

Odzivi posamičnih motoričnih enot na neinvazivno draženje motorične možganske skorje pri bolnikih z okvaro zgornjega motoričnega nevrona*

Single motor unit responses to noninvasive magnetic stimulation of motor cortex in patients with upper motor neuron lesions*

Tadej Avčin**, Marko Korošec***

Ključne besede
cerebrovaskularne motnje
električna stimulacija
motorična skorja
elektromagnetna polja

Key words
cerebrovascular disorders
electric stimulation
motor cortex
electromagnetic fields

Izvleček. Pri 17 bolnikih po možganski kapi smo proučevali značilnosti odzivanja posamičnih motoričnih enot na neinvazivno magnetno draženje motorične možganske skorje. Odzive bolnikov smo želeli primerjati z odzivi zdravih preiskovancev. Meritve smo opravili v mišicah abduktorju mezinca in bicepsu brahi. Spremembe verjetnosti proženja hrbtenjačnih motonevronov na draženje smo prikazali v obliki frekvenčnih histogramov podražljajne verjetnosti proženja in grafov kumulativnega seštevanja. Za vsako obdobje spremenjene verjetnosti proženja smo določili latenco začetka, trajanje in amplitudo ter preverili prisotnost podobdobij. Za vzdraženje motoričnih enot pri bolnikih je bila običajno potrebna višja jakost draženja. V primerjavi s podobnim in predvidljivim odzivanjem enot pri zdravih preiskovancih so bili odzivi enot pri bolnikih precej bolj raznoliki. Pri nekaterih se vrednosti parametrov obdobja povečane verjetnosti proženja (obdobja PVP) niso v ničemer razlikovale od vrednosti pri zdravih preiskovancih (kratka latenca in trajanje, visoka amplituda ter prisotnost podobdobij). Za druge je bila značilna odsotnost podobdobij ob sicer normalni latenci obdobja PVP. Pri huje prizadetih bolnikih se je pred obdobjem PVP, ki je imelo podaljšano latenco do začetka, podaljšano trajanje in nizko amplitudo, pojavilo obdobje zmanjšane verjetnosti proženja (obdobje ZVP). Ker lahko z močnejšim draženjem vzdražimo obsežnejše predele možganske skorje in morda tudi glob-

Abstract. We examined the firing characteristics of single motor units in response to noninvasive magnetic brain stimulation in 17 patients with stroke in order to assess differences in motor unit responses between patients and normal human subjects. Recordings were made of the discharges of tonically active motor units in the abductor digiti minimi and biceps brachii muscles. The poststimulus time histograms and cumulative sums (cusums) of motor unit discharge were used to record changes in the firing probability of individual spinal motoneurons. For each period of changed firing probability its latency, duration and amplitude were determined and the presence of subpeaks was checked. A significantly higher stimulus intensity was usually required to excite motor units of stroke patients. In contrast to the rather stereotyped features of responses in normal subjects, the motor units of stroke patients exhibited great variability in response of different parameters. In some patients the period of increased firing probability was completely normal with short latency and duration, high amplitude and discernible subpeaks. In the others, it did not show discernible subpeaks, but otherwise appeared with normal latency. In most severely affected patients there was a delay in the onset of period of increased firing probability; its duration was increased and its amplitude decreased. In the same group of patients this period was typically preceded by the period of decreased firing

*Objavljeno delo je bilo nagrajeno s Prešernovo nagrado za študente v letu 1995.

**Tadej Avčin, štud. med., Univerzitetni inštitut za klinično nevrofiziologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

***Marko Korošec, štud. med., Univerzitetni inštitut za klinično nevrofiziologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

Ije dele možganov, sklepamo, da lahko vključitev neprizadetih descendntnih poti nadomesti degenerirana kortikospinalna vlakna. Abnormalnosti odzivanja motoričnih enot pri bolnikih razlagamo z zmanjšanjem števila funkcionalnih kortikospinalnih vlaken, desinhronizacijo descendntnih impulzov v kortikospinalni progi ter aktivacijo tanjših kortikospinalnih vlaken ali alternativnih, polisinaptičnih descendntnih poti. Predvidevamo, da bi lahko kratka latenca začetka obdobja ZVP potrjevala disinaptično inhibicijo prek Ia inhibicijskega interneurona. Menimo, da naša metoda magnetnega draženja možganske skorje ne omogoča zanesljive ocene mehanizmov popravljanja po možganski kapi.

probability. The fact that higher stimulus intensity can activate larger motor cortex area and, possibly, also deeper brain structures suggests, that degenerated corticospinal fibres can be replaced through recruitment of unaffected descending pathways. Abnormalities of periods of increased firing probability can be explained by a number of mechanisms: axonal loss in the corticospinal tract, desynchronization of the descending impulses, recruitment of small diameter corticospinal fibres and perhaps also of some alternative, polysynaptic descending pathways. The period of decreased firing probability, which appeared with short latency, seems to represent the inhibition mediated by the Ia inhibitory interneurone. Noninvasive brain stimulation used in our study did not provide new reliable data on the mechanisms of stroke recovery.

Uvod

Razvoj metod neinvazivnega električnega (1) in magnetnega (2) draženja motorične možganske skorje je omogočil natančnejše raziskovanje delovanja centralnih motoričnih poti. Za nobenega od omenjenih načinov draženja niso ugotovili, da je škodljivo (3), vendar je zaradi neprijetnega električnega draženja v kliničnih nevrofizioloških raziskavah in v diagnostiki bolezni živčevja precej bolj uporabna metoda magnetnega draženja. Vzdraženje motorične možganske skorje izzove skrčenje mišic, ki ga elektrofiziološko detektiramo kot motorične izvabljenе odzive. Za detekcijo odzivov uporabljamo dve vrsti elektrod: površinske, ki jih pritrdimo na kožo nad preiskovano mišico, in igelne, s katerimi je mogoče selektivno detektirati odzive posamičnih motoričnih enot (4, 5).

Na značilnosti povezav med kortikospinalno progo in hrbtnjačnimi motonevroni lahko sklepamo s proučevanjem sprememb verjetnosti proženja motoneurona po draženju motorične možganske skorje (6, 7). V takem poskusu oseba preiskovano motorično enoto proži s čim bolj stalno frekvenco, medtem pa se, naključno glede na hoteno proženje, draži možgansko skorjo. Pogostnost proženja motorične enote prikazemo v odvisnosti od časa vzdraženja descendntnih vlaken v obliki frekvenčnega histograma podražljajne verjetnosti proženja. Pri zdravih preiskovancih se motorične enote na draženje običajno odzovejo s povečanjem verjetnosti proženja motoneurona v določenem časovnem intervalu po dražljaju, kar se v frekvenčnem histogramu pokaže kot obdobje povečane verjetnosti proženja (obdobje PVP) (8–13). V vsem preostalem času se zaradi hotene aktivacije motoričnih enot odzivi pojavljajo naključno, ne vezano na dražljaje. V omejenem časovnem intervalu se motorične enote normalno odzivajo z več alternativnimi latencami, običajno z eno do štirimi. Tako lahko posamezno daljše obdobje PVP v frekvenčnem histogramu razdelimo v več podobdobjij povečane verjetnosti proženja (podobdobje PVP). Primerjava časovnega poteka ekscitacijskih postsinaptičnih potencialov (EPSP), izmerjenih neposredno v motonevronih pri mački, z ustreznimi podobdobjij PVP

v frekvenčnih histogramih je pokazala, da preprosti EPSP generirajo podobdobja PVP, ki matematično predstavljajo njihov odvod v odvisnosti od časa (6, 14). Odstotek odzivov motorične enote v podobdobju PVP naj bi bil merilo za velikost EPSP, trajanje podobdobja PVP pa naj bi bilo odraz trajanja rastoče faze EPSP (15, 16). S to metodo so pri človeku preiskali značilnosti postsinaptičnih potencialov hrbtenjačnih motoneuronov, ki jih povzročijo impulzi v kortikospinalni progi (8–13). Kratka latenca začetka in kratko trajanje podobdobja PVP (oz. EPSP) kažejo, da so le-ta pri zdravih preiskovancih odvisna od aktivnosti v najhitrejših vlaknih kortikospinalne proge, ki imajo lahko neposredne (monosinaptične) povezave s hrbtenjačnimi motoričnimi nevroni (9–13). Za ta del kortikospinalne proge se je v elektrofiziologiji (manj pa v nevroanatomiji) uveljavil izraz kortiko-motonevralna vlakna oz. kortiko-motonevralne povezave kortikospinalne proge s hrbtenjačnimi motonevroni.

Odzive posamičnih motoričnih enot na neinvazivno draženje motorične možganske skorje opisujejo tudi pri bolnikih z različnimi okvarami zgornjega motoričnega nevrona (11, 17–19). Pri njih se spremenjeni descendenti priliv na koncu vedno pokaže na alfa motonevronu – končni skupni poti motoričnega sistema. Iz sprememb postsinaptičnih potencialov hrbtenjačnih motoneuronov je tako mogoče sklepati na dogajanja v višjih strukturah motoričnega sistema. Pri bolnikih z multiplo sklerozo, pri kateri je najznačilnejše dogajanje demielinizacija, kažejo zakasnitve v odzivanju motoričnih enot na počasnejše prevajanje v kortikospinalni progi (11). Pri bolnikih z boleznijo motoričnih nevronov, kjer je ena izmed osnovnih sprememb degeneracija kortikospinalne proge, so bile hitrosti prevajanja vsaj v najhitrejših, kortiko-motonevralnih vlaknih običajno nespremenjene (17, 18).

Največjo skupino bolnikov z okvaro zgornjega motoričnega nevrona predstavljajo bolniki z možgansko-žilnimi okvarami osrednjega živčevja. Značilnost teh okvar je nekroza prizadetega tkiva s propadom živčnih celic, aksonov in glije. Klinično se lahko možgansko-žilne okvare kažejo z različno stopnjo motoričnega izpada, od blage motorične prizadetosti do hemiplegije. V obdobju šestih mesecev po kapi pride pri bolnikih do postopnega popravljanja motorike, ki je pri nekaterih slabo ali le delno, pri nekaterih pa pride do izrazitega okrevanja (20). Izboljšanje v zgodnjem obdobju (prvi in drugi mesec) po možganski kapi naj bi bilo predvsem posledica popravljanja funkcije povratno okvarjenega možganskega tkiva (penumbre) (21, 22). Poznejše popravljanje pa temelji na reorganizaciji živčnih funkcij, pri čemer od kapi neprizadete možganske strukture nadomeščajo izpad funkcije nepovratno okvarjenega tkiva (23–25). Ti dolgotrajnejši procesi popravljanja so sinaptično brstenje (omogoča nastanek novih sinaptičnih povezav), proces razkrivanja (aktivacija normalno neuporabljenih živčnih poti) (23), aktivacija dodatnih motoričnih predelov prizadete možganske poloble (24) ter mehanizmi, ki so posledica bilateralnosti možganov (nasprotna, neokvarjena možganska polobla nadomešča funkcijo okvarjene poloble) (25). Na osnovi do sedaj znanih dejstev lahko zaključimo, da je popravljanje po možganski kapi posledica obnovitve funkcije povratno okvarjenega dela kortikospinalne proge in/ali nadomeščanja izpadle funkcije kortikospinalne proge z drugimi motoričnimi sistemi.

Namen raziskave

Namen naše raziskave je opisati naravo odzivov posamičnih motoričnih enot na magnetno draženje motorične možganske skorje pri bolnikih v kroničnem obdobju po možganski kapi. V raziskavo smo uvrstili bolnike z različnimi stopnjami začetne okvare in z različno uspešnim popraviljem funkcijskega stanja.

Želeli smo tudi ugotoviti, kakšna je vrednost naše metode za oceno mehanizmov popravilja po možganski kapi. Na mehanizme popravilja smo nameravali sklepati na osnovi vrste in stopnje abnormnosti, s katerimi smo pričakovali, da se bodo motorične enote bolnikov odzivale.

Preiskovanci in metode

V raziskavo smo vključili 17 bolnikov (9 žensk in 8 moških), starih od 49 do 79 let (srednja starost $62,4 \pm 7,2$ leti), ki so preboleli enostransko ishemično možgansko kap v motoričnem področju možganske skorje ali v globini možganske poloble. Bolnike smo pregledali 6 do 12 mesecev po kapi. Izbrali smo jih glede na klinično sliko, tako da smo v raziskavi enakomerno zajeli bolnike z različno stopnjo motoričnega izpada. Pri bolnikih so v sklopu druge raziskave (26) določili mesto kapi, ocenili prizadetost motoričnega sistema v akutnem in kroničnem obdobju po možganski kapi ter prikazali uspešnost popravilja motoričnega izpada. Mesto kapi so določili z računalniško tomografijo glave, oceno prizadetosti motorike pa določili po mišični moči mišic abduktorja mezinca (AM) in bicepsa brahi (BB), s funkcijskim testom roke (Wade) ter z meritvijo motoričnih izvabljenih odzivov mišic AM in BB, detektiranih s površinskimi elektrodami. Vrednosti teh parametrov navaja tabela 1. Po kriterijih te raziskave in glede na uspešnost popravilja motorike po kapi smo bolnike razdelili v tri skupine. V prvi so bili bolniki, ki so imeli v zgodnjem obdobju blago motorično prizadetost in so se dobro popravili; v drugi skupini so bili bolniki, ki so bili v zgodnjem obdobju izrazitejše motorično prizadeti in so se dobro popravili; v tretji skupini pa so bili bolniki, s hudo motorično prizadetostjo v zgodnjem obdobju in so se slabo popravili.

Pri načrtovanju raziskave smo upoštevali načela Helsinške deklaracije o raziskovalnem delu v medicini. Bolnike smo seznanili z namenom in potekom preiskave, na katero so prostovoljno pristali. Raziskavo je odobrila Republiška komisija za medicinsko etična vprašanja.

Meritve smo opravili na strani pareze. Pri bolnikih z odsotnimi ali blagimi motoričnimi motnjami smo meritev izvedli v mišici AM, pri preostalih pa v mišici BB. Za preiskavo samo ene mišice smo se odločili zaradi dolge in razmeroma neprijetne preiskave. Skupaj smo pregledali šest mišic AM in enajst mišic BB.

Mišične odzive smo izvabljali z neinvazivnim magnetnim draženjem motorične možganske skorje. Uporabili smo 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 te-

če električni tok skozi tuljavo v smeri urinega kazalca, pri obratni namestitvi tuljave pa v nasprotni smeri. Tok v smeri urinega kazalca laže vzdraži desno, v nasprotni smeri pa levo poloblo možganov (3, 27, 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 analoško/digitalne (A/D) pretvorbe je pri časovnem oknu 100 ms 10 kHz (odčitek na 0,1 ms). To je za naše meritve premajhna natančnost, 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 smo napisali tudi posebno programsko opremo, ki je omogočila hitro, z draženjem časovno usklajeno A/D-pretvorbo in shranjevanje ter različne grafične prikaze podatkov.

Tabela 1. Prikaz rezultatov računalniške tomografije glave, kliničnega testiranja moči in funkcije roke ter meritev motoričnih izvabljenih odzivov pri naših bolnikih. Vrednosti posameznih parametrov smo določili v drugem tednu (1) in šest mesecev po možganski kapi (2). Bolnike smo razdelili v tri skupine glede na uspešnost popravljanja po možganski kapi (skupina 1: blaga začetna prizadetost in dobro popravljanje; skupina 2: izrazitejša prizadetost in dobro popravljanje; skupina 3: huda prizadetost in slabo popravljanje). CT – izvid računalniške tomografije glave (K – kortikalna okvara; KS – kombinirana kortikalna in subkortikalna okvara; S – subkortikalna okvara v sprednjem (Sa), srednjem (Sm) in zadnjem delu kapsule interne (Sp), ali kombinacije teh mest; N – normalen izvid). Moč – ocena mišične moči mišic AM in BB po Lovetovi lestvici. Wade – ocena funkcije roke po Wadejevi lestvici. MIO – značilnosti motoričnih izvabljenih odzivov mišic AM in BB, detektiranih s površinskimi elektrodami (N – normalni; BA – blago abnormni; IA – izrazito abnormni; O – odsotni).

Skupina	Bolnik	CT	Moč				Wade		MIO			
			AM		BB		1	2	AM		BB	
			1	2	1	2			1	2	1	2
1. skupina	1.	K	5	5	5	5	7	7	N	N	IA	BA
	2.	Sm	5	5	5	5	7	7	N	N	N	N
	3.	K	4	5	5	5	6	7	IA	N	N	N
	4.	Sm	4	5	5	5	7	7	N	N	N	N
	5.	K	4	5	5	5	7	7	N	N	N	N
2. skupina	6.	KSp	2	5	3	5	3	7	BA	N	N	N
	7.	Smp	0	3	2	4	1	7	N	N	BA	N
	8.	KS	2	4	5	5	3	7	IA	N	BA	N
	9.	KS	0	5	2	5	2	7	N	N	BA	N
3. skupina	10.	KS	0	0	0	2	0	1	O	IA	O	IA
	11.	Sp	0	1	2	3	0	1	O	IA	O	BA
	12.	Sap	0	0	0	0	0	0	O	BA	O	O
	13.	KSp	0	1	0	3	0	1	O	IA	O	BA
	14.	KS	0	0	0	2	0	0	O	IA	O	O
	15.	KSp	0	0	0	1	0	0	O	O	O	O
	16.	KS	0	0	0	3	0	0	O	O	O	O
	17.	Smp	0	1	0	3	0	0	O	O	O	IA

Med preiskavo so bolniki ležali na hrbtu. Preiskovana roka je bila nameščena na posebno plastično oporo. Detekcijsko elektrodo smo zabodli v bližino motorične točke preiskovane mišice. Med rahlim krčenjem smo s približevanjem elektrode izbrali stabilen potencial motorične enote. Zaradi lažje prepoznavne je bilo zaželeno, da bi se ob hoteni aktivaciji kot tudi po draženju motorične možganske skorje na izbranem mestu prožili potenciali samo ene motorične enote. To je mogoče, zato ker imajo motorične enote približno enako zaporedje rekrutacije ne glede na način aktivacije (hoteno krčenje, magnetno draženje) (4, 29). Bolniki so izbrano motorično enoto prožili s čim bolj stalno frekvenco med 5 do 10 Hz. V pomoč jim je bil zvočni elektromiografski signal. Pred vsako serijo draženj smo najprej določili jakost draženja, pri kateri se je preiskovana motorična enota dovolj pogosto odzivala, ne da bi hkrati 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 (30). Pri idealnem merjenju se med preiskavo igelna elektroda ni premaknila, vendar je med draženjem pogosto 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 teh primerih je bilo potrebno meritev največkrat začeti znova. Pri preiskavi vsake motorične enote smo izvedli najmanj 75, običajno pa 100 draženj. Posamezne dražljaje smo prožili ročno na osciloskopu (Tektronix 5113) v naključnih časovnih razmikih najmanj 5 s. Dražljaji so bili za začetkom proženja na osciloskopu zakasnjeni za 25 ms. Ojačene in v digitalno obliko pretvorjene zapise odzivov smo shranjevali na osebem računalniku za kasnejšo obdelavo. Pri nekaterih bolnikih smo lahko v sklopu ene meritve preiskali dve motorični enoti.

Po končani preiskavi smo s posebnim računalniškim programom določili latence odzivov preiskane motorične enote. Približno latenco vrha odziva smo nastavili ročno, program pa je v okolici poiskal največjo vrednost. Ročna nastavitve nam je omogočila, da smo lahko proučili amplitudo, obliko in trajanje vsakega zaporednega odziva ter se tako prepričali, da gre vedno za en in isti potencial. Dobljene vrednosti smo zbrali in izrazili v obliki frekvenčnega histograma podražljajne verjetnosti proženja (računalniški program Statgraphics), ki pokaže frekvenco pojavljanja odzivov v določenem časovnem razredu glede na čas, ko je bil dan dražljaj. Zbrali smo odzive, ki so se pojavili v intervalu 25 ms pred do 75 ms po dražljaju. Za širino časovnega razreda v histogramu smo izbrali 1 ms, skupaj je bilo 100 razredov.

Manjše spremembe verjetnosti proženja motonevrona po draženju lahko ostanejo v frekvenčnem histogramu prikrite v osnovnem, hotenem proženju preiskovanega motonevrona. Prikaz takšnih sprememb v frekvenci proženja motonevrona omogoča dodatna analiza vrednosti v frekvenčnem histogramu s tehniko kumulativnega seštevanja (angl. cumulative sum – cusum) (31–33). Pri tej tehniki se vsaka sprememba v frekvenci proženja pokaže kot sprememba naklona krivulje v grafu kumulativnega seštevanja.

Za analizo, opravljeno s tehniko kumulativnega seštevanja, smo najprej izračunali referenčno vrednost hotenega proženja motonevrona (srednja vrednost frekvence pojavljanja odzivov v posameznem časovnem razredu v frekvenčnem histogramu pri hotenem proženju). Izračunali smo jo tako, da smo iz frekvenčnega histograma odčitali šte-

vilo odzivov, ki so se pojavili v intervalu od 25 ms pred do 10 ms po dražljaju, in to vrednost delili s številom časovnih razredov v omenjenem intervalu. Nato smo za vsak posamezen časovni razred določili frekvenco pojavljanja odzivov in od te vrednosti odštel referenčno vrednost hotenega proženja motonevrona. Dobljene razlike smo sešteli po enačbi:

$$CUSUM = \sum_{i=1}^n (x_i - k)$$

x – frekvenca pojavljanja odzivov v posameznem časovnem razredu

k – referenčna vrednost hotenega proženja motonevrona

n – število časovnih razredov

Sešteli smo postopoma, razred za razredom in tako dobili zaporedje vrednosti kumulativnega seštevanja. Te vrednosti smo prikazali v odvisnosti od časa v grafu kumulativnega seštevanja (računalniški program Statgraphics). Graf kumulativnega seštevanja smo prikazali v intervalu 25 ms pred do 75 ms po dražljaju. Za vsako spremembo v frekvenci proženja motonevrona, ki se je v grafu pokazala kot padajoči ali rastoči del krivulje, smo določili latenco začetka in konca ter ta del imenovali obdobje spremenjene verjetnosti proženja. Če se je frekvenca proženja motonevrona zmanjšala, smo govorili o obdobju zmanjšane verjetnosti proženja (obdobje ZVP), pri povečanju pa o obdobju povečane verjetnosti proženja (obdobje PVP). Razliko med začetkom in koncem obdobja spremenjene verjetnosti proženja smo poimenovali trajanje obdobja. Število odklonjenih odzivov v posameznem obdobju spremenjene verjetnosti proženja smo izrazili kot amplitudo obdobja. Za vsako obdobje spremenjene verjetnosti proženja smo izračunali srednjo vrednost frekvence pojavljanja odzivov v časovnem razredu, tako da smo število odzivov v tem obdobju odčitali iz frekvenčnega histograma in dobljeno vrednost delili s številom časovnih razredov v obdobju. Vse referenčne vrednosti in srednje vrednosti frekvence pojavljanja odzivov v posameznem obdobju smo (ob upoštevanju števila draženj in širine časovnega razreda v frekvenčnih histogramih) izrazili v Hz. Statistično značilnost spremembe v frekvenci proženja motonevrona smo preverili s primerjavo referenčne vrednosti in srednje vrednosti frekvence pojavljanja odzivov v posameznem obdobju s t-testom pri 95 % intervalu zaupanja.

Frekvenčni histogram podražljajne verjetnosti proženja smo prikazali tudi s širino časovnega razreda 0,25 ms. Interval od 25 ms pred do 75 ms po dražljaju je tako imel 400 razredov. Pri širini časovnega razreda 0,25 ms lahko pri zdravih preiskovancih znotraj posameznega obdobja PVP opazimo več podobdobjij povečane verjetnosti proženja (podobdobja PVP) (9, 11, 13). Pri bolnikih, pri katerih je frekvenčni histogram s širino časovnega razreda 0,25 ms tudi pokazal več podobdobjij PVP, smo tak histogram nazorneje prikazali še v 10 ms dolgem intervalu (40 razredov), katerega začetek se je, odvisno od posamične motorične enote, gibal med 15 in 30 ms po dražljaju. Kriterije za analizo smo povzeli po Dayu in sod. (9). O podobdobju PVP smo govorili takrat, ko so se po 100 draženjih v dveh sosednjih razredih pojavili vsaj štirje odzivi. Za začetek podobdobja PVP smo šteli prvi razred, v katerem sta se pojavila vsaj dva odziva. Konec po-

dobdobja PVP je bil razred, za katerim je bil v dveh zaporednih razredih skupaj največ en odziv. Razliko med začetkom in koncem smo označili kot trajanje podobdobja PVP. Latenco podobdobja PVP smo izrazili kot latenco do začetka, ki smo ji prišteli polovico trajanja podobdobja PVP. Če je bilo podobdobje PVP zelo široko in je bila v njem razporeditev odzivov bimodalna, smo ga razdelili na dve podobdobji PVP. Za razmejitev (koniec prvega in začetek drugega podobdobja PVP) smo vzeli aritmetično sredino tega širokega podobdobja PVP. Razmik med podobdobji PVP smo izrazili kot razliko latenc dveh podobdobji PVP. Število odzivov v posameznem podobdobju PVP smo izrazili v odstotkih glede na število draženj (delež odzivov v posameznem podobdobju PVP). Ker smo v naših poskusih v glavnem dražili 100-krat, pomeni število odzivov hkrati tudi delež odzivov v posameznem podobdobju PVP. Za vsako podobdobje PVP smo izračunali latenčno variabilnost zaporednih odzivov (drget kortikospinalne proge), ki smo jo izrazili kot srednjo vrednost zaporednih razlik latenc odzivov v izbranem podobdobju PVP.

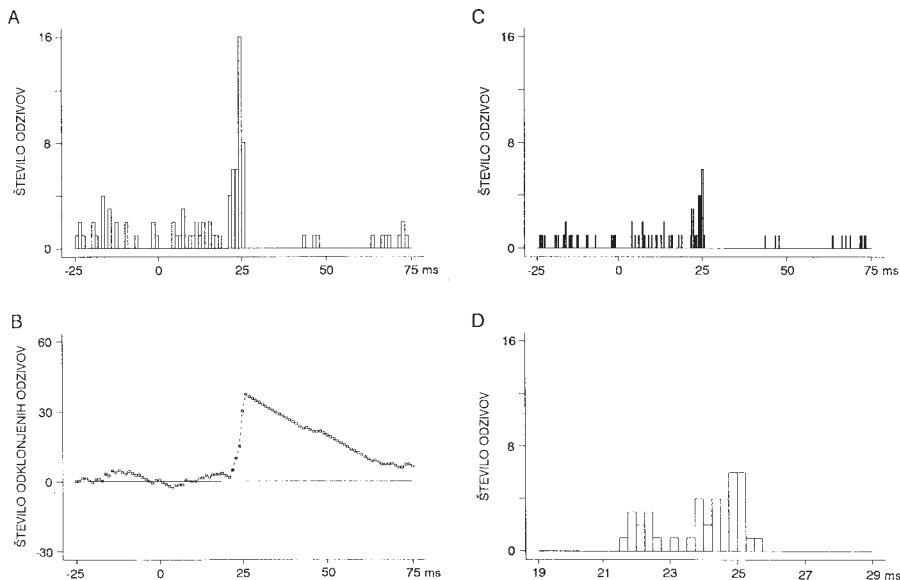
Abnormnosti odzivov posamičnih motoričnih enot bolnikov smo ocenili glede na normalne vrednosti odzivov posamičnih motoričnih enot zdravih preiskovancev. Kot abnormne vrednosti smo upoštevali tiste, ki so bile od srednje vrednosti pri zdravih preiskovanih večje ali manjše za 1,96 standardne deviacije.

Rezultati

Normativne vrednosti

Za izračun normativnih vrednosti odzivov posamičnih motoričnih enot smo uporabili rezultate lastne raziskave, narejene na enak način pri 14 zdravih preiskovanih (3 ženske in 11 moških), starih od 21 do 42 let (srednja starost $25,1 \pm 6,2$ leti) (13). V tej raziskavi smo preiskali 11 motoričnih enot mišice AM in 11 motoričnih enot mišice BB. Slika 1a in 1b prikazuje frekvenčni histogram podražljajne verjetnosti proženja in graf kumulativnega seštevanja tipične motorične enote mišice BB pri zdravem preiskovancu. Tabela 2 podaja srednje vrednosti jakosti draženja za obe mišici ter latence začetka, trajanja in amplitude obdobij PVP.

Referenčne vrednosti hotenega proženja motonevronov so se za mišico AM gibale med 2,8 in 10,0 Hz (srednja vrednost $5,9 \pm 2,7$ Hz), za mišico BB pa med 3,4 in 10,6 Hz ($6,3 \pm 2,4$ Hz). Motorične enote z najnižjim pragom ob hoteni aktivaciji so se navadno prve odzivale tudi na magnetno draženje motorične možganske skorje. Pri vseh motoričnih enotah se je povečala verjetnost proženja v določenem obdobju po dražljaju. Srednja vrednost frekvence pojavljanja odzivov v tem obdobju povečane verjetnosti proženja (obdobje PVP) je bila pri vseh motoričnih enotah statistično značilno višja od referenčne vrednosti hotenega proženja motonevrona ($p < 0,05$). Vsa obdobja PVP so imela kratko latenco začetka, kratko trajanje ter visoko amplitudo, kar kaže na aktivnost v kortiko-motonevralnih vlaknih. Razen v obdobju PVP so se motorične enote glede na čas draženja prožile naključno. Verjetnost proženja motonevrona po draženju se ni zmanjšala pri nobeni od preiskanih enot. Pri širini časovnega razreda v frekvenčnem histogramu 1 ms so ostala posamezna podobdobja povečane verjetnosti proženja (podobdobja PVP) prikrita v večjem obdobju PVP.



Slika 1. Frekvenčni histogram podražljajne verjetnosti proženja – A in graf kumulativnega seštevanja – B tipične motorične enote mišice BB pri zdravem preiskovancu. Dražljaj na skalpu je bil sprožen v času 0, prikazan je interval od 25 ms pred do 75 ms po dražljaju. V frekvenčnem histogramu so zbrani odzivi po 100 draženjih, širina časovnega razreda je 1 ms. V obdobju med 22 in 26 ms po dražljaju se je motorična enota statistično značilno pogosteje prožila (obdobje PVP). V preostalem času se je motorična enota glede na čas draženja prožila naključno. C – Frekvenčni histogram s slike 1a, prikazan s širino časovnega razreda 0,25 ms. Znotraj obdobja PVP sta vidni dve podobdobji PVP. D – Frekvenčni histogram s slike 1c, nazorneje prikazan v 10 ms dolgem intervalu (19–29 ms po dražljaju).

Tabela 2. Normativne vrednosti odzivov posamičnih motoričnih enot, izvabljenih z magnetnim draženjem motorične možganske skorje v mišici AM in BB. Sr. V. – srednja vrednost; St. D. – standardna deviacija; Sr. V. \pm 1,96 St. D. – 95 % interval zaupanja; Obdobje PVP – obdobje povečane verjetnosti proženja.

	Abduktor mezinca			Biceps brahi		
	Sr. V.	St. D.	Sr. V. \pm 1,96 St. D.	Sr. V.	St. D.	Sr. V. \pm 1,96 St. D.
Jakost draženja(%)	49	7	35–63	50	5	40–60
Začetek obdobja PVP (ms)	23	3	17–29	21	4	13–29
Trajanje obdobja PVP (ms)	4	1	2–6	5	1	3–7
Amplituda obdobja PVP (odzivi/obdobje)	57	12	33–81	56	10	36–76

Pri širini časovnega razreda 0,25 ms se je v frekvenčnem histogramu razkrilo, da se v posameznem obdobju PVP vse motorične enote odzivajo z več alternativnimi latencami, najpogosteje z bimodalno ali trimodalno porazdelitvijo. Posamičen dražljaj je vedno spro-

žil le po en odziv, ki se je pojavil z eno od alternativnih latenc. Če se je v času določene alternativne latence pojavilo večje število odzivov, smo govorili o podobdobju PVP. Slika 1c in 1d prikazuje frekvenčni histogram tipične motorične enote mišice BB pri zdravem preiskovancu, kjer so vidna posamezna podobdobja PVP. Ker nastanejo po magnetnem draženju motorične možganske skorje v preiskovanih mišicah vsa podobdobja PVP najverjetneje po mehanizmu posrednega vzdraženja piramidnih celic (9, 13), smo pri računanju normativov upoštevali vrednosti posameznih parametrov v vseh podobdobjih PVP. Tabela 3 za mišico AM in BB podaja srednje vrednosti razmika med podobdobji PVP, drgeta kortikospinalne proge ter trajanja in deleža odzivov v podobdobjih PVP.

Tabela 3. Značilnosti podobdobjij povečane verjetnosti proženja (podobdobjij PVP) motoričnih enot mišic AM in BB pri zdravih preiskovancih. Pri izračunih so upoštrevane vrednosti v vseh podobdobjih PVP ne glede na zaporedje pojavljanja podobdobjij PVP. Sr. V. – srednja vrednost; St. D. – standardna deviacija; Sr. V. \pm 1,96 St. D. – 95% interval zaupanja.

	Abduktor mezinca			Biceps brahi		
	Sr. V.	St. D.	Sr. V. \pm 1,96 St. D.	Sr. V.	St. D.	Sr. V. \pm 1,96 St. D.
Razmik med podobdobji PVP (ms)	1,7	0,4	0,9–2,5	1,4	0,3	0,8–2
Drget kortikospinalne proge (μs)	318	121	81–555	379	112	160–599
Trajanje podobdobjij PVP (ms)	1,1	0,3	0,5–1,7	1,3	0,3	0,7–1,9
Delež odzivov v podobdobjih PVP (%)	22	13	0–47	24	9	6–42

Odzivi pri bolnikih po možganski kapi

Pri 17 bolnikih po možganski kapi smo preiskali 8 motoričnih enot mišice AM in 15 motoričnih enot mišice BB. Vsi bolniki so lahko izbrano motorično enoto prožili z relativno stalno frekvenco. Motorične enote z najnižjim pragom ob hoteni aktivaciji so se navadno prve odzivale tudi na magnetno draženje motorične možganske skorje.

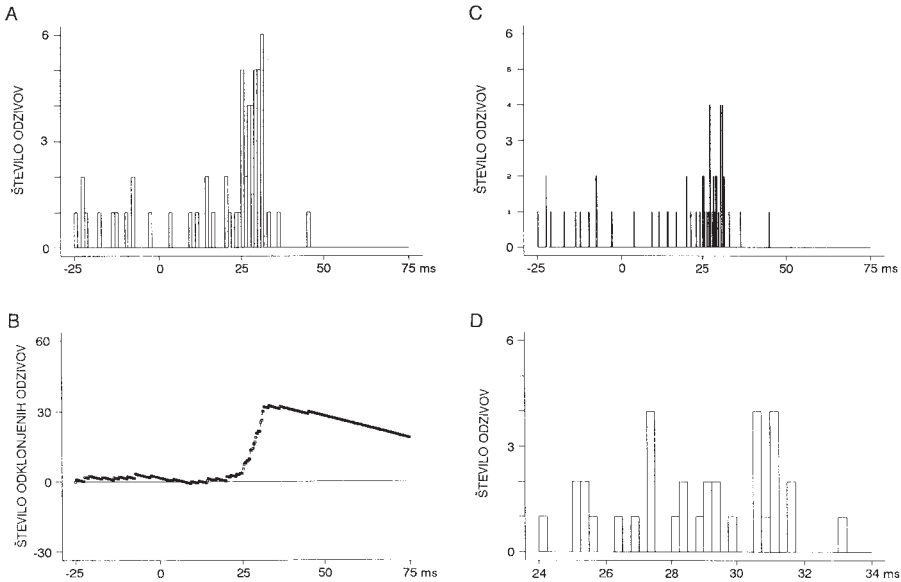
Odzivi pri bolnikih z blago začetno prizadetostjo in dobrim popravljanjem (skupina 1)

Pri petih bolnikih iz te skupine smo preiskali 7 motoričnih enot mišice AM. Pri dveh bolnikih smo preiskali po dve motorični enoti, pri ostalih treh pa le po eno. Referenčne vrednosti hotenega proženja motonevronov so se gibale med 2,6 in 10,6 Hz ($5,5 \pm 2,6$ Hz). Pri treh bolnikih, pri katerih je bila z računalniško tomografijo glave ugotovljena izolirana kortikalna okvara možganov (tabela 1), smo za izvabitev odzivov potrebovali statistično značilno višjo jakost draženja kot pri zdravih preiskovancih (motorične enote 1–1, 3–1, 3–2 in 5–1). Značilnosti odzivov posameznih motoričnih enot prikazuje tabela 4.

Tabela 4. Značilnosti odzivov posamičnih motoričnih enot mišic AM in BB pri bolnikih. Bolniki so razdeljeni v tri skupine glede na uspešnost popravljanja po možganski kapi (skupina 1: blaga začetna prizadetost in dobro popravljanje; skupina 2: izrazitejša prizadetost in dobro popravljanje; skupina 3: huda prizadetost in slabo popravljanje). Statistično značilni odstopi od vrednosti pri zdravih preiskovancih so označeni z zvezdico.

Skupina	Motorična enota	Mišica	Jakost draženja (%)	Obdobje zmanjšane verjetnosti proženja			Obdobje povečane verjetnosti proženja		
				začetek (ms)	trajanje (ms)	amplituda (odzivi/obd.)	začetek (ms)	trajanje (ms)	amplituda (odzivi/obd.)
1. skupina	1–1	AM	70*	–	–	–	29	6	32*
	2–1	AM	58	–	–	–	22	3	34
	3–1	AM	70*	–	–	–	35*	5	59
	3–2	AM	81*	–	–	–	29	3	51
	4–1	AM	49	–	–	–	24	4	57
	4–2	AM	51	–	–	–	23	4	61
	5–1	AM	70*	–	–	–	25	7*	29*
2. skupina	6–1	AM	38	–	–	–	22	4	69
	7–1	BB	80*	–	–	–	15	8*	32*
	7–2	BB	80*	–	–	–	11	6	56
	8–1	BB	95*	–	–	–	14	20*	54
	9–1	BB	55	21	15*	–6*	37*	19*	47
	9–2	BB	60	16	15*	–12*	31*	23*	32*
3. skupina	10–1	BB	95*	17	15*	–13*	37*	18*	21*
	11–1	BB	65*	16	17*	–11*	36*	23*	30*
	11–2	BB	75*	–	–	–	30*	21*	20*
	12–1	BB	100*	13	9*	–7*	27	14*	21*
	13–1	BB	85*	–	–	–	51*	11*	28*
	14–1	BB	95*	23	17*	–8*	49*	18*	29*
	15–1	BB	100*	13	33*	–18*	46*	16*	26*
	16–1	BB	78*	17	20*	–20*	44*	13*	32*
	16–2	BB	75*	–	–	–	33*	21*	42
17–1	BB	100*	–	–	–	–	–	–	

Pri vseh sedmih motoričnih enotah se je statistično značilno povečala verjetnost proženja v določenem obdobju po dražljaju (obdobje PVP). Verjetnost proženja motonevronskega dražljaja se ni zmanjšala pri nobeni od preiskanih enot. Razen v obdobju PVP so se motorične enote glede na čas draženja prožile naključno. Latenca začetka obdobja PVP je bila kratka, le pri eni motorični enoti (3–1) je bila statistično značilno podaljšana. Tudi trajanje obdobja PVP je bilo pri večini enot kratko, značilno podaljšano pa le pri eni enoti (5–1). Amplitude obdobja PVP so bile nekoliko nižje od vrednosti pri zdravih preiskovancih, pri dveh motoričnih enotah je bilo znižanje statistično značilno. Vse statistično značilne spremembe vrednosti parametrov obdobja PVP so se pojavile pri motoričnih enotah tistih treh bolnikov, ki so imeli zvišan že prag vzdraženja. Slika 2a in 2b prikazuje frekvenčni histogram in graf kumulativnega seštevanja motorične enote enega izmed teh treh bolnikov.



Slika 2. Frekvenčni histogram podražljajne verjetnosti proženja – A in graf kumulativnega seštevanja – B motorične enote mišice AM pri enem izmed bolnikov iz skupine 1. Dražljaj na skalpu je bil sprožen v času 0, prikazan je interval od 25 ms pred do 75 ms po dražljaju. V frekvenčnem histogramu so zbrani odzivi po 100 draženjih, širina časovnega razreda je 1 ms. V obdobju med 25 in 32 ms po dražljaju se je motorična enota statistično značilno pogosteje prožila (obdobje PVP). V preostalem času se je motorična enota glede na čas draženja prožila naključno. C – Frekvenčni histogram s slike 2a, prikazan s širino časovnega razreda 0,25 ms. V obdobju PVP zaradi razpršenosti odzivov ni mogoče določiti podobdobjij PVP. D – Frekvenčni histogram s slike 2c, nazorneje prikazan v 10 ms dolgem intervalu (24–34 ms po dražljaju).

Natančnejši prikaz odzivov (širina časovnega razreda 0,25 ms) je pokazal, da so se pri treh motoričnih enotah (2–1, 4–1 in 4–2) odzivi pojavljali z več alternativnimi latenca-mi. Vse tri motorične enote smo našli in preiskali pri dveh bolnikih, pri katerih za izva-bitev odzivov ni bila potrebna višja jakost draženja in sta imela normalne tudi vrednosti vseh parametrov obdobjij PVP. V tabeli 5 so za posamezno motorično enoto podane sred-nje vrednosti razmikov med podobdobji PVP, drgeta kortikospinalne proge ter trajanja in deleža odzivov v podobdobjih PVP. Pri vseh treh motoričnih enotah se vrednosti vseh posameznih parametrov podobdobjij PVP niso statistično značilno razlikovale od vred-nosti pri zdravih preiskovancih.

Pri ostalih treh bolnikih, ki so imeli zvišan že prag vzdraženja in značilno spremenjene vrednosti parametrov obdobjij PVP, so se vse štiri preiskane motorične enote (1–1, 3–1, 3–2 in 5–1) odzivale drugače kot pri zdravih preiskovancih. Odzive so imele razpršene po celotnem obdobju PVP in brez vidnih alternativnih latenc (slika 2c in 2d). Pri teh mo-toričnih enotah ni bilo mogoče določiti posameznih podobdobjij PVP. Takšna razprše-nost odzivov se pri zdravih preiskovancih ni pojavila nikoli.

Tabela 5. Značilnosti podobdobjev povečane verjetnosti proženja (podobdobji PVP) posamičnih motoričnih enot mišice AM in BB pri bolnikih. Bolniki so razdeljeni v dve skupini glede na uspešnost popravljanja po možganski kapi (skupina 1: blaga začetna prizadetost in dobro popravljanje; skupina 2: izrazitejša prizadetost in dobro popravljanje). Pri izračunih so upoštewane vrednosti v vseh podobdobjih PVP, ki so se pojavila pri posamezni motorični enoti. N – število podobdobji PVP, ki so se pojavila pri posamezni motorični enoti; Sr. V. – srednja vrednost; St. D. – standardna deviacija.

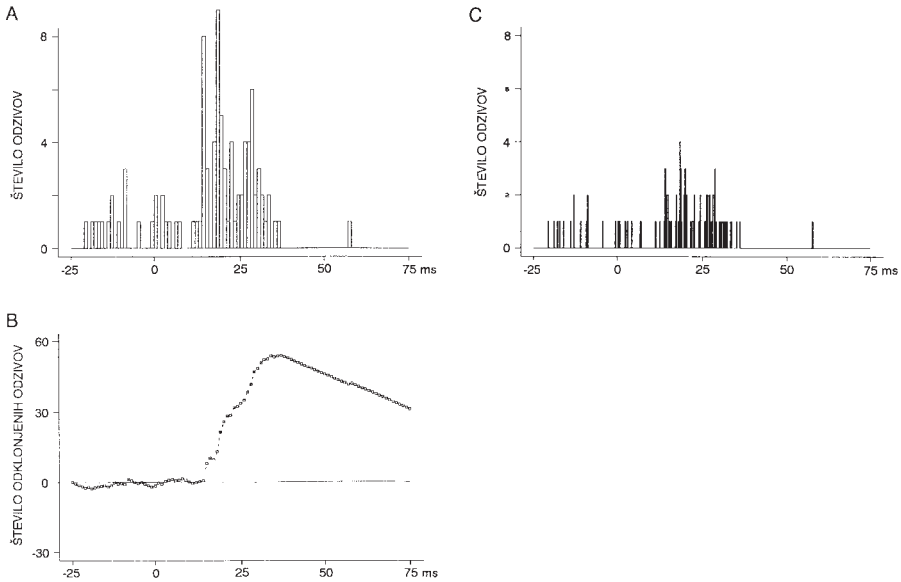
Skupina	Motorična enota	Mišica	Razmik med podobdobji PVP (ms)		Drget kortiko-spinalne proge (μ s)		Trajanje podobdobji PVP (ms)		Delež odzivov v podobdobjih PVP (%)		N
			Sr. V.	St. D.	Sr. V.	St. D.	Sr. V.	St. D.	Sr. V.	St. D.	
Skupina 1	2–1	AM	1,6	–	435	32	1,1	0,2	19	8	2
	4–1	AM	1,6	0,8	317	33	0,9	0,1	19	9	3
	4–2	AM	1,6	0,3	285	100	1,0	0,4	20	13	3
Skupina 2	6–1	AM	2,3	–	291	185	1,3	0,7	34	21	2
	7–1	BB	–	–	200	–	0,8	–	16	–	1
	7–2	BB	1,7	–	346	21	1,1	0,2	28	0	2

Odzivi pri bolnikih z izrazitejšo začetno prizadetostjo in dobrim popravljanjem (skupina 2)

Pri štirih bolnikih iz te skupine smo preiskali eno motorično enoto mišice AM in 5 motoričnih enot mišice BB. Pri dveh bolnikih, kjer smo preiskali mišico BB, smo pregledali po dve motorični enoti. Referenčne vrednosti hotenega proženja motonevronov so se gibale med 2,6 in 9,1 Hz ($6,5 \pm 2,3$ Hz). Pri dveh bolnikih smo za izvabitev odzivov potrebovali statistično značilno višjo jakost draženja kot pri zdravih preiskovancih (motorične enote 7–1, 7–2 in 8–1). Značilnosti odzivov posameznih motoričnih enot prikazuje tabela 4.

Motorična enota bolnika, pri katerem smo preiskali mišico AM (6–1), se je odzivala kot motorične enote mišice AM pri zdravih preiskovancih (latenca začetka in trajanje obdobja PVP sta bila kratka, amplituda obdobja PVP pa visoka). Vsi posamezni parametri obdobja PVP ter jakost draženja niso značilno odstopali od vrednosti pri zdravih preiskovancih. Pri širini časovnega razreda 0,25 ms smo opazili, da se omenjena motorična enota odziva z dvema alternativnima latencama. Parametri obeh podobdobji PVP se niso značilno razlikovali od vrednosti pri zdravih preiskovancih (tabela 5).

Odzivi motoričnih enot bolnikov, pri katerih smo preiskali mišico BB, so bili glede na odzive pri zdravih preiskovancih blažje spremenjeni. Tri motorične enote (7–1, 7–2 in 8–1) so se na draženje odzvale samo s statistično značilnim povečanjem verjetnosti proženja (obdobje PVP). Pri nobeni od teh enot ni prišlo do zmanjšanja verjetnosti proženja. Razen v obdobju PVP so se motorične enote glede na čas draženja prožile naključno. Latenca začetka obdobja PVP je bila pri vseh treh enotah kratka, trajanje obdobja PVP pa je bilo pri dveh enotah (7–1 in 8–1) statistično značilno podaljšano, posebej izrazito pri enoti 8–1. Amplituda obdobja PVP je bila značilno nižja le pri enoti 7–1. Pri širini časovnega razreda 0,25 ms sta bili obdobji PVP enot 7–1 in 7–2 organizirani v podobdobja PVP. Pri obeh motoričnih enotah se vrednosti posameznih parametrov podobdobji PVP



Slika 3. Frekvenčni histogram podražljajne verjetnosti proženja – A in graf kumulativnega seštevanja – B motorične enote mišice BB pri enem izmed bolnikov iz skupine 2. Dražljaj na skalpu je bil sprožen v času 0, prikazan je interval od 25 ms pred do 75 ms po dražljaju. V frekvenčnem histogramu so zbrani odzivi po 100 draženjih, širina časovnega razreda je 1 ms. V dolgem obdobju med 14 in 34 ms po dražljaju se je motorična enota statistično značilno pogosteje prožila (obdobje PVP). V preostalem času se je motorična enota glede na čas draženja prožila naključno. C – Frekvenčni histogram s slike 3a, prikazan s širino časovnega razreda 0,25 ms. V obdobju PVP zaradi razpršenosti odzivov ni mogoče določiti podobdobjij PVP.

niso značilno razlikovale od tistih pri zdravih preiskovancih (tabela 5). V dolgem obdobju PVP enote 8–1 so bili odzivi razpršeni, brez vidnih podobdobjij PVP. Slika 3 prikazuje frekvenčni histogram in graf kumulativnega seštevanja motorične enote 8–1.

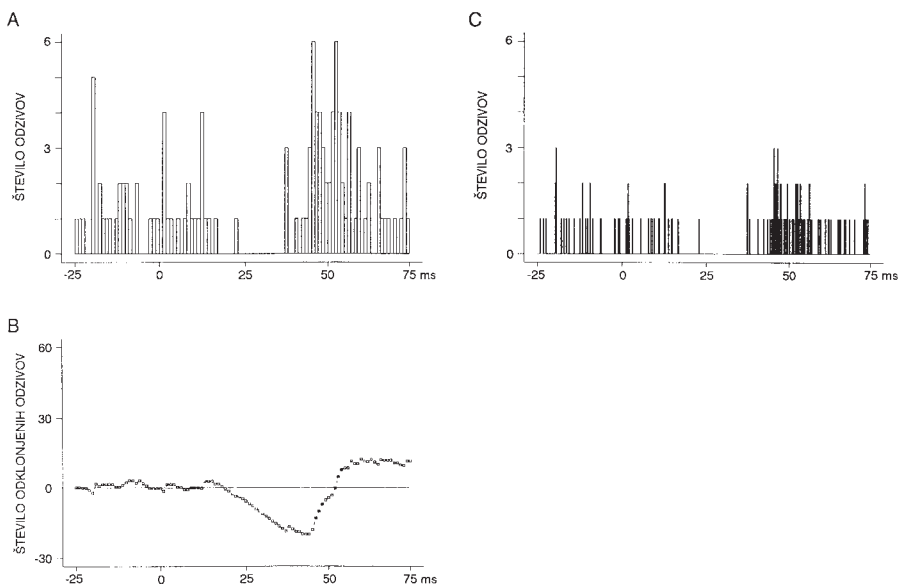
Odzivi preostalih dveh motoričnih enot mišice BB (9–1 in 9–2), ki smo jih dobili pri enem bolniku, so bili izraziteje spremenjeni. Enota 9–1 se je najprej odzvala s statistično značilnim povečanjem verjetnosti proženja po draženju. To prvo obdobje PVP je imelo kratko latenco začetka (15 ms) in kratko trajanje (6 ms) ter statistično značilno nižjo amplitudo (12 odklonjenih odzivov/obdobje). Povečanju frekvence proženja je takoj sledilo statistično značilno zmanjšanje verjetnosti proženja motonevronskega, t. i. obdobje zmanjšane verjetnosti proženja (obdobje ZVP). Po dolgem obdobju ZVP je ponovno prišlo do statistično značilnega povečanja verjetnosti proženja. Latenca začetka in trajanje drugega obdobja PVP sta bili značilno podaljšani. Skupaj so se tako pri enoti 9–1 pojavili dve obdobji PVP in eno obdobje ZVP. Konec kratkega prvega obdobja PVP je bil hkrati začetek obdobja ZVP, konec obdobja ZVP pa je sovpadal z začetkom značilno podaljšane drugega obdobja PVP. Pri motorični enoti 9–2 se odzivi s kratko latenco niso pojavili, pač pa je v tem času prišlo do daljšega, statistično značilnega zmanjšanja verjetnosti proženja motonevronskega (obdobje ZVP). Zmanjšanju frekvence proženja je takoj sle-

dilo statistično značilno povečanje verjetnosti proženja-obdobje PVP, ki je bilo po značilno podaljšani latenci začetka in dolgem trajanju podobno drugemu obdobju PVP pri enoti 9–1.

Odzivi pri bolnikih s hudo začetno prizadetostjo in slabim popraviljem (skupina 3)

Pri osmih bolnikih iz te skupine smo preiskali 10 motoričnih enot mišice BB. Pri dveh bolnikih smo preiskali po dve motorični enoti, pri ostalih šestih pa po eno. Referenčne vrednosti hotenega proženja motonevronov so se gibale med 4,6 in 12,0 Hz ($7,9 \pm 2,2$ Hz). Pri vseh bolnikih smo za izvabitev odzivov potrebovali statistično značilno višjo jakost draženja kot pri zdravih preiskovancih. Značilnosti odzivov posameznih motoričnih enot prikazuje v tabela 4. Slika 4 pa prikazuje frekvenčni histogram in graf kumulativnega seštevavanja tipične motorične enote iz te skupine bolnikov.

Odzivi vseh motoričnih enot so bili glede na odzive pri zdravih preiskovancih jasno spremenjeni. Odzivi s kratko latenco po dražljaju, ki bi kazali na aktivnost v kortiko-motonevralnih vlaknih, se niso pojavili pri nobeni enoti. Devet motoričnih enot se je na draženje motorične možganske skorje najprej odzvalo z zmanjšanjem frekvence proženja mo-



Slika 4. Frekvenčni histogram podražljajne verjetnosti proženja – A in graf kumulativnega seštevavanja – B motorične enote mišice BB pri enem izmed bolnikov iz skupine 3. V obdobju med 17 in 37 ms po dražljaju se je motorična enota statistično značilno redkeje prožila (obdobje ZVP). Obdobju ZVP je takoj sledilo 13 ms trajajoče obdobje, ko se je motorična enota statistično značilno pogosteje prožila (obdobje PVP). V preostalem času se je motorična enota glede na čas draženja prožila naključno. C – Frekvenčni histogram s slike 4a, prikazan s širino časovnega razreda 0,25 ms. V obdobju PVP zaradi razpršenosti odzivov ni mogoče določiti podobdobjij PVP.

tonevrons, ki je bilo pri šestih enotah statistično značilno glede na referenčno vrednost hotenega proženja motonevrons. Pri teh šestih enotah smo govorili o obdobju zmanjšane verjetnosti proženja (obdobju ZVP). Pri preostalih treh enotah (11–2, 13–1, 16–2) zmanjšanje frekvence proženja ni bilo statistično značilno in ga zato pri nadaljnji analizi nismo upoštevali. Latenca začetka obdobja ZVP pri bolnikih je sovpadala z latenco začetka obdobja PVP pri zdravih preiskovancih. Vseh devet enot se je kasneje odzvalo s statistično značilnim povečanjem frekvence proženja motonevrons (obdobje PVP). Konec obdobja ZVP je običajno označeval začetek obdobja PVP. Razen enega (12–1) so imela vsa obdobja PVP, ki so se pojavila pri bolnikih, značilno podaljšano latenco začetka. Tudi trajanje obdobja PVP pri bolnikih je bilo statistično značilno daljše od trajanja obdobja PVP zdravih preiskovancev. Amplituda obdobja PVP pri bolnikih je bila pri osmih motoričnih enotah statistično značilno manjša od amplitude pri zdravih preiskovancih. Pri vseh preiskanih motoričnih enotah obdobja PVP niso bila organizirana v podobno obdobja PVP, kakršna so prisotna pri zdravih preiskovancih.

Pri eni bolnici iz te skupine smo našli motorično enoto (17–1), pri kateri tudi po draženju s 100 % jakostjo stimulatorja ni prišlo do statistično značilne spremembe v frekvenci proženja motonevrons. Po draženju je ostala frekvenca proženja enaka referenčni vrednosti hotenega proženja motonevrons ($7,4 \pm 8,9$ Hz).

Razpravljanje

Motorične enote zdravih preiskovancev se na draženje motorične možganske skorje odzivajo podobno in predvidljivo. Kadar dražimo naključno, medtem ko preiskovana oseba s stalno frekvenco hoteno proži izbrano motorično enoto, lahko v frekvenčnem histogramu podražljajne verjetnosti proženja zaznamo značilno povečanje verjetnosti proženja. Obdobje povečane verjetnosti proženja (obdobje PVP) se pojavi s kratko latenco do začetka ter ima zaradi velikega števila odzivov, ki se pojavijo v obdobju, visoko amplitudo. V obdobju PVP se motorične enote odzivajo z več alternativnimi latenca-mi, zato posamezno obdobje PVP sestoji iz več podobno obdobja (8–13).

Odzivi motoričnih enot pri bolnikih po možganski kapi so bili precej bolj raznoliki. Pri štirih bolnikih se odzivi motoričnih enot v nobenem parametru niso značilno razlikovali od odzivov pri zdravih preiskovancih. Motorične enote drugih štirih bolnikov so se na draženje motorične možganske skorje prav tako odzvale samo s povečanjem verjetnosti proženja. Obdobja PVP so tipično imela kratko latenco do začetka, kratko trajanje ter visoko amplitudo. Edina abnormnost odzivanja teh motoričnih enot je bila odsotnost podobno obdobja PVP zaradi razpršenosti odzivov po celotnem obdobju PVP. Glavna značilnost odzivov motoričnih enot preostalih bolnikov je bila zmanjšanje verjetnosti proženja motonevrons po draženju možganske skorje. Obdobje zmanjšane verjetnosti proženja (obdobje ZVP) se je pojavilo s kratko latenco začetka, primerljivo z latenco začetka obdobja PVP pri zdravih preiskovancih. Obdobje PVP, ki je pri teh bolnikih običajno sledilo obdobju ZVP, je imelo izrazito podaljšano latenco do začetka, dolgo trajanje ter nizko amplitudo. Pri eni bolnici se pregledovana motorična enota na draženje možganske skorje sploh ni odzvala.

Primerjava značilnosti odzivov posamičnih motoričnih enot s kliničnimi podatki o prizadetosti motoričnega sistema ter z vrednostmi motoričnih izvabljenih odzivov, detektiranih s površinskimi elektrodami, kaže dobro ujemanje. Ker smo zaradi narave meritev (dolgotrajnost in neprijetnost za preiskovanca) pri posameznem bolniku lahko preiskali le po eno ali dve motorični enoti, bi bilo možno, da vzorec motoričnih enot ni splošno značilen. Dobro ujemanje stopnje abnormnosti odzivanja posameznih enot s stopnjo klinične okvare in s stopnjo abnormnosti motoričnih izvabljenih odzivov, detektiranih s površinskimi elektrodami, pa dovoljuje sklepanje, da zbrani vzorec motoričnih enot zadovoljivo odraža vedenje celotne populacije in ga zato lahko štejemo za splošno značilnega. V primerjavi z zdravimi preiskovanci je bila za odzivanje motoričnih enot bolnikov potrebna višja jakost draženja, imeli so porušeno strukturo obdobja PVP z odsotnimi podobdobji, podaljšano latenco do začetka obdobja PVP, podaljšano trajanje in nižjo amplitudo obdobja PVP. Pomembna abnormnost pa so bila tudi obdobja zmanjšane verjetnosti proženja (obdobje ZVP).

Za razlago patofizioloških mehanizmov abnormnosti odzivanja motoričnih enot bolnikov je potrebno poznavanje fizioloških osnov odzivanja enot zdravih preiskovancev. Draženje motorične možganske skorje predstavlja razmeroma grobe in nefiziološke dražljaje. Posamičen dražljaj naj bi v kortikospinalni progi izzval serijo descendentnih impulzov (34, 35). Študije na živalih kažejo, da se naenkrat vzdraži od 50 do 100 kortikospinalnih nevronov (36). Rafali akcijskih potencialov v vsej vzdraženi populaciji potujejo dokaj sinhrono, zato posamezni valovi iz tega rafala hkrati dosežejo motorične nevrone. Val z najkrajšo latenco in z najnižjim pragom vzdražnosti (direktni val oz. val D) nastane z neposrednim vzdraženjem piramidnih celic (34, 37). Pri močnejšem draženju sledijo valu D indirektni valovi oz. valovi I (običajno 3 do 4), ki nastanejo s posrednim vzdraženjem piramidnih celic prek kortikalnih interneuronov (8, 34). Valovi I nastanejo v isti populaciji piramidnih celic, ki je bila vzdražena že neposredno. Posamični valovi akcijskih potencialov (descendentni impulzi) si sledijo v časovnih presledkih po približno 1,5 ms (35). Po kortikospinalni progi potujejo descendentni impulzi do hrbtenjačnih motoneuronov, kjer izzovejo zaporedje drug na drugem jahajočih preprostih EPSP (35, 38). Zato EPSP v fazi rasti kaže diskretna stopničasta povečanja, ki po časovnih intervalih ustrezajo posameznim descendentnim impulzom v kortikospinalni progi (38). Ker se pojavijo prvi odzivi po magnetnem draženju 1–2 ms za najkrajšimi odzivi po električnem draženju in ker hkrati časovno sovpadajo s kasnejšimi odzivi po električnem draženju, mislijo, da električno draženje aktivira piramidne celice neposredno in tudi posredno, medtem ko naj bi magnetno draženje vzdražilo kortikospinalne nevrone le transsinaptično, prek kortikalnih interneuronov (4, 9).

Načeloma lahko hrbtenjačni motoneuron vzdraži katerikoli izmed descendentnih impulzov. Bližje ko je membranski potencial motonevronskega 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. Tedaj za ekscitacijo 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. Odzivanje posamičnih

motoričnih enot z več alternativnimi latencami lahko razložimo kot posledico več zaporednih EPSP, ki jahajo drug na drugem (8, 9, 39). V frekvenčnem histogramu podražljajne verjetnosti proženja se odzivanje z več alternativnimi latencami pokaže z več podobdobji PVP. Razmik med dvema sosednjima podobdobjema PVP je bil pri meritvah na zdravih preiskovancih okrog 1,5 ms, kar se ujema s časovnimi presledki med posameznimi descendentnimi impulzi (13).

V naših poskusih na bolnikih po možganski kapi je bila za izvabitev odzivov posamičnih motoričnih enot običajno potrebna višja jakost draženja. Prag vzdraženja je bil glede na zdrave preiskovance statistično značilno višji pri 12 bolnikih, pri eni bolnici pa se odzivi niso pojavili niti po draženju z največjo jakostjo stimulatorja. Višji prag vzdraženja so ugotovili tudi pri bolnikih z boleznijo motoričnih nevronov (17) in z multiplo sklerozo (11). Po analogiji s spremembami pri boleznih perifernega živčevja (demielinizirano periferno živčno vlakno ima višji prag vzdraženosti) Boniface in sod. (11) menijo, da so lahko pri bolnikih z multiplo sklerozo višje jakosti draženja posledica demielinizacije živčnih vlaken. Ta, sicer možna razlaga višjega praga vzdraženosti vsaj pri naših bolnikih v celoti ne pojasni. Pri bolnikih po možganski kapi se zdi verjetneje, da višji prag vzdraženja odraža zmanjšano število funkcionalnih kortikospinalnih vlaken. Na splošno je število vzdraženih živčnih celic premo sorazmerno jakosti draženja (40). Kadar dražimo z dražljaji nizke jakosti, se verjetno vzdraži majhna populacija kortikalnih celic, ki je dražilni elektrodi najbližje (9). Draženje z močnimi dražljaji aktivira večjo populacijo celic in povzroči skrčenje večjega dela mišice oz. večjega števila mišic, zato ga v raziskavah, kjer opazujemo odzivanje posameznih motoričnih enot zdravih preiskovancev ni mogoče uporabiti (13). Odzivi opazovane enote se namreč sešetejejo z odzivi sosednjih enot in so zato neprepoznavni (13). Predstavljamo si, da smo z močnejšim draženjem pri bolnikih po možganski kapi vzdražili obsežnejše predele možganske skorje, morda pa tudi globlje dele možganov (npr. kapsulo interno ali možganske pedunkle) (41). V prvem primeru bi tako rekrutirali večjo populacijo descendentnih vlaken, ki ima bodisi neposreden (npr. neokvarjeni deli primarne možganske skorje, premotorična in nadomestna motorična možganska skorja) ali posreden stik s hrbtenjačnimi motonevroni. V drugem primeru pa bi dražili na mestu, kjer se v možganski skorji še na velik predel razporejena vlakna zberejo na enem mestu. V obeh primerih je pomembno, da lahko z enim dražljajem vzdražimo večjo populacijo kortikospinalnih aksonov. Kljub odmrtnosti najbolj neposrednih povezav motorične možganske skorje z določenimi motoričnimi jedri v hrbtenjači, bomo z močnejšim draženjem lahko rekrutirali obsežnejše predele skorje in/ali globlje dele možganov, ki bodo predvsem prek posrednih in že zato verjetno šibkih povezav vseeno lahko zagotovili toliko facilitacije (prostorsko in časovno seštevanje), da bomo opazovano motorično celico ekscitirali. Omenili bi še možnost, da lahko z močnim dražljajem vzdražimo obe možganski polobli in aktiviramo tudi ipsilateralne poti.

Ker naj bi bila podobdobja PVP posledica serije zaporednih EPSP, tudi izginotje le-teh razlagamo s porušenjem stopničaste strukture kompleksnega EPSP. Ena od možnih razlag za to je, da pride pri bolnikih do desinhronizacije descendentnih impulzov v kortikospinalni progi. Zato membranski potencial motonevrona narašča počasi in zvezno, do ekscitacije pa lahko, odvisno od oddaljenosti membranskega potenciala od praga

vzdražnosti, pride kadarkoli v času prihoda desinhroniziranih descendentnih impulzov. Možnih vzrokov za desinhronizacijo je več. Različna stopnja demielinizacije posameznih kortikospinalnih vlaken in s tem različne hitrosti prevajanja so kot vzrok desinhronizacije opisali pri bolnikih z multiplo sklerozo (11). Pri bolnikih po možganski kapi bi lahko k večji časovni razpršenosti prispevalo tudi sinaptično brstenje neprizadetih kortikospinalnih nevronov in s tem reinervacija tistih hrbtenjačnih motonevronov, ki so izgubili kortiko-motonevralne povezave. Vzrok desinhronizacije bi bila v tem primeru različna hitrost prevajanja v novo nastalih končičih ter vključitev različnega števila novih sinaps, ki še dodatno prispevajo k spremenljivosti prevajanja. Druga možna razlaga za porušenje strukture kompleksnega EPSP in s tem odsotnost podobnosti PVP pa bi bila lahko tudi sprememba značilnosti membran hrbtenjačnih motonevronov.

K podaljšanju latence do začetka obdobja PVP lahko prispeva več sprememb po možganski kapi. Zakasnitve do 8,5 ms (časovni razmik med valom D in zadnjim valom I) (42) lahko razložimo s spremenjenimi descendentnimi impulzi. Zaradi zmanjšanja števila funkcionalnih kortikospinalnih vlaken in/ali desinhronizacije descendentnih impulzov so EPSP na motonevronih manjši. Tako npr. odziva na prvi EPSP ni in šele časovno prišteti drugi ali tretji EPSP doseže prag za vzdraženje motonevronskega. Možne razlage zakasnitev za več kot 8 ms pa bi lahko bile aktivacija tudi tanjših kortiko-motonevralnih vlaken (imajo nižje hitrosti prevajanja kot debela, najhitrejša vlakna) ter aktivacija alternativnih, polisinaptičnih descendentnih poti (npr. kortikoretikulospinalne poti) (43, 44). Pri bolnikih z boleznijo motoričnih nevronov so bile latence do začetka pojavljanja odzivov normalne ali le blago podaljšane (17), kar bi lahko podobno kot pri bolnikih po možganski kapi kazalo na aksonsko okvaro kortikospinalnih vlaken. Največje zakasnitve odzivov pa so bile izmerjene pri bolnikih z multiplo sklerozo, kjer jih razlagajo z zmanjšanjem prevodnih hitrosti zaradi demielinizacije debelih kortikospinalnih vlaken (11).

Podobno kot podaljšanje latence do začetka je lahko posledica desinhronizacije descendentnih valov tudi podaljšanje trajanja ter nižja amplituda obdobja PVP. Do zmanjšanja amplitude lahko pride tudi zaradi degeneracije kortikospinalnih vlaken, medtem ko je izrazito podaljšano trajanje obdobja PVP lahko tudi posledica aktivacije tanjših piramidnih vlaken ali pa alternativnih, polisinaptičnih poti (43).

Razmeroma nov in slabo pojasnjen pa je pojav obdobja ZVP, ki pomeni inhibicijo hrbtenjačnih motonevronov. Motorične enote pri bolnikih po kapi so se tako obnašale tipično pri huje prizadetih bolnikih. Latenca do začetka obdobja ZVP je bila kratka in primerljiva z latenco do začetka obdobja PVP pri enotah zdravih preiskovancev. Izvor inhibicije je lahko spinalni ali kortikalni inhibicijski mehanizem. Pojav inhibicije po draženju možganske skorje je bil opisan že pri poskusih na zdravih preiskovancih, kjer so motorične izvajljene odzive detektirali večinoma s površinskimi elektrodami (45–50). Pri teh poskusih se je inhibicijski učinek pokazal kot supresija EMG-aktivnosti, do katere je prišlo po normalnem motoričnem odzivu in je lahko trajala tudi do 200 ms. V začetnem obdobju supresije EMG-aktivnosti (prvih 50 ms) so verjetno pomembni spinalni inhibicijski mehanizmi, predvsem rekurentna inhibicija prek Renshawovega nevronskega ter spremenjen proprioceptivni priliv po mišičnem zgibku (45, 49). Najverjetnejši mehanizem kasnejše supresije pa je aktivacija inhibicijskih intrakortikalnih interneuronov, ki zaustavi-

jo ekscitacijo piramidnih celic. Redki poskusi pri bolnikih z okvarami primarne motorične skorje, kjer pride do skrajšanja trajanja supresije, ta mehanizem potrjujejo (51). Opisani pa so tudi posamezni primeri, kjer je prišlo pri podpraznem draženju možganske skorje do izolirane supresije EMG-aktivnosti brez predhodnega motoričnega odziva. Ta oblika supresije bi lahko kazala na aktivacijo kortikospinalnih inhibicijskih poti (46, 52), kar se zdi najbolj verjeten mehanizem inhibicije tudi v naših poskusih. Obstoje kortikospinalnih inhibicijskih poti je bil prvič opisan pri poskusih na opicah, kjer so po draženju kortikospinalne proge v hrbtenjačnih motonevronih z znotrajcelično detekcijo zaznali inhibicijske postsinaptične potenciale (IPSP). IPSP so bili bodisi prištetni k EPSP ali so se pojavili samostojno (53), njihove latence pa so bile za 1,2 do 1,4 ms daljše od tistih pri monosinaptičnih EPSP, kar dovoljuje sklepanje na disinaptično inhibicijo. Najverjetnejši posrednik je la inhibicijski interneuron, ki ima pri opicah dokazane monosinaptične povezave z najhitrejšimi kortikospinalnimi vlakni (54). Različne descendente prilive na la inhibicijski interneuron so kasneje ugotovili tudi pri človeku (55, 56). Kratka latenca začetka inhibicije bi v naših poskusih lahko potrjevala učinkovito povezavo med kortikospinalno progo in la inhibicijskim interneuronom (monosinaptično ali morda največ prek nekaj interneuronov), nekoliko daljše trajanje inhibicije pa bi bolj kazalo na vpletenost tudi polisinaptičnih inhibicijskih poti. Mogoče je torej, da z vzdraženjem možganske skorje v normalnih razmerah aktiviramo tako ekscitacijske kot inhibicijske descendente poti. Uravnovešenost oz. prevlada ekscitacijskega ali inhibicijskega vpliva pa je odvisna od jakosti draženja in stanja kortiko-motonevralnih povezav (57, 58). Pri zdravih preiskovancih tako lahko kratko latenčna ekscitacija α motonevronskega prekrije kratko latenčne inhibicijske vplive (59). Pri klinično huje prizadetih bolnikih po kapi bi bilo možno, da pride do večje prizadetosti ekscitacijskih kortiko-motonevralnih povezav, medtem ko ostanejo inhibicijske descendente poti bolje ohranjene. Podoben mehanizem bi bil lahko podlaga tudi inhibiciji, ki se je pojavila pri bolnikih z boleznijo motoričnih nevronov (17, 58, 60). Porušenje ravnovesja med descendentskimi ekscitacijskimi in inhibicijskimi vplivi je lahko tudi pomemben vzrok za razvoj spastičnosti (58, 61).

Ker lahko z uporabljeno metodo proučujemo funkcijske povezave motorične možganske skorje s hrbtenjačnimi motoričnimi celicami le v grobih obrisih, iz rezultatov naših meritev ne moremo z natančnostjo sklepati na mehanizme popravilja pri bolnikih po možganski kapi. Verjetno je pri klinično malo prizadetih bolnikih, katerih motorične enote se normalno odzivajo, kortiko-motonevralno nitje nepoškodovano. Del tega nitja v zgodnjem obdobju po kapi lahko podleže le bloku v prevajanju, kar je reverzibilen proces. Na račun tega se tudi klinična slika zgodaj in dobro popravi. Pri klinično blažje prizadetih bolnikih le blažje spremenjeni parametri obdobja PVP lahko kažejo na vsaj delno ohranjenost najhitrejših kortiko-motonevralnih povezav. Izrazite abnormnosti odzivov motoričnih enot klinično najhuje prizadetih bolnikov pa bi lahko kazale na zelo hudo, praktično popolno degeneracijo kortiko-motonevralnih povezav. V takih primerih se motorične enote na draženje s površine glave odzivajo le zaradi aktivacije alternativnih, polisinaptičnih descendentskih poti, ki jo omogočijo močni dražljaji. Naše ugotovitve potrjujejo izsledke iz meritev motoričnih izvabljenih odzivov, detektiranih s površinskimi elektrodami (43, 62–64). Na natančne mehanizme oz. na njihov delež pri popraviljanju pri vsa-

kem posameznem kliničnem primeru, pa tudi z našo metodo magnetnega draženja možganske skorje in detekcijo odzivov posamičnih motoričnih enot, ne moremo zanesljivo sklepati.

Sklepi

Stopnja abnormnosti v odzivanju posamičnih motoričnih enot bolnikov po možganski kapi se dobro ujema s stopnjo klinične okvare oz. s stopnjo abnormnosti motoričnih izvabljenih odzivov, detektiranih s površinskimi elektrodami.

Abnormnosti v odzivi motoričnih enot bolnikov so bile naslednje: višji prag vzdraženja, podaljšana latenca do začetka, podaljšano trajanje in nižja amplituda obdobja povečane verjetnosti proženja (obdobja PVP), odsotnost podobdobji znotraj obdobja PVP ter pojav obdobja zmanjšane verjetnosti proženja (obdobje ZVP).

Ker lahko z močnejšim draženjem vzdražimo obsežnejše predele možganske skorje in morda tudi globlje dele možganov, sklepamo, da smo z vključitvijo od kapi neprizadetih descendentnih poti nadomestili degenerirane kortiko-motonevralne povezave. Zato lahko višji prag vzdraženja kaže zmanjšano število funkcionalnih kortikospinalnih vlaken.

Spremembe parametrov obdobji PVP razlagamo z zmanjšanjem števila funkcionalnih piramidnih vlaken, desinhronizacijo descendentnih impulzov v kortikospinalni progi ter aktivacijo tanjših kortikospinalnih vlaken ali alternativnih, polisinaptičnih poti.

Izvor inhibicije po draženju možganske skorje je lahko spinalni ali kortikalni inhibicijski mehanizem. Kratka latenca začetka obdobja ZVP v naših poskusih bi lahko potrjevala disinaptično inhibicijo prek la inhibitornega internevrone.

Z metodo magnetnega draženja motorične možganske skorje in z detekcijo odzivanja posamičnih motoričnih enot lahko proučujemo funkcijske povezave le v grobih obrisih, vendar ta metoda ne omogoča zanesljivega razločevanja med prevladujočimi mehanizmi, ki omogočijo izboljšanje kliničnega stanja pri posameznem bolniku.

Zahvala

Zahvaljujema se mentorju asist. dr. Janezu Zidarju, dr. med., ki naju je usmerjal v raziskovalnem delu, nama pomagal pri reševanju problemov ter posredoval široko znanje s področja motoričnih izvabljenih odzivov. Za vse nasvete, kritične pripombe in veliko pomoč pri delu z bolniki se zahvaljujema asist. dr. Tomažu Žgurju, dr. med.

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

Osebu Inštituta za klinično nevrofiziologijo se zahvaljujema za prijetno vzdušje in vsestransko pomoč pri raziskavi.

Zahvalila bi se tudi vsem bolnikom, ki so prostovoljno pristali na dolge in neprijetne meritve.

Literatura

1. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; 285: 227.
2. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106–7.
3. 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.
4. Hess CW, Mills KR, Murray NMF. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 1987; 388: 397–419.
5. Trontelj JV. Mikroelektromiografija – nova diagnostična metoda v klinični nevrofiziologiji. *Med Razgl* 1976; 15: 441–54.
6. Knox CK, Poppele RE. Correlation analysis of stimulus-evoked changes in excitability of spontaneously firing neurons. *J Neurophysiol* 1977; 40: 616–25.
7. Kirkwood PA. On the use and interpretation of cross-correlation measurements in the mammalian central nervous system. *J Neurosci Methods* 1979; 1: 107–32.
8. Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Dick JPR, Cowan JMA, Berardelli A, Marsden CD. Motor cortex stimulation in intact man: 2. Multiple descending volleys. *Brain* 1987; 110: 1191–209.
9. Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 1989; 412: 449–73.
10. Colebatch JG, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Marsden CD. Cortical outflow to proximal arm muscles in man. *Brain* 1990; 113: 1843–56.
11. 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.
12. Palmer E, Ashby P. Corticospinal projections to upper limb motoneurons in humans. *J Physiol* 1992; 448: 397–412.
13. Avčin T, Korošec M. Drget kortikospinalne proge. *Med Razgl* 1994; 33: 419–41.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Awiszus F, Feistner H. Abnormal EPSPs evoked by magnetic brain stimulation in hand muscle motoneurons of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1993; 89: 408–14.
18. Awiszus F, Feistner H. Comparison of single motor unit responses to transcranial magnetic and peroneal nerve stimulation in the tibialis anterior muscle of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1995; 97: 90–5.
19. Boniface SJ, Schubert M, Mills KR. Suppression and long latency excitation of single spinal motoneurons by transcranial magnetic stimulation in health, multiple sclerosis and stroke. *Muscle Nerve* 1994; 17: 642–6.
20. Žgur T. *Spremembe motoričnih in somatosenzoričnih izvajenih odzivov pri bolnikih po možganski kapi*. Doktorska disertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 1993.
21. Brodal A. Self-observations and neuroanatomical considerations after stroke. *Brain* 1973; 96: 675–94.
22. Heiss WD. Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke* 1983; 14: 329–31.
23. Dombrov ML, Bach-y-Rita P. Clinical observations on recovery from stroke. *Adv Neurol* 1988; 47: 265–76.
24. Weiller C, Ramsay SC, Wise RJS, Friston KJ, Frackowiak RSJ. Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol* 1993; 33: 181–9.
25. Chollet F, DiPiero V, Wise RJS, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RSJ. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1991; 29: 63–71.

26. Clemenz M. *Uspešnost popravljanja motoričnih motenj pri kortikalnih in subkortikalnih ishemičnih okvarah*. Magistrsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 1995.
27. Day BL, Dressler D, Hess CW, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Mills K, 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.
28. Chiappa KH, Cros D, Cohen D. Magnetic stimulation: determination of coil current flow direction. *Neurology* 1991; 41: 1154–5.
29. Bawa P, Lemon RN. Recruitment of motor units in response to transcranial magnetic stimulation in man. *J Physiol* 1993; 471: 445–64.
30. Trontelj JV. Klinična elektromiografija in sorodne diagnostične metode. *Med Razgl* 1976; 15: 281–99.
31. Ellaway PH. Cumulative sum technique and its application to the analysis of peristimulus time histograms. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1978; 45: 302–4.
32. Davey NJ, Ellaway PH, Stein RB. Statistical limits for detecting change in the cumulative sum derivative of the peristimulus time histogram. *J Neurosci Methods* 1986; 17: 153–66.
33. Awiszus F, Feistner H, Schafer SS. On a method to detect long-latency excitations and inhibitions of single hand muscle motoneurons in man. *Exp Brain Res* 1991; 86: 440–6.
34. Patton HD, Amassian VE. Single- and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 1954; 17: 345–63.
35. 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.
36. Phillips CG, Porter R. *Corticospinal neurones. Their role in movement*. London: Academic press, 1977: 153–204.
37. 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.
38. Kernell D, Wu Chien-Ping. Post-synaptic effects of cortical stimulation on forelimb motoneurons in the baboon. *J Physiol* 1967b; 191: 673–90.
39. 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.
40. Caramia MD, Rossini PM. Evaluation of human central motor pathways by magnetic stimulation: characterization of conductivity and excitability in a clinical context. In: Chokroverty S, ed. *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Stoneham: Butterworth Publishers, 1990: 145–55.
41. Burke D, Hicks RG, Stephen JPH. Corticospinal volleys evoked by anodal and cathodal stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 1990; 425: 283–99.
42. Kernell D, Wu Chien-Ping. Responses of the pyramidal tract to stimulation of the baboon's motor cortex. *J Physiol* 1967a; 191: 653–72.
43. Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Dick JPR, Cowan JMA, Asselman P, Griffin GB, Sheehy MP, Marsden CD. The interpretation of electromyographic responses to electrical stimulation of the motor cortex in diseases of the upper motor neurone. *J Neurol Sci* 1987; 80: 91–110.
44. Murray NMF. Magnetic stimulation of the brain: clinical applications. In: Chokroverty S, ed. *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Stoneham: Butterworth Publishers, 1990: 205–31.
45. Fuhr P, Agostino R, Hallett M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1991; 81: 257–62.
46. Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R. Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology* 1992; 42: 1951–9.
47. Uncini A, Treviso M, Di Muzio A, Simone P, Pullman S. Physiological basis of voluntary activity inhibition induced by transcranial cortical stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1993; 89: 211–20.
48. Triggs WJ, Cros D, Macdonell RAL, Chiappa KH, Fang J, Day BJ. Cortical and spinal motor excitability during the transcranial magnetic stimulation silent period in humans. *Brain Res* 1993; 628: 39–48.
49. Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol* 1993; 466: 521–34.

50. Leis AA, Kofler M, Stokic DS, Grubwieser GJ, Delapasse JS. Effect of the inhibitory phenomenon following magnetic stimulation of cortex on brainstem motor neuron excitability and on the cortical control of brainstem reflexes. *Muscle Nerve* 1993; 16: 1351–8.
51. Werhahn KJ, Classen J, Benecke R. The silent period induced by transcranial magnetic stimulation in muscles supplied by cranial nerves: normal data and changes in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 586–96.
52. Calancie B, Nordin M, Wallin U, Hagbarth KE. Motor-unit responses in human wrist flexor and extensor muscles to transcranial cortical stimuli. *J Neurophysiol* 1987; 58: 1168–85.
53. Preston JB, Whitlock DG. Precentral facilitation and inhibition of spinal motoneurons. *J Neurophysiol* 1960; 23: 154–70.
54. Jankowska E, Padel Y, Tanaka R. Disynaptic inhibition of spinal motoneurons from the motor cortex in the monkey. *J Physiol* 1976; 258: 467–87.
55. Rothwell JC, Day BL, Berardelli A, Marsden CD. Effects of motor cortex stimulation on spinal interneurons in intact man. *Exp Brain Res* 1984; 54: 382–4.
56. Cowan JMA, Day BL, Marsden C, Rothwell JC. The effect of percutaneous motor cortex stimulation on H reflexes in muscles of the arm and leg in intact man. *J Physiol* 1986; 377: 333–47.
57. Caramia MD, Cicinelli P, Paradiso C, et al. Excitability changes of muscular responses to magnetic brain stimulation in patients with central motor disorders. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1991; 81: 243–50.
58. Triggs WJ, Macdonell RAL, Cros D, Chiappa KH, Shahani BT, Day BJ. Motor inhibition and excitation are independent effects of magnetic cortical stimulation. *Ann Neurol* 1992; 32: 345–51.
59. Mills KR. Excitatory and inhibitory effects on human spinal motoneurons from magnetic brain stimulation. *Neurosci Lett* 1988; 94: 297–302.
60. Mills KR. Motor neuron disease. Studies of the corticospinal excitation of single motor neurons by magnetic brain stimulation. *Brain* 1995; 118: 971–82.
61. Ashby P, Wiens M. Reciprocal inhibition following lesions of the spinal cord in man. *J Physiol* 1989; 414: 145–57.
62. Homberg V, Stephan KM, Netz J. Transcranial stimulation of motor cortex in upper motor neurone syndrome: its relation to the motor deficit. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1991; 81: 377–88.
63. Berardelli A, Inghilleri M, Cruccu G, Mercuri B, Manfredi M. Electrical and magnetic transcranial stimulation in patients with corticospinal damage due to stroke or motor neurone disease. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1991; 81: 389–96.
64. Uozumi T, Tsuji S, Murai Y. Motor potentials evoked by magnetic stimulation of the motor cortex in normal subjects and patients with motor disorders. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1991; 81: 251–6.

Prispelo 20.2.1996.