

Drget kortikospinalne proge* Corticospinal tract jitter*

Tadej Avčin**, Marko Korošec***

Deskriptorji
piramidna proga
motorični nevroni
motorična skorja
električna draženje
roka
sinaptični prenos

Descriptors
pyramidal tract
motor neurons
motor cortex
electric stimulation
arm
synaptic transmission

Izvleček. Pri 14 zdravih prostovoljcih smo preučevali učinkovitost nadzora kortikospinalne proge nad spinalnimi motonevroni, ki pripadajo mišicam zgornjega uda. Domnevali smo, da je nadzor nad motonevroni distalnih mišic učinkovitejši. Motorično možgansko skorjo smo dražili z neinvazivnim električnim in magnetnim draženjem. Odzive posamičnih motoričnih enot smo detektirali v mišicah abduktor mezinca in biceps brahii. Pogostnost odzivanja motoričnih enot na draženje smo prikazali v obliki frekvenčnih histogramov podražljajne verjetnosti proženja. Za obdobja povečane verjetnosti proženja smo določili latenčno spremenljivost zaporednih odzivov – drget kortikospinalne proge. Z merjenjem njihovih širin smo ocenili trajanje rastočih faz ekscitacijskih postsinaptičnih potencialov (EPSP), iz deleža odzivov v prvem obdobju pa velikosti le-teh. Motorične enote so se na draženje odzivale v enem ali v več obdobjih povečane verjetnosti proženja. Velikost drgeta kortikospinalne proge je bila statistično neznačilno različna in majhna za obe mišici (za mišico abduktor mezinca med 289 in 428 μ s, za mišico biceps brahii med 358 in 431 μ s). Tudi trajanje rastočih faz EPSP je bilo za obe mišici enako (med 1,1 in 1,5 ms). Povprečna velikost EPSP je bila za motonevrone mišice abduktor mezinca 5,0 mV, za motonevrone mišice biceps brahii pa 4,7 mV. Razmeroma majhne vrednosti drgeta kortikospinalne proge in kratko trajanje rastočih faz EPSP podpirajo domnevo, da ima pri človeku kortikospinalna proga z motonevroni lahko monosinaptičen stik. Približno enake velikosti EPSP kažejo na enako učinkovit sinaptični prenos v obeh mišicah. Rezultati raziskave ne podpirajo delovne hipoteze o učinkovitejšem nadzoru kortikospinalne proge nad motonevroni distalnih mišic.

Abstract. Corticospinal influences on distal and proximal muscles of the upper limb were studied in 14 normal volunteers. The techniques of electrical and magnetic corticospinal tract activation through intact scalp were used. Recordings were made of the discharges of single motor units from the abductor digiti minimi and biceps brachii muscles. Poststimulus time histograms (PSTHs) of the motor unit discharges were constructed. The latency variation of consecutive single motor unit responses (the corticospinal tract jitter) was determined for each period of increased firing probability (peak). The rise time of excitatory postsynaptic potential (EPSP) was estimated from the duration of the period of increased firing probability, and its amplitude from the size of the PSTH peak. The threshold stimuli produced one or more narrow periods of increased firing probability in the PSTHs of all the motor units studied. A relatively small corticospinal tract jitter (289–428 μ s in abductor digiti minimi and 358–431 μ s in biceps brachii muscle) with no statistically significant differences between the muscles was found in each period of increased firing probability. The rise time of EPSP in both muscles ranged between 1.1 and 1.5 ms. The size of the first peaks after the anodal stimulation indicated that of the underlying EPSP amplitude was approx. 5.0 mV for the abductor digiti minimi and approx. 4.7 mV for the biceps brachii motor units. The finding of relatively small corticospinal tract jitter and short EPSPs rise times seem to support the existence of a monosynaptic projection from the brain to the motoneurons innervating both muscles. The estimated sizes of EPSPs also suggest similar effectiveness of synaptic transmission in both cases. Our results do not support the anticipated greater effectiveness of corticospinal tract connexions to the motoneurons supplying distal muscles of the upper limb.

*Objavljeno je delo, ki je bilo nagrajeno s Prešernovo nagrado v letu 1994.

**Tadej Avčin, štud. med., Univerzitetni inštitut za klinično nevrofiziologijo, Klinični center, Zaloška 7, 61105 Ljubljana

***Marko Korošec, štud. med., Univerzitetni inštitut za klinično nevrofiziologijo, Klinični center, Zaloška 7, 61105 Ljubljana

Uvod

Klinične izkušnje kažejo, da okvare osrednjega živčevja bolj in za daljši čas prizadenejo sposobnost natančnih gibov s prsti na zgornjih udih ter manj in za krajši čas sposobnost gibov v komolcu ali v rami. Tako je npr. bolnik nekaj dni ali tednov po kapi v področju srednje možganske arterije lahko nezmožen gibov s prsti, gibe v rami pa bo še zmožel. Nevrološkemu izpadu ponavadi sledi postopno izboljševanje, ki je spet izrazi-tejše v proksimalnih mišicah (1). Sposobnost izvajanja hotenih gibov naj bi bila odvisna tudi od nemotenega delovanja kortikospinalne proge (2), zato je najpogostejša razlaga za omenjena klinična opažanja ta, da so povezave kortikospinalne proge s spodnjimi motonevroni distalnih mišic v primerjavi z motonevroni proksimalnih mišic številnejše in učinkovitejše.

Zgornjo razlago podpirajo poskusi na živalih. Pri višje razvitih opicah so ugotovili monosinaptičen stik kortikospinalne proge z motonevroni v sprednjih rogovih hrbtnjače (3). Monosinaptičen stik je veliko verjetnejši za motonevrone, ki oživčujejo distalne mišice udov (4). Distalne mišice imajo v primerjavi s proksimalnimi tudi dosti večje področje zastopanosti v motorični možganski skorji (5). Po neposrednem električnem draženju motorične možganske skorje je z znotrajceličnimi mikroelektrodami v motonevronih mogoče izmeriti velikost ekscitacijskih postsinaptičnih potencialov (EPSP). V motonevronih distalnih mišic so te amplitude od 200 mV do 2 mV, v motonevronih proksimalnih mišic pa so znatno nižje (100–300 mV) (6). Opisani poskusi na živalih kažejo, da kortikospinalna proga učinkoviteje nadzira motonevrone distalnih mišic. Tako bo v primeru okvare kortikospinalne proge motorični izpad sorazmerno večji v distalnih mišicah oz. manjši v proksimalnih.

Raziskovanje narave kortikospinalnih povezav pri človeku omogočata metodi neinvazivnega električnega (7) in magnetnega (8) draženja motorične možganske skorje. Za nobenega od omenjenih načinov draženja ni bilo ugotovljeno, da bi bilo škodljivo (9). Vzdraženje motorične skorje izzove skrčenje mišic, ki ga elektrofiziološko detektiramo kot motorične izvajljene odzive. Z igelno elektrodo je mogoče selektivno detektirati odzive posamičnih motoričnih enot (10, 11). Glede na do sedaj opravljene študije motoričnih izvajljenih odzivov je verjetno, da so le-ti odvisni od aktivnosti v najhitrejših vlaknih kortikospinalne proge (12, 13).

Kompleksnost oz. številčnost nevronov v določeni živčni poti se lahko elektrofiziološko preučuje s pomočjo pojava, ki se imenuje drget. Najlažje ga je razložiti na primeru živčno-mišičnega stika. Vzdraženje motoričnega aksona izvabi odziv v mišičnem vlaknu. Ob zaporednih vzdraženjih se latenca mišičnega odziva lahko spreminja; govorimo o živčno-mišičnem drgetu. Spremenljivost latenc mišičnih odzivov nastane v glavnem na motorični ploščici. Prag za depolarizacijo mišičnega vlakna ter amplituda in strmina rasti potenciala motorične ploščice od vzdraženja do vzdraženja nihajo oz. niso stalni, zato ob zaporednih proženjih prihaja na motorični ploščici do razlik v zakasnitvi prevajanja, kar se kaže kot drget. Normalne vrednosti živčno-mišičnega drgeta so med 5 in 55 μ s (10). Kadar gre za refleksne odzive (npr. miotatični refleks, val F, refleks H, mežikalni refleks, umaknitveni refleks), govorimo o refleksnem drgetu. Pri refleksnih odzivih je ve-

likost drgeta posredno merilo števila interneuronov v centralnem delu refleksne poti. Za monosinaptični refleks H je velikost drgeta manj kot 200 μ s (14), za oligosinaptično komponento mežikalnega refleksa pa prek 400 μ s (15). Latenčno spremenljivost zaporednih odzivov posamičnih motoričnih enot po draženju motorične možganske skorje imenujemo drget kortikospinalne proge. Velikost tega drgeta je v distalnih pregledanih mišicah majhna (med 66 in 951 μ s, srednja vrednost 260 μ s), iz česar lahko sklepamo na zelo preprost, morda monosinaptičen stik kortikospinalne proge s spodnjimi motoričnimi nevroni (16, 17).

Učinkovitost sinaptičnega prenosa med nevroni se eksperimentalno lahko preučuje na dva načina. Prvi način je neposredna, znotrajcelična detekcija postsinaptičnih potencialov s pomočjo mikroelektrode. Druga možnost je zunajcelična detekcija sprememb verjetnosti proženja postsinaptične celice. V tem primeru se učinkovitost prenosa preučuje s primerjavo časovne odvisnosti dotoka dražljajev v celico z naravo proženja te celice. Na vrednosti postsinaptičnih potencialov lahko pri tej metodi sklepamo le posredno (18). Obe tehniki sta bili uporabljeni pri raziskavah na živalih, medtem ko je pri raziskavah na človeku zaradi invazivnosti znotrajcelične mogoče uporabiti le zunajcelično detekcijo. Na ta način so bile pri človeku preiskane značilnosti postsinaptičnih potencialov motoričnih nevronov v sprednjih rogovih hrbtenjače, ki jih povzročijo impulzi v kortikospinalni progi ali impulzi v la vlaknih iz mišičnih vreten (13, 19–21). Osebo v takem poskusu prosimo, da preiskovano motorično enoto proži s čim bolj stalno frekvenco, medtem pa se, naključno glede na hoteno proženje, dražijo aferentna vlakna, ki aktivirajo motonevron te enote. Pogostnost proženja motorične enote v odvisnosti od časa vzdruženja aferentnih vlaken se običajno prikaže v obliki frekvenčnega histograma podražljajne verjetnosti proženja (poststimulus time histogram), ki v teh primerih prikaže eno ali več obdobjev, v katerih se motorična enota statistično značilno pogosteje odziva (t. i. obdobja povečane verjetnosti proženja) (22). V vsem preostalem času se zaradi hotene aktivacije motoričnih enot odzivi pojavljajo naključno, ne vezano na dražljaje. Primerjava časovnega poteka EPSP, izmerjenih neposredno v motonevronih pri mački, z odgovarjajočimi obdobji povečane verjetnosti proženja v frekvenčnih histogramih je pokazala, da preprosti EPSP tvorijo obdobja, ki matematično predstavljajo njihov odvod v odvisnosti od časa (18, 23). Odstotek odzivov motorične enote v obdobju povečane verjetnosti proženja (merjen glede na število draženj aferentnih vlaken) naj bi bil merilo za velikost EPSP, trajanje obdobja povečane verjetnosti proženja (širina obdobja) pa naj bi bila odraz trajanja rastoče faze EPSP (19, 24). Iz obojega lahko sklepamo na učinkovitost stika aferentnih vlaken z motonevroni (20, 25). Večje število odzivov v posameznem obdobju povečane verjetnosti proženja in krajše trajanje obdobja pomeni večji in strmejši EPSP ter obratno, manjše število odzivov v obdobju in širše obdobje v frekvenčnem histogramu kaže na nižji EPSP z daljšo fazo rasti (18).

Namen raziskave

Namen naše raziskave je bil primerjati učinkovitost nadzora kortikospinalne proge nad motonevroni distalnih in proksimalnih mišic zgornjega uda pri človeku. Z nevrofiziološkimi spoznanji smo poskušali pojasniti klinična opažanja pri bolnikih.

Naša delovna hipoteza je bila, da kortikospinalna proga učinkoviteje nadzira motonevrone distalnih mišic. Želeli smo ugotoviti, v kolikšni meri bi lahko omenjena večja učinkovitost šla na račun preprostejših sinaptičnih povezav (neposrednejšega stika) in v kolikšni meri na račun učinkovitejšega prenosa na sinapsah (večjih EPSP).

Kot merilo kompleksnosti povezav med kortikospinalno progjo in hrbtnjačnimi motonevroni smo izbrali merjenje drgeta kortikospinalne proge in širine obdobja povečane verjetnosti proženja v frekvenčnih histogramih. Kot merilo velikosti EPSP smo izbrali frekvenco pojavljanja odzivov motoričnih enot v obdobjih povečane verjetnosti proženja.

Motorično možgansko skorjo smo dražili z električnim in magnetnim draženjem. Zanimal nas je tudi način, kako različno draženje kortikospinalne proge vzdraži spodnje motorične nevrone.

Preiskovanci in metode

V raziskavo smo vključili 14 zdravih preiskovancev (3 ženske in 11 moških), starih od 21 do 42 let (srednja vrednost $25,1 \pm 6,2$ leti). Pri načrtovanju raziskave smo upoštevali načela Helsinške deklaracije o raziskovalnem delu v medicini. Preiskovance smo seznanili z namenom in potekom preiskave, na preiskavo so prostovoljno pristali. Raziskavo je odobrila Republiška komisija za medicinsko etična vprašanja.

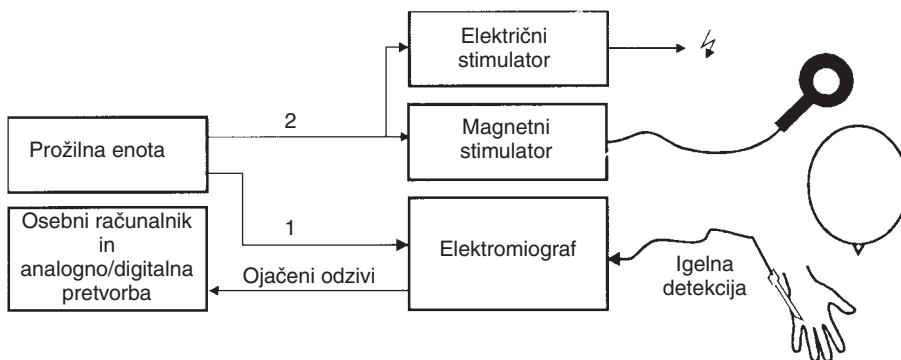
Meritve smo opravili v mišicah abduktor mezinca (AM) in biceps brahii (BB), vedno na desnem zgornjem udju. Pri osmih preiskovancih smo pregledali obe mišici, pri šestih pa le po eno. Skupaj smo pregledali enajst mišic AM in enajst mišic BB.

Mišične odzive smo izvajali z neinvazivnim električnim in magnetnim draženjem motorične možganske skorje. Za električno draženje smo uporabili visokonapetostni stimulator Digitimer D180. Stimulator tvori dražljaje do jakosti 750 V, ki eksponentno padajo s časovno konstanto 50 ms. Jakost posameznega dražljaja je izražena v odstotkih maksimalne jakosti stimulatorja. Dražilni, površinski skledičasti Ag/AgCl elektrodi smo s kolodijem pritrdili na kožo lasišča in napolnili z elektrodno pasto. Katodo smo namestili na verteks, anodo pa levo, 7 cm lateralno na črti, ki povezuje verteks z zunanjim sluhovodom (električno anodno draženje) (26). Položaj elektrode na verteksu je bil določen po sistemu 10–20 (27). Za magnetno draženje smo uporabili monofazni stimulator Novamatrix Magstim 200, ki ustvari magnetno polje jakosti do 1,5 T. Jakost posameznega dražljaja je izražena v odstotkih maksimalne jakosti stimulatorja. Dražilno tuljavo (zunanji premer 14 cm) smo med draženjem položili plosko na preiskovančevo glavo nad verteksom. Ob pogledu od zgoraj lahko teče električni tok skozi tuljavo v smeri urinega kazalca, pri obratni namestitvi tuljave pa v nasprotni smeri urinega kazalca. Tok v nasprotni smeri urinega kazalca lažje vzdraži levo poloblo, medtem ko tok v smeri urinega kazalca lažje vzdraži desno poloblo možganov (9, 28).

Odzive posamičnih motoričnih enot smo detektirali z mikroelektromiografskimi igelnimi elektrodami (Medelec SF-25). Uporabili smo elektromiograf Mystro, Medelec-Vickers (čas analize 100 ms, spodnji frekvenčni filter 500 Hz, zgornji 10 kHz), katerega hitrost analognog/digitalne (A/D) pretvorbe je pri časovnem oknu 100 ms 10 kHz (odčitek na 0,1 ms).

To je premajhna natančnost za računanje drgeta, zato smo elektromiografu, ki smo ga uporabili le kot ojačevalnik, dodali osebni računalnik z zmogljivejšim A/D pretvornikom (odčitek na 0,02 ms; 50 kHz pretvorba). Za naše meritve je bila napisana tudi posebna programska oprema, ki je omogočila hitro, z draženjem časovno usklajeno A/D pretvorbo in shranjevanje ter različne grafične prikaze podatkov.

Preiskovanec je udobno sedel. Desno roko je imel nameščeno na posebni plastični opori. Detekcijsko elektrodo smo zabodli v bližino motorične točke preiskovane mišice. Med lahnim krčenjem smo s približevanjem elektrode izbrali stabilen potencial motorične enote. Zaradi lažje prepoznave je bilo zaželeno, da se ob hoteni aktivaciji kot tudi po draženju kortikospinalne proge na izbranem mestu prožijo potenciali ene same motorične enote. To je mogoče zato, ker imajo motorične enote približno enak vrstni red rekrutacije ne glede na način aktivacije (hoteno krčenje, električno ali magnetno draženje) (16). Osebe smo prosili, da izbrano motorično enoto prožijo s čim bolj stalno frekvenco okrog 10 Hz. V pomoč jim je bil zvočni elektromiografski signal. Pri delu poskusov smo za pomoč pri vzdrževanju stalne frekvence uporabili tudi poseben merilnik, s katerega lahko razberemo trenutno vrednost frekvence proženja. Pred vsako serijo draženj smo najprej določili jakost draženja, pri kateri se je preiskovana motorična enota dovolj pogosto odzivala, hkrati pa ni prihajalo do motečih odzivov drugih motoričnih enot. Da pripada detektirani odziv vedno eni in isti enoti, smo sklepali na osnovi stalnosti amplitude, oblike in trajanja odziva ter njegove stalne latence in praga za odziv (29). V idealnem primeru se med preiskavo igelna elektroda ni premaknila in je celotna preiskava trajala 2 uri. Pogosto je med draženjem prišlo do močnejšega skrčenja mišice, ki je povzročilo premik elektrode. Ob tem se je preiskovana motorična enota lahko izgubila in/ali so se pojavili moteči odzivi drugih enot. V obeh primerih smo meritev začeli znova. Pri preiskavi vsake motorične enote smo izvedli najmanj 25 anodnih draženj, 200 magnetnih draženj s tokom v tuljavi v nasprotni smeri urinega kazalca (po 100 pri vsaki jako-



Slika 1. Shema vezave uporabljenih aparatov. Signal, ročno prožen na osciloskopu, je brez zakasnitve (1) sprožil žarek na elektromiografu, s 25 ms zakasnitvijo (2) pa še električni ali magnetni stimulator. Z elektromiografom smo odzive ojačili. Dodali smo mu osebni računalnik z zmogljivejšim analogno/digitalnim pretvornikom. Podatke smo shranjevali v računalniku za kasnejšo obdelavo.

sti draženja; druga jakost je bila v povprečju za 3 % višja kot prva) in 100 magnetnih draženj s tokom v tuljavi v smeri urinega kazalca (jakost draženja je bila običajno za 10 % višja kot pri toku v tuljavi v nasprotni smeri urinega kazalca). Manj anodnih draženj smo izvedli zaradi neprijetnosti električnega draženja na skalpu, čeprav bi bilo glede na naravo meritve ustrezneje zbrati večji statistični vzorec odzivov. Posamezne dražljaje (električne, magnetne) smo prožili ročno na osciloskopu (Tektronix 5113) v naključnih časovnih razmikih najmanj 5 s. Dražljaji so bili za začetkom proženja na osciloskopu zakasneni za 25 ms. Ojačene in v digitalno obliko pretvorjene zapise odzivov smo shranjevali v osebem računalniku za kasnejšo obdelavo (slika 1).

S posebnim računalniškim programom smo po končani meritvi določili latence odzivov preiskane motorične enote. Približno latenco vrha odziva smo nastavili ročno, program pa je v okolici poiskal največjo vrednost. Ročna nastavitvev nam je omogočila, da smo lahko preučili amplitudo, obliko in trajanje vsakega zaporednega odziva ter se tako prepričali, da gre vedno za en in isti potencial. Dobljene vrednosti smo, za vsak način draženja posebej, zbrali in izrazili v obliki frekvenčnega histograma podražljajne verjetnosti proženja (računalniški program Statgraphics), ki nam kaže frekvenco pojavljanja odzivov v določenem časovnem razredu. Zbrali smo odzive, ki so se pojavili v intervalu 25 ms pred do 75 ms po dražljaju. Širina razreda v histogramu je bila 0,25 ms, skupaj je bilo 400 razredov (slika 2 B). Za natančnejšo analizo smo prikazali frekvenčni histogram tudi v 10 ms dolgem intervalu (40 razredov), katerega začetek se je, odvisno od posamične motorične enote, gibal med 15 in 25 ms po dražljaju (slika 2 C). Kriterije za analizo smo povzeli po Dayu in sod. (30). Če so se po 100 draženjih v dveh sosednjih razredih pojavili vsaj štirje odzivi, smo to imenovali obdobje povečane verjetnosti proženja (peak). Za začetek obdobja smo šteli prvi razred, v katerem sta se pojavila vsaj dva odziva. Konec obdobja je bil razred, za katerim je bil v dveh zaporednih razredih skupaj največ en odziv. Razliko med začetkom in koncem smo označili kot širino obdobja. Latenco obdobja smo izrazili kot latenco do začetka, ki smo ji prišteli polovico širine obdobja. Če je bilo obdobje zelo široko in je bila v njem razporeditev odzivov bimodalna, smo ga razdelili na dve obdobji. Kot razmejitev (konec prvega in začetek drugega obdobja) smo vzeli aritmetično sredino tega širokega obdobja. Razdaljo med obdobji smo izrazili kot razliko latenc dveh obdobji. Število odzivov v posameznem obdobju povečane verjetnosti proženja smo izrazili v odstotkih glede na število draženj (delež odzivov v posameznem obdobju). Ker smo v naših poskusih v glavnem dražili 100-krat, je bilo število odzivov hkrati tudi delež odzivov v posameznem obdobju. Za vsako obdobje povečane verjetnosti proženja smo izračunali latenčno spremenljivost zaporednih odzivov (drget kortikospinalne proge), ki smo jo izrazili kot srednjo vrednost zaporednih razlik latenc odzivov v izbranem obdobju:

$$\text{drget} = \frac{\sum_{i=1}^{n-1} |x_i - x_{i+1}|}{n-1}$$

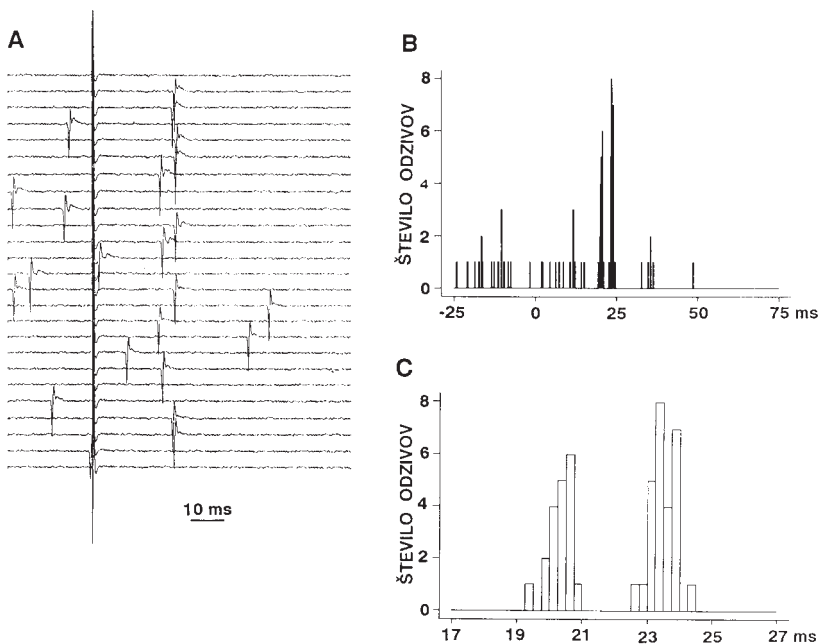
x – latenca posameznega odziva v obdobju
n – število vseh odzivov v obdobju

Statistično analizo smo izvedli s statističnim paketom SPSS. Za vsako motorično enoto smo izračunali srednje vrednosti drgeta, širine obdobij in delež odzivov. Te spremenljivke smo izračunali za vsako obdobje povečane verjetnosti proženja in za različne načine draženja posebej (anodno, magnetno s tokom v tuljavi v nasprotni smeri urinega kazalca pri nižji in višji jakosti ter magnetno s tokom v tuljavi v smeri urinega kazalca). Z neparametričnim (Mann-Whitney) testom smo testirali statistične značilnosti pri 95 % intervalu zaupanja.

Za določitev korelacije med drgetom in širino obdobja smo izračunali korelacijski koeficient po Spearmanu in značilnost korelacije testirali s t-testom pri 95 % intervalu zaupanja.

Rezultati

Motorične enote z najnižjim pragom ob hoteni aktivaciji so se navadno prve odzivale tudi na draženje na skalpu. Na sliki 2 je prikazan primer zapisa proženja tipične motorič-



Slika 2. A. Zapis proženja tipične motorične enote mišice biceps brahii na magnetno draženje na skalpu. Artefakt na sliki, 25 ms po začetku vsakega zapisa, je zaradi dražljaja. Razen v časovnem intervalu med 19 in 25 ms po draženju se je motorična enota glede na čas draženja prožila naključno. V tem časovnem intervalu se je odzivala z dvema alternativnima latencama (bimodalna porazdelitev odzivov). B. Frekvenčni histogram podražljajne verjetnosti proženja motorične enote s slike 2A. V histogramu so zbrani odzivi iz zapisa na sliki 2A ter treh podobnih zapisov proženja izbrane motorične enote (odzivi po 100 draženjih). V času alternativnih latenc dobimo obdobji povečane verjetnosti proženja. C. Frekvenčni histogram s slike 2B, nazorneje prikazan v 10 ms dolgem intervalu (17–27 ms po dražljaju).

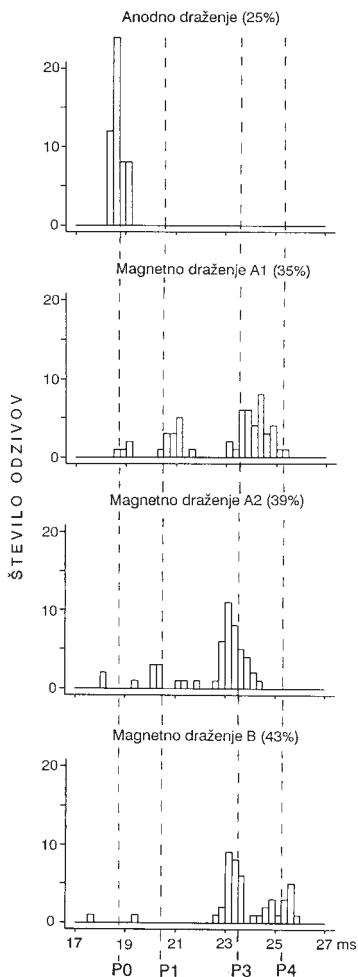
ne enote v odvisnosti od časa zaporednih magnetnih draženj motorične možganske skorje. Razen v največ 8 ms dolgih časovnih intervalih so se motorične enote glede na čas draženja prožile naključno. Začetek teh časovnih intervalov se je, odvisno od posamične motorične enote, gibal med 15 in 25 ms po dražljaju. Ker je bilo v teh intervalih proženj statistično značilno več kot v preostalem času, smo sklepali, da gre v njih za specifične odzive na draženje, v vsem preostalem času pa za hotena proženja. V opisanih časovnih intervalih so se motorične enote odzivala z več alternativnimi latencami, običajno od ena do štiri, kar smo imenovali unimodalna, bimodalna, trimodalna ali kvadrimodalna porazdelitev.

Posamičen dražljaj je vedno sprožil le po en odziv, ki se je pojavil z eno od alternativnih latenc. Če se je motorična enota sprožila tik pred dražljajem, odziva običajno nismo mogli izvljati. Latence odzivov posamičnih motoričnih enot so bile tako glede absolutnih vrednosti kot glede števila alternativnih latenc odvisne od načina draženja. Z najkrajšo latenco so se odzivi vedno pojavili po anodnem draženju, običajno z unimodalno porazdelitvijo. V frekvenčnih histogramih smo obdobja povečane verjetnosti proženja, v katerih so se ti odzivi pojavili, imenovali obdobje P0. Po magnetnem draženju s tokom v tuljavi v nasprotni smeri urinega kazalca so se odzivi pojavljali z bimodalno ali trimodalno porazdelitvijo. Prvi odzivi so se pojavili okrog 1,5 ms za odzivi po anodnem draženju (obdobje P1), hkrati so se pojavili tudi odzivi z daljšimi latencami; okrog 3 ms za odzivi po anodnem draženju (obdobje P2) in okrog 4,5 ms za odzivi po anodnem draženju (obdobje P3). Pri magnetnem draženju s tokom v tuljavi v smeri urinega kazalca so se odzivi pojavljali z bimodalno, trimodalno ali kvadrimodalno porazdelitvijo. Pojavili so se v vseh zgoraj naštetih obdobjih povečane verjetnosti proženja, hkrati pa so se pojavili še novi odzivi okrog 6 ms za odzivi po anodnem draženju (obdobje P4).

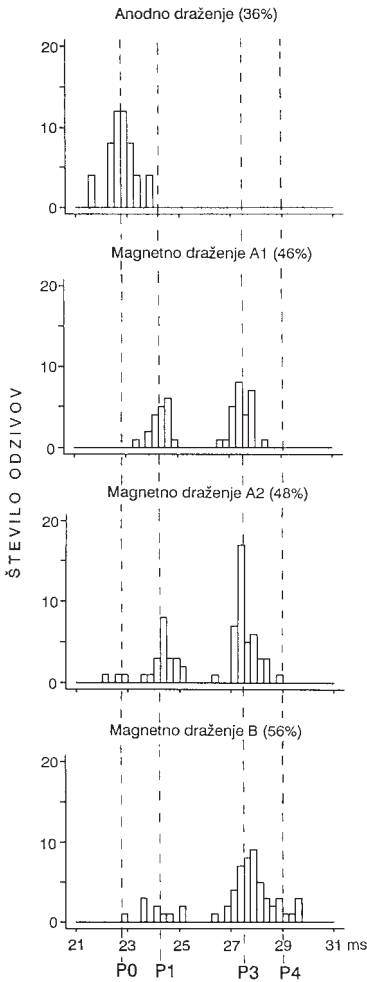
Preiskali smo 11 motoričnih enot mišice abduktor mezinca (AM) in 11 motoričnih enot mišice biceps brahii (BB). Vsi načini draženja motorične možganske skorje so povečali verjetnost proženja v določenih obdobjih po draženju.

Odzivi mišice abduktor mezinca

Primer frekvenčnih histogramov podražljajnih verjetnosti proženja pri različnih načinih draženja tipične motorične enote mišice AM je prikazan na sliki 3. Anodno smo enote vzdražili s povprečno jakostjo 33 % (st. dev. 6 %). Pri vseh enajstih motoričnih enotah so se odzivi pojavili v obdobju P0 s povprečno latenco $21,8 \pm 2,5$ ms. Pri magnetnem draženju s tokom v tuljavi v nasprotni smeri urinega kazalca je bila povprečna jakost draženja 46 ± 8 % (nižja jakost) in 49 ± 7 % (višja jakost). Odzivi so se ponavadi pojavili hkrati v dveh, največ v treh obdobjih povečane verjetnosti proženja. Najpogosteje so se odzivi pojavili v obdobju P1 (10 motoričnih enot pri nižji in 9 pri višji jakosti) z latenco $1,4 \pm 0,6$ ms po obdobju P0 in v obdobju P3 (9 motoričnih enot pri nižji in višji jakosti) z latenco $4,5 \pm 0,6$ ms po obdobju P0. V obdobju P2 z latenco $3,1 \pm 0,6$ ms po obdobju P0 so bili odzivi manj pogosti (4 motorične enote pri nižji in 8 pri višji jakosti). Le ena motorična enota se je pri višji jakosti draženja odzivala tudi v obdobju P4. Povprečna jakost magnetnega draženja s tokom v tuljavi v smeri urinega kazalca je bila 60 ± 9 %. Odzivi so se pojavili v vseh obdobjih povečane verjetnosti proženja, najpogosteje v ob-



Slika 3. Primer frekvenčnih histogramov podražljivih verjetnosti proženja tipične motorične enote mišice abduktor mezinca, dobljenih z različnimi načini draženja. Dražljaj na skalpu je bil sprožen v času 0, na histogramih je prikazan 10 ms dolg interval 17–27 ms po dražljaju. Anodno draženje je povzročilo najzgodnejše obdobje povečane verjetnosti proženja te motorične enote (P0). Magnetno draženje s tokom v tuljavi v nasprotni smeri urinega kazalca je pri nižji jakosti (A1) povzročilo dve obdobji povečane verjetnosti proženja, obe zakasnjeni za obdobjem P0 (P1 za 1,8 ms in P3 za 5,2 ms). Enako draženje z višjo jakostjo (A2) je dalo podoben rezultat, le da je bilo število odzivov motorične enote v obdobju P3 nekoliko večje. Magnetno draženje s tokom v tuljavi v smeri urinega kazalca (B) je povzročilo večjo verjetnost proženja predvsem v obdobju P3, manj izrazito pa še v obdobju P4. Največja verjetnost proženja v posameznem obdobju je bila ugotovljena za obdobje P0 po anodnem draženju (52 % delež odzivov). Poleg oznake za način draženja je v oklepaju navedena njegova jakost. Zaradi lažje neposredne primerjave s histogrami, ki prikazujejo rezultat magnetnega draženja (100 draženj na skalpu), smo frekvenco pojavljanja odzivov v histogramu za anodno draženje (samo 25 draženj na skalpu) pomnožili s 4.



Slika 4. Primer frekvenčnih histogramov podražljajnih verjetnosti proženja tipične motorične enote v mišici biceps brahii, dobljenih z različnimi načini draženja. Dražljaj na skalpu je bil sprožen v času 0, na histogramih je prikazan 10 ms dolg interval 21–31 ms po dražljaju. Anodno draženje je povzročilo najzgodnejše obdobje povečane verjetnosti proženja te motorične enote (P0). Magnetonno draženje s tokom v tuljavi v nasprotni smeri urinega kazalca je pri nižji jakosti (A1) povzročilo dve obdobji, obe zakasnjeni za obdobjem P0 (P1 za 1,6 ms in P3 za 4,8 ms). Enako draženje z višjo jakostjo (A2) je dalo podoben rezultat, le da je bilo število odzivov motorične enote v obeh obdobjih večje. Magnetonno draženje s tokom v tuljavi v smeri urinega kazalca (B) je povzročilo večjo verjetnost proženja predvsem v obdobju P3 in manj izrazito v obdobjih P4 in P1. Največja verjetnost proženja v posameznem obdobju je bila ugotovljena za obdobje P0 po anodnem draženju (44 % delež odzivov). Poleg oznake za način draženja je v oklepaju navedena njegova jakost. Podobno kot na sliki 3 smo, zaradi lažje neposredne primerjave histogramov, frekvenco pojavljanja odzivov v histogramu za anodno draženje pomnožili s 4.

dobjih P3 (11 motoričnih enot) in P4 (9 motoričnih enot) z latenco $6,5 \pm 0,9$ ms po obdobju P0, manj pogosto pa v obdobjih P0 (3 motorične enote) ter P1 in P2 (v obeh po 2 motorični enoti).

Odzivi mišice biceps brahii

Slika 4 prikazuje frekvenčne histograme podražljajnih verjetnosti proženja tipične motorične enote mišice BB pri različnih načinih draženja. Povprečna jakost anodnega draženja je bila 39 ± 7 %. Pri vseh enajstih motoričnih enotah so se odzivi pojavili v obdobju P0 s povprečno latenco $20,1 \pm 3,5$ ms. Le ena motorična enota se je odzivala še v obdobjih P1, P2 in P3. Pri magnetnem draženju s tokom v tuljavi v nasprotni smeri urinega kazalca je bila povprečna jakost draženja 47 ± 5 % (nižja jakost) in 50 ± 5 % (višja jakost). Podobno kot v mišici AM so se tudi v mišici BB odzivi pojavili hkrati v več obdobjih povečane verjetnosti proženja, najpogosteje v obdobju P1 (11 motoričnih enot pri obeh jakostih) z latenco $1,8 \pm 0,6$ ms po obdobju P0 in v obdobju P3 (11 motoričnih enot pri nižji in 10 pri višji jakosti) z latenco $4,6 \pm 0,7$ ms po obdobju P0. V obdobju P2 z latenco $3,4 \pm 0,7$ ms po obdobju P0 je bilo odzivov manj (4 motorične enote pri nižji in 5 pri višji jakosti). Povprečna jakost magnetnega draženja s tokom v tuljavi v smeri urinega kazalca je bila 60 ± 6 %. Odzivi so se pojavljali v vseh obdobjih povečane verjetnosti proženja, najpogosteje v obdobju P3 (10 motoričnih enot). V obdobju P4 (4 motorične enote), z latenco $6,0 \pm 1,0$ ms po obdobju P0, so se odzivi pojavili redkeje kot v primeru mišice AM.

Povprečne jakosti električnega in magnetnega draženja so za obe mišici navedene na sliki 7, desno ob stolpičastih diagramih. Razen v primeru anodnega draženja pomembnih razlik v jakosti dražljajev, ki so bili potrebni za vzdraženje motoričnih enot, med preiskovanima mišicama ni bilo.

Drget kortikospinalne proge

V tabeli 1 in na sliki 6 (levo) so podane srednje vrednosti drgeta kortikospinalne proge, izračunane za vsako obdobje povečane verjetnosti proženja ob različnih načinih draženja za obe preiskani mišici. Med mišicama AM in BB smo naredili primerjavo srednjih vrednosti drgeta v posameznih obdobjih povečane verjetnosti proženja. Vedno smo primerjali le enakoimenska obdobja pri enakem načinu draženja. Statistično primerjavo smo naredili le za obdobja, v katerih se je odzivalo več kot 9 motoričnih enot. Vrednosti drgeta so bile skoraj vedno nekoliko višje v mišici BB kot v mišici AM. Razlike pri 95 % intervalu zaupanja, razen za obdobje P1 pri nižji jakosti magnetnega draženja s tokom v tuljavi v nasprotni smeri urinega kazalca ($p \leq 0,04$), statistično niso bile značilne (tabela 1).

Velikosti drgeta kortikospinalne proge smo statistično primerjali tudi med obdobjem P0 in ostalimi obdobji povečane verjetnosti proženja za vsako mišico posebej. Obdobje P0 najverjetneje nastane zaradi neposrednega vzdraženja piramidnih celic v motorični možganski skorji, ostala obdobja pa naj bi bila posledica posrednega vzdraženja teh celic (30). V prvem primeru bi tako živčna pot vsebovala manj vmesnih nevronov in bi zato v obdobju P0 teoretično lahko pričakovali manjši drget kortikospinalne proge. Statistič-

no primerjavo smo naredili le za obdobja, v katerih se je odzivalo več kot 9 motoričnih enot. Tako smo primerjali obdobje P0 po anodnem draženju z obdobji P1 in P3 pri nižji in višji jakosti magnetnega draženja s tokom v tuljavi v nasprotni smeri urinega kazalca ter obdobje P0 po anodnem draženju z obdobjem P3 po magnetnem draženju s tokom v tuljavi v smeri urinega kazalca. Statistično značilno razliko smo ugotovili le med obdobjem P0 po anodnem draženju in obdobjem P3 pri nižji jakosti magnetnega draženja s tokom v nasprotni smeri urinega kazalca za mišico AM ($p \leq 0,04$). Za mišico BB so bile vse razlike med posameznimi obdobji statistično neznačilne ($p \geq 0,38$).

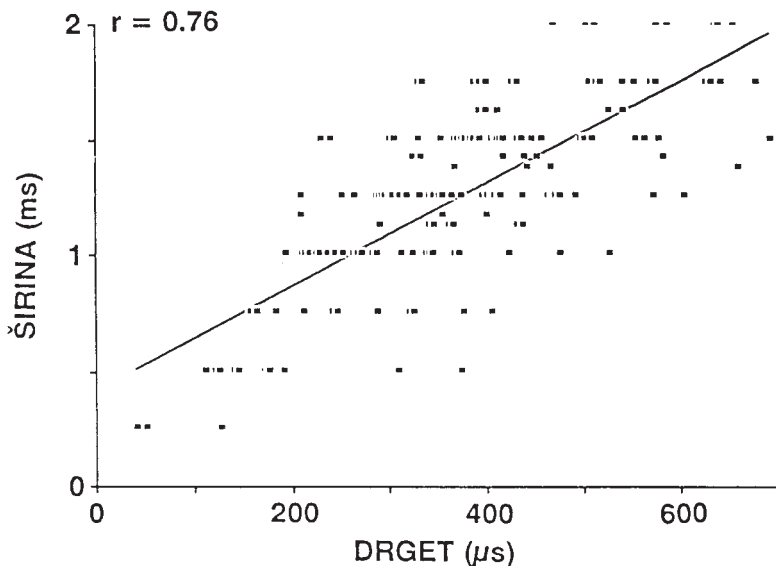
Tabela 1. Velikost drgeta kortikospinalne proge (μs) v posameznih obdobjih povečane verjetnosti proženja za motorične enote mišic abduktor mezinca in biceps brahii. Drget je prikazan posebej za vsakega od načinov draženja (anodno, magnetno s tokom v tuljavi v nasprotni smeri urinega kazalca pri nižji – A1 in višji jakosti – A2 ter magnetno s tokom v tuljavi v smeri urinega kazalca – B). Sr.V. – srednja vrednost, St.D. – standardna deviacija, Min. – najmanjša vrednost, Maks. – največja vrednost, N – število motoričnih enot, ki so se odzivale v posameznem obdobju, p – rezultati testiranja razlik velikosti drgeta v enakoimenskih ob-

Draženje	Obdobje	Abduktor mezinca					Biceps brahii					p
		Sr.V.	St.D.	Min.	Maks.	N	Sr.V.	St.D.	Min.	Maks.	N	
Anodno	P0	302	117	124	467	11	384	120	180	576	11	0,16
	P1	–	–	–	–	–	140	–	140	140	1	–
	P2	–	–	–	–	–	320	–	320	320	1	–
	P3	–	–	–	–	–	373	–	373	373	1	–
	P4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Magnetno A1	P0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	P1	329	62	217	404	10	431	127	262	676	11	0,04
	P2	143	139	40	340	4	266	131	144	451	4	–
	P3	428	111	238	553	9	415	97	317	574	11	0,57
	P4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Magnetno A2	P0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	P1	289	83	144	391	9	383	119	245	653	11	0,09
	P2	343	134	110	465	8	412	139	216	581	5	–
	P3	296	122	120	526	9	358	97	207	512	10	0,22
	P4	571	–	571	571	1	–	–	–	–	–	–
Magnetno B	P0	306	109	190	407	3	449	162	330	634	3	–
	P1	168	59	126	210	2	369	119	212	508	5	–
	P2	344	256	163	525	2	475	186	361	690	3	–
	P3	410	148	182	630	11	396	88	243	573	10	0,65
	P4	426	203	163	640	9	508	124	400	658	4	–

Širina obdobja povečane verjetnosti proženja

Širina obdobja povečane verjetnosti proženja v frekvenčnem histogramu podražljajne verjetnosti proženja je merilo trajanja rastoče faze EPSP, ki naj bi to obdobje povzroči-

lo (19, 24). Širina obdobja bi tako, podobno kot drget, lahko bila merilo za kompleksnost živčne poti. Da sta velikost drgeta kortikospinalne proge v določenem obdobju in širina tega obdobja povezana in zato lahko merilo istega dogajanja, sklepamo tudi iz rezultatov naših meritev. Korelacijski koeficient po Spearmanu je bil za ti dve spremenljivki visok ($r=0,76$) in povezanost statistično značilna ($p < 0,001$) (slika 5).



Slika 5. Odnos med velikostjo drgeta kortikospinalne proge in širino obdobja povečane verjetnosti proženja posamičnih motoričnih enot. Upoštevane so vse vrednosti ne glede na mišico, način draženja ali na ime obdobja. Velikosti primerjanih spremenljivk kažejo visoko statistično povezanost (korelacijski koeficient $r=0,76$; $p < 0,001$).

V tabeli 2 in na sliki 6 (desno) so podane srednje vrednosti širine posameznih obdobja povečane verjetnosti proženja pri različnih načinih draženja za obe preiskani mišici. Podobno kot srednje vrednosti drgeta kortikospinalne proge smo primerjali tudi srednje vrednosti širine obdobja povečane verjetnosti proženja med mišicama AM in BB. Primerjali smo samo enakoimenska obdobja pri enakem načinu draženja. Srednje vrednosti širine obdobja so bile ponavadi nekoliko višje v mišici BB, vendar so bile razlike za vsa obdobja pri različnih načinih draženja statistično neznačilne ($p \geq 0,13$).

Primerjava širine obdobja P0 s širino ostalih obdobja je enako kot podobna primerjava drgeta kortikospinalne proge pokazala statistično značilno razliko le med obdobjem P0 po anodnem draženju in obdobjem P3 pri nižji jakosti magnetnega draženja s tokom v tujlavi v nasprotni smeri urinega kazalca za mišico AM ($p \leq 0,05$).

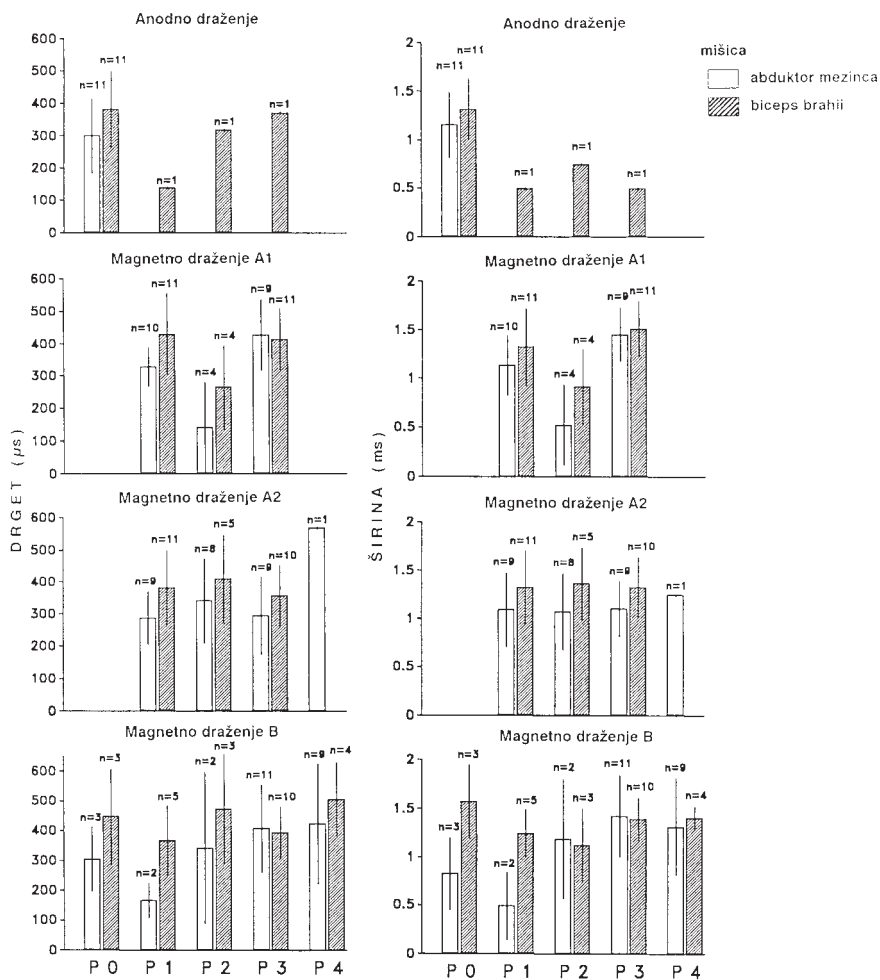
Tabela 2. Širine posameznih obdobij (P0, P1, P2, P3, P4) povečane verjetnosti proženja (ms) za motorične enote mišic abduktor mezinca in biceps brahii. Vrednosti so prikazane posebej za vsakega od načinov draženja (anodno, magnetno s tokom v tuljavi v nasprotni smeri urinega kazalca pri nižji – A1 in višji jakosti – A2 ter magnetno s tokom v tuljavi v smeri urinega kazalca – B). Sr.V. – srednja vrednost, St.D. – standardna deviacija, Min. – najmanjša vrednost, Maks. – največja vrednost, N – število motoričnih enot, ki so se odzivale v posameznem obdobju, p – rezultati testiranja razlik vrednosti širine enakoimenskih obdobij med motoričnimi enotami obeh mišic.

Draženje	Obdobje	Abduktor mezinca					Biceps brahii					p
		Sr.V.	St.D.	Min.	Maks.	N	Sr.V.	St.D.	Min.	Maks.	N	
Anodno	P0	1,2	0,3	0,5	1,5	11	1,3	0,3	0,8	1,8	11,0	0,31
	P1	–	–	–	–	–	0,5	–	0,5	0,5	1,0	–
	P2	–	–	–	–	–	0,8	–	0,8	0,8	1,0	–
	P3	–	–	–	–	–	0,5	–	0,5	0,5	1,0	–
	P4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Magnetno A1	P0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	P1	1,1	0,3	0,8	1,8	10	1,3	0,4	0,5	1,8	11,0	0,17
	P2	0,5	0,4	0,3	1,1	4	0,9	0,4	0,5	1,4	4,0	–
	P3	1,5	0,3	1,0	1,8	9	1,5	0,3	1,0	2,0	11,0	0,75
	P4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Magnetno A2	P0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	P1	1,1	0,4	0,5	1,6	9	1,3	0,4	0,8	2,0	11,0	0,37
	P2	1,1	0,4	0,5	1,6	8	1,4	0,4	1,0	2,0	5,0	–
	P3	1,1	0,3	0,5	1,5	9	1,3	0,3	0,8	1,8	10,0	0,13
	P4	1,3	–	1,3	1,3	1	–	–	–	–	–	–
Magnetno B	P0	0,8	0,4	0,5	1,3	3	1,6	0,4	1,3	2,0	3,0	–
	P1	0,5	0,4	0,3	0,8	2	1,3	0,3	1,0	1,5	5,0	–
	P2	1,2	0,6	0,8	1,6	2	1,1	0,4	0,8	1,5	3,0	–
	P3	1,4	0,4	0,8	2,0	11	1,4	0,2	1,0	1,8	10,0	0,72
	P4	1,3	0,5	0,5	2,0	9	1,4	0,1	1,3	1,5	4,0	–

Delež odzivov v posameznem obdobju povečane verjetnosti proženja

Delež odzivov v obdobju povečane verjetnosti proženja je merilo za velikost EPSP, ki je vzrok nastanka tega obdobja (19, 24). V tabeli 3 in na sliki 7 so podane srednje vrednosti deleža odzivov v posameznih obdobjih pri različnih načinih draženja. Primerjali smo srednje vrednosti deleža odzivov v posameznih obdobjih povečane verjetnosti proženja med obema mišicama. V enakoimenskih obdobjih pri enakem načinu draženja med mišicama AM in BB nismo ugotovili statistično značilnih razlik ($p \geq 0,17$).

Delež odzivov je bil vedno največji v obdobju P0 po anodnem draženju. V posameznih obdobjih po magnetnem draženju je bil delež odzivov najmanj za polovico manjši kot v obdobju P0 po anodnem draženju. Celoten delež odzivov po magnetnem draženju (delež odzivov v obdobju P1, P2, P3 in P4) pa je ponavadi višji kot celoten delež po anodnem draženju. Pri magnetnem draženju s tokom v tuljavi v nasprotni smeri urinega ka-



Slika 6. Stolpičasti diagrami srednjih vrednosti drgeta kortikospinalne proge (levo) in širine obdobja povečane verjetnosti proženja (desno) ter njun razpon (\pm standardna deviacija) pri različnih načinih draženja (anodnem, magnetnem s tokom v tuljavi v nasprotni smeri urinega kazalca pri nižji – A1 in višji jakosti – A2 ter magnetnem s tokom v tuljavi v smeri urinega kazalca – B). Drget in širina obdobja sta prikazani za vsako obdobje povečane verjetnosti proženja in za vsako preiskovano mišico (abduktor mezinca in biceps brahii) posebej. Preiskanih je bilo 11 motoričnih enot v vsaki mišici. Nad stolpci je označeno število enot, ki so se odzivale v posameznem obdobju.

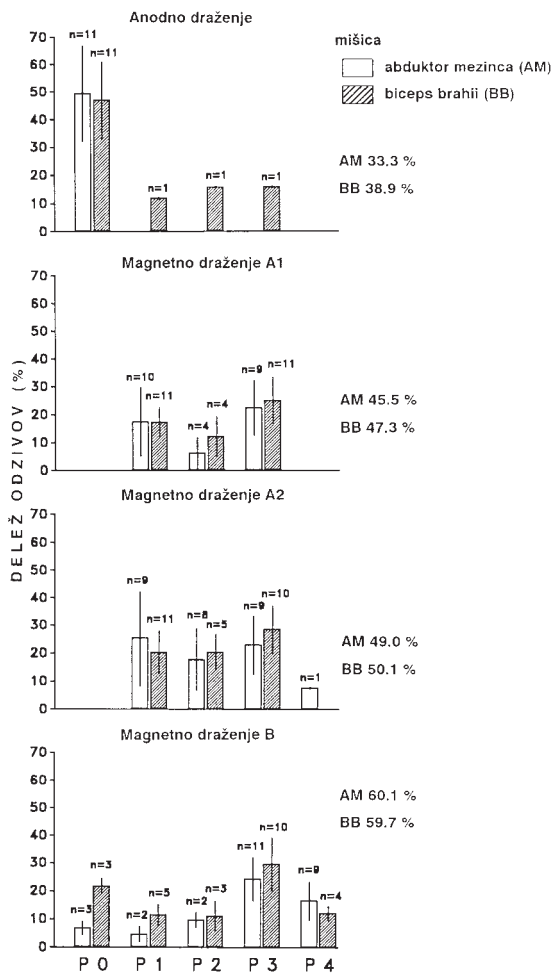
zalca je bil delež odzivov največji v obdobjih P1 in P3. Pri višji jakosti draženja je bil delež odzivov v posameznih obdobjih navadno večji, kot v enakih obdobjih pri nižji jakosti. Pri magnetnem draženju s tokom v tuljavi v smeri urinega kazalca je bil največji delež odzivov v obdobju P3.

Tabela 3. Delež odzivov v posameznih obdobjih povečane verjetnosti proženja (%) za motorične enote mišic abduktor mezinca in biceps brahii. Delež odzivov je prikazan posebej za vsakega od načinov draženja (anodno, magnetno s tokom v tuljavi v nasprotni smeri urinega kazalca pri nižji – A1 in višji jakosti – A2 ter magnetno s tokom v tuljavi v smeri urinega kazalca – B). Sr.V. – srednja vrednost, St.D. – standardna deviacija, Min. – najmanjša vrednost, Maks. – največja vrednost, N – število motoričnih enot, ki so se odzivale v posameznem obdobju, p – rezultati testiranja razlik vrednosti deleža odzivov v enakoimenskih obdobjih med motoričnimi enotami obeh mišic.

Draženje	Obdobje	Abduktor mezinca					Biceps brahii					p
		Sr.V.	St.D.	Min.	Maks.	N	Sr.V.	St.D.	Min.	Maks.	N	
Anodno	P0	50	18	12	68	11	47	14	16	72	11	1
	P1	–	–	–	–	–	12	–	12	12	1	–
	P2	–	–	–	–	–	16	–	16	16	1	–
	P3	–	–	–	–	–	16	–	16	16	1	–
	P4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Magnetno A1	P0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	P1	18	13	6	49	10	18	6	6	28	11	1
	P2	7	6	3	15	4	13	8	6	22	4	–
	P3	23	10	9	40	9	25	8	13	43	11	1
	P4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Magnetno A2	P0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	P1	26	17	6	61	9	21	8	8	33	11	0
	P2	18	11	5	36	8	21	7	13	29	5	–
	P3	23	11	7	39	9	29	9	14	41	10	0
	P4	8	–	8	8	1	–	–	–	–	–	–
Magnetno B	P0	7	3	4	9	3	22	3	19	25	3	–
	P1	5	3	3	7	2	12	4	6	16	5	–
	P2	10	3	8	12	2	11	6	5	15	3	–
	P3	25	8	14	40	11	30	10	19	46	10	0
	P4	17	7	5	25	9	13	3	10	16	4	–

Razpravljanje

Razvoj neinvazivnih metod vzdraženja motorične možganske skorje je omogočil podrobnejši študij funkcijske zgradbe motoričnega sistema pri človeku. Mehanizmi, prek katerih transkutano draženje motorične možganske skorje pri človeku izzove mišične odzive, so najbolj preiskani na živalih (12). Najverjetneje anodno draženje depolarizira najproksimalnejši del aksonov kortikospinalne proge direktno. Apikalni dendriti teh celic se zaradi prostorske orientacije pri takem draženju hiperpolarizirajo. Posamičen nadpražni dražljaj aktivira večjo skupino celic možganske skorje, v kortikospinalni proggi pa sproži sinhron val akcijskih potencialov (31). Študije na živalih kažejo, da se naenkrat vzdraži od 50 do 100 kortikospinalnih nevronov (32). Val akcijskih potencialov, ki je posledica direktne aktivacije kortikospinalnih nevronov (aksonov), imenujemo tudi direktni val



Slika 7. Stolpičasti diagrami srednjih vrednosti deleža odzivov posamičnih motoričnih enot in njihov razpon (\pm standardna deviacija) v posameznih obdobjih povečane verjetnosti proženja pri različnih načinih draženja (anodnem, magnetnem s tokom v tuljavi v nasprotni smeri urinega kazalca pri nižji – A1 in višji jakosti – A2 ter magnetnem s tokom v tuljavi v smeri urinega kazalca – B). Deleži odzivov v posameznih obdobjih so izraženi v odstotkih števila odzivov glede na število draženj. V vsaki mišici je bilo preiskanih 11 motoričnih enot. Nad stolpci je označeno število enot, ki so se odzvale v določenem obdobju. Desno ob diagramih so navedene povprečne jakosti draženja z različnimi načini za obe mišici.

ali val D (33). Pri močnejšem anodnem draženju sledijo valu D indirektni valovi ali valovi I (največ do 5; I₁–I₅), ki so posledica ponovne ekscitacije kortikospinalnih nevronov prek horizontalno orientiranih kortikalnih interneuronov (21, 33). Posamični valovi akcijskih potencialov (descendentni impulzi) si sledijo v časovnih presledkih po približno 1,5 ms

(31). T. i. multipli descendenti impulzi potujejo po kortikospinalni progi do motonevronov, kjer izzovejo zaporedje EPSP (17, 31). Ustrezno časovno in prostorsko seštevanje EPSP aktivira motonevron, ki sproži odzive pripadajočih mišičnih vlaken (13).

Prvi odzivi po magnetnem draženju se pojavijo 1–2 ms za najkrajšimi odzivi po anodnem draženju (20, 30, 31). Ker odzivi po magnetnem draženju hkrati časovno sovpadajo s kasnejšimi odzivi po anodnem draženju, je verjetno, da magnetno draženje depolarizira iste populacije horizontalno potekajočih intrakortikalnih nevronov kot močnejše anodno draženje. Kortikospinalni nevroni se pri tem aktivirajo le preko sinaps in v kortikospinalni progi nastanejo samo indirektni valovi akcijskih potencialov (11, 30, 31). Različni načini magnetnega draženja (s tokom v tuljavi v smeri urinega kazalca oz. s tokom v obratni smeri) naj bi zaradi različnih smeri tokovnic vzdražili različne populacije kortikalnih interneuronov. Ker se vzdražijo različne populacije interneuronov, je različen tudi vzorec impulzov, ki prispejo do piramidnih celic. Magnetno draženje s tokom v tuljavi v nasprotni smeri urinega kazalca sproži izrazitejša valova I_1 in I_3 , draženje s tokom v tuljavi v smeri urinega kazalca pa izrazitejši val I_3 ter valova D in I_2 (30).

Načeloma lahko motonevron vzdraži katerikoli izmed descendntnih impulzov. Bližje ko je membranski potencial motonevrona pragu vzdražnosti, zgodnejši iz zaporedja EPSP bo izzval sproženje. Motonevroni mišice, ki je lahko hoteno skrčena, so v primerjavi z motonevroni mirujoče mišice v povprečju bolj depolarizirani in s tem bližje pragu vzdražnosti. Za ekscitacijo tedaj praviloma zadostuje že prvi izmed impulzov, sproščene mišice pa lahko aktivira šele drugi, tretji ali kasnejši impulz. V teh primerih je ekscitacija rezultat časovnega seštevanja zaporednih EPSP (17, 21, 31). Multimodalno latenčno porazdelitev odzivov posamičnih motoričnih enot lahko razložimo kot posledico več zaporednih EPSP, ki jahajo drug na drugem. V frekvenčnem histogramu podražljajne verjetnosti proženja pa se taka porazdelitev pokaže z več obdobji povečane verjetnosti proženja (18, 19, 24). Razdalja med dvema sosednjima obdobjema je bila pri naših meritvah običajno okrog 1,5 ms, kar se ujema s časovnimi presledki med posameznimi descendntnimi impulzi.

Velikost refleksnega drgeta je funkcija števila sinaps v živčni poti (14, 15). Po analogiji je velikost drgeta kortikospinalne proge merilo kompleksnosti poti od motorične možganske skorje do hrbtenjačnih motonevronov. Sinhron val akcijskih potencialov, ki potujejo vzdolž kortikospinalne proge, bi se v primeru večjega števila interponiranih interneuronov spremenil v časovno bolj razpršen val. Vsaka sinapsa namreč prispeva k večji spremenljivosti zakasnitev. Osnova tega pojava so nihanje praga za depolarizacijo ter spreminjanje amplitud in strmine rasti postsinaptičnih potencialov. Časovno bolj razpršeni descendntni akcijski potenciali povzročijo na membrani motonevrona nižji in manj strm ter daljši EPSP, kar se v naših meritvah kaže kot povečan drget kortikospinalne proge. Podobno kot drget je tudi trajanje rastoče faze EPSP merilo kompleksnosti živčne poti (22).

Velikost drgeta kortikospinalne proge je bila v naših poskusih enako majhna za mišico AM (med 289 in 428 μ s) in za mišico BB (med 358 in 431 μ s). Statistično značilnih razlik v velikosti drgeta kortikospinalne proge med mišicama nismo odkrili, čeprav so bile

povprečne vrednosti drgeta kortikospinalne proge (v enakoimenskih obdobjih povečane verjetnosti proženja) v mišici BB pogosto do $100\ \mu\text{s}$ večje kot v mišici AM. Dobljene vrednosti se za obe mišici gibljejo od vrednosti drgeta, ugotovljenega za monosinaptični refleks H (manj kot $200\ \mu\text{s}$) (14), do vrednosti drgeta za oligosinaptično komponento mežikalnega refleksa (prek $400\ \mu\text{s}$) (15). Tudi širina obdobja povečane verjetnosti proženja je bila v mišici AM in v mišici BB majhna, med mišicama pa glede tega ni bilo statistično značilnih razlik. Kirkwood (22) meni, da je trajanje rastoče faze EPSP do $0,5\ \text{ms}$ zanesljiv znak monosinaptičnega stika, vendar ima veliko monosinaptičnih EPSP daljše faze rasti, večina disinaptičnih pa precej daljše. Naša ocena trajanja rastoče faze EPSP ($1,1\text{--}1,5\ \text{ms}$) po teh kriterijih ne izključuje monosinaptičnega stika za nobeno od preiskovanih mišic. Mogoče je torej, da kortikospinalna proga pri človeku na zelo preprost način, lahko monosinaptično ali morda največ prek nekaj interneuronov, aktivira motonevrone tako distalnih kot proksimalnih mišic. S poskusi na višje razvitih opicah je bil monosinaptični stik kortikospinalne proge dokazan le za motonevrone distalnih mišic (3), nikoli pa za motonevrone proksimalnih mišic. Pri človeku je več opažanj, ki govore za monosinaptičen stik kortikospinalne proge z motonevromi distalnih mišic (16, 17), le eno poročilo pa omenja podobno možnost tudi za motonevrone proksimalnih mišic (20).

S primerjavo srednjih vrednosti drgeta kortikospinalne proge in širine obdobja povečane verjetnosti proženja pri različnih načinih draženja smo želeli preveriti mehanizme, prek katerih naj bi anodno in magnetno draženje vzdražilo motorično možgansko skorjo. Anodno draženje najverjetneje vzdraži piramidne celice neposredno, magnetno draženje (na način, uporabljen v naših poskusih) pa predvsem posredno. V obdobju povečane verjetnosti proženja P0 so torej odzivi, katerih živčna pot od motorične možganske skorje do hrbtenjačnega motonevrona vsebuje vsaj eno sinapso manj kot v primeru odzivov v kasnejših obdobjih. Zato bi v tem obdobju teoretično pričakovali ustrezno manjše vrednosti drgeta kortikospinalne proge in manjše širine obdobja povečane verjetnosti proženja. Pomembnih razlik v vrednosti obeh spremenljivk med obdobjem P0 in večino kasnejših obdobji nismo našli. Verjetno sta merjenje drgeta oz. širine obdobja povečane verjetnosti proženja premalo natančni metodi za ugotavljanje, ali je v določeni refleksni poti samo ena sinapsa več ali manj. Kljub temu pa statistično značilne razlike v posamičnih primerih (npr. med obdobjem P0 po anodnem draženju in obdobjem P3 pri nižji jakosti magnetnega draženja s tokom v tuljavi v nasprotni smeri urinega kazalca za mišico AM) nakazujejo to možnost.

Več obdobja povečane verjetnosti proženja v frekvenčnem histogramu je najverjetneje rezultat večjih descendentnih impulzov oz. zaporednih EPSP na membrani motonevrona (18, 19, 24). Velikost EPSP lahko posredno ocenimo iz deleža odzivov v posameznem obdobju povečane verjetnosti proženja (18, 24). Membranski potencial hoteno enakomerno aktiviranega motonevrona se s časom ciklično spreminja. Takoj po hotenem sproženju se membrana motonevrona polarizira, nato membranski potencial postopoma raste, dokler ne doseže praga vzdražnosti in se motonevrom ponovno sproži. Pri prožilni frekvenci $10\ \text{Hz}$ je trajanje enega cikla približno $100\ \text{ms}$. Možnost, da bo aferentni impulz v kortikospinalni progi ekscitiral motonevrom, je večja, kadar dospe v hrbtenjačo čim bližje drugemu od dveh zaporednih hotenih sproženj. Takrat je membrana mo-

tonevrons bližje pragu vzdražnosti in bo za ekscitacijo zadoščal že manjši EPSP. Če prispe dražljaj prezgodaj v ciklu, bo ekscitacija motonevrons premajhna, da bi prišlo do sproženja (18, 23, 24). V motonevrons mačke je bila povprečna razlika velikosti membranskega potenciala med obdobjem največje polarizacije in pragom vzdražnosti približno 10 mV (34). Ob predpostavki, da je rast membranskega potenciala med dvema hotenima sproženjema linearna in da je največja razlika membranskega potenciala med dvema skrajnima vrednostima približno 10 mV tudi pri človeku, lahko iz deleža odzivov v posameznem obdobju povečane verjetnosti sproženja sklepamo na velikost EPSP (24).

Pri naših meritvah smo dobili po anodnem draženju povprečen delež odzivov v mišici AM 50 % in v mišici BB 47 %. Ocena povprečne velikosti EPSP bi tako bila 5,0 mV za motonevrons mišice AM in 4,7 mV za motonevrons mišice BB. V raziskavah podobnih naši je bila ocena velikosti EPSP za mišico prvi dorzalni interoseus 5,0 mV (30), za deltoidno mišico 5,5 mV in za pektoralno mišico 2,2 mV (20). Z notrajceličnimi elektroдами so po električnem draženju možganske skorje pri opicah direktno izmerili velikost EPSP v motonevrons. Za motonevrons distalnih mišic so bile velikosti EPSP do največ 2,0 μ V, za motonevrons proksimalnih mišic pa do največ 1,0 mV (6). Na podlagi dobljenih ocen vrednosti EPSP menimo, da bi kortikospinalna proga pri človeku lahko imela enako učinkovit stik z motonevrons mišice AM in mišice BB. V obeh primerih se zdi stik učinkovitejši kot pri živalih, kjer je bil monosinaptičen stik kortikospinalne proge z motonevrons distalnih mišic dokazan edino pri filogenetsko najvišje razvitih opicah (3).

Delež odzivov v posameznih obdobjih povečane verjetnosti sproženja je bil po magnetnem draženju vedno manjši kot v obdobju P0 po anodnem draženju in se je za večino obdobjev povečane verjetnosti sproženja gibal med 15 in 25 % (ocena velikosti EPSP med 1,5 in 2,5 mV). Med mišicama AM in BB ni bilo statistično značilnih razlik.

Zavedamo se, da lahko na osnovi naših poskusov napravimo le oceno velikosti EPSP. Meritve smo opravili pri tisti jakosti draženja, kjer se je preiskovana motorična enota začela odzivati, to je pri prazni jakosti. Day in sod. (30) so z višanjem jakosti draženja dobili večje število odzivov v posameznih obdobjih, vendar je to število vedno doseglo plato. Višjih jakosti draženja z našo metodo dela ni bilo moč uporabljati, ker je že pri majhnem povečanju jakosti (že 5 %) prihajalo do prekomernega skrčenja mišice in s tem premika detekcijske igle ter izgube preiskovane motorične enote. Ocene velikosti EPSP iz naših meritev so zato lahko kvečjemu prenizke. K nezanesljivosti naše ocene EPSP lahko prispeva tudi predpostavljena linearna rast membranskega potenciala med dvema hotenima sproženjema. Ta bi se lahko spreminjal npr. tudi eksponentno. Naše ocene EPSP so zato lahko ali previsoke ali prenizke (19).

V naši raziskavi smo ugotovili, da je način aktivacije spodnjih motonevrons pri človeku enako preprost, lahko monosinaptičen, tako v distalnih kot v proksimalnih mišicah. Tudi velikost EPSP, ki jih povzročijo descendentni impulzi v kortikospinalni progii, je približno enaka v motonevrons distalnih in proksimalnih mišic. Taki rezultati so delno nepričakovani in ne potrjujejo naše delovne hipoteze. Kažejo na zelo učinkovit nadzor kortikospinalne proge tudi nad motonevrons proksimalnih mišic, kar je nov pojav v biološki evoluciji, ki ga pri višje razvitih opicah še ne najdemo. Z njim lahko razložimo zelo hi-

tre in natančne gibe tudi v proksimalnih sklepih (npr. začetni udarec pri tenisu), ne moremo pa pojasniti kliničnih opažanj pri bolnikih z okvarami piramidne proge. Pri teh bolnikih najdemo na zgornjih udih ponavadi najhuje okvarjene frakcionirane gibe prstov, gibe v proksimalnih sklepih pa so okvarjeni manj ali pa sploh ne. Alternativna razlaga za klinično blažjo prizadetost proksimalnih mišic bi bila lahko njihova obojestranska oživčenost. Znano je, da nekatere aksialne mišice, npr. mišice žrela, oživčuje kortikospinalna proga z obeh možganskih polobel. Isto velja za mišice čela in zapiralke oči. Enostranska okvara kortikospinalne proge se v takih primerih klinično ne pokaže s parezami. Na možnost oživčenosti proksimalnih mišic zgornjih udov z obeh možganskih polobel kažejo tudi nekatere raziskave z motoričnimi izvabljenimi odzivi (1, 20). Colebatch in sod. (20) so poleg odzivov s kratkimi latencami, ki smo jih detektirali tudi v naših poskusih, v mišicah pektoralis major in deltoid izvalili še odzive z daljšimi latencami. Slednji odzivi kažejo na polisinaptične povezave. Za razliko od odzivov s kratkimi latencami, jih je bilo moč z enako verjetnostjo in ne glede na vrsto magnetnega draženja izvabiti na obeh straneh telesa. To lahko kaže na povezanost motoneuronov teh mišic z obema možganskima poloblama.

V nadaljnjih raziskavah bi bilo zato zanimivo na podoben način preiskati še druge proksimalne mišice, morda tudi s spodnjih udov, predvsem pa odzive pri bolnikih z okvarami piramidne proge.

Zahvala

Najprej dolgujeva zahvalo vsem preiskovankam in preiskovancem, ki so prostovoljno sodelovali v najini raziskavi.

Zahvaljujemo se mentorju prof. dr. Jožetu V. Trontlju, dr. med., za strokovni pregled besedila naloge ter somentorju asist. mag. Janezu Zidarju, dr. med., ki naju je uvedel v raziskovalno delo, nama pomagal pri reševanju problemov in za naju žrtvoval veliko časa.

Za sodelovanje in veliko pomoč pri izvedbi naloge se zahvaljujemo asist. dr. Tomažu Žgurju, dr. med., in mag. Matevžu Kržanu, dr. med.

Za pomoč pri meritvah, statistični analizi in grafični pripravi naloge se zahvaljujemo ing. Ignacu Zidarju.

Osebu Inštituta za klinično nefrofiziologijo se zahvaljujemo za prijazen sprejem in vsestransko pomoč pri raziskavi.

Literatura

1. Žgur T. *Spremembe motoričnih in somatosenzoričnih izvabljenih odzivov pri bolnikih po možganski kapi*. Doktorska disertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 1993.
2. Kuypers HGJM. The anatomical organization of the descending pathways and their contributions to motor control especially in primates. In: Desmedt JE, ed. *New developments in EMG and clinical neurophysiology*. Basel: Karger, 1973; 3: 38–68.
3. Bernhard CG, Bohm E, Petersen I. Investigations on the organization of the corticospinal system in monkeys. *Acta Physiol Scand* 1953; 29: *Suppl* 106: 79–105.

4. Phillips CG, Porter R. *Corticospinal neurones. Their role in movement*. London: Academic press, 1977: 93–152.
5. Ghez C. Voluntary movement. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of neural science*. New York: Elsevier, 1991: 609–25.
6. Jankowska E, Padel Y, Tanaka R. Projections of pyramidal tract cells to α -motoneurons innervating hind-limb muscles in the monkey. *J Physiol* 1975; 249: 637–67.
7. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; 285: 227.
8. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106–7.
9. Thompson PD, Rothwell JC, Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD. Mechanisms of electrical and magnetic stimulation of human motor cortex. In: Chokroverty S, ed. *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Stoneham: Butterworth Publishers, 1990: 121–43.
10. Trontelj JV. Mikroelektromiografija – nova diagnostična metoda v klinični nevrofiziologiji. *Med Razgl* 1976; 15: 441–54.
11. Hess CW, Mills KR, Murray NMF. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 1987; 388: 397–419.
12. Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurg* 1987; 20: 74–93.
13. Mills KR. Excitatory and inhibitory effects on human spinal motoneurons from magnetic brain stimulation. *Neurosci Lett* 1988; 94: 297–302.
14. Trontelj JV. A study of the H-reflex by single fibre EMG. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1973; 36: 951–9.
15. Trontelj M, Trontelj JV. Reflex arc of the first component of the human blink reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1978; 41: 538–47.
16. Zidar J, Trontelj JV, Mihelin M. Percutaneous stimulation of human corticospinal tract: a single-fibre EMG study of individual motor unit responses. *Brain Res* 1987; 422: 196–9.
17. Zidar J, Trontelj JV. Nevrofiziološka preiskava kortikospinalne proge pri človeku: standardizacija metode in fiziološki mehanizmi. *Zdrav Vestn* 1988; 57: 407–11.
18. Fetz EE, Gustafsson B. Relation between shapes of post-synaptic potentials and changes in firing probability of cat motoneurons. *J Physiol* 1983; 341: 387–410.
19. Ashby P, Zilm D. Characteristics of postsynaptic potentials produced in single human motoneurons by homonymous group I volleys. *Exp Brain Res* 1982; 47: 41–8.
20. Colebatch JG, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Marsden CD. Cortical outflow to proximal arm muscles in man. *Brain* 1990; 113: 1843–56.
21. Day BL, Rothwell JC, Thompson PD et al. Motor cortex stimulation in intact man: 2. Multiple descending volleys. *Brain* 1987; 110: 1191–209.
22. Kirkwood PA. On the use and interpretation of cross-correlation measurements in the mammalian central nervous system. *J Neurosci Methods* 1979; 1: 107–32.
23. Knox CK, Poppele RE. Correlation analysis of stimulus-evoked changes in excitability of spontaneously firing neurons. *J Neurophysiol* 1977; 40: 616–25.
24. Ashby P, Zilm D. Relationship between EPSP shape and cross-correlation profile explored by computer simulation for studies on human motoneurons. *Exp Brain Res* 1982; 47: 33–40.
25. Boniface SJ, Mills KR, Schubert M. Responses of single spinal motoneurons to magnetic brain stimulation in healthy subjects and patients with multiple sclerosis. *Brain* 1991; 114: 643–62.
26. Rothwell JC, Thompson JC, Day BL et al. Motor cortex stimulation in intact man: 1. General characteristics of EMG responses in different muscles. *Brain* 1987; 110: 1173–90.
27. Jasper HH. Report of the Committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1958; 10: 370–5.
28. Day BL, Dressler D, Hess CW et al. Direction of current in magnetic stimulating coils used for percutaneous activation of brain, spinal cord and peripheral nerve. *J Physiol* 1990; 430: 617.
29. Trontelj JV. Klinična elektromiografija in sorodne diagnostične metode. *Med Razgl* 1976; 15: 281–99.

30. Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A et al. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 1989; 412: 449–73.
31. Day BL, Thompson PD, Dick JP, Nakashima K, Marsden CD. Different sites of action of electrical and magnetic stimulation of the human brain. *Neurosci Lett* 1987; 75: 101–6.
32. Phillips CG, Porter R. *Corticospinal neurones. Their role in movement*. London: Academic press, 1977: 153–204.
33. Patton HD, Amassian VE. Single- and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 1954; 17: 345–63.
34. Calvin WH. Generation of spike trains in CNS neurons. *Brain Res* 1975; 84: 1–22.

Prispelo 20.11.1994