

脑功能成像技术在帕金森病步态障碍中的应用进展

朱志中 于洋 于宁波 巫嘉陵

【摘要】 步态障碍贯穿于帕金森病疾病全过程,是导致患者失能的主要原因之一,严重影响患者生活质量。帕金森病步态障碍机制复杂,脑功能成像技术可用于分析帕金森病步态障碍相关脑功能变化特点及规律,对于揭示步态障碍的神经病理生理学机制、指导治疗、评估疗效具有重要临床意义。本文对近年来基于 fMRI 和功能性近红外光谱成像技术在帕金森病步态障碍中的研究进展进行简要概述,以为未来研究提供参考。

【关键词】 帕金森病; 步态障碍,神经性; 磁共振成像; 谱学,近红外线; 综述

Research progress of functional brain - neuroimaging technology in Parkinson's disease with gait disorder

ZHU Zhi-zhong¹, YU Yang¹, YU Ning-bo², WU Jia-ling¹

¹Department of Rehabilitation Medicine, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China

²College of Artificial Intelligence, Nankai University, Tianjin 300350, China

Corresponding authors: WU Jia-ling (Email: wywj2009@hotmail.com);

YU Ning-bo (Email: nyu@nankai.edu.cn)

【Abstract】 Gait disorder appears in the whole process of Parkinson's disease (PD), which causes disability and seriously affects in PD patients. The mechanism of gait disorder in PD is still unclear. Functional brain - neuroimaging can be used to analyse the characteristics and rules of brain functional activity related to gait disorder in PD, and has important clinical significance in revealing the neural pathophysiological mechanism of gait disorder, guiding the treatment and evaluating the curative effect. This paper briefly summarizes the research progress of fMRI and functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) in gait disorder of PD, to provide reference for future research.

【Key words】 Parkinson disease; Gait disorder, neurologic; Magnetic resonance imaging; Spectroscopy, near-infrared; Review

This study was supported by the National Natural Science Union Foundation of China (No. U1913208) and the National Natural Science Foundation of China (No. 61873135).

Conflicts of interest: none declared

帕金森病是以运动迟缓、静止性震颤、肌强直为主要运动症状的中枢神经系统退行性疾病。随着疾病进展,患者可出现多种步态异常,直接影响其行动能力,增加跌倒风险,影响生活质量,甚至带来严重后果。帕金森病早期步态障碍主要表现为步长缩短、步频增加或步行周期的变异性增加^[1-2],

晚期则以慌张步态或者冻结步态(FOG)为主要临床表现^[3]。有研究显示,在疾病早期(Hoehn-Yahr分期1级)冻结步态发生率约为10%,晚期(Hoehn-Yahr分期4级)则达90%以上^[4]。但迄今帕金森病步态障碍的神经病理生理学机制仍未阐明,主要原因是帕金森病步态障碍涉及多个皮质和皮质下神经环路,以及之间复杂的相互作用。如何解析帕金森病步态控制的脑功能变化,明确步态障碍的神经病理生理学机制对于指导治疗、寻求新的治疗方法具有重要意义^[5]。

脑功能成像技术可以动态检测脑的功能活动,其技术发展迅速,目前已广泛应用于临床。其中,PET和SPECT主要用于测量脑内受体、递质等其他

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.12.013

基金项目:国家自然科学基金联合基金资助项目(项目编号:U1913208);国家自然科学基金资助项目(项目编号:61873135)

作者单位:300350 天津市环湖医院康复医学科(朱志中,于洋,巫嘉陵);300350 天津,南开大学人工智能学院(于宁波)

通讯作者:巫嘉陵,Email: wywj2009@hotmail.com;于宁波,Email: nyu@nankai.edu.cn

神经分子的分布和代谢,并通过观察脑局部葡萄糖、氧和氨基酸等物质的代谢情况推测与行为相关的局部神经元兴奋性^[6-7]。由于此类影像学检查技术需向受检者体内注射放射性核素,属于侵入性技术;而脑电图、脑磁图、事件相关电位技术则是通过直接测量大脑神经元电活动对脑功能进行分析,属于非侵入性技术,但其空间分辨力较低;fMRI 和功能性近红外光谱成像技术(fNIRS)主要通过采集大脑功能活动时血氧水平依赖(BOLD)性变化进行脑组织兴奋性测定。因此,脑电图、脑磁图、事件相关电位,以及 fMRI 和 fNIRS 均归于非侵入性技术,其中 fMRI 安全无辐射,空间和时间分辨力均较高,fNIRS 则设备小巧便于携带,可在真实环境中完成测试,因此临床应用较为广泛。基于此,本文拟就临床应用较多的 fMRI 和 fNIRS 在帕金森病步态障碍中的研究进展进行综述。

一、fMRI 在帕金森病步态障碍中的应用

目前,fMRI 广泛用于帕金森病步态障碍的研究,根据扫描时患者状态分为静息态 fMRI(rs-fMRI)和任务态 fMRI(ts-fMRI),其中,ts-fMRI 可以明确患者在执行不同任务时大脑各激活区域之间的功能连接,是帕金森病步态障碍研究的常用检查方法,而运动想象(MI)、动作观察(AO)、虚拟现实(VR)环境和踏步(foot tapping)则是目前大多数研究采用的测试任务^[8-9]。

1. 基于运动想象任务的 fMRI 针对帕金森病患者的 fMRI 对比研究发现,帕金森病患者进行运动想象任务时,仅辅助运动区(SMA)腹侧被激活,与正常对照组相比,其顶枕区、左侧海马,左侧小脑半球、小脑蚓部,脚桥核/中脑运动区(MLR)均处于低激活状态,而且右后顶叶皮质功能障碍与其步态障碍严重程度呈正相关($P=0.03$)^[10]。在进行运动想象任务(包括前进、后退及转身)时,帕金森病患者在想象转身过程中辅助运动区激活增强且程度强于想象前进和后退任务;三项任务执行过程中,帕金森病组患者苍白球激活程度低于正常对照组并与其运动功能呈正相关^[11];帕金森病伴冻结步态患者在进行运动想象任务时,主要表现为右侧苍白球、辅助运动区和中脑运动区的激活减少^[12]。一项采用运动想象任务的 ts-fMRI 研究,对帕金森病患者(20 例)与正常对照受试者(20 例)进行想象正常步行、跨越障碍和导航行走任务时激活脑区的差异观察显示,两组受试者在执行跨越障碍任务时,枕叶、

额中回皮质和小脑均有不同程度激活,但帕金森病组在想象正常步行任务时额叶、顶叶、颞叶和枕叶的激活较正常对照组增加,研究者认为这是帕金森病患者的代偿机制使然^[13]。Snijders 等^[9]分别以帕金森病无冻结步态患者(12 例)、帕金森病伴冻结步态患者(12 例)和健康人群(21 例)为研究对象,观察各组在运动想象、视觉想象和静息状态下的 fMRI 表现,其结果显示,在运动想象任务中,与非冻结步态组相比,伴冻结步态组患者中脑运动区激活程度更高,且该组患者中脑运动区出现部分灰质萎缩;该作者的进一步观察还发现,中脑运动区的过度活动与冻结步态的严重程度相关,但灰质萎缩程度与冻结步态的严重程度无关。

2. 基于动作观察任务的 fMRI 动作观察任务训练对帕金森病伴冻结步态患者的脑可塑性具有一定影响。当帕金森病组患者与正常对照组受试者同时完成动作观察、踏步和运动想象三个任务时,基线测评结果为:两组初级运动皮质(M1)、辅助运动区、额叶背外侧皮质、顶上回、顶下回和双侧小脑均被激活,但帕金森病组激活程度低于正常对照组^[14]。与正常对照组相比,在踏步任务中,帕金森病组患者右侧顶上回和左侧缘上回活动减少,双侧舌回和右侧小脑活动增强;在运动想象任务中,帕金森病组患者双侧辅助运动区、右侧旁中央小叶、中央前回和缘上回活动减少,双侧中央沟盖和左侧中央前回活动增强;在进行动作观察任务时,帕金森病组患者双侧辅助运动区、中央前回和尾状核头部,以及左侧壳核和中央沟盖活动减少,而双侧舌回活动增强^[14]。

3. 基于虚拟现实任务的 fMRI 虚拟现实技术相对运动想象等任务的优势在于,虚拟现实任务不仅可为帕金森病患者提供三维步行环境,同时可提供视觉反馈。Shine 等^[15]通过踏步、虚拟现实认知任务或虚拟现实环境模拟帕金森病患者冻结步态的冻结诱发情景,相比无冻结步态患者,伴冻结步态患者在高认知负荷时辅助运动前区(pre-SMA)、丘脑底核(STN)、岛叶和腹侧纹状体均未激活;而且冻结事件与帕金森病患者感觉运动皮质、尾状核、丘脑和苍白球的激活减少,以及额顶叶皮质区激活增加有关^[16]。提示冻结步态患者双侧基底节与认知控制网络之间存在功能解耦^[17]。Gilat 等^[18]采用虚拟现实技术模拟走廊环境,藉此观察帕金森病患者初级运动皮质激活程度与正常对照组之间的差

异性,结果显示:帕金森病组患者在“开”期和“关”时期时初级运动皮质均被激活,“开”时期时辅助运动区前部、视觉皮质和小脑激活,并且跨步时间变异性与双侧小脑半球的激活增加呈正相关($r=0.616, P=0.002$);“关”时期时双侧眶额皮质激活,跨步时间变异性较差者与背侧运动前皮质和后顶叶皮质激活减少呈正相关($r=0.653, P<0.001$)^[18];虚拟现实模拟转弯环境可以发现,帕金森病伴冻结步态与非冻结步态患者皮质和基底节激活程度存在差异,伴冻结步态患者严重依赖皮质控制来实现有效踏步,在转身过程中视觉皮质激活增加,转身时,伴冻结步态患者优先激活额叶下部,而未激活运动前皮质和顶叶皮质,这种转身冻结的机制是:控制步态停止的脑区活动增加和感觉运动整合减少^[19]。Ehgoetz Martens 等^[20]采用虚拟现实技术模拟不同宽度的走廊以研究冻结步态神经机制的异质性,发现帕金森病伴冻结步态患者以第一视角完成行走任务,且认知网络和边缘网络之间的耦合与冻结步态的严重程度呈正相关($r=0.40, P=0.01$),而壳核与认知网络和边缘网络之间的反耦合则与腹侧纹状体等其他环路的代偿增加存在关联性。此外, Ehgoetz Martens 等^[20]认为,伴冻结步态的帕金森病患者认知皮质(前扣带回皮质、背外侧前额叶皮质)和尾状核之间的反耦合与冻结事件严重程度无关,而皮质和纹状体之间失同步与冻结事件有关,即冻结事件可以导致皮质和纹状体之间失同步。Matar 等^[21]采用同样的虚拟现实任务对帕金森病伴冻结步态患者在“开”期与“关”期脑功能活动的差异性进行对比观察,发现在“关”时期时出现类似冻结的跨步延迟患者,其辅助运动前区和左侧丘脑底核激活减少,并证实了超直接通路在冻结步态发生中的作用。另一项比较两种跑步机训练模式对帕金森病患者脑激活影响的研究显示,单纯跑步机训练对帕金森病患者左侧小脑和左侧颞中回激活的降低作用更为明显,而跑步机结合虚拟现实训练可明显降低帕金森病患者前额叶皮质(PFC)和右侧额下回的激活,根据上述结果,作者认为运动结合虚拟现实认知训练可减少帕金森病患者运动时对额叶区域的依赖,从而改善患者跌倒、步行速度和认知评分^[22]。

晚近研究表明,帕金森病患者辅助运动区的异常改变与步态障碍相关,但与健康老年人相比,帕金森病患者在执行功能任务时并不出现辅助运动区的激活,推测帕金森病患者辅助运动区激活水平

低可能是由于多巴胺能神经元缺失、纹状体低激活所致,提示辅助运动区激活降低可能是帕金森病患者步态控制受损的标志^[23]。综合以上研究结果,帕金森病患者步态障碍涉及多个脑区及神经网络,机制复杂,辅助运动区在帕金森病患者步态障碍的发生过程中起关键作用,与此同时,中脑运动区、小脑和认知相关脑区也参与其中。

二、fNIRS在帕金森病步态障碍中的应用

fNIRS 是一种非侵入性的光学成像技术,利用脑组织中氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白对 600~900 nm 处不同波长的近红外光吸收率的差异特性测量血氧水平以推断神经元活动。由于 fNIRS 的无创、快捷特点,其已成为目前评价中枢神经系统疾病或特定任务脑功能活动的重要研究工具,近年开始应用于对帕金森病步态障碍的研究^[24-26]。

1. 应用于帕金森病步态障碍发生机制的研究

2015 年, Maidan 等^[27]首次在 *J Neurol* 发布其应用 fNIRS 评价帕金森病患者冻结步态发生时脑部活动的观察结果:以 11 例伴冻结步态帕金森病患者自身直线行走时的前额叶皮质氧合血红蛋白水平为基线,测试“开”期(服用抗帕金森病药物后 2 小时)步行转弯时(预期和非预期转身)出现冻结步态和未出现冻结步态患者前额叶皮质 Brodmann10 区氧合血红蛋白的变化,发现出现冻结步态患者在转弯前约 3 秒出现氧合血红蛋白水平持续升高,而未出现冻结步态的患者在转弯前未发生氧合血红蛋白水平升高现象,但在转弯过程中却表现出氧合血红蛋白水平下降;而健康对照组受试者转弯前、转弯过程中氧合血红蛋白水平均无改变,提示执行功能改变与冻结步态相关联,与此同时,运动规划、信息处理亦参与了冻结步态的发生机制。Maidan 等^[28]团队的另一项研究以 68 例帕金森病患者为观察对象,比较前额叶皮质在常规步行、双重任务步行、跨越障碍步行三项步行任务中的作用,结果显示:在常规步行时,帕金森病组患者前额叶皮质激活程度较高;双重任务步行时,健康对照组老年受试者前额叶皮质氧合血红蛋白水平升高而帕金森病组患者无变化;跨越障碍步行时,帕金森病组患者前额叶皮质氧合血红蛋白水平显著升高,而健康对照组老年受试者氧合血红蛋白水平虽呈现升高趋势但其程度低于帕金森病组,表明帕金森病患者执行双重任务和跨越障碍步行时脑功能成本较高,认知能力较差,而常规步行时前额叶皮质的高激活水平代表

其在步行时的重要作用,并提示前额叶皮质激活程度取决于任务的性质。根据 fNIRS 检测结果,帕金森病患者在执行持续行走和转身任务时,如步行过程中尤其是开始步行时其前额叶皮质激活程度明显高于健康青年人和老年人^[29]。帕金森病患者前额叶皮质的激活程度取决于步态障碍的严重程度,在行走时,帕金森病患者前额叶皮质激活程度较高;转身时步态障碍程度轻的患者比步态障碍程度严重的患者前额叶皮质激活程度低,提示 Brodmann10 区在转身和行走过程中发挥不同作用,步态障碍较严重的患者在转身时前额叶皮质激活较高可能是为了改善运动表现而发生的代偿^[30]。基于上述 fNIRS 研究结果,伴冻结步态的帕金森病患者在转身前或常规步行时均可出现前额叶皮质激活程度的升高,由此推断冻结步态可能与前额叶皮质功能障碍存在一定的关联性。

2. 在帕金森病步态障碍康复及鉴别诊断中的应用 fNIRS 检测显示,帕金森病患者在跑步机行走和地面行走时脑功能可能存在一定差异,在跑步机行走时帕金森病患者的前额叶皮质激活程度较低,呈稳定步态参数^[31]。已知前额叶皮质激活程度与步行速度无关,而与患者病程明显相关,帕金森病患者接受跑步机结合虚拟现实训练可以使前额叶皮质氧合血红蛋白水平降低,预防跌倒风险、改善认知功能^[32],证明 fNIRS 在神经康复效果评价方面具有应用潜力。Mahoney 等^[33]采用 fNIRS 比较帕金森综合征患者、存在轻度帕金森病体征人群和健康老年人在维持姿势稳定时前额叶皮质激活模式的差异,发现帕金森综合征组需要更高的前额叶皮质氧合血红蛋白水平以维持姿势稳定,存在轻度帕金森病体征组大脑激活和姿势控制模式与正常对照组相似,该研究结果进一步强调前额叶皮质在帕金森综合征患者姿势控制中的作用,为疾病的诊断与鉴别诊断提供依据。

三、小结与展望

fNIRS 技术目前主要的缺陷是神经解剖定位精确度较低,相比 fMRI, fNIRS 存在空间分辨力低和对皮质下区域缺乏敏感性的问题^[24]。fNIRS 的优势在于设备便携,不限制患者体位,可以在真实行走过程中进行检测,同时可以进行较长时间的记录,时间分辨力高,达毫秒级,因此 fNIRS 技术在帕金森病步态障碍研究中的优势十分明显,但目前的研究大多局限于对额叶的检测和分析,可能主要与以下原

因有关:(1)额叶在步态控制中发挥一定的认知作用,且步行涉及的执行功能也需要额叶参与。(2)设备的限制,本文所纳入的研究以便携式近红外设备为主,通道较少,同时额叶区域无头发遮盖,信号比较稳定。总结目前帕金森病步态障碍的 fMRI 和 fNIRS 研究所存在的缺陷:(1)多为横断面研究,少部分为病例对照研究。(2)样本较小,入选标准差异大。(3)采用的任务范式不一致,引起多个不同脑区的激活。(4)应用的分析方法不同,难以得出一致性结论。(5)部分研究是在药物“开”期进行测试,因此不能排除药物对脑功能网络的作用。(6)进行 fMRI 检查时患者处于仰卧位,无法评估控制姿势及平衡相关的脑区和环路对步态障碍的影响。未来应根据研究目的和任务,选用相对统一的任务范式进行 fMRI 或 fNIRS 检测,同时增加样本量,增加对步态相关其他脑区的检测,开展队列研究,以得出更多有价值的研究成果服务临床。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Hausdorff JM, Lowenthal J, Herman T, Gruendlinger L, Peretz C, Giladi N. Rhythmic auditory stimulation modulates gait variability in Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 26: 2369-2375.
- [2] Kerr GK, Worringham CJ, Cole MH, Lacherez PF, Wood JM, Silburn PA. Predictors of future falls in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2010, 75:116-124.
- [3] Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10:734-744.
- [4] Perez - Lloret S, Negre - Pages L, Damier P, Delval A, Derkinderen P, Destée A, Meissner WG, Schelosky L, Tison F, Rascol O. Prevalence, determinants, and effect on quality of life of freezing of gait in Parkinson disease [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71:884-890.
- [5] Morris R, Lord S, Bunce J, Burn D, Rochester L. Gait and cognition: mapping the global and discrete relationships in ageing and neurodegenerative disease [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 64:326-345.
- [6] Huang C, Mattis P, Tang C, Perrine K, Carbon M, Eidelberg D. Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease[J]. *Neuroimage*, 2007, 34:714-723.
- [7] Schillaci O, Chiaravalloti A, Pierantozzi M, Di Pietro B, Koch G, Bruni C, Stanzione P, Stefani A. Different patterns of nigrostriatal degeneration in tremor type versus the akinetic-rigid and mixed types of Parkinson's disease at the early stages: molecular imaging with ¹²³I-FP-CIT SPECT[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28:881-886.
- [8] Olde Dubbelink KT, Hillebrand A, Stoffers D, Deijon JB, Twisk JW, Stam CJ, Berendse HW. Disrupted brain network topology in Parkinson's disease: a longitudinal magnetoencephalography study[J]. *Brain*, 2014, 137:197-207.
- [9] Snijders AH, Leunissen I, Bakker M, Overeem S, Helmich RC, Bloem BR, Toni I. Gait-related cerebral alterations in patients

- with Parkinson's disease with freezing of gait[J]. *Brain*, 2011, 134:59-72.
- [10] Crémers J, D'Ostilio K, Stamatakis J, Delvaux V, Garraux G. Brain activation pattern related to gait disturbances in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2012, 27:1498-1505.
- [11] Peterson DS, Pickett KA, Duncan RP, Perlmutter JS, Earhart GM. Brain activity during complex imagined gait tasks in Parkinson disease[J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125:995-1005.
- [12] Peterson DS, Pickett KA, Duncan R, Perlmutter J, Earhart GM. Gait-related brain activity in people with Parkinson disease with freezing of gait[J]. *PLoS One*, 2014, 9:e90634.
- [13] Maidan I, Rosenberg-Katz K, Jacob Y, Giladi N, Deutsch JE, Hausdorff JM, Mirelman A. Altered brain activation in complex walking conditions in patients with Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 25:91-96.
- [14] Agosta F, Gatti R, Sarasso E, Volonté MA, Canu E, Meani A, Sarro L, Copetti M, Cattrysse E. Brain plasticity in Parkinson's disease with freezing of gait induced by action observation training[J]. *J Neurol*, 2017, 264:88-101.
- [15] Shine JM, Matar E, Ward PB, Bolitho SJ, Pearson M, Naismith SL, Lewis SJ. Differential neural activation patterns in patients with Parkinson's disease and freezing of gait in response to concurrent cognitive and motor load[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e52602.
- [16] Shine JM, Matar E, Ward PB, Bolitho SJ, Gilat M, Pearson M, Naismith SL, Lewis SJ. Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2013, 136:1204-1215.
- [17] Shine JM, Matar E, Ward PB, Frank MJ, Moustafa AA, Pearson M, Naismith SL, Lewis SJ. Freezing of gait in Parkinson's disease is associated with functional decoupling between the cognitive control network and the basal ganglia [J]. *Brain*, 2013, 136:3671-3681.
- [18] Gilat M, Bell PT, Ehgoetz Martens KA, Georgiades MJ, Hall JM, Walton CC, Lewis SJ, Shine JM. Dopamine depletion impairs gait automaticity by altering cortico - striatal and cerebellar processing in Parkinson's disease [J]. *Neuroimage*, 2017, 152:207-220.
- [19] Gilat M, Shine JM, Walton CC, O'Callaghan C, Hall JM, Lewis SJ. Brain activation underlying turning in Parkinson's disease patients with and without freezing of gait: a virtual reality fMRI study[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2015, 1:15020.
- [20] Ehgoetz Martens KA, Hall JM, Georgiades MJ, Gilat M, Walton CC, Matar E, Lewis SJ, Shine JM. The functional network signature of heterogeneity in freezing of gait[J]. *Brain*, 2018, 141:1145-1160.
- [21] Matar E, Shine JM, Gilat M, Ehgoetz Martens KA, Ward PB, Frank MJ, Moustafa AA, Naismith SL, Lewis SJ. Identifying the neural correlates of doorway freezing in Parkinson's disease[J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40:2055-2064.
- [22] Maidan I, Rosenberg-Katz K, Jacob Y, Giladi N, Hausdorff JM, Mirelman A. Disparate effects of training on brain activation in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2017, 89:1804-1810.
- [23] Gilat M, Dijkstra BW, D'Cruz N, Nieuwboer A, Lewis SJ. Functional MRI to study gait impairment in Parkinson's disease: a systematic review and exploratory ALE Meta-analysis [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19:49.
- [24] Irani F, Platek SM, Bunce S, Ruocco AC, Chute D. Functional near infrared spectroscopy (fNIRS): an emerging neuroimaging technology with important applications for the study of brain disorders[J]. *Clin Neuropsychol*, 2007, 21:9-37.
- [25] Cutini S, Brigadoi S. Unleashing the future potential of functional near-infrared spectroscopy in brain sciences [J]. *J Neurosci Methods*, 2014, 232:152-156.
- [26] Pellegrino G, Machado A, von Ellenrieder N, Watanabe S, Hall JA, Lina JM, Kobayashi E, Grova C. Hemodynamic response to interictal epileptiform discharges addressed by personalized EEG - fNIRS recordings [J]. *Front Neurosci*, 2016, 10:102.
- [27] Maidan I, Bernad-Elazari H, Gazit E, Giladi N, Hausdorff JM, Mirelman A. 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, 262:899-908.
- [28] Maidan I, Nieuwhof F, Bernad-Elazari H, Reelick MF, Bloem BR, Giladi N, Deutsch JE, Hausdorff JM, Claassen JA, Mirelman A. The role of the frontal lobe in complex walking among patients with Parkinson's disease and healthy older adults: an fNIRS study[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2016, 30:963-971.
- [29] Stuart S, Belluscio V, Quinn JF, Mancini M. 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.
- [30] Maidan I, Bernad-Elazari H, Giladi N, Hausdorff JM, Mirelman A. When is higher level cognitive control needed for locomotor tasks among patients with Parkinson's disease [J]? *Brain Topogr*, 2017, 30:531-538.
- [31] Thumm PC, Maidan I, Brozgol M, Shustak S, Gazit E, Shema Shiratzki S, Bernad-Elazari H, Beck Y, Giladi N, Hausdorff JM, Mirelman A. Treadmill walking reduces pre-frontal activation in patients with Parkinson's disease[J]. *Gait Posture*, 2018, 62:384-387.
- [32] Maidan I, Nieuwhof F, Bernad-Elazari H, Bloem BR, Giladi N, Hausdorff JM, Claassen JA, Mirelman A. Evidence for differential effects of 2 forms of exercise on prefrontal plasticity during walking in Parkinson's disease[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2018, 32:200-208.
- [33] Mahoney JR, Holtzer R, Izzetoglu M, Zemon V, Verghese J, Allali G. The role of prefrontal cortex during postural control in Parkinsonian syndromes a functional near-infrared spectroscopy study[J]. *Brain Res*, 2016, 1633:126-138.

(收稿日期:2020-12-08)

(本文编辑:袁云)