

Historia badania ruchowych potencjałów wywołanych drażnieniem zmiennym polem magnetycznym przez powierzchnię czaszki. Pionierzy i kontynuatorzy

The history of motor evoked potentials by using transcranial magnetic stimulation. Pioneers and continuators

JACEK BOJAKOWSKI^{A-G}

Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

Streszczenie Opisano historię wprowadzenia do użytku metody badania ruchowych potencjałów wywołanych (MEP) przez stymulację mózgu człowieka zmiennym polem magnetycznym bez naruszania powierzchni ciała ludzkiego (TMS). Wymieniono najważniejsze historyczne i współczesne postaci odkrywców praw fizyki oraz twórców urządzeń umożliwiających zastosowanie wymienionej metody. Opisano ich osiągnięcia w zakresie dotyczącym tematu. W porządku chronologicznym przedstawiono odkrywców praw indukcji elektromagnetycznej, konstruktorów i pionierów badających jej wpływ na żywe tkanki człowieka. Motywy działania poszczególnych osób i ich naukowa spuścizna pozwoliły na zilustrowanie ciągłości rozwoju wiedzy w zakresie nauk mających szczególne znaczenie dla prezentowanego zagadnienia. Wśród danych z zakresu indukcji elektromagnetycznej oraz danych technicznych sprzętu stosowanego do stymulacji przedstawiono te, które mają szczególne znaczenie praktyczne przy planowaniu projektów badawczych i programów diagnostycznych. Przedstawiono zalety i ograniczenia metody. Odwołano się do własnej 35-letniej obserwacji postępu w zakresie wykorzystania metody oraz jej modyfikacji. Wyszczególniono liczne możliwości zastosowania metody w zależności od zagadnień klinicznych i poznawczych, ilustrując wybrane z nich przykładami z własnego doświadczenia. W tym celu odwołano się do wyników własnych badań. Niektóre z nich były prezentowane w latach ubiegłych. Wśród własnych doświadczeń w sposób syntetyczny przedstawiono wyniki badań w zakresie parametrów MEP u ludzi zdrowych, u chorych na stwardnienie zanikowe boczne, chorobę Parkinsona, niedowład związane z reakcją konwersyjną i stwardnienie rozsiane. Własne badania przedstawiono dla zilustrowania różnych możliwości metody.

Słowa kluczowe: historia, indukcja elektromagnetyczna, przeczaszkowa stymulacja mózgu.

Summary The history of development of transcranial magnetic stimulation (TMS) as a method to elicit motor evoked potentials (MEP) is described. This history, in a chronological order, was shown by presenting most important persons who participated in discovering the relevant rules of physics, inventors, constructors, and finally physicians who adapted the mentioned method and technical devices for investigation in research and hospital laboratories. The factors which motivated those people and the knowledge they left behind served as an illustration of a continuous progress in the relevant biological sciences that culminated in the development of this special method for everyday use in clinical and research practice. Among the data on the phenomenon of electromagnetic induction and technical specifications of stimulators and coils, those which play a practical role in designing research projects and laboratory procedure patterns were specified. The advantages and limitations of the method were summarized. To illustrate the history of utilizing this approach during the last 35 years, and to illustrate some examples of applying the method in clinical neurophysiology, it was necessary to recall authors' experience. The phenomena and characteristics of MEPs evoked by TMS in healthy subjects and in patients suffering from amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease, hysterical paresis and multiple sclerosis were presented in brief. Some but not all of these results were presented or published before.

Key words: history, electromagnetic induction, transcranial brain stimulation.

Fam Med Prim Care Rev 2015; 17(4): 293–298

Wychodząc z założenia, że historię tworzą ludzie, zilustrowano ją, przedstawiając tych, którzy znacząco przyczynili się do opracowania i upowszechnienia powyżej nazwanej metody. Temat związku zjawisk magnetycznych z materią ożywioną budził od kilku wieków wiele spekulacji, nieuzasadnionych teorii i odwołania się do zjawisk nadprzyrodzonych. Nie zaprzeczając roli intuicji w rozwoju nauki, wymieniono jednak tylko tych, których z racji użytych przez nich metod i rodzaju warsztatu można umiejscowić w regułach współczesnej nauki.

Podstawą dającą pole do rzeczowej dyskusji są prace fizyków, wyjaśniające wzajemne relacje między przepływającym przez przewodnik prądem elektrycznym i magnetycznym polem znajdującym się w otoczeniu przewodnika.

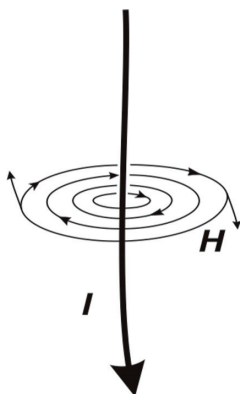
Pierwszym, który udokumentował ruch igły magnetycznej na skutek prądu przepływającego w znajdującym się w pobliżu przewodnika, był duński chemik i fizyk Hans Christian Ørsted (1777–1851). Był synem aptekarza i praca w aptece ojca rozbudziła w nim zainteresowania naukami przyrodniczymi i ścisłymi. Musiał też być człowiekiem wni-



kliwym i zdolnym skoro do roku 1793, uczył się sam, by zdać wtedy, jako ekstern, na studia do Uniwersytetu w Kopenhadze. Ukończył wydział farmaceutyczny, jednak jego zainteresowania były szersze. Pisał rozprawy filozoficzne i wygrał konkurs literacki na esej o granicach poezji i prozy. Wygrał też państwowe stypendium naukowe, umożliwiające mu podróż do Niemiec i Francji. W 1820 r. był profesorem fizyki w swej alma mater i dokonał w czasie wykładu doświadczenia z prądem i igłą magnetyczną. W tym samym roku opublikował jego opis w języku łacińskim (ze szczegółami dotyczącymi zwrotu wychyleń igły pod wpływem włączania i wyłączania przepływu prądu w przewodniku znajdującym się w pobliżu), jednak bez teoretycznego wyjaśnienia zjawiska [1].

André-Marie Ampère (1775–1836) był geniuszem obdarzonym niezwykłą pamięcią i zdolnościami matematycznymi. Jako dziecko zasmucał swą matkę, licząc i porządkując lepione przez siebie kulki z chleba, który podawano mu do jedzenia. Łaciny nauczył się sam, w czasie jednego miesiąca, by przeczytać książkę Bernoulliego i Eulera. Choć nie ukończył żadnej formalnej szkoły, ani wyższej uczelni, zyskał uznanie dzięki swoim zdolnościom i zamiłowaniu do matematyki, najpierw w rodzinnym Lyonie, a następnie w całej Francji. Pomimo nieszczęść, które go dotykały (śmierć ojca ściętego na gilotynie po pacyfikacji Lyonu, którego mieszkańcy inaczej wyobrażali sobie rewolucję obywatelską niż paryski rząd rewolucyjny, śmierć żony po kilku latach małżeństwa), a może właśnie wbrew nim, jego zapal do matematyki i zapamiętanie w badaniach nie słabły. Rozwiązał w oryginalny sposób kilka trudnych zagadnień matematycznych i geometrycznych. W 1803 r. opublikował cenny traktat na temat teorii gier. W 1804 r. został zatrudniony, nie mając jakichkolwiek tytułów naukowych, w paryskiej École Polytechnique. Od 1808 r. zajmował stanowisko profesora w tej uczelni. W tym czasie, oprócz matematyki, zajmowała go fizyka i chemia. Kiedy poznał opis doświadczenia Ørsted, był przygotowany, by kontynuować badania nad tym tematem. W 7 dni po przeczytaniu opisu kopenhaskiego eksperymentu rozpoczął obserwacje wzajemnego oddziaływania dwóch ułożonych równolegle przewodników podłączonych do prądu. Zmieniał bieguny, natężenie prądu i odległość. Stwierdził wpływ tych zmian na wzajemne oddziaływanie przewodników. Zależało ono wprost proporcjonalnie od natężenia prądu i długości przewodników, ale odwrotnie proporcjonalnie od odległości między nimi. Zauważył też, że przepływ prądu w jednakowym kierunku powoduje wzajemne przyciąganie przewodników, w odwrotnym – odpychanie. Tak stworzył pierwszy elektromagnes i odkrył prawa elektrodynamiki [1].

Ampère doszedł do wniosku, że pole magnetyczne wytworzone przez płynący przez przewodnik prąd jest wirowo ukierunkowane. Określił też zwrot wektora natężenia pola magnetycznego (H). Reguła ta do dziś w fizyce znana jest jako reguła Ampère'a lub reguła korkociągu.



Rycina 1. Reguła korkociągu: I – natężenie i kierunek prądu, H – kierunek i zwrot wektora natężenia magnetycznego

Ryc. autora tekstu.

Ampère operował pojęciem natężenia pola magnetycznego (H). Podał wzór pozwalający na jego obliczenie w danej odległości od przewodu (d):

$$H = \frac{I}{2\pi d} .$$

Indukcja magnetyczna (którą obecnie podaje się w jednostkach Tesli – T) w przypadku przewodnika prostoliniowego zależy nie tylko od natężenia prądu, który w nim płynie i odległości od przewodnika, lecz także od parametru przenikalności magnetycznej ośrodka. Dla próżni indukcja magnetyczna wynosi:

$$B = \frac{\mu_0 I}{2\pi d} ,$$

gdzie:

B – indukcja magnetyczna,

I – natężenie prądu,

d – odległość od przewodnika punktu, w którym obliczamy B ,

μ_0 – przenikalność magnetyczna próżni.

W oparciu o doświadczenie Ampère wyliczono wartości siły oddziałującej na każdy z odcinków równoległych do siebie przewodników o długości L , w których płyną odpowiednio prądy I_1, I_2 :

$$F = \frac{\mu_0 I_1 I_2 L}{2\pi d} .$$

Ampère zakładał, że właściwości magnetyczne powietrza, w którym dokonywał doświadczeń, są podobne do tych, istniejących w próżni, ale przewidywał też, że w innych ośrodkach może być różnie. Obecnie znana jest wartość przenikalności magnetycznej (μ) dla różnych ośrodków, dla których powyższy wzór trzeba zmodyfikować:

$$F = \frac{\mu_0 \mu I_1 I_2 L}{2\pi d} .$$

Michael Faraday (1791–1867) był synem ubożego, wędrownego kowala z okolic Londynu. Ubóstwo zdecydowało o wczesnym podjęciu przez niego pracy. W wieku 13 lat został przyjęty na pomocnika w księgarni. Dostęp do książek zagwarantował mu jednak możliwość wglądu w aktualny stan wiedzy i orientację w zakresie nieodkrytych praw natury. Michael był od dzieciństwa eksperymentatorem. Z czasu pracy w księgarni zachował się szereg jego szkiców z projektami doświadczeń. Skonstruował w tym czasie wiele nowatorskich urządzeń. Praca zapewniła mu także kontakt ze studentami, którzy pokazali mu drogę do uniwersyteckich bibliotek. Został technikiem w laboratorium chemicznym Royal Institution u Prof. Humprey'a Davy'ego. Wtedy napisał poradnik dla studentów chemii, opisał anestetyczne działanie eteru i podtlenku azotu. Pomimo pracy w laboratorium chemicznym, Faraday myślał o elektryczności i jej oddziaływaniu na otoczenie. Opisał zjawisko elektrolizy chemicznej, stworzył silnik elektryczny i dokonał wielu innych wynalazków. Przekonanie do eksperymentu oraz fakt, że był amatorem wytworzyły w jego dociekliwym umyśle cierpliwość, skromność i sceptycyzm metodologiczny. To sprawiało, że dostrzegał, jak nikt inny w tym czasie, ułomności warsztatowe i gotów był poprawiać wielokrotnie warunki doświadczenia. Doskonałość Faradaya rosła, wraz z nią jego sława i uznanie otoczenia. Został dyrektorem Royal Institution. W 1831 r. udokumentował zjawisko przeciwne do tych opisanych przez Ørsted i Ampère'a: przepływ prądu w przewodniku umieszczonym w zmiennym polu magnetycznym, czym dopełnił doświadczalne dane niezbędne do opisanego praw rządzących zjawiskami indukcji. Opis siły elektromo-

torycznej przez Ampère'a pozwolił Faraday'owi na sformułowanie praw rządzących przestrzenią, w której zmienne pola magnetyczne i elektryczne mogą się wzajemnie indukować, a ruch przewodnika lub magnesu może być przyczyną (lub skutkiem) przepływu prądu i zmian pola magnetycznego. Sformułował on prawo, które określa siłę elektromotoryczną indukcji, jako wynik zmian czasie (t) strumienia pola magnetycznego (ΦB), który oddziałuje na obwód z prądem:

$$F = - \frac{d\Phi B}{dt} .$$

Znak ujemny po jednej ze stron równania oznacza, że siła elektromotoryczna indukcji ma taki zwrot, że przeciwdziała przyczynie, która doprowadziła do jej powstania. Odwołując się w początkowych założeniach do praw Newtona, Faraday zakładał, że zwrot indukowanego pola elektrycznego będzie przeciwny, do tego, który to pole indukuje. Podał ogólny wzór:

$$\begin{array}{c} \rightarrow \quad \rightarrow \\ E_w = - E \\ \rightarrow \quad \rightarrow \end{array}$$

(E_w , E kolejno: natężenia indukowanego pola elektrycznego oraz pola powodującego indukcję).

Założenie było słuszne, co dało się udowodnić matematycznie i w oparciu o rozważenia kierunków i zwrotów prądu i indukcji. Wprowadzone przez siebie pojęcie strumienia indukcji elektromagnetycznej Faraday definiował wzorem

$$\Phi_B = B S$$

określając go, jako wynik oddziaływania indukcji magnetycznej (B) na określonej powierzchni zamkniętej przez ramkę przewodnika (S).

W przypadku n -krotnego uzwojenia cewki o długości (l), poddanej indukcji:

$$\Phi_B = \frac{\mu_0 \mu I S n}{l} ,$$

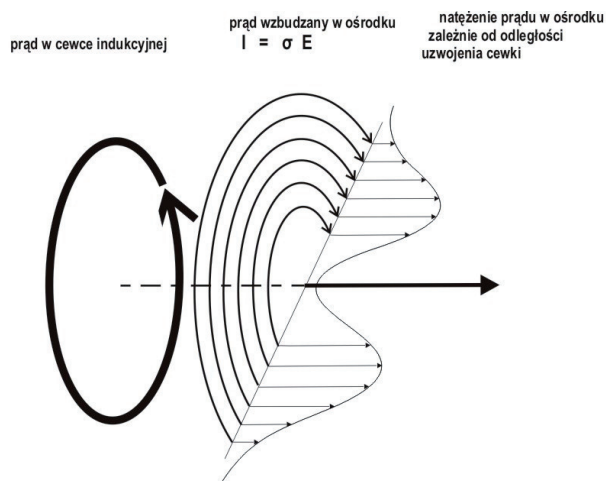
gdzie:
 $S = \Pi r^2$.

Powyższe dane, wraz ze wcześniejszym wzorem na siłę elektromotoryczną, pozwalają stwierdzić, że siła elektromotoryczna powstająca w przewodniku zależy wprost proporcjonalnie od natężenia prądu w cewie, przenikalności magnetycznej ośrodka, kwadratu promienia cewy indukcyjnej i liczby uzwojeń, ale odwrotnie proporcjonalnie od długości cewy i odległości określonej powierzchni od cewy. Wynika z tego, że skuteczne w zakresie wytwarzania strumienia pola magnetycznego będą cewy o większej średnicy i liczbie zwojów, ale względnie płaskie (o małej długości). Pomijając zjawiska indukcyjnych pól magnetycznych można przedstawić relacje pierwotnego i indukowanego prądu w środowisku o określonej przewodności elektrycznej w sposób przedstawiony na rycinie 2.

Michael Faraday niejednokrotnie stwierdzał, że większość biologicznych, życiowych procesów będzie można wyjaśnić w oparciu o zjawiska chemiczne i elektryczne [1, 2].

Prawa odkryte przez Ørsted, Ampère'a i Faradaya pozwoliły innym fizykom i biologom na sformułowanie zasad wzajemnej indukcji pól elektrycznych i magnetycznych, dotyczących materii nieożywionej oraz żywych tkanek.

Jacques-Arsène d'Arsonval (1851–1940), w przeciwności do poprzedników, pochodził ze starej hrabiowskiej rodziny. Ojcem chrzestnym jego babki był Napoleon Bonaparte, a dziadek i ojciec byli lekarzami. Otrzymał więc



Rycina 2.

E – natężenie pola elektrycznego,
 σ – przewodność elektryczna ośrodka,
 I – prąd wzbudzany w ośrodku.

Ryc. autora tekstu.

staranne wykształcenie klasyczne w liceum w Limoges, w Collège St.-Barbe, Université de Poitiers (gdzie zdobył tytuł magistra), wreszcie powrócił do Limoges, by zgodnie z tradycją rodzinną studiować medycynę i na koniec pogłębił wiedzę w Collège de France w Paryżu. Tam miał okazję uczyć się fizjologii i warsztatu naukowego od Claude Bernarda. Po uzyskaniu dyplomu lekarskiego asystował Charles-Eduardowi Brown-Sequardowi i poznawał zręby tworzącej się neurologii. W 1984 r. został profesorem i członkiem francuskiej Akademii Nauk. Poza nią należał do kilku stowarzyszeń technicznych i biologicznych. W swym laboratorium badał wpływ prądu na tkanki żywe. Udowodnił możliwość wzbudzenia i przewodzenia prądów w ciele ludzkim oraz ogrzania ciała zwierzęcia lub człowieka w zmiennym polu magnetycznym. Czynił też wysiłki, by zastosować nową metodę w leczeniu. d'Arsonval jako lekarz i biolog zdawał sobie dobrze sprawę, że właśnie układ nerwowy jest tkanką o małej oporności elektrycznej, czyli dużej konduktywności. Badał więc w polach elektrycznym i magnetycznym wypręparowane tkanki zwierząt i żywe zwierzęta. Przy użyciu zaprojektowanego przez siebie solenoidu, w którym mieścił się cały człowiek, stwierdził, że zmienne pole magnetyczne wywołuje u badanego wrażenia wzrokowe i zawroty głowy [3].

Jedenaście dni po d'Arsonvalu w angielskim Settle, we wielodzietnej rodzinie kwakrów, urodził się Silvanus Thompson (1851–1916). Zamierzał być nauczycielem i w wieku dziesiętnastu lat, po ukończeniu Quakers Training College of Pontefract uzyskał licencjat. Dalej jednak studiował chemią i fizykę w Royal School of Mines art South Kensington. Po otrzymaniu dyplomu uzyskał kolejno stypendia w Bristol University College i University of Heidelberg. W wieku 26 lat był już autorem wysoko ocenionych dwu prac naukowych dotyczących indukcji prądu. Ze względu na zdolności dydaktyczne i solidną wiedzę był zapraszany na wiele wykładów w fachowych i naukowych środowiskach. W 1897 r. został pierwszym przewodniczącym Brytyjskiego Institute of Radiology. Był przewodniczącym Institution of Electrical Engineers oraz członkiem innych technicznych towarzystw. Napisał wiele prac naukowych i popularnonaukowych na temat praktycznych zastosowań, elektryczności, elektromagnetyzmu, optyki [3]. W 1910 r. opublikował pracę: *A physiological effect of alternating magnetic field* [4], w której, podobnie jak d'Arsonval, opisuje wrażenia wzrokowe wywołane tym polem. Praca ta uznana jest za pierwszy dokładny i technicznie nienaganny opis TMS.

Patrick Anthony Merton (1920–2000) (ryc. 3) był synem pilota Royal Air Force z I wojny światowej i wnukiem niemieckiego malarza, który w Anglii zrobił karierę jako portrecista. Nazwisko Merton jednak dziedziczono po drugim mężu babki Patricka, Rosalie, żydowskim biznesmenie branży metalowej. Matka Patricka, Mary, była katoliczką, śpiewającą w chórze kościelnym. W rodzinie więc mieszały się wpływy katolickie, anglikańskie, żydowskie i niemieckie. Ciekawe spory nastąpiły w rodzinie przed chrztem Patricka, gdy z uwagi na zasługi wojenne ojca, arcybiskup zaproponował, by dokonać tego w Katedrze Westminsterskiej.



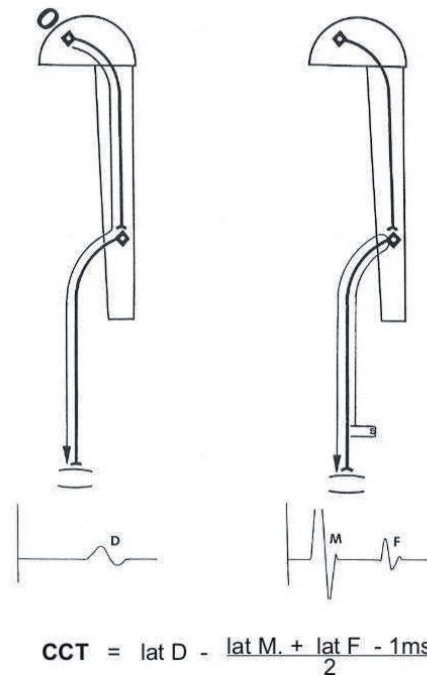
Rycina 3. Patrick A. Merton. Lata 80. XX-go w.

Ryc. autora tekstu.

Patrick skończył studia w 1942 r. w Cambridge, stał się specjalistą w fizjologii i udał się do Londynu, by ukończyć studia lekarskie w 1946 r. Kierowany jednak zamiłowaniem do nauki zajął się badaniami w Neurological Research Unit, Quinn Square London. W ramach współpracy naukowej z Neuroscience Department of the Karolinska Institute spędził 2 lata w Szwecji pracując z Ragnarem Granitem. Patrick łączył nie tylko karierę naukową cenionego fizjologa z praktyką w neurofizjologii klinicznej (choć uprawnienia MD uzyskał dopiero w 1982 r.), ale nie wyrzekł się odziedziczonych po matce zdolności muzycznych. Grał na pianinie i klawikordzie. Miał też zainteresowania przyrodnicze i historyczne. Pracował przez wiele lat w Cambridge, badając mechanizmy odruchów rdzeniowych, regulacji napięcia mięśni i ich męczliwości. W 1960 r. przeniósł się ponownie na Quinn's Square, gdzie rozpoczął owocną współpracę z inżynierem, specjalistą w radiolokacji radarowej z II wojny światowej H.B. Mortonem [5]. Poznał też grupę ludzi pracujących w klinice neurologii prowadzonej przez Charlsa Davida Marsdena w Kings College. Zainteresowani byli oni korowymi i podkorowymi mechanizmami regulacji czynności ruchowych oraz pobudliwości struktur mózgowych. Patrick Merton i Bert Morton opracowali elektryczny stymulator do drażnienia kory mózgowej przez nienaruszoną powierzchnię skóry głowy, by zapisać MEP. Opublikowali tę metodę w 1980 r. w *Nature* [6]. Drażnienie było skuteczne i precyzyjne, wadą był dyskomfort badanego.

Zgodnie z opisem Pattona i Ammassiana [7], którzy stwierdzili, że droga piramidowa u naczelnych w swoim centralnym odcinku jest nie tylko monosynaptyczna, lecz także ma składową polisynaptyczną, należało spodziewać się wyładowań MEP o różnych latencjach. Takie wyładowania „wczesne” (D)-direct i „późne” (I)-indirect, stwierdzono też po przeczaszkowym (elektrycznym, lub magnetycznym) drażnieniu kory człowieka.

Latencja D jest czasem przewodzenia w monosynaptycznych ścieżkach drogi piramidowej od kory ruchowej do mięśnia. Klasyczna elektroneurografia umożliwia ocenę przewodzenia w obwodowym odcinku ruchowych włókien nerwu w oparciu o latencję odpowiedzi prostej na drażnienie nerwu (M). Ocena przewodzenia w proksymalnym ich odcinku jest możliwa dzięki latencji odpowiedzi na drażnienie antydromowe (fala F). Powyższe dane sprawiły, że możliwe stało się obliczenie czasu przewodzenia bodźca w centralnym odcinku drogi ruchowej (CCT) – między korą ruchową a zgrubieniem w rdzeniu kręgowym (ryc. 4).



Rycina 4. Sposób obliczania CCT w oparciu o latencję fali F. 1 ms – zakładany czas potrzebny na pobudzenie synapsy (wg [8])

Alternatywą dla tej metody jest obliczanie CMCT w oparciu o drażnienie bodźcem magnetycznym okolic zgrubień rdzenia. Takie drażnienie jednak dotyczy korzeni, a nie ciała motoneuronu rdzeniowego, więc obliczony w ten sposób CMCT jest dłuższy, niż ten obliczony w oparciu o falę F.

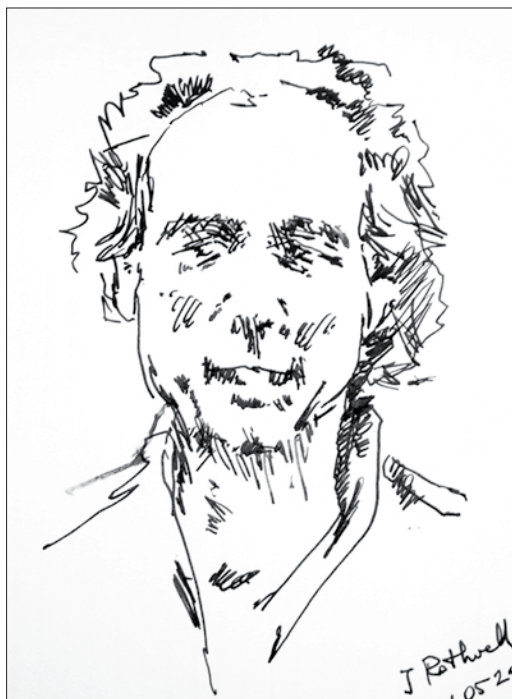
Zapis MEP bez jakiegokolwiek inwazji elektrodami powierzchniowymi umożliwia obiektywizację w przypadkach wątpliwych, czasem diagnostycznie trudnych, jakimi bywają reakcje konwersyjne z bezwładem kończyn [8].

Anthony T. Barker pochodzi z Leeds, gdzie urodził się w 1950 r. Po uzyskaniu dyplomu inżyniera w 1971 r. w University of Sheffield wybrał specjalizację inżynierii i elektroniki medycznej. W 1976 r. obronił pracę doktorską i podjął pracę w Royal Hallamshire Hospital, jednak pozostał na etacie uniwersyteckim jako wykładowca aż do 1999 r., kiedy otrzymał stanowisko associate professor. Jednocześnie został naukowym konsultantem klinicznej inżynierii w szpitalu. Jest laureatem wielu nagród oraz wielce cenionym wykładowcą, zapraszany na specjalistyczne spotkania dotyczące oddziaływania pola magnetycznego na żywe tkanki [9]. Od czasu, gdy Patrick Merton i Bert Morton w 1980 r. opi-

sali swą pracę o możliwościach stymulacji kory mózgu prądem elektrycznym przez nienaruszoną powierzchnię głowy człowieka, inżynierowie z Sheffield pracowali nad metodą takiej stymulacji zmiennym polem magnetycznym. Wreszcie, w 1985 r., Anthony Barker wraz z Rezą Jalinous'em, i Ianem Freeston'em opublikowali w czasopiśmie *Lancet* pracę, która jest jedną z najczęściej cytowanych, wśród doniesień z neurofizjologii klinicznej i doświadczalnej [10].

Konstruktorzy z Sheffield i innych ośrodków borykali się z wieloma ograniczeniami i trudnościami technicznymi, takimi jak na przykład chłodzenie cew, które przegrzewały się po kilku wyładowaniach. Spełniali też oczekiwania klinicystów, budując sprzęt zapewniający drażnienie symetryczne. Nastąpiło więc doskonalenie stymulatorów wyzwalających bodźce parowane, nieparowane, seryjne (rTMS) lub narastające z określoną dynamiką. Różnorodność wprowadzanych na rynek cew drażniących, zapewniających wytwarzanie pola magnetycznego spolaryzowanego lub symetrycznego, sięgającego głębiej, lub powierzchownie, dało kolejne możliwości wykorzystania sprzętu i stało się też tematem do jego porównań [11].

W ciągu 15 kolejnych lat ubiegłego wieku fascynacja nową metodą nie malała. Jej zalety w zakresie możliwości oceny różnych funkcji centralnego i obwodowego układu nerwowego zdecydowały o wejściu badania TMS do codziennej praktyki klinicznej oraz do zastosowania jej w badaniach podstawowych. Szczególną aktywność ujawniała międzynarodowa grupa badaczy i klinicystów zainspirowana przez C.D. Marsdena. Z grupy z nim pracującej w Kings College, jako etatowi, stypendialni i urzędowo nie związani, są: John Rothwell (ryc. 5), Mark Hallett, Paul Bedard, Giovanni Abbruzzese, Alberto Albanese, Jose Obeso, Philip Thompson, Brian Day, Fabrizio Stocchi, Alfredo Berardelli, Yves Agid, Teruhiko Kachi, Reiner Benecke [12]. Nazwiska te znane są z pionierskich publikacji na temat TMS. Ludzie ci są autorami większości prac opublikowanych w latach 80. i 90. dwudziestego wieku na temat stymulacji magnetycznej mózgu. Jak wspomniano, pochodzą oni z różnych ośrodków USA, Kanady, Włoch, Niemiec, Japonii, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii.



Rycina 5. John Rothwell. 102 Seminarium IBIB w Warszawie 11.05.2009 r.

Ryc. autora tekstu.

Kiedy Gandevia i Rothwell [13] opublikowali pracę o ułatwiającym wywołanie MEP wpływie samego planowania ruchu przez badanego, stało się oczywiste, jak ważne są: szczegółowy opis warunków badania i ograniczenie nawet najsubtelniejszych niepożądanych czynników zewnętrznych. Stała się też oczywista różnorodność wpływów na parametry MEP. Wpływy te mogą pochodzić z otoczenia lub ze struktur organizmu badanego i oddziałują na różnych poziomach przez pętle związane nie tylko z układem piramidowym. Mogą, jak udowodnili Gandevia i Rothwell, działać w korze – w fazie planowania ruchu, mogą pochodzić z układu pozapiramidowego lub oddziaływać na poziomie rdzenia, choćby przez wzajemne hamowanie i pobudzenie grup agonistycznych i antagonistycznych motoneuronów. Przy zapisie elektrodą powierzchniową porównanie amplitudy MEP z amplitudą M daje odpowiedź na pytanie: jaka część puli motoneuronów rdzeniowych zaopatrujących dany obszar mięśnia odpowiada na drażnienie korowe. Można więc ocenić funkcje kory i rdzenia w sytuacji zmiennej choroby, np. stwierdzeniem zanikowym bocznym (ALS). Wyniki takiej próby przedstawiono po zbadaniu grupy chorych z ALS [14]. Stwierdzono u nich statystycznie istotny wzrost względnej wartości amplitudy MEP (aMEP/aM x 100%). U wyłonionej z grupy chorych podgrupy osób z przewagą objawów uszkodzenia motoneuronu korowego wskaźnik (aMEP/aM x 100%) jednak zmniejszył się, w przeciwieństwie do szczególnego, w tej podgrupie chorych, wzrostu CCT. Takie wyniki można wiązać z utrudnionym pobudzeniem jądra ruchowego w rdzeniu przez uszkodzoną w swym górnym odcinku drogę piramidową.

Przykładem wpływu układu pozapiramidowego na MEP jest skrócenie jego latencji po stronie objawowej w przypadkach połowicznych zespołów parkinsonowskich. Autor niniejszego artykułu obliczał średnie wartości latencji MEP w mięśniach przywodziciela kciuka i odwodziciela palucha zmierzonej po stronie z objawami i po przeciwnej u jedenastu chorych z takim zespołem. Wykazano także skrócenie CCT przy badaniu mięśni po stronie obarczonej objawami. Wyniki przedstawiono podczas Second International Congress of Movement Disorders 1992 r. Podobne spostrzeżenia na temat zwiększonej pobudliwości na TMS u chorych na chorobę Parkinsona obserwowali też inni [15]. Prace z użyciem bodźców parowanych, seryjnych i warunkowanych innymi metodami wskazały mechanizm zmniejszonego hamowania kory ruchowej przez pętle z niższych poziomów [16] oraz zwiększony, zwłaszcza we wczesnym okresie choroby, pobudzający udział kory przedruchowej [17].

Liczne badania chorych z chorobą Parkinsona przy użyciu TMS, aplikowanego w różnych trybach, przyczyniły się po pierwsze – do opracowania nowych metod leczenia tej choroby – przez głębokie drażnienie mózgu, po drugie – dzięki nim oraz dzięki badaniom mapowania zgromadzone informacje na temat plastyczności układu nerwowego.

Neurofizjolodzy, spoza opisanej grupy, która zaczęła swe badania w Londynie w latach 80. XX wieku dołączyli i do chwili obecnej dołączają swoje prace z użyciem TMS w klinice i laboratorium doświadczalnym. Dokonywano jednocześnie doskonalenia metodycznego, dyskutując nad doбором parametrów i metodami pomiarów (przykładem mogą być tu prace Andrew Eisen'a z Vancouver General Hospital [18, 19]). Jedną z możliwych modyfikacji był zapis MEP z użyciem SF EMG, jak robił Erik Stalberg z Uniwersytetu w Uppsali [20].

Trzeba podkreślić różnorodność zagadnień, jakie były poruszane w doniesieniach klinicznych i doświadczalnych, w których metodą badawczą było TMS. Wykorzystanie MEP do obliczania czasu przewodzenia w centralnym odcinku drogi piramidowej jest tylko jedną z możliwości. Mapowanie funkcji (przydatne w ocenie skuteczności rehabilitacji jako monitorowanie zmian lokalizacji funkcji), ocena dyna-

miki choroby i skuteczności leczenia, badanie pobudliwości motoneuronów korowych i rdzeniowych, warunkowania tej pobudliwości (np. bodźcem poprzedzającym), czasowe wygaszanie funkcji, charakter okresu utajenia odpowiedzi na kolejne bodźce, modyfikacje odpowiedzi przez różne czynniki, ruchowe, czuciowe, wzrokowe, słuchowe, różnice międzygatunkowe, korelacje z innymi metodami badawczymi, są tylko częścią możliwości.

Od wielu lat TMS jest stosowana także w leczeniu. Można stwierdzić, że w tym zakresie jest kontynuacją dziewiętnastowiecznych wysiłków d'Arsonval'a. Skuteczne użycie rTMS w leczeniu lekoopornej depresji daje przykład szerokiej możliwości metody w terapii. Dynamicznie wzrastająca liczba doniesień na temat TMS i rTMS sięga ostatnio kilku tysięcy rocznie (podczas, gdy w ostatnim dziesięcioleciu XX w. wynosiła tylko około 250/rok) i coraz powszechniejszy użytek kliniczny sprawił, że zgromadzono informacje na temat bezpieczeństwa, określono przeciwwskazania i ewentualne skutki uboczne. Oczywiście przeciwwskazaniem jest obecność ciała obcego (o wysokiej przewodności

magnetycznej i niskiej oporności elektrycznej), klipsu, protezy, implantu usznego, następnym – obecność innego stimulatora we wnętrzu czaszki, w okolicy rdzenia lub serca. Takie obiekty na skutek siły elektromotorycznej, którą badali Ampère i Faraday, mogą ulec przemieszczeniu lub uszkodzeniu przez indukcję. Względny przeciwwskazaniem są napady padaczki, których wystąpienie jest mało prawdopodobne przy bodźcach pojedynczych, ale rośnie przy rTMS o wysokiej częstotliwości, po którym może też dojść do przejściowego podwyższenia poziomu TSH. Ból głowy jest dość częsty po badaniu, niezależnie od trybu drażnienia [21]. Wydaje się, że 30 lat obserwacji pozwala uznać MEP za metodę względnie bezpieczną i zgodzić się z przymiotnikiem „nieinwazyjna”, jaki często dodaje się przed jej nazwą.

Analizując przebieg powyżej opisanych wydarzeń, można z dużym prawdopodobieństwem przewidzieć, że wykorzystanie specjalnego sprzętu do indukcji pól elektrycznych i magnetycznych w ciele człowieka, znajdzie w przyszłości wiele kolejnych zastosowań.

Źródło finansowania: Praca sfinansowana ze środków własnych autora.

Konflikt interesów: Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Potamian B, Welsh JJ. *Makers of electricity*. Fordham University Press; 1909. EBook #45446 dostępna na <http://www.gutenberg.org/files/45446/45446-h/45446-h.htm>.
- <http://www.rigb.org/our-history/people> (biography of Michael Faraday).
- Krawczyk A, Łada-Tondyra E. The first experiments in magnetic stimulation – a history of discoveries within two parallel lives. *Acta Techn Jaurinensis* 2010; 3: 153–160.
- Thompson SP. A physiological effect of alternating magnetic field. *Proc R Soc Lond B* 1910; 82: 396–398.
- Rothwell J, Glynn I, Patrick Anthony Merton. 8 October 1920 – 13 June 2000. Elected FRS 1979. *Biogr Mem Fell R Soc* 2006; 52: 189–201.
- Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1985; 285: 227.
- Patton HD, Ammassian VE. Single-and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 1954; 17: 345–363.
- Bojakowski J. Magnetyczna stymulacja do oceny funkcji drogi korowo-rdzeniowej. *Neurol Neurochir Pol* 1996; 30(S): 151–164.
- Notka biograficzna: Trottier L. Featured Author: Anthony T. Barker dostępna na: http://www.scholarpedia.org/article/User:Anthony_T._Barker.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1(8437): 1106–1107.
- Jalinous R. Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8: 10–25.
- Quinn N, Rothwell J, Jenner P, Charles David Marsden. 15 April 1938 – 29 September 1998. *Biogr Mem Fell R Soc* 2012; 58: 203–228.
- Gandevia SC, Rothwell J. Knowledge of motor commands and the recruitment of human motoneurone. *Brain* 1987; 110: 1117–1130.
- Domżał-Stryga A, Bojakowski J. Ocena drogi korowo-rdzeniowej w SLA: badanie metodą przezczaszkowej stymulacji magnetycznej. *Neurol Neurochir Pol* 2001; 35(S1): 71–80.
- Trembley F, Trembley LE. Cortico-motor excitability of the lower limb representation: comparative study in Parkinson's disease and healthy controls. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 2006–2012.
- Pierrantozzi M, et al. Effect of apomorfine on cortical inhibition in Parkinson's disease patients: a transcranial magnetic stimulation study. *Exp Brain Res* 2001; 141: 52–62.
- Bahman, et al. Abnormal excitability of premotor-motor connections in Parkinson's disease. *Brain* 2004; 127: 2732–2746.
- Eisen A, Shtybel W. AAEM minimonograph # 35: clinical experience with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 1990; 13(Suppl.): 995–1011.
- Groppa S, Oliviero A, Eisen A, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN Committee. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 858–882.
- Rossini PM, Zarola F, Stalberg E, et al. Pre-movement facilitation of motor-evoked potentials in man during transcranial stimulation of the central motor pathways. *Brain Res* 1988; 458: 20–30.
- Rossi S, Hallet M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 2008–2039.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jacek Bojakowski
Klinika Neurologii WUM
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
Tel.: 22 599-28-76
E-mail: jaboj@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 18.09.2015 r.

Po recenzji: 26.10.2015 r.

Zaakceptowano do druku: 26.10.2015 r.