

## مقاله مروری

## رمزگشایی مکانیسم‌های پنهان بلع با استفاده از فیزیولوژی مقایسه‌ای در مدل‌های پستانداران

کرانه مهدوی<sup>۱</sup>، کیمیا مهدوی<sup>۲</sup>، مرتضی زنده‌دل<sup>۳\*</sup>

۱. گروه گفتاردرمانی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۲. گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

پذیرش: ۲۳ تیر ۱۴۰۵

دریافت: ۱۷ خرداد ۱۴۰۵

## چکیده

اختلالات بلع (دیسفاژی) از شایع‌ترین و خطرناک‌ترین پیامدهای بیماری‌های عصبی هستند، با این حال مکانیسم‌های نهفته آن به دلیل محدودیت‌های مطالعه تهاجمی در انسان، هنوز به طور کامل شناخته نشده است. این مقاله مروری روایی با رویکرد «رمزگشایی» نشان می‌دهد که چگونه فیزیولوژی مقایسه‌ای در مدل‌های پستاندار، لایه‌های پنهان مکانیسم‌های بلع را آشکار می‌کند و این دانش چه بینشی برای گفتاردرمانی فراهم می‌آورد. در سطح آناتومی مقایسه‌ای، مطالعات بازسازی اشعه ایکس از ریخت‌شناسی در حال حرکت در ماکاک، فرضیه سنتی نقش غالب عضلات هایدروید در عقب‌کشی قاعده زبان را ابطال کرده و به جای آن نقش فشرده‌سازی ذاتی زبان را آشکار نموده است. در سطح بیومکانیک، تصویربرداری سه‌بعدی در خوک و ماکاک الگوهای پیچیده خمش و چرخش زبان را در حین جویدن و بلع نشان داده که شباهت شگفت‌انگیزی به حرکات زبان در انسان دارد. در سطح کنترل عصبی، ثبت همزمان آرایه‌های چندالکترودی از قشر حرکتی اولیه ماکاک و تصویربرداری پرسرعت از حرکت زبان، رمزگذاری دقیق شکل و حرکت زبان را در این ناحیه اثبات کرده است؛ یافته‌ای که امید به توسعه واسطه‌های مغز-ماشین برای بازتوانی بلع را تقویت می‌کند. در سطح بالینی، مدل‌های جوندگان آسیب عصبی و مدل‌های بیماری‌های نورودژنراتیو نظیر سکتة مغزی، پارکینسون و اسکروز جانبی آمیوتروفیک، امکان غربالگری درمان‌های نوین و شناسایی عناصر پاتوفیزیولوژیک اختصاصی هر فنوتیپ را فراهم کرده‌اند. به طور کلی، فیزیولوژی مقایسه‌ای با رمزگشایی لایه‌های آناتومیک، بیومکانیک و عصبی بلع، نه تنها فرضیه‌های قدیمی را ابطال کرده، بلکه مسیرهایی عملی برای تشخیص و درمان اختصاصی دیسفاژی گشوده است.

واژه‌های کلیدی: بلع، دیسفاژی، فیزیولوژی مقایسه‌ای، گفتاردرمانی، مدل‌های پستاندار

## مقدمه

اختلالات بلع (دیسفاژی)<sup>۱</sup> از شایع‌ترین پیامدهای بیماری‌های عصبی هستند، به طوری که شیوع دیسفاژی در بیماران مبتلا به سکتة مغزی، پارکینسون و اسکروز جانبی آمیوتروفیک (ALS)<sup>۲</sup> به بیش از ۵۰ درصد می‌رسد [۱]. از مهمترین پیامدهای این عارضه می‌توان به آسپیراسیون، پنومونی و سوءتغذیه اشاره نمود [۲].

بلع یک فرآیند پیچیده است که هماهنگی بیش از ۳۰ عضله و ۶ عصب مغزی را می‌طلبد. زبان به عنوان یک عضو حسی-حرکتی اصلی، نقشی محوری را در انتقال بولوس غذا و هدایت آن به سمت حلق ایفا می‌کند. با این حال، علی‌رغم اهمیت حیاتی

بلع، مکانیسم‌های دقیق حرکت و تغییر شکل زبان در حین جویدن و بلع هنوز به طور کامل درک نشده است [۲].

محدودیت اصلی مطالعه بلع در انسان، عدم امکان اندازه‌گیری تهاجمی است. زبان در داخل حفره دهان قرار دارد و اندازه‌گیری مستقیم حرکات سه‌بعدی آن در حین عملکرد طبیعی غیرممکن است. بر اساس مطالعه راس<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۲۴)، درک ما از کنترل حرکات زبان در پستانداران به دلیل فقدان داده‌های سه‌بعدی با وضوح بالا محدود شده است. همچنین ثبت همزمان فعالیت عصبی در حین بلع در انسان با چالش‌های جدی مواجه است [۳].

<sup>3</sup> Ross<sup>1</sup> Dysphagia<sup>2</sup> Amyotrophic lateral sclerosis

پاتوفیزیولوژیک اختصاصی هر فنوتیپ را فراهم کرده‌اند (سطح انتقال به بالین). در نهایت، ما بینش‌های حاصل از این سطوح را برای طراحی درمان‌های هدفمند در گفتاردرمانی گردآوری خواهیم آورد.

## رمزگشایی آناتومیک و بیومکانیک بلع: آنچه مدل‌های پستانداران آشکار کرده‌اند

### نقشه آناتومیک مقایسه‌ای دستگاه بلع در پستانداران

مطالعات تجربی با استفاده از مدل‌های حیوانی، بینش‌های ارزشمندی درباره عملکرد سالم و پاتوفیزیولوژیک سیستم زبان-حلق در انسان فراهم کرده‌اند [۷]. با این حال، تنوع قابل توجهی در آناتومی دستگاه بلع در میان گونه‌های پستاندار وجود دارد [۱، ۲]. تفاوت‌های کنترل عصبی بلع در پرندگان و پستانداران نیز قابل توجه است. مطالعات مقایسه‌ای نشان داده‌اند که اگرچه مکانیسم‌های پایه بلع در هر دو گروه توسط ساقه مغز کنترل می‌شود، اما سیستم‌های تعدیل‌کننده ممکن است نقش‌های متفاوتی در تنظیم اشتها و هماهنگی حرکات بلع در این دو گروه داشته باشند [۸-۱۲]. این تفاوت‌ها بر اهمیت انتخاب مدل حیوانی مناسب بر اساس شباهت به انسان تأکید دارد.

زبان: انسان و ماکاک ساختار زبان بسیار مشابهی دارند (شکل ۱). هر دو دارای زبانی گوشتی<sup>۸</sup> با هسته مرکزی از عضلات داخلی شامل رشته‌های عمودی و عرضی درهم‌تنیده، و لایه سطحی از عضلات طولی فوقانی هستند. عضله چانه‌ای - زبانی<sup>۹</sup> یک ساقه تحتانی تشکیل می‌دهد که با عضلات داخلی ادغام می‌شوند. سایر عضلات خارجی زبان شامل نیزه‌ای-زبانی<sup>۱۰</sup>، لامی-زبانی<sup>۱۱</sup> و کامی-زبانی<sup>۱۲</sup>، زبان را به جمجمه و استخوان هایوئید (لامی)<sup>۱۳</sup> متصل می‌کنند. در مقابل، زبان جوندگان ساختاری ساده‌تر و عضلات داخلی کمتری دارد [۱]. زبان خوک نیز از نظر ابعاد و نسبت عضلات با انسان متفاوت است [۱۳].

استخوان هایوئید: تنوع قابل توجهی در شکل و موقعیت استخوان هایوئید در میان پستانداران وجود دارد (شکل ۲). در انسان و ماکاک، هایوئید از نوع شاخی مجزا<sup>۱۴</sup> است (اتصال به

فیزیولوژی مقایسه‌ای و استفاده از مدل‌های حیوانی این محدودیت را برطرف کرده‌اند. مطالعات تجربی با استفاده از مدل‌های حیوانی، داده‌های ارزشمندی درباره عملکرد سالم و پاتوفیزیولوژیک سیستم زبان-حلق در انسان فراهم نموده‌اند [۴]. در میان مدل‌های مختلف، میمون‌های ماکاک<sup>۴</sup> به دلیل شباهت‌های قابل توجه در آناتومی، ساختار قشر مغز و الگوهای حرکتی به انسان، به عنوان مدلی ایده‌آل شناخته می‌شوند [۲]. مدل‌های جوندگان نیز به دلیل هزینه پایین و امکان دستکاری ژنتیکی، برای مطالعات غربالگری ارزشمند هستند [۳، ۱].

پیشرفت‌های فنی اخیر، به ویژه استفاده از تکنیک بازسازی اشعه ایکس از ریخت‌شناسی در حال حرکت (XROMM)<sup>۵</sup>، انقلابی در مطالعه بیومکانیک بلع ایجاد کرده است. این تکنیک امکان اندازه‌گیری دقیق حرکات استخوان‌ها و بافت‌های نرم را در سه بعد فراهم می‌کند [۵]. مطالعات XROMM روی ماکاک‌ها نشان داده است که حرکات زبان در حین جویدن شامل الگوهای پیچیده خمش و چرخش است [۶]. به طور خاص، اورسبن<sup>۶</sup> و همکاران (۲۰۲۰) فرضیه‌های سنتی عقب‌کشی قاعده زبان (TBR)<sup>۷</sup> را ابطال کرده و مکانیسم جدیدی معرفی نمودند [۵].

هدف این مقاله مروری روایی، «رمزگشایی» لایه‌های پنهان مکانیسم‌های بلع با استفاده از فیزیولوژی مقایسه‌ای در مدل‌های پستاندار است. منظور از «رمزگشایی» در اینجا، استخراج قوانین علی بیومکانیکی و عصبی از داده‌های تجربی مدل‌های حیوانی است که به طور مستقیم در انسان قابل اندازه‌گیری نیستند؛ مشابه آنچه در رمزگشایی سیگنال‌های عصبی برای کنترل رابط مغز-ماشین انجام می‌شود. ما در این مطالعه نشان خواهیم داد که چگونه: (۱) مطالعات آناتومی مقایسه‌ای و XROMM مکانیسم‌های بیومکانیکی بلع را آشکار کرده‌اند (سطوح آناتومیک و بیومکانیک)؛ (۲) مطالعات الکتروفیزیولوژی در حیوانات بیدار، درک ما را از کنترل عصبی بلع از قشر مغز تا ساقه مغز عمیق‌تر کرده است (سطح کنترل عصبی)؛ (۳) مدل‌های بیماری (سکته، پارکینسون، ALS) امکان غربالگری درمان‌های نوین و شناسایی عناصر

<sup>10</sup> Styloglossus

<sup>11</sup> Hyoglossus

<sup>12</sup> Palatoglossus

<sup>13</sup> Hyoid

<sup>14</sup> Discrete-cornuate

<sup>4</sup> Macaques

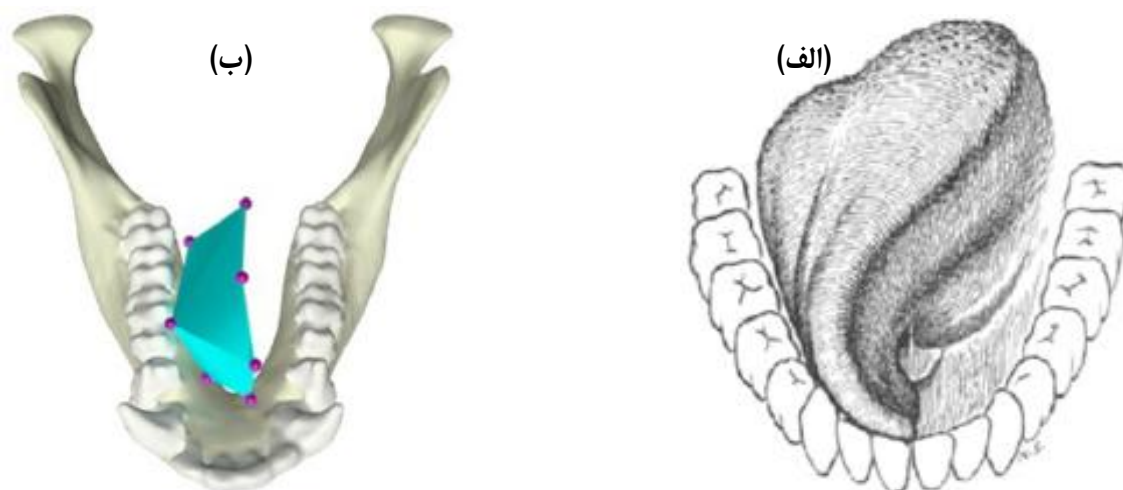
<sup>5</sup> X-ray reconstruction of moving morphology

<sup>6</sup> Orsbon

<sup>7</sup> Tongue base retraction

<sup>8</sup> Spatulate

<sup>9</sup> Genioglossus



شکل ۱- (الف) تصویر شماتیک از زبان انسان در حین جویدن (بر روی دندان‌های سمت راست) [۵]؛ (ب) نمای زبان ماکاک در وضعیت مشابه [۶].

عضلانی، مدلی ایده‌آل برای مطالعه بیومکانیک و کنترل عصبی بلع محسوب می‌شود. در مقابل، مدل‌های چوندگان با وجود سادگی آناتومیک، به دلیل هزینه پایین و امکان دستکاری ژنتیکی، برای مطالعات غربالگری و مکانیسم‌های مولکولی ارزشمند هستند.

### ابطال فرضیه‌های سنتی: قدرت XROMM در آشکارسازی مکانیسم‌های نهان

برای دهه‌ها، دو فرضیه اصلی برای توضیح مکانیسم TBR در حین بلع مطرح بود: فرضیه کوتاه شدن عضلات خارجی<sup>۱۸</sup> و فرضیه عضله هیدرواستاتیک<sup>۲۰</sup> [۵]. با این حال، این فرضیه‌ها هرگز به طور مستقیم و با اندازه‌گیری‌های سه‌بعدی دقیق آزمایش نشده بودند. توسعه تکنیک XROMM این امکان را فراهم کرده است که حرکات استخوان‌ها و بافت‌های نرم را در سه بعد و با دقت زیر میلی‌متری در حین بلع اندازه‌گیری کنیم [۱۶]. محققان با استفاده از تکنیک XROMM در چهار قلابه میمون ماکاک، هر دو فرضیه سنتی را به طور سیستماتیک مورد آزمایش قرار دادند [۵].

فرضیه اول (عضلات خارجی): بر اساس این فرضیه، کوتاه شدن عضلات لامی-زبانی، نیزه‌ای-زبانی و کامی-زبانی، قاعده زبان را به سمت عقب می‌کشد. داده‌های ارائه شده توسط

قاعده مجسمه فقط توسط رباط‌ها و عضلات). در مقابل، در سگ و گربه هاپوئید از نوع شاخی یکپارچه<sup>۱۵</sup> است (اتصال استخوانی کامل به قاعده مجسمه) [۱۴]. از نظر موقعیت، استخوان هاپوئید انسان ۲۰-۳۰ میلی‌متر زیر قاعده فک پایین قرار دارد، در حالی که در ماکاک و خرگوش در سطح قاعده فک یا بالاتر از آن قرار گرفته است [۲]. این تفاوت در موقعیت قرارگیری، پیامدهای مستقیمی برای مکانیسم عقب‌کشی قاعده زبان و حفاظت راه هوایی دارد [۵]. شکل این استخوان نیز متفاوت است: در انسان و ماکاک دارای بدنه سپری شکل هستند، در حالی که در چوندگان و خوک بدنه‌ای میله‌ای دارد [۲].

عضلات سوپراهایوئید<sup>۱۶</sup>: عضله دیگاستریک<sup>۱۷</sup> در انسان و ماکاک دارای دو شکمچه (قدامی و خلفی) است که توسط یک تاندون به استخوان هاپوئید متصل می‌شود. در خرگوش، گربه و سگ، این عضله ساده‌تر است و اتصال مستقیم به هاپوئید ندارد [۱۵]. عضله آسیا-لامی<sup>۱۸</sup> در تمام پستانداران به عنوان کف حفره دهان عمل می‌کند و نقش کلیدی در مکانیسم هیدرولیک بلع ایفا می‌کند [۵].

خلاصه ویژگی‌های آناتومیک دستگاه بلع در گونه‌های مختلف در جدول ۱ ارائه شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، ماکاک به دلیل بیشترین شباهت به انسان از نظر موقعیت استخوان هاپوئید، شکل بدنه و الگوی اتصالات

<sup>18</sup> Mylohyoid

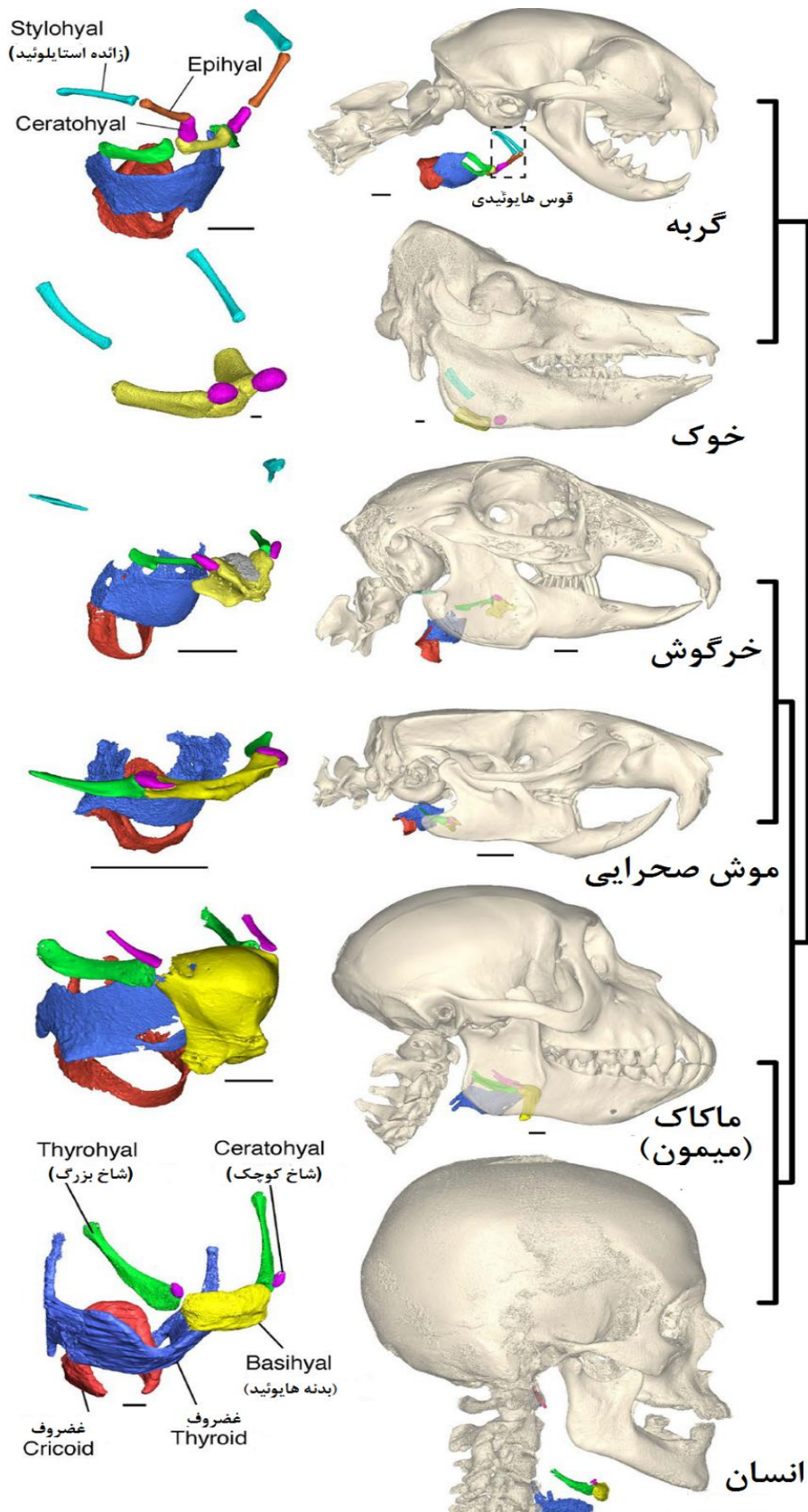
<sup>19</sup> Extrinsic Muscle Shortening Hypothesis

<sup>20</sup> Muscular Hydrostat Hypothesis

<sup>15</sup> Integro-cornuate

<sup>16</sup> Suprahyoid

<sup>17</sup> Digastric



**شکل ۲-** ریخت‌شناسی زنجیره هایونید در انسان و مدل‌های حیوانی جویدن و بلع: در ستون راست، موقعیت جانبی هایونید و حنجره؛ در ستون چپ، نمای قدامی-مایل به چپ از زنجیره هایونید. سگ و گربه دارای زنجیره هایونید از نوع شاخی یکپارچه (اتصال استخوانی کامل) و سایر گونه‌ها دارای نوع شاخی مجزا (اتصال ریاطی-عضلانی) هستند. هایونید انسان در حالت استراحت در زیر فک پایین قرار دارد (مشابه گربه). نوار مقیاس: ۵ میلی‌متر [۲].

**جدول ۱- ویژگی‌های آناتومیک دستگاه بلع در انسان و مدل‌های حیوانی رایج**

| منبع   | گونه        |         |                  |                          |                        | ویژگی آناتومیک |                                         |
|--------|-------------|---------|------------------|--------------------------|------------------------|----------------|-----------------------------------------|
|        | گره         | سگ      | موش/رت           | خوک                      | ماکاک (میمون)          | انسان          |                                         |
|        | ناقص        | ناقص    | ناقص             | کامل                     | کامل                   | کامل           | همجوشی سمفیز فک پائین                   |
|        | برجسته      | برجسته  | متغیر            | برجسته                   | صاف                    | صاف            | کام سخت (چین‌های عرضی)                  |
|        | زیر         | زیر     | در سطح یا بالاتر | در سطح                   | در سطح یا بالاتر       | زیر            | موقعیت استخوان هایوئید نسبت به قاعده فک |
| [۱، ۲] | میله‌ای     | میله‌ای | میله‌ای          | میله‌ای                  | سپری شکل               | میله‌ای        | شکل بدنه استخوان هایوئید                |
|        | کامل        | کامل    | ناقص             | ناقص                     | ناقص                   | ناقص           | کامل بودن زنجیره هایوئید                |
|        | ندارد       | ندارد   | دارد             | حداقل                    | دارد                   | دارد           | اتصال عضله دیگاستریک به هایوئید         |
|        | دارد        | دارد    | دارد             | دارد                     | دارد                   | دارد           | عضله آسیا-لامی                          |
|        | دارد        | دارد    | دارد             | دارد                     | دارد                   | دارد           | عضله چانه‌ای - لامی                     |
|        | بلع بازتابی | جراحی   | ژنتیک و غربالگری | بیومکانیک بلع در نوزادان | کنترل عصبی و بیومکانیک | -              | مناسب برای زمینه مطالعاتی               |

طور قابل توجهی افزایش می‌یابد، در حالی که عرض قاعده زبان تغییر چندانی نمی‌کند. به عبارت دیگر، افزایش طول قاعده زبان با کاهش عرض همراه نبود، بلکه با افزایش حجم منطقه‌ای همراه بود. بنابراین، فرضیه عضله هیدرواستاتیک نیز ابطال می‌شود [۵].

### مکانیسم هیدرولیک جدید عقب‌کشی قاعده زبان

در مقابل فرضیه‌های ابطال‌شده، محققان یک مکانیسم هیدرولیک جدید برای توضیح TBR پیشنهاد کردند. این مکانیسم بر اساس سه مؤلفه اصلی استوار است:

- ۱- حفره دهان به عنوان یک محفظه نیمه‌سخت عمل می‌کند که از سقف سخت (کام)، دیواره‌های سخت (دندان‌ها و فک پایین) و کف نیمه‌سخت (عضله آسیا-لامی) تشکیل شده است.
- ۲- استخوان هایوئید به عنوان یک پیستون عمل می‌کند. در حین بلع، عضلات سوپراهایوئید به طور هماهنگ انقباض می‌یابند و باعث جلو و بالا رفتن استخوان به درون حفره دهان می‌شوند.

محققان نشان داد که اگرچه این عضلات در حین بلع فعال هستند، اما میزان کوتاه شدن آن‌ها به طور قابل توجهی کمتر از میزان عقب‌کشی قاعده زبان است. عضله نیزه‌ای-زبانی تنها ۰/۷۶ میلی‌متر کوتاه شد، در حالی که قاعده زبان ۶/۲۵ میلی‌متر عقب‌کشی داشت. عضله لامی-زبانی اگرچه میزان کوتاه شدن بیشتری نشان داد (۴/۷۴ میلی‌متر)، اما نقطه اتصال آن به زبان (لترال جانبی) عملاً عقب‌کشی نکرد و در عوض به سمت جلو حرکت کرد. مهم‌تر آنکه، عقب‌کشی قاعده زبان یک پدیده محوری-میانی بود و نشانگرهای طرفی<sup>۲۱</sup> زبان عقب‌کشی قابل توجهی نشان ندادند. این یافته‌ها شواهدی قوی مبنی بر ابطال فرضیه کوتاه شدن عضلات ارائه می‌کنند [۵].

فرضیه دوم (عضله هیدرواستاتیک یا داخلی): این فرضیه بر اساس نظریه کلاسیکی بود که زبان را به عنوان یک عضله هیدرواستاتیک در نظر می‌گیرد که در آن کاهش قطر عرضی باید با افزایش طول همراه باشد [۱۷]. اگر این فرضیه درست بود، حجم قاعده زبان باید در حین عقب‌کشی ثابت می‌ماند. اما شواهد مطالعات بعدی نشان داد که حجم قاعده زبان در حین TBR به

<sup>21</sup> Lateral Markers

## خمش و چرخش زبان در حین جویدن: حرکات سه‌بعدی

علاوه بر عقب‌کشی قاعده زبان در حین بلع، زبان در حین جویدن نیز حرکات پیچیده و ظریفی انجام می‌دهد. اولین توصیف جامع از این حرکات توسط محققى به‌نام عبدالمالک<sup>۲۸</sup> در سال ۱۹۵۵ انجام شد. او با استفاده از عکاسی از افراد در حین جویدن آبنبات‌های رنگی نشان داد که در حین جویدن، تنه زبان به سمت سمتی که جویدن انجام می‌شود (سمت عامل)<sup>۲۹</sup> می‌چرخد و نوک زبان به سمت مقابل (سمت متوازن‌کننده)<sup>۳۰</sup> خم می‌شود [۲۲]. این طرح کلاسیک برای دهه‌ها به عنوان یک توصیف کیفی پذیرفته شده بود، اما هرگز با داده‌های سه‌بعدی کمی تأیید نشده بود. فیلیچ<sup>۳۱</sup> و همکاران (۲۰۲۱) برای اولین بار با استفاده از XROMM در چهار قلابه میمون ماکاک، حرکات سه‌بعدی زبان را در حین جویدن انگور کمیّت‌سازی کردند. یافته‌های آن‌ها طرح عبدالمالک (۱۹۵۵) را تأیید و جزئیات جدیدی را آشکار کرد [۶]. اگرچه شواهدی از اندازه‌گیری‌های مستقیم سه‌بعدی در انسان وجود ندارد، مطالعات غیرمستقیم همچنان از وجود چرخش زبان در انسان حمایت می‌کنند. میوچ<sup>۳۲</sup> و همکاران (۲۰۰۲) با استفاده از ویدئوفلوروسکوپی خلفی-قدامی نشان دادند که سطح زبان در حین جویدن به سمت دندان‌ها می‌چرخد [۲۳]. همچنین گروهی از محققان با استفاده از نشانگرهای سربی چسبانده شده به سطح زبان در نمای غیرهمزمان جانبی و جلویی، دامنه چرخش ۲۰-۱۰ درجه را در انسان گزارش کردند [۲۴]. داده‌های بعدی حاصل از الکترومیوگرافی<sup>۳۳</sup> در خوک نشان داد که در حین باز شدن فک، فعالیت عضلات طولی تحتانی<sup>۳۴</sup> در سمت متوازن‌کننده زودتر از سمت عامل شروع می‌شود و این عدم تقارن ممکن است مسئول چرخش زبان باشد [۲۵].

## افق‌های نو در مطالعه بیومکانیک بلع

علاوه بر مطالعات درون‌تنی<sup>۳۵</sup> با XROMM، رویکردهای شبیه‌سازی رایانه‌ای<sup>۳۶</sup> و برون‌تنی<sup>۳۷</sup> نیز به درک مکانیسم‌های

۳- زبان به‌عنوان یک حجم تراکم‌ناپذیر عمل می‌کند. با جلو آمدن استخوان‌هایوئید، فضای موجود برای زبان کاهش می‌یابد و زبان مجبور می‌شود از مسیر دارای کمترین مقاومت، یعنی به سمت عقب و داخل حلق، جابجا شود [۵].

شواهد این مکانیسم در سایر گونه‌ها نیز دیده می‌شود. فرانکس<sup>۳۲</sup> و همکاران (۱۹۸۵) در مطالعه بر روی خرگوش کوهی<sup>۳۳</sup> گزارش کردند که فاز دوم بلع با حرکت استخوان‌هایوئید به سمت جلو و بالا همراه است [۱۸]. در گربه نیز محققان حرکات مشابهی را توصیف کردند که نشان‌دهنده وجود مکانیسم هیدرولیک یا ترکیبی است [۱۹].

حال باید به این پرسش اساسی پاسخ داد که آیا این مکانیسم در انسان نیز صادق است؟ اگرچه اندازه‌گیری‌های مستقیم سه‌بعدی در انسان امکان‌پذیر نیست، اما داده‌های غیرمستقیم از تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI)<sup>۳۴</sup> [۲۰] و ویدئوفلوروسکوپی<sup>۳۵</sup> [۲۱] با مکانیسم هیدرولیک همخوانی دارد. شکل ۳ سه فرضیه اصلی مطرح‌شده در مورد مکانیسم TBR شامل فرضیه کوتاه‌شدن عضلات خارجی، فرضیه عضله هیدرواستاتیک و فرضیه هیدرولیک را به طور شماتیک به تصویر می‌کشد. جدول ۲ این سه فرضیه را از نظر نیروی محرک، تغییرات حجم قاعده زبان، نقش استخوان‌هایوئید و شواهد تجربی مقایسه می‌کند. داده‌های حاصل از XROMM و الکترومیوگرافی همزمان در ماکاک به وضوح نشان می‌دهد که تنها فرضیه هیدرولیک با مشاهدات تجربی همخوانی دارد. براین‌اساس، آنچه تا پیش از این به عنوان یک اصل پذیرفته شده بود (نقش مستقیم عضلات خارجی در عقب‌کشی قاعده زبان)، با داده‌های سه‌بعدی دقیق نقض شده و تصویر جدیدی از بلع، مبتنی بر عملکرد هماهنگ استخوان‌هایوئید و عضلات سوپراهایوئید، ترسیم می‌گردد. در بازتوانی بیماران مبتلا به ضعف عقب‌کشی قاعده زبان، به نظر می‌رسد تمرینات عضلات سوپراهایوئید (مانند مانور جمع‌کردن چانه<sup>۳۶</sup> و تمرین شیکر<sup>۳۷</sup>) بتوانند در اولویت قرار گیرند، هرچند تأیید نهایی این رویکرد به کارآزمایی‌های بالینی بیشتری نیاز دارد [۵].

22 Franks

23 Hyrax

24 Magnetic resonance imaging

25 Videofluoroscopy

26 Chin tuck maneuver

27 Shaker exercise

28 Abd-el-Malek

29 Working side

30 Balancing side

31 Feilich

32 Mioche

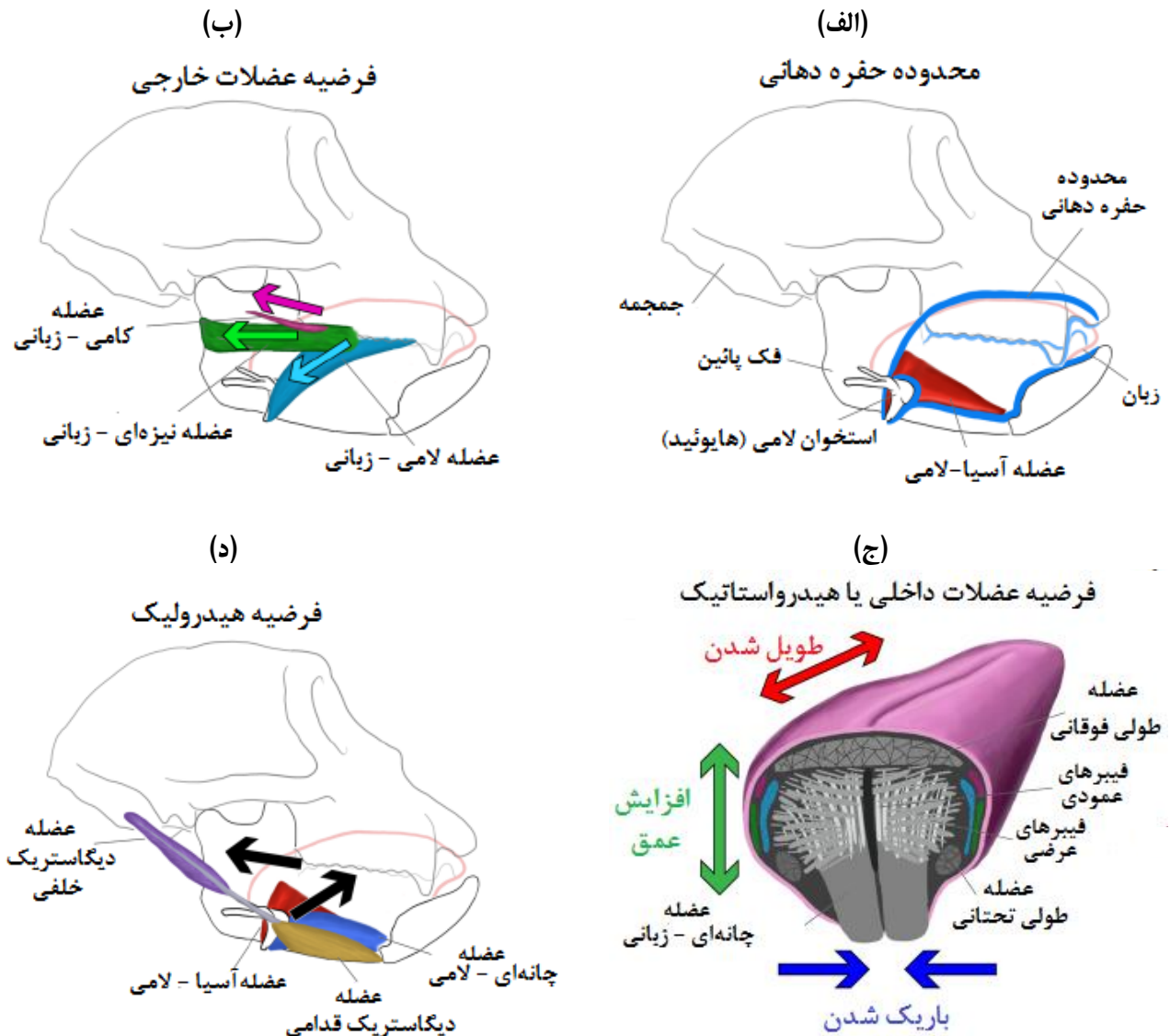
33 Electromyography

34 Inferior longitudinal

35 in vivo

36 in silico

37 in vitro



**شکل ۳-** مکانیسم‌های فرضی عقب‌کشی قاعده زبان (TBR): (الف) آناتومی مجسمه، فک، استخوان هایونید و زبان ماکاک. حفره دهان (آبی) محفظه‌ای است که توسط کام سخت، استخوان هایونید، فک و دندان‌ها احاطه شده و کف آن را عضلات سوپراهایونید (قرمز) تشکیل می‌دهند. (ب) فرضیه کوتاه‌شدن عضلات خارجی: عضلات لامی-زبانی (آبی روشن)، کامی-زبانی (صورتی تیره) و نیزه‌ای-زبانی (سبز) با انقباض خود زبان را به عقب می‌کشند. (ج) فرضیه عضله هیدرواستاتیک: انقباض عضلات عرضی زبان (خاکستری) باعث باریک‌شدن (آبی) و در نتیجه افزایش طول (قرمز) و عمق (سبز) زبان می‌شود. (د) فرضیه هیدرولیک: جمع‌شدگی و بالا رفتن استخوان هایونید و کف دهان (توسط عضلات چانه‌ای - لامی، آسیا-لامی و دیگاستریک) فضای حفره دهان را کاهش داده و قاعده زبان را به عقب می‌راند [۵].

پیش‌بینی کند [۲۶]. این رویکردها امکان مطالعه پارامترهایی مانند فشار، جریان و تغییر شکل بافت را در شرایط کنترل‌شده و بدون نیاز به مدل جانوری فراهم می‌کنند. همچنین، نقش بازخورد حسی در تعدیل حرکات زبان در حین جویدن مورد توجه قرار گرفته است. محققان با استفاده از XROMM و

بیومکانیکی بلع کمک کرده‌اند. در یک مقاله مروری جامع، وضعیت فعلی شبیه‌سازهای بلع برون‌تنی و رایانه‌ای مورد بررسی قرار گرفت. برای مثال، یکی از شبیه‌سازهای موفق برون‌تنی قادر به بازتولید فشارهای حلقی در محدوده ۵۰-۱۵۰ میلی‌متر جیوه است و می‌تواند اثر تغییر قوام بولوس را بر الگوی جریان

جدول ۲- مقایسه فرضیه‌های مختلف مکانیسم عقب‌کشی قاعده زبان (TBR)

| ویژگی                     | فرضیه عضلات خارجی                                      | فرضیه عضله هیدرواستاتیک      | فرضیه هیدرولیک                                         | منبع   |
|---------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------|--------|
| نیروی محرک اصلی           | کوتاه شدن نیزه‌ای-زبانی، لامی-زبانی، کامی-زبانی        | انقباض عضلات عرضی داخلی      | جلو و بالا رفتن هایدروئید توسط عضلات سوپراهایوئید      |        |
| حجم قاعده زبان در حین TBR | ثابت                                                   | ثابت                         | افزایش می‌یابد                                         |        |
| نقش هایدروئید             | غیرفعال                                                | غیرفعال                      | فعال (به عنوان پیستون)                                 |        |
| تغییرات عرض قاعده زبان    | کاهش (در صورت همراهی با هیدرواستاتیک)                  | کاهش (برای جبران افزایش طول) | تغییر نمی‌کند یا اندکی کاهش می‌یابد                    | [۵، ۲] |
| شواهد تجربی اصلی          | فعال بودن عضلات در الکترومیوگرافی (نه اثبات کوتاه شدن) | MRI دو بعدی در انسان         | XROMM + الکترومیوگرافی همزمان در ماکاک                 |        |
| وضعیت فرضیه               | ابطال شده                                              | ابطال شده                    | پذیرفته شده                                            |        |
| کاربرد در گفتاردرمانی     | تمرین عضلات خارجی زبان                                 | تمرین عضلات داخلی زبان       | تمرین عضلات سوپراهایوئید (مانند chin tuck، تمرین شیکر) |        |

بلاک عصبی عصب سه‌قلو<sup>۳۸</sup> در راسو نشان دادند که هماهنگی کلی ریتمیک زبان و فک حفظ می‌شود، اما تغییر شکل‌های منطقه‌ای زبان به طور قابل توجهی تحت تأثیر قرار می‌گیرد [۲۷]. همچنین غذاهای نرم (مانند موز) در مقایسه با غذاهای سفت، حرکات قدامی-خلفی بیشتری را القا می‌کردند [۲۷]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که آوران‌های حسی دهانی نقش مهمی در بهینه‌سازی تعامل زبان با بولوس غذا ایفا می‌کنند و آسیب به این بازخوردها (مانند نوروپاتی عصب سه‌قلو پس از رادیوتراپی سر و گردن) می‌تواند مستقیماً کارایی بلع را مختل کند.

### شبکه عصبی بلع: از ساقه مغز تا قشر ساختار سلسله‌مراتبی کنترل بلع

سیستم کنترل عصبی بلع را می‌توان به صورت یک سیستم سلسله‌مراتبی شامل سه سطح مجزا اما به هم پیوسته در نظر گرفت [۲۸، ۲۹].

سطح اول؛ ورودی حسی و فرمان‌های نزولی: این سطح

شامل آوران‌های حسی محیطی از حفره دهان، حلق و حنجره (از طریق اعصاب مغزی V، VII، IX و X) و همچنین سیگنال‌های نزولی از مراکز حرکتی قشری و زیرقشری است [۲۸]. این ورودی‌ها در هسته دسته‌جات انفرادی (NTS)<sup>۳۹</sup> پایان می‌یابند.

سطح دوم؛ شبکه هسته مولد الگوی مرکزی بلع (CPG)<sup>۴۰</sup>؛ سطح پرموتور: این سطح شامل نورون‌های به هم پیوسته در بصل النخاع است که هسته اصلی CPG بلع را تشکیل می‌دهد. این سطح از دو مجموعه نورونی اصلی تشکیل شده است: گروه پشتی بلع (DSG)<sup>۴۱</sup> واقع در NTS و گروه شکمی بلع (VSG)<sup>۴۲</sup> واقع در بالای هسته مبهم<sup>۴۳</sup> [۲۸، ۲۹].

سطح سوم؛ خروجی حرکتی: این سطح شامل هسته‌های حرکتی اعصاب مغزی V، VII، IX، X و XII است که عضلات جوشی، کام نرم، حلق، حنجره و مری را عصب‌دهی می‌کنند [۲۸].

<sup>41</sup> Dorsal swallowing group

<sup>42</sup> Ventral swallowing group

<sup>43</sup> Nucleus ambiguus

<sup>38</sup> Trigeminal nerve

<sup>39</sup> Nucleus tractus solitarius

<sup>40</sup> Central program generator

## ساقه مغز و شبکه هسته مولد الگوی مرکزی بلع

NTS به عنوان مرکز اصلی یکپارچه سازی بازخورد آوران و کنترل ارادی نزولی عمل می کند و شروع و تطابق رفلکس بلع را در پاسخ به محرک های حسی مانند قوام، حجم و دمای بولوس تعدیل می نماید. هسته مبهم نورون های حرکتی تحتانی را در خود جای داده است که عضلات حلقی و حنجره ای را عصب دهی می کنند و ورودی های حسی پردازش شده را از هسته مجرای انفرادی دریافت می کند. همراه با هسته حرکتی پشتی عصب واگ<sup>۴۴</sup>، هسته مبهم به طور حیاتی در اجرای الگوهای حرکتی مرتبط با فازهای حلقی و مری نقش دارد [۲۸، ۲۹]. مطالعات نوروفیزیولوژیک نشان داده اند که ساقه مغز حاوی مدارهای زمان بندی ذاتی است که قادر به تولید الگوهای بلع حتی در غیاب ورودی های حسی محیطی می باشند [۲۸]. در مدل های حیوانی و انسانی، فعالیت ریتمیک مرتبط با بلع پس از قطع ارتباط حسی یا فلج عضلانی ادامه می یابد [۲۸]. ثبت همزمان فعالیت عصبی از هسته زیرزبانی<sup>۴۵</sup> در موش های بیدار توسط هینکل<sup>۴۶</sup> و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد که الگوهای انرژی فرکانسی متمایزی در فعالیت نورونی این هسته با رویدادهای مختلف بلع مرتبط است. آن ها با استفاده از آرایه های الکترودی کاشته شده و ویدئوفلوروسکوپی همزمان، فعالیت های عصبی مربوط به حداکثر باز شدن فک و بلع را در حین نوشیدن ثبت کردند [۳]. تحلیل طیفی سیگنال های عصبی الگوهای انرژی زمانی متمایزی را نشان داد که حاکی از آن است که فعالیت های نورونی منحصربه فرد در داخل هسته زیرزبانی ممکن است بر رفتارهای مختلف مرتبط با بلع تأثیر بگذارد [۳].

## قشر مغز در کنترل ارادی بلع

قشر حسی-حرکتی از قشر حرکتی اولیه و قشر حسی اولیه تشکیل شده است. ساماندهی توپوگرافیک این ناحیه، که هومونکولوس<sup>۴۷</sup> حرکتی و حسی نامیده می شود، شامل نمایش حرکتی یا حسی قسمت های خاصی از بدن است که در بلع استفاده می شوند، از جمله صورت، لب ها، دندان ها، فک، زبان، حنجره و حلق. از طریق مسیر قشری-پیاپی<sup>۴۸</sup> که نواحی قشری را به ساقه مغز متصل می کند، قشر حسی-حرکتی بلع ارادی را آغاز می کند [۲۹].

مطالعات صورت گرفته با استفاده از تحریک مغناطیسی فراقشری مهاری نشان داد که مهار قشر حرکتی حلقی می تواند زمان واکنش بلع را کاهش دهد که ممکن است نشان دهنده بلع کمتر کنترل شده و خطر آسپیراسیون بیشتر باشد [۳۰]. یک مطالعه اخیر با استفاده از الکتروانسفالوگرافی<sup>۴۹</sup> داخل جمجمه ای نشان داد که فعالیت با فرکانس بالا در قشر حرکتی دهانی-صورتی با بلع ارادی همزمان است [۳۱]. همچنین مطالعات انجام شده با استفاده از MRI نشان داده اند که فعال سازی این ناحیه یا دوطرفه است یا در نیمکره راست بیشتر است. از نظر بالینی، بیماران سکته مغزی با آسیب به قشر مغزی اغلب دیسفاژی طولانی مدت دارند [۳۲]. علاوه بر این، مطالعات پیشگام در میمون های ماکاک با استفاده از آرایه های چندالکتروودی و XROMM نشان داده است که شکل و حرکت زبان به شدت در فعالیت نورونی قشر حرکتی دهانی-صورتی رمزگذاری می شود [۳۳، ۲].

## ساختارهای زیرقشری: گانگلیون های قاعده ای و تالاموس

گانگلیون های قاعده ای<sup>۵۰</sup> نقش مهمی در کنترل حرکت و هماهنگی از طریق یکپارچه سازی اطلاعات از نواحی قشری ایفا می کنند [۲۹]. در بیماری پارکینسون، دیسفاژی بسیار شایع است و احتمالاً ناشی از اختلال عملکرد گانگلیون های قاعده ای به دلیل تخریب نورونی در ماده سیاه<sup>۵۱</sup> می باشد [۲۸، ۲۹]. یافته های ویدئوفلوروسکوپی بلع در بیماران پارکینسون شامل کاهش سرعت حرکت استخوان هایوئید، زمان بلع طولانی تر و تأخیر در بسته شدن راه هوایی است [۲۹]. تالاموس مسئول انتقال اطلاعات حسی و حرکتی بین ساختارهای قشری و زیرقشری است [۲۹]. علاوه بر این، محققان ارتباط معنی داری بین ضایعات تالاموسی و اختلال در جابجایی قدامی استخوان هایوئید پیدا کردند که احتمالاً به دلیل تجزیه حسی-حرکتی ناشی از سکته تالاموسی است [۳۴].

## کنترل هدفمند فاز حلقی بلع

به طور سنتی، فاز حلقی بلع به عنوان یک رفلکس غیرارادی

<sup>48</sup> Corticobulbar

<sup>49</sup> Electroencephalography

<sup>50</sup> Basal ganglia

<sup>51</sup> Substantia nigra

<sup>44</sup> Dorsal motor nucleus of vagus

<sup>45</sup> Hypoglossal

<sup>46</sup> Hinkel

<sup>47</sup> Homunculus

در نظر گرفته می‌شد که به طور کامل توسط مولد الگوی مرکزی ساقه مغز کنترل می‌شود. با این حال، شواهد جدید نشان می‌دهد که نواحی بالاتر مغز نیز می‌توانند در کنترل فاز حلقی بلع مشارکت کنند تا پاسخ حرکتی را با زمینه و وظیفه فعلی تطابق دهند. فاز حلقی بلع نمی‌تواند منحصراً رفلکسی یا ارادی باشد، بلکه می‌تواند توسط دو سیستم کنترل عصبی هدفمند و غیرهدفمند تنظیم شود [۳۵].

سیستم غیرهدفمند: شامل مولد الگوی مرکزی ساقه مغز است که پاسخ‌های سریع و غیرارادی فاز حلقی را تولید می‌کند. پرسکات<sup>۵۲</sup> و همکاران (۲۰۲۰) بخشی از عصب واگ، به طور خاص نورون‌های P2RY1 واگ را شناسایی کردند که فاز حلقی بلع را همراه با پاسخ‌های دفاعی راه هوایی کنترل می‌کنند [۳۶]. سیستم هدفمند: شامل مخچه، گانگلیون‌های قاعده‌ای، تالاموس، قشر مغزی و قشر حسی-حرکتی است که می‌توانند بر مولد الگوی مرکزی ساقه مغز تأثیر بگذارند و پاسخ فاز حلقی را بر اساس ورودی شناختی، دانش آموخته شده و پیش‌بینی‌ها تنظیم کنند. شواهد رفتاری نشان داده است که عدم وجود خروجی مخچه منجر به کاهش قابل توجه ریتم لیسیدن می‌شود [۳۵]. در این راستا، گروهی از محققان شیوع قابل ملاحظه‌ای از دیسفاژی را متعاقب سکته مخچه‌ای گزارش کردند [۳۷].

## پیامدهای بالینی

یافته‌های حاصل از ثبت همزمان فعالیت مغزی (با آرایه‌های چندالکترودی) و تصویربرداری پرسرعت از حرکت زبان در ماکاک، نشان داد که قشر حرکتی دهانی-صورتی، شکل و حرکت زبان را با دقت بالایی کدگذاری می‌کند. آنچه پیش از این ناشناخته بود، مشارکت فعال و هدفمند ساختارهای بالاتر مغز (از جمله مخچه، گانگلیون‌های قاعده‌ای و قشر مغز) در تعدیل فاز حلقی بلع است؛ برخلاف تصور کلاسیک که فاز حلقی را صرفاً یک رفلکس غیرارادی ساقه مغز می‌دانست. درک این شبکه عصبی، پایه‌ای برای توسعه رویکردهای درمانی نوین در دیسفاژی فراهم کرده است. تکنیک‌های تحریک مغزی غیرتهاجمی از جمله تحریک مکرر مغناطیسی فراقشری و تحریک جریان مستقیم فراقشری می‌توانند با القای

نوروپلاستیسیته<sup>۵۳</sup> در قشر حرکتی حلقی، عملکرد بلع را در بیماران پس از سکته بهبود بخشند. متاآنالیزهای اخیر نشان داده‌اند که تحریک مکرر مغناطیسی فراقشری با فرکانس بالا بر روی قشر حرکتی آسیب‌دیده می‌تواند بلع را بهبود بخشد [۲۹]. در بیماران مبتلا به ALS، ارزیابی الکترومیوگرافی اسفنکتر کریکوفارنژال<sup>۵۴</sup> می‌تواند بیش‌رفلکسی این اسفنکتر را نشان دهد که با بسته شدن زودهنگام و انقباضات متناقض همراه است [۲۸].

## مدل‌های حیوانی دیسفاژی

### مدل سکته مغزی

علائم دیسفاژی در ۲۰ تا ۸۰ درصد بیماران پس از سکته مغزی رخ می‌دهد [۱]. مدل انسداد گذرای شریان میانی مغز<sup>۵۵</sup> در جوندگان، رایج‌ترین مدل برای مطالعه دیسفاژی پس از سکته است. محققان مدل انسداد گذرای شریان میانی مغز را در موش‌های صحرایی به عنوان یک مدل حیوانی برای بررسی دیسفاژی پس از سکته مغزی اعتبارسنجی کردند. حداکثر نیروی ارادی زبان و ویدئوفلوروسکوپی بلع در موش‌ها قبل و ۱ و ۸ هفته پس از جراحی ارزیابی شد [۳۸]. یافته‌ها نشان داد که حداکثر نیروی ارادی زبان، مساحت و سرعت بولوس در گروه انسداد گذرای شریان میانی مغز در هر دو زمان‌بندی به طور معنی‌داری کاهش یافت. روش دیگر القای ایسکمی، مدل ترومبوز نوری<sup>۵۶</sup> است که با تزریق داخل وریدی رز بنگال<sup>۵۷</sup> و تابش لیزر، انسداد موضعی عروق کورتیکال ایجاد می‌شود. این مدل امکان ایجاد ضایعه دقیق در قشر حرکتی اولیه را فراهم می‌کند که نقش مهمی در شروع و هماهنگی بلع ارادی دارد [۳۹].

### مدل بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون یک بیماری نورودژنراتیو مزمن ناشی از تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در ماده سیاه است. روش‌های مدل‌سازی در جوندگان شامل تزریق نوروتوکسین‌ها و مدل‌های ژنتیکی می‌شود [۴۰]. بیش از ۸۰ درصد بیماران پارکینسون دچار دیسفاژی می‌شوند که یکی از علل اصلی مرگ و میر است [۴۱]. در مدل‌های جوندگان، دیسفاژی با اختلال در کنترل حسی-

<sup>55</sup> Transient middle cerebral artery occlusion

<sup>56</sup> Photothrombosis

<sup>57</sup> Rose bengal

<sup>52</sup> Prescott

<sup>53</sup> Neuroplasticity

<sup>54</sup> Cricopharyngeal

این هسته‌ها که نقش کلیدی در عصب‌دهی عضلات حلقی و حنجره‌ای دارند، منجر به اسپاسم عضلات حلقی، ناتوانی در هماهنگی حرکات بلع و در نهایت دیسفاژی شدید می‌گردد [۴۸]. مطالعات ردیابی ترانس‌نورونی در جوندگان نشان داده است که ویروس هاری به طور همزمان تمام جمعیت‌های نورونی هم‌سیناپس را آلوده می‌کند و این ویژگی، مدل هاری را برای مطالعه‌ی شبکه‌های عصبی درگیر در بلع ارزشمند ساخته است [۵۰]. هیدروفوبیا (ترس از آب) که یکی از علائم پاتوگنومونیک<sup>۶۰</sup> هاری است، در مدل‌های حیوانی به اسپاسم عضلات تنفسی و حلقی در هنگام تلاش برای بلع مرتبط دانسته شده و تصور می‌شود که ناشی از درگیری انتخابی نورون‌های مهاری بازدمی در نزدیکی هسته‌ی مبهم باشد [۴۸، ۴۹]. مدل هاری به دلیل تخریب انتخابی هسته‌های حرکتی ساقه مغز، بینش‌های ارزشمندی در مورد نقش این ساختارها در کنترل بلع و پاتوفیزیولوژی دیسفاژی‌های ناشی از ضایعات عصبی فراهم می‌آورد.

### سایر پستانداران و نخستیان غیرانسان

اگرچه جوندگان رایج‌ترین مدل‌ها هستند، سایر پستانداران (خوک، سگ، گربه) و نخستیان غیرانسان شباهت‌های آناتومیک بیشتری به انسان دارند. خوک‌های تازه‌متولد شده به دلیل شباهت در اندازه و انطباق حنجره-کام در مطالعه بلع نوزادان استفاده می‌شوند [۱]. در مدل‌های سگ، مشخص شد که تحریک الکتریکی عصب حنجره‌ای فوقانی می‌تواند بسته شدن گلو را با شل شدن اسفنکتر کریکوفارنژال هماهنگ کند و این رویکرد پتانسیلی برای توسعه ایمپلنت‌های کنترل آسپیراسیون در انسان دارد [۵۱].

نخستیان غیرانسان بیشترین شباهت را به انسان دارند، اما هزینه بالا و مسائل اخلاقی استفاده گسترده را محدود می‌کند. در مدل‌های ALS، مارموس‌ها<sup>۶۱</sup> و ماکاک‌ها به دلیل توانایی در نمایش فنوتیپ کامل‌تر بیماری (از جمله درگیری نورون‌های حرکتی فوقانی و تحتانی) نسبت به جوندگان برتری دارند. روش‌های اصلی تولید این مدل‌ها شامل القای بیان ژن‌های جهش‌یافته‌ی SOD1، FUS و TARDBP (کدکننده‌ی پروتئین TDP-43) از طریق تکنیک‌های پیشرفته‌ای نظیر تزریق

حرکتی عضلات زبان همراه است. سیوچی<sup>۵۸</sup> و همکاران (۲۰۱۱) با تزریق یک‌طرفه ۶-هیدروکسی‌دوپامین، مدل دیسفاژی پارکینسون را ایجاد کردند [۴۲]. گروهی دیگر از محققان با همین روش، رفتار بلع را در مدل‌های پیری و پارکینسون مطالعه کردند [۴۳]. علاوه بر اختلالات بلع، بیماران پارکینسون به طور شایع دچار اختلالات صوتی نیز می‌شوند که بر کیفیت زندگی آن‌ها تأثیر می‌گذارد [۴۴].

### مدل اسکروز جانبی آمیوتروفیک (ALS)

ALS یک بیماری نورودژنراتیو پیشرونده با ضعف زبان و فلج عضلانی است. بیشتر مدل‌های جوندگان در این زمینه موش‌های ترانسژنیک SOD1-G93A را شامل می‌شوند که در آنها ژن SOD1 دچار جهش می‌شود و علائم حرکتی از حدود ۹۰ روزگی شروع می‌شود و دیسفاژی دهانی-حلقی را در مراحل پیشرفته (روزهای ۱۲۰-۱۰۰) نشان می‌دهد [۴۵]. لور<sup>۵۹</sup> و همکاران (۲۰۰۹) برای اولین بار نشان دادند که موش‌های SOD1-G93A یک مدل حیوانی معتبر برای دیسفاژی دهانی در ALS هستند. رفتارهای دهانی (نرخ لیسیدن و جویدن) در ۳۰ موش ترانسژنیک در سه مرحله (بدون علامت، شروع بیماری و مرحله نهایی) ارزیابی شد. در هر سه زمان‌بندی، نرخ لیسیدن و جویدن در موش‌های ترانسژنیک به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود. همچنین مصرف آب در موش‌های ترانسژنیک کاهش معنی‌دار نشان داد [۴۶]. این یافته‌ها یک همبستگی بالینی-آسیب‌شناختی بین اختلال عملکرد دهانی و آسیب‌شناسی عصبی ایجاد کرد. در مطالعه‌ی بعدی، شواهد نورودژنراسیون در مرحله حلقی بلع نیز شناسایی شد [۴۷].

### مدل عفونت ویروسی (هاری)

هاری یک بیماری کشنده ویروسی است که در مدل‌های حیوانی مختلف (از جمله موش، سگ، گربه و نخستیان) برای مطالعه‌ی درگیری ساقه مغز و اختلالات بلع مورد استفاده قرار گرفته است [۴۸، ۴۹]. در این مدل‌ها، ویروس هاری وارد سیستم عصبی شده و به طور انتخابی نورون‌های ساقه مغز، به ویژه هسته‌های حرکتی اعصاب مغزی (شامل هسته مبهم و هسته‌های حرکتی عصب واگ) را تخریب می‌کند [۵۰]. تخریب

<sup>60</sup> Pathognomonic

<sup>61</sup> Marmoset

<sup>58</sup> Cuccci

<sup>59</sup> Lever

## پیامدهای بالینی برای گفتاردرمانی

یافته‌های این مقاله مروری می‌تواند پیامدهایی برای ارزیابی و درمان دیسفاژی در گفتاردرمانی داشته باشد، هرچند این توصیه‌ها بر اساس شواهد حیوانی ارائه شده‌اند و نیازمند تأیید در کارآزمایی‌های بالینی انسانی هستند. جدول ۳ این پیامدهای بالینی را به صورت خلاصه ارائه می‌دهد.

## محدودیت‌های مطالعه

این مقاله مروری دارای محدودیت‌هایی است که باید مورد توجه قرار گیرد:

۱- تعمیم‌پذیری یافته‌های مدل‌های حیوانی به انسان: اگرچه ماکاک بیشترین شباهت را به انسان دارد، اما تفاوت‌های آناتومیک و فیزیولوژیک ظرفیتی وجود دارد که ممکن است بر تعمیم‌پذیری یافته‌ها تأثیر بگذارد.

۲- تعداد محدود مطالعات XROMM در ماکاک: مطالعات XROMM در ماکاک به دلیل هزینه بالا و پیچیدگی فنی، تعداد نمونه محدودی دارند.

۳- عدم وجود گفتار در مدل‌های حیوانی: مدل‌های حیوانی نمی‌توانند پیچیدگی گفتار انسان را بازتولید کنند و یافته‌های آن‌ها عمدتاً به بلع مواد غذایی محدود است.

۴- فقدان مطالعات بین‌رشته‌ای کافی: شکاف قابل توجهی بین یافته‌های فیزیولوژی مقایسه‌ای در مدل‌های حیوانی و کاربردهای بالینی در گفتاردرمانی وجود دارد.

۵- محدودیت جمعیت‌شناختی مدل‌های حیوانی: بیشتر مطالعات حیوانی بر روی حیوانات جوان، سالم و بدون بیماری‌های همراه انجام شده‌اند، در حالی که بیماران مبتلا به دیسفاژی غالباً سالمند و دارای چندین بیماری همزمان هستند. این تفاوت می‌تواند تعمیم‌پذیری نتایج را به جمعیت بالینی محدود کند.

## پیشنهادهایی برای تحقیقات آینده

بر اساس یافته‌های این مقاله، پیشنهادها زیر ارائه می‌شود:

توسعه مدل‌های مزمن دیسفاژی

بیشتر مطالعات فعلی بر مدل‌های حاد متمرکز هستند. توسعه مدل‌های مزمن (مانند اسکار تار صوتی، فیبروز پس از رادیوتراپی) برای درک بازتوانی بلندمدت ضروری است.

ویروس‌های مرتبط با آدنو (AAV) به بافت هدف یا ویرایش ژنوم با سیستم CRISPR/Cas9 است. بسته به نوع ژن جهش‌یافته، تعداد کپی‌های درج‌شده و جایگاه ادغام، شروع علائم حرکتی در این مدل‌ها بین ۲ تا ۴ ماهگی متغیر است. همچنین، مطالعات رفتاری در این نخستیان‌ها نشان‌دهنده الگوهای متفاوتی از دیسفاژی (اختلال بلع) با غلبه‌ی درگیری حلقی یا دهانی-حلقی ترکیبی است که این تنوع فنوتیپی، آن‌ها را برای بررسی مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک و ارزیابی درمان‌های ژنی و سلولی، به ویژه در مراحل پیش‌بالینی، ارزشمند می‌سازد [۵۲، ۵۳]. آنچه از این مرور برمی‌آید، این است که هر مدل حیوانی، پنجره‌ای به سوی جنبه‌ای خاص از پاتوفیزیولوژی دیسفاژی می‌گشاید و انتخاب آگاهانه‌ی هر یک، کلید دستیابی به نتایج قابل تعمیم‌تر است. به عبارت دیگر، مدل‌های جوندگان برای غربالگری درمان‌های ژنتیکی و دارویی در بیماری‌های نورودژنراتیو کارآمدند، در حالی که مدل‌های نخستیانان (ماکاک) برای بررسی دقیق بیومکانیک و کنترل عصبی بلع، شباهت بیشتری به انسان دارند. با این حال، به دلیل محدودیت‌های اخلاقی و هزینه، استفاده از نخستیان معمولاً به مراحل پایانی اعتبارسنجی پیش‌بالینی پیش از کارآزمایی‌های انسانی محدود می‌شود.

## روش‌های ارزیابی عملکرد بلع در مدل‌های حیوانی

ارزیابی عملکرد بلع در مدل‌های حیوانی برای تعیین موفقیت مدل و اثربخشی درمان‌ها ضروری است. ویدئوفلوروسکوپی بلع استاندارد طلایی تشخیص دیسفاژی در انسان است و در مدل‌های حیوانی نیز کاربرد دارد. در مطالعه کالینز<sup>۶۲</sup> و کونور<sup>۶۳</sup> (۲۰۱۹)، از ویدئوفلوروسکوپی بلع برای اندازه‌گیری مساحت و سرعت بولوس استفاده شد [۳۸]. در جوندگان، ویدئوفلوروسکوپی بلع می‌تواند با نرخ بالاتری (۵۰۰-۱۰۰ فریم در ثانیه) تصویربرداری کند [۷]. الکترومیوگرافی برای اندازه‌گیری سیگنال‌های الکتریکی در عضلات عمقی مرتبط با بلع استفاده می‌شود. آندوسکوپی فیبراپتیک<sup>۶۴</sup> بلع نیز امکان مشاهده مستقیم فعالیت حلق را فراهم می‌کند [۲۵]. در برخی مطالعات، ارزیابی رفتار دهانی شامل نرخ لیسیدن و نرخ جویدن به عنوان روش‌های غیرتهاجمی برای ارزیابی دیسفاژی در مدل ALS استفاده شد [۴۶].

<sup>64</sup> Fiberoptic

<sup>62</sup> Cullins

<sup>63</sup> Connor

جدول ۳- پیامدهای بالینی یافته‌های فیزیولوژی مقایسه‌ای برای گفتاردرمانی

| سطح/بیماری                        | یافته کلیدی                                                                                                        | کاربرد بالینی در گفتاردرمانی                                                                                                                       | روش ارزیابی پیشنهادی                                                                                                                                                                                       | روش درمانی پیشنهادی                                                                                                                                           | منبع     |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| بیومکانیک (TBR)                   | عقب‌کشی قاعده زبان ناشی از مکانیسم هیدرولیک (جلو و بالا رفتن استخوان هایونید) است                                  | تمرکز بر تقویت عضلات سوپراهایونید به جای عضلات زبان                                                                                                | ویدئوفلوروسکوپی بلع (VFSS)، اولتراسوند استخوان هایونید                                                                                                                                                     | تمرین شیکر، تکنیک جمع کردن چانه، مانور مندلسون                                                                                                                | [۵]      |
| بیومکانیک (جویدن)                 | خمش و چرخش زبان در حین جویدن برای قرار دادن بولوس بین دندان‌ها ضروری است                                           | بازتوانی حرکات سه‌بعدی زبان در دیسفاژی دهانی                                                                                                       | اولتراسوند سه‌بعدی، ارزیابی بالینی                                                                                                                                                                         | تمرینات مقاومتی زبان همراه با بازخورد زیستی                                                                                                                   | [۶]      |
| کنترل عصبی                        | فاز حلقی بلع می‌تواند تحت کنترل هدفمند قرار گیرد                                                                   | رویکردهای شناختی-حرکتی؛ آماده‌سازی قبل از بلع                                                                                                      | اندازه‌گیری زمان واکنش بلع در شرایط تکالیف دوگانه (Dual-Task)                                                                                                                                              | آموزش آگاهی از بولوس و ویژگی‌های غذا                                                                                                                          | [۳۵]     |
| مدل سگته مغزی                     | کاهش نیروی زبان و سرعت بولوس                                                                                       | اندازه‌گیری نیروی زبان به عنوان شاخص پیگیری                                                                                                        | اندازه‌گیری حداکثر فشار زبان (MTP)، ویدئوفلوروسکوپی بلع (VFSS) نیمه‌کمی                                                                                                                                    | تمرینات مقاومتی زبان پیشرونده                                                                                                                                 | [۳۸]     |
| مدل اسکروز جانبی آمیوتروفیک (ALS) | مدل tMCAO کاهش نیروی زبان، مساحت و سرعت بولوس را نشان می‌دهد؛ تحریک مغزی غیرتهاجمی نوروپلاستیسیته را القا می‌کند   | ارزیابی نرخ لیسیدن و جویدن به عنوان یک روش غیرتهاجمی برای پیگیری پیشرفت بیماری؛ انجام تمرینات با شدت کم برای جلوگیری از خستگی عضلات پیاپی (بولبار) | شمارش نرخ لیسیدن، ویدئوفلوروسکوپی بلع (VFSS)، الکترومیوگرافی اسفنکتر کریکوفارنژال (CP-EMG)، ارزیابی آندوسکوپی بلع (FEES)                                                                                   | تمرینات با شدت کم (Low-Load)، استفاده از استراتژی‌های جبرانی، مشاوره زود هنگام برای انجام گاستروستومی آندوسکوپیک از طریق پوست (PEG)                           | [۴۶، ۴۷] |
| پارکینسون                         | بیش از ۸۰ درصد بیماران دچار دیسفاژی می‌شوند؛ روش‌های مدل‌سازی در چوندگان شامل تزریق نوروتوکسین‌ها و مدل‌های ژنتیکی | رویکرد تیم چندرشته‌ای؛ انتخاب ابزار مناسب ارزیابی صدا بر اساس مرحله بیماری؛ پتانسیل مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی                                         | غریبالگری منظم بالینی همراه با ویدئوفلوروسکوپی بلع (VFSS) یا ارزیابی آندوسکوپی بلع (FEES)؛ استفاده از شاخص CAPE-V برای تمام مراحل بیماری و شاخص GRBASZero فقط برای مراحل پیشرفته؛ اندازه‌گیری سطح هموستتین | ترکیبی از رویکردهای رفتاری، تغذیه‌ای و دارویی؛ استفاده از روش درمانی لی سلورمن با صدای بلند (LSVT LOUD) برای اختلالات صوتی؛ تمرینات مقاومتی زبان با شدت مناسب | [۳۹-۴۳]  |

انتقال یافته‌های XROMM به کلینیک

اولتراسوند سه‌بعدی می‌تواند شکاف بین مدل حیوانی و کاربرد بالینی را پر کند.

توسعه روش‌های غیرتهاجمی برای ارزیابی حرکات سه‌بعدی زبان در انسان (مانند تصویربرداری تشدید مغناطیسی پویا یا

### مطالعات ترکیبی تحریک مغزی و بازتوانی بلع

بررسی اثر ترکیبی تحریک مکرر مغناطیسی فراقشری یا تحریک جریان مستقیم فراقشری با تمرینات سنتی بلع در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌شده ضروری است.

### بررسی نقش سیستم هدفمند در بازتوانی بلع

طراحی پروتکل‌های بازتوانی شناختی-حرکتی که بر آماده‌سازی قبل از بلع تأکید دارند، ضروری به نظر می‌رسد.

### توسعه مدل‌های حیوانی برای دیسفاژی عملکردی

مدل‌های حیوانی برای دیسفاژی با زمینه روان‌زاد وجود ندارد.

### بررسی تفاوت‌های جنسیتی در بیومکانیک بلع

مطالعات موجود عمدتاً بر حیوانات نر متمرکز بوده‌اند.

## نتیجه‌گیری

فیزیولوژی مقایسه‌ای در مدل‌های پستانداران پنجره‌ای ارزشمند به مکانیسم‌های پنهان بلع گشوده است. یافته‌های کلیدی این مقاله را می‌توان در سه پیام اصلی خلاصه کرد:

- ۱- مکانیسم هیدرولیک به عنوان جایگزینی قوی برای فرضیه‌های سنتی: مطالعات XROMM در ماکاک حاکی از آن است که عقب‌کشی قاعده زبان عمدتاً ناشی از جلو و بالا رفتن استخوان هایوئید (مکانیسم هیدرولیک) است، نه انقباض مستقیم عضلات خارجی زبان. اگرچه این یافته‌ها فرضیه‌های پیشین را در مدل حیوانی به طور جدی به چالش می‌کشد، تأیید نهایی این مکانیسم در انسان نیازمند توسعه روش‌های غیرتهاجمی پیشرفته‌تر مانند MRI پویا یا اولتراسوند سه‌بعدی است. با این حال، برای گفتاردرمانی، اولویت دادن به تمرین عضلات سوپراهایوئید (مانند تمرین شیکر و جمع کردن چانه) بر تمرین مستقیم زبان، بر اساس شواهد موجود، به نظر می‌رسد منطقی باشد.

- ۲- کنترل بلع هدفمند است، نه صرفاً بازتابی: شواهد فزاینده نشان می‌دهد که فاز حلقی بلع نه تنها توسط مولد الگوی مرکزی ساقه مغز، بلکه تحت تأثیر هدفمند مخچه، گانگلیون‌های قاعده‌ای و قشر مغز قرار دارد. این یافته، رویکردهای شناختی-حرکتی و آماده‌سازی قبل از بلع را در بازتوانی دیسفاژی توجیه

می‌کند، هرچند مطالعات بالینی بیشتری برای تعیین مؤلفه‌های مؤثر این رویکردها مورد نیاز است.

۳- انتخاب مدل حیوانی باید بر اساس سؤال بالینی باشد: برای مطالعه بیومکانیک و کنترل عصبی بلع، ماکاک بیشترین شباهت را به انسان دارد و یافته‌های آن می‌توانند تا حدی قابل تعمیم است. در مقابل، برای غربالگری درمان‌های نوین در سگته مغزی، پارکینسون و ALS، مدل‌های جوندگان به دلیل هزینه پایین و امکان دستکاری ژنتیکی ارزشمند هستند، هرچند تعمیم نتایج به انسان نیازمند احتیاط و تأیید در مطالعات انسانی است. درک این تنوع، چارچوبی نظام‌مند برای طراحی درمان‌های هدفمند در گفتاردرمانی فراهم می‌آورد، مشروط بر آنکه بالینگران محدودیت‌های هر مدل را در نظر داشته باشند.

در مجموع، رویکرد «یک روش برای همه» در بازتوانی بلع کافی نبوده و همکاری میان‌رشته‌ای فیزیولوژیست‌ها، دامپزشکان و گفتاردرمان‌ها برای ترجمه این یافته‌ها به مداخلات بالینی قابل دسترس و معتبر، ضروری است.

## سپاسگزاری

بدین‌وسیله نویسندگان، از همکاری گروه گفتاردرمانی دانشکده توانبخشی دانشگاه علوم پزشکی بابل و گروه فیزیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران در به انجام رساندن این مطالعه تشکر و قدردانی می‌کنند.

## ملاحظات مالی

این مطالعه هیچگونه حمایت مالی را دریافت نکرده است.

## تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

## نقش نویسندگان

ک.م.: طراحی مطالعه، جمع‌آوری مقالات و نگارش پیش‌نویس مقاله؛ ک.م.: ویرایش مقاله؛ م.ز.: نظارت بر حسن اجرای مطالعه.

## اظهاریانه

حین آماده‌سازی این اثر، نویسندگان از هیچ ابزار هوش مصنوعی استفاده ننموده است.

## فهرست منابع

- [1] Bai J, Cheng K, Zhang N, Chen Y, Ni J, Wang Z, Research advances in dysphagia animal models. *Animal Models Exp Med* 8 (2025) 1579-1589.
- [2] Ross CF, Laurence-Chasen JD, Li P, Orsbon C, Hatsopoulos NG, Biomechanical and cortical control of tongue movements during chewing and swallowing. *Dysphagia* 39 (2024) 1-32.
- [3] Hinkel CJ, Sharma R, Thakkar MM, Takahashi K, Hopewell BL, Lever TE, Neural mechanisms contributing to dysphagia in mouse models. *Otolaryngol Head Neck Surg* 155 (2016) 303-306.
- [4] Miller AJ, Oral and pharyngeal reflexes in the mammalian nervous system: their diverse range in complexity and the pivotal role of the tongue. *Crit Rev Oral Biol Med* 13 (2002) 409-425.
- [5] Orsbon CP, Gidmark NJ, Gao T, Ross CF, XROMM and diceCT reveal a hydraulic mechanism of tongue base retraction in swallowing. *Sci Rep* 10 (2020) 8215.
- [6] Feilich KL, Laurence-Chasen JD, Orsbon C, Gidmark NJ, Ross CF, Twist and chew: three-dimensional tongue kinematics during chewing in macaque primates. *Biol Lett* 17 (2021) 20210431.
- [7] German RZ, Crompton AW, Gould FDH, Thexton AJ, Animal models for dysphagia studies: what have we learnt so far. *Dysphagia* 32 (2017) 73-77.
- [8] Mahdavi K, Zendeheel M, Baghbanzadeh A. Central effects of opioidergic system on food intake in birds and mammals: a review. *Vet Res Commun* 47 (2023) 1103-1114.
- [9] Mahdavi K, Zendeheel M, Zarei H, The role of central neurotransmitters in appetite regulation of broilers and layers: similarities and differences. *Vet Res Commun* 48 (2024) 1313-1328.
- [10] Mahdavi K, Zendeheel M, Zarei H, Central regulation of appetite in birds: recent advances and future perspective. *J Poult Sci Avian Dis* 1 (2023) 42-50.
- [11] Gharaie ML, Zendeheel M, Mahdavi K, Investigating the role of melanocortinergic, glutamatergic and neuropeptide Y systems on hypophagia caused by gastric inhibitory polypeptide (GIP) in broilers. *Poult Sci* 1 (2025) 106324.
- [12] Mahdavi K, Zendeheel M, Zarei H, Decoding the role of ghrelin and its interactions with central signaling pathways in avian appetite regulation. *Vet Res Commun* 49 (2025) 73.
- [13] Liu ZJ, Shcherbatyy V, Kayalioglu M, Seifi A, Internal kinematics of the tongue in relation to muscle activity and jaw movement in the pig. *J Oral Rehabil* 36 (2009) 660-674.
- [14] Li P, Ross CF, Luo ZX, Morphological disparity and evolutionary transformations in the primate hyoid apparatus. *J Hum Evol* 162 (2022) 103094.
- [15] Scapino RP, Function of Digastric muscle in carnivores. *J Morphol* 150 (1976) 843-859.
- [16] Brainerd EL, Baier DB, Gatesy SM, Hedrick TL, Metzger KA, Gilbert SL, Crisco JJ, X-ray reconstruction of moving morphology (XROMM): precision, accuracy and applications in comparative biomechanics research. *J Exp Zool A Ecol Genet Physiol* 313 (2010) 262-279.
- [17] Kier WM, Smith KK, Tongues, tentacles and trunks: the biomechanics of movement in muscular-hydrostats. *Zool J Linn Soc* 83 (1985) 307-324.
- [18] Franks HA, Crompton AW, German RZ, Mechanism of intraoral transport in macaques. *Am J Phys Anthropol* 65 (1984) 275-282.
- [19] Thexton AJ, McGarrick JD, Tongue movement of the cat during lapping. *Arch Oral Biol* 33 (1988) 331-339.
- [20] Napadow VJ, Chen Q, Wedeen VJ, Gilbert RJ, Biomechanical basis for lingual muscular deformation during swallowing. *Am J Physiol* 277 (1999) G695-701.
- [21] Palmer JB, Rudin NJ, Lara GL, Crompton AW, Coordination of mastication and swallowing. *Dysphagia* 7 (1992) 187-200.
- [22] Abd-el-Malek S, The part played by the tongue in mastication and deglutition. *J Anat* 89 (1955) 250-254.
- [23] Mioche L, Hiimeae KM, Palmer JB, A postero-anterior videofluorographic study of the intra-oral management of food in man. *Arch Oral Biol* 47 (2002) 267-280.
- [24] Tomura Y, Ide Y, Kamijo Y, Studies on the morphological changes of the tongue movements during mastication by X-ray TV cinematography. In: Kawamura Y, Dubner R, editors. Orofacial sensory and motor functions. Tokyo: Quintessence Publishing Co., Inc, 1981: 45-52.
- [25] Kayalioglu M, Shcherbatyy V, Seifi A, Liu ZJ, Roles of intrinsic and extrinsic tongue muscles in feeding: electromyographic study in pigs. *Arch Oral Biol* 52 (2007) 786-796.
- [26] Duanmu Z, Ali SJV, Allen J, Cheng LK, Stommel M, Xu W, A review of in vitro and in silico swallowing simulators: design and applications. *IEEE Trans Biomed Eng* 71 (2024) 2042-2057.
- [27] Olson RA, Wood MK, Montuelle SJ, Williams SH, The oral sensory system and dynamic modulation of tongue kinematics during chewing in a carnivorous omnivore. *Integr Comp Biol* 65 (2025) 1397-1415.
- [28] D'Alatri L, Marchese MR, Tizio A, Galli J., Pathophysiology and etiology of brainstem-related dysphagia. *Audiol Res* 15 (2025) 153.
- [29] Wei KC, Wang TG, Hsiao MY, The cortical and subcortical neural control of swallowing: a narrative review. *Dysphagia* 39 (2024) 177-197.
- [30] Mistry S, Verin E, Singh S, Jefferson S, Rothwell JC, Thompson DG, Hamdy S, 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(Pt 2):525-538.
- [31] Hashimoto H, Takahashi K, Kameda S, Yoshida F, Maezawa H, Oshino S, Tani N, Khoo HM, Yanagisawa T, Yoshimine T, Kishima H, Hirata M, Swallowing-related neural oscillation: an intracranial EEG study. *Ann Clin Transl Neurol* 8 (2021) 1224-1238.
- [32] Galovic M, Leisi N, Müller M, Weber J, Tettenborn B, Brugger F, Abela E, Weder B, Kägi G, Neuroanatomical correlates of tube dependency and impaired oral intake after hemispheric stroke. *Eur J Neurol* 23 (2016) 926-934.
- [33] Laurence-Chasen JD, Ross CF, Arce-McShane FI, Hatsopoulos NG, Robust cortical encoding of 3D

- tongue shape during feeding in macaques. *Nat Commun* 14 (2023) 2991.
- [34] Wilmskoetter J, Bonilha L, Martin-Harris B, Elm JJ, Horn J, Bonilha HS, Mapping acute lesion locations to physiological swallow impairments after stroke. *NeuroImage Clin* 22 (2019) 101685.
- [35] Zainae S, Archer B, Scherer R, Bingman V, Ghasemi M, Revealing goal-directed neural control of the pharyngeal phase of swallowing. *Dysphagia* 39 (2024) 528-540.
- [36] Prescott SL, Umans BD, Williams EK, Brust RD, Liberles SD, An airway protection program revealed by sweeping genetic control of vagal afferents. *Cell* 181 (2020) 574-589.
- [37] Huang L, Wang Y, Sun J, Zhu L, Liu J, Wu Y, Shan C, Yan J, Wan P, Incidence and risk factors for dysphagia following cerebellar stroke: a retrospective cohort study. *Cerebellum* 22 (2023) 1-11.
- [38] Cullins MJ, Connor NP, Reduced tongue force and functional swallowing changes in a rat model of post stroke dysphagia. *Brain Res* 1717 (2019) 160-166.
- [39] Watson BD, Dietrich WD, Busto R, Wachtel MS, Ginsberg MD, Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. *Ann Neurol* 17 (1985) 497-504.
- [40] Rahmani B, Zendehdel M, Babapour V, Sadeghinezhad J, Alirezai M, Evaluation of betaine neuroprotective effects on 6-hydroxydopamine induced hemi-Parkinsonism in male Wistar rats. *Iran J Vet Med* 13 (2019) 290-302.
- [41] Mahdavi K, Khoramshahi H, Rehabilitation management and treatment of swallowing disorder in patients with Parkinson's disease: a narrative review. *Jundishapur Sci Med J* 24 (2025) 153-165.
- [42] Ciucci MR, Russell JA, Schaser AJ, Doll EJ, Vinney LM, Connor NP, Tongue force and timing deficits in a rat model of Parkinson disease. *Behav Brain Res* 222 (2011) 315-320.
- [43] Russell JA, Ciucci MR, Hammer MJ, Connor NP, Videofluorographic assessment of deglutitive behaviors in a rat model of aging and Parkinson disease. *Dysphagia* 28 (2013) 95-104.
- [44] Saadat P, Khoramshahi H, Mahdavi K, Zahedi F, Ahmadi A, Nikbakht HA, Comparison of two auditory-perceptual evaluation indexes, CAPE-V and GRBAS (machine learning), in patients with Parkinson's disease. *J Voice* S0892 (2025) 1997(25)00361-3.
- [45] Gurney ME, Pu H, Chiu AY, Dal Canto MC, Polchow CY, Alexander DD, Caliendo J, Hentati A, Kwon YW, Deng HX, Chen W, Zhai P, Sufit RL, Siddique T, Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu,Zn superoxide dismutase mutation. *Science* 264 (1994) 1772-1775.
- [46] Lever TE, Gorsek A, Cox KT, O'Brien KF, Capra NF, Hough MS, Murashov AK, An animal model of oral dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Dysphagia* 24 (2009) 180-195.
- [47] Lever TE, Simon E, Cox KT, Capra NF, O'Brien KF, Hough MS, Murashov AK, A mouse model of pharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Dysphagia* 25 (2010) 112-126.
- [48] Jackson AC, Rabies. *Can J Neurol Sci* 27 (2000) 278-283.
- [49] Fisher CR, Streicker DG, Schnell MJ, The spread and evolution of rabies virus: conquering new frontiers. *Nat Rev Microbiol* 16 (2018) 241-255.
- [50] Ugolini G, Rabies virus as a transneuronal tracer of neuronal connections. *Adv Virus Res* 79 (2011) 165-202.
- [51] Broniatowski M, Dessoffey R, Azar K, Davies CR, Trott MS, Miller FR, Tucker HM, Electronic integration of glottic closure and cricopharyngeal relaxation for the control of aspiration: a canine study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 112 (1995) 424-429.
- [52] Uchida A, Sasaguri H, Kimura N, Tajiri M, Ohkubo T, Ono F, Sasaki T, Niwa J, Yoshihara T, Ishigaki S, Sobue G, Katsuno M, Non-human primate model of amyotrophic lateral sclerosis with cytoplasmic mislocalization of TDP-43. *Brain* 146 (2023) 2883-2895.
- [53] Kang Y, Chu C, Wang F, Niu Y, CRISPR/Cas9-mediated genome editing in nonhuman primates. *Dis Model Mech* 12( 2019) dmm039982.

## Review paper

Decoding the hidden mechanisms of swallowing  
using comparative physiology in mammalian modelsKaraneh Mahdavi<sup>1</sup>, Kimia Mahdavi<sup>2</sup>, Morteza Zendeheel<sup>2\*</sup>*1. Department of Speech Therapy, School of Rehabilitation, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran**2. Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran*

Received: 7 June 2026

Accepted: 14 July 2026

## Abstract

Swallowing disorders (dysphagia) are among the most common and dangerous consequences of neurological diseases; however, their hidden mechanisms remain unknown due to limitations of invasive human studies. This narrative review adopts a "decoding" approach to demonstrate how comparative physiology in mammalian models uncovers the hidden layers of swallowing mechanisms and what insights this provides for speech therapy. At the comparative anatomical level, X-ray Reconstruction of Moving Morphology (XROMM) studies in macaques have refuted the traditional hypothesis of a dominant hyoid muscle role in tongue base retraction, instead revealing intrinsic tongue compression. At the biomechanical level, three-dimensional imaging in pigs and macaques has revealed complex tongue flexion and roll patterns during mastication and swallowing, showing striking similarity to human tongue movements. At the neural control level, simultaneous recordings from multi-electrode arrays in macaque primary motor cortex and high-speed tongue imaging have proven precise encoding of tongue shape and motion in this region; a finding that strengthens the brain-machine interface promise for swallowing rehabilitation. At the clinical level, rodent models of nerve injury and models of neurodegenerative diseases, including stroke, Parkinson's, and ALS, have enabled novel therapy screening and identification of phenotype-specific pathophysiological elements. Overall, comparative physiology, by decoding the anatomical, biomechanical, and neural layers of swallowing, has not only refuted old hypotheses but also opened practical pathways for targeted dysphagia diagnosis and treatment. Understanding mechanism diversity across mammalian species provides a systematic framework for appropriate animal model selection and designing targeted speech therapy interventions.

**Keywords:** Swallowing, Dysphagia, Comparative physiology, Speech therapy, Mammalian models

Please cite this article as follows:

Mahdavi K, Mahdavi K, Zendeheel M, Decoding the hidden mechanisms of swallowing using comparative physiology in mammalian models. *Iran J Physiol Pharmacol* 10 (2026) 43-59.

\*Corresponding author: zendeheel@ut.ac.ir (ORCID ID 0000-0001-8252-9423)