

吞咽功能磁共振成像的研究进展

吴昊月¹, 罗红玲¹, 祝乐群^{2a}, 姚谷艳¹, 黄立^{2b}, 万萍¹

【关键词】 吞咽; 吞咽障碍; 功能磁共振成像

【中图分类号】 R49; R493 【DOI】 10.3870/zgkf.2020.06.011

吞咽涉及几个生理阶段,以及皮层和皮层下的神经相互作用。吞咽反射性成分依赖于脑干吞咽中枢。然而,大量的生理证据表明,大脑皮层不仅在吞咽的起始阶段,而且在吞咽的调节中起着基础性作用^[1-2]。脑卒中患者的病理生理学证据也表明,许多脑区在控制人类吞咽方面起着重要作用^[3]。然而,大脑皮层吞咽网络的生理机制尚不完全清楚。利用脑成像技术,如功能磁共振成像(Functional magnetic resonance imaging, fMRI),对控制吞咽的皮层功能的神经解剖表征进行了研究,并在人类身上得到了确认。由于其非侵入性、无辐射、能更精确显示结构与功能关系的特点,在临床中应用广泛。本研究的目的是对吞咽功能磁共振成像研究的国内外相关文献进行分析总结。

1 正常人群吞咽的功能磁共振研究

1.1 正常人群不同条件下吞咽激活的大脑区域

1.1.1 正常人群意志吞咽和反射吞咽激活的大脑区域 20世纪90年代,开始有研究利用fMRI识别与人类吞咽相关的皮层活动的研究。Hamdy等^[3]观察10名健康受试者每间隔30s吞咽5ml注入口腔内水,发现在吞咽过程中有多个大脑区域被激活,最显著的是初级感觉运动区、前扣带回、岛叶和前运动皮层(布罗德曼区域6,8)。在随后发表的关于自主吞咽激活的脑区域的研究,与此结果相似^[1,4-7]。Kern等^[4]在2001年进行的一项研究正常人反射性吞咽和意志性吞咽的随机对照实验中发现,反射性吞咽主要表现在初级感觉运动皮层,而意志性吞咽表现在多个区域,包括初级感觉运动皮层、岛叶、前额叶和前扣带回、楔前叶区域。意志性吞咽的激活区域与Hamdy等^[3]的研

究结果具有相似性。研究对象内的比较显示,两半球在主动吞咽时的活动总量明显大于反射性吞咽时的活动总量。Martin等^[1]第一次研究了无意识状态下的唾液吞咽激活区域。14名健康右利手受试者在三种吞咽激活任务中扫描:安静状态下无意识吞咽唾液、意志(主动)吞咽唾液、主动吞咽水。无意识唾液吞咽最显著和一致的激活灶位于左侧中央前回,包括布罗德曼4和6,以及布罗德曼43对应的左侧中央后回。其他突出的激活区域位于右侧中央前回以及右侧岛叶。这一项研究发现表明,即使吞咽不是一种意志行为,皮层机制也可能在调节吞咽方面发挥作用。另外,与无意识唾液吞咽相比,前扣带皮层尾部的激活和主动吞咽更相关。2002年fMRI的发展能够显示脑干和颈脊髓核的功能定位^[8],随后在2003年的一项研究中观察到意志性吞咽不仅激活皮质结构,还会激活小脑以及基底神经节^[9]。这些研究一致表明,意志吞咽激活了人类大脑皮层的多个区域。这些激活灶包括初级感觉运动皮层、前运动皮层,前扣带回皮质、脑岛、和楔前叶^[1,4-7],以及小脑和基底神经节^[9]。这些区域在吞咽运动神经中枢控制中的重要作用。另外,自主吞咽的激活脑区数量及面积均大于反射性吞咽。

1.1.2 正常人群不同吞咽组件激活的大脑区域 吞咽是一项复杂的功能,包括对摄入物质的感觉处理,运动计划,运动执行,咀嚼与呼吸之间的协调,吞咽过程中的本体感受反馈等^[10]。如果按意志进行,还包括认知和注意力处理^[11]。有报道在吞咽准备过程中,在前扣带皮层和前运动皮层激活明显大于吞咽执行过程^[2,12]。这表明吞咽准备可能是由前扣带皮层的吻侧区和中间区介导的。与吞咽准备相比,在吞咽执行过程中,双侧岛叶和左侧背外侧周中心皮层的激活明显更大^[12]。Malandraki等^[2]报道了与吞咽准备过程相比,吞咽执行过程中初级感觉运动皮质激活,许多其他研究也证实了侧周中心皮层内吞咽执行相关活动^[11,13]。外周感觉输入对于安全有效的吞咽是必要

基金项目:国家自然科学基金项目(项目批准号:81772442)

收稿日期:2019-08-10

作者单位:1.上海中医药大学康复医学院,上海201203;2.上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院 a.放射科,b.康复医学科 上海200437

作者简介:吴昊月(1997-),女,硕士研究生,主要学习听力与言语康复学。

通讯作者:万萍,13918610950@163.com

的。利用短暂空气脉冲刺激口腔^[10]、口咽部外侧扁桃体周区^[14],可以激活包括初级躯体感觉皮层和丘脑、经典运动区(初级运动皮层、补充运动区、扣带回运动区)、岛叶和额叶皮层等吞咽相关运动皮质。这些区域与先前涉及口腔和咽部感觉运动功能(如舌头运动、咀嚼和吞咽)的皮质区域重叠。另外,Lowell等^[10]的研究中发现尽管空气脉冲刺激仅在右侧,但发生双侧脑活化。因此,在单侧感觉缺失的患者中,应用于健康侧的口感觉刺激可能会使双侧大脑吞咽控制区域参与。通过口腔感觉刺激干预神经系统疾病的吞咽障碍患者具有重要意义^[10]。研究证明想象吞咽动作和执行吞咽动作激活了一个类似的大脑区域网络^[10,15],包括双侧中央前后回、额下回、基底神经节、岛叶、辅助运动区和小脑。想象吞咽行为是激活整个大脑吞咽网络的一种有效的心理策略,这可能是一种替代和创新的治疗吞咽困难的工具,对吞咽障碍的治疗有一定的指导意义。

1.1.3 正常人群不同刺激下吞咽激活的大脑区域

在正常吞咽过程中,会摄入不同质地、口味、温度的食物,同时要接受视觉、味觉、嗅觉和听觉的刺激。Shibamoto等^[16]研究当吞咽固体和水这两种不同质地的物质时,吞咽相关皮质区域激活部位相似,但水激活的体积比固体大。吞咽的皮质表征可能因食物类型而异。此外,早期的研究表明,特殊味道(甜味和苦味)可以调节人类皮层吞咽运动通路的兴奋性^[17],不同的口味、温度对食管上括约肌开放有不同的影响^[18]。Babaei等^[19]研究发现同时进行味觉、嗅觉和视觉刺激可增强皮层吞咽网络的活动。Kawai等^[20]探究与吞咽运动相关的视听刺激激活的大脑区域,对受试者采用三种与人类吞咽运动相关的刺激(听觉、视觉、视听同时刺激)。仅有听觉刺激时,补充运动区域被激活;仅有视觉刺激时,双侧运动前区和初级运动区以及左侧前额叶被激活;当视听刺激出现时,双侧前额叶和运动前区被激活。与吞咽运动相关的听觉、视觉和视听结合刺激会引起与吞咽运动规划和表现相关的大脑区域的激活。这些结果提示对于吞咽困难患者来说,利用更强的味觉、嗅觉和视觉刺激以及和吞咽相关的视听觉刺激来增强他们的吞咽功能,可能是一种新的治疗方法。

1.2 吞咽皮质半球的偏侧性 吞咽活动是否具有优势半球尚存在争议。大多数研究都未能发现用于吞咽的感觉运动皮层的集体侧化,一些受试者在左半球表现出相对较大的激活,而另一些受试者表现在右半球^[1,3,11]。但在这些研究中,多数受试者的初级感觉运动皮层的表现出左半球偏侧性^[11,21]。与初级感觉运

动皮质相反,脑岛的激活则表现出右半球偏侧性^[1,3-4]。除了相同部位左右半球间的差异外,左右半球内部不同激活部位也有差异。Kern等^[4]研究健康成人意志性吞咽和反射性吞咽的随机对照实验中发现,左半球内部不同激活区域间差异较明显,初级感觉运动区域最大,脑岛最小。然而,右半球脑岛激活体积与其他部位激活体积之间无统计学意义上的差异。反射性吞咽时,左半球激活体积更大,意志性吞咽时,右半球激活体积更大。一些研究报道了吞咽准备和执行过程中不同的侧移模式^[22-24]。Mihai等^[24]发现,大脑活动最初是向左半球偏侧的,随着时间的推移逐渐向右半球转移,但Toogood等^[12]的研究在吞咽任务的准备和执行阶段,活动的侧化并没有发生明显的变化。

1.3 不同年龄阶段的吞咽功能磁共振成像研究

Hartnick等^[25]研究了儿童吞咽行为的皮层活动区域,包括初级感觉运动皮层、上运动皮层(布罗德曼区域24)、岛叶、额下皮层(布罗德曼区域44和45)、颞横回(布罗德曼区域41和42)、壳核、苍白球和颞上回(布罗德曼区域38),和成人的吞咽皮层网络具有相似性。与老年人相关的吞咽生理变化已被报道,包括咽反射和食管上括约肌开放的延迟^[26],喉运动减少,咽喉敏感性降低^[21]。有数据报道,高达16%的神经健康老人会出现吞咽障碍^[15]。Lin等^[27]研究发现在健康老年人中,吞咽效率与小脑灰质体积呈正相关。在老年人中,大脑结构的变化可能在个体吞咽能力的差异中发挥关键作用。Martin等^[21]研究发现老年人和年轻人相似,在吞咽过程中可激活多个皮层区域,最突出的是外侧裂周围皮层和前扣带皮层。与吞咽唾液相比,吞咽水激活的脑容量增加了四倍,特别是在右侧运动前区和前额叶皮质中。这可能是随着年龄增长的口腔感觉运动功能减弱时对吞咽水需要更多的努力^[21]。Humbert等^[26]对12名年轻人和11名老年人进行了吞咽相关的fMRI脑活动研究。老年组比年轻组显示出更多的右侧激活,包括外侧裂周区和额下回、额中回和额三角部。这项研究中的功能磁共振成像任务可能对老年人的注意力提出了比年轻人更多的要求。已有的研究表明,老年人在吞咽和控制着不吞咽时的大脑皮层的相关区域的活动比年轻人更强烈^[26,28]。这可能是由于与年轻人相比,老年人需要更多的努力;也可能是因为,年轻参与者能够更有效地利用大脑皮层。

2 吞咽障碍人群的功能磁共振成像研究

2.1 脑卒中患者的功能磁共振成像研究 脑卒中后吞咽障碍的机制或吞咽障碍的恢复机制仍不确定。目前研究表明,左侧或双侧脑卒中均可引起吞咽困

难^[29]。与病变部位的大小相比,病变位置似乎在吞咽障碍中起着更重要的作用^[30]。Moon等^[31]研究发现导致口腔期延迟的病灶有位于左额叶的趋势。口咽部吞咽困难与卒中中严重程度和脑白质病变程度有关^[32]。Mihai等^[30]使用事件相关的fMRI,对18例卒中后吞咽困难患者进行了调查。研究发现除了对侧初级躯体感觉皮质的强烈激活外,患者整个吞咽网络的激活均有所下降。此外还发现,当锥体束损伤较严重时,恢复吞咽似乎与同侧小脑前区的不对称激活有关。Liu等^[33]对81例吞咽困难卒中患者和78例健康对照者进行Meta分析。与健康对照组相比,吞咽困难的卒中患者左侧扣带回、左中央前回和右后扣带回出现过度活动,右侧楔叶和左侧额中回低活化。中央前回是运动回路的重要组成部分,在吞咽的诱导和执行机制中可能起着核心作用。中央前回的激活增加,可能与神经可塑性以及皮质功能区的重建有关。Li等^[29]采用事件相关fMRI对5例左半球、5例右半球卒中后吞咽困难患者和10例健康对照者进行检查。组内分析结果显示对于中风组,左右半球卒中患者均在对侧半球吞咽皮层网络出现过度激活;然而与正常组相比,包括所有中风患者都显示更高的激活。这可能提示单侧卒中后吞咽障碍患者自主吞咽的激活可能需要大脑半球运动皮层的重新组织,或向大脑半球未受影响区域的激活进行补偿性转移,可能与大脑的代偿机制有关。脑卒中吞咽障碍患者不仅吞咽皮层网络的活动有所改变,默认模式网络和情感网络的活动也有所改变。默认模式网络区域(Default-mode network regions, DMN)包括后扣带回、双侧角回、腹侧和背侧前额叶、下颞皮质、内侧颞皮质和内侧小脑^[34]。它涉及许多基本的大脑功能,如情绪状态和自我相关的心理表征^[35]。情感网络(The affective network, AN)包括杏仁核、腹内侧前额叶皮质和后扣带回,它们组成皮质边缘回路。与消极情绪唤起或调节有关,并涉及可能与“自动”和“意志”吞咽有关的自主神经和内脏功能。Li等^[34]对有12例吞咽困难和12例无吞咽困难的卒中患者进行静息状态功能性磁共振成像。结果发现与健康对照组相比,卒中患者在AN和DMN中的功能连接降低。此外,与没有吞咽困难的卒中患者相比,吞咽困难的卒中患者的AN和DMN的功能连通性也有所下降。大多数卒中后吞咽困难患者通常有一定的负性情绪,AN和DMN回路可能与吞咽困难患者不舒服的状态有关。脑卒中后吞咽障碍患者的AN和DMN受损程度的差异,可能有助于提高对吞咽障碍的神经病理生理机制和康复的认识。

2.2 阿尔茨海默病患者的吞咽功能磁共振成像研究

吞咽障碍是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)中一个日益关注的问题。Humbert等^[36]研究发现在大脑吞咽水和吞咽唾液过程中,AD患者组比健康者组的血氧合水平依赖性反应小。这些发现可能表明AD患者存在吞咽神经控制减退。Humbert等^[26]研究AD组和健康对照组“吞咽唾液”命令中,健康组在左侧前岛叶皮质内的激活更大。在相同实验对象参与的另一项实验中,通过视觉提示插入13s“不要吞咽”的任务。当“不要吞咽”视觉提示出现,参与者应避免吞咽或做任何口头动作。在该任务中,AD组的左侧前岛叶皮质的激活更大^[28]。之前有研究表明,当液体被注入口腔时,左侧前岛叶在吞咽前立即处于活跃状态,该区域被认为用于吞咽的计划和启动。成功的唾液吞咽在健康组中表现出更大的激活,但在该区域“关闭”吞咽计划时需要AD组付出更多努力。这可以进一步证实左侧前岛叶与吞咽启动相关的理论。由于岛叶是在阿尔兹海默病过程中早期萎缩的少数皮质区之一。AD患者的一些行为抑制问题可能与左侧前岛叶的受损有关^[28]。

3 总结与研究展望

吞咽功能的辅助检查包括视频透视吞咽检查、纤维内镜吞咽功能检查、纤维内镜吞咽功能检查等^[37]。功能磁共振成像是一种非侵入性、定量的方法,它可以与其他成像测试相关联或作为一种验证方法来确认结果,帮助阐明吞咽相关的神经机制。治疗吞咽困难症状的治疗方法包括改变食物或液体的稠度、进食姿势^[38],对口腔和咽部结构的外部刺激(如按摩和电刺激),管饲或肠外营养等。上述文章中有研究提到了可用于神经性吞咽障碍的新型康复思路和方法,如通过想象吞咽来激活吞咽规划相关大脑区域;利用和吞咽相关的视、听、味、嗅觉刺激来增强吞咽功能等。未来研究可结合吞咽功能磁共振检测方法来验证新型治疗方法对于吞咽功能恢复以及神经重塑的可行性,为吞咽障碍的临床治疗提供依据,拓展治疗方法,帮助吞咽障碍患者早日康复。

【参考文献】

- [1] Martin RE, Goodyear BG, Gati JS, et al. Cerebral cortical representation of automatic and volitional swallowing in humans [J]. *J Neurophysiol*, 2001, 85(2):938-950.
- [2] Malandraki GA, Sutton BP, Perlman AL, et al. Neural activation of swallowing and swallowing-related tasks in healthy young adults: an attempt to separate the components of deglutition [J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(10):3209-3226.

- [3] Hamdy S, Mikulis DJ, Crawley A, et al. Cortical activation during human volitional swallowing: an event-related fMRI study [J]. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 1999, 277(1): G219-G225.
- [4] Kern MK, Jaradeh S, Arndorfer RC, et al. Cerebral cortical representation of reflexive and volitional swallowing in humans [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 280(3):G354-G360.
- [5] Paine TL, Conway CA, Malandraki GA, et al. Simultaneous dynamic and functional MRI scanning (SimulScan) of natural swallows [J]. *Magn Reson Med*, 2011, 65(5):1247-1252.
- [6] Babaei A, Ward BD, Ahmad S, et al. Reproducibility of swallow-induced cortical BOLD positive and negative fMRI activity [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(5):600-609.
- [7] Babaei A, Ward BD, Siwiec RM, et al. Functional connectivity of the cortical swallowing network in humans [J]. *Neuroimage*, 2013, 76(1):33-44.
- [8] Komisaruk BR, Mosier KM, Liu WC, et al. Functional localization of brainstem and cervical spinal cord nuclei in humans with fMRI [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2002, 23(4):609-617.
- [9] Suzuki M, Asada Y, Ito J, et al. Activation of cerebellum and basal ganglia on volitional swallowing detected by functional magnetic resonance imaging [J]. *Dysphagia*, 2003, 18(2):71-77.
- [10] Lowell SY, Poletto CJ, Knorr-Chung BR, et al. Sensory stimulation activates both motor and sensory components of the swallowing system [J]. *Neuroimage*, 2008, 42(1):285-295.
- [11] 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]. *J Neurophysiol*, 2004, 92(4):2428-2443.
- [12] Toogood JA, Smith RC, Stevens TK, et al. Swallowing Preparation and Execution: Insights from a Delayed-Response Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Study [J]. *Dysphagia*, 2017, 32(4):526-541.
- [13] Mosier K, Bereznaya I. Parallel cortical networks for volitional control of swallowing in humans [J]. *Exp Brain Res*, 2001, 140(3):280-289.
- [14] Soros P, Lalone E, Smith R, et al. Functional MRI of oropharyngeal air-pulse stimulation [J]. *Neuroscience*, 2008, 153(4):1300-1308.
- [15] Kober SE, Grossinger D, Wood G. Effects of Motor Imagery and Visual Neurofeedback on Activation in the Swallowing Network: A Real-Time fMRI Study [J]. *Dysphagia*, 2019, 34(6): 879-895.
- [16] Shibamoto I, Tanaka T, Fujishima I, et al. Cortical activation during solid bolus swallowing [J]. *J Med Dent Sci*, 2007, 54(1):25-30.
- [17] Mistry S, Rothwell JC, Thompson DG, et al. Modulation of human cortical swallowing motor pathways after pleasant and aversive taste stimuli [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 291(4):G666-G671.
- [18] Miura Y, Morita Y, Koizumi H, et al. Effects of taste solutions, carbonation, and cold stimulus on the power frequency content of swallowing submental surface electromyography [J]. *Chem Senses*, 2009, 34(4): 325-331.
- [19] Babaei A, Kern M, Antonik S, et al. Enhancing effects of flavored nutritive stimuli on cortical swallowing network activity [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 299(2):G422-G429.
- [20] Kawai T, Watanabe Y, Tonogi M, et al. Visual and auditory stimuli associated with swallowing: an fMRI study [J]. *Bull Tokyo Dent Coll*, 2009, 50(4):169-181.
- [21] Martin R, Barr A, MacIntosh B, et al. Cerebral cortical processing of swallowing in older adults [J]. *Exp Brain Res*, 2007, 176(1):12-22.
- [22] Teismann IK, Steinstraeter O, Stoeckigt K, et al. Functional oropharyngeal sensory disruption interferes with the cortical control of swallowing [J]. *BMC Neurosci*, 2007, 8(1):62-62.
- [23] Dziewas R, Soros P, Ishii R, et al. Neuroimaging evidence for cortical involvement in the preparation and in the act of swallowing [J]. *Neuroimage*, 2003, 20(1):135-144.
- [24] Mihai PG, Otto M, Platz T, et al. Sequential evolution of cortical activity and effective connectivity of swallowing using fMRI [J]. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35(12):5962-5973.
- [25] Hartnick CJ, Rudolph C, Willging JP, et al. Functional magnetic resonance imaging of the pediatric swallow: imaging the cortex and the brainstem [J]. *Laryngoscope*, 2001, 111(7):1183-1191.
- [26] Humbert IA, Fitzgerald ME, McLaren DG, et al. Neurophysiology of swallowing: effects of age and bolus type [J]. *Neuroimage*, 2009, 44(3):982-991.
- [27] Lin CS, Wu CY, Wang DH, et al. Brain signatures associated with swallowing efficiency in older people [J]. *Exp Gerontol*, 2019, 115:1-8.
- [28] Humbert IA, McLaren DG, Malandraki G, et al. Swallowing intentional off-state in aging and Alzheimer's disease: preliminary study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26(2):347-354.
- [29] 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.
- [30] Mihai PG, Otto M, Domin M, et al. Brain imaging correlates of recovered swallowing after dysphagic stroke: A fMRI and DWI study [J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 12:1013-1021.
- [31] Moon HI, Yoon SY, Yi TI, et al. Lesions Responsible for Delayed Oral Transit Time in Post-stroke Dysphagia [J]. *Dysphagia*, 2018, 33(3): 321-328.
- [32] Cabib C, Ortega O, Vilardell N, et al. Chronic post-stroke oropharyngeal dysphagia is associated with impaired cortical activation to pharyngeal sensory inputs [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(11):1355-1362.
- [33] Liu L, Xiao Y, Zhang W, et al. Functional changes of neural circuits in stroke patients with dysphagia: A meta-analysis [J]. *J Evid Based Med*, 2017, 10(3):189-195.
- [34] Li S, Zhou M, Yu B, et al. Altered default mode and affective network connectivity in stroke patients with and without dysphagia [J]. *J Rehabil Med*, 2014, 46(2):126-131.
- [35] Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1124:1-38.
- [36] Humbert IA, McLaren DG, Kosmatka K, et al. Early deficits in cortical control of swallowing in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(4):1185-1197.
- [37] 颜瑜, 张继荣, 吴珊. 吞咽功能辅助检查的应用现状 [J]. *中国康复*, 2017, 32(3):244-248.
- [38] 张智意, 黄立, 唐俊, 等. 进食姿势对于脑卒中后吞咽障碍治疗作用的研究进展 [J]. *中国康复*, 2019, 34(5):268-270.