

· 继续教育园地 ·

经颅磁刺激在脑卒中后吞咽障碍治疗中的应用

李莎莎 周东 何成奇

根据相关资料统计,目前导致英国人群吞咽障碍最常见的病因是脑卒中^[1],约有一半的脑卒中患者会经历吞咽困难,并伴有威胁生命的肺部吸入并发症及营养不良等^[2,3]。在美国,据统计约有 1 800 万人口患有吞咽困难或与吞咽困难相关的疾病^[4]。目前关于我国吞咽障碍发病率尚无正式官方报道,但根据临床治疗情况推断,我国吞咽障碍发病率及并发症等情况可能与国外报道结果类似。1985 年 Barker 等^[5]发明了经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)技术,首次提供了一种非创伤性、安全、无痛的神经检查手段。TMS 可以刺激人体大脑运动皮质,影响中枢神经功能,具有广泛的临床应用前景。本文就脑卒中后吞咽功能障碍的发病机制、TMS 治疗现状及安全性等方面进行综述。

吞咽活动时的脑激活区定位

目前已知大脑皮质在调节机体吞咽功能方面具有重要作用^[6]。虽然吞咽反射过程依赖于脑干吞咽中枢,但吞咽促发的是涉及大脑皮质运动区域整合的自主活动^[7]。有研究发现,电刺激麻醉动物任何一侧大脑半球均可诱发吞咽动作^[8],这可能解释为双侧脑半球均具有同等吞咽控制功能^[6]。早期涉及人类脑运动皮质的研究结果显示,控制吞咽功能的脑皮质区域主要位于初级运动区的皮质面部代表区,局限于其头侧及尾侧之内^[9]。上世纪 90 年代以来,人类大脑功能成像技术高速发展,对帮助理解大脑皮质如何处理感觉和运动信息具有重要作用,尤其是不断完善正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)和功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术,已成为研究受试者在执行不同任务过程中,观察其脑皮质和皮质下神经元兴奋性改变及空间定位的有效方法。上述两种技术均可用于研究人类吞咽活动^[10-14],通过 PET^[10,12]或 fMRI^[13-15]可观察到吞咽时有大量脑皮质区域被激活,这些脑激活区域包括:左侧前中央运动皮质和扣带回、左侧颞叶皮质及左侧杏仁核、左侧感觉运动皮质外侧尾部、右侧眶额皮质、右侧感觉运动皮质外侧尾部、右侧岛叶前部、右侧颞叶皮质、左侧小脑中部跨过中线合并右侧小脑中部以及脑干背部等;激活较显著的区域主要位于感觉运动皮质、岛叶和小脑区;可观察到吞咽活动通常以不对称方式激活多处大脑区域,如岛叶区通常以右侧半球激活占主导,而小脑区则以左侧半球激活占主导。近年来通过 fMRI 研究发现,吞咽相关激活区以左侧半球皮质运动区外侧占优势^[16],但吞咽活动时单侧半球皮质及皮质下的运动路径目前尚不十分清楚^[17]。

脑卒中后吞咽困难以及脑皮质功能重组机制

脑卒中后吞咽障碍的表现形式通常是联合口咽期的异常表现,典型的吞咽反射迟缓表现为食物残渣滞留、咽蠕动减少、舌控制功能减弱,食管功能异常也会偶尔出现。与吞咽功能相关的运动区脑皮质或与脑干相连的吞咽功能区受损通常会导致吞咽障碍。目前关于正常人群及脑卒中患者吞咽肌肉的皮质投射区域信息相对匮乏。TMS 技术利用时变磁场作用于大脑皮质产生感应电流,并改变皮质神经细胞动作电位,从而影响脑内代谢和神经电活动^[5,18]。通过 TMS 研究发现,对于大多数个体对象而言,代表吞咽功能的两个大脑半球运动皮质区是不对称的,且与利手关系无明显关联性^[19]。

临床实践表明,只要给予充分的康复治疗,大多数脑卒中吞咽障碍患者最终都能恢复吞咽功能。根据相关文献报道,90% 早期脑卒中吞咽障碍患者其吞咽恢复机制基本明了^[2],其余的仍存在一定争议。一项采用 TMS 技术研究脑卒中患者的实验结果显示,脑卒中后吞咽功能恢复有赖于正常脑半球代偿功能的建立^[20],与肢体功能恢复过程不同,偏瘫患者肢体功能恢复有赖于激活受损脑半球周围正常脑皮质兴奋性^[21]。因此,扩大脑未损伤区联络范围是促进吞咽功能恢复的一个重要方面,加强对脑皮质感觉信息输入可能是一个潜在的吞咽障碍治疗手段。

经颅磁刺激治疗吞咽障碍的进展

一、TMS 技术原理

TMS 技术利用的原理是法拉第电磁感应定律,即通过时变磁场透过颅骨在颅内产生感生电流,从而刺激大脑皮质使之兴奋性发生改变。磁刺激相对于电刺激而言,其优势主要表现在以下方面:①磁刺激作用时产生的电场均匀,无电流密度集中区域,因此受试者一般无疼痛感;②脉冲磁场透入人体肌肉、骨骼等不良导体时的衰减效应较小,因此磁刺激可直接作用于脑皮质而较少影响其它部位组织,并且磁刺激还能有效刺激颅底脑神经;③磁刺激叠加次数较少,伪迹亦少,操作方法简便,电位曲线光滑稳定。TMS 治疗参数较多,包括刺激强度、刺激位置、频率以及刺激定位等,不同参数 TMS 的刺激作用不同,如 5 Hz 或以上频率 TMS 作用可以减弱脑皮质网络系统的抑制功能,从而使脑皮质兴奋性增高^[22,23];反之,频率等于或低于 1 Hz 的 TMS 作用则能降低大脑皮质兴奋性^[24,25]。脑卒中后神经功能恢复是以中枢神经系统的可塑性改变为基础,中枢神经系统可以代偿因大脑损伤而失去的运动功能。TMS 可加强或削弱中枢神经系统的这种代偿功能,促进脑皮质重建,从而改善机体功能。

二、TMS 治疗吞咽障碍的临床应用

TMS 首先应用于中枢运动神经系统传导速度检测,当给予一侧脑运动皮质足够强度磁刺激后,可使其支配的肌肉产生运动诱发电位(motor evoked potential, MEP),并可以通过常规肌电

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2009.08.022

作者单位:325027 温州,温州医学院附属第二医院康复科(李莎莎);四川大学华西医院神经内科(周东);四川大学华西医院康复科(何成奇)

图仪进行观察、记录及测量,通过记录、分析 MEP 可以得出大脑运动皮质下行路径神经传导信息。中枢运动传导时间(central motor conduction time, CMCT)系分别在头皮和脊柱刺激时所测 MEP 潜伏期的差值,CMCT 可以评价包括脑皮质运动神经元、脊髓、脊髓神经元到周围神经整个传导路径的完整性。当采用一定强度 TMS 刺激脑运动皮质时,可在受试者对侧手部肌肉部位记录到 MEP。TMS 刺激强度以运动阈值(motor threshold, MT)百分数表示,MT 为在 10 次刺激中有 5 次使得静止或激活的目标肌肉生成 MEP 波峰-波峰振幅差大于 50 μV 所需的最低刺激强度^[26]。MT 可用于研究脑运动皮质兴奋性,通常被认为能反映皮质-脊髓神经元以及投射到运动皮质神经元的细胞膜兴奋性,同时也代表脊髓运动神经元、神经-肌肉突触和肌肉自身的兴奋性^[27]。通过检测 MT,可以了解从脑皮质突触前神经元到相应目标肌肉的神经通路情况,为诊断及治疗相关疾病提供有效参考依据^[28-31]。

将 TMS 用于治疗脑卒中后吞咽障碍目前还处于探索阶段。1997 年 Hamdy 等^[19]首次利用 TMS 研究脑卒中后吞咽障碍恢复的相关机制,该研究共选取 28 例单侧半球脑卒中患者,于患病后第 1 周、第 1 个月和第 3 个月时分别利用电视透视检查吞咽困难情况,并通过对其双侧脑半球进行多点磁刺激,记录与吞咽功能相关的咽部和手部肌电反应,发现脑卒中后吞咽障碍恢复在很大程度上与非受累侧脑半球皮质功能重建有关。1998 年 Hamdy 等^[32]对 20 例脑卒中后吞咽障碍患者再次进行研究,经数周治疗后发现,患者吞咽功能恢复仍有赖于正常半球代偿功能建立。2001 年 Cumhur 等^[33]采用 TMS 对 14 例健康正常人和 26 例神经源性或非神经源性吞咽困难患者进行干预,并对其相关电生理学指标进行检测,结果显示,TMS 刺激脑皮质及迷走神经根均可使食管上段环咽括约肌产生 MEP,MEP 潜伏期及中枢运动传导时间延迟表明食管上段环咽括约肌与其运动神经元间存在皮质延髓微突触神经通路;当该神经通路发生病理改变(如肌萎缩性侧索硬化症或假性延髓麻痹等)时,食管上段环咽括约肌会失去上位中枢抑制作用,导致反射功能亢进;同时由于脑皮质延髓通路阻断,使食管上段环咽括约肌脑皮质运动电位消失。有部分学者认为以上理论可用于解释吞咽障碍的产生机制^[33]。

TMS 治疗参数选择及安全性评价

目前 TMS 共有 3 种主要刺激模式,包括单脉冲 TMS(single-pulse TMS)、双脉冲 TMS(dipulse TMS)及重复性 TMS(repetitive TMS)^[34],通常 TMS 刺激强度越大、频率越高,其对脑皮质功能的影响作用就越显著,TMS 作用表现为抑制或强化效应主要取决于其刺激参数^[25,35-36],不同频率 TMS 的生物效应和作用机制均不相同,如 1 Hz 及以下频率 TMS 通常具有脑皮质功能抑制效应^[24],而 5 ~ 20 Hz TMS 则通常具有脑皮质功能增强效应^[37,38]。有研究发现,低频 rTMS 作用相对较强、较持久^[24,25],可采用其刺激实验动物脑运动皮质或其它脑区域以研究脑-行为学关系。

随着 TMS 在实验室和临床领域中的广泛应用,其相关安全性问题越来越受到人们高度关注^[39]。TMS 的安全性可从即刻、短期(指 TMS 刺激后数小时到几天内)和长期(指 TMS 刺激后几周至数月内)等方面进行分析。高频率、高强度 TMS 的即刻

安全性问题包括轻微头痛、磁刺激时噪声干扰及受试者哭、笑等情绪反应^[40],另外还有即刻瞬时同侧偏盲以及轻微手臂痉挛等^[41,42]。TMS 是否会诱发癫痫及痫性发作是目前最令人关注、也是一个较有争议的问题,目前比较公认的观点是 TMS 诱发癫痫发作与其刺激频率、强度、时间、次数及刺激间隔等密切相关^[43];若 TMS 刺激频率介于 10 ~ 25 Hz、刺激强度在阈强度以上时,无论是对于癫痫患者或是正常人都会有诱发癫痫发作的可能^[40-44]。有研究发现,安全范围内的 TMS 对正常人心率、血压、呼吸、脑电图、心电图、大脑功能等均无近期和远期不良影响^[42];另外若人体内植入金属部件(如心脏起搏器、头颅部金属等),TMS 作用时可能会增强感应电流或引起机械反应,故此类患者禁忌进行 TMS 治疗^[45]。

展 望

目前诸多研究表明,针对吞咽障碍患者的治疗应重点关注其正常脑半球的功能重组。一个潜在的可选治疗方案是加强对脑皮质感觉信息的输入刺激,如该方案治疗脑卒中吞咽障碍患者有效,将有利于证明未损伤脑半球完整功能代表区可加速吞咽障碍恢复以及是否存在吞咽功能优势脑半球等问题,也为进一步探索吞咽功能神经解剖定位、寻求吞咽障碍有效治疗手段提供线索。TMS 是一种能够在脑内感应聚焦电流、瞬间调制大脑皮质功能的无创干预方法,在基础及临床研究中应用广泛。通过记录、分析 MEP,TMS 有可能成为研究脑下行运动神经传导通路、评价脑皮质兴奋性、皮质映射和研究脑皮质可塑性的重要工具。由于不同刺激参数 TMS 所引发的生物学效应不尽一致,因此有必要深入研究 TMS 独特的作用机制及相关生物学效应,从而针对不同疾病患者给予适当参数的 TMS 治疗;另外 TMS 的广泛临床应用还有赖于该技术本身的深化及完善,如优化线圈结构、改善聚焦性能以提高神经刺激定位精确度、减少异常副刺激;同时逐渐完善磁刺激系统、降低线圈发热量、提高 TMS 脉冲频率、降低功耗,对进一步提高 TMS 安全性具有重要意义。

(测试题见本期 518 页,答题卡见本期 566 页)

参 考 文 献

- [1] Gordon C, Langton HR, Wade DT. Dysphagia in acute stroke. *Br Med J*, 1987, 295: 411-414.
- [2] Barer DH. The natural history and functional consequences of dysphagia after hemispheric stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989, 52: 236-244.
- [3] Langdon PC, Andy HL, Colin WB. Dysphagia in acute ischaemic stroke: severity, recovery and relationship to stroke subtype. *J Clin Neurosci*, 2007, 14: 630-634.
- [4] Emergency Care Research Institute. Evidence-based practice center: diagnosis and treatment of swallowing disorders(dysphagia) in acute stroke patients. Rockville MD: Agency for Health Care Policy and Research, 1999: 3.
- [5] Barker AT, Jalinous R, Freestone IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet*, 1985, 11: 1106-1107.
- [6] Martin RE, Sessle BJ. The role of the cerebral cortex in swallowing. *Dysphagia*, 1993, 8: 195-202.
- [7] Miller AJ. Deglutition. *Physiol Rev*, 1982, 62: 129-184.
- [8] Sumi T. Some properties of cortically evoked swallowing in rabbits.

- Brain Res, 1969, 15: 107-120.
- [9] Penfield W, Boldery E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 1937, 60: 389-443.
 - [10] Hamdy S, Rothwell JC, Brooks DJ, et al. Identification of the cerebral loci processing human swallowing with H_2O^{15} PET activation. *J Neurophysiol*, 1999, 81: 1917-1926.
 - [11] Zald DH, Pardo JV. The functional neuroanatomy of voluntary swallowing. *Ann Neurol*, 1999, 46: 281-286.
 - [12] Marcus HT, Reinges TK, Philipp TM, et al. Preoperative mapping of cortical motor function: prospective comparison of functional magnetic resonance imaging and $[^{15}O]-H_2O$ -positron emission tomography in the same coordinate system. *Nucl Med Comm*, 2004, 25: 987-997.
 - [13] Toru W, Hideki A, Yoshinobu Y, et al. Functional MRI study of cerebral cortical activation during volitional swallowing. *Oral Radiol*, 2002, 18: 65-71.
 - [14] Jillian AT, Amy MB, Todd KS, et al. Discrete functional contributions of cerebral cortical foci in voluntary swallowing: a functional magnetic resonance imaging (fMRI) "Go, No-Go" study. *Exp Brain Res*, 2005, 161: 81-90.
 - [15] Martin RE, Bradley GG, Joseph SG, et al. Cerebral cortical representation of automatic and volitional swallowing in humans. *J Neurophysiol*, 2001, 85: 938-950.
 - [16] Martin RE, Amy B, Bradley M, et al. Cerebral cortical processing of swallowing in older adults. *Exp Brain Res*, 2007, 176: 12-22.
 - [17] Martin RE, Macintosh BJ, Smith RC, et al. Cerebral areas processing swallowing and tongue movement are overlapping but distinct: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurophysiol*, 2004, 92: 2428-2493.
 - [18] Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods*, 1997, 74: 113-122.
 - [19] 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.
 - [20] Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, et al. Explaining oropharyngeal dysphagia after unilateral hemispheric stroke. *Lancet*, 1997, 350: 686-692.
 - [21] Turton A, Wroe S, Trepte N, et al. Contralateral and ipsilateral EMG responses to transcranial magnetic stimulation during recovery of arm and hand function after stroke. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1996, 101: 316-328.
 - [22] George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry*, 1997, 154: 1752-1756.
 - [23] Pascual LA, Valls SJ, Wassermann EM, et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 1994, 117: 847-858.
 - [24] Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 1997, 48: 1398-1403.
 - [25] Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, et al. Modulation of corticospinal excitability repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, 2000, 111: 800-805.
 - [26] Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1994, 91: 79-92.
 - [27] Mann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, et al. Effects of antiepileptic drugs motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol*, 1996, 40: 367-378.
 - [28] Bonifae SJ, Mills KR, Sehubert M. Responses of single spinal motoneurons to sclerosis. *Brain*, 1991, 114: 643-662.
 - [29] Bonifae SJ, Sehubert M, Mills KR. Suppression and long latency excitation of single spinal motoneurons by transcranial magnetic stimulation in health, multiple sclerosis and stroke. *Muscle Nerve*, 1994, 17: 642-646.
 - [30] Chistyakov AV, Soustiel JF, Hafner H, et al. Excitatory and inhibitory corticospinal responses to transcranial magnetic stimulation in patients with minor to moderate head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 70: 580-587.
 - [31] Davey NJ, Smith HC, Wells E, et al. Responses of the thenar muscles to transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in patients with in complete spinal cord injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998, 65: 80-87.
 - [32] Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, et al. Recovery of swallowing after dysphagic stroke relates to functional reorganization in intact motor cortex. *Gastroenterology*, 1998, 115: 1104-1112.
 - [33] Cumhur E, Bülent T, Sultan T, et al. Cricopharyngeal sphincter muscle responses to transcranial magnetic stimulation in normal subjects and in patients with dysphagia. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112: 86-94.
 - [34] Yasuo T, Yoshikazu U. Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol*, 2002, 19: 322-343.
 - [35] Pascual LA, Valls SJ, Brasil-Neto JP, et al. Akinesia in Parkinson's disease. Shortening of choice reaction time and movement time with subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology*, 1994, 44: 892-898.
 - [36] Pascual LA, Tormos JM, Keenan J, et al. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 1998, 15: 333.
 - [37] Pascual LA, Valls-Sole AJ, Wassermann EM, et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 1994, 117: 847-858.
 - [38] Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, et al. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res*, 1998, 1221: 79-84.
 - [39] Kofler M, Leis A. Safety of transcranial magnetic stimulation in patients with implanted electronic equipment. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998, 107: 225-233.
 - [40] Wassermann EM, Cohen LG, Flitman SS, et al. Seizures in healthy people with repeated safe trains of transcranial magnetic stimuli. *Lancet*, 1996, 347: 825-826.
 - [41] Michelucci R, Valzania F, Passarelli D, et al. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: usefulness and safety in epilepsy. *Neurology*, 1994, 44: 1697-1700.
 - [42] Pascual LA, Houser CM, Reese K, et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1993, 89: 120-130.
 - [43] Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neuroscience research. *Acta Psychiatr Scand*, 2002, 105: 324-340.
 - [44] Jonnum P, Winkel H. Transcranial magnetic stimulation: its role in the evaluation of patients with partial epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 1994, 152: 93-96.
 - [45] Craecco RQ, Craecco JB, Maccabee PJ, et al. Cerebral function revealed by transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods*, 1996, 86: 209-219.

(修回日期: 2008-12-20)

(本文编辑: 易浩)