

· 综述 ·

经颅磁刺激在吞咽障碍中的研究及其应用

卫小梅 奚祖林

在人类的日常生活中,进食和吞咽是个体生存的本能。由于下颌、双唇、舌、软腭、咽喉、食管括约肌或食管功能受损,不能安全有效地把食物由口送到胃内取得足够营养和水分的进食困难称之为吞咽障碍。吞咽障碍的出现,不仅损害健康,甚至可导致吸入性肺炎或因大食团噎呛致死等严重后果。依据解剖功能结构的变化情况,吞咽障碍分为器质性吞咽障碍和功能性吞咽障碍两类^[1]。临床上较为常见的是神经系统疾病引起的功能性吞咽障碍,其中又以脑卒中后吞咽障碍最为常见,故对此类吞咽障碍的研究最多。但是,关于吞咽功能的研究仍有许多空白之处,如吞咽的中枢调节机制、吞咽障碍的治疗方法及其疗效评价等等都有待进一步研究。

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)技术作为一种安全、无创的新技术,实现了在人类活体上进行大脑的无创刺激,从而观察人的生理活动的变化。磁刺激直接作用于运动皮质,通过运动诱发电位反映皮质的兴奋性,并根据不同频率的 TMS 的特性调节皮质的兴奋性,还可通过神经网络调节远离刺激部位的大脑结构的兴奋性。尽管该项技术已广泛用于肢体肌肉运动皮质可塑性及精神心理等各方面的研究中,但是用于吞咽相关皮质的研究则较少。本文就 TMS 技术在吞咽障碍中的研究及其在吞咽障碍治疗方面的应用作一综述。

经颅磁刺激在探讨吞咽的皮质调节机制中的运用

一、吞咽活动与皮质的关系

吞咽不是一个单纯的随意活动,而是一种复杂的反射活动,通常认为是局部的食道蠕动并反射性启动脑干的吞咽中枢所产生的结果。Jean^[2]报道了吞咽的脑干、神经元网络和细胞调控机制,认为吞咽运动的兴奋来源于延髓中的中枢模式发生器(central pattern generator, CPG)。但是,吞咽的神经网络非常复杂。许多神经功能异常引起的吞咽障碍并不涉及脑干,而是延髓以上中枢神经区域受到广泛影响。另外,在没有食团刺激时,如空吞咽也能引发吞咽动作,表明大脑皮质在随意吞咽的启动中具有重要作用,损伤吞咽的运动皮质代表区或者它们与脑干的神经联系将会导致吞咽障碍。人的吞咽活动是一个典型的运动活动的综合,很好地反映了皮质的重组特点,为研究皮质可塑性提供了理想的模型^[3]。以前的研究大多数集中于吞咽的脑干调节机制,随着影像学技术的发展,已经认识到大脑皮质对吞咽的调节起着很重要的作用,吞咽活动需要皮质和脑干的协调,从而保证安全、有效的感觉运动性冲动的传入。但是,皮质如何影响吞咽功能、正常人与吞咽障碍患者的咽喉肌与运动皮质之间存在何种联系等尚不十分清楚。

二、皮质对吞咽活动的调节

TMS 技术能揭示大脑皮质对吞咽活动的调控,是研究吞咽机制的有效工具。单脉冲 TMS 刺激吞咽皮质后可在相应的靶肌记录到运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)。多个研究均提示,咽肌的皮质运动诱发电位的潜伏期仅为 8~10 ms,反映了吞咽活动的调控是从皮质经脑干至咽肌的神经通路,属于少突触的神经投射^[4-5],通过直接且快速的方式完成对环咽肌的调控。当此通路发生病变时,其皮质 MEP 消失,这意味着皮质脊髓束传导通路被阻断。由于解除了抑制,环咽肌出现反射亢进、失迟缓,临床上表现为患者进食后呕吐,这可能是吞咽障碍发生的机制之一。

有相当一部分脑卒中后吞咽障碍患者可以自然恢复,相比之下,脑卒中后手功能的自然恢复通常较差,此现象说明吞咽皮质的调节与肢体肌的皮质代表区的调节机制可能不同。Turton 和 Lemon^[6]通过 TMS 研究显示,吞咽肌群和肢体肌的神经投射方式不同,从皮质至肢体远端手肌的神经投射密集且直接,健侧半球的神经投射非常少且大多数情况下不能在脑卒中后有效地增加。虽然一些功能性的影像学检查和脑电图提示瘫痪肢体活动时健侧大脑半球的活动是增加的,但是,更多情况下功能的改善是由于患侧半球的受损部分的恢复或残存的皮质的兴奋性增加所致。对于近端的吞咽肌,则不能归于此种机制。Hamdy 等^[4,7]认为,吞咽功能的改善取决于健侧大脑的代偿能力。他们分别以脑卒中后有吞咽障碍和无吞咽障碍的患者为对象,首先使用 TMS 诱发其咽肌 MEP 并确定咽肌代表区,部分有吞咽障碍的患者恢复吞咽功能后,再次诱发所有受试患者的咽肌 MEP 及确定咽肌皮质代表区。结果显示,吞咽障碍消除的患者刺激健侧大脑的咽肌代表区引出的 MEP 明显增大,咽肌代表区面积也较大,仍有吞咽障碍的患者或之前没有吞咽障碍的患者 MEP 前后无变化。所有患者的患侧大脑的诱发电位均无明显变化。此结果表明,健侧大脑向咽肌群投射的神经兴奋性增加是临床上吞咽功能改善的主要因素。

经颅磁刺激在吞咽运动皮质代表区定位中的研究

一、吞咽皮质代表区的定位

在神经影像学上讨论最多的吞咽相关区域是初级运动皮质、感觉运动整合区、岛叶、额叶岛盖区、扣带前回和辅助运动区^[8]。采用 TMS 探讨大脑的神经生理学特性的相关研究认为,从皮质至口腔、咽和食管肌肉的神经投射基本明确,现已公认控制吞咽的皮质区为前外侧运动皮质和中央前沟的运动前区^[9],但不能排除存在其他吞咽相关的皮质或皮质下区域。越来越多的证据表明,多个皮质区均可诱发吞咽,如面部的运动皮质,面部的感觉皮质区,咬肌的皮质代表区,甚至深层的岛盖额部^[10]。Martin 和 Sessle^[11]认为,初级运动皮质可能是随意吞咽的启动部位,Watanabe 等^[12]则认为,吞咽动作最开始是其他结构触发,如岛叶、扣带回或是辅助运动区,初级运动皮质发挥的是执行功能,整合来自各个皮质传入的冲动,通过平衡脑干的兴奋和抑制

效应来调控吞咽活动。Hamdy 等^[13]认为,各个吞咽肌在皮质的分布区是按照躯体的位置关系来分布的,舌骨肌在外侧,咽肌和食管肌在内侧。Plowman-Prine 等^[14]证实,使用 TMS 确定舌骨上肌和咽肌的运动皮质代表区的信度高。

二、双侧大脑吞咽皮质的不对称性

虽然有很多研究表明,吞咽动作与两侧大脑都有关系,双侧大脑半球均存在吞咽相关的皮质代表区。但是,Hamdy 等^[3]通过 TMS 研究显示,正常人的两侧大脑在吞咽活动中的调节作用是不对称的,不但吞咽皮质代表区的大小不一致,而且功能也不对称,且不受基因影响,其中一侧占优势,表现为一侧大脑半球引出的运动诱发电位大于另外一侧。不同人之间的优势侧并不相同,有些人在左侧,有些人在右侧。当代表吞咽的优势运动皮质的兴奋性被抑制时,正常人对吞咽任务的正常和快速的吞咽反应发生改变,而抑制非吞咽优势侧的大脑半球时就没有此现象^[15]。这就可以解释临床上为什么有些单侧脑卒中的患者出现吞咽障碍,而另一些则不出现。发生吞咽障碍的患者可能是由于发生脑卒中的半球是该患者的吞咽优势半球。如果此假设成立,那么在排除其他干扰因素的情况下,由吞咽障碍患者的健侧大脑引出的电位应该比无吞咽障碍患者的健侧大脑引出的电位要小^[16],Hamdy 等^[7,17]亦证实了这一点。因此,大脑吞咽皮质的厚度与范围可能决定了患者是否发生吞咽障碍^[18]。Gallas 等^[19]评估了脑卒中有误吸、残留以及无吞咽障碍的患者的舌骨肌运动诱发电位,结果显示有误吸的患者刺激患侧半球引出的同侧和对侧 MEP 均较小,而发生残留患者刺激健侧大脑半球引出的电位较小,说明口腔期的运动皮质传导通路受损,损伤程度影响到吞咽的行为表现,表现为误吸还是食团残留,同时该研究进一步为舌骨肌皮质代表区的不对称性提供了吞咽行为学上的证据。

感觉刺激对吞咽运动皮质代表区兴奋性的影响

如前所述,吞咽功能的恢复依赖于健侧大脑的神经可塑性,增加皮质的感觉传入冲动可能是一种加快恢复过程的有效方法。现在也越来越强调吞咽时口咽的感觉反馈,如冰刺激、电刺激、气脉冲刺激等能增加健侧大脑的吞咽运动皮质区的兴奋性,是临床普遍采用的基本治疗手段。

一、电刺激的影响

Hamdy 等^[20]已经证实,通过增加迷走神经和三叉神经的传入冲动可以影响吞咽皮质的兴奋性,但是该研究只采取单个刺激,所产生的影响是短暂的。其后,Hamdy 等^[7]延长咽肌电刺激至 15 min, TMS 研究结果提示可以引起皮质兴奋性改变 30 min,咽肌代表区面积明显扩大,相反,食管肌代表区面积缩小^[21]。如果用于临床,可能是加快脑卒中后吞咽障碍患者的吞咽功能恢复的机制之一。

二、口咽部其他刺激的影响

Mistry 等^[22]亦证实,吞咽甜和苦的食物时咽肌的皮质 MEP 发生改变,说明甜和苦的刺激可以调节皮质的吞咽传导通路,表明味觉和吞咽活动在中枢神经系统层面的调节有密切的联系。健康人进行短暂的口咽麻醉后,脑磁图上将观察到体感和运动皮质区的兴奋性降低^[23]。在健康人扁桃体旁进行气脉冲刺激后双侧皮质兴奋性增加^[24]。

重复经颅磁刺激治疗吞咽障碍的研究进展

近年来, TMS 从探讨皮质神经生理学领域成功延伸到发掘新的康复治疗方法的领域。采用重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 治疗脑卒中后肢体运动功能障碍已有许多报道,其安全性和有效性也得到证实。国外已有部分研究提示, rTMS 治疗吞咽障碍取得了令人兴奋的结果。但是, TMS 用于治疗吞咽障碍的时间较短,刺激频率、刺激强度、刺激时间等参数的设定尚未统一。以下将检索所得的临床研究作一简要介绍,为今后制定多中心、大样本的研究提供参考。

一、高频 rTMS 对于吞咽障碍的治疗作用

高频刺激患者的患侧吞咽运动皮质可提高皮质兴奋性,从而改善吞咽功能。Khedr 等^[25]研究了 45 例单侧脑卒中患者,其中 26 例有吞咽障碍,并纳入了 20 例健康志愿者,高频 rTMS (3 Hz, 120% 的运动阈值,共 300 个脉冲)治疗上述 26 例单侧脑卒中有吞咽障碍的患者,每天治疗 10 min,连续 5 d。结果表明,在患侧大脑予以高频 rTMS 治疗,治疗前及最后一次治疗后进行吞咽障碍的临床分级和运动能力障碍的评估,治疗后 1 个月和 2 个月随访,并记录其食管上横纹肌的 MEP,双侧大脑的兴奋性均增加,吞咽功能恢复。不管是患侧还是健侧的食管横纹肌的 MEP 波幅均明显增加,为高频 rTMS 治疗吞咽障碍的临床应用提供了依据。Michou 和 Hamdy^[8]对此研究进行了评价:①本研究纳入的患者都是发病后 2 周,不能排除疾病自然恢复的可能;②本研究仅采取行为学方面的量表评估吞咽功能,得到的关于患者吞咽问题的信息很少,无相关仪器检查;③刺激部位未设对照。因此认为下一步的研究应在本研究的基础上完善,并增加多中心、大样本的研究。

二、低频 rTMS 对于吞咽障碍的治疗作用

Verin 和 Leroi^[26]评估了 1 Hz 的低频 rTMS 治疗脑卒中后吞咽障碍的可行性和有效性。他们采用 1 Hz 的 rTMS,刺激强度为 120% 运动阈值,每天一次,每次刺激 20 min,共持续 5 d,刺激部位是下颌舌骨肌的健侧大脑的皮质代表区,根据下颌舌骨肌的肌电活动确定。记录下颌舌骨肌肌电活动,并采用吞咽障碍指数 (French-Validated Dysphagia Handicap Index) 和电视荧光透视检查评估疗效。电视荧光透视检查记录指标包括:①口腔运送时间;②吞咽反应时间;③咽腔运送时间;④喉关闭时间。该项研究结果表明, rTMS 治疗后,吞咽的协调性改善,进食流质和糊状食物的反应时间缩短。但是,口腔和咽腔的运送时间以及喉关闭时间没有变化。进食流质时误吸明显减少,进食糊状食物时残留减少。改善最明显的是吞咽的协调性,在 rTMS 疗程结束时立即见效,并可持续 2 周。此结果也说明,咽肌的运动皮质代表区能调节口腔期和咽期的吞咽过程。吞咽的协调性改善可直接影响吞咽功能,因为它减少了糊状食物在咽腔的残留和流质的误吸,因此认为 TMS 是治疗脑卒中后吞咽障碍可行且有效的方法。

三、各刺激参数对吞咽障碍治疗疗效的影响

由于 rTMS 用于治疗吞咽障碍的参数繁多,尚无统一标准,不同参数的刺激方案治疗吞咽障碍的疗效可能不同。

1. 刺激频率的影响:治疗频率是 rTMS 最重要的一个参数。根据既往运动皮质的 TMS 研究表明,低频 rTMS (≤ 1 Hz) 产生

抑制效应,高频刺激(>1 Hz)产生兴奋效应。同属高频刺激,不同频率 rTMS 对于吞咽皮质代表区的效应可能不同。Gow 等^[27]分别以 1,5,10 Hz 的 80% 阈强度的 rTMS 作用于 20 例健康正常人,分别给予 100 次 TMS,记录咽肌运动诱发电位和鱼际肌的运动诱发电位,以评估 TMS 对吞咽运动皮质的影响。结果表明,对于咽肌,只有 5 Hz 的刺激才能易化皮质兴奋性,且有后续效应,而 1 Hz 和 10 Hz 的 rTMS 均没有兴奋效应。故认为皮质延髓束和皮质脊髓束对 rTMS 的反应不同,但机制尚不明确,可能是因为躯体肌肉的皮质代表区和咽肌的运动皮质区的抑制和兴奋效应的相对阈值不同,咽肌运动皮质的兴奋阈值比鱼际肌高,5 Hz 的 rTMS 可更明显抑制咽肌对应的皮质中的 GABA 回路,导致长时程增强效应和谷氨酸增多。由此看来,使用 10 Hz 或以上频率的 rTMS 治疗吞咽障碍可能并没有预期的兴奋效应。根据文献检索,使用 5 Hz 以上的 rTMS 治疗吞咽障碍的经验较少。

2. 刺激强度的影响:Mistry 等^[15]研究了同一频率不同强度的 rTMS 效应。他们分别使用强度为 80% 和 120% 运动阈值的 1 Hz 的 rTMS 作用于咽肌运动皮质,采用咽肌 MEP 和吞咽反应时间来评估吞咽活动。结果表明,rTMS 对皮质的抑制效应具有强度依赖性,最佳刺激是高强度的 1 Hz 的经颅磁刺激,抑制效应能持续 45 min,并局限于刺激侧的咽肌运动皮质。

另外,根据我们所检文献,目前并没有关于刺激时间及疗程对治疗吞咽障碍的影响的研究,也无评价 TMS 的远期疗效的研究。但是,上述研究均为 rTMS 用于临床治疗吞咽障碍提供了理论依据和重要的参考价值。

综上所述,TMS 在吞咽障碍的基础和临床应用研究方面都有令人兴奋的亮点。rTMS 用于吞咽障碍的临床治疗尚缺乏大样本的多中心的对照研究,其治疗参数的确定和统一、如何设立假刺激组、疗效的持续和治疗机理等等均有待进一步研究。除此之外,结合肌电图记录吞咽时咽喉肌的肌电信号和 TMS 引出的诱发电位来评价吞咽障碍,都可能是吞咽功能的比较理想的定量评估方法。

参 考 文 献

- [1] 窦祖林,主编,吞咽障碍的评定与治疗. 北京:人民卫生出版社,2008:1-2.
- [2] Jean A. Brainstem control of swallowing: localisation and organisation of central pattern generator for swallowing // Taylor A. Neurophysiology of the Jaws and Teeth. London: McMillan, 1990:294-321.
- [3] Hamdy S, Rothwell JC, Aziz Q, et al. Organization and reorganization of human swallowing motor cortex: implications for recovery after stroke. Clin Sci, 2000, 99: 151-157.
- [4] Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, et al. The cortical topography of human swallowing musculature in health and disease. Nat Med, 1996, 2: 1217-1224.
- [5] Ertekin C, Turman B, Tarlaci S. Cricopharyngeal sphincter muscle responses to transcranial magnetic stimulation in normal subjects and in patients with dysphagia. Clin Neurophysiol, 2001, 112: 86-94.
- [6] Turton A, Lemon RN. The contribution of fast cortico-spinal input to the voluntary activation of proximal muscles in normal subjects and in stroke patients. Exp Brain Res, 1999, 129: 559-572.
- [7] Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, et al. Recovery of swallowing after dysphagia stroke relates to functional reorganization in the intact motor cortex. Gastroenterology, 1998, 115: 1104-1112.
- [8] Michou E, Hamdy S. Cortical input in control of swallowing. Otolaryngol Head Neck Surg, 2009, 17: 166-171.
- [9] Hamdy S, Xue S, Valdez D. Induction of cortical swallowing activity by transcranial magnetic stimulation in the anaesthetized cat study. Neurogastroenterol Mot, 2001, 13: 65-72.
- [10] Martin RE, Kemppainen P, Masuda Y. Features of cortically evoked swallowing in the awake primate. J Neurophysiol, 1999, 82: 1529-1541.
- [11] Martin RE, Sessle BJ. The role of the cerebral cortex in swallowing. Dysphagia, 1993, 8: 195-202.
- [12] Watanabe Y, Abe S, Ishikawa T. Cortical regulation during the early stage of initiation of voluntary swallowing in humans. Dysphagia, 2004, 19: 100-108.
- [13] Hamdy S, Aziz Q, Thompson DG. Physiology and pathophysiology of the swallowing area of human motor cortex. Neural Plasticity, 2001, 8: 1-2.
- [14] Plowman-Prine EK, Triggs WJ, Malcolm MP, et al. Reliability of transcranial magnetic stimulation for mapping swallowing musculature in the human motor cortex. Clin Neurophysiol, 2008, 119: 2298-2303.
- [15] Mistry S, Verin E, Singh S, et al. Unilateral suppression of pharyngeal motor cortex to repetitive transcranial magnetic stimulation reveals functional asymmetry in the hemispheric projections to human swallowing. J Physiol, 2007, 585: 525-538.
- [16] Khedr EM, Abo-Elfetoh N, Ahmed MA, et al. Dysphagia and hemispheric stroke: a transcranial magnetic study. Clin Neurophysiol, 2008, 38: 235-242.
- [17] Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC. Explaining oropharyngeal dysphagia after unilateral hemispheric stroke. Lancet, 1997, 350: 686-692.
- [18] Hamdy S, Rothwell JC. Gut feelings about recovery after stroke: the organization and reorganization of human swallowing motor cortex. Trends Neurosci, 1998, 21: 278-282.
- [19] Gallas S, Moir P, Debono G, et al. Mylohyoid motor-evoked potentials relate to swallowing function after chronic stroke dysphagia. Neurogastroenterol Mot, 2007, 19: 453-458.
- [20] Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, et al. Cranial nerve modulation of human cortical swallowing motor pathways. Am J Physiol, 1997, 272: G802-G808.
- [21] Hamdy S, Rothwell JC, Aziz Q, et al. Long-term reorganization of human motor cortex driven by short-term sensory stimulation. Nat Neurosci, 1998, 1: 64-68.
- [22] Mistry S, Rothwell JC, David G. Modulation of human cortical swallowing motor pathways after pleasant and aversive taste stimuli. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006, 291: 666-671.
- [23] Teismann IK, Steinstraeter O, Stoeckigt K, et al. Functional oropharyngeal sensory disruption interferes with the cortical control of swallowing. BMC Neurosci, 2007, 8: 62.
- [24] Soros P, Lalone E, Smith R, et al. Functional MRI of oropharyngeal air-pulse stimulation. Neuroscience, 2008, 153: 1300-1308.
- [25] Khedr E, Abo-Elfetoh N, Rothwell JC. Treatment of poststroke dysphagia with repetitive transcranial magnetic stimulation. Acta Neurol Scand, 2009, 119: 155-161.
- [26] Verin E, Leroi A. Poststroke dysphagia rehabilitation by repetitive transcranial magnetic stimulation: a noncontrolled pilot study. Dysphagia, 2009, 24: 204-210.
- [27] Gow D, Rothwell J, Hobson A, et al. Induction of long-term plasticity in human swallowing motor cortex following repetitive cortical stimulation. Clin Neurophysiol, 2004, 115: 1044-1051.

(收稿日期:2009-11-30)

(本文编辑:松 明)