受挤压,视神经纤维和节细胞受到影响,致使视网膜神经节细胞发生进行性损伤^[3-4]。因此,对筛板及视神经的研究对青光眼的研究和诊断具有一定的价值。自从Quigley等^[5-7]研究发现视神经乳头的周围组织是青光眼视神经损害的始发部位以来,许多研究者开始对视神经乳头进行研究分析。Omodaka等^[8]成功地在重建筛板的三维结构中对筛板的可视的准确区域进行分割。Ivers等^[9]对猴子和正常无眼病的人筛孔的几何结构进行了分析。

光学相干断层成像技术(Optical Coherence Tomography, OCT)和磁共振成像技术的发展,为人眼在体视神经乳头的三维重建提供了可能。但由于磁共振对视神经乳头的成像范围比较大,所以对视神经乳头各部分组织结构的细节成像不清晰,OCT对视神经乳头各部分组织结构成像相对清晰,能够获得部分结构的断层图像。一些学者借助OCT开展了针对视神经乳头等眼底神经部位的研究。Nadler等^[10]对正常无眼病和青光眼患者的在体筛板的光学相干断层图像的三维显微结构进行自动分割,之后该团队对正常无眼病的在体视神经乳头结构中可视筛孔的面积和直径进行测量^[11]。Strouthidis等^[12]对实验性青光眼的视神经乳头和视神经乳头周围的视神经的研究,发现视神经纤维层变薄。Wang等^[13]对正常人、高度怀疑为青光眼患者、青光眼的筛板的微观结构进行了研究,开发了基于活体OCT图像

上对筛板部分结构进行自动分割的重复性算法,并对筛孔的直径和面积,以及筛板束的厚度进行了测量。

基于青光眼的严峻性,国内许多研究团队也展开了对视神经乳头的研究。杨柳等^[14]对离体的正常人眼的视神经纤维的直径和视神经乳头的面积进行了定量分析,发现视神经纤维的数量与神经断面面积正相关,与视神经乳头的面积无关。傅培等^[15]对离体的正常人的巩膜筛板的解剖特点进行研究,为青光眼视神经损害的压迫性因素有一定的指导作用。李杨等^[16]发现青光眼患者的筛板细胞外基质发生明显的改变,其改变会影响筛板的机械特性。徐亮等^[17]通过对降压后的青光眼患者的跟踪研究,发现视杯的回弹性绝大多数在上下极,为筛板在上下极的筛孔大、受压易变形提供了临床证据。

得益于OCT科技的进步,一些国内研究团队转向于对视神经乳头的在体研究。邱建峰等^[18]重建了兔眼视神经乳头三维模型并进行了有限元分析。祁昕征等^[19]通过对猫眼眼内压的模拟实验,重建了猫眼视神经乳头的三维模型并进行有限元分析,分析了猫眼视神经乳头在不同眼内压下视神经乳头的变化,发现随着眼压的升高,视神经乳头的凹陷加深,视神经乳头的宽度增大,视网膜厚度变薄。

基于以上研究,我们采用OCT获得的三维活体图像,重建视神经乳头的三维结构。并对三维结构中可见的筛板、筛孔和视神经束进行定量的形态学测量。通过比较对照组和青光眼组数据,分析青光眼导致的筛板定量变化。这种基于活体的神经结构形态学分析,在一定程度上弥补了形态学组织切片重建的问题,并可以对青光眼患者进行无创伤的病程跟踪与研究。

1 材料与方法

1.1 图像采集

由泰山医学院附属医院眼科采集12名志愿者(正常对照组6例,青光眼患者组6例)。记录基本的临床参数,包括年龄、性别、眼内压、屈光不正。屈光不正使用标准的视力表测得,眼内压用tonometer(TOPCON CT-80A; TOPCON, Tokyo, Japan)眼压计进行测量。青光眼患者的选择标准:临床诊断为青光眼,且无其它系统疾病对视野造成影响,无眼内手术史,眼压大于22 mmHg。

用频域光学相干断层成像仪(OCT-1000 Mark I, TOPCON)获得视神经乳头中心6.0 mm×6.0 mm×2.7 mm(长×宽×深)的扫描范围的断层图像(B-Scan Model),图

像三维矩阵为 $512 \times 128 \times 480$ 体素,插值后为 $512 \times 512 \times 480$ 体素,体素大小为 $11.7 \mu\text{m} \times 21.1 \mu\text{m} \times 12.5 \mu\text{m}$ 。

1.2 矩阵处理

由于OCT的光学相干性会产生斑点噪声,需要对上述容积图像进行预处理,预处理包括:降噪、对比度增强。我们使用Matlab7.11(R2010b, Math-Works)对断层图像进行中值滤波降噪。降噪同时会产生对比度损失,我们采用CLAHE算法(Contrast-Limited Adaptive Histogram Equalization)进行自适应的灰度直方图均衡化来增强图像区域对比度。

图像预处理后,导入Amira5.2.2(V5.2.2, TGS)中,用容积绘制技术获得视神经乳头的三维结构模型,然后在每一幅断层图像中将可以清晰看到的视神经纤维束进行分割。使用最大密度投影(Maximum Intensity Projection, MIP)获得视神经乳头的三维结构模型,OCT获得的图像处理前后使用MIP获得的筛板的三维结构如图1所示;在MIP筛板三维结

构中对可以清晰看到的筛孔及可见筛板区进行标记,在视神经乳头的三维结构中对可视化视神经纤维束进行标记,如图2所示。标记后通过眼科医生验证,并统计可以清晰看到的筛孔数及视神经纤维束的条数。

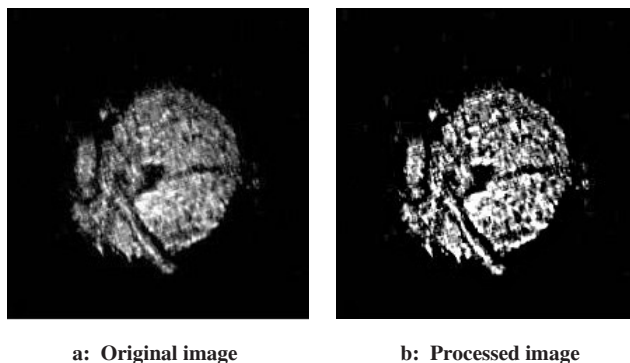


图1 青光眼患者筛板处理前后三维可视化结构

Fig.1 Original image and processed image of lamina cribrosa of glaucoma patients

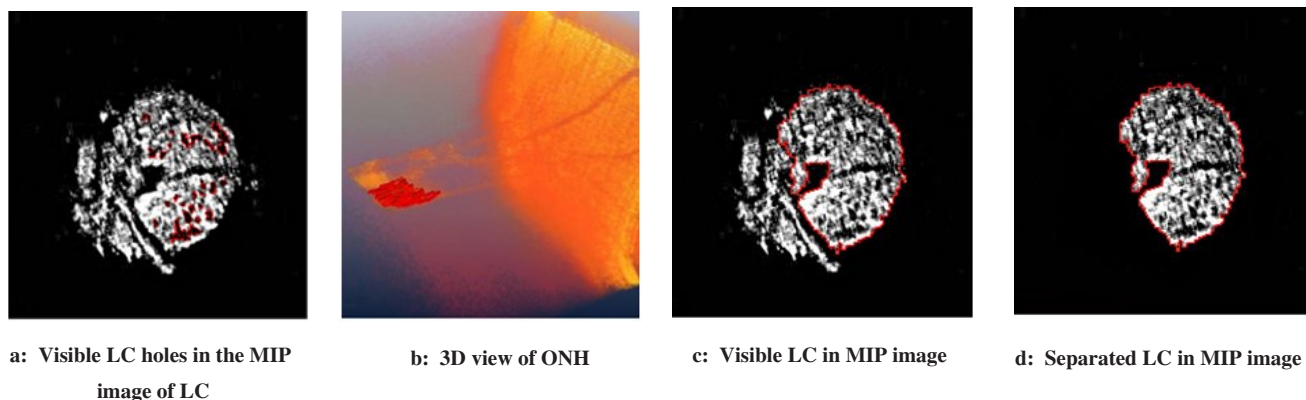


图2 三维重建后所得青光眼患者视神经乳头的三维可视化结构

Fig.2 3D visualization structure of ONH of glaucoma patient after 3D reconstruction

The red contours in Fig.2a were the outline of visible holes. The optic nerve fiber beams in Fig.2b were shown in red columns.

LC: Lamina cribrosa; MIP: Maximum intensity projection; ONH: Optic nerve head; 3D: Three-dimensional

1.3 测量和统计分析

对正常对照组和青光眼组可视化视神经乳头的结构进行测量,包括可视筛板的面积、可视最大筛孔的面积。将测量的数据导入SPSS19.0对统计数据进行独立样本 t 检验,按 $\alpha=0.05$,数据用均值 \pm 标准差表示。

2 结果

正常对照组和青光眼患者组的可视化视神经乳头结构统计结果见表1。

通过正常对照组与青光眼患者组视神经乳头的三维可视化结构的比较,发现青光眼患者的可视筛板面积及最大可视筛孔的面积比正常无眼病患者的

大,可视筛孔数比正常无眼病患者的多,差异有统计学意义($P<0.05$),可视视神经纤维束的长度和宽度差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论与结论

目前国内对在体人眼视神经眼内段成像的研究刚刚起步,本文基于OCT图像获得了视神经乳头的可视筛板、可视视神经纤维束的三维结构,同时对视神经乳头的可视化三维结构进行定量分析。现有国内外文献中,对人眼在体视神经乳头的组织结构可视筛板的厚度、筛束的厚度、筛孔的直径和筛孔的平均面积进行了定量分析,但尚未涉及在体视神经眼内段可视神经束的定量研究。

表1 正常对照组和青光眼患者组视神经乳头可视化三维结构的形态学参数比较

Tab.1 Morphologic parameters comparison on 3D visualization structure of normal and glaucoma ONH

Item	Normal	Glaucoma	P value
Visible LC area/mm ²	0.337 1±0.1073	0.970 3±0.400 1	0.010
Visible LC hole number	3.2±0.8	19.8±4.4	0.000
Visible hole area/mm ²	0.200 4±0.044 3	0.771 0±0.2902	0.004
Visible biggest hole area/μm ²	2707±500	4590±940	0.001
Width of visible optic nerve bundles/μm	54±11	49±15	0.542
Length of visible optic nerve bundles/μm	407±141	302±37	0.130
Number of visible optic nerve bundles	10.3±3.0	13.5±0.9	0.049

本文是在三维断层容积图像上进行可视视神经纤维束的长度和宽度的测量,为了得到相对较高质量的图像,对图像进行后处理,比二维数据图像中对可视视神经纤维束的定量分析更加准确,在二维断层图像上进行可视视神经束的测量,测量的只是在这个断层图像中出现的视神经束,可能是可视视神经束的部分长度,而在三维断层容积图像中可视视神经束的长度有可能相当于在一幅或几幅二维断层图像中测量的可视视神经束长度之和。将二维图像进行旋转模拟三维容积数据,分别在xy面和yz面进行测量取二者的平均值为可视视神经纤维束的条数,相比单一平面精确度高。虽然Amira5.2.2中有许多自动分割算法,由于受图像质量的影响,在对视神经乳头的可视化结构的分割是使用自动加手动进行分割的,希望有更加准确的自动图像分割算法进行三维重建,以减少手动分割的几率。

目前对离体的视神经乳头的三维结构的研究比较成熟,包括对人眼筛板的重建、视神经眼内段的重建,但对于诊断和研究价值来说在体视神经乳头三维结构的研究相对来说意义更大,在体重建的三维结构与真实的视神经乳头结构更加接近,能实现个体的病程变化分析和动态观察。本文用OCT采集活体视神经乳头的断层图像,可以对实验组进行无创的跟踪观察。

在生物力学方面来讲,随着眼内压的升高,筛板受力增加易发生变形,一般来说,筛板的下表面发生的形变量相对于上表面大。筛板的变形可能产生的结果:(1)使穿梭于其中的视网膜中央血管以及视神经节细胞的轴突受到挤压,致使血流受阻,导致视神经供血不足发生萎缩;(2)可能使中央血管和视神经节细胞的轴突受到牵拉,导致血管变细,单位时间内的血流减少,致使视神经供血不足凋亡,使神经节细

胞的轴突和胞体之间轴浆运输受阻,轴突发生变性,致使视神经受损。从生理学方面来讲,视神经眼内段受挤压后,可能会发生水肿,使该区细胞内环境失去动态平衡,长期如此,导致视神经节细胞发生萎缩和凋亡。由于各层筛板上的筛孔组合构成视神经束穿出眼球的通道,筛板变形后,有可能使视神经束的通道变窄,阻碍神经冲动的传导,改变了神经元的动作电位,致使神经冲动不能正常传递。但以上可能解释尚需要大量的试验论证。

从本文所得的视神经束的长度和宽度来讲,尚未发现正常人和青光眼患者在二者之间的区别,所以筛板发生变形后,视神经是否受到牵拉有待于进一步的研究证明。

目前国内外对在体视神经乳头的筛板结构和视神经的研究是一个热点,但由于成像设备以及分割算法的限制,只获得了筛板和视神经的部分结构,受OCT技术的限制希望有更先进的OCT仪器(轴向分辨率更高,穿透深度更深,高速)研发用于对视神经乳头的断层成像。期待未来有更先进的成像技术和优化的分割算法应用于对青光眼的病理进程的研究,重建出在体筛板和视神经的完整结构,青光眼患者的视神经的损伤机制会更加明了,为青光眼的临床诊断和早期治疗提供了可能。有可能在视神经发生病变前期时就可以确诊为青光眼,可以进行及时的治疗,避免视神经的进一步损伤,视野的缺损,减少青光眼患者失明的几率和痛苦,减轻青光眼患者的经济负担、缩短治疗周期、节约医疗资源。

【参考文献】

- [1] JONAS J B, BUDDE W M. Diagnosis and pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy: morphological aspects[J]. Prog Retin Eye Res, 2000, 19(1): 1-40.
- [2] 叶天才,王宁利. 临床青光眼图谱[M]. 北京: 人民卫生出版社,

- 2007: 10-14.
- YE T C, WANG N L. Clinical glaucoma [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007: 10-14.
- [3] SIGAL I A, HARDISTY M R, WHYNE C M, et al. Mesh-morphing algorithms for specimen-specific finite element modeling [J]. J Biomech, 2008, 41(7): 1381-1389.
- [4] SIGAL I A, FLANAGAN J G, TERTINEGGI, et al. Modeling individual-specific human optic nerve head biomechanics. Part II: influence of material properties [J]. Biomech Model Mechanobiol, 2009, 8(2): 99-109.
- [5] QUIGLEY H A, ADDICKS E M, GREEN W R, et al. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage [J]. Arch Ophthalmol, 1981, 99(4): 635-649.
- [6] QUIGLEY H A, ADDICKS E M. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects [J]. Arch Ophthalmol, 1982, 100(5): 807-814.
- [7] QUIGLEY H A, ADDICKS E M. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage [J]. Arch Ophthalmol, 1981, 99(1): 137-143.
- [8] OMODAKA K, HORII T, TAKAHASHI S, et al. 3D evaluation of the lamina cribrosa with swept-source optical coherence tomography in normal tension glaucoma [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0122347.
- [9] LVERS K M, LI C, PATEL N, et al. Reproducibility of measuring lamina cribrosa pore geometry in human and nonhuman primates with *in vivo* adaptive optics imaging [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(8): 5473-5480.
- [10] NADLER Z, WANG B, WOLLSTEIN G, et al. Automated lamina cribrosa microstructural segmentation in optical coherence tomography scans of healthy and glaucomatous eyes [J]. Biomed Opt Express, 2013, 4(11): 2596-2608.
- [11] NADLER Z, WANG B, SCHUMAN J S, et al. *In vivo* three-dimensional characterization of the healthy human lamina cribrosa with adaptive optics spectral-domain optical coherence tomography [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(10): 6459-6466.
- [12] STROUTHIDIS N G, FORTUNE B, YANG H, et al. Longitudinal change detected by spectral domain optical coherence tomography in the optic nerve head and peripapillary retina in experimental glaucoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(3): 1206-1219.
- [13] WANG B, NEVINS J E, NADLER Z, et al. Reproducibility of *in-vivo* OCT measured three-dimensional human lamina cribrosa microarchitecture [J]. PLoS One, 2014, 9(4): e95526.
- [14] 杨柳, 李美玉. 人眼视神经组织形态学研究视神经纤维计数和直径及视盘面积的测定 [J]. 中华眼底病杂志, 1999, 15(1): 16-19.
- YANG L, LI M Y. The histomorphology study of human optic nerves: measurement of optic nerve fiber number and diameter and optic disc area [J]. Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases, 1999, 15(1): 16-19.
- [15] 傅培, 李美玉. 人眼巩膜筛板结构的研究 [J]. 中华眼科杂志, 1994, 30(5): 369-372.
- FU P, LI M Y. A study on the structure of human lamina cribrosa sclerae [J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 1994, 30(5): 369-372.
- [16] 李杨, 王元中, 徐亮, 等. 继发青光眼视乳头筛板细胞外基质的免疫组化研究 [J]. 眼科, 2000, 9(1): 48-50.
- LI Y, WANG Y S, XU L, et al. The extracellular matrix of optic nerve head in secondary glaucoma [J]. Ophthalmol in China, 2000, 9(1): 48-50.
- [17] 徐亮, 刘磊, 杨桦, 等. 降压后青光眼视杯恢复性缩小的形态特征 [J]. 中华眼科杂志, 1994, 30(4): 245-248.
- XU L, LIU L, YANG H, et al. Characteristics of reversed optic cupping in glaucoma after reduction of intraocular pressure [J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 1994, 30(4): 245-248.
- [18] QIU J F, QIAN X Q, CUI Q Q, et al. Three-dimensional reconstruction and finite element modeling analysis of the rabbit optic nerve head in acute high intraocular pressure [J]. Jpn J Appl Phys, 2012, 51(6): 067001.
- [19] 祁昕征, 魏超, 杨佳燕, 等. 三维有限元模型力学分析可预测视神经乳头的形状变化 [J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(50): 8712-8718.
- QI X Z, WEI C, YANG J Y, et al. Shape variation of optic nerve head by mechanical analysis using three-dimensional finite element model [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2013, 17(50): 8712-8718.

(编辑: 薛泽玲)