

经颅磁刺激对健康受试者舌骨上肌群运动诱发电位的影响

江力生 张婷 林国桢 李洁 林拓 窦祖林 兰月

【摘要】目的 研究短阵快速脉冲经颅磁刺激(TBS)对舌骨上肌群运动皮质兴奋性的影响,进一步探讨双侧大脑半球运动皮质对舌骨上肌群的调控机制。**方法** 选取健康受试者 24 例,采用持续短阵快速脉冲经颅磁刺激(cTBS)刺激受试者左侧舌骨上肌群运动皮质,采用间隔短阵快速脉冲经颅磁刺激(iTBS)刺激受试者右侧舌骨上肌群运动皮质,记录刺激前及刺激后即刻、15 min、30 min 双侧舌骨上肌群的运动诱发电位(MEP),用重复测量方差分析方法分析刺激前、后不同时间点双侧舌骨上肌群 MEP 波幅的变化。**结果** 刺激前,左右两侧舌骨上肌群 MEP 波幅分别为(375.29 ± 176.09) μV 和(368.17 ± 149.02) μV,分别与同侧刺激后即刻、刺激后 15 min 和刺激后 30 min 舌骨上肌群 MEP 波幅比较,差异均有统计学意义(P < 0.05)。**结论** iTBS 可兴奋右侧舌骨上肌群运动皮质,并能逆转左侧相应皮质被 cTBS 预处理的抑制效应。TBS 可以影响两侧大脑半球舌骨上肌群运动皮质的兴奋性,对卒中后吞咽障碍患者的康复具有重要指导意义。

【关键词】 经颅磁刺激; 舌骨上肌群; 运动诱发电位

The effect of transcranial magnetic stimulation on the motor-evoked potentials of the suprahyoid muscles

Jiang Lisheng*, Zhang Ting, Lin Guozhen, Li Jie, Lin Tuo, Dou Zulin, Lan Yue. * Department of Rehabilitation Medicine, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: Dou Zulin, Email: douzul@163.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of theta-burst stimulation (TBS) of the motor cortex on the suprahyoid muscles and the mechanism through which the bilateral motor cortex regulates the suprahyoid muscles. **Methods** Continuous TBS (cTBS) was applied to the left motor cortex followed by intermittent TBS (iTBS) applied to the right motor cortex of 24 healthy subjects. The motor-evoked potentials (MEPs) of the suprahyoid muscles on both sides were recorded before the stimulation and after 15 and 30 minutes. The MEP amplitudes of the left and right suprahyoid muscles were analyzed using repeated measures analysis of variance. **Results** Before stimulation, the average MEP amplitudes of the left and right suprahyoid muscles were (375.29 ± 176.09) μV and (368.17 ± 149.02) μV respectively, significantly lower than the values after the stimulation. **Conclusion** iTBS can distinctly enhance the excitability of the right motor cortex controlling the suprahyoid muscles and reverse the inhibition caused by cTBS applied to the left motor cortex. Clarifying the effect of TBS on the excitability of the bilateral motor cortex is important for the rehabilitation of dysphagic stroke survivors.

【Key words】 Theta-burst stimulation; Suprahyoid muscles; Motor-evoked potentials; Homeostatic plasticity

有研究证实,吞咽运动皮质中枢位于两侧大脑半球,受两侧交叉支配^[1-2],但在吞咽过程中,大脑运动皮质如何协调控制舌骨上肌群的活动,且两侧大脑半球舌骨上肌群运动皮质之间存在何种联系目前尚不清楚。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic

stimulation, rTMS)作为一种安全无创的非侵入性脑刺激技术^[3],可作用于运动皮质,并根据不同频率的经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)调节皮质的兴奋性^[4],可用于观察大脑皮质对吞咽活动的调控机制和评估吞咽功能,并有望成为有效的吞咽障碍治疗方法之一。其中,短阵快速脉冲经颅磁刺激(theta-burst stimulation, TBS)可通过更小的刺激强度和更短的刺激时间产生更强的脑可塑性变化,有研究提出,TBS 是研究皮质功能较好的刺激范式之一,现已广泛用于神经和精神领域的研究^[5-6]。目前,鲜见将 TBS 应用于吞咽神经调控的研究,本研究旨在观察 TBS 对健康受试者舌骨上肌群运动皮质兴奋性的影

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.012.004

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81371441);广东省科技计划项目(2013B051000036,2014B020212001)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院康复医学科(江力生、窦祖林);中山大学 2011 级临床医学系(张婷、林国桢、李洁);广州医科大学附属市第一人民医院康复医学科(林拓、兰月)

通信作者:窦祖林, Email: douzul@163.com

响,并探讨其影响机制,以期将为 rTMS 应用于脑卒中后吞咽障碍的治疗提供理论依据。

资料和方法

一、一般资料及实验仪器

纳入标准:①健康状况良好;②无任何吞咽障碍及吞咽不适;③无言语、认知功能障碍;④无任何神经系统疾病;⑤无头颈部结构性病变;⑥本研究经中山大学附属第三医院临床研究伦理委员会的批准,所有受试者均签署书面的知情同意书。

排除标准:①2 周内无咽部疾病者;②无法配合研究者;③头部与眼部金属植入物。实验过程中所有受试者均保持良好的精神状态,能够积极配合实验。

按上述标准招募健康成年受试者 24 例,其中男 12 例,女 12 例;年龄 20~28 岁,均为右利手。

实验仪器:采用武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司生产的 CCY-I A 型高性能磁刺激仪,峰值刺激强度为 3 T,采用“8”字形线圈进行刺激,单线圈直径为 7 cm,记录肌电信号用电极采用双极盘状表面电极(直径 0.46 mm,记录面积 0.07 mm²)。另采用加拿大产神经定位导航系统(Softaxi Optic),通过 Polaris Spectra 光学位置监测系统实现 TMS 线圈的准确定位。

二、实验方法

(一)定位刺激前准备

受试者坐在有扶手的靠背椅上,将头部位置指示器用牵张带固定于受试者头部,线圈位置指示器固定在刺激线圈的手柄上,操作者手持指针位置指示器立于受试者旁。调整 Polaris Spectra 位置感受器的位置,后续操作中须保持头部位置指示器在 Polaris Spectra 位置感受器的可监测范围内。

(二)电极贴放位置

以 75% 浓度的酒精清洁皮肤,清除皮肤表面油脂,降低电阻,增加表面电极与皮肤间的导电性。测量运动阈值时将记录电极贴于利手的拇短展肌肌腹,参考电极贴于同侧手距离记录电极约 2 cm 的肌腱处。测量下颌舌骨肌运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)时将双极表面电极置于左右两侧舌骨上肌群(包括下颌舌骨肌、茎突舌骨肌和二腹肌前腹等)体表投影区,记录电极置于舌骨中部与下颌中部连线中点外侧 2 cm,参考电极置于记录电极外侧,两电极相距 2 cm,地极置于前臂远端。

(三)定位方法

受试者会先接受 1 次颅脑部位的 MRI 扫描,启动神经导航(neuronavigation)软件,调整各指示器位置,确保 Polaris Spectra 位置感受器可监测到指示器,校准线圈位置指示器后,用定位软件导入受试者 MRI 数

据,使受试者头形与其真实 MRI 3D 图形配准,最后完成确定和刺激点定位。

(四)运动阈值测定

将电极贴放在受试者利手后,要求其坐在有扶手的靠背椅上,自然放松,运动阈值测定方法依次为:①采用磁刺激神经定位导航系统定位双侧半球运动皮质区,将磁刺激线圈置于利手对侧半球运动皮质,线圈保持与头皮相切并紧密接触,然后将“8”字形线圈置于头顶右侧 4 cm 处,线圈保持与头皮相切并接触,提醒受试者充分放松。②从 60% 最大输出强度开始触发单脉冲刺激,并逐步增加刺激强度,直至诱导出明显的左侧拇指外展活动,然后保持该刺激强度,每次以 0.5~1.0 cm 的距轻微移动线圈,进行连续 5 次刺激,所诱发的 MEP 波幅最大和潜伏期最短的位置即视为左侧拇短展肌的最大运动刺激区。③固定线圈并逐步减小刺激强度,直至连续 10 次刺激中至少 5 次可以诱发左侧拇短展肌出现 $\geq 50 \mu\text{V}$ 的 MEP,此刺激强度即为该受试者的静息运动阈值(rest motor threshold, RMT)。④将线圈往前外侧移动,以 70% 输出强度给予单脉冲刺激,每次以移动 0.5~1.0 cm 的距离轻微移动线圈,连续 5 次刺激所诱发的 MEP 波幅最大的位置,即视为舌骨上肌群 MEP 的最佳刺激点。⑤用神经定位导航系统将左右两侧舌骨上肌群 MEP 最佳刺激点的位置保存下来,以确保随后每次刺激的部位一致。

(五)TBS 刺激方案

1. 持续 TBS(continuous TBS, cTBS)刺激方案:刺激受试者左侧舌骨上肌群运动皮质,刺激强度为 80% RMT。丛内刺激频率为 50 Hz,丛间刺激频率为 5 Hz;每丛爆发刺激包含 3 个连续脉冲,连续 200 丛无间歇刺激,共 600 个脉冲,持续刺激时间为 40.04 s。cTBS 可短暂可逆地降低大脑皮质兴奋性。

2. 间隔 TBS(intermittent TBS, iTBS)刺激方案:刺激受试者右侧舌骨上肌群运动皮质,刺激强度为 80% RMT。丛内刺激频率为 50 Hz,丛间刺激频率为 5 Hz;每丛爆发刺激包含 3 个连续脉冲,刺激 2 s,间歇 8 s,如此重复 20 次,共 600 个脉冲,持续刺激时间为 191.84 s。iTBS 可短暂可逆地提高大脑皮质兴奋性。

3. 刺激顺序:先做 cTBS 刺激,结束后立刻进行 iTBS 刺激。

(六)MEP 记录及分析

在干预刺激前以及 cTBS 和 iTBS 刺激后即刻、15 min、30 min 共 4 个时间点采集舌骨上肌群的 MEP。按随机原则,以 70% 最大输出强度的单个脉冲经磁刺激双侧舌骨上肌群皮质区最佳点,刺激一侧刺激点并记录对侧靶肌 MEP,每侧分别刺激 10 次,每次刺激间隔至少 20 s,获得左右两侧各 10 条稳定的 MEP 波形

图。分析每个 MEP 的潜伏期及波幅。MEP 潜伏期及波幅的测量方法见图 1。通过 MEP 记录软件可测出波幅和潜伏期数值,10 条 MEP 波形图取平均。

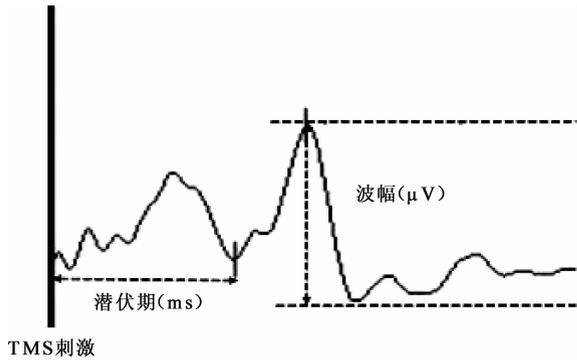


图 1 MEP 潜伏期及波幅的测量方法

三、统计分析

采用 SPSS 19.0 版软件进行数据分析。所有数据均以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。不同时间点间左右两侧舌骨上肌群 MEP 潜伏期及波幅的比较采用重复测量方差分析,进一步的两两比较用 LSD 法。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、MEP 潜伏期检测结果

刺激前及刺激后即刻、刺激后 15 min 和刺激后 30 min,左右两侧舌骨上肌群 MEP 潜伏期同侧不同时间点两两比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 不同时间点双侧舌骨上肌群 MEP 潜伏期和波幅 ($n = 24, \bar{x} \pm s$)

侧别	刺激前	刺激后即刻	刺激后 15 min	刺激后 30 min
左侧				
潜伏期 (ms)	8.97 ± 1.65	8.92 ± 1.66	8.88 ± 1.66	8.85 ± 1.66
波幅 (μV)	375.29 ± 176.09	404.63 ± 187.97 ^a	404.58 ± 186.22 ^a	421.79 ± 191.87 ^a
右侧				
潜伏期 (ms)	8.88 ± 2.01	8.84 ± 1.97	8.65 ± 1.76	8.82 ± 1.96
波幅 (μV)	368.17 ± 149.02	414.38 ± 143.84 ^a	414.71 ± 154.95 ^a	426.62 ± 152.21 ^a

注:与同侧刺激前比较,^a $P < 0.05$

二、MEP 波幅检测结果

刺激前,左右两侧舌骨上肌群 MEP 波幅分别为 $(375.29 \pm 176.09) \mu V$ 和 $(368.17 \pm 149.02) \mu V$,分别与同侧刺激后即刻、刺激后 15 min 和刺激后 30 min 舌骨上肌群 MEP 波幅比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),详见表 1。

讨 论

本研究结果显示,cTBS 作用于左侧大脑半球舌骨上肌群运动皮质区、iTBS 作用于右侧大脑半球舌骨上肌群运动皮质区后双侧舌骨上肌群 MEP 波幅均升高,该结果表明,iTBS 可兴奋右侧舌骨上肌群运动皮质,并逆转左侧被 cTBS 预处理抑制的相应皮质,使两侧舌骨上肌群运动皮质兴奋性均上升,且其效应可持续 30 min。

Lang 等^[9]的研究发现,高频 rTMS 不仅可以增强被经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)阴极抑制的皮质区的活性,还可降低被 tDCS 阳极兴奋的皮质区的活性。Siebner 等^[10]的研究也发现,低频 rTMS 可增强被阴极 tDCS 抑制的 MEP,并降低被阳极 tDCS 易化的 MEP。而其他研究也得出了类似的结果^[11-14]。上述研究表明,高频和低频 rTMS 对大脑皮质兴奋性的影响并非完全一致,其所产生的长时程增强或长时程抑制样可塑性受皮质兴奋性的影响,而 rTMS 可双相调节大脑皮质的兴奋性。

有研究指出,iTBS 的自平衡可塑效应可通过改变神经兴奋性来改变突触的可塑性^[15]。由于本研究的受试者均为健康人,对于临床上存在吞咽功能障碍的患者是否也可通过诱导皮质间的自平衡可塑效应来恢复两侧大脑半球吞咽相关皮质间的竞争性抑制平衡状态,尚需进一步研究的证实。目前,针对 rTMS 治疗吞咽障碍的研究,主要集中在采用高频 rTMS 刺激患侧半球或采用低频 rTMS 刺激健侧半球的方法,结果均可改善患者的吞咽功能,但其机制尚未完全明确^[16]。有学者认为,rTMS 刺激可恢复半球间的竞争性抑制平衡状态^[17],但是否通过诱导皮质间的自平衡可塑效应来实现,尚不清楚。本研究结果提示,在采用 rTMS 治疗吞咽障碍之前,对两侧大脑皮质兴奋性的平衡进行评估,选用恰当的 rTMS 刺激模式,以充分诱导运动皮质间的自平衡可塑效应,实现 rTMS 治疗的个体化和精确化,可能会达到更好的治疗效果。

Gallas 等^[18]研究了下颌舌骨肌 MEP 与慢性脑卒中后吞咽障碍的关系,结果发现,刺激有渗漏、误吸的患者患侧大脑半球时,其下颌舌骨肌 MEP 波幅明显减弱,潜伏期则明显延长,即认为,单侧脑卒中后吞咽障碍患者吞咽功能的恢复依赖健侧半球代偿。本研究结果提示,cTBS 对舌骨上肌群运动皮质的抑制作用起效快、抑制时间长,对于单侧脑卒中后吞咽障碍患者,或许可采用 cTBS 抑制其健侧舌骨上肌群运动皮质,以改善吞咽功能。

正常情况下,两侧大脑半球同源脑区间通过胼胝

体互相抑制,处于竞争性抑制平衡状态^[19]。有研究证实,低频 rTMS 刺激左侧半球舌骨上肌群运动皮质可抑制其兴奋性,而右侧半球舌骨上肌群运动皮质兴奋性则会明显增强^[20]。本研究先采用 cTBS 刺激抑制左侧半球舌骨上肌群运动皮质兴奋性,再用 iTBS 刺激右侧舌骨上肌群运动皮质,通过诱导运动皮质的自平衡可塑效应来增强左侧被 cTBS 抑制的舌骨上肌群运动皮质兴奋性,最终使两侧半球皮质兴奋性趋于一个更高水平的平衡状态。因此,本课题组推测,双侧大脑半球舌骨上肌群运动皮质间的竞争性抑制平衡状态是维持舌骨上肌群正常生理活动的基础。本研究有待完善的地方,包括:①本实验缺乏假刺激作为对照组,而安慰剂效应和其他微小的非特异性影响不能完全排除;②TMS 主要刺激锥体细胞,而神经胶质细胞或其他吞咽区域的影响尚不明确。

综上所述,双侧半球舌骨上肌群运动皮质间的竞争性抑制平衡状态对维持舌骨上肌群正常的生理活动具有重要意义,当双侧半球舌骨上肌群运动皮质间的竞争性抑制平衡状态被打破时,TBS 可能通过诱导舌骨上肌群运动皮质自平衡效应来维持双侧半球舌骨上肌群运动皮质间的平衡状态。深入探讨 TBS 对舌骨上肌群运动皮质兴奋性的影响,对脑卒中后吞咽障碍患者的康复具有重要的指导意义。

参 考 文 献

- [1] Li S, Luo C, Yu B, et al. Functional magnetic resonance imaging study on dysphagia after unilateral hemispheric stroke: a preliminary study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80(12):1320-1329.
- [2] Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, et al. Explaining oropharyngeal dysphagia after unilateral hemispheric stroke[J]. Lancet, 1997, 350(9079):686-692.
- [3] Griskova I, Hpnner J, Ruksenas O, et al. Transcranial magnetic stimulation: the method and application[J]. Medicina, 2006, 42(10):798-804.
- [4] Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Exploring Theta Burst Stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke[J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118(2):333-342.
- [5] Griskova I, Höpner J, Ruksenas O, et al. Preliminary assessment of the therapeutic efficacy of continuous theta-burst magnetic stimulation (cTBS) in major depression: a double-blind sham-controlled study[J]. J Affect Disord, 2015, 170(1):225-229.
- [6] Xu G, Lan Y, Huang D, et al. The study on the frontoparietal networks by continuous theta burst stimulation in healthy human subjects[J]. Behav Brain Res, 2013, 240(3):60-68.
- [7] Falsetti P, Acciai C, Palilla R, et al. Oropharyngeal dysphagia after

stroke: incidence, diagnosis, and clinical predictors in patients admitted to a neurorehabilitation unit[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2009, 18(5):329-335.

- [8] Steinhagen V, Grossmann A, Benecke R, et al. Swallowing disturbance pattern relates to brain lesion location in acute stroke patients[J]. Stroke, 2009, 40(5):1903-1906.
- [9] Lang N, Siebner HR, Ernst D, et al. Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects[J]. Biol Psychiatry, 2004, 56(9):634-639.
- [10] Siebner HR, Lang N, Rizzo V, et al. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex[J]. J Neurosci, 2004, 24(13):3379-3385.
- [11] Pötter-Nerger M, Fischer S, Mastroeni C, et al. Inducing homeostatic-like plasticity in human motor cortex through converging corticocortical inputs[J]. J Neurophysiol, 2009, 102(6):3180-3190.
- [12] Fricke K, Seeber AA, Thirugnanasambandam N, et al. Time course of the induction of homeostatic plasticity generated by repeated transcranial direct current stimulation of the human motor cortex[J]. J Neurophysiol, 2011, 105(3):1141-1149.
- [13] Muller JF, Orekhov Y, Liu Y, et al. Homeostatic plasticity in human motor cortex demonstrated by two consecutive sessions of paired associative stimulation[J]. Eur J Neurosci, 2007, 25(11):3461-3468.
- [14] Ilic NV, Milanovic S, Krstic J, et al. Homeostatic modulation of stimulation-dependent plasticity in human motor cortex[J]. Physiol Res, 2011, 60(1):107-112.
- [15] Abraham WC, Mason-Parker SE, Bear MF, et al. Heterosynaptic metaplasticity in the hippocampus in vivo: a BCM-like modifiable threshold for LTP[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(19):10924-10929.
- [16] Lim KB, Lee HJ, Yoo J, et al. Effect of low-frequency rTMS and NMES on subacute unilateral hemispheric stroke with dysphagia[J]. Ann Rehabil Med, 2014, 38(5):592-602.
- [17] Kim L, Chun MH, Kim BR, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with brain injury and dysphagia[J]. Ann Rehabil Med, 2011, 35(6):765-771.
- [18] Gallas S, Moiro P, Debono G, et al. Mylohyoid motor-evoked potentials relate to swallowing function after chronic stroke dysphagia[J]. Neurogastroenterol Motil, 2007, 19(6):453-458.
- [19] Williams JA, Pascual-Leone A, Fregni F. Interhemispheric modulation induced by cortical stimulation and motor training[J]. Phys Ther, 2010, 90(3):398-410.
- [20] Verin E, Michou E, Leroi AM, et al. "Virtual" lesioning of the human oropharyngeal motor cortex: a videofluoroscopic study[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2012, 93(11):1987-1990.

(修回日期:2015-11-20)

(本文编辑:阮仕衡)