



应用功能性磁共振研究点状机械刺激口腔内骨结合种植体表面产生骨感知后与大脑皮质可塑性改变的相关性

Brain Plasticity and Cortical Correlates of Osseoperception Revealed by Punctate Mechanical Stimulation of Osseointegrated Oral Implants During fMRI

Pascale Habre-Hallage, Laurance Dricot, Reinhilde Jacobs, Daniel van Steenberghe, Herve Reyckler, Cecile B. Grandin

原载 Eur J Oral Implant, 2012, 5(2): 175-190. (英文)

栗洪师¹ 译 刘洪臣² 审

摘要

目的: 本试验目的是通过了解以口腔种植为例的骨结合种植过程, 研究与触觉感知相关的大脑皮质神经元可塑性改变。本文通过横断面试验方法, 有9名患者被列入试验组, 10名年龄相仿志愿者为对照组。在每一名试验者上颌切牙区, 应用功能性磁共振检测点状机械刺激自然牙或种植牙表面后大脑皮质相关改变。**材料和方法:** 在进行功能性磁共振检测过程中, 在上颌左侧中切牙、尖牙、种植体中切牙表面应用1Hz强度点状触觉刺激干预。分别在9名试验组患者上颌左侧种植体中切牙(I21-p)、尖牙(T23-p), 10名对照组上颌左侧中切牙、尖牙(T21-c、T23-c)表面应用一特别设计机械刺激进行试验干预, 对于每个刺激牙位试验结果应用随机效应组间分析, 而自然牙或种植牙刺激后大脑皮质激活变化结果行单因素方差统计分析。**结果:** 组间比较, 试验组患者(I21-p、T23-p)双侧S2躯体感觉大脑皮层区域被激活, 对照组(T21、T23)双侧S1、S2区域均被激活。组内比较, 9名试验组中有4名S1区域被激活, 激活区域主要集中在工作侧, 口腔种植体被刺激后能够激活双侧大脑躯体感觉皮层外围更大范围皮质网络区域; 在大脑皮质顶叶、额叶和岛状脑叶, 簇集激活区位于顶叶前脑回, 试验组患者T23被刺激后大脑皮质激活范围介于天然牙和种植牙之间。**结论:** 本试验结果表明, 点状机械刺激口腔种植体能够激活大脑初级、二级皮质相关躯体感觉区域, 而且显示, 口内牙拔除区域被骨内种植体取代后能够产生大脑皮层可塑性变化, 上述大脑皮质被激活现象可能和发生骨感知的潜在机制相关。

译者单位 1 北京空军总医院口腔科
北京市阜成路30号 100142

2 解放军总医院口腔研究所
北京市复兴路28号 100853

关键词 牙齿; 功能性磁共振; 神经可塑性改变; 口腔种植体; 骨感知; 牙周; 躯体感觉皮层

声明

作者声明该学术论文没有相关利益冲突, 除作者本研究机构外无其他额外资金资助。本研究参加了在苏格兰格拉斯哥举办的 2010 ETO 基础研究大赛并获得一等奖

1 引言

牙齿缺失导致口腔主要咀嚼功能丧失, 如同截肢患者对于人体运动功能的缺失一样。既往研究发现钛种植体可以和牙槽骨表面形成永久性整合, 即所谓骨结合, 为数众多牙列缺失患者可以通过种植牙手术完成缺失牙列修复。既往学者已从组织学、生物力学、微生物学方面对种植相关牙骨结合进行了广泛研究, 然而在支持口腔修复的种植体生理结合方面却少有研究。传统义肢或普通义齿不能恢复肢体或牙齿缺失后的局部的感觉上传, 那么通过种植体骨结合修复, 是否能够部分恢复器官缺失后感觉传入呢。

本实试验目的是通过单一触觉刺激干预, 检测可能和口腔骨内种植体相关联的大脑皮层适应性处理过程。因此, 我们可以通过刺激试验组、对照组种植体组织, 比较牙周机械感受器在大脑皮质投射区的不同变化。目的是探索缺牙患者如何适应(如果有)骨植入种植体修复以及人体如何完成进一步修复体功能性恢复过程。

有许多学者发表了关于口腔内接近自然牙周的种植体骨结合修复后局部触感觉和咀嚼功能恢复的研究结果, 以及有类似的研究结果提到, 经骨结合修复的义肢患者甚至能够辨识出他们走路的类型, 可是相应的潜在骨感知神经病理机制尚不清楚, 甚至因为有错误定义术语被认为相关试验结果相互矛盾, 而且关于能够调控骨感知的机械受体的位置和类型也存有争议。

牙齿缺失后, 位于牙周膜腔的大部分牙周膜韧带感受器逐渐消失, 随之会减少的外周神经纤维数量影响了感觉神经反馈的通路, 相似的现象发生在肢体缺失或脊髓核损伤后的感觉异常。因牙齿缺失后的牙周机械感受器的缺如, 触觉感知的传递仅能经骨结合种植体传递至周围骨组织, 而且咬合力能够激发骨组织、窦腔内或旁的种植体周围软组织中的神经末梢。组织学证据显示, 种植体植入后, 在骨种植体界面附近有神经组织发生。而且上述这些游离的神经末梢也许是感受疼痛、触觉、压力觉等感觉系统组成部分。Van Loven 等通过电刺激人体

口腔骨结合种植牙, 能够在大脑皮质检测到激发的三叉神经躯体感觉激活电位。然而, 在大脑皮质水平和骨感知现象相关的神经组织研究还很少。

试验表明, 牙周膜机械感受器在大脑皮质躯体感受区域有投射区。然而, 大脑皮质如何适应牙齿缺失以及牙缺失后的骨结合种植体修复还没有确切的研究结果。神经生理和神经影像学研究发现, 在大脑皮层对于外周组织欠缺或过度使用, 周围环境以及感觉传入变化等会发生可塑性改变和相应的功能恢复。对于口腔种植体, 只有 1 篇与其相关的评估大脑皮质可塑性改变的文献, 作者采用紧咬牙而非单一感觉刺激方式进行试验干预。最近, 本文作者证实和改进一相关实验装置, 可以在实验动物牙齿上实施牙齿单一触觉刺激干预时对其进行功能性磁共振检查。这种作用在牙齿或种植体上的刺激干预经刺激牙周机械受体和(或)位于种植体周围组织的感受器激活大脑皮质相关区域。

2 材料和方法

2.1 研究对象

遵从爱丁堡协议, 并且经本地生物伦理学委员会 n^o B40320072213(2007/07JUN/127)决议通过, 选择右利手志愿者作为试验对象, 9 名研究对象为试验组患者(平均 39.7 岁, 标准误 12.6; 4 名女性), 除了左侧上颌中切牙(T21)外, 具有完全自然健康牙列, 其中切牙缺失后被两段式骨结合骨内种植体(Bránemark 种植体系统)及上端单冠修复, 口内再无其他种植牙修复体, 其中有些患者后牙区有冠修复, 但是前牙区并无其他冠修复。

在他们当中, 有 3 名患者(编号 1、3 和 9)因为局部感染导致上颌切牙缺失, 而其他 6 名患者左中切牙因为牙外伤缺失, 其中有 4 名患者在牙种植手术前接受了局部骨移植手术(编号 1、2、6 和 8)。在进行 fMRI 记录前种植体已植入颌骨内至少 2 年(平均 2.9 年, 标准误 1.1)。10 名对照组研究对象没有任何口腔种植手术经历(平均 34.3 岁, 标准误 8.9; 5 名女性)。因为严格的人组筛选标准和患者接受 fMRI 检查的意愿不强, 所以两组试验对象数量相对有限。而且试验要求需进行刺激干预牙齿没有牙

外伤史,没有异常活动度。本文作者之一,即一名牙科医师使用探诊检查牙齿是否有损伤,通过叩诊检查牙齿是否松动。怀孕患者及常规MRI检查禁忌证患者:心脏起搏器使用者、除颤器导线使用者、使用磁铁夹治疗脑动脉瘤患者、使用特别形状类形的种植体患者,以及眼睛内有金属结构患者均被纳入排除标准。

2.2 材料

试验对象了解试验具体步骤,而且他们在进行fMRI检查前已签署相关信息知情书。被告知在进行fMRI检查过程中保持静止,尽量避免吞咽动作,保持闭眼及消极状态对待外界刺激,身体保持相对紧张舒适状态,有泡沫充填物放置试验对象头部周围尽量减少其可能出现的动度。

一个用于fMRI检测的手动控制的装置设计能够在实验过程中以恒定的1Hz频率传递给前牙牙体表面重复的点状刺激干预(图1)。

在进行试验前向试验对象详细说明如何完成上述设备试验要求,我们使用能够在磁场外单一刺激所选取的牙齿的von Frey filament(VFF)装置,在同一试验过程中两颗不同的牙齿能排他性地选择其中1颗牙齿唇侧表面刺激干预(图2)。

VFF刺激强度选择大于牙齿机械感应阈值,但应小于试验者自感不舒服状态而且要绝对小于使患者自感疼痛状态的强度。试验对象为种植体或尖牙,VFF前端细丝刺激强度应分别为6.65N(300g)和6.45N(180g),切牙刺激强度应保持在6.10N(100g)。上述作用于尖牙和切牙的刺激能够明确导致大脑皮质躯体感受区域激活,种植体相对于自



图1 牙齿刺激干预装置。a. 刺激试验装置放置一拱形结构上,与磁共振扫描圈设备平行,底端位于核磁共振检查床两侧边缘,避免和试验对象身体接触,保持试验过程中装置稳定。在检查过程中,试验对象头部放置在核磁共振磁感应圈内部,von Frey filament(VFF)放置于磁感应圈前方区域,保持即能够接触患者所需检查牙齿,又避免和磁感应圈接触。试验操作人员通过两根在磁力系统外且与带有刻度的VFF装置相连的木棍进行具体试验步骤操作。木棍沿长轴旋转控制VFF状态(上下),通过VFF上的刻度数值对于试验牙齿进行标准化的刺激力值。b. VFF的旋转和转换装置能够使其在三维方向调控(水平,垂直,朝向牙齿或种植体方向)。提示,试验对象及核磁共振磁感应圈周围所有材料均为无磁性。c. 图例展示刺激干预装置。VFF能在三维方向被调整,水平向(黄色箭头),垂直向(绿色箭头),朝向牙齿向(红色箭头),小木棍顺时针旋转能够引导VFF装置移动刺激牙齿(蓝色箭头),小木棍逆时针旋转VFF可被逆向抽回(白色箭头)

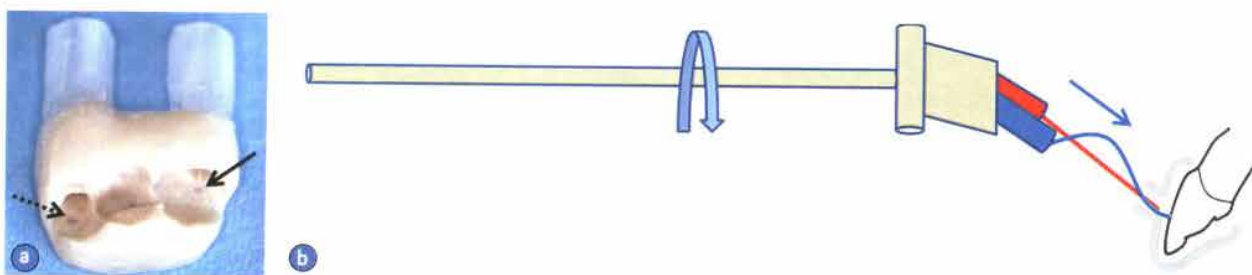


图2 定制甲板。a. 定制由透明丙烯酸树脂组成的牙齿夹板,其中有两个平行塑料管道可活动延伸至唇侧边缘。VFF细丝前端(实线箭头)插入塑料管固定在夹板上,通过引导VFF细丝到达选择好的用于被刺激的两颗牙的唇侧表面(虚线箭头)。b. 图片显示VFF前端被夹板引导时弯曲变形(软管)。VFF装置能够在三维方向调整以便其前端能够顺利放置在塑料管内(在灰色区内)。同时塑料管被固定在夹板上确保塑料管不接触牙齿。木制小木棍的镜面旋转能够使VFF前端细丝和牙齿表面接触,通过弯曲VFF细丝刺激所接触牙齿(蓝色箭头)

然牙,需要相对较大的刺激力值,因为其触觉阈值较自然牙齿高。在进行正式试验前,试验对象要确保躺在磁共振扫描床上而且能够明确感受到施加在牙齿上的恒定的VFF刺激力量,并且要确保VFF仅刺激选定的目标牙齿。受过良好训练的试验员负责操作实施在牙齿表面的重复的点状刺激,以确保刺激力值的变化值最小化,而且刺激力值的频数和试验员密切相关。所有试验对象感受VFF施加在牙齿或种植体上的刺激应是压力感觉。

2.3 试验步骤

除了第一次休息间隔持续为12s外,fMRI试验原理基于24s刺激后间隔24s休息的阻射程序模式。每一名试验对象分别选择2个点实施刺激干预:在试验组,分别在种植体21(I21,相对应于上颌左侧中切牙的缺失)和牙23(T23,对应于左侧上颌尖牙),在对照组,分别在T21和T23对应于同名自然牙。每轮试验6个激活期,共进行3轮fMRI检测,牙齿表面每个刺激点分别刺激,3次/每轮,共计进行100次相应大脑皮质检测数值/每轮。在每一个激活期内,实施刺激点定位在同一区域,每颗牙被实施刺激的2个点以随机和抗衡的顺序轮换选取。

2.4 数据获取

磁共振检查数据是在配有8排头线圈的3T磁共振扫描头(Achieva, Philips Healthcare, Best, The Netherlands)的磁共振机器上完成。所有图片是双结合缝(AC-PC)获取。后者在前联合上缘(AC)合缝和后联合下缘后合缝(PC)之间的形成一切线,一束神经纤维和大脑双侧半球连接。

一个非常敏感单次梯度回波平面成像序列被用于功能扫描。在以下参数条件下获取44轴位片:重复时间(TR)=3000ms,回声时间(TE)=32ms,抛物角(FA)=90°,扫描厚度=2.3mm,没有间隙,可视视野(FOV)=220mm²,获取扫描平面分辨率=2.2mm²,图片重建矩阵=112+112。感应因子(平行图像)是2.5。

所有试验对象使用一伴有逆向脉冲的3D快速T1斜度回声定位(涡轮场回声TFE),试验过程中应用以下参数:TR=9ms,TE=4.6ms,FA=8°,扫描厚度=1mm,FOV=220×197mm²,平面分辨

率=0.81×0.95mm²,重建矩阵=398×398,感应因子调至1.5。

2.5 数据分析

本文作者首次获取优化后小的功能相关的校正扫描间运动的初始fMRI的集成数据。上述数据通过SPM5(统计参数图,英国伦敦惠康神经科学影像部门,http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)获取,检测的动度没有超过1.5mm,因而所有试验轮次有效。

试验结果统计应用brainVoyager QX软件(2.1.2版本,荷兰马斯特里赫特脑研究所),以及进一步的预处理,包括排除扫描仪相关信号相关的线性趋势的移除以及每轮次试验少于3个循环的应用高通滤波器去除时间频率。在空间或时间域功能性数据不能锐化,上述观点基于Weibull等的工作。

每一名试验对象的解剖3D T1加权扫描结果手动配准第一功能磁共振成像体积。解剖的和功能的数值均被空间标准化以便统计图像能被3D T1加权扫描覆盖,提供所有激活簇集的Talairach坐标。

对于功能性数据采用多元回归模型(一般线性模型;GLM)对应每个试验的特定条件应用和每组试验特别条件相匹配的预报器。基于在神经活动和血流动力学响应之间的一线型模型,应用计算机处理预报器时间过程。

2.6 相关对比和统计分析

本试验目的是与同一位置自然牙触觉刺激后大脑皮质神经激活状态比较,分析口腔内种植体被刺激后大脑皮质神经网络激活状态的变化,首次应用随机效应分析(RFX),首次在每一组应用两种结果对照比较:与其余牙或种植体比较每一颗牙(或种植体)。在试验组I21(I21-p),T23(T23-p),对照组T21(T21-c)和T23(T23-c),9名试验组患者和10名对照组对象之间相互比较。上述4种相互比较,所有牙齿敏感区域统计显著性水平设定为P<0.05,大脑皮质激活最小显示簇点为45mm³,在经过Talairach空间坐标变换后成Montreal神经科学研究所(MNI)空间后,应用Eickhoff等提供的顶帽立体地图和Talairach and Tournoux图集定义所有被激活的簇点的细胞系统体系对应的解剖位点,最后由一名资深神经诊断学家(CG)通过观看3DTi解剖加权簇集投影,通过拆分激活非工

作侧的大脑皮质激活的体素数量计算偏移系数,完成最终结果分析检测。

二级随机效应组分析结果是对所有19名试验对象进行组间比较。因为每个区域中有4组对比。两组间(I21-p vs T21-c, T23-p vs T23-c)以及切牙对尖牙(I21-p vs T23-p, T21-c vs T23-c)结果行单因素方差分析。

组间分析比较不能比较试验组对象相互差异,我们还分析了试验对象个体被激活的模式。因为在随机效应分析有组间差异,预测因子的绘制权重不仅和组内每个试验对象个体相关,而且试验对象的数量被计数为一重要的预测因子($t > 1.97$)。

为了更好地理解在随即效应分析中被激活的面

积,我们评估了信号-时间曲线这一特征参数,对于两组间比较,记录I21和T21以及I21和T23之间信号变化的百分比,做为在整个时间过程中每一刺激前期的数值均值的基线。由1名单盲试验员对刺激位置完成上述相关结果统计,信号-时间曲线被分为8类:S=和刺激相连接信号时间过程,但在低水平或高变化量,D=刺激后延迟信号,M=刺激后信号保持,N=噪音信号,NO=和基线信号无异同,P=在刺激过程中出现峰值,U=信号-时间曲线不能分类。图3给出每种信号类型的图像。如N中所示信号时程分类的激活簇集不被纳入进一步统计分析范围。

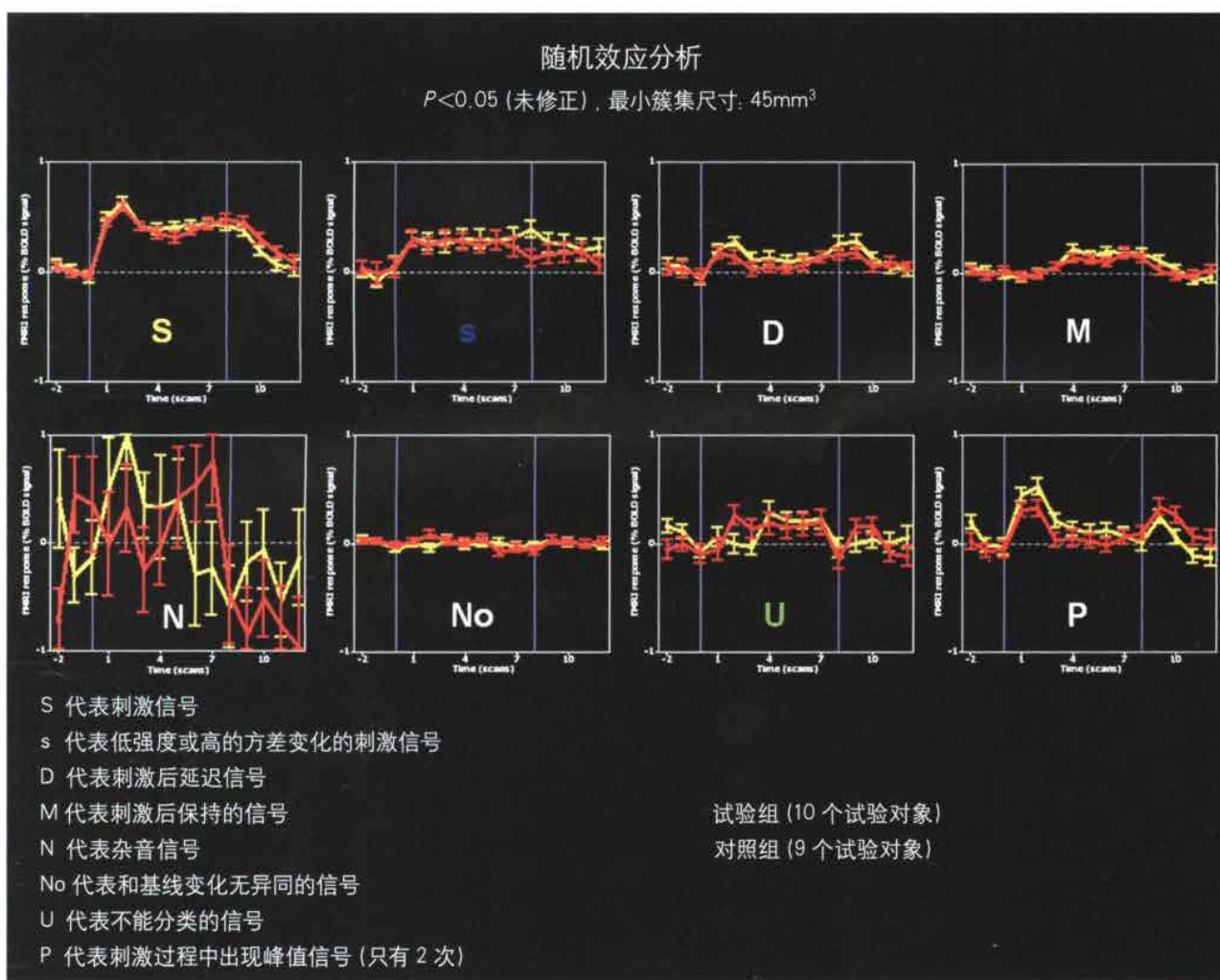


图3 举例说明在牙齿或种植体被刺激过程中代表相关信号百分比变化的曲线。基线是指在整个时间段内每次刺激前期的数值的均值。时间单位是一数值(3s)。刺激从0s开始,到8s结束(8个数值/周期)。曲线被分为8类,S=和刺激相连接信号时间过程,但在低水平或好的变化量,D=刺激后延迟信号,M=刺激后信号保持,N=杂音信号,No=和基线信号无异同,P=在刺激过程中出现峰值,U=信号-时间曲线不能分类

3 结果

3.1 4种比较结果的随机效应分析

如表1所示,在试验组患者中对I21和T23和对照组T21和T23刺激后在大脑皮质出现激活的簇集,图4所示大脑解剖图,在对照组,T21和T23初级(S1)和二级(S2)躯体感受区域双侧被激活,在试验组,患者双侧顶叶障(S2)区域被激活,但在I21和T23中央后回(S1)区域没有被激活。

与T2-c1和T23-c比值相比较(分别为0.59和0.60),在大脑皮质躯体感受区域(S1+S2)激

活的立体像素和I21-p整个激活立体像素比值低(0.34),T23-p比值居中(0.45)。这是因为口腔内种植体被刺激后主要激活大脑皮质额叶区域,特别是额下回。观察所有被激活的大脑皮质区域,我们发现大脑皮质神经网络在种植体被刺激后双侧激活,而自然牙齿被刺激后试验侧皮质神经网络更多被激活(侧向系数:I21-p为0.47,T23-p、T21-c、T23-c分别为0.11、0.28和0.35)。

3.2 二级随机效应组间分析

如表1所示,激活簇集的牙齿之间单因素方差

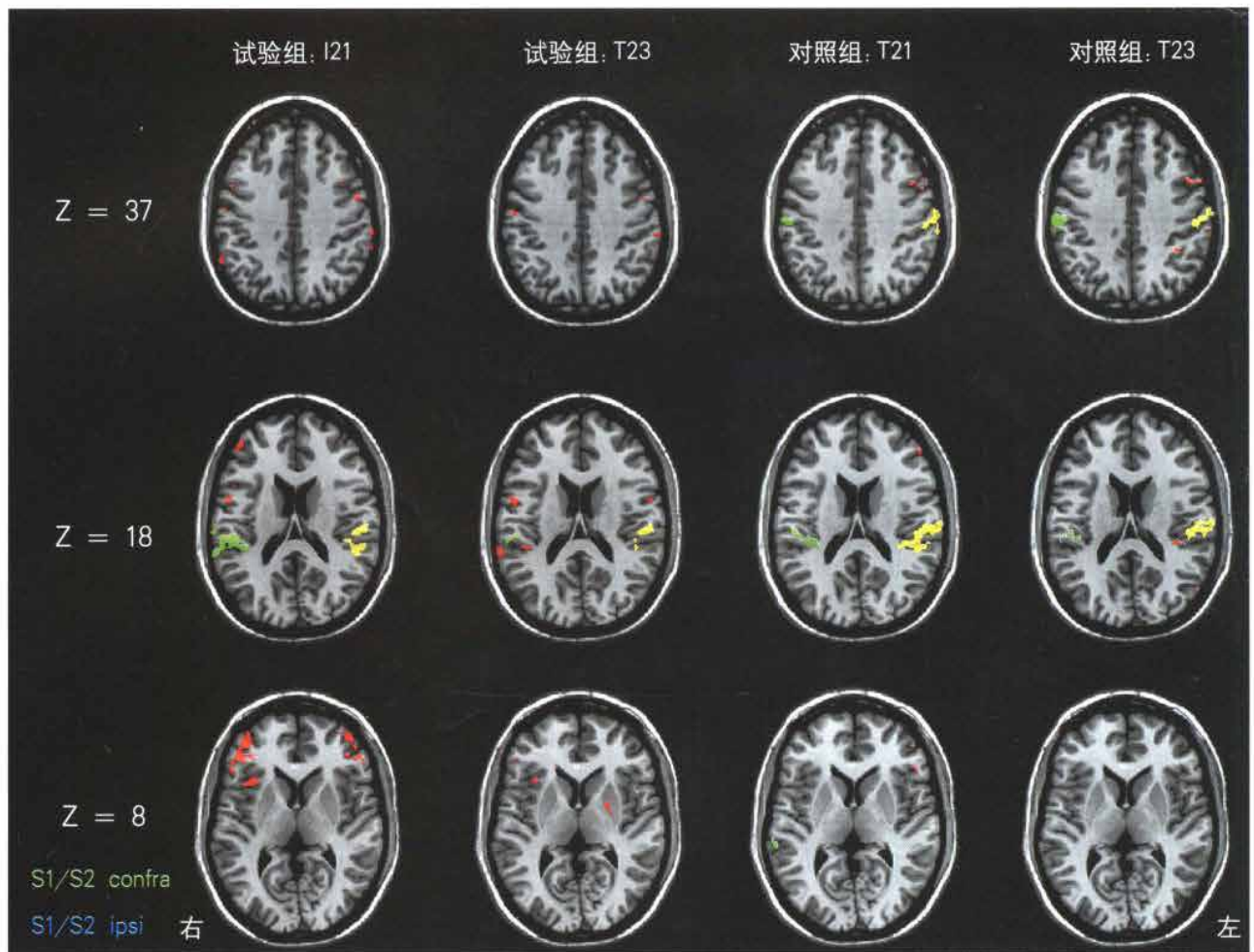


图4 在点状触觉刺激过程中发现对照组21和23天然牙和试验组21种植牙和23天然牙大脑皮质簇集激活反应(1Hz)(随机效应分析,10名对照组和9名试验组研究对象, $P < 0.05$,最小簇集体积=45mm³)。每一被激活的簇集点在x、y、z坐标轴上进行确认。Z是指大脑切片垂直于头-脚图像方向,或平行于主磁场。Z坐标数值越大,距离尾侧结构越远。大脑初级躯体感受投射区域(中央后回,S1)标记为绿色。二级大脑躯体感受区域(顶叶障S2)标记为黄色。其他簇集激活区域标记为橙色。在对照组2颗天然牙齿大脑双侧S1、S2区域均被激活,而在种植牙患者21和23仅仅S2双侧区域被激活。种植牙大脑躯体感受区域双侧外围较大皮质区域被激活,激活区域分布在顶叶、额叶和脑岛叶;主要簇集在额叶下回。在试验组患者T23刺激后产生一种种植体和天然牙激活模式之间的激活状态

表1 每一个牙位点刺激后在大脑皮层发现的所有簇集的分布表。a) 试验组发现的簇集 (n=9)

刺激位点	大脑区域	组别	亚 分区	X轴 坐标	Y轴 坐标	Z轴 坐标	激活 簇点 (mm ³)	P 21-p> T21-C	P 21-p> T23-P	实验组时 间-信号 曲线	对照组时 间-信号 曲线	
左侧上颌 中切牙位 种植体	次级躯体感觉区域 (S2)	Contra-1	OP-1	64	-23	17	71	NS	NS	s	s	
		Contra-2	OP-1	50	-32	18	1137	NS	0.04	S	S	
		缘上回	Contra-3	OP-1	62	-28	28	74	NS	NS	s	No
			Ipsi	OP-1	-48	-29	17	1437	NS	NS	S	S
		顶回下小叶	Contra	40	53	-48	36	371	0.02	0.005	s	No
			Ipsi	40	-48	-37	31	62	0.05	NS	s	No
		中央前回	Ipsi-1	40	-61	-29	37	84	NS	NS	M	U
			Ipsi-2	40	-57	-42	42	284	NS	NS	M	U
			Contra-1	4	53	-11	39	46	NS	NS	s	No
		额下回	Contra-2	6	52	1	17	79	NS	NS	M	No
			Ipsi	6	-50	-3	40	162	0.04	NS	s	No
			Contra-1	45	49	24	8	68	0.003	NS	M	No
		额中回	Contra-2	46	41	41	9	1298	0.01	0.03	M	No
			Contra-3	44	45	13	24	77	NS	NS	M	No
			Ipsi	46	-43	44	9	760	0.04	0.03	M	No
		额上回	Contra	9	48	7	35	68	0.01	NS	D	No
			Ipsi	9	-40	10	41	105	NS	NS	D	No
		额内侧回	Contra	8	17	14	46	46	NS	0.03	U	No
		脑岛	Contra	8	2	23	45	69	0.005	0.029	U	No
		左侧上颌 尖牙	次级躯体感觉区域 (S2)	Contra	13	35	16	8	265	0.0003	NS	s
Contra-1	OP-1			49	-27	18	47	NS	NS	S	s	
颞上回	Contra-2			OP-1	56	-29	19	59	NS	NS	S	P
	Ipsi			OP-1	-48	-25	16	852	NS	NS	S	S
顶下小叶	Contra-1			22	62	-39	18	247	0.02	NS	S	P
	Contra-2			22	41	-35	17	53	NS	NS	S	S
中央前回	Ipsi			40	-59	-29	35	81	NS	NS	M	No
	Contra-1			4	52	-12	38	77	NS	NS	M	M
	Contra-2			6	49	1	16	127	NS	NS	M	No
额下回	Ipsi-1			6	-51	-1	40	82	NS	NS	M	No
	Ipsi-2			6	-55	3	15	112	0.006	NS	M	No
脑岛	Contra-1			46	47	34	6	56	0.008	NS	s	No
	Contra-2			46	42	45	11	73	NS	NS	s	No
脑核	Contra			13	32	17	9	62	0.000004	NS	s	No
	Ipsi				-23	-3	8	128	NS	NS	U	No

下页继续

表1 每一个牙位点刺激后在大脑皮层发现的所有簇集的分布表。b) 对照组发现的簇集 (n=10)

刺激位点	大脑区域	组别	亚分区	X轴坐标	Y轴坐标	Z轴坐标	激活簇点 (mm ³)	P I21-p > T21-C	P I21-p > T23-P	实验组时 间-信号 曲线	对照组组 时间-信 号曲线
左侧上颌 中切牙	次级躯体感觉区域 (S2)	Contra-1	OP1	53	-30	13	776	0.02	NS	S	s
		Contra-2	OP2	35	-30	17	219	0.05	NS	S	No
	躯体初级感觉区域(S1)	Contra	?	54	-20	37	309	0.008	NS	S	No
	S1-S2 连接簇点	Ipsi		-54	-23	26	3330*				
	次级躯体感觉区域 (S2)	Ipsi-1	OP1	-53	-22	16	551	NS	NS	S	S
		Ipsi-2	OP1	-48	-36	18	41	NS	NS	S	S
	躯体初级感觉区域(S1)	Ipsi-1	1	-56	-19	40	280	0.03	NS	S	s
		Ipsi-2	1	-61	-16	34	97	0.02	NS	S	No
	颞中回	Contra-1	21	64	-38	0	87	0.003	NS	U	No
		Contra-2	37	41	-62	2	75	0.001	0.03	U	No
		Contra-3	37	49	-59	-7	54	0.03	0.01	M	No
		Ipsi-1	39	-37	-68	26	399	0.007	NS	D	No
		Ipsi-2	21	-53	-39	-7	120	0.003	NS	U	No
		Ipsi-3	37	-57	-48	-8	65	0.02	NS	D	No
	额下回	Ipsi-1	47	-44	34	-4	235	0.004	NS	D	No
		Ipsi-2	45	-48	26	6	65	NS	NS	D	U
	额中回	Ipsi-1	9	-50	6	40	227	0.03	NS	D	No
		Ipsi-2	46	-47	40	14	217	NS	NS	D	U
		Ipsi-3	9	-40	7	34	168	0.04	NS	D	No
		Ipsi-4	6	-39	4	54	82	0.04	NS	D	No
	中央前回	Ipsi	8	-4	30	52	166	0.021	NS	U	No
左侧上颌 尖牙	次级躯体感觉区域 (S2)	Contra-1	OP1	51	-31	14	171	NS	NS	S	s
		Contra-2	OP1	47	-24	17	124	NS	NS	S	s
		Contra-3	OP2	39	-28	18	77	0.01	NS	S	No
	躯体初级感觉区域(S1)	Ipsi-1	OP1-4	-55	-20	18	1156	NS	NS	S	S
		Ipsi-2	OP2	-37	-31	19	107	NS	NS	S	S
		Contra	1,2	55	-22	37	1069	0.0004	NS	S	No
		Ipsi	1,2,3b	-55	-19	39	1389	0.02	NS	S	No
	顶下小叶	Ipsi-1	40	-56	-28	25	96	NS	NS	s	s
		Ipsi-2	40	-34	-44	36	70	0.003	NS	U	No
	颞中回	Ipsi-1	39	-51	-62	26	355	NS	NS	U	No
		Ipsi-2	39	-40	-71	26	241	0.01	NS	D	No
		Ipsi-3	39	-33	-70	28	76	0.003	NS	D	No
	颞下回	Ipsi	37	-48	-52	-6	628	0.0003	NS	U	No
	额下回	Contra	47	44	35	-4	142	0.003	NS	D	No

下页继续

表1(续) 每一个牙位点刺激后在大脑皮层发现的所有簇集分布表。b) 对照组发现的簇集 ($n=10$)

刺激位点	大脑区域	组别	亚 分区	X轴 坐标	Y轴 坐标	Z轴 坐标	激活 簇点 (mm ³)	P I21-p > T21-C	P I21-p > T23-P	实验组时 间-信号 曲线	对照组 时间-信 号曲线
左侧上颌 尖牙	额中回	ipsi	47	-38	34	-5	107	0.0002	NS	D	No
		ipsi-1	6	-35	4	48	133	NS	NS	D	No
		ipsi-2	6	-36	6	56	65	NS	NS	D	No
		ipsi-3	9	-48	8	35	156	NS	NS	D	No
	中央前回	ipsi	6	-7	14	46	59	NS	0.015	D	No

随机效应分析: 发现的激活灶点在 $P < 0.05$ (未修正); 最小簇集尺寸: 45mm^3 。* 如果在 S1-S2 区域簇集尺寸 $> 2000\text{mm}^3$, 在一个更小的统计可信区间 ($P < 0.025$)。通过分析激活的簇集峰值, 可见局部的最大值呈分散相; 上述局部最大值用斜体标识。BA= 布罗德曼区; OP1-4= 顶叶分区亚分类; x, y, z= 塔莱拉什立体坐标 (mm); S1= 躯体初级感觉区域; S2= 次级躯体感觉区域; ipsi= 工作侧; Contra= 非工作侧; I21-p= 试验组左侧上颌第一中切牙区域种植体; T23-p= 试验组左侧上颌尖牙; T21-c= 对照组左侧上颌中切牙; T23-c= 对照组左侧上颌尖牙; $P=19$ 名实验对象次级水平随机效应分析单因素方差分析结果; NS= $P > 0.05$; STcurves= 时间-信号曲线; S= 和刺激相关的信号时间曲线; s= 在低强度或高方差值水平和刺激相关的信号; D= 刺激后延迟信号; M= 刺激后信号保持; N= 杂音信号; NO= 和基线信号无异同; P= 在刺激过程中出现峰值; U= 不能分类的信号-时间曲线; 对于 I21-p, 7 个附加的簇点没有被纳入试验结果; 2 个在脑室, 1 个在脑室, 1 个在脑室, 1 个在脑外区域, 3 个含有杂的 ST 曲线。对于 T23-p, 1 个含有杂的 ST 曲线的簇点没有纳入试验结果。对于 T21-c, 5 个附加的簇点没有被纳入试验结果; 3 个在脑外区域, 2 个含有杂的 ST 曲线; 对于 T23-c, 7 个附加的簇点没有被纳入试验结果; 1 个在脑室, 4 个在脑室, 2 个含有杂的 ST 曲线。

分析结果。表 2 显示每一组大脑躯体感受区域被激活的神经簇集。因为试验组、对照组个体均有大脑躯体感觉簇集激活显示, 因而我们评估了对照组、试验组研究对象个体预测因素。

3.2.1 躯体感受区域

(1) 种植体和自然牙被刺激后比较: 与对照组比较, 种植体被刺激后在激活模式上有较大的异质性。但是在试验组患者中有与对照组 4 人相似的躯体感受激活区域。其中有 1 名患者 (编号 4) 在 S1 和 S2 区域双侧被激活, 7 名对照组中的 6 名有上述区域有激活簇集。3 名患者 (编号 2、5 和 7) 双侧激活 S2 和工作侧激活 S1, 对照组中有 5 名发现相同区域簇集。试验组患者 S2 区域发现簇集 (I21 和 T23), 此变化和对照组激活簇集不同 (表 1)。我们寻找个体预测因素 (表 2), 在试验组 3 名患者中有 1 名 I21 牙位被刺激后非工作侧大脑皮质 S1 区域发现激活簇集, 而在对照组有 2 名 T23 和 T21 相同区域有簇集, 1 名试验组患者 T23 区域有簇集。上述大脑皮质相关激活簇集和种植体被刺激密切相关。大脑皮质 S1 区域被激活的 4 名患者因为牙槽骨折后行局部种植术, 其中有 1 名患者需接受种植手术区域术前骨移植。3 名因牙齿周围感染缺失牙后种植牙患者 S1 区域没有被激活, 4 名患者有 3 名接受了相关移植手术。另外, 所有牙外伤后没有接受

骨移植的种植牙患者 S1 区域均被激活 ($n=3$)。

(2) 试验组和对照组比较: 试验组和对照组非工作侧初级躯体感受区域激活状态明显不同 (见表 1; 和同质牙比较 S1 区域非工作侧 $P=0.004$, 工作侧 $P=0.023$)。表 2 显示, 试验组患者种植体被刺激后 S1 区域少数被激活, T23 被刺激后 S1 区域, 特别是工作侧 S1 区域激活个体数量增加明显。

在大脑二级躯体感受区域, 对照组 T21 和 T23 牙位被刺激后非工作侧区域少数个体被激活, 工作侧多数个体该区域被激活。

(3) 切牙 (或切牙位种植体) 和尖牙比较: 除只在试验组 I21 发现上述提及的 S2 区域簇集激活区域外, 在试验组 I21-p 和 T23-p 之间及对照组 T21-c 和 T23-c 之间 (表 1) 激活区域无统计学差异。

3.2.2 大脑皮质 S1 和 S2 外围被激活的神经网络

(1) 种植体和自然牙齿刺激区域比较: 试验组种植体患者 T21-c 或 T23-p 被刺激后大脑皮质 S1 和 S2 外围发现 4 处被激活簇集, 在 T21-c 或 T23-p 未发现激活簇集, 结论: 只有种植体被刺激后能够激活上述区域 (非工作侧皮质层外缘、双侧额叶下回, 以及非工作侧下和额中回)。在试验组 I21-p 发现 5 处簇集和对照组 T23-p 无异同, 不过对照组 T21-c 未发现激活簇集 (工作侧缘上回、工作侧中前回、非工作侧中下额回和非工作侧脑岛),

表2 躯体感觉区域激活的簇集: 组间比较

a) 随机效应分析在试验组试验对象脑部区域发现的每一个躯体感觉簇集(见表1), 图表中主要罗列出对照组个体预测的均值(beta)和包含有重要预测因子($t > 1.97$)的试验组试验对象的数量(n)

牙位	大脑区域	组别	T21-c 个体预测因子均值	T23-c 个体预测因子均值
左侧上颌中切牙位种植体	S2	Contra-1	2.67 ($n=4$)	2.10 ($n=4$)
		Contra-2	3.49 ($n=7$)	2.69 ($n=7$)
		Contra-3	0.52 ($n=2$)	0.40 ($n=2$)
		Ipsi	4.54 ($n=9$)	4.24 ($n=8$)
左侧上颌尖牙	S2	Contra-1	2.65 ($n=5$)	2.01 ($n=4$)
		Contra-2	2.62 ($n=5$)	2.02 ($n=5$)
		Ipsi	4.83 ($n=9$)	4.48 ($n=8$)

b) 随机效应分析在对照组试验对象脑部区域发现的每一个躯体感觉簇集(见表1), 图表中主要罗列出对照组个体预测的均值(beta)和包含有重要预测因子($t > 1.97$)的对照组试验对象的数量(n)

牙位	大脑区域	组别	I21-P 个体预测因子均值	T23-P 个体预测因子均值
左侧上颌中切牙	S1	Contra	-0.2 ($n=2$)	-0.19 ($n=3$)
		Ipsi-1	1.09 ($n=3$)	1.21 ($n=5$)
		Ipsi-2	0.05 ($n=2$)	-0.21 ($n=2$)
	S2	Contra-1	0.06 ($n=1$)	0.01 ($n=2$)
		Contra-2	1.05 ($n=3$)	0.81 ($n=4$)
		Ipsi-1	1.57 ($n=4$)	1.14 ($n=3$)
左侧上颌尖牙	S1	Contra	3.41 ($n=7$)	3.63 ($n=5$)
		Ipsi-1	3.59 ($n=7$)	2.80 ($n=5$)
		Ipsi-2	0.82 ($n=4$)	-0.39 ($n=2$)
	S2	Contra-1	1.68 ($n=4$)	1.47 ($n=3$)
		Contra-2	1.45 ($n=4$)	0.63 ($n=2$)
		Contra-3	1.26 ($n=3$)	-0.27 ($n=1$)
Ipsi-1	3.14 ($n=5$)	3.37 ($n=6$)		
Ipsi-2	2.99 ($n=6$)	2.27 ($n=3$)		

S1= 躯体初级感觉区域; S2= 次级躯体感觉区域; Ipsi= 工作侧; Contra= 非工作侧; I21-p= 试验组左侧上颌第一中切牙区域种植体; T23-p= 试验组左侧上颌尖牙; T21-c= 对照组左侧上颌中切牙; T23-c= 对照组左侧上颌尖牙

与自然牙列被刺激后比较, 种植体被刺激后大脑皮质额叶下回明显激活。确切讲, 在试验组 I21-p 被刺激后, 大脑皮质被激活立体像素数和大脑皮质整个区域被激活立体像素数比值为 0.27, 而在试验组 T23-p, 对照组 T21-c 和对照组 T23-c, 比值分别为 0.06、0.04 和 0.04。

在试验组 T23-p 被激活后大脑皮质发现 4 处被激活簇集, 与试验组 I21-p 无差异, 而对照组 T23-p 没有发现被激活簇集(非工作侧颞叶前部、工作侧中央前回、非工作侧额叶后部和非工作侧脑岛)。试验组 T23 被刺激后大脑皮质激活区域介于

种植体和对照组自然牙齿被刺激后的被激活状态。试验组 I21 和 T23 大脑皮质如下区域: 工作侧中央前回, 非工作侧额叶后部和非工作侧脑岛被明显激活。

(2) 试验组和对照组个体比较: 对照组 T21 被刺激后大脑皮质下属区域发现激活簇集, 试验组患者大脑皮质相应区域没有被激活, 包括 6 个区域(双侧颞叶中部, 以及工作侧后、中和中央延伸区等 5 个区域)。与试验组 T23 比较, 在对照组 T23 被刺激后大脑皮质区域发现 6 处被激活簇集, 除 1 处外其余均在工作侧, 位于顶骨小叶后部、颞叶中

后部和额叶下部。与试验组不同,对照组大脑皮质16处被激活簇集中有14处位于该区域,在对照组T21和T23大脑皮质被激活区域比较无统计学差异。

3.3 时间-信号相关曲线分析

表1显示每一激活簇集曲线类型。只有在大脑躯体感受区域(S1和S2),试验组和对照组均显示刺激干预和信号时间过程紧密相关联。惟一例外是试验组T23-p区域额叶前部上述刺激干预和信号时间过程相关性明显。对于试验组I21-p,在缘上回、中央前回和脑岛区刺激干预和信号时间过程相关性偏低,在试验组T23-p额叶前回和脑岛,上述相关性偏低。在其他额叶区域,试验组和对照组发现刺激牙齿后延迟或保持不变的时间信号过程。在额叶中后部、壳核、颞叶中下部发现非典型刺激干预和时间信号曲线(与刺激干预弱相关性)。

4 讨论

本研究首次发现上颌骨结合种植体牙齿表面被点状机械刺激后能激活大脑皮质相关躯体感受区域,大脑皮质相关激活状态可能会揭示口腔种植体骨结合的潜在机制。而且本试验结果表明牙齿缺失后被骨结合种植体修复能够诱发大脑皮质可塑性改变,并且在同一区域种植牙和自然牙被机械外力刺激后显示大脑皮质网络不同的激活状态。组间比较,试验组I21和T23被刺激后能够激活双侧大脑皮质S2区域,而在同等刺激条件下,对照组T21和T23能够激活S1和S2相关区域。但是就个体而言,9名患者中有4名S1区域被激活,激活区域主要集中在工作侧。作用于种植体上的机械刺激能够扩大激活双侧大脑皮质网络区域的外围区域,比如顶叶、额叶和脑岛的裂隙,主要激活簇集区域集中于下额叶脑回。试验组患者T23被刺激后大脑皮质激活状态介于种植体和自然牙被刺激后的大脑激活状态的中间值。

4.1 牙齿缺失后被骨结合种植体修复后诱发的大脑皮质可塑性改变

本研究结果显示单一牙缺失后大脑组织会发生重组。牙齿对于所有哺乳动物生存至关重要,有文献报道许多物种的牙齿和牙周外周神经改变导致相关大脑皮质的显著性改变(灵长类动物、Mole裸鼠和大鼠)。Henry等拔除Mole裸鼠下颌右侧中切牙5~8个月后,发现大脑皮质反映口颌面投射区

的S1区域被广泛重组,其对应于缺失牙周围神经及口颌面部结构。另有些学者通过大鼠试验研究发现,牙体磨除或被拔除后,在大鼠相关大脑皮质面部-M1和相邻面部投射区域导致可逆的快速神经元可塑性改变。可是,因为人和大鼠相比,代表牙齿和牙周的大脑皮质反射区不同,所以有必要在人类进行相关研究。

手被创伤性切断后会导致大脑皮质区域传入神经停滞,尽管有些残留的神经传入会逐渐地停止,大脑皮质发生邻近或对侧相关区域广泛重组以接管该空白区域的功能,上述现象亦能够解释幻象和幻象-疼痛现象。然而一颗牙齿被拔除后并不会发生大脑皮质相关区域的传入神经停滞,而且有相关放大重叠影像研究已证实牙齿拔除能够激活大脑躯体感受投射区域(Habrè-Hallage等,已提交出版)。然而,有报道指出牙齿缺失后也会出现幻象-疼痛现象,而且大脑皮质相关区域的重组过程和肢体被解除后大脑皮质的相关区域重组过程很相似。

Yan等曾报道了种植牙支持全口义齿的无牙颌患者的大脑皮质神经可塑性改变,但是他们通过紧咬牙而不是单一感官刺激。他们发现上述试验条件下双侧大脑皮质S1和M1区域被激活,他们还发现通过同时发生的咀嚼肌和颞下颌关节的运动和感觉输入信号干扰了紧咬牙试验条件下结果的准确性。

4.2 骨结合种植体激活大脑皮质神经网络和大脑的可塑性改变

4.2.1 初级本体感觉区域

与自然牙被刺激后相比,种植牙对于大脑皮质S1区域激活状态明显减弱,上述现象与既往相关研究结果一致,尽管口腔颌骨内种植体修复缺牙后外周神经感觉传入明显增加,并不能达到自然牙齿存在时的牙周神经的传入信号水平。当植入T-bingen种植体后,在心理-生理相关试验中应用低力值的相关干预后,自然牙较种植体更易感。另一方面,近期Enkling等通过试验显示单一牙齿缺失后种植体修复的触觉敏感性和自然牙列十分相似。

在工作侧刺激种植牙主要激活大脑皮质S1区。然而,T21的大脑皮质本体感觉投射区表现为双侧激活,尽管工作侧占优势。Trulsson等通过刺激T21牙周外周机械感受器,却发现以非工作侧占优势的双侧S1区激活现象。

与三叉神经系统相反,上、下肢截肢患者的大脑皮质感觉运动投射区明显支配对侧肢体运动。Neugroschl 等通过研究了一名期望早期恢复的手移植后患者,手移植2周后,发现移植区被动触觉刺激后双侧大脑皮质S1区激活的现象。Bjorkman 发现手移植后最早4周后,尽管患者还没有自主感觉,却出现工作侧S1区激活现象,随着移植手感觉的逐渐恢复,fMRI检查显示双侧大脑皮质相关区域被激活。尽管上述早期工作侧大脑皮质激活状态的意义并不清楚,但是我们可以推测,健侧大脑皮质同质躯体感受区域会主动行使患侧感知功能。曾有一个病例报道提出,骨结合种植体大脑皮质相关区域被整合后,感觉刺激骨结合种植修复体会引起双侧S1区激活现象。其作者提出双侧激活(替代健康肢体非工作侧占主导优势的激活状态)可能和大脑补偿机制相关,替代修复体前期感觉功能。

4.2.2 二级本体感觉区域

试验组患者和对照组双侧S2区域被激活而且激活的非工作侧大脑皮质簇集确切位置和工作侧的簇集区基本一致。上述试验结果显示,工作侧大脑皮质网络功能接近恢复到正常,甚至在一些患者,在非工作侧大脑皮质神经激活簇集会更明显。S2区域的激活状态证明骨结合种植体的修复能够建立大脑皮质感觉输入这一有重要意义的结果。Karhu 等使用脑电图证实,在人体内中强度神经刺激在大脑皮质S1和S2区域检测到同时初加工的感官输入,结果表明S2区域一定不是惟一的更高级神经处理区域,但它却是本体感觉外周输入后大脑初级处理中枢。S2可能是对不同类型外周感受器进行中枢整合,调控和处理的中枢。在牙齿缺失和骨结合种植牙修复后的大脑重组处置过程中,可以假设S2能够通过储存整合位于相邻的骨和软组织中的新的神经末梢神经传入,进而恢复其感觉的功能。同时激活S1和S2可以表明潜在的骨结合的生理机制,并且能够解释那些截肢后尚未完成代偿却具有灵敏触觉和立体定位能力的现象。

4.3 大脑皮质本体感觉外围的神经网络

与自然牙齿相比较,被种植牙刺激后引发的大脑皮质躯体感受外围的广泛神经网络激活被认为是较低水平的感神经传入代偿机制。外围网络范围似乎在非工作侧相对较大,因此我们指出在非工作侧有更广泛的重组能力。

与刺激相关的信号-时间曲线的区域(在低水

平)应被认为是重组感觉刺激的最直接的补偿区域。试验组患者I21-p被刺激后,双侧相关缘上回和中央前回以及对侧脑岛被激活,而试验组患者T23-p被刺激后,相应额上回(与刺激紧密相关联),非工作侧额下回和脑岛被激活。

在额上回的激活现象与顶叶的激活溢出相一致或与这一区域的不同种类激活现象相一致,例如和触觉对应,听觉和视觉刺激相关的多感觉区域上述现象已被熟知。

众所熟知,大脑皮质脑岛区域和身体众多部位的疼痛和非疼痛感觉神经传入信息处理密切相关,包括三叉神经感觉系统传入信息处理。上述研究者还证实人体大脑皮质脑岛区域投射躯体组织四肢区域较口颌面部组织更偏向后部区域。正电子发射断层扫描仪试验结果显示在纯净水注射进口腔过程中触觉感知神经上传和双侧大脑皮质脑岛区相关联,而且,脑岛区域前部激活与牙齿无痛性震动以及不适或疼痛刺激相关。

人体大脑缘上回(BA 40)包含与触觉、视觉刺激相关神经元,被光照刺激后上述区域和人类同质的猴子的大脑7b区域或猫的躯体大脑皮质(S3)区域能被激活。

另一方面,中央前回是运动感觉网络的一部分,在咬合、咀嚼,以及其他口腔运动过程中,中央前回本体感觉和运动相关区域被共同激活。

4.4 试验组患者I21以外的大脑皮质可塑性

本文试验结果显示骨结合种植体被刺激后诱发的大脑皮质的可塑性超出缺失牙齿原有的投射范围。更进一步讲,试验组患者T23-p被刺激后激活神经网络范围介于试验组I21-p和对照组T21及T23之间。本试验没有连续多颗牙被刺激设计,因为有一半人体牙周机械感受器的单一神经外周神经传入纤维接受相对应的牙齿和相邻2颗牙齿的区域,而且上述结果基于一简单的刺激牙冠后的机械耦合原理,并且在种植体支持的牙冠和相邻自然牙区域也同样适用。然而,上述结果不适用于T23被刺激后大脑皮质可塑性,同样试验组患者T23-p在T21缺失后被种植体修复后影响其大脑皮质相关区域重组,而且一定不能被认为是一“对照组”牙齿。

4.5 本试验研究局限和未来展望

本研究首次图示说明单一触觉刺激牙齿缺失修复完成后的骨结合种植体的大脑皮质变化。需要

指出试验研究的局限性：①使用相对偏宽松的统计学显示水平 ($P < 0.05$, 并不准确), 并不能排除假阳性激活神经簇集的发生；②因为有限的试验对象和作者本人在试验过程中没有进行空间调整来提高空间定位的准确性。不过在试验过程中应用了扩展 45mm^3 阈值范围, 相应地降低了试验假阳性结果, 而且在试验过程中, 纳入了与大脑皮质信号时间过程相关的簇集和单一触觉刺激干预相关联的变量。

本研究同时给未来研究者开启新的远景：基于个体口腔的功能恢复和种植技术, 可以进一步了解口腔种植牙之后大脑皮质激活模式和功能恢复之间的相关性。而且最近关于不同的种植体表面功能的触觉感觉不相同的观点被 Enkling 等报道, 不过需进一步的试验证实。

为了能概括本文的结果, 需要纳入更多的试验对象及不同部位牙缺失后的种植体修复, 为了更好地了解激活的大脑皮质网络和试验对象的关系, 感官知觉和种植体及种植体周围组织的触觉功能的心理-生理变化应该和相应大脑皮质激活相关。本文

以人为研究对象, 通过 fMRI 检测了经拔牙后被种植体替代修复后大脑皮质的可塑性变化。

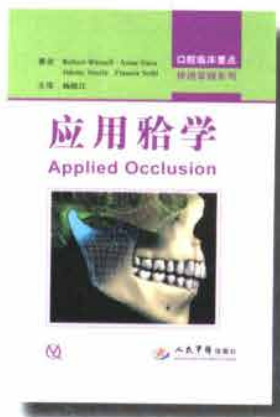
因为本试验可以选取合适的试验对象数量以及能够对试验对象顺利完成试验干预过程, 因而为研究口腔骨结合种植体提供了一种新的方法, 能够用于解开骨结合修复和仿生义肢的功能特征机制。

5 结论

本研究首次在大脑皮质水平阐述牙缺失骨种植体修复后触觉骨感知机制。并且提出为了能有更好的生活质量, 可以进一步研究口腔骨内修复体后患者身心两方面结合情况, 不过在总结上述结果前需要在试验过程中纳入更多的试验对象和选取牙缺失后种植体修复的更多不同部位。

6 致谢

感谢 Marc Hermans, Ghada Alsaadi, Charbel Bou Serhal 博士提供符合本试验纳入标准的患者。



应用殆学 (附 DVD 光盘)

本书深入浅出地介绍了殆学的概念和技术, 与殆学紧密相关的一些特殊问题, 包括牙周膜、种植修复体和颞下颌关节紊乱病 (TMDs)。并详述了各种殆学相关的操作技能, 包括殆的检查, 颌关系的记录, 殆架的选择, 诊断蜡型, 转移前部引导关系, 殆垫和调殆。书后附带的 DVD 光盘, 运用三维电脑动画描绘了前部引导的正常运动和修复体对引导作用干扰的后果, 展现了偏斜接触和殆干扰。并还收录了临床工作的视频, 展示了颞下颌关节紊乱病 (TMD) 的检查和诊断的全过程。在第八章中以一个咬殆紊乱的病例为实例, 展现了全部关于咬殆分析和调殆的临床以及技工室的工作步骤。本书紧紧围绕临床最常见和急迫解决的问题, 结合作者的临床实际经验予以展开, 适合各级口腔临床医师阅读参考。

主译: 杨晓江

彩图: 194幅

ISBN: 978-7-5091-6572-0

出版日期: 2013年5月

定价: 150元