

·综述·

近红外脑功能成像技术在帕金森病中的应用与研究现状*

汪 杰¹ 王丛笑¹ 苏建康¹ 郝淑燕^{1,3} 方伯言²

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是中老年人常见的神经退行性疾病,一个显著特征是纹状体多巴胺缺乏导致的PD患者运动自动化能力下降,其主要临床症状为静止性震颤、运动迟缓、肌张力增高、姿势平衡障碍及步态异常等。此外,PD患者还常伴有非运动症状,主要表现为感觉障碍、认知障碍、情绪改变、睡眠障碍以及二便异常等。以上症状导致PD患者的生活能力以及生活质量严重下降,给家庭和社会带来很大的负担,因此PD患者的康复治疗十分重要。研究表明^[1],PD的病因不仅仅是基底节功能障碍,还牵涉到多种神经环路及功能网络的广泛性功能紊乱。脑功能成像是研究大脑活动的基本手段之一,主要包括:功能磁共振成像(functional magnetic resonance image, fMRI)、正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)、脑电图(electroencephalogram, EEG)等,但这些脑功能成像技术由于设备庞大、便携性差、成本高、伪迹影响较大等原因,不适用于研究日常生活、工作、康复治疗等自然环境下的脑信息图像的采集。近红外脑功能成像技术(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)是近年来发展起来的一种实时监测脑功能的非侵入式神经成像新技术。基于fNIRS技术的脑功能连接研究已广泛的应用在脑高级功能的研究领域,因此,本文将对fNIRS技术在PD领域的应用研究进行综述。

1 fNIRS的基本原理和技术特点

1.1 基本原理

由于600—900nm波长之间的近红外光对生物活体组织具有高散射、低吸收的特性,其可以穿过头骨进入脑皮质,并由漫射光携带出反映大脑皮质激活状况的血氧代谢变化信息^[2]。此技术基于脑组织中的氧合血红蛋白(oxygenated hemoglobin, HbO)和脱氧血红蛋白(deoxyhemoglobin, DHb)对不同波长的近红外光线吸收率的差异性,通过测定透过大脑皮层漫射光的强度,然后利用修正的比尔朗伯定律即可计算出皮层代谢的血红蛋白浓度变化量,进而得知脑功能的改变,进一步得到脑活动的近红外光学图像^[3-4]。

1.2 技术特点

fNIRS与常用的脑功能成像技术相比具有独特的技术优势。与fMRI相比,fNIRS具有安全性高、成本低、便携式、易操作性、无创性、对被试身体活动限制性相对较小以及具有较高的时间分辨率等方面优势;与EEG相比,fNIRS具有较高的空间分辨率和更好的抗噪声性能,能允许长时间连续测量,短时间内多次测量,更适合大规模的数据采集等优势。但fNIRS也存在很多不足,fNIRS定位较差,并且只能检测大脑浅皮层2—3cm的血氧代谢,测量的是血液动力响应信号,其漫信号的本质决定了fNIRS的时间分辨率较EEG更差,在空间分辨率上低于fMRI。但一些与社会认知、语言加工、行为控制等相关认知功能区域,如前额叶(prefrontal cortex, PFC)、运动前区和顶下小叶等均位于浅皮层,可以被fNIRS检测到。因此,fNIRS被广泛应用于认知神经科学、脑部疾病、新生儿脑损伤监护、精神与认知等领域。

2 fNIRS在PD中的应用与研究现状

2.1 fNIRS在PD运动症状中的研究

2.1.1 步态:步态异常是PD的主要特点,其主要表现为重心前移、步长小、步行节奏和运动范围紊乱、欲停而不停的慌张步态,或者步行时明显迈步困难的冻结步态(freezing of gait, FoG),给患者日常生活造成极大困难和安全隐患^[5]。2015年,Hamacher等^[6]首次总结了使用EEG、PET、fMRI和fNIRS在步态任务时脑活动的研究现状,主要了解在步态任务中所需的大脑皮层补偿策略的性质,同时强调将fNIRS应用于步态障碍的必要性。

左前额叶皮质与学习新的运动序列或与通过反复练习提高运动能力有关,而右前额叶区域在维持、控制和执行动作改变方面起主导作用,这两个区域都是双任务和跨越障碍物行走过程中所必需的功能,但随着年龄增长会出现前额叶偏侧化的功能补偿策略^[7]。最近的研究表明^[8-9],PD患者行走的自动化程度较低,需要依赖更高水平的认知资源,尤其是前额叶,来补偿纹状体的损伤,但这种认知补偿机制可能

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.07.024

*基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFC0115405);首都医科大学附属北京康复医院科技发展专项(2020—069, 2020—051);首都医科大学附属北京康复医院引进人才科研启动基金项目(2020R-006)

1 首都医科大学附属北京康复医院康复诊疗中心,北京市,100144; 2 首都医科大学附属北京康复医院神经康复中心; 3 通讯作者
第一作者简介:汪杰,女,主管技师; 收稿日期:2021-01-06

会增加跌倒风险,同时也发现训练后跌倒次数的减少与行走时左侧前额叶皮质的活动减少有关。Maidan等^[10]研究发现,当行走过程中遇到障碍时,道路上的障碍会迫使PD患者将认知资源分配给运动功能,而在双任务过程中,认知任务的优先级较低,PD患者优先考虑步态,尽量减少对认知任务的关注,所以在跨越障碍时PFC的HbO较健康老年人明显升高,而双任务时稍增加。Thumm等^[11]使用fNIRS技术研究了PD患者在常规地面行走和跑台上行走状态下PFC的作用。其研究结果表明,与常规地面行走相比,跑步机步行具有更高的步态稳定性,显示出更为规则的步态模式,同时这种稳定性提高时PFC的HbO浓度降低。研究认为当步态变得更稳定时,PD患者对PFC的依赖性降低,表明代偿性活动减少。同时他们也发现步速与HbO水平差异无相关性^[12],而外部干预起到了更重要的作用,这也是与他人研究结果不同的原因^[13]。

Al-Yahya等^[14]研究了PD患者和健康老年人在使用跑步机、自选步行速度和快速步行速度下的步态控制机制。他们测量了双任务和提高速度对PFC和运动皮层(M1)激活以及比目鱼肌H反射增益的影响。研究发现,在双任务条件下,他们观察到PFC和M1的活化增强。当H反射增益随认知负荷增加和速度增加而降低时,PD组的H反射增益比在自选速度条件下步行时的健康老年人低。PFC中的注意负荷刺激M1,M1反过来增加了对行走时H反射的抑制,降低了步态站立阶段外周反射的活性和敏感性。重要的是,这种对敏感性的影响在健康老年人中更大。同时,他们观察到,PFC能够对年轻人的注意力负荷增加,而不会对周围反射产生影响,研究认为PD患者的步态不稳定可能部分是由于感觉运动功能的改变降低了外周反射的敏感性。

多巴胺药物通常能改善运动能力,为了更全面地了解多巴胺的作用及其对行走时HbO水平的影响,Orcioli-Silva等^[15]研究发现,处于未服药状态的PD患者表现出一种不充分的代偿机制,在双任务行走过程中没有表现出左侧PFC活动增加。然而,服用左旋多巴后,PD患者在双任务状态下表现为左侧PFC活性增加。结果表明,药物治疗可以增加步行时可用的认知资源,促进PFC的激活和募集,并改善步态参数。

2.1.2 转弯:行走时改变方向的能力是功能性活动的一个重要组成部分,它要求中枢神经系统协调身体重新定向到新的方向,以保持稳定。此外,由于姿势转换对整合区域和执行功能造成了更大的负荷,因此,与直行步态相比,转身需要更多的神经资源。与健康的同龄人相比,PD患者表现出转向困难。PD患者转弯速度较慢,需要更多的步骤来完成转弯动作。在疾病早期,甚至在直行步态缺陷发生之前,就出现了转向障碍。

Stuart等^[16]研究表明,在原地连续360°转身任务中,无论

年龄或疾病,这项复杂任务都需要认知资源,而PD患者PFC的HbO浓度最高。Maidan等^[17]发现,在PD患者步行过程中进行180°转弯,并且同时出现FoG时,PFC活性才显著增加。

Belluscio等^[18]对15例有FoG的PD患者、17例没有FoG的PD患者和8例健康的老年人分别进行了测试。所有被试者在单任务和双任务条件下进行2min的原地旋转运动,同时采用fNIRS系统检测PFC活性,并应用惯性传感器监测转向的质量。研究发现,与健康老年人相比,PD患者的PFC活性更高,尤其是有FoG的PD患者。作者也发现只有在PD患者转弯且出现FoG时,PFC活性才显著增加。研究认为,PFC活性增高与转弯性能差可能是PD运动自动性差的标志。

2.1.3 姿势控制:姿势不稳定会导致老年PD患者跌倒、步态障碍、残疾和死亡。姿势控制机制依赖于从视觉、本体感觉和前庭系统接收到的感觉信息以及适当的运动输出。随着姿势条件变得越来越具有挑战性,包括PFC和顶叶的区域越来越多地参与其监测。Mahoney等^[19]比较26例PD患者、117例有轻度症状的PD患者和126例健康老年人的PFC激活模式、姿势稳定性及其相互作用。参与者被要求站直并安静的数10s,同时用fNIRS测量PFC氧合血红蛋白的变化,还评估了压力中心的运动速度。与健康老年人和轻度PD患者相比,PD患者为了维持姿势稳定性需要更多的HbO,轻度PD患者的脑激活模式与健康老年人相似。

2.2 fNIRS在PD非运动症状中的研究

PD患者存在非运动症状,如冲动控制障碍。冲动控制障碍是指患者在强烈欲望驱使下,采取不当行为以获得自我满足的精神障碍,包括病理性赌博、性冲动、电脑购物和暴饮暴食等行为^[20-21]。其中,病理性赌博表现为一种持续的、不可控制的赌博行为。此行为的主要特征是指患者对问题行为的控制力减弱,在参与行为之前有紧张或冲动欲望^[22]。最近的研究调查了PD病理性赌博的病因,并提出多巴胺激动剂的使用可能增加病理性赌博的发生^[20-21,23-24]。

Balconi等^[25]利用fNIRS监测40例患者(一组有主动赌博行为的PD患者,一组从病态赌博中解脱出来的PD患者和一组常规PD患者)的脑血流动力学,结果表明PD患者的赌博行为预示着认知策略的失调,使大脑皮层出现异常反应,同时出现前额叶偏侧化,即病理性赌博对奖赏敏感性主要由左侧PFC激活,而不是右侧PFC;这与冲动性人格成分相比,赌博行为与奖赏敏感性有关。这些影响证实了一种与认知和情绪方面有关的病理状况,这使得患有病理性赌博的患者成为其功能障碍行为的受害者。

2.3 fNIRS辅助PD诊断及鉴别诊断的研究进展

PD的诊断主要依靠病史、临床症状及体征,其检测诊断方法主要包括磁共振成像、磁共振血管成像、CT灌注成像、PET、单光子发射计算机断层成像等,但这些检测成本较

高。胡光霞等^[26]利用fNIRS探索PD大鼠模型的脑组织功能特性,通过小动物MRI和CT对PD大鼠模型进行研究,用fNIRS系统测试大鼠模型脑组织纹状特征参数,实验结果表明,PD大鼠脑部没有明显的形态结构变化但在代谢、血流等功能方面发生改变;fNIRS测量参数与CT灌注测定参数之间存在相关性,证实fNIRS对大鼠功能异常脑部定性诊断是可行的,fNIRS可以作为PD研究的重要参考手段。

Abtahi等^[27]应用运动捕捉系统和耐磨手套捕捉全身粗大运动和精细运动,将身体的运动数据与fNIRS和EEG这两种不同的脑成像方式相融合。结果表明,当同时使用大脑和身体数据时,可有效地鉴别PD组和健康受试组。

2.4 fNIRS在评估PD干预治疗效果进展的研究

2.4.1 fNIRS评估DBS效果:深部脑刺激(deep brain stimulation,DBS)手术已经成为治疗PD的有效方法。由于金属伪影和安全性问题,对于接受DBS手术的患者,在进行MRI检查时应谨慎使用。一些研究表明DBS可调节大脑皮层活动的神经网络^[28],fNIRS不能测量基底节等深部脑区的活动,但其能够安全地测量DBS患者的皮质活动。

1999年Sakatani等^[29]使用单通道近红外光谱系统进行研究,显示PD患者的PFC区域随着DBS电强度增加而增加,仅仅增加刺激强度不再被认为是具有治疗益处的。Morishita等^[30]使用多通道近红外光谱系统检测治疗性DBS条件下与任务相关的皮质活动。研究发现,电刺激苍白球内侧和丘脑腹中间核均可引起额叶脑血氧变化,但两种刺激引起的脑血氧变化差异较大,苍白球内侧刺激增加了HbO和总血红蛋白的浓度,而丘脑腹中间核刺激降低了HbO和总血红蛋白浓度,这些脑血氧的变化提示在深部脑刺激时,额叶与苍白球内侧或丘脑腹中间核之间可能存在功能性相互作用。

2.4.2 fNIRS在PD康复治疗中的应用:目前,在脑卒中研究中揭示了康复和/或运动技能学习后皮层活动的变化,fNIRS可测量干预后皮层活动的变化,并可针对需要恢复的运动功能提出建议性的训练手段^[31—33],但在PD此方面研究还较少。据报道,有两个研究方案将阳极经颅直流电刺激分别与渐进式阻力训练和虚拟现实技术相结合^[34—35],通过fNIRS观察PD患者干预前后PFC的激活情况,同时探讨M1兴奋性和PFC激活的神经生理学潜在的机制,但两个实验均处于实验阶段并没有发表结果。

3 小结与展望

目前应用fNIRS在PD的研究还处于起步阶段,已有研究还存在一些不足,如测量指标的效度,研究手段单一,大多只关注大脑的PFC,缺乏对与肢体运动脑区的联系性和整体性的探讨。今后研究者应该充分考虑fNIRS的优势和不足,做到扬长避短,针对帕金森病患者展开研究,应该突出

fNIRS在预测诊断方面的应用;同时针对康复策略的改善、上肢运动以及精神认知等方面应该展开进一步的研究。

参考文献

- [1] 董文文,邱畅,龚大伟,等.基于fMRI的PD脑功能网络研究进展[J].讲座与综述,2018,32(11):1070—1073.
- [2] Pinti P, Tacgtsudis I, Hamilton A, et al. The present and future use of functional near-infrared spectroscopy(fNIRS) for cognitive neuroscience[J]. Ann N Y Acad Sci, 2020, 1464(1):5—29.
- [3] Amyot F, Kenney K, Spessert E, et al. Assessment of cerebrovascular dysfunction after traumatic brain injury with fMRI and fNIRS[J]. Neuroimage Clin, 2020, 25:102086.
- [4] Cicalese PA, Li R, Ahmadi MB, et al. An EEG-fNIRS hybridization technique in the four-class classification of Alzheimer's disease[J]. J Neurosci Methods, 2020, 336: 108618.
- [5] Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson Disease: A Review[J]. JAMA, 2020, 323(6):548—560.
- [6] Hamacher D, Herold F, Wiegel P, et al. Brain activity during walking: a systematic review[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2015, 57:310—327.
- [7] Kucinski A, Albin RL, Lustig C, et al. Modeling falls in Parkinson's disease: slow gait, freezing episodes and falls in rats with extensive striatal dopamine loss[J]. Behav Brain Res, 2015, 282:155—164.
- [8] Maidan I, Nieuwhof F, Bernad-Elazari H, et al. Evidence for differential effects of 2 forms of exercise on prefrontal plasticity during walking in Parkinson's disease[J]. Neurorehabilitation and Neural Repair, 2018, 32(3):200—208.
- [9] Nieuwhof F, Reelick MF, Maidan I, et al. Measuring prefrontal cortical activity during dual task walking in patients with Parkinson's disease: feasibility of using a new portable fNIRS device[J]. Pilot Feasibility Stud, 2016, 2:59.
- [10] Maidan I, Nieuwhof F, Bernad-Elazari H, et al. The role of the frontal lobe in complex walking among patients with Parkinson's disease and healthy older adults: an fNIRS study[J]. Neurorehabilitation and Neural Repair, 2016, 30(10):963—971.
- [11] Thumm PC, Maidan I, Brozgol M, et al. Treadmill walking reduces pre-frontal activation in patients with Parkinson's disease[J]. Gait Posture, 2018, 62:384—387.
- [12] Maidan I, Bernad-Elazari H, Giladi N, et al. When is higher level cognitive control needed for locomotor tasks among patients with Parkinson's disease[J]. Brain Topogr, 2017, 30(4):531—538.

- [13] Picelli A, Varalta V, Melotti C, et al. Effects of treadmill training on cognitive and motor features of patients with mild to moderate Parkinson's disease: a pilot, single-blind, randomized controlled trial[J]. *Funct Neurol*, 2016, 31(1):25—31.
- [14] Al-Yahya E, Mahmoud W, Meester D, et al. Neural substrates of cognitive motor interference during walking; peripheral and central Mechanisms[J]. *Front Hum Neurosci*, 2019, 12:536.
- [15] Orcioli-Silva D, Vitória R, Nóbrega-Sousa P, et al. Levodopa facilitates prefrontal cortex activation during dual task walking in Parkinson disease[J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2020, 34(7):589—599.
- [16] Stuart S, Belluscio V, Quinn JF, et al. Pre-frontal cortical activity during walking and turning is reliable and differentiates across young, older adults and people with Parkinson's disease [J]. *Front Neurol*, 2019, 10:536.
- [17] Maidan I, Bernad-Elazari H, Gazit E, et al. Changes in oxygenated hemoglobin link freezing of gait to frontal activation in patients with Parkinson disease: an fNIRS study of transient motor-cognitive failures[J]. *J Neurol*, 2015, 262(4):899—908.
- [18] Belluscio V, Stuart S, Bergamini E, et al. The association between prefrontal cortex activity and turning behavior in people with and without freezing of gait[J]. *Neuroscience*, 2019, 416:168—176.
- [19] Mahoney JR, Holtzer R, Izzetoglu M, et al. The role of prefrontal cortex during postural control in Parkinsonian syndromes a functional near-infrared spectroscopy study[J]. *Brain Res*, 2016, 1633:126—138.
- [20] Voon V, Gao J, Brezing C, et al. Dopamine agonists and risk: Impulse control disorders in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2011, 134:1438—1446.
- [21] Weintraub D, David AS, Evans AH, et al. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(2):121—127.
- [22] Brewer JA, Potenza MN. The neurobiology and genetics of impulse control disorders: Relationships to drug addictions[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(1):63—75.
- [23] Heiden P, Heinz A, Romanczuk-Seiferth N. Pathological gambling in Parkinson's disease: What are the risk factors and what is the role of impulsivity? [J]. *Eur J Neurosci*, 2017, 45(1):67—72.
- [24] Poletti M, Cavedini P, Bonuccelli U. Iowa gambling task in Parkinson's disease[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2011, 33(4):395—409.
- [25] Balconi M, Siri C, Meucci N, et al. Personality traits and cortical activity affect gambling behavior in Parkinson's disease[J]. *Gambling Behavior in Parkinson's Disease*, 2018, 8:341—352.
- [26] 胡光霞, 钱志余, 孙涛, 等. 基于功能近红外光谱技术(fNIRS)的PD大鼠模型脑组织特性研究[J]. *光谱学与光谱分析*, 2010, 30(9):2369—2364.
- [27] Abtahi M, Borgheai SB, Jafari R, et al. Merging fNIRS-EEG brain monitoring and body motion capture to distinguish Parkinsons disease[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2020, 28(6):1246—1253.
- [28] de Hemptinne C, Swann NC, Ostrem JL, et al. Therapeutic deep brain stimulation reduces cortical phase-amplitude coupling in Parkinson's disease[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(5):779—786.
- [29] Sakatani K, Katayama Y, Yamamoto T, et al. Changes in cerebral blood oxygenation of the frontal lobe induced by direct electrical stimulation of thalamus and globus pallidus: a near infrared spectroscopy study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 67(6):769—773.
- [30] Morishita T, Higuchi M, Saita K, et al. Changes in motor-related cortical activity following deep brain stimulation for Parkinson's disease detected by functional near infrared spectroscopy: a pilot study[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2016, 10:629.
- [31] Mihara M, Miyai I, Hatori N, et al. Neurofeedback using real-time near-infrared spectroscopy enhances motor imagery related cortical activation[J]. *PLoS one*, 2012, 7(3):e32234.
- [32] Kober SE, Wood G, Kurzman J, et al. Near-infrared spectroscopy based neurofeedback training increases specific motor imagery related cortical activation compared to sham feedback[J]. *Biological Psychology*, 2014, 95(1):21—30.
- [33] Miyai I, Tanabe HC, Sase I, et al. Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study[J]. *Neuroimage*, 2001, 14(5):1186—1192.
- [34] Hendy AM, Tillman A, Rantalainen T, et al. Concurrent transcranial direct current stimulation and progressive resistance training in Parkinson's disease: study protocol for a randomised controlled trial[J]. *Trials*, 2016, 17(1):326.
- [35] Harris DM, Rantalainen T, Muthalib M, et al. Concurrent exergaming and transcranial direct current stimulation to improve balance in people with Parkinson's disease: study protocol for a randomised controlled trial[J]. *Trials*, 2018, 19(1):387.