

功能性近红外光谱学在偏头痛中的应用：进展和未来方向

赵春霞¹, 曹伊凡¹, 王浩宇¹, 李若林², 徐 鹏^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院神经内科, 山东 济宁

收稿日期: 2024年11月16日; 录用日期: 2024年12月9日; 发布日期: 2024年12月17日

摘 要

偏头痛是神经内科的一种常见疾病。原发性偏头痛在临床上较为常见, 其特点是发作性的、多为单侧的、中度严重的搏动性头痛, 通常持续4~72小时, 可伴有恶心、呕吐, 并可因声光刺激或日常活动而加重。偏头痛的发病机制是一种常见的慢性神经血管疾病, 发病率为5%至10%, 然而临床诊断率却远远低于发病率。偏头痛的诊断很复杂, 这使得偏头痛的临床诊断非常困难。近红外脑功能成像(near-infrared functional brain imaging, fNIRS)因其自身安全、灵活、舒适、操作成本低等优势, 越来越受到研究者的关注。它是一种非侵入性的功能成像方法, 利用近红外光来测量大脑氧合血红蛋白(OxyHb)和脱氧血红蛋白(deOxyHb)浓度的变化, 在临床上可以用这种技术来进行神经系统及相关血管疾病监测和诊断。

关键词

近红外脑功能成像, 偏头痛

Application of Functional Near-Infrared Spectroscopy in Migraine: Progress and Future Directions

Chunxia Zhao¹, Yifan Cao¹, Haoyu Wang¹, Ruolin Li², Peng Xu^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Nov. 16th, 2024; accepted: Dec. 9th, 2024; published: Dec. 17th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 赵春霞, 曹伊凡, 王浩宇, 李若林, 徐鹏. 功能性近红外光谱学在偏头痛中的应用: 进展和未来方向[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 1725-1733. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34247

Abstract

Migraine is a common disorder in neurology. Primary migraine is clinically more common and is characterized by episodic, mostly lateral, moderately severe throbbing headaches that usually last 4~72 hours, may be accompanied by nausea and vomiting, and may be exacerbated by acoustic or visual stimuli or daily activities. The pathogenesis of migraine is a common chronic neurovascular disorder with a prevalence of 5% to 10%, yet the clinical diagnosis rate is much lower than the prevalence. The diagnosis of migraine is complex, which makes the clinical diagnosis of migraine very difficult. Near-infrared functional brain imaging is gaining attention from researchers due to its own advantages of safety, flexibility, comfort, and low operating costs. It is a non-invasive functional imaging method that utilizes near-infrared light to measure changes in the brain's oxygenated hemoglobin (OxyHb) and deoxyhemoglobin (deOxyHb) concentrations, another neurovascular disease that can be monitored and diagnosed with this technique.

Keywords

Near-Infrared Functional Brain Imaging (fNIRS), Migraine

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 简介

红外线脑功能成像(fNIRS)是一种非侵入性的功能成像方法,使用近红外光来测量大脑氧合血红蛋白(OxyHb)和脱氧血红蛋白(deOxyHb)浓度的变化。大脑活动增加了大脑的耗氧量,而这又伴随着神经血管耦合导致的脑血流增加,这导致了局部氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的变化[1]。氧合血红蛋白的增加伴随着脱氧血红蛋白的减少,这是对局部小血管扩张增强和局部脑血流和血容量相应增加的反应,这种机制被称为神经血管耦合。在近红外光谱范围内,光可以穿透生物组织并被发色团吸收,正是通过每个组织对光的吸收差异[2],可以测量蛋白质的氧含量。近红外光谱(NIRS)依赖于人体组织的两个主要特征,首先是人体组织对近红外范围内的光的相对透明度,其次是血红蛋白的吸氧率,基于这两个原理,红外脑功能成像逐渐成为诊断神经系统相关疾病和检测患者住院期间的大脑生理状态以及检测脑部危急疾病的重要工具。目前,近红外脑功能成像技术已被广泛用于偏头痛领域,它可以用来检测偏头痛患者大脑各部位的血流含氧量,从而检测偏头痛发作时大脑皮层各部位的变化。这项技术对神经科医生的学习和了解越来越重要,因为它也被用于中风后的治疗,甚至在一些发达的社区老年人中心,也在使用红外脑功能成像。

2. 偏头痛

2.1. 偏头痛概述

偏头痛是一种常见的慢性脑神经血管疾病,对患者和社会都有很大的影响,每年因偏头痛造成的经济损失巨大[3]。世界上约 15%的人口患有偏头痛,年轻女性的发病率较高,是男性发病率的 3 倍[4],偏头痛仍然是世界上第二大致残原因,在年轻女性中排名第一[5]。它的典型特征是反复发作的头痛和伴随症状,包括先兆症状,它的典型特征是反复发作、严重的头痛、恶心、呕吐、对光和声音特别敏感,以及

其他各种身体、精神和心理体征和症状,有时导致严重残疾,症状持续 4 至 72 小时[6]。个别偏头痛发作可能是由于体内的平衡功能被破坏,从而导致一系列影响,包括激活一种被称为皮质扩张抑制的神经元现象、中枢和外周敏感化,以及触发三叉神经血管通路,从而导致可以使血管扩张、炎症释放和疼痛产生的神经肽(如降钙素基因相关肽(CGRP))的释放[7]。这些机制,都会导致大脑相应部位耗氧量的差异,而近红外脑功能成像技术,可以测量脑循环各部位的耗氧量,满足一些临床诊断要求,与偏头痛的发病机制有很大契合。这就是为什么近红外脑成像技术在偏头痛的治疗中被越来越多地使用。

2.2. 偏头痛的发病机制

偏头痛的病因尚不十分清楚,但有偏头痛的遗传倾向,约 60%的偏头痛患者有偏头痛家族史,关于偏头痛的发病机制有许多理论。偏头痛的发病机制也是一个争论不休的问题,其中血管源性假说、皮质弥散抑制和三叉神经血管理论是一些最广泛接受的理论。

2.2.1. 血管起源假说

沃尔夫的血管理论认为,由于缺氧和能量,大脑中收缩的血管会引起偏头痛的先兆。当沃尔夫及其同事在颅脑手术中发现机械刺激和扩张颅脑血管会引起头痛时,他们推测偏头痛是否也是由脑部血管收缩引起的,从而提出了“偏头痛的血管理论”。这一理论认为,偏头痛是由血管扩张功能障碍引起的,即颅内血管的痉挛引起偏头痛的先兆,随后主要是颈外动脉的血管扩张,导致搏动性头痛症状,但持续的血管扩张没有缓解,会导致血管壁的水肿,使搏动性头痛进一步转变为持续性头痛。最初的 Wolfe 偏头痛血管理论得到了一类药物的支持,这类药物是选择性的头部血管收缩剂[8]。

通过阅读大量文献可以了解到,有临床证据支持沃尔夫的观点,即偏头痛先兆可能是由大血管障碍引起的:1) 偏头痛先兆可由脑血管造影或存在的血管疾病引起,如颈动脉剥脱、纤维肌肉发育不良或遗传性微血管疾病,如脑常染色体显性动脉病伴皮层下梗塞和脑白质病。2) 血管造影和多普勒超声观察到与偏头痛发作有关的颈部大血管的短期血管痉挛。3) 此外,最近所有基于人群和医院的研究表明,有先兆的偏头痛患者缺血性中风的风险明显增加[9]最初沃尔夫的偏头痛血管理论得到了一类药物的支持,这类药物是选择性的头部血管收缩剂[8]。一氧化氮[10]和降钙素基因相关肽(CGRP) [11]引起偏头痛发作的能力以及三苯氧胺治疗偏头痛的有效性也是支持血管学说的证据。

2.2.2. 皮层扩散抑制

最近,有研究表明,脑血管收缩剂内皮-1(ET-1)作用于皮质表面时,会引起皮质扩散抑制(CSD),这一发现可能为偏头痛先兆的血管和神经理论提供了一个桥梁[12]。皮质扩散抑制(CSD)是一种缓慢传播的去极化波,伴随着大量的离子通量穿过神经元和胶质细胞的膜[13]。它在大脑皮层传播,随后[14]活动被抑制[15]。神经影像学表明,CSD 是一种强烈的波,从局部开始,然后缓慢传播[16],以 2~5 毫米/分钟的速度在大脑皮层传播,导致离子梯度(Ca^{2+} 、 Na^{+} 、 K^{+})的变化[17][18],随后是神经电活动的抑制期。弥散去极化引起的自发活动皮质弥散抑制(CSD)引起偏头痛先兆,并可通过脑膜痛觉受体的敏感化诱发偏头痛[19]。现在有人认为,CSD 是一个潜在的生理过程,可能有助于偏头痛的三叉神经激活[20][21]。CSD 导致脑血流的变化,表现为血流的增加和减少。随着 CSD 的扩散,痛觉三叉神经分支的功能紊乱导致头痛。许多学者认为,CSD 可能启动了偏头痛的发病,并可能是偏头痛先兆发作的基础。神经元间的过度活动是引发 CSD 的一种机制[22]。

2.2.3. 三叉神经血管理论

偏头痛通常被认为是一种神经血管性头痛,在大脑深层结构和三叉神经疼痛通路之间存在复杂的病理生理联系[23]。三叉神经血管系统(TGVS)由三叉神经和支配脑膜血管和脑干网络的神经纤维组成[24]。

该系统被认为在调节血管张力和疼痛信号方面起着不可或缺的作用。该系统在偏头痛发作阶段的激活被认为是在三叉神经的无髓 C 纤维神经末梢受到电刺激或化学刺激时发生的,释放出的血管活性物质包括: P 物质(SP)、降钙素基因相关肽(CGRP)、神经激肽 A、一氧化氮(NO)和垂体腺苷酸环化肽(PACAP)引起血管扩张和无菌性炎症,加剧了疼痛。这一理论结合了神经、血管和递质成分来解释偏头痛的发病机制,目前已被学者们所接受[25] [26]。

3. 偏头痛与近红外脑功能成像

1) 随着医学科学的不断进步和医疗设备成像的不断发展,人们对偏头痛的认识也发生了根本性的变化,从单纯的血管理论转向神经血管理论,现在又逐渐转向中枢神经系统理论。偏头痛的发作不仅仅是简单的头痛发作,在过去的十几年里,研究人员发现,偏头痛会引起大脑一些功能区的根本性变化,这些功能区的血流会发生变化,血流的长期变化会导致大脑功能区灰质和白质比例的变化[27],大脑功能区的神经系统变化更支持了偏头痛是一种神经血管疾病的观点。

2) 最近的研究报道,偏头痛患者的认知能力下降与大脑的结构变化有关。最近的神经影像学研究显示,偏头痛患者的大脑,特别是前额皮层的结构和功能异常。磁共振成像(MRI)已经收集到偏头痛患者前额叶皮层结构变化的证据,包括脑组织萎缩和皮质厚度变薄,越来越多的研究使用功能神经影像技术,如功能磁共振成像(fMRI)。磁共振成像(fMRI),来研究静止状态下和各种认知任务下的大脑功能激活。这些研究显示,无先兆偏头痛患者的前额叶皮层出现功能障碍[28]。

3) 功能性近红外光谱仪(fNIRS)因其安全性、灵活性、舒适性和低成本而受到越来越多研究者的关注,目前已被广泛用于神经系统疾病的诊断、鉴别诊断、药理评估和临床研究[11]-[13] [29]。该设备的工作原理是通过使用该设备发射不同波长的近红外光来检测氧合血红蛋白(Oxy-Hb)、脱氧血红蛋白(deOxy-Hb)和总血红蛋白(total-Hb)浓度的变化,从而进一步评估皮质活动[14]。功能性近红外光谱仪与磁共振相比,fNIRS 操作简单、舒适,这些优点使其更适合于偏头痛患者执行认知任务[30]。

4. 偏头痛患者的近红外脑功能成像的结果和进展

大脑是身体中最重要的器官,5 分钟的脑部缺氧可导致脑组织的不可逆损伤。尽管大脑占体重的比例很小,但整个大脑的血流量大约占心脏每分钟输出量的 20%,而大脑需要的葡萄糖和氧气消耗量占整个身体的 20%~25%。因此,密切关注大脑的血流量和大脑的氧气供应是否充足是很重要的。

功能性近红外光谱(fNIRS)是一种新兴的光学成像技术,利用近红外波长范围(700~900 纳米)的光来测量大脑的血流动力学反应,这个波长范围通常被称为“光学窗口”,主要是因为在这个光学窗口内,人体组织的主要成分(即水、氧和脱氧 hb)的吸收率非常低,允许光穿透组织[31]。在这个对生物组织具有高散射和低吸收特性的窗口内,光可以通过头皮和头骨深入到脑组织。使用光纤探头发射近红外光穿过大脑皮层并返回到接收探头,通过吸收光量的变化来检测局部血氧(氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白)浓度的变化,这可以被认为是皮质神经元活动的间接检测。fNIRS 提供了对脑组织中氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白浓度的独立测量,因此在检测大脑功能活动领域显示出巨大的潜力[32]。通常情况下,fNIRS 仪器包括一个组织被辐射的光源和一个接收与组织相互作用后的光的检测器。功能成像经常被用来了解特定脑区的活动及其关系[33]。局部葡萄糖和氧气的减少会刺激大脑增加局部小动脉血管扩张,从而增加局部脑血流(CBF)和脑血容量(CBV),这种机制被称为神经血管耦合[34]。由于氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白(oxyHb, deoxyhemoglobin)在可见光和近红外光范围内具有独特的光学特性,可以用光学方法来测量神经血管耦合过程中这些分子的浓度变化。功能成像通常用于了解特定脑区的活动与特定行为状态的关系,或其与来自另一区域的活动输入的互动[31]。

偏头痛患者在发作时大脑皮层的循环耗氧量会发生改变。fNIRS 检测的皮层活动可以评估偏头痛发作时大脑皮层的功能活动改变。有研究表明,偏头痛患者的血管反应性受损:脑组织中的血红蛋白平衡也与对照组不同:这与以前的研究一致,这些研究表明偏头痛可能是由神经需求和脑血流之间的耦合失调引起的[35]。

一项研究似乎表明,偏头痛与大脑小动脉的轻度血管收缩独立相关,这可能是中风风险增加的一个可能机制,特别是在慢性偏头痛患者中[36],这样的血液机制都可以通过 fNIRS 进行测试,而且所有测试的结果都非常准确。

上述研究的证据表明,用 fNIRS 检测皮质灌注在偏头痛的临床诊断和治疗中具有不可替代的地位。

5. 近红外脑功能成像的其他应用领域

近红外脑功能成像可以检测出人类运动状态下大脑皮层的激活状态,这一特点可以检测出一定运动状态下的疾病。一些研究表明,衰老会影响人类的平衡功能,而平衡功能又会影响老年人的姿势运动[37]。而平衡问题是中风的最主要后遗症。经颅磁刺激研究表明,运动皮层参与平衡控制,其抑制性活动随年龄增长而减少[38]。在姿势和步态的成像研究中,老年人和年轻人往往表现出共同的激活区域,也有不同的激活区域[39]。使用近红外脑成像技术可以使老年人采取固定的平衡姿势,监测脑血氧血红蛋白和脱氧血红蛋白数据,并进行相关分析,以确定特定姿势下皮质激活的固定区域。这可用于偏瘫患者的治疗和康复,并与康复医学相结合,可能大大改善中风患者的治疗效果。

近红外脑成像还可以广泛用于神经科重症监护室,通过测量大脑皮层相应部位的血流来确定大脑的恢复和苏醒状态,并评估随后的脑功能恢复和预后。分析昏迷的重症监护病人的脑功能,分析手术中的大脑状态,检测救护车上的中风,直至精神病学的应用,如评估损伤状态,监测治疗和评估幼儿的脑功能以检测和治疗功能缺陷等。

该技术还可应用于帕金森病(PD),这是一种主要涉及黑质-纹状体通路的锥体外系疾病,是神经病学中常见的退行性疾病。临床表现包括帕金森病的运动症状,如运动迟缓、姿势性步态异常、肌张力和静止性震颤,以及帕金森病的非运动症状,如认知功能障碍、自主神经异常和精神异常,其中姿势性步态异常是帕金森病致残的主要原因。在帕金森病患者中,由于多巴胺缺乏对运动神经回路的损害导致广泛的功能和结构变化,包括在大脑皮层。帕金森病患者有典型的运动障碍,难以静卧或执行一些行为-运动任务,而传统的成像测试如 fMRI 无法帮助他们;而 fNIRS 具有良好的运动抗性,可以直观地看到帕金森患者在特定运动任务下的皮质激活情况。有研究表明,与健康组相比,PD 和轻度 PD 患者在执行姿势控制任务时,前额叶脑区的激活程度更强[40][41],以弥补运动控制功能的不足。这种补偿机制在 fMRI 研究中也得到了证实,而且在运动症状较重的患者中更为明显[42]。使用 fNIRS 对 6 名接受脑刺激(DBS)的 PD 患者的皮层激活变化进行纵向追踪,发现手术后运动相关的皮层活动在运动皮层的集中度更高[43],证实了 fNIRS 在评估干预性治疗效果方面的临床应用潜力。

近红外信号还被用于研究睡眠障碍[44]、脑血管疾病、脑动脉搏动、功能连接、脑机接口和事件相关快速光信号[43][45]-[49]。

6. 近红外脑功能成像的优势

与其他脑部研究方法相比,近红外脑功能成像有几个优势。近红外成像技术成本低,便于携带,时间分辨率高,是我们所熟知的功能磁共振成像(fMRI)的一个值得替代的方法。近红外成像技术还具有比脑电图(EEG)更高的空间分辨率,脑电图通常只能反映大范围的脑区活动,而近红外因为拥有较高的空间分辨率,可以检测到较小的脑区活动,可以进行区域研究[50]。近红外成像技术无害,抗物理运动,高度

便携, 适合于所有可能的参与人群, 从新生儿到老年人, 以及实验室内外的实验环境[51]。这使得不能在封闭环境中研究的病人有了新的选择, 如严重偏头痛的病人、运动障碍的病人、婴儿和幼儿等。

与功能磁共振成像(fMRI)相比, fNIRS 在时间和空间分辨率上有很好的平衡, 对受试者的限制也较少[27]。它可以作为一种有价值的神经影像学工具, 用于检查特定任务或特定病人群体的大脑激活或功能连接, 如运动控制[52]、人与人之间的社会互动[53]和磁性植入的病人[54]。

近红外光谱技术具有无创、无放射性、即时、系统成本低、便携和易于使用等优点。因此, 近红外光谱作为研究偏头痛的工具具有很大的潜力。fNIRS 的主要局限性是成像深度较浅, 这是由于光强度在通过头皮和颅骨, 然后穿透脑组织时的指数衰减所致[55]。

7. 近红外脑功能成像的未来发展

fNIRS 也可以应用于相关精神疾病的治疗, 研究精神疾病的皮质扰动, 如观察精神分裂症患者的大脑血流动力学反应动态的变化和差异、大脑活动的减少和非典型的功能连接模式[56]。fNIRS 可以发展为一种低成本的选择, 使我们可以使用基于大脑活动的一种更客观的方法来诊断大脑疾病, 并在治疗过程中监测治疗方法的效果。因此, 在未来, 成像仪器将变得越来越复杂, 大脑的 fNIRS 成像将提供越来越多的空间和时间分辨率。这将使数据分析算法取得进一步进展, 并提高应用范围。fNIRS 可以很容易地与其他神经成像模式相结合, 如 fMRI、EEG、PET 和 MEG, 结合神经成像模式的优势是提供更全面的信息[1]。在未来, fNIRS 的应用范围将继续扩大, 并可能以越来越快的速度增长。与其他非侵入性神经成像技术(如 EEG、fMRI 或 MEG)相比, fNIRS 的优势包括其便携性、潜在的可穿戴性、易于应用、购买和操作成本低(尤其是与 fMRI 和 MEG 相比)、与 EEG 相比 fNIRS 的空间定位特性、与 fMRI 相比信息更全面(除 HHb 外还有 O₂Hb)以及与其他神经科学技术兼容。

基金项目

济宁医学院附属医院博士科研基金资助项目(2021-BS-004)。

参考文献

- [1] Scholkmann, F., Kleiser, S., Metz, A.J., Zimmermann, R., Mata Pavia, J., Wolf, U., *et al.* (2014) A Review on Continuous Wave Functional Near-Infrared Spectroscopy and Imaging Instrumentation and Methodology. *NeuroImage*, **85**, 6-27. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.004>
- [2] de Tommaso, M., La Rocca, M., Quitadamo, S.G., Ricci, K., Tancredi, G., Clemente, L., *et al.* (2022) Central Effects of Galcanezumab in Migraine: A Pilot Study on Steady State Visual Evoked Potentials and Occipital Hemodynamic Response in Migraine Patients. *The Journal of Headache and Pain*, **23**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01421-z>
- [3] Feigin, V.L., Nichols, E., Alam, T., Bannick, M.S., Beghi, E., Blake, N., *et al.* (2019) Global, Regional, and National Burden of Neurological Disorders, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, **18**, 459-480. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30499-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30499-x)
- [4] Robbins, M.S. (2021) Diagnosis and Management of Headache: A Review. *JAMA*, **325**, 1874-1885. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1640>
- [5] Steiner, T.J., Stovner, L.J., Jensen, R., Uluduz, D. and Katsarava, Z. (2020) Migraine Remains Second among the World's Causes of Disability, and First among Young Women: Findings from Gbd2019. *The Journal of Headache and Pain*, **21**, Article No. 137. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>
- [6] Ferrari, M.D., Goadsby, P.J., Burstein, R., Kurth, T., Ayata, C., Charles, A., *et al.* (2022) Migraine. *Nature Reviews Disease Primers*, **8**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00328-4>
- [7] Hovaguimian, A. and Roth, J. (2022) Management of Chronic Migraine. *BMJ*, **379**, e067670. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067670>
- [8] Panconesi, A., Bartolozzi, M.L. and Guidi, L. (2009) Migraine Pain: Reflections against Vasodilatation. *The Journal of Headache and Pain*, **10**, 317-325. <https://doi.org/10.1007/s10194-009-0130-6>

- [9] Bousser, M. and Welch, K.M.A. (2005) Relation between Migraine and Stroke. *The Lancet Neurology*, **4**, 533-542. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(05\)70164-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(05)70164-2)
- [10] Allais, G., Chiarle, G., Sinigaglia, S., Airola, G., Schiapparelli, P. and Benedetto, C. (2018) Estrogen, Migraine, and Vascular Risk. *Neurological Sciences*, **39**, 11-20. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3333-2>
- [11] Parker, P.D., Suryavanshi, P., Melone, M., Sawant-Pokam, P.A., Reinhart, K.M., Kaufmann, D., *et al.* (2021) Non-canonical Glutamate Signaling in a Genetic Model of Migraine with Aura. *Neuron*, **109**, 611-628.e8. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.11.018>
- [12] 王楚涵. 无先兆型偏头痛患者近红外脑功能成像的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2019.
- [13] Harriott, A.M., Chung, D.Y., Uner, A., Bozdayi, R.O., Morais, A., Takizawa, T., *et al.* (2020) Optogenetic Spreading Depression Elicits Trigeminal Pain and Anxiety Behavior. *Annals of Neurology*, **89**, 99-110. <https://doi.org/10.1002/ana.25926>
- [14] Kramer, D.R., Fujii, T., Ohiorhenuan, I. and Liu, C.Y. (2016) Cortical Spreading Depolarization: Pathophysiology, Implications, and Future Directions. *Journal of Clinical Neuroscience*, **24**, 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.08.004>
- [15] Sutherland, H.G., Albury, C.L. and Griffiths, L.R. (2019) Advances in Genetics of Migraine. *The Journal of Headache and Pain*, **20**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1017-9>
- [16] Chever, O., Zerimech, S., Scalmani, P., Lemaire, L., Pizzamiglio, L., Loucif, A., *et al.* (2021) Initiation of Migraine-Related Cortical Spreading Depolarization by Hyperactivity of Gabaergic Neurons and Nav1.1 Channels. *Journal of Clinical Investigation*, **131**, e142203. <https://doi.org/10.1172/jci142203>
- [17] Borgdorff, P. (2018) Arguments against the Role of Cortical Spreading Depression in Migraine. *Neurological Research*, **40**, 173-181. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1428406>
- [18] Harriott, A.M., Takizawa, T., Chung, D.Y. and Chen, S. (2019) Spreading Depression as a Preclinical Model of Migraine. *The Journal of Headache and Pain*, **20**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1001-4>
- [19] Major, S., Huo, S., Lemale, C.L., Siebert, E., Milakara, D., Woitzik, J., *et al.* (2019) Direct Electrophysiological Evidence That Spreading Depolarization-Induced Spreading Depression Is the Pathophysiological Correlate of the Migraine Aura and a Review of the Spreading Depolarization Continuum of Acute Neuronal Mass Injury. *GeroScience*, **42**, 57-80. <https://doi.org/10.1007/s11357-019-00142-7>
- [20] Charles, A.C. and Baca, S.M. (2013) Cortical Spreading Depression and Migraine. *Nature Reviews Neurology*, **9**, 637-644. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.192>
- [21] Ayata, C. (2013) Spreading Depression and Neurovascular Coupling. *Stroke*, **44**, S87-S89. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.112.680264>
- [22] Auffenberg, E., Hedrich, U.B.S., Barbieri, R., Miely, D., Groschup, B., Wuttke, T.V., *et al.* (2021) Hyperexcitable Interneurons Trigger Cortical Spreading Depression in an Scn1a Migraine Model. *Journal of Clinical Investigation*, **131**, e142202. <https://doi.org/10.1172/jci142202>
- [23] Khan, S., Amin, F.M., Christensen, C.E., Ghanizada, H., Younis, S., Olinger, A.C.R., *et al.* (2018) Meningeal Contribution to Migraine Pain: A Magnetic Resonance Angiography Study. *Brain*, **142**, 93-102. <https://doi.org/10.1093/brain/awy300>
- [24] May, A. and Goadsby, P.J. (1999) The Trigemino-vascular System in Humans: Pathophysiologic Implications for Primary Headache Syndromes of the Neural Influences on the Cerebral Circulation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **19**, 115-127. <https://doi.org/10.1097/00004647-199902000-00001>
- [25] Puledda, F., Messina, R. and Goadsby, P.J. (2017) An Update on Migraine: Current Understanding and Future Directions. *Journal of Neurology*, **264**, 2031-2039. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8434-y>
- [26] Goadsby, P.J., Holland, P.R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C. and Akerman, S. (2017) Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiological Reviews*, **97**, 553-622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>
- [27] Schwedt, T.J. and Dodick, D.W. (2009) Advanced Neuroimaging of Migraine. *The Lancet Neurology*, **8**, 560-568. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70107-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70107-3)
- [28] Yu, Z., Peng, J., Lv, Y., Zhao, M., Xie, B., Liang, M., *et al.* (2016) Different Mean Thickness Implicates Involvement of the Cortex in Migraine. *Medicine*, **95**, e4824. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000004824>
- [29] Pu, S., Nakagome, K., Miura, A., Iwata, M., Nagata, I. and Kaneko, K. (2016) Associations between Depressive Symptoms and Fronto-Temporal Activities during a Verbal Fluency Task in Patients with Schizophrenia. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 30685. <https://doi.org/10.1038/srep30685>
- [30] Irani, F., Platek, S.M., Bunce, S., Ruocco, A.C. and Chute, D. (2007) Functional near Infrared Spectroscopy (fNIRS): An Emerging Neuroimaging Technology with Important Applications for the Study of Brain Disorders. *The Clinical*

- Neuropsychologist*, **21**, 9-37. <https://doi.org/10.1080/13854040600910018>
- [31] Egetemeir, J., Stenneken, P., Koehler, S., Fallgatter, A.J. and Herrmann, M.J. (2011) Exploring the Neural Basis of Real-Life Joint Action: Measuring Brain Activation during Joint Table Setting with Functional Near-Infrared Spectroscopy. *Frontiers in Human Neuroscience*, **5**, Article No. 95. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00095>
 - [32] Yücel, M.A., Selb, J.J., Huppert, T.J., Franceschini, M.A. and Boas, D.A. (2017) Functional near Infrared Spectroscopy: Enabling Routine Functional Brain Imaging. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, **4**, 78-86. <https://doi.org/10.1016/j.cobme.2017.09.011>
 - [33] Izzetoglu, M., Izzetoglu, K., Bunce, S., Ayaz, H., Devaraj, A., Onaral, B., *et al.* (2005) Functional Near-Infrared Neuroimaging. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, **13**, 153-159. <https://doi.org/10.1109/tnsre.2005.847377>
 - [34] Shanmugam, N., Verma, R., Sarkar, S., Khanna, P., Sinha, R., Kashyap, L., *et al.* (2023) Functional Near-Infrared Spectroscopy Guided Mapping of Frontal Cortex, a Novel Modality for Assessing Emergence Delirium in Children: A Prospective Observational Study. *Pediatric Anesthesia*, **33**, 844-854. <https://doi.org/10.1111/pan.14708>
 - [35] Liboni, W., Molinari, F., Allais, G., Mana, O., Negri, E., Grippi, G., *et al.* (2007) Why Do We Need NIRS in Migraine? *Neurological Sciences*, **28**, S222-S224. <https://doi.org/10.1007/s10072-007-0782-4>
 - [36] Viola, S., Viola, P., Litterio, P., Buongarzone, M.P. and Fiorelli, L. (2012) Stroke Risk and Migraine: Near-Infrared Spectroscopy Study. *Neurological Sciences*, **33**, 173-175. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1077-y>
 - [37] Lin, C., Barker, J.W., Sparto, P.J., Furman, J.M. and Huppert, T.J. (2017) Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) Brain Imaging of Multi-Sensory Integration during Computerized Dynamic Posturography in Middle-Aged and Older Adults. *Experimental Brain Research*, **235**, 1247-1256. <https://doi.org/10.1007/s00221-017-4893-8>
 - [38] Taube, W., Gruber, M., Beck, S., Faist, M., Gollhofer, A. and Schubert, M. (2007) Cortical and Spinal Adaptations Induced by Balance Training: Correlation between Stance Stability and Corticospinal Activation. *Acta Physiologica*, **189**, 347-358. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2007.01665.x>
 - [39] Holtzer, R., Epstein, N., Mahoney, J.R., Izzetoglu, M. and Blumen, H.M. (2014) Neuroimaging of Mobility in Aging: A Targeted Review. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **69**, 1375-1388. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu052>
 - [40] Mahoney, J.R., Holtzer, R., Izzetoglu, M., Zemon, V., Verghese, J. and Allali, G. (2016) The Role of Prefrontal Cortex during Postural Control in Parkinsonian Syndromes a Functional Near-Infrared Spectroscopy Study. *Brain Research*, **1633**, 126-138. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.10.053>
 - [41] Maidan, I., Nieuwhof, F., Bernad-Elazari, H., Reelick, M.F., Bloem, B.R., Giladi, N., *et al.* (2016) The Role of the Frontal Lobe in Complex Walking among Patients with Parkinson's Disease and Healthy Older Adults: An fNIRS Study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, **30**, 963-971. <https://doi.org/10.1177/1545968316650426>
 - [42] Mayer, J.S., Neimat, J., Folley, B.S., Bourne, S.K., Konrad, P.E., Charles, D., *et al.* (2016) Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Alters Frontal Activity during Spatial Working Memory Maintenance of Patients with Parkinson's Disease. *Neurocase*, **22**, 369-378. <https://doi.org/10.1080/13554794.2016.1197951>
 - [43] Morishita, T., Higuchi, M., Saita, K., Tsuboi, Y., Abe, H. and Inoue, T. (2016) Changes in Motor-Related Cortical Activity Following Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Detected by Functional near Infrared Spectroscopy: A Pilot Study. *Frontiers in Human Neuroscience*, **10**, Article No. 629. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00629>
 - [44] Sun, J., Liu, X., Shen, C., Zhang, X., Sun, G., Feng, K., *et al.* (2017) Reduced Prefrontal Activation during Verbal Fluency Task in Chronic Insomnia Disorder: A Multichannel Near-Infrared Spectroscopy Study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **13**, 1723-1731. <https://doi.org/10.2147/ndt.s136774>
 - [45] Falk, T.H., Guirgis, M., Power, S. and Chau, T.T. (2011) Taking Nirs-Bcis Outside the Lab: Towards Achieving Robustness against Environment Noise. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, **19**, 136-146. <https://doi.org/10.1109/tnsre.2010.2078516>
 - [46] Tse, C., Gordon, B.A., Fabiani, M. and Gratton, G. (2010) Frequency Analysis of the Visual Steady-State Response Measured with the Fast Optical Signal in Younger and Older Adults. *Biological Psychology*, **85**, 79-89. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.05.007>
 - [47] Tan, C.H., Low, K.A., Kong, T., Fletcher, M.A., Zimmerman, B., Maclin, E.L., *et al.* (2017) Mapping Cerebral Pulse Pressure and Arterial Compliance over the Adult Lifespan with Optical Imaging. *PLOS ONE*, **12**, e0171305. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171305>
 - [48] Fabiani, M., Low, K.A., Tan, C., Zimmerman, B., Fletcher, M.A., Schneider-Garces, N., *et al.* (2014) Taking the Pulse of Aging: Mapping Pulse Pressure and Elasticity in Cerebral Arteries with Optical Methods. *Psychophysiology*, **51**, 1072-1088. <https://doi.org/10.1111/psyp.12288>
 - [49] Dong, S. and Jeong, J. (2019) Onset Classification in Hemodynamic Signals Measured during Three Working Memory Tasks Using Wireless Functional Near-Infrared Spectroscopy. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*,

- 25, Article ID: 7102211. <https://doi.org/10.1109/jstqe.2018.2883890>
- [50] Afkhami, R.G., Walker, F.R., Ramadan, S., *et al.* (2020) A Dynamic Model of Brain Hemodynamics in Near-Infrared Spectroscopy. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **67**, 2103-2109.
- [51] Pinti, P., Tachtsidis, I., Hamilton, A., Hirsch, J., Aichelburg, C., Gilbert, S., *et al.* (2018) The Present and Future Use of Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) for Cognitive Neuroscience. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1464**, 5-29. <https://doi.org/10.1111/nyas.13948>
- [52] Vitorio, R., Stuart, S., Rochester, L., Alcock, L. and Pantall, A. (2017) fNIRS Response during Walking—Artefact or Cortical Activity? A Systematic Review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **83**, 160-172. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.002>
- [53] Crum II, J.E. (2020) Future Applications of Real-World Neuroimaging to Clinical Psychology. *Psychological Reports*, **124**, 2403-2426. <https://doi.org/10.1177/0033294120926669>
- [54] Saliba, J., Bortfeld, H., Levitin, D.J. and Oghalai, J.S. (2016) Functional Near-Infrared Spectroscopy for Neuroimaging in Cochlear Implant Recipients. *Hearing Research*, **338**, 64-75. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.02.005>
- [55] Kim, H.Y., Seo, K., Jeon, H.J., Lee, U. and Lee, H. (2017) Application of Functional Near-Infrared Spectroscopy to the Study of Brain Function in Humans and Animal Models. *Molecules and Cells*, **40**, 523-532. <https://doi.org/10.14348/molcells.2017.0153>
- [56] Ehliis, A., Schneider, S., Dresler, T. and Fallgatter, A.J. (2014) Application of Functional Near-Infrared Spectroscopy in Psychiatry. *NeuroImage*, **85**, 478-488. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.067>