

功能近红外光谱在癫痫中的应用及研究进展

朱琳, 李依, 陈科容, 张永花, 施红伶
(云南省第三人民医院康复医学科, 云南昆明 650011)

[摘要] 功能近红外光谱学(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)被广泛应用于神经病学研究, 癫痫是其中之一。通过联合脑电图(electroencephalogram, EEG)监测, 能够完整的监测到痫性发作过程, 有助于进一步研究癫痫的病理生理机制。此外, fNIRS 还能够辅助癫痫灶定位、语言侧化中枢评估, 为癫痫的临床诊疗提供帮助。就 fNIRS 在癫痫中的应用及研究进展进行回顾, 以期对后续的研究提供参考。

[关键词] 癫痫; 功能近红外光谱; 致痫灶; 语言侧化

[中图分类号] R742.1 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)05-0178-06

The Application and Research of Functional Near-infrared Spectroscopy in Epilepsy

ZHU Lin, LI Yi, CHEN Kerong, ZHANG Yonghua, SHI Hongling
(Dept. of Rehabilitation Medicine, The 3rd People's Hospital of Yunnan Province,
Kunming Yunnan 650011, China)

[Abstract] Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) is widely used in neurology and epilepsy is one of them. Combined with the electroencephalogram (EEG), fNIRS could record the whole state of seizure, which is beneficial to the understanding of the pathophysiological mechanism of epilepsy. In addition, fNIRS contributes to the diagnosis and treatment of epilepsy with the assistance of the epileptic focus localization and the evaluation of lateralization of language function. This paper aims to review the application and research progress of fNIRS in epilepsy so as to provide the reference for researchers.

[Key words] Epilepsy; Functional near infrared spectroscopy; Epileptogenic focus; Lateralization of language

功能近红外光谱学(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS), 是一种无创的神经成像技术, 可监测大脑中的组织氧合和皮质血流动力学。与单光子发射计算机断层扫描(single-photon emission computed tomography, SPECT)、正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)或功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)等方法相比, fNIRS 具有其潜力用于长期、无创监测和更高时间分辨率的血流动力

学成像。鉴于这些优势, fNIRS 已成为神经病学与精神病学研究的一种工具, 包括精神分裂症、重度抑郁症、双相情感障碍、癫痫、阿尔茨海默病、血管性痴呆和癌症筛查等^[1-3]。癫痫是一组由神经元高度异常同步放电引起的综合征。其原因尚不明确, 遗传因素、外伤、炎症、缺氧等均可引起痫样发作。将 fNIRS 与脑电图(electroencephalogram, EEG)同时使用(fNIRS-EEG), 使研究人员不仅可以检测和监测癫痫事件, 而且还

[收稿日期] 2023-11-03

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(7186403); 云南省教育厅科学研究基金资助项目(2023J0928); 云南省科技人才与平台计划-院士(专家)工作站基金资助项目(202105AF150034)

[作者简介] 朱琳(1990~), 女, 云南武定人, 医学硕士, 住院医师, 主要从事神经康复研究工作。

[通信作者] 施红伶, E-mail: kmshl1@126.com

可以研究它们对血流动力学和氧合的影响。本文通过总结国内外已发表的 fNIRS 应用于癫痫的研究, 简述 fNIRS 应用于脑组织成像的基础及 fNIRS 应用于癫痫研究的现状, 以期后续研究提供参考。

1 fNIRS 成像的基础

神经血管耦合是许多功能性神经成像技术的基础, 包括 fNIRS、fMRI、PET 和 SPECT。这是一种将神经活动与血流变化联系起来的关系, 涉及神经元代谢、组织、血氧合和血流之间的关系。从宏观角度, 高度血管化及严格的脑血流调控机制保障了脑组织血流量, 满足特定的代谢需求。从微观角度, 由神经元、星形胶质细胞、毛细血管壁上的周细胞和平滑肌细胞等构成的神经血管单元, 在神经元被激活时分泌谷氨酸、前列腺素、一氧化氮、花生四烯酸等调节血管的收缩和舒张, 调节脑血流^[4-5]。在静息状态下, 神经元的氧摄取分数相对恒定, 神经元周围毛细血管中含氧血红蛋白和脱氧血红蛋白的比例相对稳定。当从静息状态转到活跃状态时, 局部氧摄取分数增加, 毛细血管内脱氧血红蛋白浓度升高, 前动脉扩张, 进入毛细血管的含氧血红蛋白增加, 以维持神经

元代谢^[6]。既往研究表明, 痫性发作时癫痫灶内血流量增快, 神经组织代谢率增高; 发作间期, 癫痫灶内脑组织血流量减慢, 神经组织代谢率降低, 这被用于癫痫灶的判断^[7]。fNIRS-EEG 联合监测被较多学者用于癫痫的研究, 痫性发作时神经元兴奋性增高, 代谢增加, 耗氧增加, 局部 HbO 下降, HbR 增高。随后, 由于神经血管耦合效应, 局部血管扩张, 血流量增加, HbO 显著增加, 维持局部代谢, HbR 减少。波长在 650 ~ 950 nm 范围内的近红外光被光发射器投射到头皮上, 在脑组织中传播过程中主要被血红蛋白吸收, 造成近红外光衰减, 传感器收集衰减的光信号, 得到衰减量, 结合组织中发色团块浓度的变化, 定量分析脑组织中含氧血红蛋白 (oxyhemoglobin, HbO) 和脱氧血红蛋白 (deoxyhemoglobin, HbR) 的浓度变化^[8]。通过将 HbR 和 HbO 的浓度变化加起来, 得到总血红蛋白 (total hemoglobin, HbT) 的浓度变化, 可以看作是红细胞压积不变假设下区域脑血容量 (regional cerebral blood volume, rCBV) 变化的指标^[9]; 与此同时, EEG 记录到神经元的电信号 (图1)。fNIRS-EEG 联用不仅能够有助于了解脑组织痫性发作时的电活动, 还能够进一步了解痫性发作过程中的血流动力学及脑组织代谢情况, 为研究人员提供了更多选择。

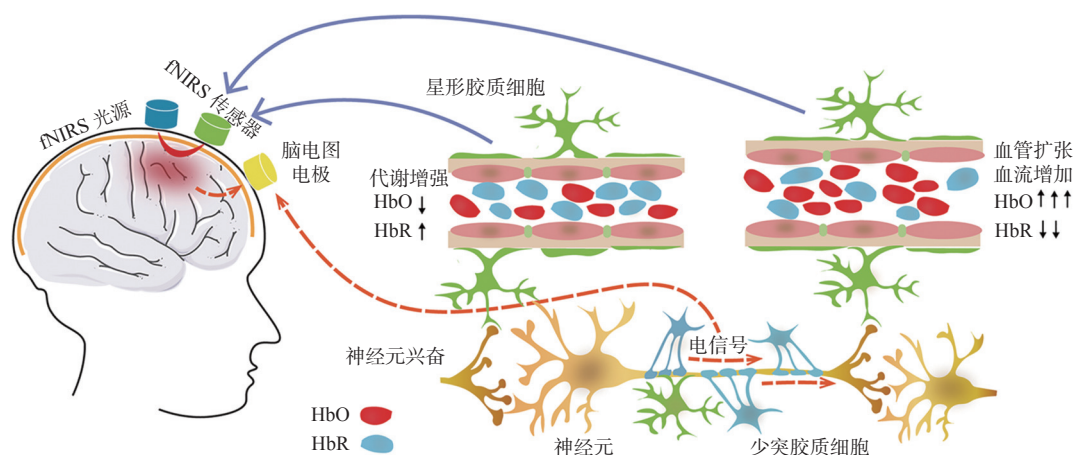


图1 fNIR-EEG 成像原理

Fig. 1 Principle of fNIRS-EEG

2 fNIRS 应用于癫痫的研究现状

fNIRS 在癫痫的研究主要集中于痫性发作的监测、辅助定位致痫灶、语言侧化中枢的评估这 3 个方面, 还有部分学者采用 fNIRS 对癫痫脑网络拓扑结构进行分析。

2.1 痫性发作的监测

2.1.1 局灶性癫痫 在局灶性癫痫的监测中, 主要包括颞叶癫痫和额叶癫痫, 以及少部分的后叶癫痫(枕叶、顶叶等)。

颞叶癫痫 Nguyen 等学者采用 fNIRS-EEG 持续监测 9 名颞叶癫痫患者, 在 3 名患者中记录到了 8 次痫性发作: 第 1 阶段, HbR 显著下降, HbO

增加(与rCBV代偿性上升一致);第2阶段,在最初的下降之后,3患者的HbR增加较长,通常超过癫痫持续时间,而患者1的HbO继续增加,甚至患者2和3下降。这意味着,在复杂的部分癫痫发作期间,大脑可能会遭受缺氧。rCBV的反应性增加可能不足以充分满足局部的需氧量^[10]。该研究中另1个值得注意的发现是在病灶对侧区域所看到的血流动力学轮廓相似,但变化幅度相对较小,提示局灶性颞叶癫痫发作在传播前后对远端区域都有影响。

额叶癫痫 Nguyen等^[11]学者继续对20例非病变性、疑似难治性额叶癫痫患者进行了fNIRS监测,最终有11例患者完善脑电图明确癫痫病灶。在这11例患者中记录到18次癫痫发作,所有检测到的癫痫发作都被观察到与致痫区fNIRS光信号的变化有关。在癫痫发作灶上,HbO和HbT的初始浓度从基线到峰值都有所增加,随后逐渐下降到平台期或基线期。上升的幅度与癫痫发作的持续时间高度相关。在对侧同位脑区,观察到HbO、HbR和HbT的改变,与颞叶癫痫的研究非常相似。这一现象提示当一侧脑组织激活发生血流动力学改变时,对侧同位区可能也会出现类似的改变,同位脑区的网络连接可能是这一现象的基础,但需要更多的研究证实。

2.1.2 全身性癫痫 目前报道的fNIRS应用于全身性癫痫的研究涉及失神发作、痉挛等发作类型。(1)痉挛表现为短暂的(1~3s)手臂、腿、头屈曲或伸展,常见于婴幼儿、儿童。典型的痉挛呈丛集性发作,约每5~10s发生1次,持续5~10min,皮层和皮层下结构参与了痉挛发作的机制。West综合征患者的痉挛已被证明会引起脑血容量的增加,并与HbO、HbR和HbT的增加相关^[12]。Bourel-ponchel等^[13]学者用EEG-fNIRS记录了6名儿童的29次痉挛发作,每次痉挛发作初始都有CBV的增加,发作期间均有HbO的变化,有5名儿童在第1阶段监测到CBV、HbO、HbR均上升,在痉挛发作后5s达到峰值;有4名儿童在第2阶段出现典型神经血管耦合(HbO上升,HbR下降),在第1阶段出现的10s后达到峰值。提示痉挛发作时皮层及皮层下血流量增加,但在最初神经组织耗氧量迅速升高,所以尽管CBV、HbO均上升,HbR仍有升高;在神经血管耦合效应下,扩张的毛细血管带来更多的HbO,尽管局部仍处于耗氧状态,但足以供氧,HbR随之下降。fNIRS准确地记录到这一变化,信号采集并不受

患儿痉挛发作的影响;(2)失神发作 失神发作的特征是短暂的意识丧失,典型的失神发作脑电图表现为正常背景下爆发性出现弥漫性、对称性、3Hz棘慢节律。Nourhashemi等学者对8名癫痫儿童(6~10岁)的24次失神发作进行了脑电图联合近红外功能成像及扩散相关光谱监测,详细记录里了痫性发作前、发作中、发作后的脑电活动、血液动力学变化及血流动力学变化^[14]。第1阶段——神经网络周围环境低氧应激(痫性发作前20s开始至开始痫性发作结束,痫性发作前15s最显著):在全面棘慢波发放(generalized spike and wave discharges, GSWD)前20s左右出现了一过性直流电(direct current, DC)漂移。与此同时,fNIRS监测到含HbO及HbR减少,脑组织血容量及血流量下降,这一现象提示神经元周围环境低氧,神经网络处于低氧应激状态。第2阶段——脑血流量及HbO同步增加(痫性发作前2s至开始痫性发作):在GSWD结束时达到高峰。在此期间,局部血流量及HbO增加,HbR减少,提示此期间氧含量满足组织的代谢需求。第3阶段——痫性发作神经元激活后第7秒,HbO和CBF均达到峰值,出现明显的血氧水平依赖效应(blood oxygenation level dependent effect, BOLD)。第30秒脑血流量开始下降。此次试验观察到HbO和HbR的变化早于GSWD,提示GSWDs不仅可以由各种神经元启动,还可以由扰乱癫痫网络的血管和代谢过程启动,进一步探究发作前现象和神经元、血管和代谢因素,驱动系统动力学向癫痫发作的临界点可能有助于后续控制癫痫发作^[14]。fNIRS-EEG监测,为研究癫痫自发性过程提供了强有力的支持。

2.2 辅助定位致痫灶

研究表明,约有20%~30%的患者在接受规范药物治疗后仍难以控制痫性发作^[15],即药物难治性癫痫。手术切除致痫灶是药物难治性癫痫的主要治疗方式之一。术前癫痫灶的评估对术后疗效至关重要,MRI与PET-CT是目前临床常用的辅助工具。然而,痫性发作通常持续时间短,发作时间难以预测,让患者在扫描室中保持足够的时间显然是不现实的。此外,由于在磁共振检查中需要固定头位,癫痫发作可能也会因为头部被固定产生外伤,在发作过程中产生的运动伪影也会严重影响MRI结果的判读。相较于上述2项检查,运动对fNIRS的信号采集影响较小,且能够长呈监测受试者皮层血流动力学变化,故被应用于致

痫灶的检测中。

1996年, Steinhoff等^[16]首次报道采用单通道fNIRS联合32通道EEG应用于2例癫痫患者术前定位评估, 成功正确定位了偏侧化病灶。随着技术的进展, 2002年, 多通道fNIRS被报道应用于32例顽固性癫痫患者的检测, 通过脑血容量的变化诊断致痫灶。其中有28例诊断为颞叶癫痫, 对26例患者注射贝美格诱发癫痫, 另外2例患者进行长程检测自发性发作。结果显示在96%的病例中, fNIRS监测到病灶侧明显的高灌注, 而SEPET CT的结果只在69%的病灶侧发现高灌注^[12], 提示fNIRS可能在痫性发作检测中有更高的敏感性。Rizki等^[17]学者对6例颞叶内侧癫痫(mesial temporal lobe epilepsy, MTLE)的患者进行了连续4d的fNIRS-EEG监测, 观察到4次自发性癫痫发作。fNIRS结果显示在癫痫发作后, 癫痫侧平均HbO大于对侧。这一研究提示fNIRS测量的脑血流动力学可作为MRLE术前评估的一种有价值的无创辅助方法。在1例个案报道中, Vezyroglu等学者^[18]自主开发的宽带近红外功能成像系统记录HbO、HbR的变化。在采用该系统联合脑电图对一名皮质发育不良的癫痫患儿进行监测, 观察到了左侧颞叶后部、顶叶、枕叶的代谢异常, 与MRI结果一致。综上, fNIRS是一种有较大潜能的癫痫灶识别辅助检查。

2.3 语言侧化中枢的评估

语言侧化中枢的评估对需要行手术治疗的癫痫患者及脑肿瘤患者至关重要。早在1998年, 就有学者采用NIRS对语言中枢进行评估。该研究纳入11名健康志愿者及6例癫痫患者, 结果表明NIRS显示的语言中枢侧化情况与Wada实验结果一致^[19]。Vannasing等^[20]学者采用fMRI及fNIRS-EEG对1例左侧颞区肿瘤顽固性癫痫的患儿进行术前语言侧化分析, 结果表明fNIRS能够有效的标记语言中枢。在执行语言表达任务时, 产生肌肉和发音运动伪影, 在一定程度上影响了fMRI的最终结果。相反, fNIRS对运动没有严格限制, 对于有行为障碍的患儿更容易完成检查。并且, fNIRS没有噪音环境, 使得被检者能够更清晰的听到刺激, 从而更好地定位语言区。Arun等^[21]学者的研究表明fNIRS对语言中枢的评估与fMRI的评估结果有中度一致性。有学者提出, 除局部区域的激活情况, 各功能脑区之间的连接强度可能是调控受试者言语功能的关键。在字母流畅性检测任务中, 高功能组与低功能组大脑半

球的激活程度无明显差异, 但脑网络拓扑结果有区别, 高功能组左侧大脑半球间的连接强度高于低功能组^[22]。在1项对左侧大脑半球卒中后失语患者的研究中发现, 在静息状态下, 急性期失语者在fNIRS检查中显示出的功能连接强度较对照组和亚急性期组明显减少; 在所有患者中, 更高的右侧大脑半球内或右侧大脑半球间的连接强度与较轻的失语程度有关^[23], 提示右半球的代偿性连接强度增高可能是失语较轻的原因。随着近红外功能成像技术的发展, 更高的空间分辨率将有助于NIRS在语言侧化中枢中的评估。

2.4 脑网络拓扑结构研究

脑网络反映了大脑区域之间的连接和相互作用, 既往癫痫脑网络的研究多依赖于功能磁共振成像、脑电图、脑磁图等, 通过探索癫痫网络的空间分布、连接强度、节点重要性等方面的特点以解释癫痫发作的机制和关键脑区^[24]。随着近红外成像技术的发展, 逐渐有学者采用近红外脑功能成像对脑网络结构进行研究。Tung等^[25]学者通过fNIRS-EEG联合监测应用于癫痫患者言语流畅性任务的脑网络拓扑结构研究, 发现在类别流畅性测试的任务状态下, 额颞叶癫痫患者通过重建双侧腹侧通路来重组网络, 大脑半球间的连接是主要的补偿方式。在1项对额颞叶癫痫儿童患者的近红外功能成像研究中发现: 与健康的同龄人相比, 患有额颞叶癫痫的儿童左半球内额颞叶间连接减少, 同源区域之间的半球间连接减少, 右半球内额颞叶连接增加^[26]。目前fNIRS应用于癫痫脑网络的研究较少, 后续更多的研究有助于笔者进一步认识癫痫脑网络的拓扑结构变化。

3 小结

既往的研究证实了fNIRS在癫痫临床潜力和有效性: (1)探索与成人、儿童和新生儿癫痫发作相关的局部代谢情况及血流动力学。癫痫活动伴随着血流动力学的变化, EEG仅能够反映电活动情况, fMRI在患者癫痫发作过程中不适用, fNIRS受癫痫发作干扰小, 患者耐受性高, 在成人及儿童癫痫活动监测应用中具有较大潜力; (2)癫痫灶定位的潜力。fNIRS能够反映大脑局灶血流动力学的变化, 而在癫痫发作过程中, 癫痫灶多伴有明显的血流动力学变化, 因此fNIRS可以辅助癫痫灶定位; (3)语言侧化中枢的评估。通过fNIRS对语言侧化中枢的评估可能受口咽活动产

生伪影,且测试人员在向受试者传达指令过程中,可能因检查环境影响受试者对指令的理解。fNIRS 使受试者可以接受面对面的指令,有助于准确理解指令并执行;同时,口咽部的活动对 fNIRS 的信号采集影响不大,因此,在语言侧化中枢的评估中具有一定优势;(4)兼容性强,能够与 EEG、ERPs、fMRI 联用,为癫痫的临床研究提供更多更可靠的证据。但 fNIRS 也存在一定局限性:(1)采集的信号来源于脑组织表层,以皮层信号为主,对深部白质等脑组织结构的检测受限;(2)痫性发作时神经元间的信号以毫秒为单位传播,与 EEG 相比,fNIRS 的时间分辨率较低,在后续的癫痫研究中,需要进一步提高 fNIRS 的时间分辨率;(3)个体差异大,由于检测环境、个体解剖和传感器放置等因素的影响,fNIRS 的个体的检测中可能出现较大差异,需要较多的样本量证实研究结论的可靠性。

[参考文献]

- [1] Devezas M. Shedding light on neuroscience: Two decades of functional near-infrared spectroscopy applications and advances from a bibliometric perspective[J]. *J Neuroimaging*, 2021, 31(4): 641-655.
- [2] Yoon J A, Kong IJ, Choi I, et al. Correlation between cerebral hemodynamic functional near-infrared spectroscopy and positron emission tomography for assessing mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: An exploratory study[J]. *PLoS One*, 2023, 18(8): e0285013.
- [3] Li G, Niu Y, Linag X, Andari E, et al. Psychological characteristics and emotional difficulties underlying school refusal in adolescents using functional near-infrared spectroscopy[J]. *BMC Psychiatry*, 2023, 23(1): 898.
- [4] Hendrikx D, Smits A, Lavanga M, et al. Measurement of neurovascular coupling in neonates[J]. *Front Physiol*, 2019, 2(10): 65.
- [5] Suh M, Ma H, Zhao M, et al. Neurovascular coupling and oximetry during epileptic events[J]. *Mol Neurobiol*, 2006, 33(3): 181-197.
- [6] Chen W L, Wagner J, Heugel N, et al. Functional near-infrared spectroscopy and its clinical application in the field of neuroscience: Advances and future directions[J]. *Front Neurosci*, 2020, 7(14): 724.
- [7] Barth A M, Mody I. Changes in hippocampal neuronal activity during and after unilateral selective hippocampal ischemia in vivo[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(3): 851-860.
- [8] Ekkkekakis P. Illuminating the black box: investigating prefrontal cortical hemodynamics during exercise with near-infrared spectroscopy[J]. *J Sport Exerc Psychol*, 2009, 31(4): 505-553.
- [9] Lloyd-fox S, Blasi A, Elweil C E. Illuminating the developing brain: The past, present and future of functional near infrared spectroscopy[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 34(3): 269-284.
- [10] Nguyen D K, Tremblay J, Pouliot P, et al. Non-invasive continuous EEG-fNIRS recording of temporal lobe seizures[J]. *Epilepsy Res*, 2012, 99(1-2): 112-126.
- [11] Nguyen D K, Tremblay J, Pouliot P, et al. Noninvasive continuous functional near-infrared spectroscopy combined with electroencephalography recording of frontal lobe seizures[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(2): 331-340.
- [12] Haginoya K, Munakata M, Kato R, et al. Ictal cerebral haemodynamics of childhood epilepsy measured with near-infrared spectrophotometry[J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 9): 1960-1971.
- [13] Bourel-Ponchel E, Mahmoudzadeh M, Delignieres A, et al. Non-invasive, multimodal analysis of cortical activity, blood volume and neurovascular coupling in infantile spasms using EEG-fNIRS monitoring[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 5(15): 359-366.
- [14] Nourhashemi M, Mahmoudzadeh M, Heberle C, et al. Preictal neuronal and vascular activity precedes the onset of childhood absence seizure: Direct current potential shifts and their correlation with hemodynamic activity[J]. *Neurophotonics*, 2023, 10(2): 25005.
- [15] Golyala A, Kwan P. Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond[J]. *Seizure*, 2017, 1(44): 147-156.
- [16] Steinoff B J, Herrendorf G, Kurth C. Ictal near infrared spectroscopy in temporal lobe epilepsy: A pilot study[J]. *Seizure*, 1996, 5(2): 97-101.
- [17] Rizki E E, UGA M, DAN I, et al. Determination of epileptic focus side in mesial temporal lobe epilepsy using long-term noninvasive fNIRS/EEG monitoring for presurgical evaluation[J]. *Neurophotonics*, 2015, 2(2): 25003.
- [18] Vezyroglou A, Hebden P, De Roeve I, et al. Broadband-NIRS system identifies epileptic focus in a child with focal

- ortical dysplasia—A case study[J]. *Metabolites*, 2022, 12(3): 260.
- [19] Watanabe E, Maki A, Kawaguchi F, et al. Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping[J]. *Neurosci Lett*, 1998, 256(1): 49–52.
- [20] Vannasing P, Coraggia I, Vanasse C, et al. Potential brain language reorganization in a boy with refractory epilepsy; An fNIRS-EEG and fMRI comparison[J]. *Epilepsy Behav Case Rep*, 2016, 2(5): 34–37.
- [21] Arun K M, Smitha K A, Rajesh P G, et al. Functional near-infrared spectroscopy is in moderate accordance with functional MRI in determining lateralisation of frontal language areas[J]. *Neuroradiol J*, 2018, 31(2): 133–141.
- [22] Tung H, Lin W H, Hsieh P F, et al. Left frontotemporal region plays a key role in letter fluency task-evoked activation and functional connectivity in normal subjects: A functional near-infrared spectroscopy study[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 5(13): 810685.
- [23] Meier E L, Bunker L D, Kim H, et al. Resting-state connectivity in acute and subacute poststroke aphasia: A functional near-infrared spectroscopy pilot study[J]. *Brain Connect*, 2023, 13(8): 441–452.
- [24] 周官. 局灶性癫痫和全面性癫痫疾病的脑网络研究[D]. 成都: 电子科技大学, 2023.
- [25] Tung H, Lin W H, Lan T H, et al. Network reorganization during verbal fluency task in fronto-temporal epilepsy: A functional near-infrared spectroscopy study[J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 5(138): 541–549.
- [26] Husser A M, Vannasing P, Tremblay J, et al. Brain language networks and cognitive outcomes in children with frontotemporal lobe epilepsy[J]. *Front Hum Neurosci*, 2023, 10(17): 1253529.

版权声明

本刊已许可中国学术期刊(光盘版)电子杂志社在中国知网及其系列数据库产品中以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文, 作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意编辑部上述声明。

《昆明医科大学学报》编辑部